# イルミア皮下注 100mg シリンジ

## 2.7.3　臨床的有効性

サンファーマ株式会社

# 目次

目次 ……2
表一覧 ……3
図一覧 ……6
付録一覧 ……8
略語及び定義一覧 …… 12
2.7.3.1　背景及び概要 …… 13
2.7.3.1.1 臨床試験デザイン …… 13
2.7.3.1.2 有効性の解析 …… 20
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 …… 25
2.7.3.2.1 第 IIb 相試験（P05495 試験） …… 26
2.7.3.2.2 第 III 相試験（P010 試験） …… 51
2.7.3.2.3 第 III 相試験（P011 試験） …… 90
2.7.3.3　全試験をとおした結果の比較と解析……118
2.7.3.3.1 第 IIb 相及び第 III 相試験の併合解析……119
2.7.3.3.2 第 III 相試験の対象集団……121
2.7.3.3.3 すべての試験で得られた有効性の結果の比較……122
2.7.3.3.4 部分集団の比較 - Part 1（0～12 週） - プールしたデータ ……136
2.7.3.3.5 抗チルドラキズマブ抗体……142
2.7.3.4　推奨される用法・用量に関する臨床情報の解析……146
2.7.3.5　効果の持続性……147
2.7.3.6　考察……148
2.7.3.7　結論……148
2.7.3.8　付録……150

# 表一覧

表 2.7.3-1　有効性を評価する試験の概要 ..... 14
表 2.7.3-2　PASI 75 ノンレスポンダー及び PASI 75 レスポンダーに対する各投与群の用量（P05495 試験） ..... 27
表 2.7.3-3　Part 1，16 週の PASI 75 反応割合（FAS） ..... 28
表 2.7.3-4　Part 1，12 週の PASI 75 反応割合（FAS） ..... 30
表 2.7.3-5　Part 1，16 週の PGA（0,1）反応割合（FAS） ..... 32
表 2.7.3-6　Part 1，各時点での PASI 90 反応割合の解析（FAS） ..... 33
表 2.7.3-7　40 及び 52 週の PASI 90 反応割合の概要：16 週の PASI 75 達成状況別，及び Part 1 及び 2 での治療別（FAS） ..... 34
表 2.7.3-8　Part 1 の 12 及び 16 週における PASI スコアの平均変動割合の解析（FAS） ..... 35
表 2.7.3-9　Part 1 のベースラインから 16 週までの PASI の変動割合の概要：16 週の PASI 75 レスポンダー，ノンレスポンダー別（FAS） ..... 36
表 2.7.3-10　Part 2，52 週までの PASI 反応割合の概要：16 週の PASI 75 達成状況別，及び Part 1 と 2 での治療別（FAS） ..... 38
表 2.7.3-11　Part 3，来院ごとの PASI 75 反応割合の概要：16 週の PASI 75 達成状況別，Part 1 及び 2 での治療別（FAS- Part 1 及び 2 を完了した被験者） ..... 42
表 2.7.3-12　40 及び 52 週の PGA（0,1）反応割合の概要: 16 週の PASI 75 達成状況別，Part 1 及び 2 での治療別（FAS） ..... 45
表 2.7.3-13　Part 1 におけるベースラインから 16 週までの DLQI の平均変化量の解析（FAS） ..... 46
表 2.7.3-14　Part 1，12 週の PASI 75 反応割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS） ..... 54
表 2.7.3-15　Part 1，12 週までに少なくとも 2 グレード改善した PGA（0,1）反応割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS） ..... 55
表 2.7.3-16　Part 1，12 週の PASI 90 反応割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS） ..... 56
表 2.7.3-17　Part 1，12 週の PASI 100 反応割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS） ..... 57
表 2.7.3-18　Part 1 及び 2 における SF-36 のドメインスコアの推移（FAS） ..... 74
表 2.7.3-19　Part 3，SF-36 ドメインスコアの推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS） ..... 76
表 2.7.3-20　Part 1 及び 2 における EQ-5D スコアの推移（FAS） ..... 77
表 2.7.3-21　Part 1 と 2 における EQ-5D 個別スコアの推移（FAS） ..... 78
表 2.7.3-22　Part 3，EQ-5D スコアの推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割付られ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS） ..... 79
表 2.7.3-23　Part 3，EQ-5D 不安／抑鬱スコアの推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割付られ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS） ..... 80
表 2.7.3-24　Part 1，12 週の PASI 75 反応割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS） ..... 93
表 2.7.3-25　Part 1 で 12 週の PGA（0,1）反応割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS） ..... 94
表 2.7.3-26　12 週（Part 1）の PASI 90 反応割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS） ..... 95

表 2.7.3-27　Part 1，12 週の PASI 75 反応割合：エタネルセプトとの比較（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）……96
表 2.7.3-28　28 週の PASI 75 反応割合：Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，エタネルセプト群に割り付けた被験者（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）……97
表 2.7.3-29　12 週の PGA（0,1）反応割合：エタネルセプト群との比較（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）……98
表 2.7.3-30　28 週の PGA（0,1）反応割合：Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，エタネルセプト群に割り付けた被験者の比較（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）……98
表 2.7.3-31　Part 1，12 週の PASI 100 反応割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）……99
表 2.7.3-32　Part 3 における PASI 75，PASI 90，PASI 100 の反応割合の推移：Part 1 でエタネルセプト群に割り付けた被験者（FAS）……108
表 2.7.3-33　被験者の内訳：第 IIb 相及び第 III 相試験（ベース期間）で無作為化した全被験者……120
表 2.7.3-34　第 III 相試験で 52 週（P010 試験，P011 試験）及び 64 週（P010 試験）の PASI 反応割合と，ベースラインからの PASI スコア平均変動割合：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）……128
表 2.7.3-35　第 III 相試験で 52 週（P010 試験，P011 試験）及び 64 週（P010 試験）の PASI 反応割合と，ベースラインからの PASI スコア平均変動割合：Part 1（0～12 週）でプラセボ群に割り付けられその後チルドラキズマブ 100 又は 200 mg に切り替えた被験者（FAS）……129
表 2.7.3-36　第 III 相試験で 52 週（P010 試験，P011 試験）と 64 週（P010 試験）での PGA（0,1）反応割合：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg に割り付けられ，28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）……130
表 2.7.3-37　第 III 相試験の 52 週（P010，P011 試験）と 64 週（P010 試験）の PGA（0,1）反応割合：Part 1（0～12 週）でプラセボ群に割り付けられ，その後チルドラキズマブ 100 又は 200 mg に切り替えた被験者（FAS）……131
表 2.7.3-38　第 III 相試験（P010 試験，P011 試験）で 12 週と 28 週（Part 1 と 2）に DLQI（0,1）反応割合（FAS）……132
表 2.7.3-39　Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，28 週に PASI 75 レスポンダーであり，DLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者（FAS）……133

表 2.7.3.J-1　Part 1 及び 2 の割付（日本人集団及び全被験者集団）……48
表 2.7.3.J-2　PASI 75 反応割合（日本人集団及び全被験者集団）……49
表 2.7.3.J-3　16 週の PGA（0,1）反応割合（日本人集団と全被験者集団）……50
表 2.7.3.J-4　Part 3，再発割合：28 週に PASI 75 レスポンダーで，Part3 でも PASI 75 レスポンダーとなった被験者（FAS）……63
表 2.7.3.J-5　12 週の PASI 75 反応割合と PGA（0,1）反応割合（Part 1）：日本人被験者（FAS）……81
表 2.7.3.J-6　12 週の PASI 90 及び 100 反応割合（Part 1）：日本人被験者（FAS）……82
表 2.7.3.J-7　関節症性乾癬被験者における ACR 反応割合（Part 1）：日本人被験者（FAS）……82
表 2.7.3.J-8　関節症性乾癬被験者の HAQ スコア（Part 1）：日本人被験者（FAS）……83
表 2.7.3.J-9　関節症性乾癬被験者の PGAP（Part 1）：日本人被験者（FAS）……83

表 2.7.3.J-10　関節症性乾癬被験者における ACR 反応割合（Part 2）：日本人被験者（FAS）……84
表 2.7.3.J-11　関節症性乾癬被験者について Part 3 における ACR 反応割合：PASI 75 レスポンダー，日本人被験者（FAS）……84
表 2.7.3.J-12　関節症性乾癬被験者について Part 3 における ACR 反応割合：再発した被験者，日本人被験者（FAS）……85
表 2.7.3.J-13　関節症性乾癬被験者について Part 3 における ACR 反応割合： PASI 部分レスポンダー，日本人被験者（FAS）……85
表 2.7.3.J-14　関節症性乾癬被験者について Part 3 における ACR 反応割合：Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者，日本人被験者（FAS）……85
表 2.7.3.J-15　関節症性乾癬被験者について Part 2 における HAQ スコア ：日本人被験者（FAS）……86
表 2.7.3.J-16　関節症性乾癬被験者について Part 3 における HAQ スコア：PASI 75 レスポンダー，日本人被験者（FAS）……86
表 2.7.3.J-17　関節症性乾癬被験者について Part 3 における HAQ スコア：再発した被験者，日本人被験者（FAS）……87
表 2.7.3.J-18　関節症性乾癬被験者について Part 3 における HAQ スコア：PASI 部分レスポンダー，日本人被験者（FAS）……87
表 2.7.3.J-19　関節症性乾癬被験者について Part 3 における HAQ スコア：Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者，日本人被験者（FAS）……87
表 2.7.3.J-20　関節症性乾癬被験者について Part 2 における PGAP：日本人被験者（FAS）……88
表 2.7.3.J-21　関節症性乾癬被験者について Part 3 における PGAP：PASI 75 レスポンダー，日本人被験者（FAS）……88
表 2.7.3.J-22　関節症性乾癬被験者について Part 3 における PGAP：再発した被験者，日本人被験者（FAS）……88
表 2.7.3.J-23　関節症性乾癬被験者について Part 3 における PGAP：PASI 部分レスポンダー，日本人被験者（FAS）……89
表 2.7.3.J-24　関節症性乾癬被験者について Part 3 における PGAP：Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者，日本人被験者（FAS）……89

# 図一覧

図 2.7.3-1　P05495 試験の治験デザイン ..... 15
図 2.7.3-2　P010 試験のデザインの概要 ..... 17
図 2.7.3-3　P011 試験のデザインの概要 ..... 19
図 2.7.3-4　P010 試験で行った多重性の調整 ..... 23
図 2.7.3-5　P011 試験で行った多重性の調整 ..... 25
図 2.7.3-6　P05495 試験のデザイン ..... 27
図 2.7.3-7　Part 1，16 週までの PASI 75 反応割合（FAS） ..... 37
図 2.7.3-8　Part 2，PASI 75 反応割合：16 週の PASI 75 レスポンダー（FAS） ..... 40
図 2.7.3-9　P010 試験のデザイン ..... 53
図 2.7.3-10　Part 1 と 2 における PASI 75 反応割合の推移（FAS） ..... 57
図 2.7.3-11　Part 1 と 2 における PASI 90 反応割合の推移（FAS） ..... 58
図 2.7.3-12　Part 1 と 2 における PASI 100 反応割合の推移（FAS） ..... 59
図 2.7.3-13　Part 3，PASI 75 反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，28 週時に PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS） ..... 60
図 2.7.3-14　Part 3，PASI 90 反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS） ..... 61
図 2.7.3-15　Part 3，PASI 100 反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS） ..... 61
図 2.7.3-16　Part 3，PASI 75 反応割合の推移：Part 1 でプラセボ群に割り付けられた被験者（FAS） ..... 64
図 2.7.3-17　Part 1 及び 2 での PASI スコアのベースラインからの平均変動割合の推移（FAS） ..... 65
図 2.7.3-18　Part 3，PASI スコアのベースラインからの平均変動割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS） ..... 66
図 2.7.3-19　Part 1 及び 2 の PGA（0,1）反応割合の推移（FAS） ..... 67
図 2.7.3-20　Part 3，PGA（0,1）反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS） ..... 68
図 2.7.3-21　Part 1 と 2 における DLQI（0,1）反応割合の推移（FAS） ..... 69
図 2.7.3-22　Part 3，DLQI（0,1）反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS） ..... 70
図 2.7.3-23　P011 試験のデザイン ..... 92
図 2.7.3-24　Part 1 と 2 における PASI 75 反応割合の推移（FAS） ..... 100
図 2.7.3-25　Part 1 と 2 における PASI 90 反応割合の推移（FAS） ..... 101
図 2.7.3-26　Part 1 と 2 における PASI 100 反応割合の推移（FAS） ..... 102
図 2.7.3-27　Part 3 での PASI 75 反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなった被験者（FAS） ..... 103
図 2.7.3-28　Part 3 での PASI 90 反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなった被験者（FAS） ..... 104
図 2.7.3-29　Part 3 での PASI 100 反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなった被験者（FAS） ..... 104
図 2.7.3-30　Part 3 における PASI 75 反応割合の推移：Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者（FAS） ..... 106

図 2.7.3-31　Part 3 における PASI 90 反応割合の推移：Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者（FAS）……106
図 2.7.3-32　Part 3 における PASI 100 反応割合の推移：Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者（FAS）……107
図 2.7.3-33　ベースラインからの PASI スコアの平均変動割合の推移（Part 1，2，FAS）……109
図 2.7.3-34　Part 3 における，ベースラインからの PASI スコアの平均変動割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付け，PASI 75 レスポンダーとなった被験者（FAS）……110
図 2.7.3-35　Part 3 の PGA（0,1）反応割合：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなった被験者（FAS）……112
図 2.7.3-36　Part 1 と 2 における DLQI（0,1）反応割合の推移（FAS）……113
図 2.7.3-37　Part 3 における DLQI（0,1）反応割合の推移： Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に無作為化し，PASI 75 レスポンダーとなった被験者（FAS）…114
図 2.7.3-38　PASI75 反応割合の推移 - 第 III 相試験：28 週間の実薬投与による有効性データのプール（FAS，観察データのみ）……123
図 2.7.3-39　PASI 90 反応割合の推移 - 第 III 相試験：28 週間の実薬投与による有効性データのプール（FAS，観察データのみ）……124
図 2.7.3-40　PASI 100 反応割合の推移 - 第 III 相試験：28 週間の実薬投与による有効性のデータのプール（FAS，観察データのみ）……125
図 2.7.3-41　PGA（0,1）反応割合の推移 - 第 III 相試験： 28 週間の実薬投与による有効性のデータのプール（FAS，観察データのみ）……126
図 2.7.3-42　12 週の PASI 75 反応割合の差，部分集団別の点推定と 95%信頼区間，チルドラキズマブ 200 mg とプラセボの比較（第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性データのプール。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした）……140
図 2.7.3-43　12 週の PASI 75 反応割合の差，部分集団別の点推定と 95%信頼区間，チルドラキズマブ 100 mg とプラセボの比較（第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性データのプール。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした）……141
図 2.7.3-44　第 IIb 相及び第 III 相試験で 200 mg を投与した被験者の間で ADA が 12 週までの PASI スコア改善割合に与えた影響，ADA カテゴリー別……143
図 2.7.3-45　第 IIb 相及び第 III 相試験のチルドラキズマブ 200 mg を投与した被験者間で ADA が試験終了時までの PASI スコア改善割合に与えた影響，ADA カテゴリー別……145

## 付録一覧

付録 2.7.3-1　P010 試験と P011 試験：尋常性乾癬の成人患者に投与した場合の 28 週の有効性 ..... 150
付録 2.7.3-2　P05495 試験：16 週（Part 1）の用量別 ADA ステータス，抗体価，NAb ..... 151
付録 2.7.3-3　P05495 試験：治験終了時の用量別 ADA ステータス，抗体価，NAb ..... 152
付録 2.7.3-4　第 IIb 相試験 16 週の PASI 評価項目：投与中陽性と陰性（未確定を含む）の効果の比較 ..... 154
付録 2.7.3-5　第 IIb 相試験 16 週の PGA（0,1）反応割合：投与中陽性と陰性（未確定を含む）の効果の比較 ..... 156
付録 2.7.3-6　P010 試験：12 週（Part 1）の PASI 75 反応割合，部分集団別（FAS 欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計） ..... 157
付録 2.7.3-7　P010 試験：12 週（Part 1）の PGA（0,1）反応割合，部分集団別（FAS　欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計） ..... 159
付録 2.7.3-8　P011 試験：12 週（Part 1）の PASI 75 反応割合，部分集団別（FAS 欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計） ..... 161
付録 2.7.3-9　P011 試験：12 週（Part 1）の PGA（0,1）反応割合，部分集団別（FAS 欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計） ..... 164
付録 2.7.3-10　第 II 相試験，第 III 相試験：無作為化した全被験者の特性 ..... 167
付録 2.7.3-11　第 III 相試験試験：無作為化した全被験者の特性 ..... 171
付録 2.7.3-12　評価項目反応割合の推移（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，観察データのみ） ..... 175
付録 2.7.3-13　PASI 75 反応割合の推移（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，観察データのみ） ..... 176
付録 2.7.3-14　PASI 90 反応割合の推移（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，観察データのみ） ..... 177
付録 2.7.3-15　PASI 100 反応割合の推移（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，観察データのみ） ..... 178
付録 2.7.3-16　12 週に PASI 75 を達成していた被験者の解析（第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール， FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計） ..... 179
付録 2.7.3-17　12 週に PASI 75 を達成していた被験者の解析（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール， FAS，worst-case scenario imputation 法） ..... 180
付録 2.7.3-18　12 週に PASI 90 を達成していた被験者の解析（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール， FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計） ..... 181
付録 2.7.3-19　12 週に PASI 100 を達成していた被験者の解析（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール， FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計） ..... 182
付録 2.7.3-20　12 週に PGA（0,1）を達成していた被験者の解析（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール， FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計） ..... 183
付録 2.7.3-21　PGA（0,1）反応割合の推移（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，観察データのみ） ..... 184
付録 2.7.3-22　評価項目反応割合の推移（第 III 相試験：28 週間の実薬投与による有効性のデータプール，FAS，観察データのみ） ..... 185

付録 2.7.3-23　評価項目反応割合の推移（第 III 相試験：部分レスポンダーで増量した被験者における有効性のデータプール，FAS，観察データのみ）.....186
付録 2.7.3-24　52 週に PASI 75 を達成していた被験者の解析（第 III 相試験：部分レスポンダーで増量した被験者における有効性のデータプール， FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）.....187
付録 2.7.3-25　52 週に PASI 90 を達成していた被験者の解析（第 III 相試験：部分レスポンダーで増量した被験者における有効性のデータプール， FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）.....188
付録 2.7.3-26　52 週に PASI 100 を達成していた被験者の解析（第 III 相試験：部分レスポンダーで増量した被験者における有効性のデータプール， FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）.....189
付録 2.7.3-27　52 週に PGA（0,1）を達成していた被験者の解析（第 III 相試験：PASI 部分レスポンダーで増量した被験者における有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）.....190
付録 2.7.3-28　第 III 相試験（P010，P011）の 40 週，52 週の DLQI（0,1）反応割合：Part 1 で MK-3222 100 mg 又は 200 mg に無作為化し，28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）.....191
付録 2.7.3-29　第 III 相試験（P010 と P011），40 週と 52 週の DLQI（0,1）反応割合：Part 1 で MK-3222 100 mg 又は 200 mg に無作為化し PASI 部分レスポンダーであった被験者（FAS）.....192
付録 2.7.3-30　第 III 相試験（P010，P011），40 週と 52 週の DLQI（0,1）反応割合：Part 1 でプラセボに無作為化した被験者 （FAS）.....193
付録 2.7.3-31　第 III 相試験（P010，P011），12 週と 28 週（Par 1 と 2）で DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合（FAS）.....194
付録 2.7.3-32　第 III 相試験（P010，P011），40 週と 52 週で DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合：Part 1 で MK-3222 100 mg 又は 200 mg に無作為化し PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）.....195
付録 2.7.3-33　第 III 相試験（P010，P011），40 週と 52 週（Part 3）で DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合：MK-3222 100 mg 又は 200 mg に無作為化し PASI 部分レスポンダーであった被験者（FAS）.....196
付録 2.7.3-34　第 III 相試験（P010，P011），40 週と 52 週（Part 3）で DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合：Part 1 でプラセボに無作為化した被験者（FAS）.....197
付録 2.7.3-35　12 週に PASI 75 を達成していた被験者の解析，部分集団別（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）.....198
付録 2.7.3-36　12 週に PGA（0,1）を達成していた被験者の解析，部分集団別 （第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）.....203
付録 2.7.3-37　12 週に PASI 90 を達成していた被験者の解析，部分集団別 （第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）.....209
付録 2.7.3-38　12 週に PASI 100 を達成していた被験者の解析，部分集団別（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）.....215
付録 2.7.3-39　12 週に PGA（0,1）であった被験者の点推定値と 95%信頼区間，部分集団別：チルドラキズマブ 100mg を投与した被験者とプラセボを投与した被験者の比較（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール， 欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）.....221

付録 2.7.3-40　12 週に PGA（0,1）であった被験者の点推定値と 95%信頼区間，部分集団別：チルドラキズマブ 200 mg を投与した被験者とプラセボを投与した被験者の比較 （第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール， 欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）.....222
付録 2.7.3-41　12 週の PASI 90 反応割合の点推定値と 95%信頼区間，部分集団別： MK-3222 100 mg を投与した被験者とプラセボを投与した被験者の比較 （第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計） .....223
付録 2.7.3-42　12 週の PASI 90 反応割合の点推定値と 95%信頼区間，部分集団別： MK-3222 200 mg を投与した被験者とプラセボを投与した被験者の比較 （第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計） .....224
付録 2.7.3-43　12 週の PASI 100 反応割合の点推定値と 95%信頼区間，部分集団別： MK-3222 100 mg を投与した被験者とプラセボを投与した被験者の比較 （第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計） .....225
付録 2.7.3-44　12 週の PASI 100 反応割合の点推定値と 95%信頼区間，部分集団別： MK-3222 200 mg を投与した被験者とプラセボを投与した被験者の比較，部分集団別（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計） .....226
付録 2.7.3-45　評価項目反応割合の推移，体重部分集団別（90 kg 以下，90 kg 超） （第 III 相試験：PASI 部分レスポンダーで増量した被験者における有効性のデータプール，FAS，観察データのみ） .....227
付録 2.7.3-46　第 IIb 相及び第 III 相試験で，ADA が 12 週の有効性評価項目に与えた影響，ADA カテゴリー別.....228
付録 2.7.3-47　第 IIb 相及び第 III 相試験で，ADA が 12 週までの PASI スコア改善割合に与えた影響，ADA カテゴリー別：チルドラキズマブ 100 mg を投与した被験者 ...230
付録 2.7.3-48　第 IIb 相及び第 III 相試験で，ADA が 12 週の PASI スコア改善割合に与えた影響， ADA カテゴリー別：チルドラキズマブ 100 mg を投与した被験者と 200 mg を投与した被験者 .....231
付録 2.7.3-49　第 IIb 相及び第 III 相試験で，ADA が試験全体の PASI スコア改善割合に与えた影響，ADA カテゴリー別：チルドラキズマブ 100 mg を投与した被験者 .....232
付録 2.7.3-50　第 IIb 相及び第 III 相試験で，ADA が 52 週の PASI スコア改善割合に与えた影響， ADA カテゴリー別：チルドラキズマブ 100 mg を投与した被験者と 200 mg を投与した被験者 .....233
付録 2.7.3-51　第 IIb 相及び第 III 相試験で，ADA が 52 週の有効性に与えた影響，ADA カテゴリー別：チルドラキズマブ 100 mg を継続した被験者と 200 mg を継続した被験者.....234
付録 2.7.3-52　P010 試験:Proportion of Subjects With a PASI 75, PASI90, and PASI100 Response Over Time（Full Analysis Set - Extension）Extension Study.....236
付録 2.7.3-53　P010 試験: Proportion of Subjects With PASI50 Response Over Time - PASI50 Responders at Week 64（Full Analysis Set - Extension）Extension Study .....238
付録 2.7.3-54　P010 試験: Proportion of Subjects With PASI 75 Response Over Time - PASI 75 Responders at Week 64（Full Analysis Set - Extension）Extension Study .....240
付録 2.7.3-55　P010 試験: Proportion of Subjects With PASI90 Response Over Time - PASI90 Responders at Week 64（Full Analysis Set - Extension）Extension Study .....242
付録 2.7.3-56　P010 試験: Proportion of Subjects With PASI100 Response Over Time – PASI100 Responders at Week 64（Full Analysis Set - Extension）Extension Study .....244

付録 2.7.3-57　P010 試験: Proportion of Subjects With a PASI 75, PASI90, and PASI100 Response Over Time: Subjects Who Self-Inject at Extension Week 36（Full Analysis Set - Extension）Extension Study ..... 246
付録 2.7.3-58　P010 試験: Proportion of Subjects With a PASI 75, PASI90, and PASI100 Response Over Time: Subjects Who Did Not Self-Inject at Extension Week 36（Full Analysis Set - Extension）Extension Study ..... 248
付録 2.7.3-59　P010 試験: Proportion of Subjects With PGA Score of Clear or Minimal, With at Least 2 Grade Reduction From Baseline Over Time （Full Analysis Set - Extension）Extension Study ..... 250
付録 2.7.3-60　P010 試験: Proportion of Subjects With PGA Score of Clear or Minimal, With at Least 2 Grade Reduction From Baseline Over Time: Subjects Who Self-Inject at Extension Week 36（Full Analysis Set - Extension）Extension Study ..... 252
付録 2.7.3-61　P010 試験: Proportion of Subjects With PGA Score of Clear or Minimal, With at Least 2 Grade Reduction From Baseline Over Time: Subjects Who Did Not Self-Inject at Extension Week 36（Full Analysis Set - Extension）Extension Study ..... 254
付録 2.7.3-62　P011 試験: Proportion of Subjects With a PASI 75, PASI90, and PASI100 Response Over Time（Full Analysis Set）Extension Study ..... 256
付録 2.7.3-63　P011 試験: Proportion of Subjects With a PASI 75, PASI90, and PASI100 Response Over Time（Full Analysis Set）Extension Study ..... 258
付録 2.7.3-64　P011 試験: Proportion of Subjects With a PASI 75, PASI90, and PASI100 Response Over Time: Subjects Who Did Not Self-Inject at Week 52（Full Analysis Set）Extension Study ..... 260
付録 2.7.3-65　P011 試験: Proportion of Subjects With PASI50 Response Over Time - PASI50 Responders at Week 52（Full Analysis Set）Extension Study ..... 262
付録 2.7.3-66　P011 試験: Proportion of Subjects With PASI 75 Response Over Time - PASI 75 Responders at Week 52（Full Analysis Set）Extension Study ..... 264
付録 2.7.3-67　P011 試験: Proportion of Subjects With PASI90 Response Over Time - PASI90 Responders at Week 52（Full Analysis Set）Extension Study ..... 266
付録 2.7.3-68　P011 試験: Proportion of Subjects With PASI100 Response Over Time - PASI100 Responders at Week 52（Full Analysis Set）Extension Study ..... 268
付録 2.7.3-69　P011 試験: Proportion of Subjects With PGA Score of Clear or Minimal, With at Least 2 Grade Reduction From Baseline Over Time（Full Analysis Set）Extension Study ..... 270
付録 2.7.3-70　P011 試験: Proportion of Subjects With PGA Score of Clear or Minimal, With at Least 2 Grade Reduction From Baseline Over Time: Subjects Who Self-Inject at Week 52（Full Analysis Set）Extension Study ..... 272
付録 2.7.3-71　P011 試験: Proportion of Subjects With PGA Score of Clear or Minimal, With at Least 2 Grade Reduction From Baseline Over Time: Subjects Who Did Not Self-Inject at Week 52（Full Analysis Set）Extension Study ..... 274

# 略語及び定義一覧

| 略語/用語 | 定義 |
|---|---|
| ACR | 米国リウマチ学会 |
| ADA | 抗チルドラキズマブ抗体 |
| BSA | 体表面積に占める病変部位の割合 |
| CI | 信頼区間 |
| CHMP | 欧州医薬品庁のヒト用医薬品委員会（Committee for Medical Products for Human Use） |
| cLDA | 制約付き経時データ解析 |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel |
| DLQI | 皮膚科学的生活の質指数 |
| EMA | 欧州医薬品庁 |
| E-R | 曝露量-反応 |
| EU | 欧州 |
| FAS | 最大の解析対象集団 |
| EQ-5D | European Quality of Life - 5 Dimensions |
| GCP | 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 |
| HAQ | 健康状態質問票 |
| hCRP | 高感度 C 反応性タンパク |
| IGAD | Investigator Global Assessment of Disease |
| ITT | 治療意図の原理による解析 |
| IWRS | Web 登録システム（Interactive Web Response System） |
| LOCF | Last-observation-carried forward |
| NAb | 中和抗体 |
| NP | ノンレスポンダー（Non Responder） |
| PASI | 乾癬面積及び重症度指標 |
| PASI 50 | PASI スコアのベースラインから 50%以上の改善 |
| PASI 75 | PASI スコアのベースラインから 75%以上の改善 |
| PASI 90 | PASI スコアのベースラインから 90%以上の改善 |
| PASI 100 | PASI スコアのベースラインから 100%の改善 |
| PFS | プレフィルドシリンジ |
| PGA | 医師による全般的評価 |
| PGA（0,1） 反応割合 | PGA スコアの「なし」又は「ほとんど症状なし」を達成した被験者の割合 |
| PGAD | Patient Global Assessment of Disease |
| PGAP | 患者による疼痛度の全般的評価 |
| PK-PD | 薬物動態-薬力学 |
| PP | 治験実施計画書に適合した解析対象集団 |
| PR | 部分レスポンダー（Partial Responder） |
| R | レスポンダー（Responder） |
| SD | 標準偏差値 |
| SF-36 | Short Form（36 項目）健康調査票 |
| TNF | 腫瘍壊死因子 |
| TNFα | 腫瘍壊死因子 α |
| QOL | Quality of Life |
| VAS | Visual Analog Scale |

## 2.7.3.1　背景及び概要

### 2.7.3.1.1　臨床試験デザイン

第 IIb 相及び第 III 相試験は，それぞれ 1 試験（P05495 試験）及び 2 試験（P010 及び P011 試験）の合計 3 試験を行った。第 III 相試験の 2 試験はベース試験と延長試験で構成されている。ベース期間は完了したが延長試験を現在も継続している（20[redacted] 年 [redacted] 月）。ピボタル試験である第 III 相試験（P010 及び P011 試験）は，Special Protocol Assessment で米国食品医薬品局から得た助言，及び CHMP の科学的助言に基づいてデザインした。

これらの臨床試験は，成人（18 歳以上）の中等症から重症の慢性尋常性乾癬であり光線療法又は全身療法が適応となる患者を対象とする無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験である。第 IIb 相試験では乾癬面積及び重症度指標（PASI）のベースラインから 75%以上の改善（PASI 75 反応割合）に基づき，チルドラキズマブの最適な皮下投与レジメンを検討した。第 III 相試験では PASI 75 反応割合及び医師による全般的評価（PGA）スコアが「なし」（0）又は「ほとんど症状なし」（1）になった被験者の割合［（PGA（0,1）反応割合）］に基づき，チルドラキズマブの有効性をプラセボ及び／又は実薬対照と比較した。第 IIb 相及び第 III 相試験をとおして合計 2,217 例を無作為化し，このうち 2,214 例に治験薬を投与した。チルドラキズマブ群に割り付けた被験者は合計 1,547 例（用量は 5，25，100，及び 200 mg），プラセボ群は 357 例，実薬対照（エタネルセプト）群は 313 例であった。第 IIb 相試験は 2.7.3.1.1.1 項，第 III 相試験は 2.7.3.1.1.3 項及び 2.7.3.1.1.4 項に詳細を記載した。

全体としてチルドラキズマブの有効性は主要評価項目及び副次的評価項目［PASI スコアのベースラインから 75/90/100%以上の改善（PASI 75/90/100 反応割合）又は PGA（0,1）反応割合］に基づいて評価した。第 IIb 相試験では主要評価項目である PASI 75 反応割合を 16 週に評価した。2 つの第 III 相試験では，主要評価項目を PASI 75 反応割合及び PGA（0,1）反応割合として 12 週に評価した。主要評価項目についてはプラセボ群と比較し，主な副次的評価項目は 12 週と 28 週に評価し，プラセボ及びエタネルセプト群と比較した。

CHMP の助言に基づき，64 週間（P010 試験）と 52 週間（P011 試験）のベース試験を行い，効果の持続性及び投与中止後の疾患のリバウンドを評価した。

尋常性乾癬は慢性疾患であるため，EMA ガイドラインに従い，中等症から重症の疾患が QOL に与える悪影響及び 1 年を超える長期的安全性データも収集した。慢性疾患では効果の持続性が重要であるため，ベース試験の 52 と 64 週間にわたって有効性評価項目［PASI 反応割合及び PGA（0,1）反応割合］により長期的な効果を評価し，さらに，延長試験は承認取得まで治験を継続する計画である。

**表 2.7.3-1　有効性を評価する試験の概要**

| 試験番号<br>評価/参考 | 被験者 | デザイン | 主要評価項目 | 被験者数 | 進捗 |
|---|---|---|---|---|---|
| **PhaseIIb Trial** | | | | | |
| P05495<br>（P003）<br>評価 | 中等症から重症の尋常性乾癬患者 | 無作為化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検，用量探索試験 | 中等症から重症の慢性尋常性乾癬を対象として，16 週の PASI 75 反応割合に基づきチルドラキズマブの至適用法・用量を検討する。<br>チルドラキズマブの複数用量の安全性及び忍容性を評価する。 | チルドラキズマブ 5 mg: 42 例<br>チルドラキズマブ 25 mg: 92 例<br>チルドラキズマブ 100 mg: 89 例<br>チルドラキズマブ 200 mg: 86 例<br>プラセボ: 46 例<br>計: 355 例 | 完了 |
| **Phase III Trials** | | | | | |
| P010<br>評価* | 中等症から重症の尋常性乾癬患者 | 無作為化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検試験，及び長期安全性延長試験 | 中等症から重症の慢性尋常性乾癬を対象として，12 週の PASI 75 反応割合及び PGA(0,1) 反応割合に基づき，チルドラキズマブの有効性をプラセボとの比較により評価する。<br>チルドラキズマブを投与した際の 12 週の安全性及び忍容性をプラセボと比較検討する。 | チルドラキズマブ 100 mg: 309 例<br>チルドラキズマブ 200 mg: 308 例<br>プラセボ: 155 例<br>計: 772 例 | ベース試験は完了<br>長期安全性延長試験を継続中 |
| P011<br>評価* | 中等症から重症の尋常性乾癬患者 | 無作為化，実薬／プラセボ対照，並行群間，二重盲検試験，及び長期安全性延長試験 | 中等症から重症の慢性尋常性乾癬を対象として，12 週の PASI 75 反応割合及び PGA(0,1) 反応割合に基づき，チルドラキズマブの有効性をプラセボとの比較により評価する。<br>チルドラキズマブを投与した際の 12 週の安全性及び忍容性をプラセボと比較検討する。 | チルドラキズマブ 100 mg: 307 例<br>チルドラキズマブ 200 mg: 314 例<br>エタネルセプト: 313 例<br>プラセボ: 156 例<br>計: 1090 例 | ベース試験は完了<br>長期安全性延長試験を継続中 |

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

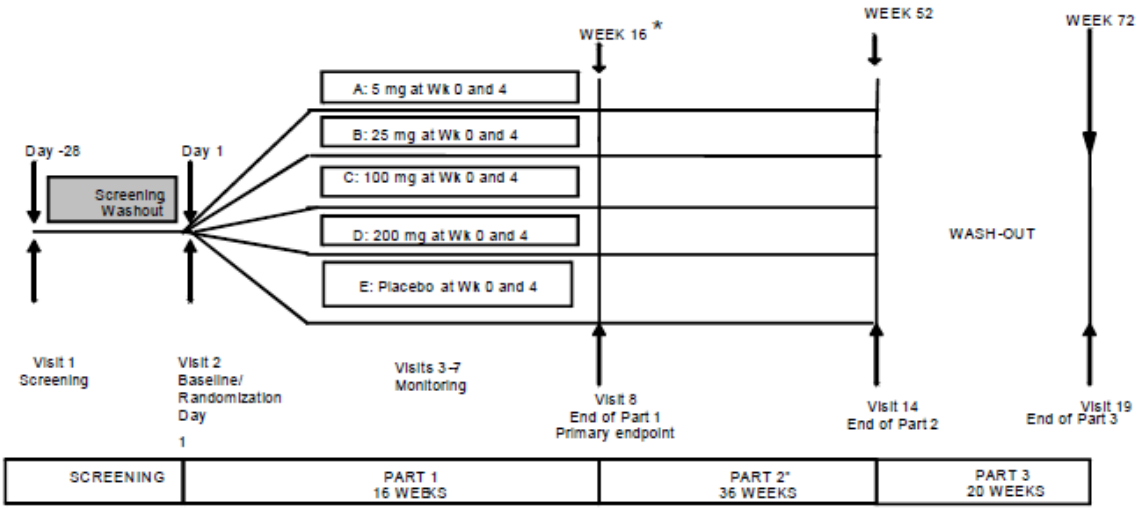
[Source: 5.3.5.1: p003] [Source: 5.3.5.1: p010] [Source: 5.3.5.1: p011]

#### 2.7.3.1.1.1　第 IIb 相試験（P05495）のデザイン（評価資料）

本治験は中等症から重症の尋常性乾癬患者に対する治療として，チルドラキズマブの複数用量の有効性をプラセボと比較する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，用量設定，多施設共同，国際共同治験であった。本治験は医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）に従って実施し，Part 1，2，及び 3 の 3 部で構成された。Part 1（0～16 週）は，最適な投与レジメンを評価するための 16 週間の二重盲検プラセボ対照期間，Part 2（16～52 週）は，効果を維持するための最適な投与レジメンを評価する 36 週間の二重盲検期間，そして Part 3（52～72 週）は，20 週間のウォッシュアウト期間とした [図 2.7.3-1]。

Part 1，2，及び 3 全体で 19 回来院し，この間の有効性と安全性を評価した。Part 1 で適格な被験者を，チルドラキズマブ 5，25，100，及び 200 mg 群，ならびにプラセボ群の 5 投与群に 1:2:2:2:1 の比で無作為に割り付けた。治験薬は初回及び 4 週，その後 12 週間毎に 52 週まで皮下投与した。16 週に改善の程度に基づいて投与量を調整した。Part 2 では 12 週間毎に 1 回治験薬を投与した。Part 3 では 52 週の投与終了後，72 週まで追跡調査した。

**図 2.7.3-1　　P05495 試験の治験デザイン**




* For Part 2, RESPONDERS continue on assigned arm or are re-randomized at Week 16. NONRESPONDERS adjust dose.

有効性は，全被験者の PASI，皮膚科学的生活の質指数（DLQI）などに基づいて評価した。改善の程度に基づいて再割付することなど，治験の詳細は 2.7.3.2.1 項に記載した。

本治験は 2010 年 10 月 29 日から 2012 年 10 月 24 日に行い，合計 355 例を無作為に割り付けた [表 2.7.3-1，5.3.5.1: p003]。

#### 2.7.3.1.1.2　第 IIb 相試験で使用した投与レジメンの根拠

用量反応関係に基づき維持期間（Part 2）に被験者を再度 5 投与群に無作為に割り付けた。16 週に改善の程度に基づいて用量を調節した。5 又は 25 mg 群で「レスポンダー」（PASI75 達成：PASI75 レスポンダー）には同用量を継続し，プラセボ群の PASI 75 レスポンダーには，16 週からチルドラキズマブ 25 mg を投与した。100 又は 200 mg 群で 16 週の PASI75 レスポンダーは，同用量の継続あるいは減量（100 mg→25 mg，200 mg→100 mg）に 1：1 の比で再度割り付け，効果の持続性を評価した。一方，Part 1 でプラセボ群又はチルドラキズマブ 5 又は 25 mg 群に割り付けられ，「ノンレスポンダー」（PASI 75 未達成：PASI 75 ノンレスポンダー）の被験者は，チルドラキズマブ 100 mg 投与に切り替え，100 mg の PASI 75 ノンレスポンダーは用量を 200 mg に増量

した。Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群に割付られ PASI 75 ノンレスポンダーは同じ用量を継続した。

本治験における投与レジメンは最大有効用量に達しない 5 mg を含めて，有効用量の範囲の推定を目的として設定した。これらの用量は，P05661 試験（健康成人を対象とする単回静脈内投与試験）及び P05776 試験（健康成人を対象とする単回皮下投与試験） から得た暫定的な薬物動態（PK）のモデリング，P05382 試験（乾癬患者を対象とする反復静脈内投与試験）から得た PK／薬力学（PD）の結果，並びに乾癬患者を対象とする抗インターロイキン（IL）-12/23 p40 薬の PK-PD に関して公表されたデータ（Zhou, 2010）に基づいて設定した [2.7.2.3.6.1 項]。このシミュレーションモデルにもとづいて，5 から 200 mg の範囲で皮下投与することにより，最小から最大の PASI 改善範囲に関するデータが得られ，治療に適切な曝露量を検討できると考えた [5.3.5.3-15]。

用量反応のモデリングとシミュレーションに基づき，25 mg 以上の用量で最大反応が達成できる可能性が高いと推定された。さらに，平均消失半減期（23 日），以前の試験結果及び PK-PD モデリングとシミュレーションに基づき，投与は初回，4 週に行い，その後 52 週まで 12 週間に 1 回投与することとした。P05382 試験（Kopp, 2015）では，0.05，0.1，0.5 mg/kg を長い間隔（0，8，12 週）で投与したところ効果の発現が遅く，3 及び 10 mg/kg を短い投与間隔（0，4，8 週）で投与したところ，効果発現が早まった。この結果から，4 週での負荷投与が適切と考えられ，その後 12 週間に 1 回投与すれば，多くの被験者で有効性を維持できる血清中トラフレベルを達成できると考えた。一方，投与期間を 12 週間以上あけると，必要な血清中トラフレベルを維持できないと予測した [5.3.5.3-14]。

非臨床毒性試験成績も参照して第 IIb 相試験の投与レジメンが設定された。サルにチルドラキズマブ 140 mg/kg を 2 週間に 1 回，3 ヵ月にわたって反復静脈内投与したところ，毒性学的所見はみとめられなかった。投与の根拠の詳細は 2.7.2.3.6.1 項に記述した。

#### 2.7.3.1.1.3　第 III 相試験（P010 試験）のデザイン（評価資料）

P010 試験は中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象にチルドラキズマブ皮下投与の有効性，安全性／忍容性を評価した無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設，国際共同治験であり，GCP に準拠して実施した。P010 試験は，ベース試験，延長試験，フォローアップ／ウォッシュアウト期間で構成された。本モジュールは，ベース試験，ベース試験を中止した被験者，ベース試験を完了したが長期的な安全性を評価する延長試験に参加しなかった被験者（被験者の意思による不参加，又は適格ではない）のフォローアップ期間のデータに基づいて作成した。延長試験は現在も継続している（20■年■月）。

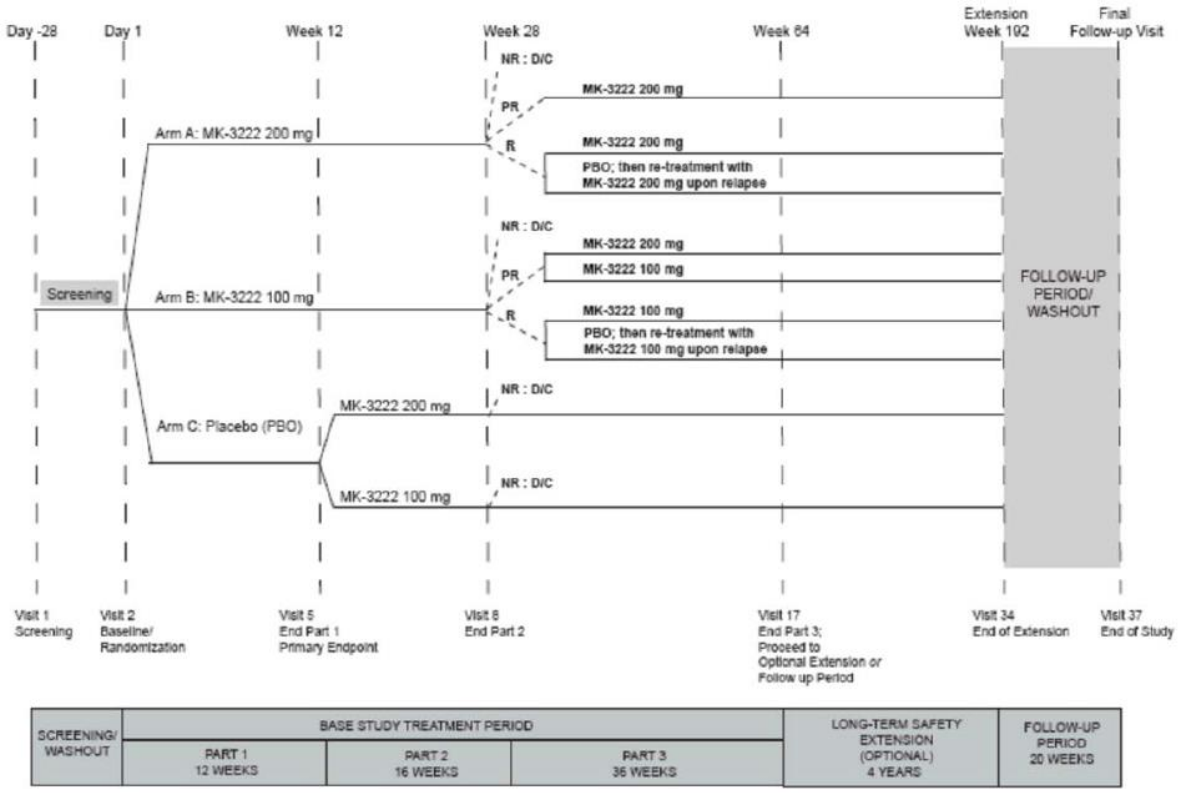
ベース試験は Part 1，2，及び 3 から構成される。Part 1（0～12 週）は 12 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間，Part 2（12～28 週）は 16 週間の二重盲検投与期間，Part 3（28～64 週）はチルドラキズマブの長期的な有効性と安全性／忍容性を評価する 36 週の投与期間である [図 2.7.3-2]。

Part 1，2，及び 3 全体で 17 回来院し，この間の有効性と安全性を評価した。Part 1 で適格な被験者をチルドラキズマブ 200 mg 群，100 mg 群及びプラセボ群の 3 投与群に 2：2：1 の比で無作為に割り付けた。Part 1 では，初回と 4 週に治験薬を皮下投与した。12 週までの PASI 反応割合と PGA（0,1）反応割合を全被験者で評価し，DLQI データを収集した。Part 1 でプラセボ群に割り付けられた被験者は 12 週にチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に 1：1 の比で再度割り付けられて Part 2 を開始した。Part 1 でチルドラキズマブ群に割付られた被験者にはプラセボを投与して盲検性を維持した。28 週まで定期的に評価し，Part 2 の終了する 28 週に有効性（PASI と PGA）を全被験者で評価し，PASI 50 反応割合を達成できなかった被験者はノンレスポンダーとして治験を終了した。PASI 50 反応割合を達成した被験者は Part 3 に進み，Part 1 でチルドラキズマブに割り付けられた被験者は PASI 改善の程度に応じて投与量とレジメンを変更した。Part 3（28～64 週）では，4 週間に 1 回の来院時に有効性（PASI と PGA）を全被験者で評価し，PASI 部分レスポンダー（28 週に PASI 50 以上 PASI 75 未満）は症状の改善を，PASI 75 レスポンダー（28 週に PASI 75 以上）は有効性の持続を，チルドラキズマブからプラセボに切り替えた PASI 75 レスポンダー

は反応／改善の持続性を評価し，疾患が再発又はリバウンドした被験者の割合を評価した。PASI を達成した程度に基づいて再割付した被験者の詳細は 2.7.3.2.2 項に記載した。

Part 1，2，及び 3 を早期に終了した被験者は，早期終了時の来院検査を行い，安全性／忍容性，PK，抗チルドラキズマブ抗体（ADA）反応をモニタリングするための 20 週間のフォローアップを実施した。これらの被験者は治験薬投与を継続せず，長期的安全性を評価する延長試験にも参加できなかった。

**図 2.7.3-2　　P010 試験のデザインの概要**




NR were subjects who achieved <50% improvement in PASI response from baseline. At Week 28, NR were discountiuned.
PR were subjects who achieved ≥50% but <75% improvement in PASI response from baseline.
R were subjects who achieved ≥75% improvement in PASI response from baseline.
D/C=discontinuation; NR=non-responders; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PR=partial responders; R=responders.
The study is extended till drug approval.
[Source: 5.3.5.1: p010: Figure 9-1]

有効性評価項目について（12 週の 2 つの主要評価項目及び 64 週までの種々の時点での副次的評価項目など），チルドラキズマブ群とプラセボ群を比較した。P010 試験では有効性評価として，PASI，DLQI について，28 週までは全被験者，64 週までは治験を継続した被験者を評価した。有効性の主要評価項目である PASI 75 反応割合と PGA（0,1）反応割合，ADA は 12 週に評価した。関節症性乾癬患者（日本のみ）は，12，16，28，40，64 週の各時点で，健康状態質問票（HAQ）及び患者による疼痛度の全般的評価（PGAP）［ビジュアルアナログスケール（VAS）］のベースラインからの変化，並びに米国リウマチ学会（ACR）の 20%，50%，及び 70 改善基準を評価し，関節症性乾癬に対する有効性を評価した。

国際共同治験の外挿可能性を検討するために，主要評価項目［12 週の PASI 75 反応割合と PGA（0,1）反応割合］に基づいて，日本人集団と全集団の間で有効性成績の一貫性を検討した。ベース試験は 2012 年 12 月 10 日から 2015 年 10 月 28 日（ベース試験の最後の被験者の最終来院日）に行い，合計 772 例を登録した [表 2.7.3-1，5.3.5.1: p010]。

506 例の患者が登録された延長試験では長期的な安全性を評価した。この延長試験はプロトコールを変更して現在も継続中である（20■年■月時点）。この延長試験では，ベース試験の Part 3 終了時の用量（チルドラキズマブ 200 又は 100 mg）を 12 週間に 1 回投与している。延長試験を早期に終了した被験者は早期終了時の来院検査を行い，20 週間のフォローアップ期間へ移行した。延長試験中も有効性，安全性／忍容性，PK，ADA を評価した。

#### 2.7.3.1.1.4　第 III 相試験（P011）のデザイン（評価資料）

P011 試験は中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象にチルドラキズマブ皮下投与の有効性，安全性／忍容性を評価する無作為化，二重盲検，実薬／プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験であり，GCP に準拠して実施した。P011 試験は，ベース試験，延長試験，フォローアップ／ウォッシュアウト期間で構成された。本モジュールは，ベース試験のデータ及びベース試験を中止した被験者又はベース試験を完了したが長期的な安全性を評価する延長試験に参加しなかった被験者（被験者の意思による不参加，又は適格ではない）のフォローアップ期間のデータに基づいて作成した。延長試験は現在も継続している。

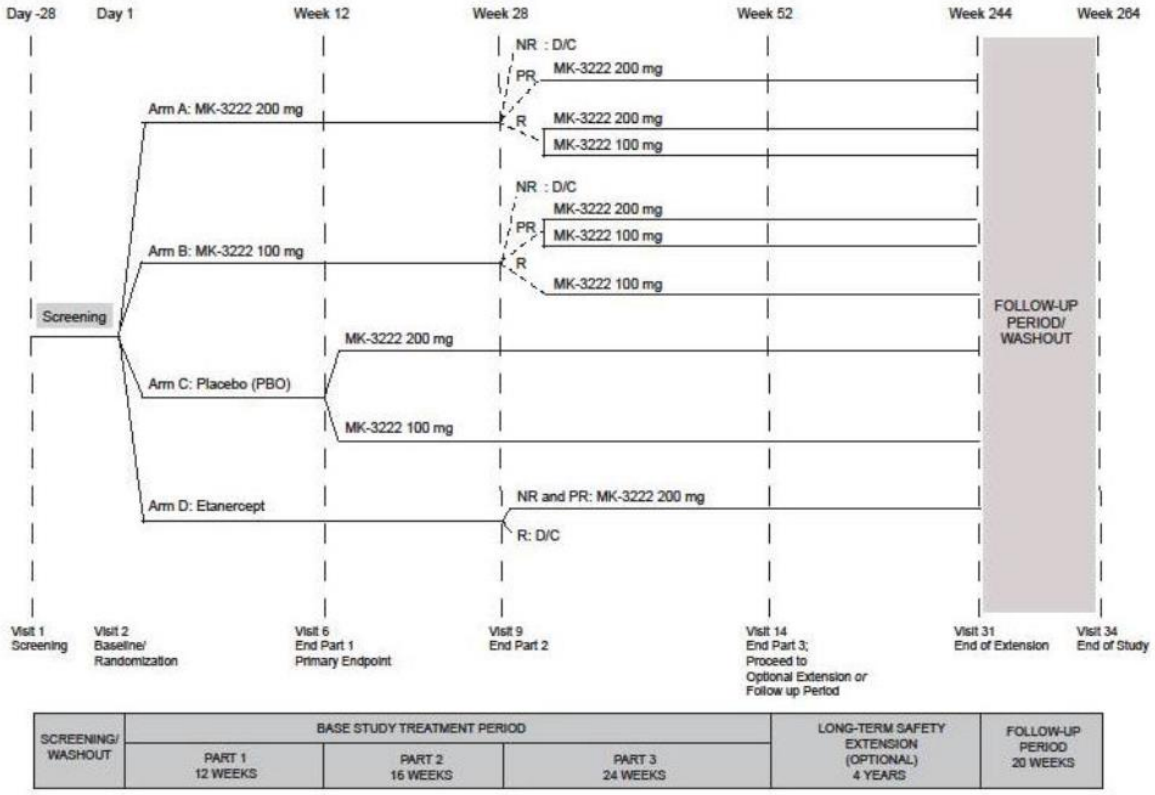
この第 III 相試験ではチルドラキズマブ群とプラセボ群，及び国際的に現在の標準的な治療の 1 つであるエタネルセプト群を比較した。エタネルセプトは，欧州，米国及びその他の地域（日本を除く）で，中等症から重症の尋常性乾癬の治療薬として承認されている。

ベース試験は Part 1，2，及び 3 の 3 部から構成される。Part 1（0～12 週）は 12 週間の二重盲検実薬及びプラセボ対照期間，Part 2（12～28 週）は 16 週間の二重盲検期間，Part 3（28～52 週）はチルドラキズマブの長期的な有効性と安全性／忍容性を評価する 24 週間であった [図 2.7.3-3]。

Part 1，2，及び 3 全体で 14 回来院し，この間の有効性と安全性を評価した。Part 1 で適格な被験者をチルドラキズマブ 200 mg 群，100 mg 群，プラセボ群，エタネルセプト群の 4 投与群に 2：2：1：2 の比で無作為に割り付けた。Part 1（0～12 週）では，チルドラキズマブは初回と 4 週に皮下投与，エタネルセプト（50 mg）は 1 週間に 2 回皮下投与し，有効性は 4 週間に 1 回評価した。Part 2（12～28 週）では，Part 1 でエタネルセプト群であった被験者は 12 週と 16 週にチルドラキズマブのプラセボ，ならびにエタネルセプトを 1 週間に 1 回自己投与し，Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，プラセボ群のいずれかに無作為化された被験者は，エタネルセプトのプラセボを 1 週間に 1 回自己投与した。Part 2 の 28 週に有効性（PASI と PGA）を評価した後，治療効果に応じて異なる投与群に再割付した後 Part 3 に進んだ。Part 3（28～52 週）では，32，36，40，46，52 週の各時点で有効性（PASI と PGA）を評価し，有効性評価に応じてチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群のいずれかに再び無作為に割り付けた。Part 3 で再び無作為に割り付けた被験者の詳細は 2.7.3.2.3 項に記載した。

Part 3 完了時は，チルドラキズマブの長期的な安全性／忍容性を評価する延長試験に適格とされた被験者は被験者の自由意思で延長試験に参加可能とした。Part 1，2，及び 3 を早期に終了した被験者は早期終了時の来院検査を行い，安全性／忍容性，PK，ADA をモニタリングするための 20 週間のフォローアップを実施した。これらの被験者は延長試験に再び参加できなかった。

**図 2.7.3-3　　P011 試験のデザインの概要**




Non-responders（NR）were subjects who achieved <50% improvement in PASI response from baseline. At Week 28, non responders from Arms A and B were discountiuned. Partial responders（PR）were subjects who achieved ≥50% but <75% improvement in PASI response from baseline. Responders（R）were subjects who achieved ≥75% improvement in PASI response from baseline.

D/C=discontinuation; PASI=Psoriasis Area and Severity Index.

The study is extended till the drug approval.

[Source: 5.3.5.1: p011: 16.1.1.1]

全被験者の PASI，PGA，DLQI などに基づいて有効性を評価した。P010 試験と同様に P011 試験でも 2 つの主要評価項目［PASI 75 反応割合と PGA（0,1）反応割合］を 12 週に評価した。有効性評価項目について（12 週の 2 つの主要評価項目及び 52 週までのさまざまな時点での副次的評価項目など），チルドラキズマブ群とプラセボ群を比較した。チルドラキズマブとエタネルセプトの比較は 28 週まで行った。

ベース試験は 2013 年 2 月 12 日から 2015 年 9 月 28 日（ベース試験の最後の被験者の最終来院日）に行い，合計 1,090 例を登録した [表 2.7.3-1，5.3.5.1: p011]。

長期的な安全性を評価する延長試験は現在も継続している（20■年■月時点）。現在，ベース試験の Part 3 を完了し，延長試験に登録した被験者は 200 又は 100 mg を 12 週間に 1 回投与している。延長試験を早期に終了した被験者は早期終了時の来院検査を行い，20 週間のフォローアップを実施した。延長試験中も有効性，安全性／忍容性，PK，ADA を評価した。

#### 2.7.3.1.1.5　第 III 相試験で使用した投与レジメンの根拠

2 つの第 III 相試験（P010 及び P011 試験）では，チルドラキズマブ 2 用量（100 及び 200 mg）をプラセボと比較した。さらに P011 試験では，チルドラキズマブ 2 用量をエタネルセプト（Enbrel®）とも比較した。

チルドラキズマブの投与量は第 IIb 相試験の用量探索試験である P05495 試験の主要評価項目の曝露量-反応（E-R）モデルに基づいて選択した。P05495 試験では [5.3.5.1: p003]，チルドラキズマブの 4 投与レジメン（5，25，100，及び 200 mg：いずれも初回と 4 週に皮下投与し，その後 52 週まで 12 週間に 1 回皮下投与）をプラセボ群と比較した。チルドラキズマブの各用量群とプラセボ群の PASI 75 反応割合，又は PGA（0,1）反応割合の差は統計的に有意であり，検討した用量範囲で用量反応性を示した。PASI 75 反応割合と PGA（0,1）反応割合について，5 及び 25 mg の有効性は低く，100 及び 200 mg は最大の有効性を示した。この結果から，第 III 相試験で用いるチルドラキズマブの用量は 100 及び 200 mg が適切と考えられた。

第 IIb 相試験では，PK-PD モデリングを用いて PASI 反応の推移を検討した。この結果，PASI 75 反応割合は 100 mg が E-R 関係のプラトーに近いことが明らかとなった。16 週の 100 及び 200 mg の有効性の差は，PASI 75 反応割合は 2%以下，PASI 90 反応割合は 2～6%の間と推定され [5.3.5.3-14]，この 2 用量を第 III 相試験で検討した。

P011 試験ではエタネルセプトを実薬対照として選択した。エタネルセプトは多くの国で承認されている生物製剤であり，中等症から重症の尋常性乾癬を適応として 10 年以上使用されている（日本では乾癬については承認されていない）。エタネルセプトの投与法（1 週間に 2 回 50 mg の皮下投与を 3 ヵ月／12 週間継続し，その後 1 週間に 1 回 50 mg を投与）は，エタネルセプトの臨床試験の結果及び添付文書に基づいて選択した。これらの試験の PASI 75 反応割合は，12 週間投与は 49%以下，28 週間投与は 50%以下であった（Leonardi, 2003，Papp, 2005，Griffiths, 2010）。

### 2.7.3.1.2　有効性の解析

#### 2.7.3.1.2.1　第 IIb 相試験（P05495 試験）での有効性の解析

##### 2.7.3.1.2.1.1　解析対象集団の定義

P05495 試験では最大の解析対象集団（FAS）を有効性データの解析対象集団とした [5.3.5.1: p003]。FAS の定義は Part 1 で治験薬を 1 回以上投与し，ベースライン後の有効性測定値が 1 つ以上得られている全被験者とした。

Part 2（16～52 週）の FAS は Part 2 に進み，Part 2 で治験薬を 1 回以上投与し，有効性評価項目を 1 つ以上測定している全被験者とした。

Part 3（52～72 週）の FAS は Part 3 に進み，Part 3 で有効性評価項目を 1 つ以上測定している全被験者とした。

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PP）を対象に，主要評価項目と主な副次的評価項目の解析を行った。事前に設定した基準に基づいて臨床的に重大な逸脱がある被験者を除外した。このような逸脱は，開鍵前に特定し，文書化した。除外した主な理由は，不十分な有効性データ，併用禁止薬の使用などであった。

##### 2.7.3.1.2.1.2　有効性評価

###### 2.7.3.1.2.1.2.1　主要評価項目

- 16 週の PASI 75 反応割合

###### 2.7.3.1.2.1.2.2　主な副次的評価項目

- 12 週の PASI 75 反応割合
- 16 週の PGA（0,1）反応割合

#### 2.7.3.1.2.1.2.3　その他の副次的評価項目

- 12，16，40，及び 52 週の PASI 90 反応割合
- 個別の被験者が PASI 75 反応割合を達成するまでの日数
- 12，16，40，及び 52 週の PASI 100 反応割合
- それぞれの来院時の PASI 75 反応割合（2～72 週）
- 12，40，52，及び 72 週の PGA（0,1）反応割合
- 12，16，40，及び 52 週の PASI 50 反応割合
- 16，52，及び 72 週の DLQI スコア 0 又は 1 反応割合［DLQI（0,1）］
- ADA 及び中和抗体（NAb）の発現割合
- 16 週の PASI 75 レスポンダーについて，52 週の PASI 75 達成状況
- 52 週の PASI 75 レスポンダーについて，再発までの時間。再発はベースラインからの改善が 50%を超えて減少したことと定義する。
- PASI スコアのベースラインから 12 週，ベースラインから 16 週までの平均変化量
- DLQI のベースラインから 16 週までの平均変化量

本治験では有効性の副次的評価項目も評価した。詳細は P05495 試験 [5.3.5.1: p003] に記載した。

#### 2.7.3.1.2.1.2.4　探索的評価項目

本治験では有効性の探索的項目を評価した。詳細は P05495 試験 [5.3.5.1: p003] に記載した。

#### 2.7.3.1.2.1.3　統計解析

FAS は全ての有効性評価項目の主要な解析集団とした。Part 1 の主要評価項目及び主な副次的評価項目について PP を対象に解析した。

Part 1 における有効性の主要評価項目（16 週の PASI 75 反応割合）の解析では，ベースラインの体重（≤ 90 kg, > 90 kg）及び乾癬に対する生物製剤の治療歴（あり，なし）について層別化し，Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を実施した。16 週までに効果なし又は効果の消失により治験薬投与を中止した被験者，及び 16 週までに併用禁止薬を使用した被験者は，16 週に PASI 75 ノンレスポンダーと判断した。16 週の PASI スコアが不明の被験者は，ベースライン後の 16 週の直前に得られた PASI スコアに基づいて解析した。

主な副次的評価項目である 12 週の PASI 75 反応割合，及び 16 週の PGA（0,1）反応割合は，主要評価項目と同様に CMH 検定を用いて評価した。

多重性を調整するために，主な副次的評価項目の検定は主要評価項目で統計学的な有意差（$p < 0.05$）が見られた場合にのみ段階的に行った。主要評価項目について，まずチルドラキズマブ 200 mg 群とプラセボ群を比較し，次いで 100 mg 群とプラセボ群，25 mg 群とプラセボ群，5 mg 群とプラセボ群を比較した。5，25，及び 100 mg 群の比較は，その前の比較で統計学的な有意差（$p < 0.05$）が見られた場合のみ行った。主な副次的評価項目について主要評価項目と同様に最高用量から開始し，2 つの主な副次的評価項目を連続して評価した。まず 12 週の PASI 75 反応割合を評価し，有意差（$p < 0.05$）が見られた場合に 16 週の PGA（0,1）反応割合を評価した。

16 週における PASI 75 レスポンダーの 52 週（Part 2 終了時）の PASI 75 反応割合，特にチルドラキズマブ 200 又は 100 mg に再度無作為に割り付けた被験者の PASI 75 反応割合を要約し，$\chi$ 二乗検定で比較した。差の P 値と 95%信頼区間（CI）を提示した。52 週までに効果なし又は効果消失のため治験薬投与を中止した被験者，及び Part 2 の間に併用禁止薬を使用した被験者は，52 週の PASI 75 ノンレスポンダーとした。52 週の PASI スコアが不明の被験者は，Part 2 で 52 週の直前に得られた PASI スコアに基づいて解析した。

### 2.7.3.1.2.2　第 III 相試験（P010 試験）での有効性の解析

#### 2.7.3.1.2.2.1　解析対象集団の定義

有効性の主要解析対象集団を FAS とした。本治験では，それぞれの Part ごとに異なる治験薬を投与したため，FAS は Part 及び群ごとに設定した。Part 1 と 2 の FAS は，無作為化し，Part1 又は

2 の治験薬を 1 回以上投与した全被験者とした。プラセボ群では Part 2 の FAS は Part 2 に参加し，治験薬を 1 回以上投与した全被験者とした。Part 3 の FAS は，Part 3 に登録し，治験薬を 1 回以上投与した全被験者とした。

解析集団 intent-to-treat（ITT）は，無作為化された被験者の全てを対象とした。ITT 集団は無作為化された被験者のうち治験薬が投与されなかった被験者を含む。ITT 集団は 2 つの主要評価項目と主な副次的評価項目の補助的な解析に使用した。

PP は Part 1 の解析に用いた。PP では 2 つの主要評価項目の結果に影響する重大な逸脱をした被験者を有効性の解析から除外した。治験実施計画書違反の最終的な判断は開鍵前に行い，文書化した。主な違反は，重要な選択基準違反［PASI，PGA，体表面積に占める病変部位の割合（BSA）の選択基準に一致しない］，Part 1 での治験薬投与の不遵守（2 回以上連続して治験薬を投与していない），4 週の投与前の治験中止，4 週の治験薬未投与，Part 1 で誤った治験薬の投与，併用禁止薬の使用（指定されたウォッシュアウト期間又は Part 1 の間），あるいは特定の除外基準に抵触（主な診断名が尋常性乾癬ではない）などである。

#### 2.7.3.1.2.2.2　有効性評価

##### 2.7.3.1.2.2.2.1　主要評価項目

- 12 週の PASI 75 反応割合
- 12 週の PGA（0,1）反応割合

##### 2.7.3.1.2.2.2.2　主な副次的評価項目

- 12 週の PASI 90 反応割合
- 12 週の PASI 100 反応割合

##### 2.7.3.1.2.2.2.3　その他の副次的評価項目

- 28 週の PASI 75，90，又は 100 反応割合
- PASI 75 レスポンダー，PASI 部分レスポンダー，及び Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者の 40，52，64 週の PASI 75，90，又は 100 反応割合
- 28 週の PGA（0,1）反応割合
- PASI 75 レスポンダー，PASI 部分レスポンダー，及び Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者のベースラインから 40，52，64 週の PGA（0,1）反応割合
- 12，28 週の DLQI（0,1）反応割合
- PASI 75 レスポンダー，PASI 部分レスポンダー，及び Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者の 40，52，64 週の DLQI（0,1）反応割合
- Part 1 でチルドラキズマブ群に割付られ PASI 75 レスポンダーとなり，その後プラセボ群に再度無作為に割り付けられた被験者においてチルドラキズマブ投与終了後に再発した被験者の割合の推移
- Part 1 でチルドラキズマブ群に割付られ，PASI 75 レスポンダーとなり，その後プラセボ群に再度無作為に割り付けられた被験者において，チルドラキズマブ投与終了後にリバウンドした被験者の割合
- PASI 75 レスポンダー，PASI 部分レスポンダー，及び Part 1 でプラセボ群に割り付けられた被験者のベースラインからの PASI スコアの変化量と変動割合の推移

本試験では，その他の副次的項目を評価した。詳細は 5.3.5.1: p010 に記載した。

##### 2.7.3.1.2.2.2.4　探索的評価項目

- 12，28 週に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合
- PASI 75 レスポンダー，PASI 部分レスポンダー，及び Part 1 でプラセボ群に割り付けられた被験者の 40，52，64 週に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合

- 各時点での健康評価 36 項目質問表（SF-36）の心の健康ドメインのスコア，身体的な健康ドメインのデータ，及び個別の質問のスコア，スコアのベースラインから 12，28 週までの変化，並びに PASI 75 レスポンダーにおける 52，64 週の同スコア
- 12，28 週の Euro QOL 5 項目質問表（EQ-5D）スコアと不安／抑鬱のスコア及びそのベースラインからの変化，並びに PASI 75 レスポンダーにおける 52，64 週の同スコア

本治験では，その他の探索的評価項目も評価した。詳細は 5.3.5.1: p010 に記載した。

#### 2.7.3.1.2.2.5　その他の評価項目

その他の評価項目も評価した。詳細は 5.3.5.1: p010 に記載した。

#### 2.7.3.1.2.2.3　統計解析

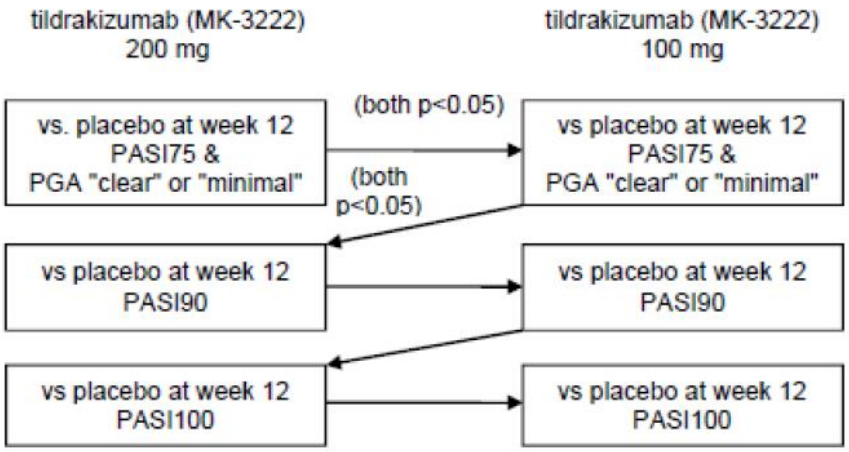
ベース試験における有効性の 2 つの主要評価項目は，12 週の PASI 75 反応割合と，PGA（0,1）反応割合であった。12 週の結果をチルドラキズマブの各用量群とプラセボ群で比較した。有効性の主要評価項目の解析では，体重（≤ 90 kg，> 90 kg）と乾癬に対する生物製剤の治療歴（あり，なし）で層別化し，CMH 検定を実施した。

有効性の主な副次的評価項目は，12 週の PASI 90 と 100 反応割合であった。有効性の主な副次的評価項目も有効性の主要評価項目と同様の方法で解析した。

主要評価項目と主な副次的評価項目は二分法であり，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして処理した。さらに，carried forward analysis に基づいてベースライン後の欠測直前に得られた測定値で欠測値を補完した場合には，感度分析を行った。さらに，主要解析と主な副次解析について，多重補完法を使用して感度解析を行った。

多重性は fixed sequence 法で調整した。有効性の主要評価項目と副次的評価項目の検定手順を図 2.7.3-4 に示した。有効性のその他の副次的評価項目について多重性は調整しなかった。

**図 2.7.3-4　P010 試験で行った多重性の調整**




[Source: 5.3.5.1: p010]

#### 2.7.3.1.2.3　第 III 相試験（P011 試験）での有効性の解析

##### 2.7.3.1.2.3.1　解析対象集団の定義

有効性の主要解析対象集団を FAS とした。本治験ではそれぞれの Part で治験薬を変更したため，FAS は Part 及び群ごとに設定した。Part 1 と 2 の FAS は，Part 1 又は 2 で無作為化され，治験薬を 1 回以上投与した全被験者とした。プラセボ群では，Part 2 の FAS は，Part 2 に参加し，治験薬を 1 回以上投与した全被験者とした。Part 3 の FAS は，Part 3 に登録し，治験薬を 1 回以上投与した全被験者とした。

ITT 集団は，無作為化された被験者の全てを対象とした。ITT 集団は無作為に割り付けられた被験者のうち治験薬が投与されなかった被験者を含む。ITT 集団は，2 つの主要評価項目と主な副次的評価項目の補助的な解析に用いた。

PP は 2 つの主要評価項目の評価に影響する重大な逸脱がある被験者を有効性の解析から除外した。治験実施計画書違反の最終的な判断は開鍵前に行った。主な違反は，重大な選択基準違反（PASI，PGA，BSA の選択基準に一致しない），治験薬投与の不遵守（2 回以上連続して投与していない），4 週の投与前の治験中止，4 週の治験薬未投与，Part 1 又は 2 で治験薬の誤投与，併用禁止薬の使用（指定されたウォッシュアウト期間，Part 1 又は 2 の間），あるいは特定の除外基準に抵触（主な診断名が尋常性乾癬ではない）などである。

#### 2.7.3.1.2.3.2　有効性評価

##### 2.7.3.1.2.3.2.1　主要評価項目

- 12 週の PASI 75 反応割合
- 12 週の PGA（0,1）反応割合

##### 2.7.3.1.2.3.2.2　主な副次的評価項目

- 12 週の PASI 90 反応割合
- 28 週の PASI 75 反応割合
- 28 週の PGA（0,1）反応割合
- 12 週の PASI 100 反応割合

##### 2.7.3.1.2.3.2.3　その他の副次的評価項目

- 28 週の PASI 90 又は 100 反応割合
- 28 週の PASI 75 反応割合 - 部分集団解析
- PASI 75 レスポンダー，PASI 部分レスポンダー，及び Part 1 でプラセボ群又はエタネルセプト群に割り付けられた被験者の 40，52 週の PASI 75，90 又は 100 反応割合
- 28 週までに少なくとも 2 グレード改善した PGA（0,1）反応割合 - 部分集団解析
- PASI 75 レスポンダー，PASI 部分レスポンダー，及び Part 1 でプラセボ群又はエタネルセプト群に割り付けられた被験者の 40，52 週の PGA（0,1）反応割合
- 12，28 週の DLQI（0,1）反応割合
- PASI 75 レスポンダー，PASI レスポンダー，及び Part 1 でプラセボ群に又はエタネルセプト群に割り付けられた被験者の 40，52 週の DLQI（0,1）反応割合
- PASI 75 レスポンダー，PASI 部分レスポンダー，及び Part 1 でプラセボ群又はエタネルセプト群に無作為に割り付けられた被験者のベースラインからの PASI スコアの変化量と変動割合の推移
- 治験実施医療機関の担当者が，被験者自身がプレフィルドシリンジ（PFS）を使用して注射できると判断した被験者の割合

有効性のその他の副次的評価項目については，5.3.5.1: p011 に記載した。

##### 2.7.3.1.2.3.2.4　探索的評価項目

- 12，28 週に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合
- PASI 75 レスポンダー，PASI 部分レスポンダー，及び Part 1 でプラセボ群又はエタネルセプト群に割り付けられた被験者の 40，52 週の DLQI スコア 5 未満であった被験者の反応割合

その他の探索的評価項目については，5.3.5.1: p011 に記載した。

##### 2.7.3.1.2.3.2.5　その他の評価項目

その他の評価項目については，5.3.5.1: p011 に記載した。

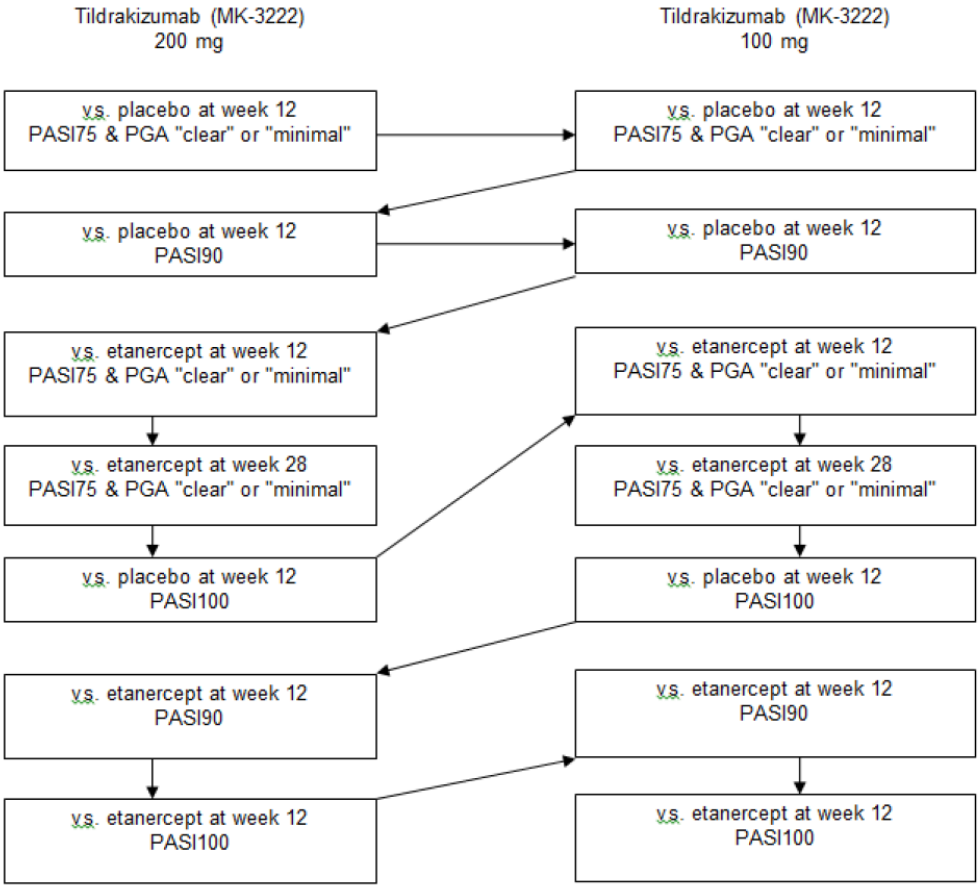
#### 2.7.3.1.2.3.3　統計解析

ベース試験における有効性の主な評価項目は，12，28 週の PASI 75 反応割合及び PGA（0,1）反応割合であった。その他の主な副次的評価項目は，12 週の PASI 90 及び 100 反応割合であった。これらの結果を，12 週にチルドラキズマブの各投与群とプラセボ群，12，28 週のチルドラキズマブの各投与群とエタネルセプト群で比較した。

評価項目の解析では，体重（≤ 90 kg，> 90 kg）及び乾癬に対する生物製剤の治療歴（あり，なし）で層別化し，CMH 検定を実施した。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして処理した。さらに，carried forward analysis に基づいてベースライン後の欠測直前に得られた測定値で欠測値を補完した場合には，感度解析を行った。また，主要解析と主な副次解析について，多重補完法を使用して感度解析を行った。

多重性は fixed sequence 法で調整した。有効性の主要評価項目と副次的評価項目の検定手順を図 2.7.3-5 に示した。有効性のその他の副次的評価項目について多重性は調整しなかった。

**図 2.7.3-5　　P011 試験で行った多重性の調整**




[Source: 5.3.5.1: p011]

### 2.7.3.2　　個々の試験結果の要約

本項では乾癬治療薬としてのチルドラキズマブの有効性を評価した第 IIb 相及び第 III 相試験（P010 及び P011 試験）を個別に要約した。第 IIb 相試験は 2.7.3.2.1 項，第 III 相試験の 2 試験は 2.7.3.2.2 項及び 2.7.3.2.3 項に実施時期の順に記載した。各臨床試験の報告書は，5.3.5.1: p003，5.3.5.1: p010，及び 5.3.5.1: p011 に添付した。表 2.7.3-1 は，有効性を評価した 3 試験それぞれの概要である。この概要には 12 週の各評価項目のデータを入手した被験者数が含まれる。有効性を

評価した第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の 28 週の評価項目のデータは付録 2.7.3-1 に要約した。これらの試験は治療反応性に基づいた用量調節，相対的な有効性，長期的な有効性，中止後の再発／リバウンド，部分集団も評価するようにデザインした。第 IIb 相及び第 III 相試験全体で，合計 2,214 例を無作為化し，治験薬を投与した。プラセボを投与した被験者は 355 例，チルドラキズマブ 100 mg は 705 例，200 mg は 708 例，エタネルセプト 50 mg は 313 例であった。第 IIb 相試験ではチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 投与以外の被験者に 5 又は 25 mg を投与したが，有効性の解析には含めなかった。

#### 2.7.3.2.1　第 IIb 相試験（P05495 試験）

P05495 試験は，中等症から重症の尋常性乾癬の治療薬としてチルドラキズマブ皮下投与の有効性と安全性を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験であり，16 週までに PASI 75 を達成するための最適な投与レジメンを検討した。

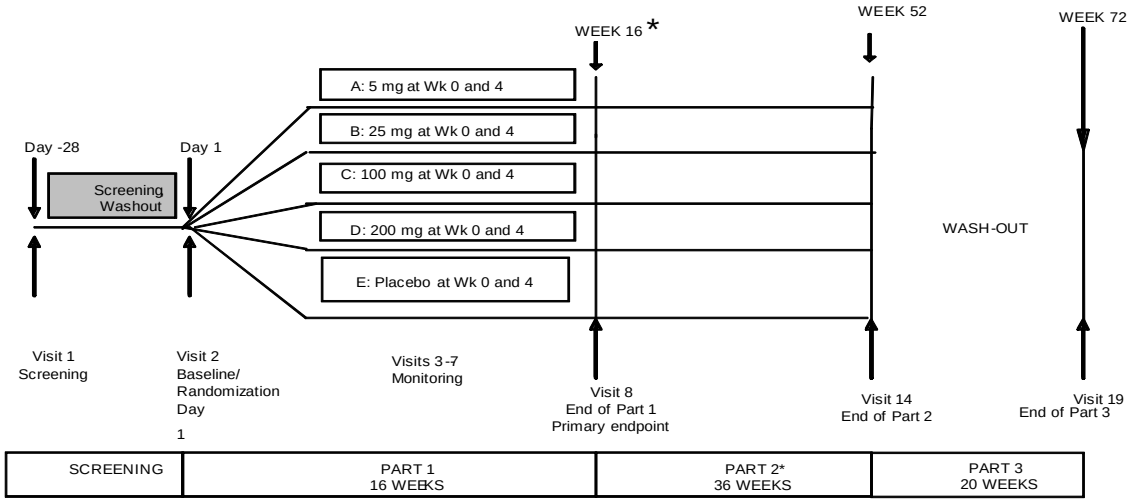
本治験では 63 施設で適格性基準を満たした 355 例を無作為に登録した。最長 4 週間のスクリーニング／ウォッシュアウト期間後に，Part 1 でチルドラキズマブ群（5，25，100，及び 200 mg）又はプラセボ群に 1：2：2：2：1 の比で無作為に割り付け，治験薬を初回と 4 週に皮下投与した。被験者は体重（≤ 90 kg，> 90 kg）及び乾癬に対する生物製剤の治療歴（あり，なし）で層別化した。

Part 1 では治験薬を初回と 4 週に投与した。Part 1 終了後（16 週），盲検性を維持したまま，PASI 75 達成状況に基づいて割り付けた治療を維持又は変更した [表 2.7.3-2]。これに続く Part 2（16～52 週）では，36 週間にわたり 12 週毎に治験薬を投与した。PASI 75 を達成しなかった被験者は PASI 75 ノンレスポンダー，達成した被験者は PASI 75 レスポンダーとした。Part 1 でチルドラキズマブ群に割り付けられたが Part 1 で 5，25，100 mg 投与で PASI 75 ノンレスポンダーであった被験者は Part 2 では用量を増量し（5→100 mg，25→100 mg，100→200 mg），Part 1 で 200 mg を投与した被験者は，Part 2 でも 200 mg を維持した。Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられた被験者で PASI 75 レスポンダーとなった被験者は，Part 2 では無作為に被験者の半分で同用量を維持し，残り半分は減量した。すなわち，Part 1 で 100 mg を投与した PASI 75 レスポンダーのうち，半分は Part 2 でも 100 mg，残りの半分には 25 mg を投与し，Part 1 で 200 mg を投与した PASI 75 レスポンダーの半分には Part 2 でも 200 mg，残りの半分には 100 mg を投与した。Part 1 で 5 又は 25 mg を投与した PASI 75 レスポンダーは，Part2 でも同じ用量を継続した。Part 1 でプラセボ群に割り付けられた PASI 75 ノンレスポンダーは，Part 2 ではチルドラキズマブ 100 mg を投与し，PASI 75 レスポンダーは Part 2 で 25 mg を投与した。

Part 3 では 52 週の投与終了後に，72 週まで毎月の評価を継続した。治験全体のデザインを 図 2.7.3-6 に示した。

Part 1，2，3 をとおして有効性評価項目を評価した。第 IIb 相試験の有効性評価項目を 2.7.3.1.2.1 項にまとめた。P05495 試験の対象集団，有効性成績，結論は 2.7.3.2.1 項に記載した。

**図 2.7.3-6　P05495 試験のデザイン**




* For Part 2, Responders continued on assigned arm or were rerandomized at Week 16. The dose for Nonresponders was adjusted.

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

**表 2.7.3-2　PASI 75 ノンレスポンダー及び PASI 75 レスポンダーに対する各投与群の用量（P05495 試験）**

| Dose Arm | Week 0 Dosing Arm | Week 16 Dosing for “Nonresponders” | Week 16 Dosing for “Responders” |
|---|---|---|---|
| A | 5 mg SC at Weeks 0 and 4 | 100 mg SC every 12 weeks | 5 mg every 12 weeks |
| B | 25 mg SC at Weeks 0 and 4 | 100 mg SC every 12 weeks | 25 mg every 12 weeks |
| C | 100 mg SC at Weeks 0 and 4 | 200 mg SC every 12 weeks | 100 mg SC every 12 weeks or 25 mg SC every 12 weeks |
| D | 200 mg SC at Weeks 0 and 4 | 200 mg SC every 12 weeks | 200 mg SC every 12 weeks or 100 mg SC every 12 weeks |
| E | Placebo SC at Weeks 0 and 4 | 100 mg SC every 12 weeks | 25 mg SC every 12 weeks |

[Source: 5.3.5.1: p003: Table 9-3]

#### 2.7.3.2.1.1　解析対象集団

無作為化した 355 例のうち治験薬を 1 回以上投与した症例は 353 例であり，この 353 例を FAS とした。また，無作為化した 355 例のうち 339 例（95%）が Part 1 を完了し，Part 2 に進んだ。このうち 292 例（86%）が Part 2 を完了した。Part 3 は 20 週間のフォローアップ期間であり，Part 1 又は 2 を早期中止した被験者も，Part 3 に参加するように推奨した。無作為化した 355 例のうち 289 例が Part 3 に進み，このうち 266 例が 20 週間のフォローアップ期間を完了した。

全体で 353 例のうち 9 例（2.5%）を PP 解析から除外した。PP は合計 344 例，内訳は 5，25，100，200 mg，及びプラセボ群がそれぞれ 40 例，87 例，89 例，85 例，43 例であった。

選択基準は成人であること（18 歳以上），中等症から重症の尋常性乾癬であること（BSA の 10%以上に病変があり，PGA スコアが中等症から重症であり，PASI スコアが 12 以上）などであった。その他の選択基準は主な診断名が尋常性乾癬（罹病期間 6 ヵ月以上），光線療法又は全身療法の対象などであった。無作為化した被験者の 30%まで，関節症性乾癬の被験者を許容した。無作為化した被験者のうち 45%まで乾癬に対する生物製剤の治療歴を許容した。

ベースライン特性はすべての投与群で類似していた [5.3.5.1: p003: 10.6.1]。被験者の平均年齢は 44.9 歳，平均体重は 86.67 kg（40.6～165.0 kg），性別と人種は，男性（76%）と白人（82%）が多かった。被験者全体の約 18%が関節症性乾癬と診断され（被験者の病歴に基づく），21%に乾癬に対する生物製剤の治療歴があった［主に腫瘍壊死因子（TNF）拮抗剤］[5.3.5.1: p003: Table 10-5]。

#### 2.7.3.2.1.2　主要評価項目

##### 2.7.3.2.1.2.1　16 週の PASI 75 反応割合

有効性の主要評価項目は，16 週の PASI 75 反応割合であった。

FAS を対象とする 16 週の PASI 75 反応割合は，プラセボ群と比べいずれのチルドラキズマブ群も統計的に有意に高かった [表 2.7.3-3]。PASI 75 反応割合のプラセボ群との差は，チルドラキズマブ 5，25，100，200 mg 群でそれぞれ 28.9%，60.0%，61.9%，70.0%であり，p 値はいずれも 0.001 以下であった（多重性を調整）。これらは用量反応性を示し，200 mg 群の PASI 改善の程度が最も高かった。

主要評価項目の感度解析を PP に基づいて行った [5.3.5.1: p003: Table 11-10]。結果は，FAS を対象とする解析と一致していた。

**表 2.7.3-3　Part 1，16 週の PASI 75 反応割合（FAS）**

| Statistics | Placebo | 5 mg | 25 mg | 100 mg | 200 mg |
|---|---|---|---|---|---|
| **PASI 75（Week 16）** | | | | | |
| Subjects with data N） | 45 | 42 | 90 | 89 | 86 |
| Responders（%） | 2（4.44） | 14（33.33） | 58（64.44） | 59（66.29） | 64（74.42） |
| Difference in % vs Placebo（95% CI） | | 28.89（13.41, 44.36） | 60.00（48.42, 71.58） | 61.85（50.33, 73.37） | 69.97（58.96, 80.99） |
| P-value | | 0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

Note: P-values are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）test stratified by Baseline weight（<=90 kg or >90 kg）and prior use of biologics for psoriasis（Yes/No）.
The missing PASI value is imputed by last non-missing post baseline PASI value carried forward（LOCF）for any subject who has not discountiuned due to lack of efficacy or loss of response, or used prohibited medications.
The FAS population consisted of all randomized subjects who received at least 1 dose of trial medication and had at least 1 post treatment efficacy measurement in Part 1.
Arm A: 5 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm B: 25 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm C: 100 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm D: 200 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm E: placebo SC at Weeks 0 and 4

[Source: 5.3.5.1: p003: Table 11-9]

#### 2.7.3.2.1.3　主な副次的評価項目

##### 2.7.3.2.1.3.1　12 週の PASI 75 反応割合

主な副次的評価項目（12 週の PASI 75 反応割合）の検定では多重性を調整した [表 2.7.3-4]。12 週の PASI 75 反応割合はプラセボ群と比べてチルドラキズマブ群はいずれの用量でも統計的に有意に高かった。PASI 75 反応割合のプラセボとの差はチルドラキズマブ 5，25，100，200 mg 群でそれぞれ 19.4%，54.4%，56.2%，67.7%であり，p 値はいずれも 0.009 以下であった。

さらに，12 週の PASI 75 反応割合について PP を解析したところ，FAS で解析した有効性の主な副次的評価項目の結果と同様の結果であった [5.3.5.1: p003: Table 11-13]。

**表 2.7.3-4　Part 1，12 週の PASI 75 反応割合（FAS）**

| Statistics | Placebo | 5 mg | 25 mg | 100 mg | 200 mg |
|---|---|---|---|---|---|
| **PASI 75（Week 12）** | | | | | |
| Subjects with data（N） | 45 | 42 | 90 | 89 | 86 |
| Responders（%） | 2（4.44） | 10（23.81） | 53（58.89） | 54（60.67） | 62（72.09） |
| Difference in % vs Placebo（95% CI） | | 19.37（5.15, 33.58） | 54.44（42.63, 66.26） | 56.23（44.43, 68.03） | 67.65（56.42, 78.88） |
| P-value | | 0.009 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

Note: P-values are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）test stratified by Baseline weight（<=90 kg or >90 kg）and prior use of biologics for psoriasis （Yes/No）. The P-value for any active vs. placebo comparison is considered nominal and for informational purpose only if the corresponding P-value for the same comparison in PASI 75 is not statistically significant at Week 16. The missing PASI value is imputed by last non-missing post treatment PASI value carried forward（LOCF）for any subject who has not discountiuned due to lack of efficacy or loss of response, or used prohibited medications.
The FAS population consisted of all randomized subjects who received at least 1 dose of trial medication and had at least 1 post baseline efficacy measurement in Part 1.
Arm A: 5 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm B: 25 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm C: 100 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm D: 200 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm E: placebo SC at Weeks 0 and 4

[Source: 5.3.5.1: p003: Table 11-11]

#### 2.7.3.2.1.3.2　16 週の PGA（0,1）反応割合

主な副次的評価項目（12 週の PASI 75 反応割合）で統計的な有意差が見られたため，有効性の主な副次的評価項目である 16 週の PGA（0,1）反応割合 について検討した。この PGA（0,1）反応割合もチルドラキズマブ群はプラセボ群より統計的に有意に高かった。PGA（0,1）反応割合のプラセボ群との差は，チルドラキズマブ 5，25，100，200 mg 群でそれぞれ 31.1%，55.6%，59.6%，72.2%であり，p 値はいずれも 0.001 より小さかった（多重性を調整）[表 2.7.3-5]。

さらに，16 週の PGA（0,1）反応割合について PP を対象に解析したところ [5.3.5.1: p003: Table 11-14]，FAS を対象とする有効性の主な副次的評価と同様の結果であった。

**表 2.7.3-5　Part 1，16 週の PGA（0,1）反応割合（FAS）**

| Statistics | Placebo | 5 mg | 25 mg | 100 mg | 200 mg |
|---|---|---|---|---|---|
| **PGA Response（Week 16）** | | | | | |
| Subjects with data（N） | 45 | 42 | 90 | 89 | 86 |
| Responders（%） | 1（2.22） | 14（33.33） | 52（57.78） | 55（61.80） | 64（74.42） |
| Difference in % vs Placebo（95% CI） | | 31.11（16.22, 46.00） | 55.56（44.48, 66.63） | 59.58（48.60, 70.55） | 72.20（62.02, 82.37） |
| P-value | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

Note: P-values are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel （CMH） test stratified by Baseline weight （<=90 kg or >90 kg） and prior use of biologics for psoriasis （Yes/No）. The P-value for any active vs. placebo comparison is considered nominal and for informational purpose only if the corresponding P-value for the same comparison in PASI 75 is not statistically significant at either Week 16 or Week 12. The missing PGA value is imputed by last non-missing post baseline PGA value carried forward （LOCF） for any subject who has not discountiuned due to lack of efficacy or loss of response, or used prohibited medications.
The FAS population consisted of all randomized subjects who received at least 1 dose of trial medication and had at least 1 post treatment efficacy measurement in Part 1.
Arm A: 5 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm B: 25 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm C: 100 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm D: 200 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm E: placebo SC at Weeks 0 and 4

[Source: 5.3.5.1: p003: Table 11-12]

#### 2.7.3.2.1.4　その他の副次的評価項目

##### 2.7.3.2.1.4.1　12，16，40，及び 52 週の PASI 90 反応割合

FAS における 12 及び 16 週の PASI 90 反応割合の解析を表 2.7.3-6 に示した。この解析の p 値は名目であり，多重性は調整しなかった。

PASI90 反応割合は用量反応性を示し，チルドラキズマブ 200 mg 群は他の用量と比べ数値的に優れていた [表 2.7.3-6]。5 mg 群での PASI 90 反応割合は 8，12，16 週にそれぞれ 2.50%，7.50%，12.50%，25 mg では 6，8，12，16 週にそれぞれ 4.65%，14.77%，26.44%，25.29%であった。100 mg 群の有効性はさらに高く，PASI 90 反応割合は 4，6，8，12，16 週にそれぞれ 2.25%，11.36%，14.94%，30.68%，38.64%が達成した。200 mg 群が最大の有効性を示し，PASI 90 反応割合は 6，8，12，16 週にそれぞれ 4.76%，21.69%，45.78%，52.38%に達した。

**表 2.7.3-6　Part 1，各時点での PASI 90 反応割合の解析（FAS）**

| Visit | Placebo | 5 mg | 25 mg | 100 mg | 200 mg |
|---|---|---|---|---|---|
| **PASI 90 （Week 2）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 45 | 42 | 89 | 89 | 85 |
| Responders （%） | 0 （0.00） | 0 （0.00） | 0 （0.00） | 0 （0.00） | 0 （0.00） |
| **PASI 90 （Week 4）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 45 | 42 | 89 | 89 | 85 |
| Responders （%） | 0 （0.00） | 0 （0.00） | 0 （0.00） | 2 （2.25） | 0 （0.00） |
| **PASI 90 （Week 6）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 44 | 40 | 86 | 88 | 84 |
| Responders （%） | 0 （0.00） | 0 （0.00） | 4 （4.65） | 10 （11.36） | 4 （4.76） |
| **PASI 90 （Week 8）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 43 | 40 | 88 | 87 | 83 |
| Responders （%） | 1 （2.33） | 1 （2.50） | 13 （14.77） | 13 （14.94） | 18 （21.69） |
| **PASI 90 （Week 12）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 42 | 40 | 87 | 88 | 83 |
| Responders （%） | 1 （2.38） | 3 （7.50） | 23 （26.44） | 27 （30.68） | 38 （45.78） |
| **PASI 90 （Week 16）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 41 | 40 | 87 | 88 | 84 |
| Responders （%） | 1 （2.44） | 5 （12.50） | 22 （25.29） | 34 （38.64） | 44 （52.38） |

Note: P-values can be found in Ref. 5.3.5.1: P05495: Table 11-15. The missing PASI value is not imputed.
The FAS population consisted of all randomized subjects who received at least 1 dose of trial medication and had at least 1 post treatment efficacy measurement in Part 1.
Arm A: 5 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm B: 25 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm C: 100 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm D: 200 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm E: placebo SC at Weeks 0 and 4
[Source: 5.3.5.1: p003: Table 11-15]

Part 2 では，FAS を対象に 40 及び 52 週の PASI 90 反応割合を 16 週の PASI 75 達成状況別に解析し，表 2.7.3-7 にまとめた。なお，16 週以降は各群の被験者数が少なく結果の解釈は慎重であるべきと考える。

**表 2.7.3-7　　40 及び 52 週の PASI 90 反応割合の概要：16 週の PASI 75 達成状況別，及び Part 1 及び 2 での治療別（FAS）**

| Responders at Week 16 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | Arm A *<br>（5 mg SC） | Arm B*<br>（25 mg SC） | Arm C →<br>25 mg SC | Arm C*<br>（100 mg SC） | Arm D →<br>100 mg SC | Arm D*<br>（200 mg SC） | Arm E →<br>25 mgSC |
| **PASI 90 （Week 40）** | | | | | | | |
| Subjects with data （N） | 13 | 62 | 30 | 31 | 32 | 33 | 2 |
| Responders （%） | 6 （46.15） | 30 （48.39） | 18 （60.00） | 23 （74.19） | 26 （81.25） | 25 （75.76） | 1 （50.00） |
| **PASI 90 （Week 52）** | | | | | | | |
| Subjects with data （N） | 13 | 62 | 30 | 31 | 32 | 33 | 2 |
| Responders （%） | 6 （46.15） | 29 （46.77） | 13 （43.33） | 25 （80.65） | 25 （78.13） | 24 （72.73） | 2 （100.00） |

| Non-Responders at Week 16 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Visit | Arm A→<br>100 mg SC | Arm B →<br>100 mg SC | Arm C →<br>200 mg SC | Arm D*<br>（200 mg SC） | Arm E →<br>100 mg SC |
| **PASI 90 （Week 40）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 27 | 25 | 27 | 19 | 38 |
| Responders （%） | 6 （22.22） | 4 （16.00） | 7 （25.93） | 2 （10.53） | 18 （47.37） |
| **PASI 90 （Week 52）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 27 | 25 | 27 | 19 | 38 |
| Responders （%） | 7 （25.93） | 4 （16.00） | 6 （22.22） | 2 （10.53） | 20 （52.63） |

Note: The missing PASI value is imputed by last non-missing post-baseline PASI value carried forward （LOCF） for any subject who has not discountiuned due to lack of efficacy or loss of response, or used prohibited medications.

The PASI 75 response （responder/non-responder） at Week 16 was incorrectly determined for some subjects （2 from Arm C and 3 from Arm D） due to errors in PASI 75 response calculation at Week 16 by the sites and due to the rounding limitations of the IWRS system.

Arm A: 5 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm B: 25 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm C: 100 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm D: 200 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm E: placebo SC at Weeks 0 and 4

The FAS population consisted of all randomized subjects who received at least 1 dose of trial medication and had at least 1 post treatment efficacy measurement in Part 1.

The arrow （→） denotes the transition in the dose at Week 16 （End of Part 1）.

The asterisk （*） denotes that no transition in the dose had occurred at Week 16 （End of Part 1）.

[Source: 5.3.5.1: p003: Table 11-28]

16 週の PASI 75 レスポンダーは，Part 2 でチルドラキズマブ 100 mg を継続した被験者（C*群），200 mg を継続した被験者（D*群）と，200 mg から 100 mg に減量した被験者（D→100 mg 群）では，52 週の PASI 90 反応割合が 70%を超えた。一方，Part 2 で 100 mg から 25 mg に減量した被験者（C→25 mg 群）では 43%であった。

16 週の PASI 75 ノンレスポンダーでは，200 mg 群の PASI 90 反応割合が最も悪かった。この結果は，他の投与群と比較して 16 週までにチルドラキズマブが有効な被験者には 200 mg を投与したほうが PASI 90 反応割合が高くなるという予測と一致した。

#### 2.7.3.2.1.4.2　12，16，40，及び 52 週の PASI 100 反応割合

FAS における PASI 100 反応割合を 2，4，6，8，12，及び 16 週で解析し，5.3.5.1: p003: Table 11-16 に記載した。表中の p 値は名目であり，多重性は調整しなかった。16 週の PASI 100 反応割合は，チルドラキズマブ 5，25，100，及び 200 mg 群でそれぞれ 5.00%，9.20%，14.77%，16.67%であった。

40 及び 52 週の PASI 100 反応割合を 16 週の PASI 75 達成状況別に 5.3.5.1: p003: Table 11-29 に示した。

52 週の PASI 100 反応割合は，16 週に PASI 75 レスポンダーであり，Part 2 でも 100 mg を継続した被験者で 41.94%，200 mg を継続した被験者で 48.48%であり，いずれも 40%を超えた。これに対し，用量を 200 mg から 100 mg に減量した被験者では 21.88%，100 mg から 25 mg に減量した被験者では 16.67%であった。

#### 2.7.3.2.1.4.3　ベースラインから 12 及び 16 週までの PASI スコア変化量

ベースラインから 12 及び 16 週までの PASI スコアの平均変化量を制約付き経時データ解析（cLDA）モデルで解析し，5.3.5.1: p003: Table 11-21 に示した。12 及び 16 週の PASI スコアの平均変動割合を表 2.7.3-8 に，16 週の PASI 75 レスポンダーとノンレスポンダー別に表 2.7.3-9 に示した。チルドラキズマブを投与すると PASI スコアは低下し，200 mg 群ではベースラインからの平均変動割合が最も大きかった（12 週：–78.21%，16 週：–81.94%）。16 週の PASI 75 ノンレスポンダーでも同じ傾向が見られ，低下は 200 mg 群で最も大きく（– 51.13%），次いで 25 mg 群であった（– 47.03%）。

**表 2.7.3-8　　Part 1 の 12 及び 16 週における PASI スコアの平均変動割合の解析（FAS）**

| Endpoint | Dose | N | Baseline Mean （SD） | Treatment Mean （SD） | % Change from Baseline Mean （95% CI） |
|---|---|---|---|---|---|
| Week 12 | 5 mg | 42 | 20.65 （7.65） | 10.40 （6.75） | -48.23 （-56.04, -40.43） |
| | 25mg | 90 | 19.77 （7.86） | 5.37 （6.40） | -72.91 （-78.24, -67.58） |
| | 100 mg | 89 | 19.57 （8.14） | 5.50 （6.06） | -71.62 （-76.98, -66.25） |
| | 200 mg | 86 | 19.10 （6.09） | 4.17 （5.08） | -78.21 （-83.67, -72.76） |
| | Placebo | 45 | 19.19 （6.24） | 17.03 （7.98） | -10.53 （-18.08, -2.99） |
| Week 16 | 5 mg | 42 | 20.65 （7.65） | 10.64 （7.72） | -47.06 （-55.14, -38.97） |
| | 25mg | 90 | 19.77 （7.86） | 5.17 （6.58） | -74.07 （-79.59, -68.54） |
| | 100 mg | 89 | 19.57 （8.14） | 4.69 （5.58） | -76.03 （-81.59, -70.48） |
| | 200 mg | 86 | 19.10 （6.09） | 3.47 （4.77） | -81.94 （-87.59, -76.28） |
| | Placebo | 45 | 19.19 （6.24） | 16.76 （7.95） | -10.69 （-18.51, -2.88） |

[Source: 5.3.5.1: p003: Table 1.5.2]

**表 2.7.3-9　Part 1 のベースラインから 16 週までの PASI の変動割合の概要：16 週の PASI 75 レスポンダー，ノンレスポンダー別（FAS）**

| | Dose | N | Median | Mean | SD | 1st Pctl | 25th Pctl | 75th Pctl |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| RESPONDERS | 5 mg | 14 | -83.85 | -85.55 | 8.34 | -100.00 | -90.84 | -80.00 |
| | 25mg | 58 | -87.60 | -88.73 | 7.13 | -100.00 | -94.92 | -82.79 |
| | 100 mg | 59 | -91.53 | -91.57 | 7.22 | -100.00 | -97.83 | -86.81 |
| | 200 mg | 64 | -95.13 | -92.66 | 7.18 | -100.00 | -98.44 | -87.58 |
| | Placebo | 2 | -90.36 | -90.36 | 12.74 | -99.37 | -99.37 | -81.35 |
| | Overall | 197 | -91.08 | -90.64 | 7.53 | -100.00 | -97.55 | -84.82 |
| NON-RESPONDERS | 5 mg | 28 | -30.02 | -28.04 | 30.96 | -74.24 | -51.66 | -5.85 |
| | 25mg | 32 | -54.30 | -47.03 | 26.41 | -77.92 | -70.97 | -26.67 |
| | 100 mg | 30 | -47.51 | -45.69 | 21.95 | -74.84 | -65.83 | -30.80 |
| | 200 mg | 22 | -56.26 | -51.13 | 20.91 | -74.36 | -68.67 | -46.55 |
| | Placebo | 43 | -7.38 | -6.84 | 26.96 | -58.82 | -26.00 | 9.05 |
| | Overall | 155 | -35.66 | -32.77 | 31.17 | -74.84 | -60.90 | -12.38 |

[Source: 5.3.5.1: p003: Table 1.8.1 and 1.8.2]

#### 2.7.3.2.1.4.4　PASI 75 を達成するまでの日数

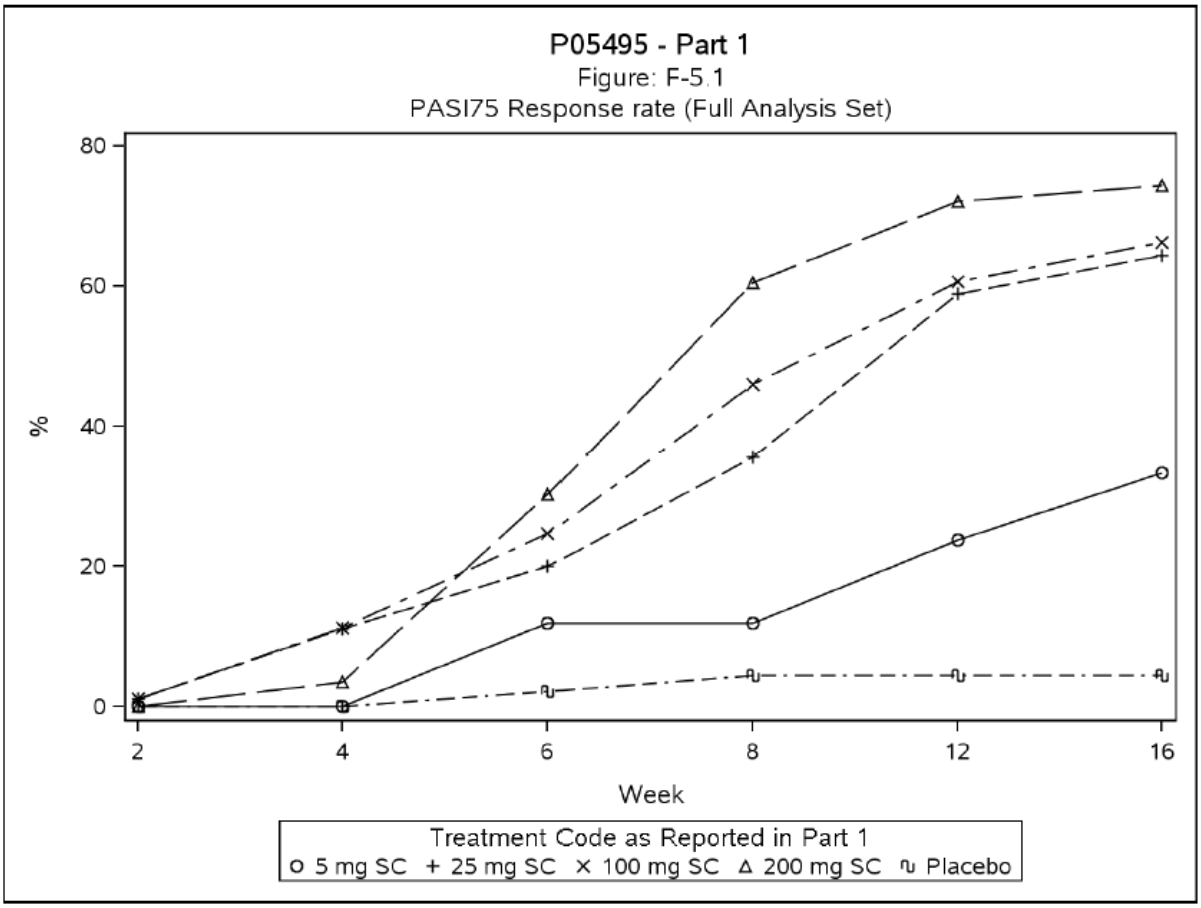
PASI 75 を達成するまでの日数をカプランマイヤー法で解析し，5.3.5.1: p003: Table 11-18 に示した。表中の p 値は名目であり，多重性は調整しなかった。

PASI 75 を達成するまでの日数の中央値は，チルドラキズマブ 25，100，及び 200 mg でそれぞれ 85 日，84 日，57 日であった。200 mg 群で PASI 75 は早く達成された。5 mg 群では Part 1 の終了時（16 週）までに PASI 75 レスポンダーが半数以下であったため，中央値を推定できなかった。5 mg 群を除くすべてのチルドラキズマブ群で，PASI 75 を達成するまでの日数はプラセボ群より早く，名目 p 値は 0.001 未満であった。

#### 2.7.3.2.1.4.5　Part 1 における PASI 75 反応割合の推移

2，4，6，8，12，及び 16 週の PASI 75 反応割合を，5.3.5.1: p003: Table 11-19 及び図 2.7.3-7 に示した。6 週以降はチルドラキズマブ 100 mg 群と比べて 200 mg 群で数値的に高い PASI 75 反応割合を維持した。PASI 75 反応割合を 100 mg 群 と 200 mg 群で比較すると，6 週ではそれぞれ 25.0%及び 30.9%，8 週では 47.1%及び 61.5%，12 週では 61.4%及び 73.5%，16 週では 67.1%及び 76.2%であった。

**図 2.7.3-7　Part 1，16 週までの PASI 75 反応割合（FAS）**




All arms received treatment at Week 0 and 4. No imputation of missing data.
[Source: 5.3.5.1: p003: Figure 11-4]

### 2.7.3.2.1.4.6　Part 2 及び 3 における PASI 75 反応割合の推移

Part 2（20，28，34，40，46，及び 52 週）

FAS における Part 2（20，28，34，40，46，52 週）での PASI 75 反応割合の推移を表 2.7.3-10，16 週の PASI 75 レスポンダーについて図 2.7.3-8，ノンレスポンダーについて 5.3.5.1: p003: Figure 11-6 に示した。いずれも欠測値は補完しなかった。

**表 2.7.3-10　　Part 2，52 週までの PASI 反応割合の概要：16 週の PASI 75 達成状況別，及び Part 1 と 2 での治療別（FAS）**

| | Responders at Week 16 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | Arm A*<br>（5 mg SC） | Arm B*<br>（25 mg SC） | Arm C →<br>25 mg SC | Arm C*<br>（100 mg SC） | Arm D →<br>100 mg SC | Arm D*<br>（200 mg SC） | Arm E →<br>25 mg SC |
| **PASI 75 （Week 20）** | | | | | | | |
| Subjects with data （N） | 13 | 61 | 30 | 31 | 32 | 33 | 2 |
| Responders （%） | 10 （76.92） | 57 （93.44） | 28 （93.33） | 31 （100.00） | 31 （96.88） | 33 （100.00） | 2 （100.00） |
| **PASI 75 （Week 28）** | | | | | | | |
| Subjects with data （N） | 12 | 62 | 30 | 30 | 32 | 33 | 2 |
| Responders （%） | 10 （83.33） | 54 （87.10） | 26 （86.67） | 29 （96.67） | 29 （90.63） | 31 （93.94） | 2 （100.00） |
| **PASI 75 （Week 34）** | | | | | | | |
| Subjects with data （N） | 11 | 61 | 28 | 30 | 31 | 32 | 2 |
| Responders （%） | 9 （81.82） | 57 （93.44） | 21 （75.00） | 30 （100.00） | 29 （93.55） | 30 （93.75） | 2 （100.00） |
| **PASI 75 （Week 40）** | | | | | | | |
| Subjects with data （N） | 11 | 59 | 28 | 30 | 30 | 32 | 2 |
| Responders （%） | 8 （72.73） | 48 （81.36） | 21 （75.00） | 29 （96.67） | 28 （93.33） | 30 （93.75） | 2 （100.00） |
| **PASI 75 （Week 46）** | | | | | | | |
| Subjects with data （N） | 11 | 59 | 28 | 30 | 30 | 30 | 2 |
| Responders （%） | 8 （72.73） | 49 （83.05） | 21 （75.00） | 30 （100.00） | 28 （93.33） | 29 （96.67） | 2 （100.00） |
| **PASI 75 （Week 52）** | | | | | | | |
| Subjects with data （N） | 11 | 57 | 27 | 29 | 29 | 31 | 2 |
| Responders （%） | 8 （72.73） | 44 （77.19） | 20 （74.07） | 28 （96.55） | 26 （89.66） | 30 （96.77） | 2 （100.00） |

| Non-Responders at Week 16 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Visit | Arm A→ 100 mg SC | Arm B → 100 mg SC | Arm C → 200 mg SC | Arm D* （200 mg SC） | Arm E → 100 mg SC |
| **PASI 75 （Week 20）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 27 | 25 | 27 | 19 | 38 |
| Responders （%） | 8 （29.63） | 5 （20.00） | 9 （33.33） | 5 （26.32） | 10 （26.32） |
| **PASI 75 （Week 28）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 26 | 24 | 27 | 19 | 38 |
| Responders （%） | 14 （53.85） | 7 （29.17） | 13 （48.15） | 8 （42.11） | 24 （63.16） |
| **PASI 75 （Week 34）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 26 | 24 | 25 | 19 | 36 |
| Responders （%） | 15 （57.69） | 9 （37.50） | 15 （60.00） | 8 （42.11） | 26 （72.22） |
| **PASI 75 （Week 40）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 26 | 24 | 24 | 19 | 36 |
| Responders （%） | 16 （61.54） | 11 （45.83） | 13 （54.17） | 6 （31.58） | 26 （72.22） |
| **PASI 75 （Week 46）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 26 | 24 | 23 | 19 | 35 |
| Responders （%） | 17 （65.38） | 12 （50.00） | 13 （56.52） | 4 （21.05） | 26 （74.29） |
| **PASI 75 （Week 52）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 25 | 24 | 23 | 19 | 34 |
| Responders （%） | 15 （60.00） | 11 （45.83） | 15 （65.22） | 5 （26.32） | 23 （67.65） |

Note: The missing PASI value is not imputed.

Arm A: 5 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm B: 25 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm C: 100 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm D: 200 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm E: placebo SC at Weeks 0 and 4
The arrow （→） denotes the transition in the dose at Week 16 （End of Part 1）.

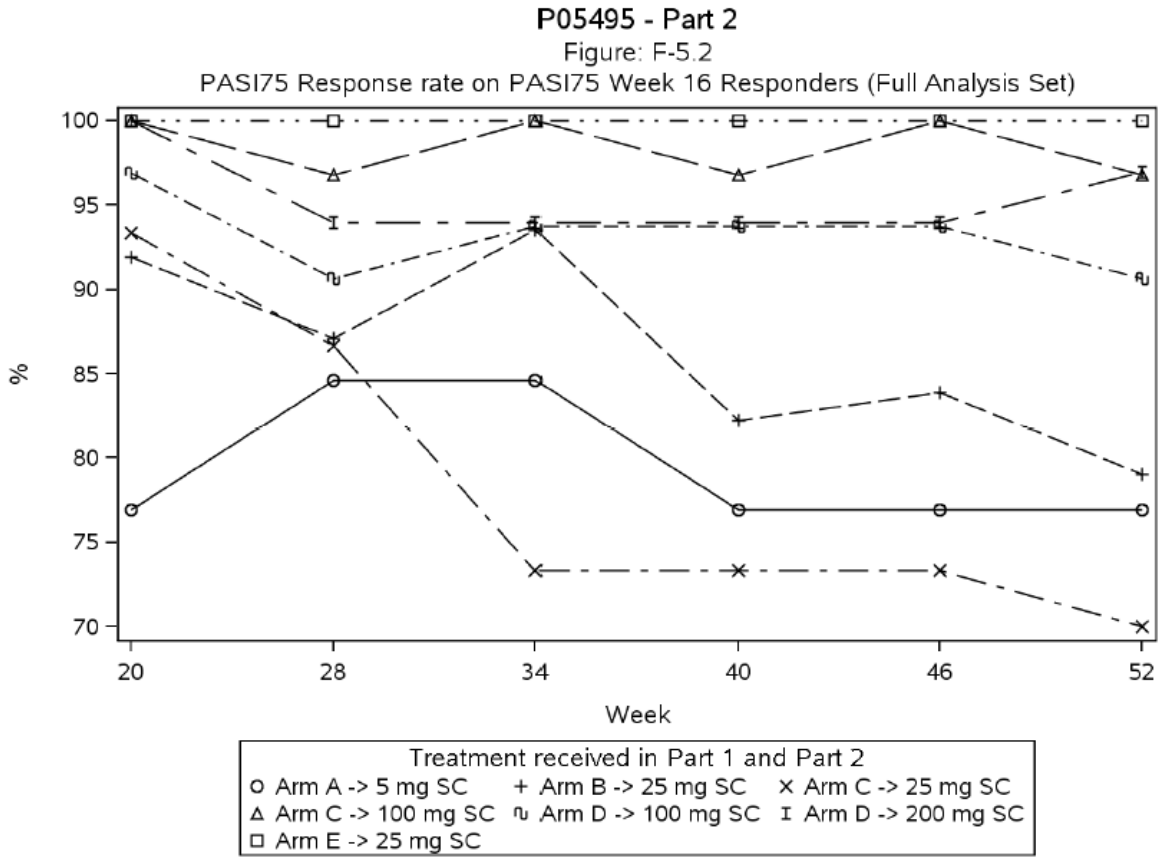
The asterisk （*） denotes that no transition in the dose had occurred at Week 16 （End of Part 1）.

[Source: 5.3.5.1: p003: Table 11-30]

チルドラキズマブ群で 16 週の PASI 75 レスポンダーのほとんどは，効果が 1 年間持続した。100 mg 投与を継続した被験者（C→100 mg 群）及び 200 mg を継続した被験者（D→200 mg 群）では，52 週の PASI 75 反応割合が 96%以上であった。Part 2 で用量を 200 mg から 100 mg に減量した被験者（D→100 mg 群）では，PASI 75 反応割合は 20～52 週までの期間に 96.88%から 89.66%に低下した。100 mg から 25 mg に減量した被験者（C→25 mg 群）では下げ幅はさらに大きく，20～52 週に 93.33%から 74.07%に低下した。この結果から 25 mg は至適用量以下であると判断した。

16 週の PASI 75 ノンレスポンダーで Part 2 で用量を 100 mg から 200 mg に増量した被験者では PASI 75 反応割合が経時的に増加する傾向があり，20 週に 33.33%，52 週に 65.22%であった。一方，16 週の 200 mg に対する PASI 75 ノンレスポンダーは，52 週でも PASI 75 反応割合は 26.32%と低かった。ただし，16 週では被験者の多くが PASI 75 レスポンダーであり，ノンレスポンターの絶対数は限られていた。

**図 2.7.3-8　　Part 2，PASI 75 反応割合：16 週の PASI 75 レスポンダー（FAS）**




All arms having received treatment at Week 0 and 4, then at Weeks 16, 28, and 40. No imputation of missing data.
[Source: 5.3.5.1: p003: Figure 11-5]

40 及び 52 週の PASI 75 反応割合を 16 週の PASI 75 達成状況別に 5.3.5.1: p003: Table 11-25 に示した。欠測値は LOCF で処理した。結果は欠測値を補完しなかった解析と一致していた [5.3.5.1: p003: Table 11-30]。

Part 3（56～72 週）

16 週の PASI 75 レスポンダー

Part 3（56，60，64，68，及び 72 週）の PASI 75 反応割合の推移を表 2.7.3-11，5.3.5.1: p003: Figure 11-7，及び 5.3.5.1: p003: Figure 11-8 に示した。

16 週の PASI 75 レスポンダーでは，Part 2 で同用量を継続した被験者（C→100 mg 群，D→200 mg 群）の 92%超が，治療を中止しても最長 20 週間（72 週まで）PASI 75 改善を維持した。16 週に 100 mg から 25 mg に減量した被験者（C→25 mg 群）では，PASI 75 反応割合は 56 週は 66.67%，72 週は 59.26%に低下した。同様に，200 mg から 100 mg に減量した被験者（D→100 mg 群）も 56 週は 78.57%，72 週は 67.86%に低下した。

注：Part 3 における PASI 75 反応割合の解析 [表 2.7.3-11] は Part 1 及び 2 を完了した被験者を対象に実施したものであり，Part 2 の解析対象集団とはわずかに異なる [5.3.5.1: p003: Table 11-25]。したがって，PASI 75 反応割合は Part 2 と 3 で異なる可能性がある。

**表 2.7.3-11　Part 3，来院ごとの PASI 75 反応割合の概要：16 週の PASI 75 達成状況別，Part 1 及び 2 での治療別（FAS- Part 1 及び 2 を完了した被験者）**

| | Responders at Week 16 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | Arm A*<br>（5 mg SC） | Arm B*<br>（25 mg SC） | Arm C →<br>25 mg SC | Arm C*<br>（100 mg SC） | Arm D →<br>100 mg SC | Arm D*<br>（200 mg SC） | Arm E →<br>25 mg SC |
| **PASI 75 （Week 56）** | | | | | | | |
| Subjects with data （N） | 10 | 57 | 27 | 28 | 28 | 28 | 2 |
| Responders （%） | 7 （70.00） | 41 （71.93） | 18 （66.67） | 28 （100.00） | 22 （78.57） | 26 （92.86） | 2 （100.00） |
| **PASI 75 （Week 60）** | | | | | | | |
| Subjects with data （N） | 10 | 57 | 27 | 28 | 28 | 28 | 2 |
| Responders （%） | 7 （70.00） | 40 （70.18） | 19 （70.37） | 28 （100.00） | 22 （78.57） | 27 （96.43） | 2 （100.00） |
| **PASI 75 （Week 64）** | | | | | | | |
| Subjects with data （N） | 10 | 57 | 27 | 28 | 28 | 28 | 2 |
| Responders （%） | 7 （70.00） | 40 （70.18） | 20 （74.07） | 27 （96.43） | 23 （82.14） | 26 （92.86） | 2 （100.00） |
| **PASI 75 （Week 68）** | | | | | | | |
| Subjects with data （N） | 10 | 57 | 27 | 28 | 28 | 28 | 2 |
| Responders （%） | 6 （60.00） | 38 （66.67） | 18 （66.67） | 27 （96.43） | 21 （75.00） | 26 （92.86） | 2 （100.00） |
| **PASI 75 （Week 72）** | | | | | | | |
| Subjects with data （N） | 10 | 57 | 27 | 28 | 28 | 28 | 2 |
| Responders （%） | 7 （70.00） | 36 （63.16） | 16 （59.26） | 27 （96.43） | 19 （67.86） | 26 （92.86） | 2 （100.00） |

| Non-Responders at Week 16 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Visit | Arm A→ 100 mg SC | Arm B → 100 mg SC | Arm C → 200 mg SC | Arm D* （200 mg SC） | Arm E → 100 mg SC |
| **PASI 75 （Week 56）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 20 | 17 | 21 | 17 | 33 |
| Responders （%） | 14 （70.00） | 9 （52.94） | 13 （61.90） | 4 （23.53） | 24 （72.73） |
| **PASI 75 （Week 60）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 20 | 17 | 21 | 17 | 33 |
| Responders （%） | 13 （65.00） | 10 （58.82） | 13 （61.90） | 5 （29.41） | 26 （78.79） |
| **PASI 75 （Week 64）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 20 | 17 | 21 | 17 | 33 |
| Responders （%） | 11 （55.00） | 10 （58.82） | 12 （57.14） | 5 （29.41） | 25 （75.76） |
| **PASI 75 （Week 68）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 20 | 17 | 21 | 17 | 33 |
| Responders （%） | 11 （55.00） | 9 （52.94） | 12 （57.14） | 4 （23.53） | 25 （75.76） |
| **PASI 75 （Week 72）** | | | | | |
| Subjects with data （N） | 20 | 17 | 21 | 17 | 33 |
| Responders （%） | 11 （55.00） | 9 （52.94） | 12 （57.14） | 3 （17.65） | 21 （63.64） |

Note: The missing PASI value is imputed by last non-missing pos-tbaseline PASI value carried forward （LOCF） for any subject who has not discountiuned due to lack of efficacy or loss of response, or used prohibited medications.

Arm A: 5 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm B: 25 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm C: 100 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm D: 200 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm E: placebo SC at Weeks 0 and 4
The arrow （→） denotes the transition in the dose at Week 16 （End of Part 1）.
The asterisk （*） denotes that no transition in the dose had occurred at Week 16 （End of Part 1）.

[Source: 5.3.5.1: p003: Table 11-35]

#### 2.7.3.2.1.4.7　Part 2 及び 3 における PGA［「なし」（0）又は「ほとんどなし」（1）］反応割合

Part 2

40 及び 52 週の PGA（0,1）反応割合を表 2.7.3-12 に示した。

16 週の PASI 75 レスポンダーでは Part 2 でチルドラキズマブ 100 mg を継続した群（C→100 mg 群），200 mg を継続した群（D→200 mg 群），及び用量を 200 mg から 100 mg に減量した群（D→100 mg 群）では，52 週の PGA（0,1）反応割合が 81%を超えていたが，100 mg から 25 mg に減量した群（C→25 mg 群）は 57%であった。

16 週の PASI 75 ノンレスポンダーでは用量を 100 mg から 200 mg に増量した被験者では 52 週の PGA（0,1）反応割合が 37%，200 mg を継続した被験者では 26%であった。

Part 3

72 週の PGA（0,1）反応割合を 5.3.5.1: p003: Table 11-36 に示した。72 週の PGA（0,1）反応割合も PASI 75 反応割合と同様の傾向が見られた。16 週の PASI 75 レスポンダーでは 100 mg を継続した群 C→100 mg 群）及び 200 mg を継続した群（D→200 mg 群）は 72 週まで PGA（0,1）反応割合が 70%を超えていた。用量を 200 mg から 100 mg に減量した被験者（D→100 mg 群）及び 100 mg から 25 mg に減量した被験者（C→25 mg 群）では，72 週の PGA（0,1）反応割合がそれぞれ 32.14%と 48.15%に低下した。

注：Part 3 における PGA（0,1）反応割合 [5.3.5.1: p003: Table 11-36] は Part 1 及び 2 を完了した被験者を対象に解析したものであり，Part 2 の解析対象集団 [表 2.7.3-12] とはわずかに異なる。したがって，結果は Part 2 と 3 で異なる可能性がある。

**表 2.7.3-12　　40 及び 52 週の PGA（0,1）反応割合の概要: 16 週の PASI 75 達成状況別，Part 1 及び 2 での治療別（FAS）**

| Responders at Week 16 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | Arm A*<br>（5 mg SC） | Arm B*<br>（25 mg SC） | Arm C →<br>25 mg SC | Arm C*<br>（100 mg SC） | Arm D →<br>100 mg SC | Arm D*<br>（200 mg SC） | Arm E →<br>25 mg SC |
| **PGA （Week 40）** | | | | | | | |
| Subjects with data （N） | 13 | 62 | 30 | 31 | 32 | 33 | 2 |
| Responders （%） | 6（46.15） | 44（70.97） | 20（66.67） | 29（93.55） | 30（93.75） | 30（90.91） | 2（100.00） |
| **PGA （Week 52）** | | | | | | | |
| Subjects with data （N） | 13 | 62 | 30 | 31 | 32 | 33 | 2 |
| Responders （%） | 7（53.85） | 44（70.97） | 17（56.67） | 26（83.87） | 27（84.38） | 27（81.82） | 2（100.00） |

| Non-Responders at Week 16 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Visit | Arm A →<br>100 mg SC | Arm B →<br>100 mg SC | Arm C →<br>200 mg SC | Arm D*<br>（200 mg SC） | Arm E →<br>100 mg SC |
| **PGA （Week 40）** | | | | | |
| Subjects with data（N） | 27 | 25 | 27 | 19 | 38 |
| Responders （%） | 14（51.85） | 6（24.00） | 10（37.04） | 5（26.32） | 26（68.42） |
| **PGA （Week 52）** | | | | | |
| Subjects with data（N） | 27 | 25 | 27 | 19 | 38 |
| Responders （%） | 13（48.15） | 7（28.00） | 10（37.04） | 5（26.32） | 23（60.53） |

Note: The missing PGA value is imputed by last non-missing postbaseline PGA value carried forward （LOCF） for any subject who has not discountiuned due to lack of efficacy or loss of response, or used prohibited medications. The PASI 75 response （responder/non-responder） at Week 16 was incorrectly determined for some subjects （2 from Arm C and 3 from Arm D） due to errors in PASI 75 response calculation at Week 16 by the sites and due to the rounding limitations of the IWRS system.

Arm A: 5 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm B: 25 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm C: 100 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm D: 200 mg SC at Weeks 0 and 4; Arm E: placebo SC at Weeks 0 and 4
The arrow （→） denotes the transition in the dose at Week 16 （End of Part 1）.
The asterisk （*） denotes that no transition in the dose had occurred at Week 16 （End of Part 1）.

[Source: 5.3.5.1: p003: Table 11-26]

#### 2.7.3.2.1.4.8　16，52 週の DLQI スコア 0 又は 1（生活に影響なし）

16 週の DLQI スコア 0 又は 1 反応割合［DLQI（0,1）反応割合］の解析を 5.3.5.1: p003: Table 11-23 に示した。表中の p 値は名目であり，多重性は調整しなかった。16 週に QOL に対する乾癬の影響がほとんどなかった被験者の割合は，5，25，100，及び 200 mg 群でそれぞれ 32.5%，57.47%，52.27%，57.83%であった。

52 週の DLQI（0,1）反応割合を 16 週の達成状況別に 5.3.5.1: p003: Table 11-33 に示した。16 週以降は投与群ごとの被験者数が少なかった。

16 週に PASI 75 レスポンダーであり 52 週でもチルドラキズマブ 100 mg 以上の投与を継続した被験者では，3 分の 2 以上が 52 週に DLQI（0,1）を達成していた。DLQI（0,1）反応割合は 100 mg 群，200 mg 群，及び 200→100 mg 群でそれぞれ 89.66%，66.67%，72.41%であった。100→25 mg 群及び 5 mg 群の PASI 75 レスポンダーではそれぞれ 62.96%，50%であった。PASI 75 改善を達成しなかった被験者の DLQI（0,1）反応割合は，用量を 100 mg から 200 mg に増量した被験者で 52.4%，200 mg を持続した被験者で 27.8%であった。

#### 2.7.3.2.1.4.9　ベースラインから 16 週までの DLQI の平均変化量

DLQI のベースラインから 16 週までの平均変化量を cLDA モデルで解析し，結果を表 2.7.3-13 に示した。最大の低下は 25 mg 群で認められ（– 9.2），200 mg 群（– 8.8），100 mg 群（– 8.5）が続いた。これらの数値を変動割合として見ると，低下（改善率）はそれぞれ 74.8，74.6，76.5%となった。

**表 2.7.3-13　　Part 1 におけるベースラインから 16 週までの DLQI の平均変化量の解析（FAS）**

| | | N | Baseline Mean （SD） | Treatment Mean （SD） | Change from Baseline Mean （95% CI） |
|---|---|---|---|---|---|
| Endpoint （week 16） | 5 mg | 40 | 11.6 （6.00） | 6.7 （6.73） | -4.9 （ -7.0, -2.8） |
| | 25 mg | 87 | 12.3 （6.90） | 3.2 （4.82） | -9.2 （-10.6, -7.7） |
| | 100 mg | 88 | 11.4 （7.04） | 2.8 （3.53） | -8.5 （ -9.9, -7.1） |
| | 200 mg | 83 | 11.5 （6.81） | 2.7 （4.36） | -8.8 （-10.3, -7.4） |
| | Placebo | 42 | 10.9 （6.54） | 11.9 （7.33） | 1.0 （ -1.1, 3.0） |

Results based on constrained longitudinal data analysis （cLDA） method proposed by Liang and Zeger.
[Source: 5.3.5.1: p003: Table 11-22]

ベースラインから 16 週までに DLQI スコアが 5 ポイント以上低下した被験者の割合は 200 mg 群で 73.49%に達し，25 及び 100 mg 群がそれぞれ 70.11%，64.77%と続いた [5.3.5.1: p003: Table 11-24]。

#### 2.7.3.2.1.4.10 再発までの時間

52 週に PASI 75 レスポンダーとなり，Part 3 で再発した（ベースラインからの改善が 50%超減少）被験者は 8 例であった。このうち 4 例は Part 2 でチルドラキズマブ 25 mg を投与し，再発が検出された時点は 56，64，68，及び 72 週であった。3 例では 100 mg を投与し，再発した時点は 68，72，及び 72 週，1 例では 200 mg を投与し，72 週に再発が確認された。再発した被験者が少なく正式な解析は行わなかったが，200 mg では改善が持続し，再発が少ない傾向が見られた。

#### 2.7.3.2.1.4.11 16 週の PASI 75 の部分集団解析

16 週の PASI 75 反応割合について被験者を部分集団で解析し，プラセボ群とチルドラキズマブ各群を比較した。部分集団に分ける因子は，性別，年齢，ベースライン時の体重，乾癬に対する生物製剤の治療歴，TNF 拮抗剤反応（TNF 拮抗剤の投与を受けた被験者），罹病期間，BSA，ベースラインの PASI スコア，及び関節症性乾癬の有無 [5.3.5.1: p003: Table 1.3.1 through 1.3.11] とした。サブセットの結果は全般に FAS の結果と同様であり，体重が 90 kg 未満で生物製剤の治療歴

のある被験者を除いては，100 mg 群より 200 mg 群のほうが PASI 75 反応割合が高かった。体重が 90 kg 未満で生物製剤の治療歴のある被験者数は非常に少なかったが，100 mg 群で 9 例中 7 例（77.78%），200 mg 群では 11 例中 6 例（54.55%）が達成した。

#### 2.7.3.2.1.4.12 抗チルドラキズマブ抗体と中和抗体

##### 2.7.3.2.1.4.12.1　16 週及び治験終了までの抗チルドラキズマブ抗体の発現割合

ADA 発現割合については治験総括報告書に記載し，免疫原性のカテゴリー別に分類した [2.7.2.4.1.1 項]。

免疫原性は主要評価項目の評価時期と合わせて 16 週まで評価し，さらに治験終了まで観察した。これらの時点での 100 及び 200 mg 投与による ADA 発現割合を付録 2.7.3-2 及び付録 2.7.3-3 に示した。すべての投与群で投与期間中に陽性となった被験者が見られた。投与期間中の陽性とはチルドラキズマブ投与後に免疫反応を示したか又は免疫反応が増強された被験者とした。投与期間中に陽性になった被験者の割合は，すべての群を合わせて Part 1 終了時に 5.8%（308 例中 18 例）であり，治験終了時までに 9.2%（348 例中 32 例）に増加した。治験終了までに，投与後の ADA 最大力価は 1～5,120 であった。評価可能な被験者で投与期間中に ADA 及び NAb が陽性となった被験者の割合は，Part 1 に 1.6%（308 例中 5 例），治験終了までに 3.2%（348 例中 11 例）に増加した。それぞれ付録 2.7.3-2 及び付録 2.7.3-3 に示した。

##### 2.7.3.2.1.4.12.2　抗チルドラキズマブ抗体が有効性に与える影響

16 週までに投与中に ADA 陽性の被験者では 61%（18 例中 11 例）が PASI 75 を達成し，67%（18 例中 12 例）が PGA（0,1）を達成した [付録 2.7.3-4，付録 2.7.3-5]。この結果は全被験者集団における結果 [表 2.7.3-3，表 2.7.3-5]と同様であった

16 週に NAb 陽性が 5 及び 25 mg 群の 5 例（1.6%）に見られた。これらの NAb 陽性被験者 5 例のうち 4 例は Day 112 の薬物濃度が 0 µg/mL であり PASI 75 を達成できず，3 例は PASI 50 も達成できなかった。有効用量未満の用量群では NAb 陽性となった被験者数は少なかった。投与中に陽性となった被験者の NAb 発現と薬物濃度の低下，及び治療無効との関連性についてさらに検討が必要である [2.7.2.4.1 項]。

#### 2.7.3.2.1.5　有効性の探索的評価

本治験で評価した有効性の探索的評価項目は 5.3.5.1: p003 に記載した。

#### 2.7.3.2.1.6　日本人集団

##### 2.7.3.2.1.6.1　被験者の内訳

治験薬を投与した被験者 353 例のうち，治験薬を 1 回以上投与した日本人被験者は 46 例であった [表 2.7.3.J-1]。

**表 2.7.3.J-1　Part 1 及び 2 の割付（日本人集団及び全被験者集団）**

| Part 1 Dose | Number of Subjects | | | | Response at Week 16 | Part 2 Dose | Number of Subjects |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | Overall | | | | |
| | Entered | Completed | Entered | Completed | | | |
| **5 mg** | 5 | 5 | 42 | 40 | Responder | 5 mg | 13 |
| | | | | | Non-responder | 100 mg | 27 |
| **25 mg** | 13 | 12 | 92 | 87 | Responder | 25 mg | 62 |
| | | | | | Non-responder | 100 mg | 25 |
| **100 mg** | 11 | 11 | 89 | 88 | Responder | 25 mg | 30 |
| | | | | | | 100 mg | 31 |
| | | | | | Non-responder | 200 mg | 27 |
| **200 mg** | 10 | 10 | 86 | 84 | Responder | 100 mg | 32 |
| | | | | | | 200 mg | 33 |
| | | | | | Non-responder | 200 mg | 19 |
| **Placebo** | 7 | 7 | 46 | 40 | Responder | 25 mg | 2 |
| | | | | | Non-responder | 100 mg | 38 |

[Source: 5.3.5.1: p003: Table 10-1 and 10-2, Section 14 Attachments ]

### 2.7.3.2.1.6.2　有効性の結果

#### 2.7.3.2.1.6.2.1　主要評価項目（PASI 75 反応割合）

日本人被験者の 16 週の PASI 75 反応割合は 5，25，100，及び 200 mg 群でそれぞれ 40.00%，83.33%，54.55%，70.00%であった。被験者数は限られていたが，有効性の傾向に全被験者集団との差異は見られなかった（$D_{Japan}/D_{all}$）[表 2.7.3.J-2]。

#### 2.7.3.2.1.6.2.2　副次的評価項目（ PGA（0,1）反応割合）

日本人被験者の 16 週の PGA（0,1）反応割合は 5，25，100，及び 200 mg 群 でそれぞれ 80.00，75.00，63.64，及び 80.00%であった。被験者数は限られていたが，有効性の傾向に全被験者集団との差異は見られなかった（$D_{Japan}/D_{all}$）[表 2.7.3.J-3]。

**表 2.7.3.J-2　PASI 75 反応割合（日本人集団及び全被験者集団）**

| | Japanese | | | | | Overall | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **5 mg N=5** | **25 mg N=12** | **100 mg N=11** | **200 mg N=10** | **Placebo N=7** | **5 mg N=42** | **25 mg N=90** | **100 mg N=89** | **200 mg N=86** | **Placebo N=45** |
| **PASI 75 Response, Week 12（n, %）** | - | - | - | - | - | 10 （23.81） | 53 （58.89） | 54 （60.67） | 62 （72.09） | 2 （4.44） |
| **Difference from placebo （95% CI）** | - | - | - | - | - | 19.37 （5.15, 33.58） | 54.44 （42.63, 66.26） | 56.23 （44.43, 68.03） | 67.65 （56.42, 78.88） | – |
| p-value* | | | | | | 0.009 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | – |
| **PASI 75 Response, Week 16（n, %）** | 2 （40.00） | 10 （83.33） | 6 （54.55） | 7 （70.00） | 0 | 14 （33.33） | 58 （64.44） | 59 （66.29） | 64 （74.42） | 2 （4.44） |
| **Difference from placebo （95% CI）** | 40.00 （-2.94, 82.94） | 83.33 （62.25, 100.0） | 54.55 （25.12, 83.97） | 70.00 （41.60, 98.40） | - | 28.89 （13.41, 44.36） | 60.00 （48.42, 71.58） | 61.85 （50.33, 73.37） | 69.97 （58.96, 80.99） | – |
| p-value* | - | - | - | - | - | 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | – |
| $D_{Japan}/D_{all}$ | 1.38 | 1.39 | 0.88 | 1.00 | | - | - | - | - | - |

* Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by Baseline weight （<=90 kg or >90 kg） and prior use of biologics for psoriasis
[Source: 5.3.5.1: p003: Table 1.1.1 and 1.1.4 modified]

**表 2.7.3.J-3　16 週の PGA（0,1）反応割合（日本人集団と全被験者集団）**

| | Japanese | | | | | Overall | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **5 mg N=5** | **25 mg N=12** | **100 mg N=11** | **250 mg N=10** | **Placebo N=7** | **5 mg N=42** | **25 mg N=90** | **100 mg N=89** | **250 mg N=86** | **Placebo N=45** |
| **PGA Responder at Week 16 （n, %）** | 4 （80.00） | 9 （75.00） | 7 （63.64） | 8 （80.00） | 0 | 14 （33.33） | 52 （57.78） | 55 （61.80） | 64 （74.42） | 1 （2.22） |
| **Difference from placebo （95% CI）** | 80.00 （44.94, 100.0） | 75.00 （50.50, 99.50） | 63.64 （35.21, 92.06） | 80.00 （55.21, 100.0） | - | 31.11 （16.22, 46.00） | 55.56 （44.48, 66.63） | 59.58 （48.60, 70.55） | 72.20 （62.02, 82.37） | - |
| p-value* | | | | | | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | |
| **$D_{Japan}/D_{all}$** | 2.57 | 1.35 | 1.07 | 1.11 | | - | - | - | - | - |

* Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by Baseline weight （<=90 kg or >90 kg） and prior use of biologics for psoriasis
[Source: 5.3.5.1: p003: Table 1.1.6 modified]

#### 2.7.3.2.1.7　有効性の主な結論

- 中等症から重症の尋常性乾癬の治療として，主要評価項目（16 週の PASI 75 反応割合）及び主な副次的評価項目［16 週の PGA（0,1）反応割合及び 12 週の PASI 75 反応割合］について，各チルドラキズマブ群（5，25，100，及び 200 mg）をプラセボを比較して，チルドラキズマブの有効性は統計的に有意に優れていた。
- チルドラキズマブ皮下投与後の有効性は 5～200 mg の範囲で用量反応性を示した。PASI 75 と PGA による有効性評価について，5 と 25 mg は至適用量に達していないと判断された。200 mg の有効性は 100mg よりも高く，効果発現も早かった。
- その他の副次的評価項目（16 週の PASI 90 反応割合，PASI 100 反応割合，PASI 75 を達成するまでの日数，PASI のベースラインからの平均変動割合，DLQI 評価など）について，チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群はプラセボと比べて臨床的意義のある有効性を示した。また，すべての有効性評価項目について数値的に 200 mg の有効性が最も高かった。
- 16 週の PASI75 レスポンダーのうち，52 週まで同じ用量を継続した被験者では全般に 52 週まで PASI75 と PGA の効果が持続した。16 週に 100 mg から 25 mg に減量すると有効性が低下したが，200 mg から 100 mg に減量した場合には有効性は 52 週まで持続した。
- チルドラキズマブを投与した被験者では，52 週で投与を中止しても，PASI 75 と PGA は少なくとも 20 週間（72 週まで）持続した。有効性は 100 又は 200 mg を投与した被験者が，低用量群より効果の持続性が見られた（100 及び 200 mg 群では 95%超）。
- 100 mg 投与後に PASI75 ノンレスポンダーとなった被験者を 16 週に 200 mg 群に増量し，PASI75 反応割合が改善した。
- PASI75 と PGA は日本人集団と全被験者集団の間で同様の傾向であり，日本人集団でも用量反応性が認められた。

第 IIb 相試験ではチルドラキズマブ 100 及び 200 mg の忍容性は高く，PASI 75 と PGA（0,1）反応割合に基づいて総合的に評価し，これらの用量が至適用量と考えられた。有効性の発現は 200 mg が 100 mg よりも早く，高い有効性を示し，16 週までに有効性が見られなかった被験者にもより高い効果をもたらす傾向があった。また，再発の絶対数は少なかったが，200 mg 群では 100 mg 群と比べ再発が少ない傾向を示した。第 IIb 相試験成績に基づいて用量反応モデルを検討した結果，第 III 相試験で検証する用量は 100 及び 200 mg を選択した。

### 2.7.3.2.2　第 III 相試験（P010 試験）

P010 試験は中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象とする 64 週間，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間第 III 相試験であり，チルドラキズマブ皮下投与後の有効性と安全性／忍容性を検討し，長期的な安全性を評価する延長試験を設けた。本治験の目的は，チルドラキズマブの有効性を，12 週の PASI 75 反応割合，及び PGA（0,1）反応割合を指標として評価した。

本治験では 112 施設で適格性基準を満たした 772 例を無作為に割り付けた。最長 4 週間のスクリーニング期間後，Part 1 ではチルドラキズマブ群（100 及び 200 mg）又はプラセボ群に 2:2:1 の比で被験者を無作為に割り付け，治験薬を初回と 4 週に投与した。Day 1 では体重（≤ 90 kg，> 90 kg）及び乾癬に対する生物製剤の治療歴（あり，なし）に従って，地域ごと（北米，欧州，日本など）に層別に割り付けた。

Part 1 終了時に（12 週），全被験者の PASI と PGA を評価した。Part 1 でプラセボ群に割り付けられた被験者はこの時点で，チルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に 1：1 の比で再度無作為に割り付けられ，Part 1 でチルドラキズマブ群に割り付けられた被験者は同じ投与を継続した。盲検性を維持するために，プラセボを投与した被験者は Part 2 の 12 週と 16 週にチルドラキズマブを投与し，最初にチルドラキズマブ群に割り付けられた被験者は 12 週にはプラセボを投与し，16 週にはチルドラキズマブを投与した。

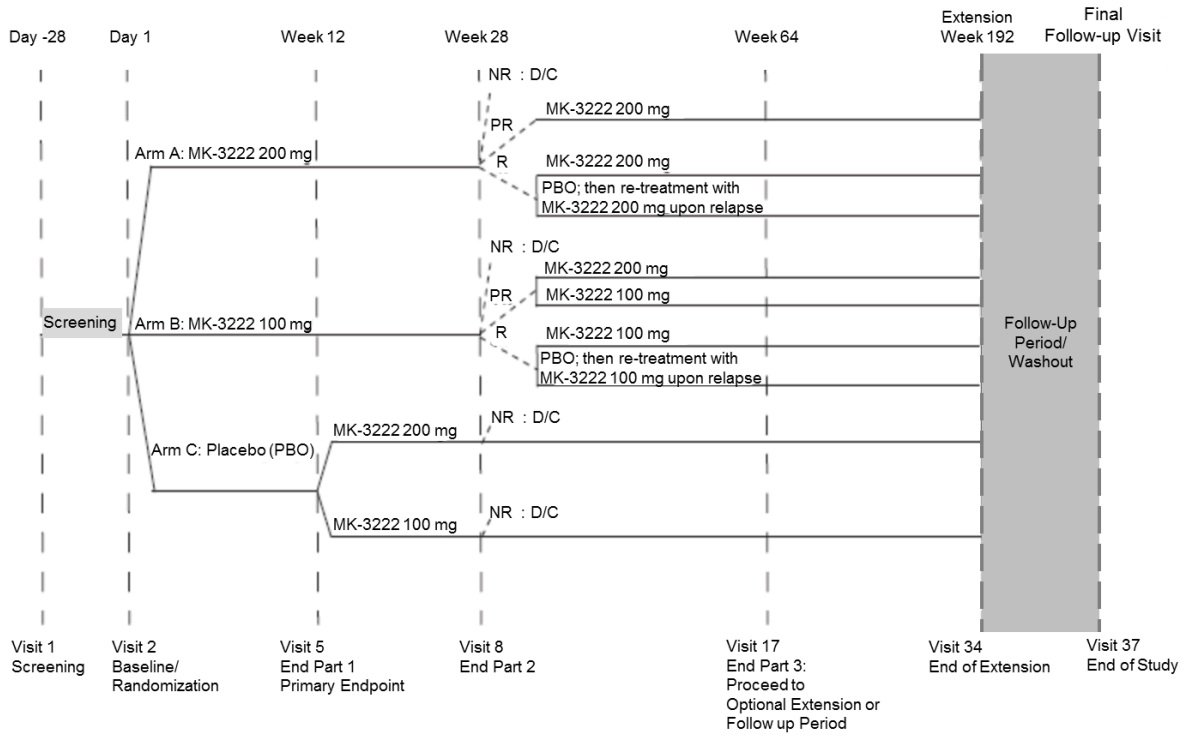
Part 3 の開始時（28 週）に全被験者の PASI と PGA を評価し，その PASI 反応割合と Part 1 で割り付けた治療に基づいて，治療を継続又は変更するように再度盲検下で無作為に割り付けた。PASI がベースラインから 28 週までに 50%以上改善しなかった被験者をノンレスポンダーと判断して治験を中止した。PASI がベースラインから 28 週までに 50%以上，75%未満改善した被験者を PASI 部分レスポンダー，PASI 75 以上を達成した被験者を PASI 75 レスポンダーと定義した。

Part 3 では全被験者に 64 週まで 4 週間に 1 回治験薬（実薬又はプラセボ）を投与し，プラセボに切り替えた被験者が再発して治療を再開する場合でも盲検性を維持した（再発が確認された来院時及び 4 週後に投与し，その後は 12 週間に 1 回の頻度で投与した）。

200 mg 群の PASI 部分レスポンダーは，64 週まで 12 週間に 1 回 200 mg 投与を継続した [図 2.7.3-9]。100 mg 群の PASI 部分レスポンダーは，Part 3 で 100 mg を継続する群と 200 mg に増量する群に 1：1 の比で再度無作為に割り付けた。PASI 75 レスポンダーは，28 週以降も最初の用量を継続する群（100 又は 200 mg を 12 週間に 1 回）又はプラセボ群（治療の中止）に，1：1 の比で再度無作為に割り付けた。プラセボ群に再度無作為に割り付けた後に再発（PASI の最大効果から 50%低下）した場合には，ベースラインで割り付けた投与量（100 又は 200 mg）を再び投与した（再発が確認された来院時及び 4 週後に投与し，その後は 12 週間に 1 回の頻度で投与した）。Part 3（28～64 週）の期間中，全被験者の PASI と PGA を 4 週に 1 回評価し，効果の持続性を評価した。疾患が再発又はリバウンド［治療中止後 2 ヵ月以内に起きたベースライン値（PASI >125%）を超える乾癬の悪化，新規膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，又は更なる乾癬の炎症性病変］した被験者の割合も評価した。

被験者は 64 週間の投与期間終了後（Part 1，2，及び 3），自由意思で長期の延長試験に参加できた。延長試験に参加しなかった被験者，並びに Part 1，2，及び 3 のいずれかで早期に治験を中止した被験者は，20 週間のフォローアップを実施した。治験のデザインを図 2.7.3-9 に示した。

**図 2.7.3-9　P010 試験のデザイン**




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

PR were subjects who achieved ≥50% but <75% improvement in PASI response from baseline.

R were subjects who achieved ≥75% improvement in PASI response from baseline.

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

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

#### 2.7.3.2.2.1　対象集団

合計 772 例を無作為に割り付けた。内訳はプラセボ群 155 例，チルドラキズマブ 100 mg 群 309 例，200 mg 群 308 例であった。無作為化した被験者のうち，プラセボ群の 1 例は治験薬を投与しなかった。ベース試験を完了した被験者の割合は，各投与群に差異はなかった [5.3.5.1: p010: Table 14.1.1-3, 14.1.1-4 and 14.1.1-5]。

無作為化した 772 例のうち，Part 1 を完了した被験者は 744 例（96.4%），Part 2 に進んだ被験者は 743 例であった。Part 2 に登録した 743 例のうち，676 例（91.0%）が Part 2 を完了し，Part 3 に進んだ。Part 3 に登録した 676 例のうち，638 例（94.4%）が Part 3 を完了した。したがって，Part 1 で無作為化した 772 例のうち 638 例（82.6%）がベース試験を完了した。このうち 506 例（65.5%）が長期的な安全性を評価する延長試験に参加した。

無作為化した 772 例のうち，266 例（34.5%）が 64 週終了前に終了したか，又はベース試験は終了したが長期的な安全性を評価する延長試験には参加しなかった。この 266 例のうち，146 例（18.9%）がフォローアップ期間に進み，残りの 120 例（15.5%）は参加しなかった。

Part 1 で無作為化した 772 例のうち，27 例（3.5%）を PP から除外した。

ベースライン時の被験者背景は 3 投与群間に差異は見られなかった。被験者の平均年齢は 46.9 歳（18～82 歳），平均体重は 88.46 kg（40.9～222.2 kg）で，性別と人種については男性（69.0%）

と白人（68.3%）が多かった。登録した対象集団のベースラインの疾患特性は，中等症から重症の乾癬患者の特性を反映していた。ベースライン時の平均 PASI スコアは全被験者で 20.1 であり，投与群間で差はなかった（プラセボ群：19.3，100 mg 群：20.0，200 mg 群：20.7）[5.3.5.1: p010: Table 10-4]。BSA の平均は 30.2%で，投与群間で同様であった（プラセボ群：29.6%，100 mg 群：29.7%，200 mg 群：30.9%）[5.3.5.1: p010: Table 10-3]。平均 DLQI スコアはプラセボ群，100 mg 群，200 mg 群でそれぞれ 13.0，14.0，13.3 あった [5.3.5.1: p010: Table 11-23]。100 mg 群の 1 例を除いた全被験者は，ベースライン時の PGA スコアが 3 以上であり，各群で多くの被験者がスコア 3 であった（プラセボ群：71.6%，100 mg 群：66.7%，200 mg 群：65.6%）。全体で 17.2%の被験者では関節症性乾癬を合併していた。関節症性乾癬の割合は，プラセボ群のほうが 100 mg 群や 200 mg 群よりわずかに低かった（プラセボ群：12.3%，100 mg 群：17.5%，200 mg 群：19.5%）。

#### 2.7.3.2.2.2　主要評価項目

##### 2.7.3.2.2.2.1　12 週の PASI 75 反応割合

有効性の主要評価項目の 1 つである 12 週の PASI 75 反応割合を FAS を対象としてプラセボ群，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群で比較した。欠測値の場合，その被験者はノンレスポンダーとした。結果を表 2.7.3-14 に示した。

12 週の PASI 75 反応割合はプラセボ群と比べてチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群で有意に高かった（いずれも $p < 0.001$）。12 週の PASI 75 反応割合はプラセボ群，100mg 群，200mg 群でそれぞれ 5.8%，63.8%，62.3%であった。

**表 2.7.3-14　Part 1，12 週の PASI 75 反応割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）**

| Statistics | Placebo N=154 | MK-3222 100 mg N=309 | MK-3222 200 mg N=308 |
|---|---|---|---|
| **PASI 75 （Week 12）** | | | |
| Subjects with data | 154 | 309 | 308 |
| Responders （%）† | 9 （5.8） | 197 （63.8） | 192 （62.3） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‡ | | 58.0 （51.0, 64.1） | 56.6 （49.6, 62.8） |
| P-value§ | | <0.001 | <0.001 |

†Percentages are based on subjects with data, which includes both observed and imputed data.

‡Difference and CIs are calculated using Miettinen-Nurminen stratified by body weight（<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis（yes/no）with sample size weights.

§P-values are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel（CMH） test stratified by body weight（<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis（yes/no）. P-values are not adjusted for multiplicity.

CI=Confidence interval; N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in Part 1; NR=Nonresponder; subjects with missing data at Week 0 or Week 12 are treated as nonresponders; PASI=Psoriasis Area and Severity Index.

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-1]

#### 2.7.3.2.2.2.1.1　部分集団解析

FAS を以下の部分集団に分類し，各部分集団ごとに 12 週の PASI 75 反応割合を付録 2.7.3-6 に示した。欠測値の場合，その被験者はノンレスポンダーとした。

- 体重（≤ 90 kg，>90 kg）
- 乾癬に対する生物製剤の治療歴（あり，なし）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 性別（女性，男性）
- 人種（白人，白人以外）
- 地域（日本，日本以外の地域）
- 乾癬に対する TNF 拮抗剤の効果（あり，なし）
- 関節症性乾癬（あり，なし）
- 1 種類以上の既存の全身療法の無効（メトトレキサート，シクロスポリン，光線療法）（あり，なし）

結果は部分集団間で一貫しており FAS と同様であった。

#### 2.7.3.2.2.2.2　12 週の PGA（0,1）反応割合

もう 1 つの主要評価項目であるベースラインから 12 週までに少なくとも 2 グレード改善した PGA（0,1）反応割合を，FAS の Part 1 でプラセボ群，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群を比較した。欠測値の場合，その被験者はノンレスポンダーとした。結果を表 2.7.3-15 に示した。

ベースラインから 12 週までに少なくとも 2 グレード改善した PGA（0,1）反応割合は，プラセボ群と比べて 100 及び 200 mg 群は有意に高かった（いずれも $p < 0.001$）。ベースラインから 12 週までに少なくとも 2 グレード改善した PGA（0,1）反応割合はプラセボ群，100 mg 群，200 mg 群でそれぞれ 7.1%，57.9%，59.1%であった。

**表 2.7.3-15　Part 1，12 週までに少なくとも 2 グレード改善した PGA（0,1）反応割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）**

| Statistics | Placebo N=154 | MK-3222 100 mg N=309 | MK-3222 200 mg N=308 |
|---|---|---|---|
| **PGA（Week 12）** | | | |
| Subjects with data | 154 | 309 | 308 |
| Responders （%）† | 11（7.1） | 179（57.9） | 182（59.1） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‡ | | 50.9 （43.6, 57.4） | 52.1（44.8, 58.5） |
| P-value§ | | <0.001 | <0.001 |

†Percentages are based on subjects with data, which includes both observed and imputed data.

‡Difference and CIs are calculated using Miettinen-Nurminen stratified by body weight（<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis（yes/no）with sample size weights.

§P-values are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）test stratified by body weight（<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）. P-values are not adjusted for multiplicity.

NR=Nonresponder; subjects with missing data at Week 0 or Week 12 are treated as nonresponders.

N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in Part 1.

CI=Confidence interval; PGA=Physician's Global Assessment.

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-2]

#### 2.7.3.2.2.2.2.1　部分集団解析

FAS を以下の部分集団に分類し，各部分集団でベースラインから 12 週までに少なくとも 2 グレード改善した PGA（0,1）反応割合を付録 2.7.3-7 に示した。欠測値の場合，その被験者はノンレスポンダーとした。

- 体重（≤ 90 kg，> 90 kg）

- 乾癬に対する生物製剤の治療歴（あり，なし）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 性別（女性，男性）
- 人種（白人，白人以外）
- 地域（日本，日本以外の地域）
- 乾癬に対する TNF 拮抗剤の効果（あり，なし）
- 関節症性乾癬（あり，なし）
- 1 種類以上の既存の全身療法の無効（メトトレキサート，シクロスポリン，光線療法）（あり，なし）

結果は部分集団間で一貫しており FAS と同様であった。

#### 2.7.3.2.2.3　主な副次的評価項目

##### 2.7.3.2.2.3.1　12 週の PASI 90 反応割合

FAS を対象に 12 週の PASI 90 反応割合を解析した。欠測値の場合，その被験者はノンレスポンダーとした。結果を表 2.7.3-16 に示した。

12 週の PASI 90 反応割合はプラセボ群と比べてチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群で有意に高かった（いずれも $p < 0.001$）。12 週の PASI 90 反応割合はプラセボ群，100 mg 群，200 mg 群でそれぞれ 2.6%，34.6%，35.4%であった。

**表 2.7.3-16　Part 1，12 週の PASI 90 反応割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）**

| Statistics | Placebo N=154 | MK-3222 100 mg N=309 | MK-3222 200 mg N=308 |
|---|---|---|---|
| **PASI 90（Week 12）** | | | |
| Subjects with data | 154 | 309 | 308 |
| Responders（%）† | 4（2.6） | 107（34.6） | 109（35.4） |
| Difference in % vs. Placebo（95% CI）‡ | | 32.1（25.9, 38.0） | 32.9（26.8, 38.8） |
| P-value§ | | <0.001 | <0.001 |

†Percentages are based on subjects with data, which includes both observed and imputed data.

‡Difference and CIs are calculated using Miettinen-Nurminen stratified by body weight（<=90kg, >90kg）and prior exposure to biologic therapy for psoriasis（yes/no） with sample size weights.

§P-values are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）test stratified by body weight（<=90kg, >90kg）and prior exposure to biologic therapy for psoriasis（yes/no）. P-values are not adjusted for multiplicity.

NR=Nonresponder; subjects with missing data at Week 0 or Week 12 are treated as nonresponders.

N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in Part 1.

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

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-5]

##### 2.7.3.2.2.3.2　12 週の PASI 100 反応割合

FAS を対象に 12 週の PASI 100 反応割合を解析した。欠測値の場合，その被験者はノンレスポンダーとした。結果を表 2.7.3-17 に示した。

12 週の PASI 100 反応割合はプラセボ群と比べてチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群で有意に高かった（いずれも $p < 0.001$）。12 週の PASI100 反応割合はプラセボ群，100 mg 群，200 mg 群でそれぞれ 1.3%，13.9%，14.0%であった。

**表 2.7.3-17　Part 1，12 週の PASI 100 反応割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）**

| Statistics | Placebo N=154 | MK-3222 100 mg N=309 | MK-3222 200 mg N=308 |
|---|---|---|---|
| **PASI 100 （Week 12）** | | | |
| Subjects with data | 154 | 309 | 308 |
| Responders （%）† | 2（1.3） | 43（13.9） | 43（14.0） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‡ | | 12.7（8.0, 17.3） | 12.7（8.3, 17.2） |
| P-value§ | | <0.001 | <0.001 |

†Percentages are based on subjects with data, which includes both observed and imputed data.

‡Difference and CIs are calculated using Miettinen-Nurminen stratified by body weight（<=90kg, >90kg）and prior exposure to biologic therapy for psoriasis（yes/no） with sample size weights.

§P-values are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）test stratified by body weight（<=90kg, >90kg）and prior exposure to biologic therapy for psoriasis（yes/no）. P-values are not adjusted for multiplicity.

NR=Nonresponder; subjects with missing data at Week 0 or Week 12 are treated as nonresponders.

N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in Part 1.

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

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-6]

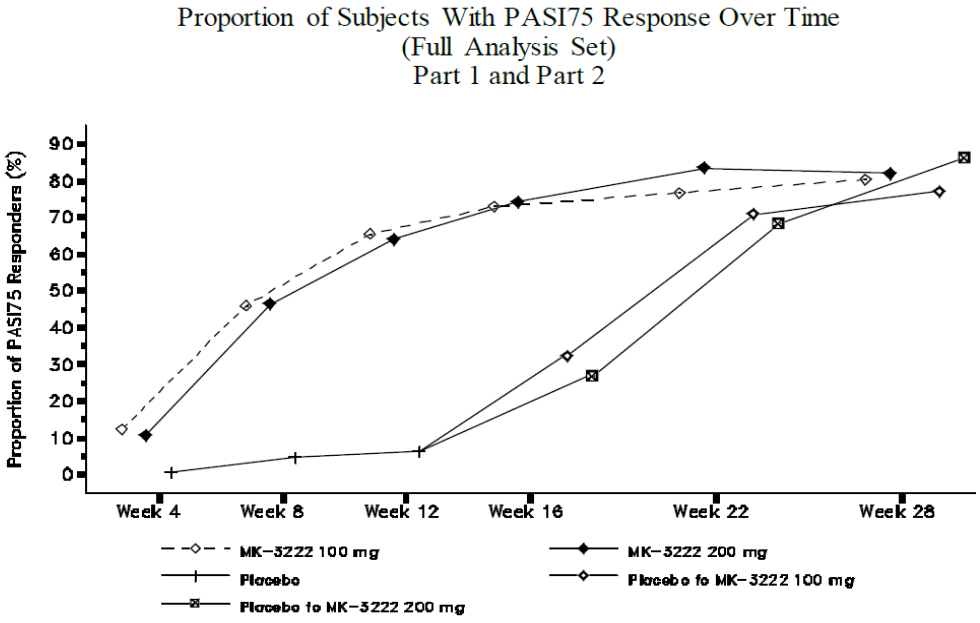
### 2.7.3.2.2.4　その他の副次的評価項目

#### 2.7.3.2.2.4.1　28 週の PASI 反応割合

FAS を対象に Part 1 と 2（4～28 週）の，PASI 75/90/100 反応割合の推移を解析した。結果を 5.3.5.1: p010: Table 11-7 に集計し，それぞれ図 2.7.3-10，図 2.7.3-11，図 2.7.3-12 に示した。

チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群では，PASI 75 反応割合は 12～28 週まで継続的に増加した。28 週の PASI 75 反応割合は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 80.4%，81.9%であり，Part 1 でプラセボ群，12 週にチルドラキズマブ 100 及び 200 mg に再割付した被験者ではそれぞれ 77.1%，86.2%であった。

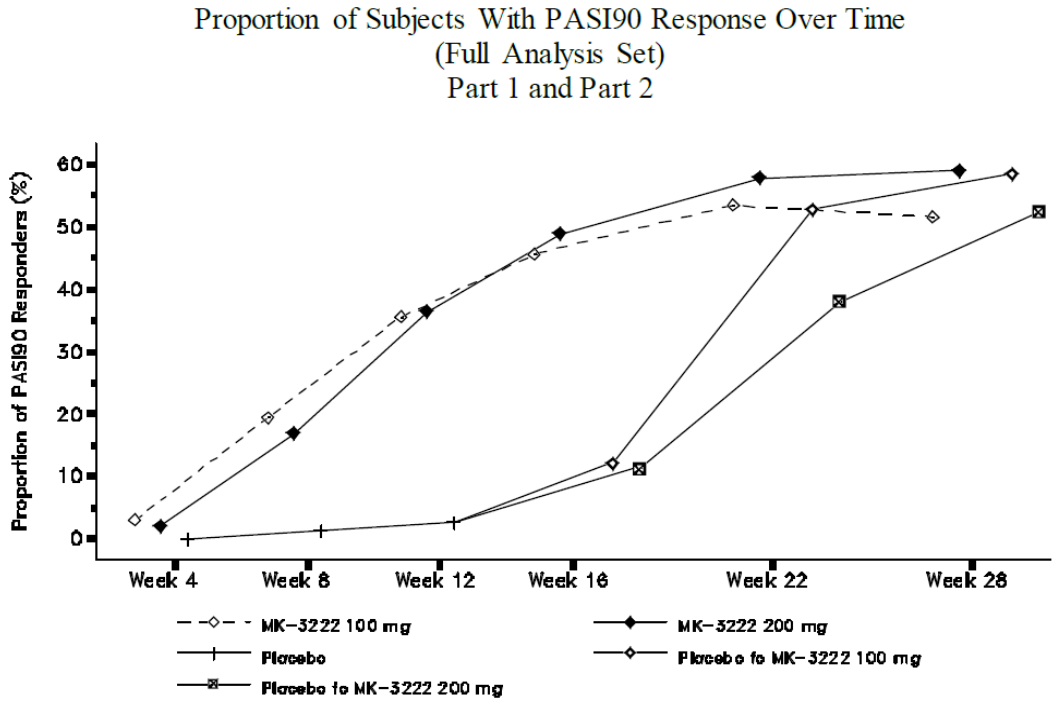
**図 2.7.3-10　Part 1 と 2 における PASI 75 反応割合の推移（FAS）**




No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p010: Figure 11-4]

PASI 90 反応割合は 12～28 週まで持続的に増加した。28 週の PASI 90 反応割合は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 51.6，59.0%であった。Part 1 でプラセボで Part 2 で 100 及び 200 mg に再割付した被験者ではそれぞれ 58.6，52.3%であった。

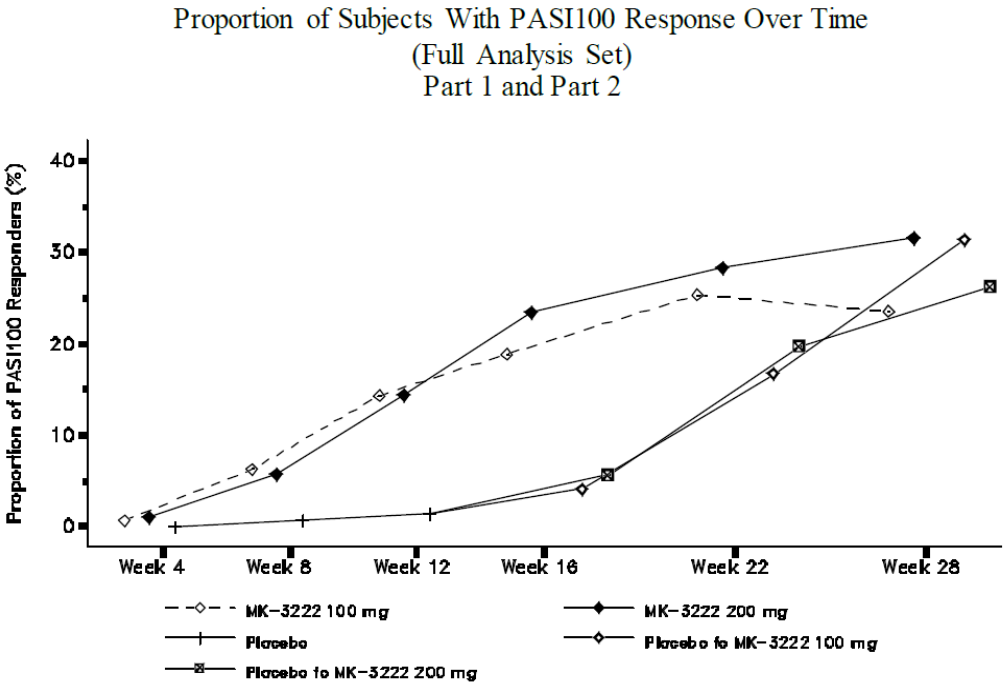
**図 2.7.3-11　Part 1 と 2 における PASI 90 反応割合の推移（FAS）**




No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p010: Figure 11-5]

PASI100 反応割合は 12～28 週まで持続的に増加した。28 週の PASI 100 反応割合は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 23.5%，31.6%であった。Part 1 でプラセボ群，12 週に 100 及び 200 mg に再割付した被験者ではそれぞれ 31.4%，26.2%であった。

**図 2.7.3-12　Part 1 と 2 における PASI 100 反応割合の推移（FAS）**




No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p010: Figure 11-6]

どの群でも PASI 反応割合は 12～28 週までに持続的に増加し，反応割合の範囲は Part 1 でプラセボに割り付けられた被験者でも，Part 1 でチルドラキズマブ群に無作為化された被験者と同様の結果であった。PASI 反応割合は 100 mg 群と 200 mg 群の間に差はなかった。

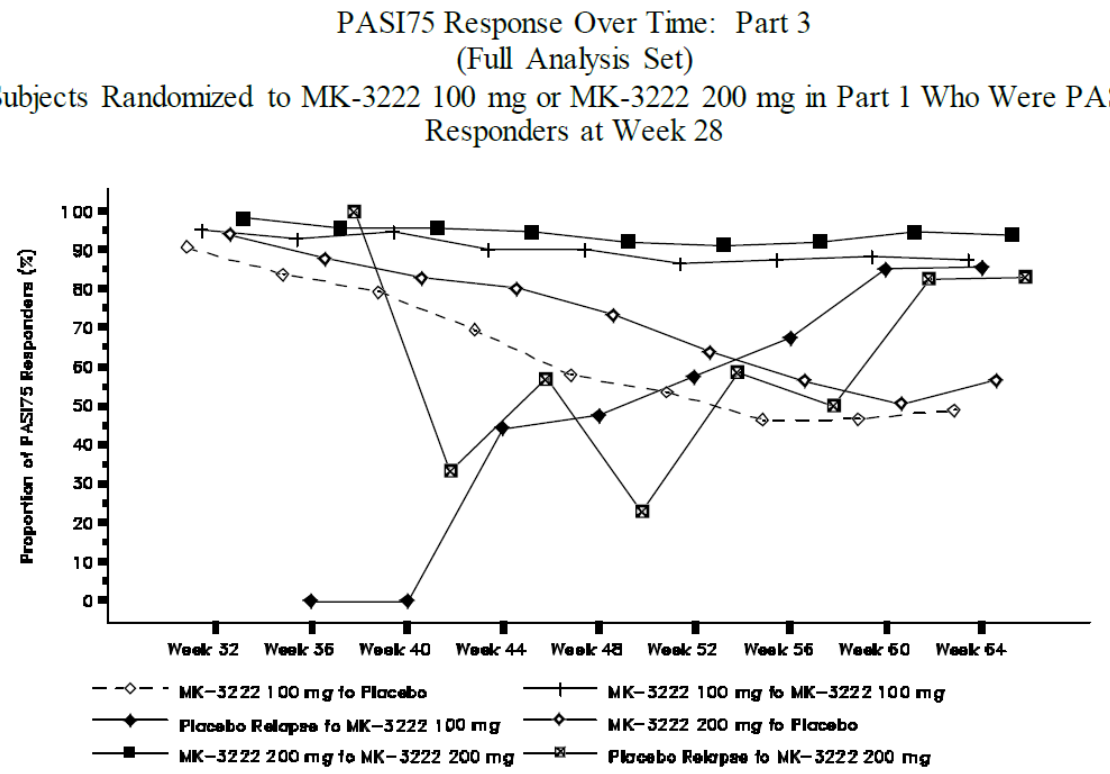
#### 2.7.3.2.2.4.2　40，52，及び 64 週の PASI 反応割合

PASI 75 レスポンダーにおける PASI 反応割合

Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなった被験者の Part 3 における PASI 75/90/100 反応割合の推移を 5.3.5.1: p010: Table 11-10 に示した。PASI 75 反応割合は図 2.7.3-13，PASI 90 反応割合は図 2.7.3-14，PASI 100 反応割合は図 2.7.3-15 に示した。

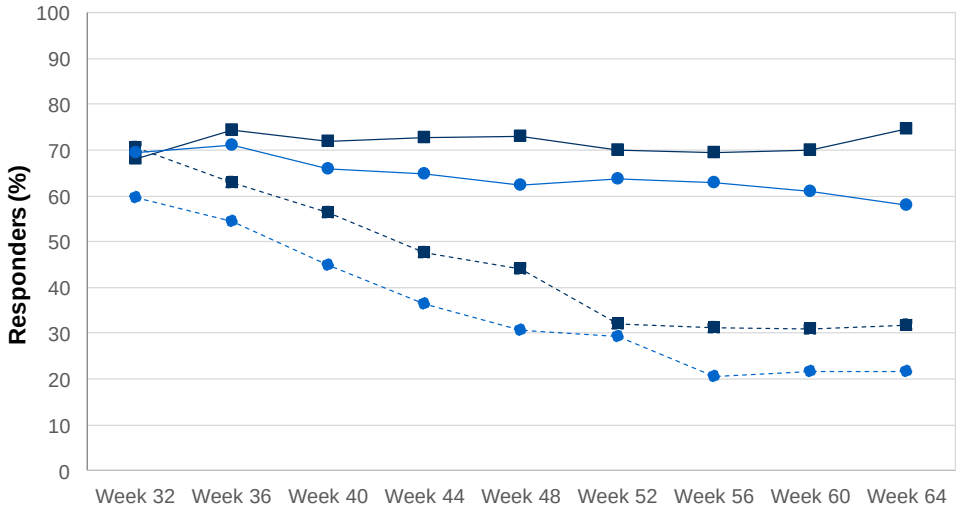
PASI 75 レスポンダーで，チルドラキズマブ 100 又は 200 mg を継続投与した被験者では，40，52，64 週をとおして 90%近くの被験者が PASI 75 を持続した。64 週で PASI 75 を持続した被験者の割合は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 87.5%，93.9%であった。64 週の PASI 90 反応割合は 100 mg 群と比べ 200 mg 群のほうが高く，それぞれ 58.0%，74.6%であった。64 週の PASI 100 反応割合は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 32.1%，40.4%であった。

**図 2.7.3-13　Part 3，PASI 75 反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，28 週時に PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）**




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

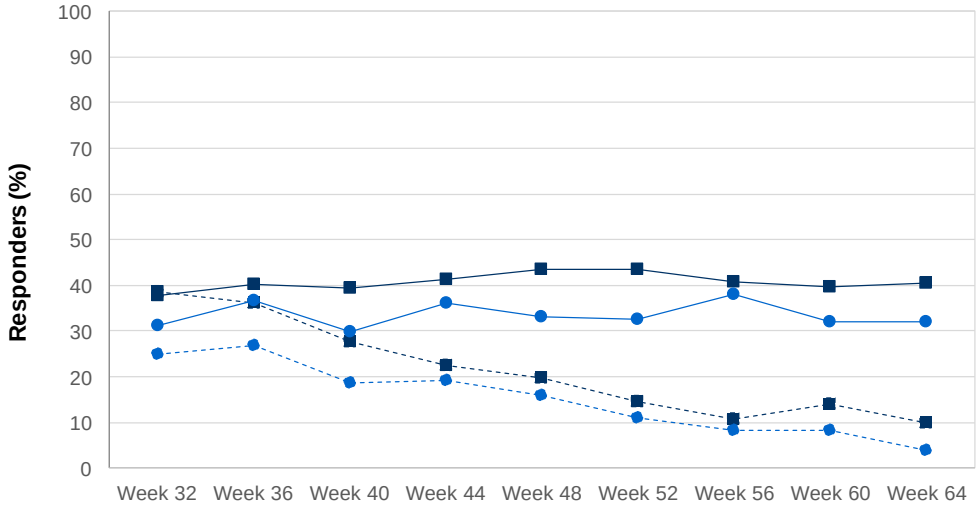
**図 2.7.3-14　Part 3，PASI 90 反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）**




| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tildrakizumab 200mg | **N= 116** | **117** | **117** | **114** | **115** | **113** | **115** | **113** | **114** |
| Tildrakizumab 200mg --> Placebo | N= 119 | 116 | 112 | 107 | 102 | 97 | 83 | 71 | 60 |
| Tildrakizumab 100mg | N= 112 | 114 | 114 | 114 | 112 | 113 | 113 | 113 | 112 |
| Tildrakizumab 100mg --> Placebo | N= 109 | 112 | 107 | 99 | 88 | 82 | 73 | 60 | 51 |

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

**図 2.7.3-15　Part 3，PASI 100 反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）**




| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tildrakizumab 200mg | **N= 116** | **117** | **117** | **114** | **115** | **113** | **115** | **113** | **114** |
| Tildrakizumab 200mg --> Placebo | N= 119 | 116 | 112 | 107 | 102 | 97 | 83 | 71 | 60 |
| Tildrakizumab 100mg | N= 112 | 114 | 114 | 114 | 112 | 113 | 113 | 113 | 112 |
| Tildrakizumab 100mg --> Placebo | N= 109 | 112 | 107 | 99 | 88 | 82 | 73 | 60 | 51 |

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

Part 1 でチルドラキズマブ群に割り付けられた被験者のうち，100 mg 群の 114 例，200 mg 群 119 例を 28 週にプラセボに再割付した [表 2.7.3.J-4]。全般にこれらの群で再発しなかった被験者では，PASI 75/90/100 反応割合は 64 週まで徐々に低下した（再発は PASI の最大効果から 50%低下したと定義）。100 mg 群からプラセボ群に再割付した被験者の 32，40，52，及び 64 週の PASI 75 反応割合はそれぞれ 90.8%，79.4%，53.7%，49%と低下した。200 mg からプラセボに再割付した被験者も同様に，32，40，52，及び 64 週にそれぞれ 94.1%，83.0%，63.9%，56.7%であった。200 mg 群では再発が遅く，再発する割合も低かった [5.3.5.1: p010: Table 11-10]。

32～64 週に再発した被験者は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 62 例（54.4%），58 例（48.7%） であった [表 2.7.3.J-4]。再発の割合は 200 mg 群のほうが数値的に少なかった。再発した被験者のうち，100 及び 200 mg をそれぞれ 35 例（30.7%），30 例（25.2%）に Part 1 で割り付けた用量を 12 週間以上再投与した。チルドラキズマブを再投与した被験者の 64 週の PASI 75 反応割合は 100 mg を再投与した被験者で 85.7%，200 mg を再投与した被験者で 83.3%であった。また，これらの再投与した被験者において PASI 90 と PASI 100 の反応割合も上昇した [5.3.5.1: p010: Table 11-10]。

全般に 40，52，64 週の PASI 75/90/100 反応割合はプラセボ群に再割付した被験者より，チルドラキズマブを継続していた被験者のほうが高かった。64 週では治験をとおして 100 mg を継続投与した被験者に比べて 200 mg を継続した被験者のほうが，より厳しい評価の PASI 90 及び 100 反応割合が高かった（100 及び 200 mg 群の PASI 90 反応割合はそれぞれ 58.0%，74.6%；100 及び 200 mg 群の PASI 100 反応割合はそれぞれ 32.1%，40.4%）[5.3.5.1: p010: Table 11-10]。64 週の PASI 反応割合は 200 mg 群のほうが高かった。この結果は，200 mg の用量では長期的にも高い効果が維持できることを示唆すると考えられた。

100 mg からプラセボに切り替えた被験者と比較すると，200 mg からプラセボに切り替えた被験者のほうが再発する割合が低く，また再発時期も遅かった。

**表 2.7.3.J-4　　Part 3，再発割合：28 週に PASI 75 レスポンダーで，Part3 でも PASI 75 レスポンダーとなった被験者（FAS）**

| | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N=229 | | N=236 | |
| | n | % | n | % |
| Subjects Who Were Rerandomized to Placebo[a] | 114 | 49.8 | 119 | 50.4 |
| Subjects Who Relapsed During Part 3[b] | 62 | 54.4 | 58 | 48.7 |
| Subjects Who Relapsed and Were Re-Treated for at least 12 Weeks During Part 3[b] | 35 | 30.7 | 30 | 25.2 |
| PASI 75 at Week 64[c] | 30 | 85.7 | 25 | 83.3 |

N: number of PASI 75 responders at Week 28

[a]: The percentages in this row are calculated using N as denominator.

[b]: The percentages in this row are calculated using the number of 'Subjects Who Were Re-Randomized to Placebo' as denominator.

[c]: The percentages in this row are calculated using the number of 'Subjects Who Relapsed and Were Re-Treated for at least 12 Weeks During Part 3' as denominator.

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-7, Table 11-10, Table 11-30, Table 14.3.1-2]

PASI 部分レスポンダーにおける PASI 反応割合

Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 部分レスポンダーとなった被験者の Part 3（32～64 週）における PASI 75/90/100 反応割合の推移を，5.3.5.1: p010: Table 11-11 に示した。これらの群では被験者数が少なく，結果の解釈は慎重であるべきと考える。

PASI 75 を 64 週までに達成した被験者の割合は，PASI 部分レスポンダーで 200 mg の投与を継続した被験者（40 例未満）で 39.5%，100 mg を継続した被験者（20 例未満）で 75.0%，28 週以降 100 mg から 200 mg に増量した被験者（20 例未満）で 50.0%であった。

64 週までの PASI 90 と 100 反応割合は 200 mg 群の PASI 部分レスポンダーのほうが，100 mg 群の PASI 部分レスポンダーより低い傾向がみられた（64 週の PASI 90 と 100 反応割合は 200 mg を継続した被験者でそれぞれ 5.3%と 0%，100 mg を継続した被験者で 12.5%と 6.3%，100 mg から 200 mg に増量した被験者で 11.1%と 5.6%）。

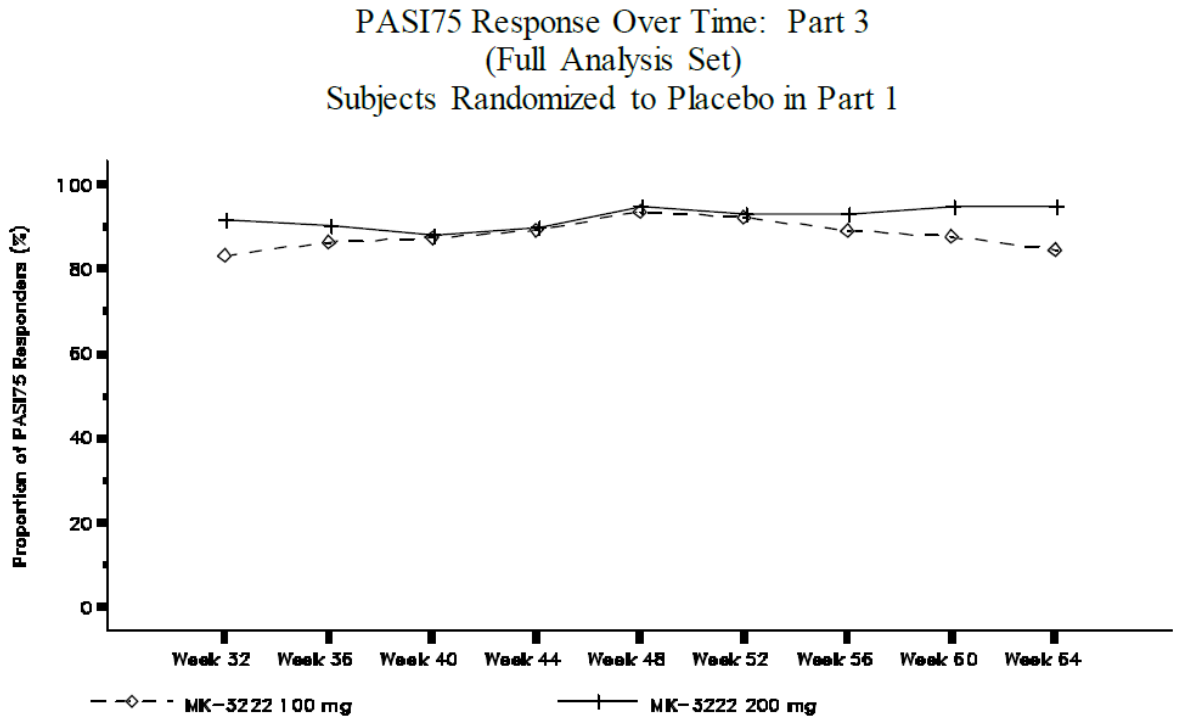
Part 1 でプラセボ群に割り付けられた被験者の PASI 反応割合

Part 1 でプラセボ群に割り付けられ Part 2 でチルドラキズマブ群に再割付された被験者の Part 3 における PASI 75/90/100 反応割合の推移を 5.3.5.1: p010: Table 11-12 に集計し，PASI 75 反応割合について図 2.7.3-16 に示した。これらの群では（70 例未満），PASI 75 レスポンダーも PASI 部分レスポンダーも 28 週から投与を継続した。プラセボ投与でも 12 週に 2 例が PASI 100，4 例が PASI 90，9 例が PASI 75 を達成していた。

Part 1 からチルドラキズマブ群に割り付けられた被験者と同様に，Part 1 でプラセボ群に割り付けられ 12 週以降チルドラキズマブに切り替えた被験者の 64 週の PASI 75 反応割合は 100 mg に切り替えた被験者で 84.6%，200 mg に切り替えた被験者で 94.9%であった。

64 週の PASI 90 反応割合は 100 及び 200 mg 投与でそれぞれ 64.6%，72.9%，PASI 100 反応割合はそれぞれ 43.1%，33.9%であった。

**図 2.7.3-16　Part 3，PASI 75 反応割合の推移：Part 1 でプラセボ群に割り付けられた被験者（FAS）**




No imputation of missing data ; [Source: 5.3.5.1: p010: Figure 11-9]

#### 2.7.3.2.2.4.2.1　12，28，40，52，64 週の PASI スコア変動割合

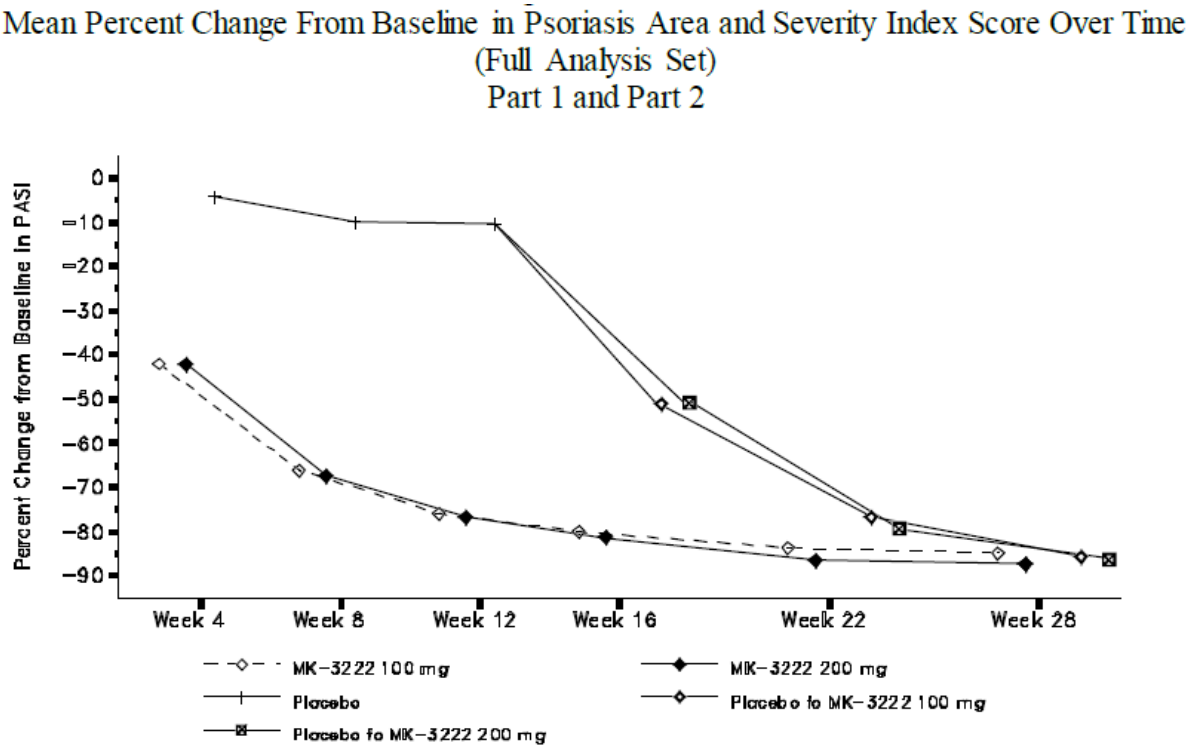
Part 1 と 2 のベースラインからの PASI スコアの変動割合，及び PASI 75 レスポンダーの Part 3 における変動割合を FAS を対象に解析した。結果を 5.3.5.1: p010: Table 11-9 及び 5.3.5.1: p010: Table 14.2.1-21 に示した。

Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられた被験者では，PASI スコアはすでに 4 週で低下し，28 週まで持続的に低下した。平均変動割合は 100 mg 群で–84.9%，200 mg 群で–87.3%であった。

Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，Part 2 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg に再割付された被験者では，再割付後に PASI スコアが低下し，28 週まで持続して低下した。平均変動割合は 100 mg に再割付した被験者で–85.6%，200 mg に再割付した被験者で–86.2%であった。PASI スコアのベースラインから 64 週までの変動割合は，100 と 200 mg 投与の PASI 75 レスポンダーではそれぞれ– 80%以下，– 90%以下で維持された。

Part 1 と 2 における PASI スコアのベースラインからの変動割合，及び PASI 75 レスポンダーの Part 3 における変動割合を，FAS を対象に解析した。結果を以下の図 2.7.3-17 及び図 2.7.3-18 に示した。

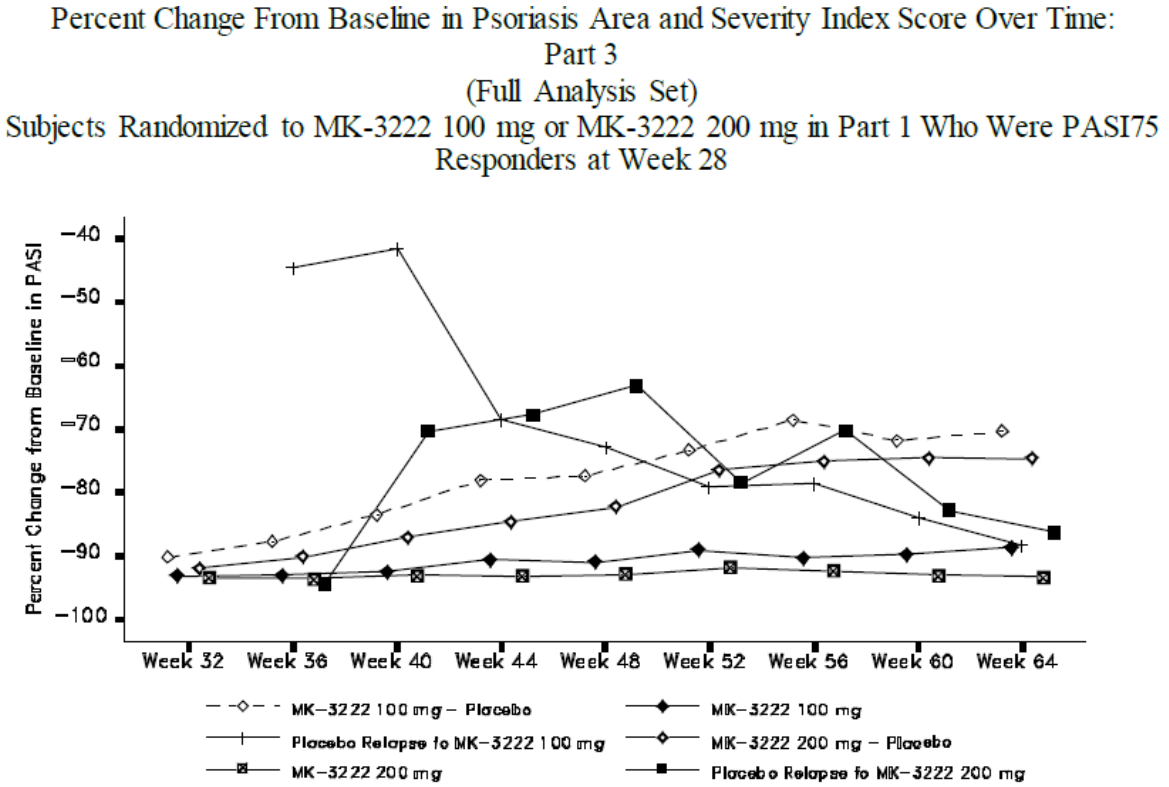
**図 2.7.3-17　Part 1 及び 2 での PASI スコアのベースラインからの平均変動割合の推移（FAS）**




No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p010: Figure 14.2.1-8]

Part 1 と 2 のチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群では，PASI スコアがベースラインから低下し，低下は両群で同程度であった。Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，Part 2 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg に再割付された被験者では，PASI スコアは再割付後低下し，低下は 28 週まで持続し，両群で同程度であった。

**図 2.7.3-18　Part 3，PASI スコアのベースラインからの平均変動割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）**




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

[Source: 5.3.5.1: p010: Figure 14.2.1-9]

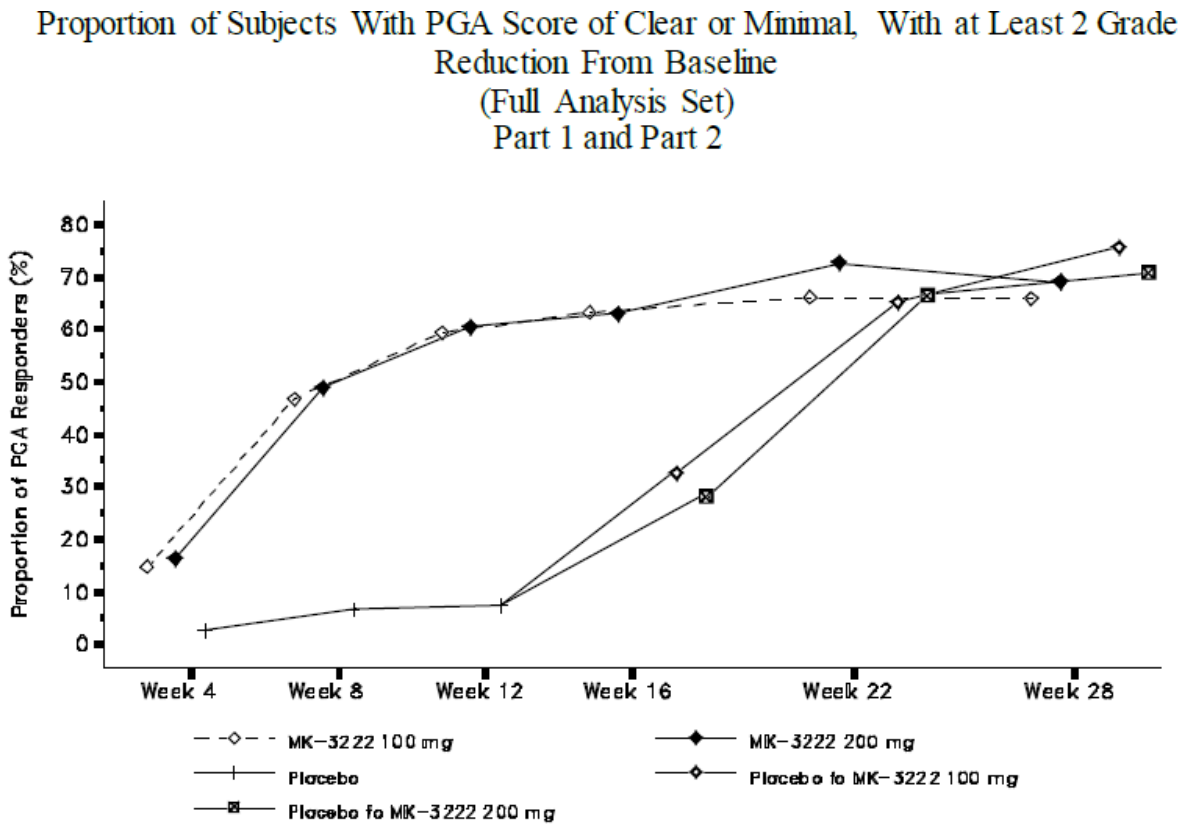
#### 2.7.3.2.2.4.3　12，28，40，52，64 週の PGA（0,1）反応割合

##### 2.7.3.2.2.4.3.1　28 週の PGA（0,1）反応割合

Part 1 と 2 で PGA（0,1）反応割合を FAS を対象に解析し，5.3.5.1: p010: Table 11-16 に示した。

チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群では PGA（0,1）反応割合は，12 から 28 週まで持続的に増加した [図 2.7.3-19]。28 週の PGA（0,1）反応割合は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 66.0%，69.1%であり，12 週にプラセボ群から 100 及び 200 mg に再割付した被験者ではそれぞれ 75.7%，70.8%であった。

**図 2.7.3-19　Part 1 及び 2 の PGA（0,1）反応割合の推移（FAS）**




No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p010: Figure 14.2.1-12]

#### 2.7.3.2.2.4.3.2　40，52，64 週の PGA（0,1）反応割合

PASI 75 レスポンダーの PGA 反応割合

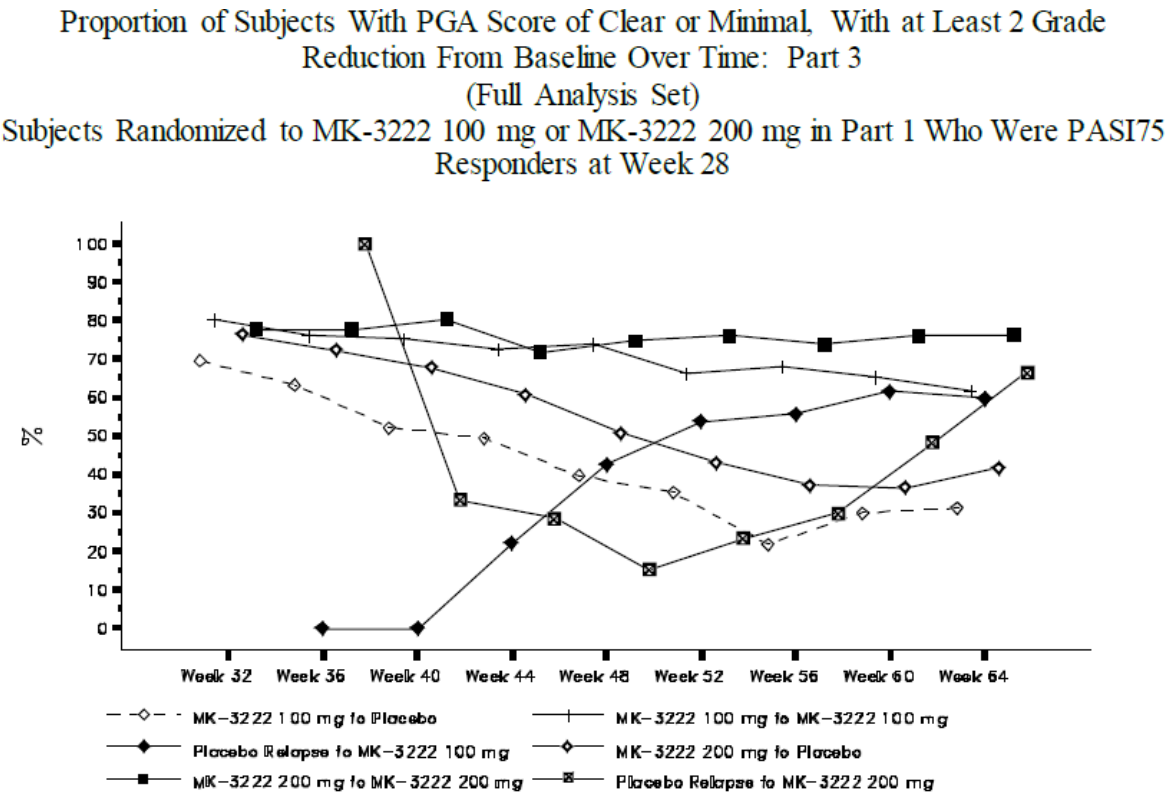
FAS を対象に Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなった被験者について Part 3 の PGA（0,1）反応割合の推移を 5.3.5.1: p010: Table 11-17 に集計し，図 2.7.3-20 に示した。

PASI 75 レスポンダーで 100 又は 200 mg を継続した被験者のうち，200 mg を継続した被験者では PGA（0,1）が持続した。64 週の PGA（0,1）反応割合は 100 mg の PASI 75 レスポンダーと比較すると，200 mg を継続したほうが数値的に高く，100 及び 200 mg でそれぞれ 61.6%，76.3%であった。

チルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群であってプラセボ群に再割付したが再発しなかった被験者では，PGA（0,1）反応割合は 32 から 64 週に持続的に低下した。PGA（0,1）反応割合は 100 mg 群からプラセボ群に再割付した被験者では 40，52，及び 64 週にそれぞれ 52.8%，35.4%，32.0%，200 mg 群からプラセボ群に再割付した被験者ではそれぞれ 68.5%，43.3%，41.7%であった。これは PASI 75 反応割合と同様のパターンであり，200 mg 群では投与中止後も再発までの時間が長かった。

プラセボ投与に切り替えた後，再発したために再割付前と同じ用量でチルドラキズマブを 12 週間以上再投与した被験者の数は，200 mg 群よりも 100 mg 群のほうが早く増加し，特に 44 から 52 週の間で増加した。これらの被験者においても，PGA（0,1）反応割合を再び達成した被験者の割合は経時的に増加した。64 週では 100 及び 200 mg を再投与した被験者のそれぞれ 60.0%，66.7%が PGA（0,1）を再び達成した。

**図 2.7.3-20　Part 3，PGA（0,1）反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）**




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

PASI 部分レスポンダーの PGA 反応割合

Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 部分レスポンダーとなった被験者の Part 3 における PGA（0,1）反応割合の推移を 5.3.5.1: p010: Table 11-18 に示した。これらの被験者数は少なく，結果の解釈は慎重であるべきと考える。

64 週の PGA（0,1）反応割合は 100 mg 投与で PASI 部分レスポンダーとなり 100 mg を継続した被験者（20 例未満）で 37.5%，100 mg の投与で PASI 部分レスポンダーとなり用量を 200 mg に増量した被験者（20 例未満）で 27.8%，200 mg の投与で PASI 部分レスポンダーとなり 200 mg を継続した被験者（40 例未満）では 15.8%であった。

Part 1 でプラセボ群に割り付けられた被験者の PGA 反応割合

Part 1 にプラセボ群に割り付けられ Part 2 でチルドラキズマブに切り替えた被験者について Part 3 における PGA（0,1）反応割合の推移を 5.3.5.1: p010: Table 11-19 に示した。

これらの被験者の PGA（0,1）反応割合は，Part 1 からチルドラキズマブ群に割り付けられた被験者の反応割合と一致していた。100 mg 投与の PGA（0,1）反応割合は 40 から 52 週では最高で 80%超，64 週には 75.4%であり，200 mg 投与では 40 週から 80%超で経過し，64 週には 81.4%に達した。

#### 2.7.3.2.2.4.4　12，28，40，52，及び 64 週の DLQI スコア 0 又は 1（生活に影響なし）

Part 1，2，及び 3 の 12，28，40，52，64 週に DLQI（0,1）であった被験者の割合を以下に要約し，2.7.3.3.3.2.1 項に詳細を記載した。

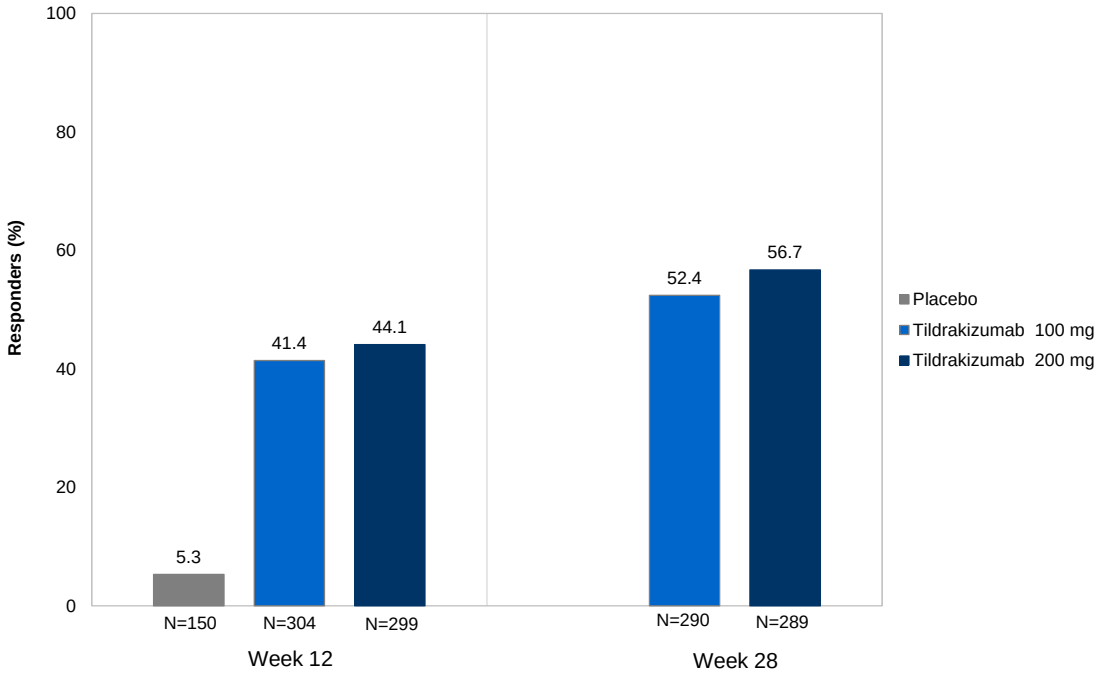
12 週（Part 1）の DLQI（0,1）反応割合

FAS の 12 週の DLQI（0,1）反応割合は，プラセボ群と比べてチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群で有意に高く，プラセボ群，100 mg 群，及び 200 mg 群でそれぞれ 5.3%，41.5%，44.2%であった（$p < 0.001$）[5.3.5.1: p010: Table 11-20]。

28 週（Part 1 と 2）の DLQI（0,1）反応割合

FAS の 28 週の DLQI（0,1）反応割合はチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群で同じ用量を継続した被験者では，12 週よりも数値的に高く（それぞれ 52.4%，56.7%），有益性は経時的に増加した [図 2.7.3-21]。プラセボ群からチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 投与に再割付した被験者での DLQI（0,1）反応割合は 12 から 28 週に増加し，5.3%から 100 mg 群では 52.1%，200 mg 群では 55.9%となった [5.3.5.1: p010: Table 11-22]。

**図 2.7.3-21　Part 1 と 2 における DLQI（0,1）反応割合の推移（FAS）**




No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-22]

40，52，64 週（Part 2）の DLQI スコア 0 又は 1 反応割合

PASI 75 レスポンダー

FAS を対象とする PASI 75 レスポンダーの 40，52，64 週における DLQI（0,1）反応割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群に比べて 200 mg 群，並びにプラセボ投与に切り替えた被験者に比べてチルドラキズマブの同じ用量を継続した被験者で数値的に高かった [図 2.7.3-22]。

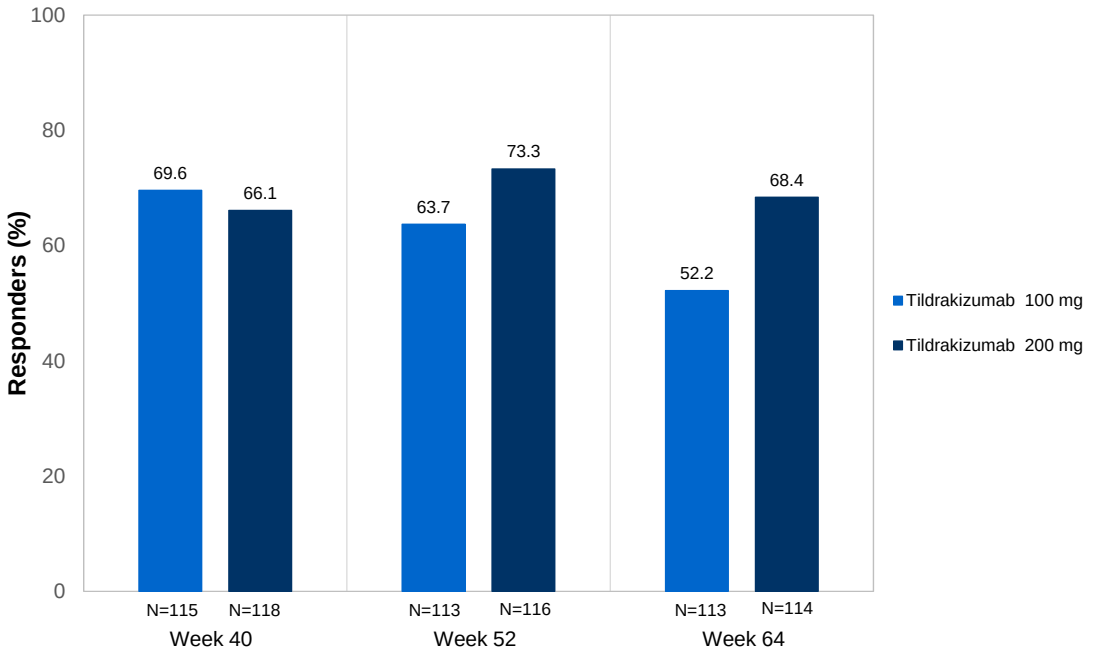
100 mg 群では，DLQI（0,1）反応割合は 40 と 52 週で一貫しておりそれぞれ 69.6%と 63.7%であったが，64 週には低下して 52.2%となった。

200 mg 群では，DLQI（0,1）反応割合は 40 週に 66.1%，52 週に 73.3%であり，64 週でも 68.4%と 3 分の 2 以上であった。

100 又は 200 mg 群でプラセボ群に再割付し，再発しなかった被験者では，DLQI（0,1）反応割合は 40 から 52 週にかけて低下し，100 mg／プラセボ群では 40 及び 52 週にそれぞれ 41.1%，26.5%，200 mg／プラセボ群ではそれぞれ 59.6%，36.7%であった。64 週には 100 mg／プラセボ群ではさらに低下して 19.2%となったが，200 mg／プラセボ群では依然として 38.7%を維持した。

プラセボ投与に切り替え，再発後にチルドラキズマブを以前と同じ投与量で 12 週間以上再投与した被験者では，DLQI（0,1）反応割合は 52 週に増加し，100 mg を投与した被験者で 46.2%，200 mg を投与した被験者で 41.2%となった。64 週には 100 mg 群ではさらに増加して 50%となったが，200 mg 群では 41.2%と変化がなかった。

**図 2.7.3-22　Part 3，DLQI（0,1）反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）**




No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-24]

PASI 部分レスポンダー

FAS を対象に PASI 部分レスポンダーの 40，52，64 週における DLQI（0,1）反応割合は，他の投与群と比べてチルドラキズマブ 200 mg を継続した被験者で数値的に高かった。これらの被験者の数は少なく，結果の解釈は慎重であるべきと考える [5.3.5.1: p010: Table 11-25]。

100 mg 群の PASI 部分レスポンダーで同じ用量を継続した被験者（20 例未満）では，DLQI（0,1）反応割合は 40 から 52 週にかけて低下し，それぞれ 36.8%，27.8%であったが，64 週まで 25.0%とほぼ一定していた。

100 mg 群の PASI 部分レスポンダーで 200 mg に増量した被験者（20 例未満）では，DLQI（0,1）反応割合は 40 から 52 週にかけて増加し，それぞれ 21.1%，31.6%であったが，64 週までは 33.3%とほぼ一定していた。

200 mg の PASI 部分レスポンダーで同じ用量を継続した被験者（40 例未満）では，DLQI（0,1）反応割合は 40，52，及び 64 週にそれぞれ 37.5%，41.0%，42.1%と，ほぼ一定で推移した。

12 週にプラセボ群からチルドラキズマブ投与に切り替えた被験者

この群における DLQI（0,1）反応割合は Part 1 でチルドラキズマブ群に割り付けられた被験者と一致していた。

チルドラキズマブ 100 mg に切り替えた被験者では，DLQI（0,1）反応割合は 40 から 52 週にかけて 61.2%から 73.4%に増加し，64 週には 69.2%とほぼ一定であった。200 mg に切り替えた被験者では，40，52，64 週をとおして一貫して 70%を超え，それぞれ 75.0%，75.9%，72.9%であった [5.3.5.1: p010: Table 11-26]。

#### 2.7.3.2.2.4.5　チルドラキズマブ群の PASI 75 レスポンダーにおける投与中止後のリバウンド

Part 1 でチルドラキズマブ群に割り付けられ PASI 75 レスポンダーとなった後，投与を中止した被験者における Part 3 でのリバウンドの推移を 5.3.5.1: p010: Table 11-31 に示した。リバウンドとは PASI の値がベースライン時より悪化（125%超），膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の新規発症，あるいは乾癬の炎症悪化が，投与中止後 2 ヵ月以内に生じたことと定義した。100 又は 200 mg 群からプラセボへ切り替えた被験者で，Part 3（32～64 週）にリバウンドが生じた被験者はなかった。

#### 2.7.3.2.2.5　探索的評価項目

以下，探索的評価について記載した。これ以外の探索的評価の結果は 5.3.5.1: p010 に記載した。

#### 2.7.3.2.2.5.1　12，28，40，52，64 週の DLQI スコア 5 未満

Part 1，2，3 における，DLQI スコア 5 未満（生活に対する影響が少ない）であった被験者の割合の推移を以下に要約し，2.7.3.3.3.2.2 項に詳細に記載した。

12，28 週（Part 1 と 2）に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合

12 週に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群ではそれぞれ 70.7%，71.2%，24.0%であり，チルドラキズマブの 2 群ではプラセボ群の約 3 倍であった [5.3.5.1: p010: Table 14.2.1-24]。28 週では 200 mg 群でこの割合が最大 10%増加した。28 週で DLQI スコア 5 未満であった被験者は，プラセボ群からチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 投与に切り替えた被験者ではそれぞれ 80.3%，85.3%，チルドラキズマブ 100 又は 200 mg 投与を継続した被験者ではそれぞれ 75.9%，81.0%であった。

40，52，64 週（Part 3）に DLQI スコア 5 未満であった被験者

PASI 75 レスポンダー

40，52，64 週に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は，プラセボ投与に切り替えた被験者と比べてチルドラキズマブを同じ用量で継続していた被験者のほうが，数値的に高かった[5.3.5.1: p010: Table 14.2.1-26]。

PASI 75 レスポンダーのうち，チルドラキズマブ 100 mg から投与を中止（プラセボに切り替え）し再発しなかった被験者では，DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は低下し，40，52，及び 64 週にそれぞれ 70.1%，54.2%，46.2%となった。一方，200 mg 群で PASI 75 レスポンダーであり投与を中止した被験者ではその低下はより緩徐であり，DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は 40 から 52 週に 79.8%から 64.3%に低下し，64 週では 62.9%とほぼ一定であった。

100 及び 200 mg 群で同じ用量を継続した被験者では，DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は 40 週にそれぞれ 87.8%，86.4%，52 週にそれぞれ 82.3%，88.8%，64 週にそれぞれ 82.3%，90.4%と期間をとおして高い値で推移した。DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は 200 mg を投与した被験者で数値的に高いまま推移した。

100 mg 群でプラセボ投与に切り替え，再発後に最初と同じ用量のチルドラキズマブを 12 週間以上再投与した被験者では，DLQI スコア 5 未満の被験者の割合は 40 から 52 週に増加して 33.3%から 76.9%となり，64 週では 77.8%と 52 週の効果を維持した。200 mg 群では，DLQI スコア 5 未満の被験者の割合は 40 から 52 週にやや低下して 66.7%から 58.8%となったが，64 週には増加して 68.6%となった。

PASI 部分レスポンダー

チルドラキズマブを投与した PASI 部分レスポンダーのほとんどは，その後も投与を継続することにより DLQI スコア 5 未満を達成した [5.3.5.1: p010: Table 14.2.1-27]。なお，これらの被験者は数が少なく，結果の解釈は慎重であるべきと考える。

チルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群で PASI 部分レスポンダーとなり同用量を継続した被験者では，Part 3 における DLQI スコア 5 未満の被験者の割合は，100 mg 群の PASI 部分レスポンダーのほうが数値的に高かった。PASI 部分レスポンダーで 40，52，64 週に DLQI スコア 5 未満の被験者の割合は，100 mg 群（20 例未満）ではそれぞれ 78.9%，77.8%，75.0%，200 mg 群（40 例未満）ではそれぞれ 57.5%，56.4%，60.5%であった。100 mg から 200 mg に増量した被験者（20 例未満）では，DLQI スコア 5 未満の被験者の割合は 40，52，64 週にそれぞれ 52.6%，63.2%，72.2%と経時的に増加した。

12 週にプラセボからチルドラキズマブに切り替えた被験者

この群で DLQI スコア 5 未満となった被験者の結果は，Part 1 でチルドラキズマブ群に無作為に割り付けられた被験者と一致していた [5.3.5.1: p010: Table 14.2.1-28]。

Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，Part 2 でチルドラキズマブに切り替えた被験者で DLQI スコア 5 未満の被験者の割合は，100 mg に再割付した被験者と比べて 200 mg に再割付した被験者のほうが数値的に高かったが，投与群内では一定に推移した。40，52，64 週に DLQI スコア 5 未満の被験者の割合は 200 mg のほうが数値的に高く，100 mg ではそれぞれ 85.1%，90.6%，83.1%，200 mg 群ではそれぞれ 93.3%，91.4%，89.8%であった。

#### 2.7.3.2.2.6　SF-36 や EQ-5D などのその他の評価項目

本治験では SF-36 や EQ-5D など，その他の評価も実施し，結果を 5.3.5.1: p010 に記載した。

SF-36

Part 1 と 2 における SF-36 のドメインスコア（身体機能及び心の健康）の推移とベースラインからの変化量を表 2.7.3-18 にまとめた。SF-36 の個別のスコア［身体機能，日常役割機能（身体），体の痛み，全体的健康感，活力，社会生活機能，日常役割機能（精神），心の健康］の推移とベースラインからの変化量を 5.3.5.1: p010: Table 14.2.1-33 に示した。

すべての SF-36 スコアは Part 1 と 2 の期間中にベースラインから増加し，QOL が改善した。12 週での身体機能及び心の健康のスコアについて，ベースラインからの変化量についてチルドラキズマブ群とプラセボ群の 95% CI は重ならなかった。全般に SF-36 のベースラインからの変化量は，12 と 28 週ではチルドラキズマブ 200 mg 群のほうが大きい傾向があった。28 週では，Part 1 から 200 mg を投与した被験者と，最初はプラセボ群に割り付けられた後にチルドラキズマブ 200 mg 群に再割付した被験者の両方で，数値的により大きな改善が見られた。

**表 2.7.3-18　Part 1 及び 2 における SF-36 のドメインスコアの推移（FAS）**

| | N | Baseline Mean (SD) | Time Point Mean (SD) | Change from Baseline Mean (SD) | Q1 | Median | Q3 | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mental Health Domain** | | | | | | | | |
| **Baseline** | | | | | | | | |
| Placebo | 153 | 46.7 (11.18) | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 306 | 46.2 (11.20) | | | | | | |
| MK-3222 200 mg | 306 | 45.1 (11.42) | | | | | | |
| **Week 12** | | | | | | | | |
| Placebo | 149 | 46.8 (11.23) | 46.1 (11.37) | -0.7 (7.52) | -4.1 | -0.3 | 3.7 | (-1.9, 0.5) |
| MK-3222 100 mg | 301 | 46.4 (11.16) | 50.3 (9.18) | 3.9 (9.39) | -1.3 | 2.1 | 8.0 | (2.8, 4.9) |
| MK-3222 200 mg | 297 | 45.3 (11.40) | 50.9 (8.93) | 5.6 (9.95) | -0.1 | 3.6 | 9.2 | (4.4, 6.7) |
| **Week 28** | | | | | | | | |
| Placebo to MK-3222 100 mg | 71 | 46.0 (10.84) | 49.7 (10.59) | 3.7 (8.99) | -0.5 | 2.3 | 8.5 | (1.6, 5.8) |
| Placebo to MK-3222 200 mg | 67 | 47.7 (11.97) | 52.3 (7.53) | 4.7 (8.29) | -1.2 | 1.7 | 9.7 | (2.6, 6.7) |
| MK-3222 100 mg | 287 | 46.4 (11.21) | 51.4 (8.81) | 5.0 (9.84) | -0.7 | 2.9 | 10.5 | (3.8, 6.1) |
| MK-3222 200 mg | 288 | 45.5 (11.35) | 52.2 (7.76) | 6.7 (10.01) | -0.2 | 4.7 | 11.6 | (5.5, 7.9) |
| **Physical Health Domain** | | | | | | | | |
| **Baseline** | | | | | | | | |
| Placebo | 153 | 47.7 (9.25) | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 306 | 47.7 (9.13) | | | | | | |
| MK-3222 200 mg | 306 | 46.9 (9.46) | | | | | | |
| **Week 12** | | | | | | | | |
| Placebo | 149 | 47.7 (9.28) | 48.7 (9.04) | 1.0 (6.58) | -2.8 | 0.8 | 4.5 | (-0.1, 2.0) |
| MK-3222 100 mg | 301 | 47.7 (9.03) | 51.5 (7.52) | 3.7 (7.72) | -0.9 | 2.7 | 6.8 | (2.8, 4.6) |
| MK-3222 200 mg | 297 | 46.8 (9.50) | 50.4 (8.62) | 3.5 (7.13) | -1.1 | 2.9 | 7.0 | (2.7, 4.3) |
| **Week 28** | | | | | | | | |
| Placebo to MK-3222 100 mg | 71 | 47.9 (8.27) | 50.2 (9.32) | 2.3 (8.45) | -1.4 | 2.6 | 6.0 | (0.3, 4.3) |
| Placebo to MK-3222 200 mg | 67 | 47.3 (10.06) | 51.2 (8.39) | 3.9 (7.34) | 0 | 3.0 | 8.6 | (2.1, 5.7) |
| MK-3222 100 mg | 287 | 47.8 (9.01) | 51.5 (7.49) | 3.7 (8.02) | -1.0 | 2.5 | 7.2 | (2.8, 4.7) |
| MK-3222 200 mg | 288 | 46.8 (9.52) | 51.0 (8.62) | 4.2 (7.88) | -1.1 | 3.2 | 8.6 | (3.3, 5.1) |

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

CI=Confidence Interval; Q1=25$^{th}$ percentile; Q3=75$^{th}$ percentile; SD=Standard Deviation.

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 14.2.1-32]

Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられた被験者について，PASI 75 レスポンダーの Part 3 における SF-36 ドメインスコアの推移とベースラインからの変化量を，表 2.7.3-19 に示した。200 mg を投与していた被験者では，100 mg 投与の被験者と比べて中止後も効果が長く持続し，ベースラインから 64 週までの平均変化量は，心の健康では 100 mg 群が 2.8，200 mg 群が 5.6，身体機能ではそれぞれ 2.6 と 3.1 であった。さらに，Part 1 でチルドラキズマブ群に割り付けられ，28 週にプラセボ投与に切り替えたのちに再発したためチルドラキズマブを再投与した被験者では，200 mg の投与で心の健康に著明な改善が見られた。ベースラインから 64 週までの変化量は平均で 6.5 であり（52 週の変化の 2 倍超），チルドラキズマブを継続投与した被験者と同様であった（100 mg 群：6.1，200 mg 群：6.2）。再発した被験者に 100 mg を投与した場合は，64 週のベースラインからの変化量は 4.5 であった。

チルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群の PASI 部分レスポンダー，及び Part 1 でプラセボ群に割り付けられ Part 2 でチルドラキズマブに切り替えた被験者について，Part 3 における SF-36 ドメインスコアの推移とベースラインからの変化を，それぞれ 5.3.5.1: p010: Table 14.2.1-35 と，5.3.5.1: p010: Table 14.2.1-36 に示した。PASI 75 レスポンダーについて，SF-36 の個別のスコアの推移を，5.3.5.1: p010 Table 14.2.1-37 に示した。

**表 2.7.3-19　Part 3，SF-36 ドメインスコアの推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）**

| | N | Baseline Mean (SD) | Time Point Mean (SD) | Change from Baseline Mean (SD) | Q1 | Median | Q3 | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mental Health Domain** | | | | | | | | |
| **Week 52** | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to Placebo | 82 | 46.1 (10.82) | 49.8 (9.17) | 3.7 (9.81) | -1.5 | 1.5 | 8.2 | (1.5, 5.8) |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 112 | 46.0 (12.30) | 51.6 (9.53) | 5.6 (12.65) | -1.5 | 2.8 | 11.4 | (3.2, 7.9) |
| Placebo Relapse to MK-3222 100 mg† | 26 | 44.7 (10.25) | 48.9 (9.35) | 4.2 (9.09) | -1.8 | 3.3 | 7.4 | (0.5, 7.8) |
| MK-3222 200 mg to Placebo | 97 | 45.0 (12.75) | 50.3 (9.19) | 5.3 (9.49) | -0.7 | 3.7 | 9.8 | (3.4, 7.2) |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 118 | 45.5 (9.96) | 51.0 (8.37) | 5.5 (9.69) | -1.0 | 4.2 | 10.4 | (3.8, 7.3) |
| Placebo Relapse to MK-3222 200 mg† | 17 | 43.9 (12.75) | 46.9 (10.99) | 3.0 (8.29) | -1.1 | 4.5 | 8.8 | (-1.3, 7.3) |
| **Week 64** | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to Placebo | 51 | 46.3 (11.19) | 49.1 (8.71) | 2.8 (10.12) | -2.2 | -0.2 | 6.2 | (-0.0, 5.7) |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 111 | 45.8 (12.29) | 51.9 (8.62) | 6.1 (11.17) | -1.3 | 4.3 | 10.4 | (4.0, 8.2) |
| Placebo Relapse to MK-3222 100 mg† | 54 | 45.7 (10.17) | 50.1 (7.95) | 4.5 (8.72) | -0.5 | 2.5 | 10.4 | (2.1, 6.8) |
| MK-3222 200 mg to Placebo | 61 | 44.7 (12.91) | 50.3 (10.31) | 5.6 (10.38) | -0.5 | 5.2 | 11.2 | (3.0, 8.3) |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 114 | 45.3 (9.62) | 51.5 (7.63) | 6.2 (10.09) | -0.1 | 4.7 | 13.3 | (4.3, 8.1) |
| Placebo Relapse to MK-3222 200 mg† | 50 | 44.6 (12.88) | 51.1 (8.59) | 6.5 (10.73) | -0.5 | 3.3 | 11.9 | (3.4, 9.5) |
| **Physical Health Domain** | | | | | | | | |
| **Week 52** | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to Placebo | 82 | 48.0 (9.36) | 51.5 (6.78) | 3.4 (7.83) | -1.8 | 2.1 | 7.2 | (1.7, 5.1) |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 112 | 47.7 (9.22) | 52.7 (6.44) | 5.0 (9.13) | -0.8 | 3.2 | 8.8 | (3.2, 6.7) |
| Placebo Relapse to MK-3222 100 mg† | 26 | 45.4 (9.02) | 52.1 (7.42) | 6.7 (9.26) | 0.2 | 4.9 | 11.7 | (3.0, 10.4) |
| MK-3222 200 mg to Placebo | 97 | 48.1 (9.90) | 51.5 (8.38) | 3.4 (8.23) | -1.5 | 2.1 | 8.6 | (1.8, 5.1) |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 118 | 46.7 (8.91) | 50.5 (8.44) | 3.8 (7.98) | -0.4 | 2.8 | 8.1 | (2.4, 5.3) |
| Placebo Relapse to MK-3222 200 mg† | 17 | 42.0 (11.60) | 48.8 (9.06) | 6.8 (8.50) | 0.9 | 5.3 | 9.6 | (2.5, 11.2) |
| **Week 64** | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to Placebo | 51 | 47.4 (9.48) | 50.0 (8.45) | 2.6 (7.89) | -3.3 | 1.8 | 9.2 | (0.4, 4.8) |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 111 | 47.8 (9.29) | 52.7 (6.45) | 4.9 (8.56) | -1.1 | 2.8 | 8.2 | (3.3, 6.5) |
| Placebo Relapse to MK-3222 100 mg† | 54 | 48.2 (8.87) | 53.6 (7.22) | 5.4 (8.16) | 0 | 3.8 | 10.6 | (3.2, 7.6) |

| | N | Baseline Mean (SD) | Time Point Mean (SD) | Change from Baseline Mean (SD) | Q1 | Median | Q3 | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3222 200 mg to Placebo | 61 | 48.6 (10.11) | 51.7 (8.47) | 3.1 (8.01) | -2.5 | 1.3 | 6.5 | (1.0, 5.1) |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 114 | 46.8 (8.73) | 51.3 (7.67) | 4.5 (7.16) | 0.4 | 3.7 | 8.0 | (3.2, 5.8) |
| Placebo Relapse to MK-3222 200 mg† | 50 | 45.1 (10.43) | 49.9 (9.61) | 4.7 (9.13) | -0.4 | 4.2 | 9.8 | (2.1, 7.3) |

†The earliest a subject can respond after relapsing is Week 36. Relapsers are displayed cumulatively.

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

CI=Confidence Interval; Q1=25th percentile; Q3=75th percentile; SD=Standard Deviation

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 14.2.1-34]

EQ-5D スコア

Part 1 及び 2 における EQ-5D スコアの推移とベースラインからの変化量を表 2.7.3-20 に示した。12 週にプラセボ群と比べてチルドラキズマブ群では改善が認められ，ベースラインからの変化量についてチルドラキズマブ群とプラセボ群の 95% CI は重ならなかった。Part 1 及び 2 における EQ-5D の個別のスコアの推移とベースラインからの変化量について，移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み／不快感に関して 5.3.5.1: p010 Table 14.2.1-41，不安／抑鬱に関しては表 2.7.3-21 に示した。12 週にプラセボ群と比べてチルドラキズマブ群では改善が見られ，不安／抑鬱のベースラインからの変化量についてチルドラキズマブ群とプラセボ群の 95%CI は重ならなかった。チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群では，EQ-5D スコアは Part 1，2 をとおしてほぼ一定を維持した。Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，Part 2 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 投与に切り替えた被験者では，28 週の EQ-5D スコアは他の投与群と同様であった。

**表 2.7.3-20　Part 1 及び 2 における EQ-5D スコアの推移（FAS）**

| | N | Baseline Mean (SD) | Time Point Mean (SD) | Change from Baseline Mean (SD) | Q1 | Median | Q3 | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | | | | | | | | |
| Placebo | 153 | 0.7 (0.23) | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 306 | 0.7 (0.25) | | | | | | |
| MK-3222 200 mg | 306 | 0.7 (0.26) | | | | | | |
| **Week 12** | | | | | | | | |
| Placebo | 149 | 0.7 (0.23) | 0.7 (0.28) | 0.0 (0.26) | -0.1 | 0 | 0.1 | (-0.0, 0.1) |
| MK-3222 100 mg | 301 | 0.7 (0.25) | 0.9 (0.18) | 0.2 (0.27) | 0 | 0.2 | 0.3 | (0.2, 0.2) |
| MK-3222 200 mg | 297 | 0.7 (0.26) | 0.9 (0.18) | 0.2 (0.25) | 0 | 0.2 | 0.3 | (0.2, 0.2) |
| **Week 28** | | | | | | | | |
| Placebo to MK-3222 100 mg | 71 | 0.7 (0.21) | 0.9 (0.14) | 0.2 (0.22) | 0 | 0.2 | 0.3 | (0.1, 0.2) |
| Placebo to MK-3222 200 mg | 67 | 0.7 (0.25) | 0.9 (0.19) | 0.2 (0.30) | 0 | 0.2 | 0.3 | (0.1, 0.3) |
| MK-3222 100 mg | 287 | 0.7 | 0.9 | 0.2 | 0 | 0.2 | 0.3 | (0.2, 0.2) |

| | N | Baseline Mean (SD) | Time Point Mean (SD) | Change from Baseline Mean (SD) | Q1 | Median | Q3 | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | (0.25) | (0.17) | (0.27) | | | | |
| MK-3222 200 mg | 288 | 0.7 (0.26) | 0.9 (0.16) | 0.2 (0.26) | 0 | 0.2 | 0.3 | (0.2, 0.2) |

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

CI=Confidence Interval; Q1=25th percentile; Q3=75th percentile; SD=Standard Deviation.

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 14.2.1-40]

**表 2.7.3-21　Part 1 と 2 における EQ-5D 個別スコアの推移（FAS）**

| | N | Baseline Mean (SD) | Time Point Mean (SD) | Change from Baseline Mean (SD) | Q1 | Median | Q3 | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Anxiety/Depression** | | | | | | | | |
| **Baseline** | | | | | | | | |
| Placebo | 153 | 1.5 (0.55) | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 306 | 1.5 (0.58) | | | | | | |
| MK-3222 200 mg | 306 | 1.5 (0.60) | | | | | | |
| **Week 12** | | | | | | | | |
| Placebo | 149 | 1.5 (0.55) | 1.5 (0.60) | 0.0 (0.56) | 0 | 0 | 0 | (-0.1, 0.1) |
| MK-3222 100 mg | 301 | 1.5 (0.58) | 1.2 (0.47) | -0.3 (0.61) | -1.0 | 0 | 0 | (-0.4, -0.2) |
| MK-3222 200 mg | 297 | 1.5 (0.60) | 1.3 (0.47) | -0.3 (0.61) | -1.0 | 0 | 0 | (-0.3, -0.2) |
| **Week 28** | | | | | | | | |
| Placebo to MK-3222 100 mg | 71 | 1.5 (0.53) | 1.3 (0.47) | -0.3 (0.51) | -1.0 | 0 | 0 | (-0.4, -0.1) |
| Placebo to MK-3222 200 mg | 67 | 1.5 (0.59) | 1.2 (0.42) | -0.3 (0.55) | -1.0 | 0 | 0 | (-0.4, -0.2) |
| MK-3222 100 mg | 287 | 1.5 (0.58) | 1.2 (0.44) | -0.3 (0.60) | -1.0 | 0 | 0 | (-0.4, -0.3) |
| MK-3222 200 mg | 288 | 1.5 (0.60) | 1.2 (0.42) | -0.3 (0.59) | -1.0 | 0 | 0 | (-0.4, -0.2) |

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

CI=Confidence Interval; Q1=25th percentile; Q3=75th percentile; SD=Standard Deviation.

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 14.2.1-41]

Part 3 における EQ-5D スコアの推移とベースラインからの変化量について，Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群の PASI 75 レスポンダーを表 2.7.3-22，PASI 部分レスポンダーを 5.3.5.1: p010 Table 14.2.1-43，Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，Part 2 でチルドラキズマブに切り替えた被験者を 5.3.5.1: p010 Table 14.2.1-44 に示した。100 及び 200 mg 群ともに EQ-5D スコアは 52 と 64 週に同じレベルで推移し，投与再開により上昇した。

Part 3 における EQ-5D の個別のスコア（移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み／不快感）の推移とベースラインからの変化量について，Part 1 で 100 又は 200 mg 群の PASI 75 レ

スポンダーを 5.3.5.1: p010 Table 14.2.1-42，不安／抑鬱のスコアを表 2.7.3-23 に示した。これらの有効性指標もチルドラキズマブ投与により改善した。

**表 2.7.3-22　Part 3，EQ-5D スコアの推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割付られ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）**

| | N | Baseline Mean (SD) | Time Point Mean (SD) | Change from Baseline Mean (SD) | Q1 | Median | Q3 | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 52** | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to Placebo | 82 | 0.7 (0.24) | 0.8 (0.20) | 0.1 (0.27) | 0 | 0.0 | 0.2 | (0.1, 0.2) |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 112 | 0.7 (0.27) | 0.9 (0.16) | 0.2 (0.30) | 0 | 0.2 | 0.3 | (0.2, 0.3) |
| Placebo Relapse to MK-3222 100 mg† | 26 | 0.6 (0.29) | 0.9 (0.21) | 0.3 (0.32) | 0 | 0.2 | 0.5 | (0.2, 0.4) |
| MK-3222 200 mg to Placebo | 97 | 0.7 (0.26) | 0.8 (0.21) | 0.1 (0.28) | 0 | 0.2 | 0.3 | (0.1, 0.2) |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 118 | 0.7 (0.26) | 0.9 (0.15) | 0.2 (0.24) | 0 | 0.2 | 0.3 | (0.1, 0.2) |
| Placebo Relapse to MK-3222 200 mg† | 17 | 0.6 (0.27) | 0.9 (0.17) | 0.3 (0.26) | 0.1 | 0.2 | 0.4 | (0.2, 0.4) |
| **Week 64** | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to Placebo | 51 | 0.7 (0.22) | 0.8 (0.21) | 0.1 (0.24) | 0 | 0.2 | 0.2 | (0.1, 0.2) |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 111 | 0.7 (0.27) | 0.9 (0.16) | 0.2 (0.29) | 0 | 0.2 | 0.3 | (0.2, 0.3) |
| Placebo Relapse to MK-3222 100 mg† | 54 | 0.6 (0.28) | 0.9 (0.16) | 0.2 (0.26) | 0 | 0.2 | 0.4 | (0.2, 0.3) |
| MK-3222 200 mg to Placebo | 61 | 0.7 (0.26) | 0.8 (0.21) | 0.1 (0.23) | 0 | 0.1 | 0.2 | (0.1, 0.2) |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 114 | 0.7 (0.26) | 0.9 (0.16) | 0.2 (0.26) | 0 | 0.2 | 0.3 | (0.2, 0.2) |
| Placebo Relapse to MK-3222 200 mg† | 50 | 0.6 (0.28) | 0.9 (0.15) | 0.2 (0.26) | 0.1 | 0.2 | 0.3 | (0.2, 0.3) |

†The earliest a subject can respond after relapsing is Week 36. Relapsers are displayed cumulatively.

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

CI=Confidence Interval; Q1=25th percentile; Q3=75th percentile; SD=Standard Deviation.

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 14.2.1-42]

**表 2.7.3-23　Part 3，EQ-5D 不安／抑鬱スコアの推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割付られ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）**

| | N | Baseline Mean (SD) | Time Point Mean (SD) | Change from Baseline Mean (SD) | Q1 | Median | Q3 | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Anxiety/Depression** | | | | | | | | |
| **Week 52** | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to Placebo | 82 | 1.6 (0.63) | 1.4 (0.56) | -0.2 (0.64) | 0 | 0 | 0 | (-0.3, -0.0) |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 112 | 1.6 (0.58) | 1.2 (0.45) | -0.4 (0.63) | -1.0 | 0 | 0 | (-0.5, -0.2) |
| Placebo Relapse to MK-3222 100 mg† | 26 | 1.7 (0.63) | 1.3 (0.53) | -0.4 (0.75) | -1.0 | 0 | 0 | (-0.7, -0.1) |
| MK-3222 200 mg to Placebo | 97 | 1.5 (0.60) | 1.4 (0.52) | -0.2 (0.60) | 0 | 0 | 0 | (-0.3, -0.1) |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 118 | 1.5 (0.61) | 1.3 (0.50) | -0.3 (0.59) | -1.0 | 0 | 0 | (-0.4, -0.1) |
| Placebo Relapse to MK-3222 200 mg† | 17 | 1.7 (0.69) | 1.2 (0.44) | -0.5 (0.62) | -1.0 | 0 | 0 | (-0.8, -0.1) |
| **Week 64** | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to Placebo | 51 | 1.6 (0.64) | 1.3 (0.46) | -0.3 (0.57) | -1.0 | 0 | 0 | (-0.4, -0.1) |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 111 | 1.6 (0.58) | 1.2 (0.43) | -0.4 (0.55) | -1.0 | 0 | 0 | (-0.5, -0.2) |
| Placebo Relapse to MK-3222 100 mg† | 54 | 1.6 (0.63) | 1.3 (0.48) | -0.3 (0.61) | -1.0 | 0 | 0 | (-0.5, -0.2) |
| MK-3222 200 mg to Placebo | 61 | 1.5 (0.56) | 1.3 (0.46) | -0.2 (0.57) | -1.0 | 0 | 0 | (-0.4, -0.1) |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 114 | 1.5 (0.60) | 1.2 (0.41) | -0.3 (0.60) | -1.0 | 0 | 0 | (-0.4, -0.2) |
| Placebo Relapse to MK-3222 200 mg† | 50 | 1.6 (0.67) | 1.2 (0.40) | -0.4 (0.60) | -1.0 | 0 | 0 | (-0.6, -0.2) |

†The earliest a subject can respond after relapsing is Week 36. Relapsers are displayed cumulatively.

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

CI=Confidence Interval; Q1=25th percentile; Q3=75th percentile; SD=Standard Deviation.

[Source: 5.3.5.1: p010 Table 14.2.1-45]

#### 2.7.3.2.2.7　抗チルドラキズマブ抗体と中和抗体

ADA と NAb の結果を 5.3.5.1: p010 及び 2.7.3.3.5 項に示した。

#### 2.7.3.2.2.8　日本人集団

合計 158 例の日本人被験者を登録した。このうち Part 1 のプラセボ群は 32 例，チルドラキズマブ 100 mg 群は 64 例，200 mg 群は 62 例であった。ベース試験中，治験薬投与を完了した被験者の割合は各投与群で同程度であった。日本で無作為化した 158 例のうち，151 例（95.6%）がベース試験の Part 1 を完了し，Part 2 に進んだ。このうち 145 例（96.0%）が Part 2 を完了し，Part 3 に進んだ。このうち 142 例（97.9%）が Part 3 を完了した。

#### 2.7.3.2.2.8.1　有効性

##### 2.7.3.2.2.8.1.1　主要評価項目

全被験者集団と同様に日本人集団のチルドラキズマブ群でも，プラセボ群と比較して PASI 75 と PGA（0,1）反応割合で有意差が示された [表 2.7.3.J-5]。12 週の PASI 75 反応割合はプラセボ群，チルドラキズマブ 100，200 mg 群でそれぞれ 2 例（6.3%），35 例（54.7%），34 例（54.8%），PGA（0,1）反応割合はそれぞれ 3 例（9.4%），35 例（54.7%），35 例（56.5%）であった。

**表 2.7.3.J-5　12 週の PASI 75 反応割合と PGA（0,1）反応割合（Part 1）：日本人被験者（FAS）**

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

†Percentages are based on subjects with data, which includes both observed and imputed data.
‡Difference and CIs are calculated using Miettinen-Nurminen stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） with sample size weights.
§P-values are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel （CMH） test stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and
prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）. P-values are not adjusted for multiplicity.
[Source: 5.3.5.1: p010 Table 14.2.2-2] [Source: M2.7.6:Section 2.7.6.7.5.1]

##### 2.7.3.2.2.8.1.2　主な副次的評価項目

12 週の PASI 90 及び 100 反応割合を表 2.7.3.J-6 に示した。12 週の PASI 90 を達成した被験者はプラセボ群，チルドラキズマブ 100 mg 群，及び 200 mg 群でそれぞれ 1 例（3.1%），17 例（26.6%），22 例（35.5%），PASI 100 を達成した被験者はそれぞれ 1 例（3.1%），4 例（6.3%），6 例（9.7%）であった。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして扱った。日本人被験者数が少ないことを前提として，チルドラキズマブ 200 mg 群の PASI 90 のみ，これらを指標とする有効性は全体集団とほぼ同様の傾向を示した。

**表 2.7.3.J-6　12 週の PASI 90 及び 100 反応割合（Part 1）：日本人被験者（FAS）**

| | Placebo n=32 | 100 mg n=64 | 200 mg n=62 |
|---|---|---|---|
| **PASI 90 Responder at Week 12 （n, %）** | 1（3.1） | 17（26.6） | 22（35.5） |
| Difference from placebo （95% CI） | – | 24.0（9.0, 37.1） | 32.2（16.2, 45.7） |
| Nominal p-value | – | 0.005 | <0.001 |
| $D_{Japan}/D_{all}$ | – | 0.748 | 0.979 |
| **PASI 100 Responder at Week 12 （n, %）** | 1 （3.1） | 4 （6.3） | 6 （9.7） |
| Difference from placebo （95% CI） | – | 3.4（-9.9, 13.5） | 6.6（-7.1, 17.4） |
| Nominal p-value | – | 0.476 | 0.251 |
| $D_{Japan}/D_{all}$ | – | 0.268 | 0.520 |

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 14.2.2-15 and 14.2.2-21] [Source: M2.7.6:Section 2.7.6.7.5.1]

#### 2.7.3.2.2.9　関節症性乾癬に対する有効性

本治験に登録した日本人被験者 158 例中 32 例は，組み入れ時に関節症性乾癬を合併していた。これらの被験者について ACR コアセットパラメータを評価した。ACR 20/50/70 は，1）腫脹関節数（66 関節）及び 2）圧痛関節数（68 関節）が共にベースラインからそれぞれ 20%，50%，70%以上改善し，3）PGAP，4）PGAD（患者による疾患の全般的評価），5）IGAD（医師による疾患の全般的評価），6）HAQ，7）高感度 C 反応性タンパク（hCRP）の 3）から 7）までの 5 項目のうち 3 項目以上が，ベースラインからそれぞれ 20%，50%，70% 以上改善することと定義される。

##### 2.7.3.2.2.9.1　12 週の ACR 反応割合

日本人関節症性乾癬被験者を対象に Part 1 における ACR 20/50/70 反応割合を評価した [表 2.7.3.J-7]。12 週のチルドラキズマブ 100 mg 群の ACR 20/50/70 反応割合はそれぞれ 38.5%，15.4%，7.7%，200 mg 群ではそれぞれ 30.8%，15.4%，7.7%であった。プラセボ群では 12 週に ACR 20/50/70 を達成した被験者はなかった。

**表 2.7.3.J-7　関節症性乾癬被験者における ACR 反応割合（Part 1）：日本人被験者（FAS）**

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

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

##### 2.7.3.2.2.9.2　12 週までの HAQ 変化量

HAQ は関節症患者の機能を測定する尺度である。HAQ スコアは，8 つの機能カテゴリーのうち最大スコアの平均である。各カテゴリーは 2～3 の質問からなり（合計で 20 問），スコアは「0 = 何の困難もなくできる」から「3 = まったくできない」で表した。HAQ スコアを表 2.7.3.J-8 に示した。

ベースラインから 12 週の HAQ スコアの変化量は，プラセボ群に対してチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群で統計学的な有意差は認められなかった。

**表 2.7.3.J-8　関節症性乾癬被験者の HAQ スコア（Part 1）：日本人被験者（FAS）**

| | Placebo n=6 | 100 mg n=13 | 200 mg n=13 |
|---|---|---|---|
| Baseline, Mean（SD） | 1.42（0.452） | 1.41（0.383） | 1.30（0.370） |
| Week 12 | 1.46（0.408） | 1.17（0.416） | 1.27（0.314） |
| Change from baseline LS Mean [95% CI][a] | 0.06 [-0.21, 0.34] | -0.22 [-0.41, -0.03] | -0.06 [-0.25, 0.13] |
| Difference from placebo LS Mean [95% CI] | – | -0.28 [-0.61, 0.05] | -0.12 [-0.45, 0.21] |

a. Based on a Constrained Longitudinal Data Analysis（cLDA）model including terms for time, the interaction of time by treatment, body weight（<=90 kg, >90 kg）, and prior exposure to biologic therapy for psoriasis（yes/no）.
[Source: 5.3.5.1: P010: Table 11-37]

#### 2.7.3.2.2.9.3　ベースラインから 12 週までの PGAP（患者による疼痛度の全般的評価）の変化量

PGAP は疼痛の程度を評価する 100 mm の水平ビジュアルアナログスケールである。PGAP 値の結果を表 2.7.3.J-9 に示した。

ベースラインから 12 週までの変化量は，プラセボ群と比べてチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群で数値的に大きかったが，統計学的有意差はなかった。

**表 2.7.3.J-9　関節症性乾癬被験者の PGAP（Part 1）：日本人被験者（FAS）**

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

a. Based on a Constrained Longitudinal Data Analysis（cLDA）model including terms for time, the interaction of time by treatment, body weight（<=90 kg, >90 kg）, and prior exposure to biologic therapy for psoriasis（yes/no）.
[Soucer: 5.3.5.1: p010: Table 11-42]

#### 2.7.3.2.2.9.4　16，28，40，64 週の ACR 反応割合

Part 2 で ACR 20/50/70 を達成した被験者数を表 2.7.3.J-10 に示した。Part 2 での ACR 反応割合は，チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群では全般的に一定で推移した。Part 1 でプラセボ群に割り付けられた被験者では，チルドラキズマブ 100 mg に切り替えても 28 週に ACR 20 を達成した被験者はなかったが，200 mg に切り替えた被験者では 4 例中 2 例が 28 週に ACR 70 を達成した。

**表 2.7.3.J-10　関節症性乾癬被験者における ACR 反応割合（Part 2）：日本人被験者（FAS）**

| | | Number of Subjects（%） | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Placebo to 100 mg | Placebo to 200 mg | 100 mg | 200 mg |
| ACR 20 | Week 12 | 0/6 | | 5/13（38.5） | 4/13（30.8） |
| | Week 16 | 0/2 | 1/4（25.0） | 3/12（25.0） | 4/13（30.8） |
| | Week 28 | 0/2 | 2/4（50.0） | 4/12（33.3） | 4/13（30.8） |
| ACR 50 | Week 12 | 0/6 | | 2/13（15.4） | 2/13（15.4） |
| | Week 16 | 0/2 | 0/4 | 2/12（16.7） | 3/13（23.1） |
| | Week 28 | 0/2 | 2/4（50.0） | 4/12（33.3） | 3/13（23.1） |
| ACR 70 | Week 12 | 0/6 | | 1/13（7.7） | 1/13（7.7） |
| | Week 16 | 0/2 | 0/4 | 0/12 | 1/13（7.7） |
| | Week 28 | 0/2 | 2/4（50.0） | 2/12（16.7） | 1/13（7.7） |

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

Part 3 で ACR 20/50/70 を達成した被験者数を表 2.7.3.J-11（PASI 75 レスポンダー），表 2.7.3.J-12（再発しチルドラキズマブを再投与した被験者），表 2.7.3.J-13（PASI 部分レスポンダー），表 2.7.3.J-14（Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者）に示した。チルドキズマブ群で改善傾向が認められたが，被験者数が少なく結果の解釈は慎重であるべきと考える。

**表 2.7.3.J-11　関節症性乾癬被験者について Part 3 における ACR 反応割合：PASI 75 レスポンダー，日本人被験者（FAS）**

| | | 100 mg to Placebo | 100 mg | 200 mg to Placebo | 200 mg |
|---|---|---|---|---|---|
| ACR 20 | Week 40 | 1/4（25.0） | 0/4 | 2/4（50.0） | 1/3（33.3） |
| | Week 64 | 1/3（33.3） | 1/4（25.0） | 2/3（66.7） | 1/3（33.3） |
| ACR 50 | Week 40 | 1/4（25.0） | 0/4 | 0/4 | 1/3（33.3） |
| | Week 64 | 1/3（33.3） | 0/4 | 1/3（33.3） | 1/3（33.3） |
| ACR 70 | Week 40 | 1/4（25.0） | 0/4 | 0/4 | 1/3（33.3） |
| | Week 64 | 0/3 | 0/4 | 1/3（33.3） | 1/3（33.3） |

[Souce: 5.3.5.1: p010: Table 11-34]

**表 2.7.3.J-12　関節症性乾癬被験者について Part 3 における ACR 反応割合：再発した被験者，日本人被験者（FAS）**

| | | Placebo to 100 mg | Placebo to 200 mg |
|---|---|---|---|
| ACR 20 | Week 40 | – | – |
| | Week 64 | 0/1 | 0/1 |
| ACR 50 | Week 40 | – | – |
| | Week 64 | 0/1 | 0/1 |
| ACR 70 | Week 40 | – | – |
| | Week 64 | 0/1 | 0/1 |

[Souce: 5.3.5.1: p010: Table 11-34]

**表 2.7.3.J-13　関節症性乾癬被験者について Part 3 における ACR 反応割合： PASI 部分レスポンダー，日本人被験者（FAS）**

| | | 100 mg | 100 mg to 200 mg | 200 mg |
|---|---|---|---|---|
| ACR 20 | Week 40 | 2/3（66.7） | 1/1（100） | 1/4（25.0） |
| | Week 64 | 2/2（100） | 1/1（100） | 2/4（50.0） |
| ACR 50 | Week 40 | 2/3（66.7） | 1/1（100） | 1/4（25.0） |
| | Week 64 | 2/2（100） | 1/1（100） | 1/4（25.0） |
| ACR 70 | Week 40 | 0/3 | 1/1（100） | 0/4 |
| | Week 64 | 2/2（100） | 1/1（100） | 0/4 |

[Souce: 5.3.5.1: p010: Table 11-35]

**表 2.7.3.J-14　関節症性乾癬被験者について Part 3 における ACR 反応割合：Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者，日本人被験者（FAS）**

| | | Placebo to 100 mg | Placebo to 200 mg |
|---|---|---|---|
| ACR 20 | Week 40 | 0/2 | 2/4（50.0） |
| | Week 64 | 0/2 | 2/4（50.0） |
| ACR 50 | Week 40 | 0/2 | 2/4（50.0） |
| | Week 64 | 0/2 | 2/4（50.0） |
| ACR 70 | Week 40 | 0/2 | 1/4（25.0） |
| | Week 64 | 0/2 | 2/4（50.0） |

[Souce: 5.3.5.1: p010: Table 11-36]

#### 2.7.3.2.2.9.5　16，28，40，及び 64 週までの HAQ 変化量

Part 2 における HAQ スコアとベースラインからの変化量を表 2.7.3.J-15 に示した。Part 2 ではチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群の HAQ スコアはほぼ一定で推移した。Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者では 100 又は 200 mg に切り替えた後は HAQ スコアがわずかに低下した。

**表 2.7.3.J-15　関節症性乾癬被験者について Part 2 における HAQ スコア ：日本人被験者（FAS）**

| | | Placebo to 100 mg N=2 | Placebo to 200 mg N=4 | 100 mg N=13 | 200 mg N=13 |
|---|---|---|---|---|---|
| Baseline | Mean HAQ score （SD） | 1.42（0.452） | | 1.41（0.383） | 1.30（0.370） |
| Week 12 | Mean HAQ score （SD） | 1.46（0.408） | | 1.17（0.416） | 1.27（0.314） |
| | Mean Change from baseline （SD） | 0.04（0.171） | | -0.24（0.511） | -0.03（0.217） |
| Week 16 | Mean HAQ score （SD） | 1.19（0.265） | 1.41（0.493） | 1.16（0.342）[a] | 1.22（0.389） |
| | Mean Change from baseline （SD） | -0.13（0.177） | -0.06（0.072） | -0.24（0.493） | -0.08（0.268） |
| Week 28 | Mean HAQ score （SD） | 1.13（0.177） | 1.34（0.472） | 1.17（0.289）[a] | 1.26（0.316） |
| | Mean Change from baseline （SD） | -0.19（0.265） | -0.13（0.102） | -0.23（0.476） | -0.04（0.304） |

a.　N=12
[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-38]

Part 3 の HAQ スコアとベースラインからの変化量を表 2.7.3.J-16（PASI 75 レスポンダー），表 2.7.3.J-17（再発しチルドラキズマブを再投与した被験者），表 2.7.3.J-18（PASI 部分レスポンダー），及び表 2.7.3.J-19（Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者）に示した。なお，被験者数が少なく結果の解釈は慎重であるべきと考える。

**表 2.7.3.J-16　関節症性乾癬被験者について Part 3 における HAQ スコア：PASI 75 レスポンダー，日本人被験者（FAS）**

| | | 100 mg to Placebo | 100 mg | 200 mg to Placebo | 200 mg |
|---|---|---|---|---|---|
| Week 40 | N | 4 | 4 | 4 | 3 |
| | Mean HAQ score（SD） | 1.19（0.217） | 1.00（0） | 1.22（0.258） | 1.21（0.361） |
| | Mean Change from baseline（SD） | -0.41（0.472） | -0.19（0.375） | -0.22（0.344） | 0.13（0.217） |
| Week 64 | N | 3 | 4 | 3 | 3 |
| | Mean HAQ score（SD） | 1.21（0.144） | 1.03（0.063） | 1.17（0.289） | 1.33（0.577） |
| | Mean Change from baseline（SD） | -0.50（0.375） | -0.16（0.313） | -0.42（0.564） | 0.25（0.433） |

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-39]

**表 2.7.3.J-17　関節症性乾癬被験者について Part 3 における HAQ スコア：再発した被験者，日本人被験者（FAS）**

| | | Placebo to 100 mg | Placebo to 200 mg |
|---|---|---|---|
| Week 40 | N | 0 | 0 |
| | HAQ score | – | – |
| | Change from baseline | – | – |
| Week 64 | N | 1 | 1 |
| | HAQ score | 1.88 | 1.13 |
| | Change from baseline | 0.63 | 0.13 |

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-39]

**表 2.7.3.J-18　関節症性乾癬被験者について Part 3 における HAQ スコア：PASI 部分レスポンダー，日本人被験者（FAS）**

| | | 100 mg | 100 mg to 200 mg | 200 mg |
|---|---|---|---|---|
| Week 40 | N | 3 | 1 | 4 |
| | Mean HAQ score （SD） | 1.00 （0） | 1.00 | 1.22 （0.258） |
| | Mean Change from baseline （SD） | -0.25 （0.433） | -0.88 | 0 （0.102） |
| Week 64 | N | 2 | 1 | 4 |
| | Mean HAQ score （SD） | 1.06 （0.088） | 1.00 | 1.31 （0.375） |
| | Mean Change from baseline （SD） | -0.31 （0.442） | -0.88 | 0.09 （0.277） |

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-40]

**表 2.7.3.J-19　関節症性乾癬被験者について Part 3 における HAQ スコア：Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者，日本人被験者（FAS）**

| | | Placebo to 100 mg<br>N=2 | Placebo to 200 mg<br>N=4 |
|---|---|---|---|
| Week 40 | Mean HAQ score （SD） | 1.19 （0.265） | 1.28 （0.359） |
| | Mean Change from baseline （SD） | -0.13 （0.177） | -0.19 （0.161） |
| Week 64 | Mean HAQ score （SD） | 1.25 （0.354） | 1.38 （0.479） |
| | Mean Change from baseline （SD） | -0.06 （0.088） | -0.09 （0.063） |

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-41]

#### 2.7.3.2.2.9.6　64 週の PGAP（患者による疼痛度の全般的評価）変化量

Part 2 の PGAP データとベースラインからの変化量を表 2.7.3.J-20 に示した。チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群では，12 から 28 週まで PGAP は経時的に減少する傾向が見られた。Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者では 100 又は 200 mg に切り替えた後に PGAP が低下した。

**表 2.7.3.J-20　関節症性乾癬被験者について Part 2 における PGAP：日本人被験者（FAS）**

| | | Placebo to 100 mg N=2 | Placebo to 200 mg N=4 | 100 mg N=13 | 200 mg N=13 |
|---|---|---|---|---|---|
| Baseline | Mean PGAP （SD） | 32.8（30.64） | | 38.8（22.66） | 41.4（32.19） |
| Week 12 | Mean PGAP （SD） | 30.8（24.20） | | 24.8（28.59） | 26.9（23.42） |
| | Mean Change from baseline （SD） | -2.0（13.33） | | -14.0（31.60） | -14.5（32.98） |
| Week 16 | Mean PGAP （SD） | 27.5（4.95） | 16.5（23.91） | 21 .8（26.46）[a] | 31.5（27.54） |
| | Mean Change from baseline （SD） | -15.0（9.90） | -11.5（15.61） | -14.5（25.26） | -9.9（23.66） |
| Week 28 | Mean PGAP （SD） | 14.5（14.85） | 6.8（8.73） | 19.2（30.57）[a] | 24.8（26.17） |
| | Mean Change from baseline （SD） | -28.0（9.90） | -21.3（31.00） | -17.2（26.65） | -16.6（28.80） |

a.　N=12
[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-43]

Part 3 の PGAP とベースラインからの変化量を表 2.7.3.J-21（PASI 75 レスポンダー），表 2.7.3.J-22（再発しチルドラキズマブを再投与した被験者），表 2.7.3.J-23（PASI 部分レスポンダー），表 2.7.3.J-24（Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者）に示した。なお，被験者数が少なく結果の解釈は慎重であるべきと考える。

**表 2.7.3.J-21　関節症性乾癬被験者について Part 3 における PGAP：PASI 75 レスポンダー，日本人被験者（FAS）**

| | | 100 mg to Placebo | 100 mg | 200 mg to Placebo | 200 mg |
|---|---|---|---|---|---|
| Week 40 | N | 4 | 4 | 4 | 3 |
| | Mean PGAP（SD） | 15.3（18.46） | 13.8（19.86） | 28.5（28.77） | 13.3（23.09） |
| | Mean Change from baseline（SD） | -33.0（17.87） | -11.0（17.26） | -20.8（21.53） | 3.7（12.50） |
| Week 64 | N | 3 | 4 | 3 | 3 |
| | Mean PGAP（SD） | 29.7（40.20） | 9.0（7.53） | 43.7（28.22） | 19.0（31.18） |
| | Mean Change from baseline（SD） | -17.7（21.39） | -15.8（14.66） | -19.0（21.63） | 9.3（20.55） |

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-44]

**表 2.7.3.J-22　関節症性乾癬被験者について Part 3 における PGAP：再発した被験者，日本人被験者（FAS）**

| | | Placebo to 100 mg | Placebo to 200 mg |
|---|---|---|---|
| Week 40 | N | 0 | 0 |
| | PGAP | – | – |
| | Change from baseline | – | – |
| Week 64 | N | 1 | 1 |
| | PGAP | 63.0 | 32.0 |
| | Change from baseline | 12.0 | 23.0 |

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-44 ]

**表 2.7.3.J-23　関節症性乾癬被験者について Part 3 における PGAP：PASI 部分レスポンダー，日本人被験者（FAS）**

| | | 100 mg | 100 mg to 200 mg | 200 mg |
|---|---|---|---|---|
| Week 40 | N | 3 | 1 | 4 |
| | Mean PGAP（SD） | 3.3（4.93） | 0 | 18.8（22.74） |
| | Mean Change from baseline（SD） | -23.3（23.16） | -64.0 | -36.3（22.74） |
| Week 64 | N | 2 | 1 | 4 |
| | Mean PGAP（SD） | 2.5（0.071） | 17.0 | 11.3（14.86） |
| | Mean Change from baseline（SD） | -35.5（17.68） | -47.0 | -43.8（26.54） |

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-45]

**表 2.7.3.J-24　関節症性乾癬被験者について Part 3 における PGAP：Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者，日本人被験者（FAS）**

| | | Placebo to 100 mg<br>N=2 | Placebo to 200 mg<br>N=4 |
|---|---|---|---|
| Week 40 | Mean PGAP（SD） | 46.0（35.36） | 6.5（5.51） |
| | Mean Change from baseline（SD） | 3.5（30.41） | -21.5（33.76） |
| Week 64 | Mean PGAP（SD） | 10.0（1.41） | 5.0（6.88） |
| | Mean Change from baseline（SD） | -32.5（3.54） | -23.0（32.32） |

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-46]

### 2.7.3.2.2.10　主な有効性の結論

#### 2.7.3.2.2.10.1 乾癬

- 中等症から重症の尋常性乾癬患者に対するチルドラキズマブ（100 及び 200 mg）投与は，有効性の主要評価項目（12 週の PASI 75 反応割合及び PGA（0,1）反応割合）について，プラセボ群と比べて有意に優れていた。
- チルドラキズマブ（100 及び 200 mg）投与は，主な副次的評価項目（12 週の PASI 90/100 反応割合）についても，プラセボ群と比べて有意に優れていた。
- チルドラキズマブの PASI 75/90/100，及び PGA（0,1）反応割合に対する改善は 12 週以降も 28 週まで持続した。
- チルドラキズマブ（100 及び 200 mg）投与はその他の副次的評価項目についても，プラセボ群と比べて有意に優れていた。これには，12 週におけるベースラインからの PASI スコア変動割合，及び患者報告によるアウトカム［DLQI（0,1），及び DLQI スコア 5 未満］が含まれる。これらの結果は主要評価項目及び他の副次的評価項目の結果と矛盾しなかった。PASI の 12 週までの改善と，12 週における DLQI（0,1）反応割合はプラセボ群と比べてチルドラキズマブ群で大きく，28 週まで上昇した。12 及び 28 週でも 200 mg 群は 100 mg 群と比べて数値的に大きな反応を示した。
- PASI と PGA は Part 1 でチルドラキズマブ群に割り付けられ，同じ用量で継続投与した PASI 75 レスポンダーでは 64 週まで効果が持続した。有効性の持続は 200 mg 群が最も良く，この傾向は PASI 90 と PGA（0,1）反応割合で最も顕著に示された。
- ベースラインからの PASI スコア変動割合，DLQI（0,1），DLQI スコア 5 未満で見られた効果は，PASI 75 レスポンダーでは 64 週まで持続した。
- PASI 部分レスポンダーの数が少なく結果の解釈は慎重であるべきと考えるが，投与を継続した PASI 部分レスポンダーの一部では PASI，PGA，及び DLQI で有益な反応が見られた。継続投与のベネフィットは 200 mg 群よりも 100 mg 群の PASI 部分レスポンダーのほうが大きかった。

- PASI 75 レスポンダーでプラセボに切り替えたのち，再発後にチルドラキズマブ投与を同じ用量で再開した結果，PASI，PGA，及び DLQI の改善について再投与のベネフィットが認められた。
- 主要評価項目及び主な副次的評価項目について全体集団と日本人集団で一貫した傾向がみられた。

全体としてチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群は主要評価項目及び主な副次的評価項目について，プラセボ群と比べて統計的に有意に優れていた。医師及び患者による有効性評価は 200 mg 群で持続する傾向が見られた。

#### 2.7.3.2.2.10.2 関節症性乾癬

日本人関節症性乾癬被験者を対象にチルドラキズマブの関節症性乾癬に対する有効性を評価した。

- 12 週の ACR 20 反応割合は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 38.5%，30.8%であり，プラセボ群で ACR 20 を達成した被験者はなかった。
- 12 週の HAQ のベースラインからの平均変化量は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ－0.22，－0.06 であり，プラセボ群の ＋ 0.06 に比べてチルドラキズマブ群で改善する傾向がみられた。
- 12 週の PGAP のベースラインからの平均変化量は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ－13.9，－12.7 であり，プラセボ群の － 6.1 に比べてチルドラキズマブ投与群で高い改善傾向がみられた。

症例数が少ないことから結果の解釈には注意を要するが，以上の結果は関節症性乾癬に対してもチルドラキズマブが有効であることを示唆すると考えた。

#### 2.7.3.2.2.11　延長試験における有効性の副次評価項目

延長試験における副次評価項目の結果を，以下のとおり付録に示した。

- 64 週に PASI 50 を達成した被験者における PASI 50 の経時的変化を付録 2.7.3-53 に示した。
- 64 週に PASI 75 を達成した被験者における PASI 75 の経時的変化を付録 2.7.3-54 に示した。
- 64 週に PASI 90 を達成した被験者における PASI 90 の経時的変化を付録 2.7.3-55 に示した。
- 64 週に PASI 100 を達成した被験者における PASI100 の経時的変化を付録 2.7.3-56 に示した。
- 52～196 週の PASI 75/90/100 反応割合，36 週において自己注射した被験者における 52～196 週の PASI 75/90/100 反応割合，及び 36 週において自己注射しなかった被験者における 52～196 週の PASI 75/90/100 反応割合をそれぞれ付録 2.7.3-52，付録 2.7.3-57，付録 2.7.3-58 に示した。
- 全被験者，36 週で自己注射した被験者，及び 36 週で自己注射しなかった被験者における PGA（0,1）反応割合の経時的変化をそれぞれ付録 2.7.3-59，付録 2.7.3-60，付録 2.7.3-61 に示した。

### 2.7.3.2.3　第 III 相試験（P011 試験）

P011 試験は中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象としてチルドラキズマブ皮下投与の有効性，安全性／忍容性を評価する 52 週間，無作為化，二重盲検，実薬及びプラセボ対照比較，並行群間試験であった。また，その後の延長試験で長期安全性を検討した。本治験の目的はチルドラキズマブ群の有効性を 12 週の PASI 75 反応割合，及び 12 週の PGA（0,1）反応割合を指標としてプラセボ群と比較することであった。

13 カ国 123 施設において選択除外基準に適格な被験者 1,090 例を組み入れた。被験者は最長 4 週間のスクリーニング期間の後，チルドラキズマブ 200 mg（A 群），100 mg（B 群），プラセボ

（C 群），エタネルセプト（D 群）に 2：2：1：2 の比で無作為に割り付けられ，Part 1 の初日及び 4 週に治験薬を投与した [図 2.7.3-23]。投与群への割付は Day 1 に地域ごとに行い（例：北米，欧州），体重（≤ 90 kg，> 90 kg），1 つ以上の既存の全身療法の無効（メトトレキサート，シクロスポリン，光線療法）（あり，なし），乾癬に対する生物製剤の治療歴（あり，なし）によって層別に割り付けた。

Part 1 ではチルドラキズマブ（100 又は 200 mg）は初回と 4 週に投与，エタネルセプト（50 mg）は週 2 回投与，有効性は 4 週に 1 回評価した。Part 1 終了時に全被験者で PASI と PGA を評価し，Part 1 でプラセボ群に割り付けられた被験者にはチルドラキズマブ（100 又は 200 mg）の投与を開始した。

Part 2 では Part 1 でエタネルセプトに割り付けた全被験者にエタネルセプトを週 1 回自己注射し，Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群に割り付けた被験者はエタネルセプトのプラセボを週 1 回自己注射し，16 週と 28 週にチルドラキズマブ 100 又は 200 mg を投与した。

Part 2 終了時に PASI と PGA を評価した後，Part 3 の最初の治験薬を投与し，最初の割付と PASI 反応割合に基づいて Part 3 の再割付をした。28 週に A 群と B 群のノンレスポンダー（ベースラインからの PASI 反応割合が 50%未満）は治験薬投与を終了し，早期終了時の来院検査を行った。ベースラインから 28 週までに PASI 反応割合が 50%以上 75%未満の被験者を PASI 部分レスポンダー，PASI 75 以上の被験者を PASI 75 レスポンダーと定義した。

Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg に割り付けられた PASI 75 レスポンダーは 52 週まで 200 mg を継続する群と 100 mg に減量する群に 1：1 の比で再度割り付けた。PASI 部分レスポンダーは 52 週まで 200 mg を継続した。

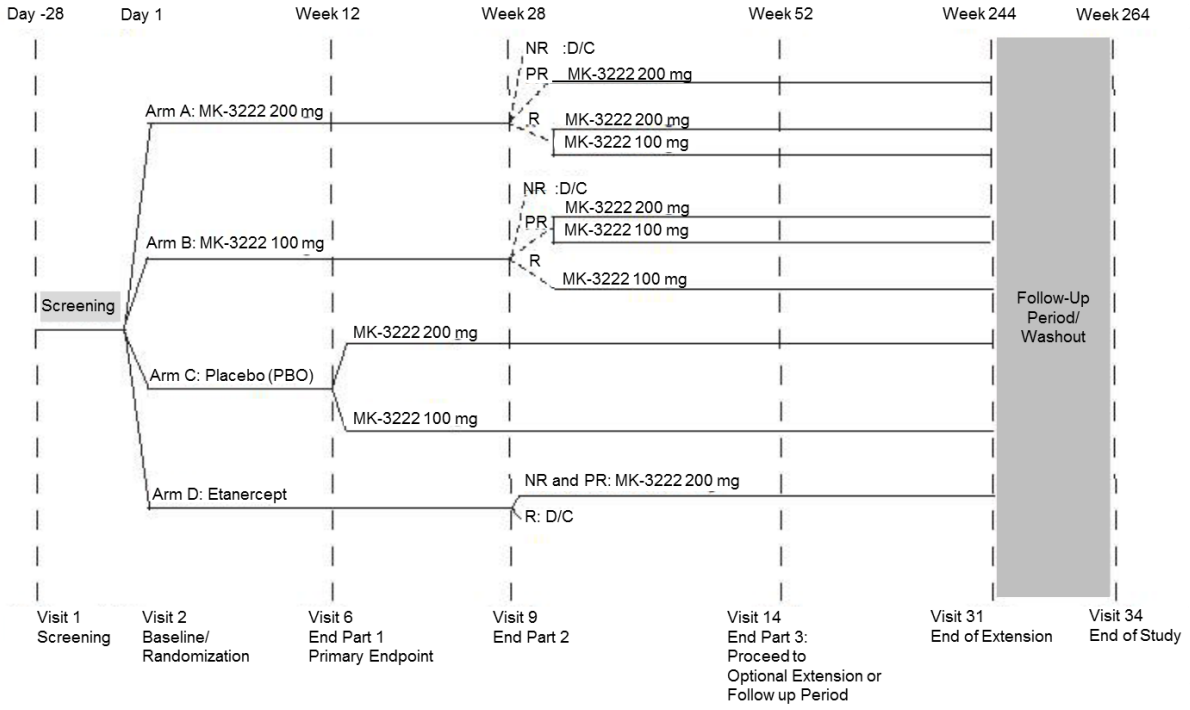
Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に割り付けられた PASI 75 レスポンダーは 52 週まで 100 mg を継続した。PASI 部分レスポンダーは 52 週まで 100 mg を継続する群と 200 mg に増量する群に 1：1 の比で再度割り付けた。

Part 1 でプラセボ群に割り付けられた被験者は 28 週の PASI 反応割合にかかわらず，52 週までチルドラキズマブを継続投与した。

Part 1 でエタネルセプト群に割り付けられ，28 週（予定の投与前）に PASI 75 レスポンダーとなった被験者は治験を中止した。エタネルセプトに割り付けられた PASI 部分レスポンダーとノンレスポンダーはチルドラキズマブ 200 mg に切り替えて 32，36，及び 48 週に投与した。

52 週間の投与期間（Part 1，2，及び 3） 完了後，被験者は自由意思によりチルドラキズマブの長期安全性と効果の持続を評価する延長試験に参加できた。延長期間に参加しなかった被験者，及び Part 1，2，及び 3 を早期中止した被験者は 20 週間のフォローアップを行った。治験のデザインは図 2.7.3-23 に示した。

**図 2.7.3-23　P011 試験のデザイン**




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

NR were subjects who achieved <50% improvement in PASI response from baseline. At Week 28, nonresponders from Arms A and B were discountiuned.

PR were subjects who achieved ≥50% but <75% improvement in PASI response from baseline.

R were subjects who achieved ≥75% improvement in PASI response from baseline.

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

The study is extended till the drug approval.

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

### 2.7.3.2.3.1　対象集団

合計 1,090 例を組み入れて治験薬を投与した。内訳はプラセボ群 156 例，チルドラキズマブ 100 mg 群 307 例，200 mg 群 314 例，エタネルセプト群 313 例であった [5.3.5.1: p011: Table 10-2]。ベース試験中に治験薬投与を完了した被験者の割合は，プラセボ群とチルドラキズマブ群に差異はなかったが，他の群と比較してエタネルセプト群では少なかった。これは，本治験のデザインに従ってエタネルセプト群で PASI 75 レスポンダーとなった被験者は 28 週で治験を中止したためであった。

無作為化した 1,090 例のうち，1,026 例（94.1%）が Part 1 を完了し，1,025 例が Part 2 に進んだ。995 例（97.1%）が Part 2 を完了し，794 例が Part 3 に進み，756 例（95.2%）が Part 3 を完了した。

1,090 例のうち，756 例（69.4%）がベース試験を完了し，731 例（67.1%）が長期安全性を検討する延長試験に組み入れられた。359 例（32.9%）は延長試験に参加せず，196 例（18%）がフォローアップ期間に移行し，163 例（15%）はフォローアップを行わなかった。

データベースロックと盲検解除前に有効性の主要評価項目に影響する治験実施計画書からの逸脱（治験実施計画書違反）を指定し，違反症例を PP から除外した [5.3.5.1: p011-16.2.2: Appendix 16.2.2.2]。

PP から除外する基準は以下のとおりである。

- PASI，PGA，BSA の選択基準を満たしていない
- ベース試験の Part 1 又は 2 でチルドラキズマブ／プラセボの未投与が連続して 2 回以上
- 4 週投与前の中止
- 4 週にチルドラキズマブ／プラセボを未投与
- ベース試験の Part 1 又は 2 で間違った治験薬キットを受領
- ウォッシュアウト期間，あるいは Part 1 又は 2 の間に併用禁止薬を使用
- 特定の除外基準に抵触 - 主な診断名が尋常性乾癬ではない

合計 175 例が違反カテゴリーの 1 つ以上に該当し，Part 1（140 例） 又は 2（167 例）の PP から除外した。

ベースライン特性に 4 投与群で差異はなかった。平均年齢は 45.2 歳（19～81 歳），平均体重は 88.58 kg（44.0～194.7 kg），性別と人種は男性（71.5%）と白人（91.4%）が多かった。

ベースラインの疾患活動性に 4 投与群で差異はなかった。全体で 14.1%に関節症性乾癬の合併が認められた（被験者の既往歴に基づく）。BSA は平均 32.4%［31.3（プラセボ群）～34.2%（100 mg 群）］，ベースラインの PASI スコア平均は 20.1［19.8（200 mg 群）～20.5（100 mg 群）］であった。DLQI スコアは 13.2（200 mg 群）から 14.8（100 mg 群）であり，PGA スコアが 3 以上の被験者の割合は 96.4%［95.5（プラセボ群）～97.8%（エタネルセプト群）］であった [5.3.5.1: p011: Table 10-3, Table 10-4]。

#### 2.7.3.2.3.2　有効性の主要評価項目

##### 2.7.3.2.3.2.1　12 週の PASI 75 反応割合

FAS を対象に 12 週における PASI 75 反応割合を Part 1 のプラセボ群，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群で解析し，結果を表 2.7.3-24 に示した。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした。

12 週の PASI 75 反応割合はプラセボ群に比べてチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群で有意に高かった（いずれも $p < 0.001$）。12 週の PASI 75 反応割合はプラセボ群，100 mg 群，200 mg 群及びエタネルセプト群でそれぞれ 5.8%，61.2%，65.6%，48.2%であった。

**表 2.7.3-24　Part 1，12 週の PASI 75 反応割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）**

| Statistics | Placebo N=156 | MK-3222 100 mg N=307 | MK-3222 200 mg N=314 | Etanercept N=313 |
|---|---|---|---|---|
| **PASI 75 （Week 12）** | | | | |
| Subjects with data | 156 | 307 | 314 | 313 |
| Responders （%）† | 9 （5.8） | 188 （61.2） | 206 （65.6） | 151 （48.2） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‡ | | 55.5 （48.3, 61.8） | 59.8 （52.9, 65.9） | |
| p-Value§ | | <0.001 | <0.001 | |

† Percentages are based on subjects with data, which includes both observed and imputed data.

‡ Difference and CIs are calculated using Miettinen-Nurminen stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） with sample size weights.

§ P-values are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel （CMH） test stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）. P-values are not adjusted for multiplicity.

NR=Nonresponder; subjects with missing data at Week 0 or Week 12 are treated as nonresponders.

N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in Part 1.

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

[Source: 5.3.5.1: p011: Table 11-1]

#### 2.7.3.2.3.2.1.1　部分集団解析

以下の部分集団における 12 週の PASI 75 反応割合を付録 2.7.3-8 に示した。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした。

- 体重（≤ 90 kg，> 90 kg）
- 乾癬に対する生物製剤の治療歴（あり，なし）
- 1 種類以上の既存の全身療法の無効（メトトレキサート，シクロスポリン，光線療法）（あり，なし）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 性別（女性，男性）
- 人種（白人，白人以外）
- 地域（北米，欧州）
- 乾癬に対する TNF 拮抗剤の効果（あり，なし）
- 関節症性乾癬（あり，なし）

全般に，結果は部分集団間で一貫しており FAS と同様であった。

#### 2.7.3.2.3.2.2　12 週の PGA（0,1）反応割合

FAS を対象に 12 週の PGA（0,1）反応割合を，Part 1 でプラセボ群，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群にそれぞれ割り付けた被験者の間で比較した。欠測値がある被験者はノンレスポンダーとした。結果を表 2.7.3-25 に示した。

12 週の PGA（0,1）反応割合は，プラセボ群と比べて 100 及び 200 mg 群で有意に高かった（いずれも $p < 0.001$）。12 週の PGA（0,1）反応割合はプラセボ群，100 mg 群，及び 200 mg 群でそれぞれ 4.5%，54.7%，59.2%，エタネルセプト群で 47.6%であった。

**表 2.7.3-25　Part 1 で 12 週の PGA（0,1）反応割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）**

| Statistics | Placebo N=156 | MK-3222 100 mg N=307 | MK-3222 200 mg N=314 | Etanercept N=313 |
|---|---|---|---|---|
| **PGA （Week 12）** | | | | |
| Subjects with data | 156 | 307 | 314 | 313 |
| Responders （%）† | 7 （4.5） | 168 （54.7） | 186 （59.2） | 149 （47.6） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‡ | | 50.2 （43.2, 56.5） | 54.7 （47.9, 60.8） | |
| p-Value§ | | <0.001 | <0.001 | |

† Percentages are based on subjects with data, which includes both observed and imputed data.

‡ Difference and CIs are calculated using Miettinen-Nurminen stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） with sample size weights.

§ P-values are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel （CMH） test stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）. P-values are not adjusted for multiplicity.

NR=Nonresponder; subjects with missing data at Week 0 or Week 12 are treated as nonresponders.

N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in Part 1.

CI=Confidence interval; PGA=Physician's Global Assessment.

[Source: 5.3.5.1: p011: Table 11-2]

#### 2.7.3.2.3.2.2.1　部分集団解析

以下の部分集団における 12 週の PGA（0,1）反応割合を付録 2.7.3-9 に示した。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした。

- 体重（≤ 90 kg，> 90 kg）
- 乾癬に対する生物製剤の治療歴（あり，なし）

- 1 種類以上の既存の全身療法の無効（メトトレキサート，シクロスポリン，光線療法）（あり，なし）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 性別（女性，男性）
- 人種（白人，白人以外）
- 地域（北米，欧州）
- 乾癬に対する TNF 拮抗剤の効果（あり，なし）
- 関節症性乾癬（あり，なし）

全般に，結果は部分集団間で一貫しており FAS と同様であった。

#### 2.7.3.2.3.3　有効性の主な副次的評価項目

##### 2.7.3.2.3.3.1　12 週の PASI 90 反応割合

FAS を対象に 12 週の PASI 90 反応割合を解析した。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした。チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群をプラセボ群と比較した結果を表 2.7.3-26，Part 1 で 100 及び 200 mg 群をエタネルセプト群と比較した結果を 5.3.5.1: p011: Table 11-6 に示した。

12 週の PASI 90 反応割合はプラセボ群，100 mg 群，及び 200 mg 群でそれぞれ 1.3%，38.8%，36.6%，エタネルセプト群で 21.4%であった。

PASI 90 反応割合について 100 及び 200 mg 群をプラセボ群と比較した結果，100 及び 200 mg 群で有意に高かった（いずれも $p < 0.001$）。エタネルセプト群との比較も 100 及び 200 mg 群のほうが有意に高かった（いずれも $p < 0.001$，[5.3.5.1: p011: Table 11-6] ）。ゲートキーピングシーケンシャル法を使用して多重性を調整した場合，有意差はなくなった。多重検定手順 [図 2.7.3-5] では，この比較は 12 週の PGA スコアを 100 mg 群とエタネルセプト群で比較したあとに実施することを予定していたが，PGA スコアに有意差がなかったためである。

**表 2.7.3-26　12 週（Part 1）の PASI 90 反応割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）**

| Statistics | Placebo N=156 | MK-3222 100 mg N=307 | MK-3222 200 mg N=314 | Etanercept N=313 |
|---|---|---|---|---|
| **PASI 90 （Week 12）** | | | | |
| Subjects with data | 156 | 307 | 314 | 313 |
| Responders （%）† | 2 （1.3） | 119 （38.8） | 115 （36.6） | 67 （21.4） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‡ | | 37.5 （31.1, 43.4） | 35.3 （29.2, 41.1） | |
| p-Value§ | | <0.001 | <0.001 | |

† Percentages are based on subjects with data, which includes both observed and imputed data.

‡ Difference and CIs are calculated using Miettinen-Nurminen stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） with sample size weights.

§ P-values are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel （CMH） test stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）. P-values are not adjusted for multiplicity.

NR=Nonresponder; subjects with missing data at Week 0 or Week 12 are treated as nonresponders.

N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in Part 1.

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

[Source: 5.3.5.1: p011: Table 11-5]

##### 2.7.3.2.3.3.2　12，28 週の PASI 75 反応割合

FAS を対象に 12 週 [表 2.7.3-27] と 28 週 [表 2.7.3-28] の PASI 75 反応割合を解析し，チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群をエタネルセプト群と比較した。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした。

12 週の PASI 75 反応割合は 200 mg 群で数値的に最も高く，100 mg 群，200 mg 群，エタネルセプト群でそれぞれ 61.2%，65.6%，48.2%であった。12 週の PASI 75 反応割合は， 200 mg 群はエタネルセプト群より有意に高かった（200 mg 群：$p < 0.001$）。12 週の PASI 75 反応割合で 100 mg 群はエタネルセプト群と比較して数値的に高かったが，統計的有意差はなかった（100 mg 群：$p = 0.001$）。これは，この検定を 12 週における PGA の比較と同じ intersection-union 検定で行ったためである。PGA の比較では 100 mg 群とエタネルセプト群に有意差はなかった（名目 p 値= 0.066）。

28 週の PASI 75 反応割合は 100 mg 群，200 mg 群，及びエタネルセプト群でそれぞれ 73.5%，72.6%，53.6%であり，200 mg 群はエタネルセプト群より有意に高かった（$p < 0.001$）。ゲートキーピングシーケンシャル法で多重性を調整した場合には統計的有意差は認められなかった。多重検定手順 [図 2.7.3-5] ではこの比較は 12 週の PGA スコアを 100 mg 群とエタネルセプト群を比較したあとに設定され，PGA スコアでは有意差がなかったためである。

**表 2.7.3-27　Part 1，12 週の PASI 75 反応割合：エタネルセプトとの比較（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）**

| Statistics | Placebo N=156 | MK-3222 100 mg N=307 | MK-3222 200 mg N=314 | Etanercept N=313 |
|---|---|---|---|---|
| **PASI 75 （Week 12）** | | | | |
| Subjects with data | 156 | 307 | 314 | 313 |
| Responders （%）† | 9 （5.8） | 188 （61.2） | 206 （65.6） | 151 （48.2） |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‡ | | 13.1 （5.3, 20.7） | 17.4 （9.7, 24.9） | |
| p-Value§ | | 0.001 | <0.001 | |

† Percentages are based on subjects with data, which includes both observed and imputed data.

‡ Difference and CIs are calculated using Miettinen-Nurminen stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） with sample size weights.

§ P-values are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel （CMH） test stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）. P-values are not adjusted for multiplicity.

NR=Nonresponder; subjects with missing data at Week 0 or Week 12 are treated as nonresponders.

N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in Part 1.

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

[Source: 5.3.5.1: p011: Table 11-7]

**表 2.7.3-28　28 週の PASI 75 反応割合：Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，エタネルセプト群に割り付けた被験者（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）**

| Statistics | MK-3222 100 mg N=294 | MK-3222 200 mg N=299 | Etanercept N=289 |
|---|---|---|---|
| **PASI 75 （Week 28）** | | | |
| Subjects with data | 294 | 299 | 289 |
| Responders （%）† | 216 （73.5） | 217 （72.6） | 155 （53.6） |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‡ | 20.1 （12.4, 27.6） | 19.2 （11.5, 26.7） | |
| p-Value§ | <0.001 | <0.001 | |

† Percentages are based on subjects with data, which includes both observed and imputed data.

‡ Difference and CIs are calculated using Miettinen-Nurminen stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） with sample size weights.

§ P-values are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel （CMH） test stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）. P-values are not adjusted for multiplicity.

NR=Nonresponder; subjects with missing data at Week 0 or Week 28 are treated as nonresponders.

N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in Part 2.

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

[Source: 5.3.5.1: p011: Table 11-8]

#### 2.7.3.2.3.3.3　12，28 週の PGA（0,1）反応割合

FAS を対象に PGA（0,1）反応割合を，チルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群をエタネルセプト群と比較した。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした。12 週の結果を表 2.7.3-29，28 週の結果を表 2.7.3-30 に示した。

12 週の PGA（0,1）反応割合は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 54.7%，59.2%，エタネルセプト群で 47.6%であった。PGA（0,1）反応割合はエタネルセプト群と比べて 200 mg 群では有意に高く（p = 0.003），100 mg 群では数値的に高かった（p = 0.066）。12 週において 100 mg がエタネルセプト群と比べて有意差がなかったため，ゲートキーピングシーケンシャル法でその後行った検定で p 値に関係なく統計的に有意ではなかった。

28 週の PGA（0,1）反応割合は，100 及び 200 mg 群でそれぞれ 64.6%，69.2%，エタネルセプト群で 45.3%であり，エタネルセプト群と比べて 200 mg 群は有意に高かった（p < 0.001）。

エタネルセプト群と 100 mg 群を比較すると，100 mg 群の PGA（0,1）反応割合は数値的に高かった（p < 0.001）。しかしながらゲートキーピングシーケンシャル法を使用して多重性を調整した場合には統計的有意差はなかった。多重検定手順 [図 2.7.3-5] では，この比較は 12 週の PGA スコアを 100 mg 群とエタネルセプト群で比較したあとに設定され，PGA スコアでは有意差がなかったためである。

**表 2.7.3-29　12 週の PGA（0,1）反応割合：エタネルセプト群との比較（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）**

| Statistics | Placebo N=156 | MK-3222 100 mg N=307 | MK-3222 200 mg N=314 | Etanercept N=313 |
|---|---|---|---|---|
| **PGA （Week 12）** | | | | |
| Subjects with data | 156 | 307 | 314 | 313 |
| Responders （%） † | 7 （4.5） | 168 （54.7） | 186 （59.2） | 149 （47.6） |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI） ‡ | | 7.3 （-0.5, 15.0） | 11.7 （4.0, 19.3） | |
| p-Value§ | | 0.066 | 0.003 | |

† Percentages are based on subjects with data, which includes both observed and imputed data.

‡ Difference and CIs are calculated using Miettinen-Nurminen stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） with sample size weights.

§ P-values are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel （CMH） test stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）. P-values are not adjusted for multiplicity.

NR=Nonresponder; subjects with missing data at Week 0 or Week 12 are treated as nonresponders.

N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in Part 1.

CI=Confidence interval; PGA=Physician's Global Assessment.

[Source: 5.3.5.1: p011: Table 11-9]

**表 2.7.3-30　28 週の PGA（0,1）反応割合：Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，エタネルセプト群に割り付けた被験者の比較（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）**

| Statistics | MK-3222 100 mg N=294 | MK-3222 200 mg N=299 | Etanercept N=289 |
|---|---|---|---|
| **PGA （Week 28）** | | | |
| Subjects with data | 294 | 299 | 289 |
| Responders （%） † | 190 （64.6） | 207 （69.2） | 131 （45.3） |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI） ‡ | 19.6 （11.7, 27.3） | 24.1 （16.2, 31.7） | |
| p-Value§ | <0.001 | <0.001 | |

† Percentages are based on subjects with data, which includes both observed and imputed data.

‡ Difference and CIs are calculated using Miettinen-Nurminen stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） with sample size weights.

§ P-values are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel （CMH） test stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）. P-values are not adjusted for multiplicity.

NR=Nonresponder; subjects with missing data at Week 0 or Week 28 are treated as nonresponders.

N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in Part 2.

CI=Confidence interval; PGA=Physician's Global Assessment.

[Source: 5.3.5.1: p011: Table 11-10]

#### 2.7.3.2.3.3.4　12 週の PASI 100 反応割合

FAS を対象に 12 週の PASI 100 反応割合を解析した。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした。チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群をプラセボ群と比較した結果を表 2.7.3-31，100 及び 200 mg 群をエタネルセプト群と比較した結果を 5.3.5.1: p011: Table 11-12 に示した。

12 週の PASI 100 反応割合はプラセボ群，100 m 及び 200 mg 群でそれぞれ 0%，12.4%，11.8%，エタネルセプト群で 4.8%であった。

12 週の PASI 100 反応割合はプラセボと比較して 200 mg 群が有意に高かった（$p < 0.001$）。

プラセボ群と比較して 12 週の PASI 100 反応割合は 100 mg 群が数値的に高かった（$p < 0.001$）。しかしゲートキーピングシーケンシャル法を使用して多重性を調整した場合，統計的有意差はな

かった。多重検定手順 [図 2.7.3-5] ではこの比較は 12 週の PGA スコアを 100 mg 群とエタネルセプト群で比較したあとに設定され，PGA スコアでは有意差がなかったためである。

12 週の PASI 100 反応割合はエタネルセプト群と比較して 100 及び 200 mg 群で数値的に高かった（100 mg 群：$p < 0.001$，200 mg 群：$p = 0.001$）。しかし，図 2.7.3-5 に記述したゲートキーピングシーケンシャル法で多重性を調整すると統計的有意差はなかった。

**表 2.7.3-31　Part 1，12 週の PASI 100 反応割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）（FAS）**

| Statistics | Placebo N=156 | MK-3222 100 mg N=307 | MK-3222 200 mg N=314 | Etanercept N=313 |
|---|---|---|---|---|
| **PASI 100 （Week 12）** | | | | |
| Subjects with data | 156 | 307 | 314 | 313 |
| Responders （%）† | 0 | 38（12.4） | 37（11.8） | 15（4.8） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‡ | | 12.4（8.5, 16.6） | 11.7（7.8, 16.0） | |
| p-Value§ | | <0.001 | <0.001 | |

† Percentages are based on subjects with data, which includes both observed and imputed data.

‡ Difference and CIs are calculated using Miettinen-Nurminen stratified by body weight（<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis（yes/no） with sample size weights.

§ P-values are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel（CMH） test stratified by body weight（<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis（yes/no）. P-values are not adjusted for multiplicity.

NR=Nonresponder; subjects with missing data at Week 0 or Week 12 are treated as nonresponders.

N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in Part 1.

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

[Source: 5.3.5.1: p011: Table 11-11]

#### 2.7.3.2.3.4　有効性のその他の副次的評価項目

このサブセクションにおける p 値はすべて名目であり，多重性は調整しなかった。

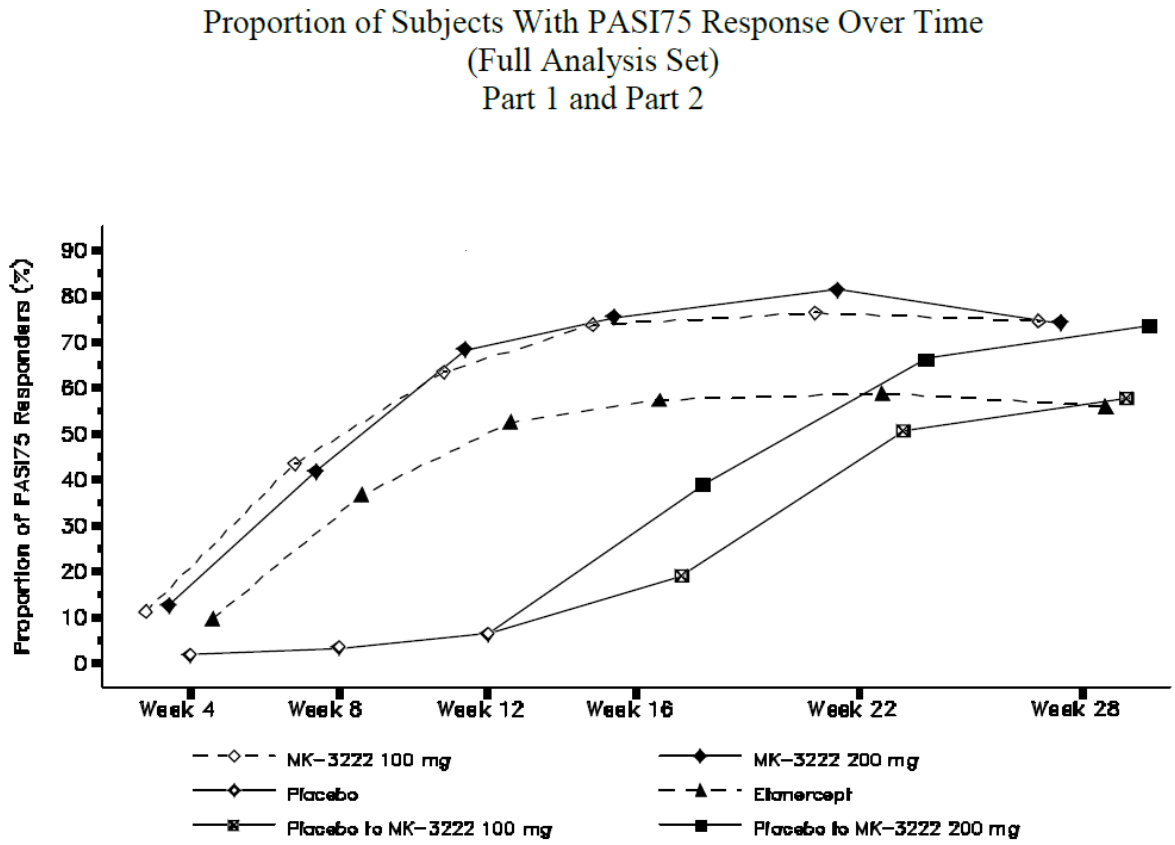
##### 2.7.3.2.3.4.1　28 週までの PASI 反応割合の推移

FAS の Part 1 と 2 の PASI 75/90/100 反応割合の推移を 5.3.5.1: p011: Table 11-13 に示した。0～28 週の PASI 75/90/100 の推移をそれぞれ図 2.7.3-24，図 2.7.3-25，図 2.7.3-26 に示した。

チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群では，PASI 75/90/100 反応割合は 12～28 週まで持続的に増加したが，エタネルセプト群では頭打ちとなる傾向がみられた。Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，12 週に 200mg 群に切り替えた被験者では 28 週の PASI 75/90/100 反応割合は増加した。

28 週の PASI 75 反応割合は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 74.5%，74.1%，エタネルセプト群で 56.0%であり，12 週にプラセボ群からチルドラキズマブに切り替えた被験者では 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 57.6%，73.5%であった。

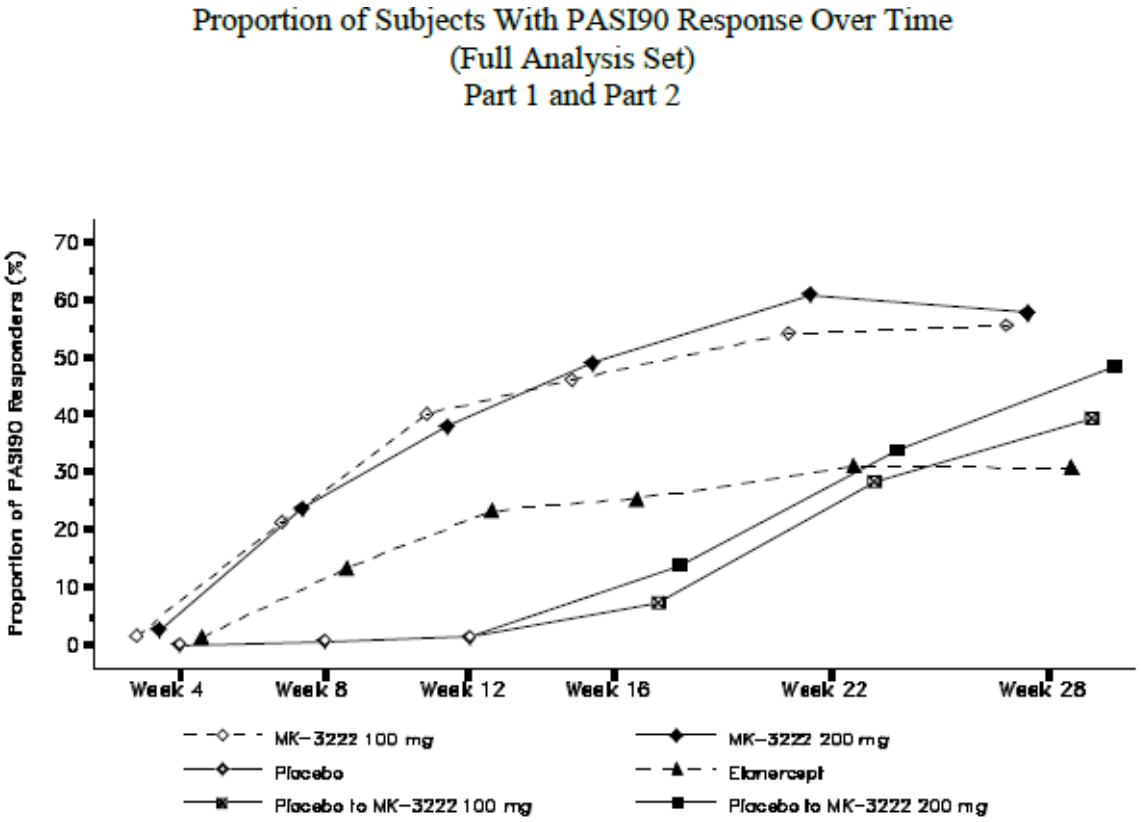
**図 2.7.3-24　Part 1 と 2 における PASI 75 反応割合の推移（FAS）**




No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p011: Figure 14.2-4]

28 週の PASI 90 反応割合はチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，エタネルセプト群でそれぞれ 55.5%，57.7%，30.7%であり，12 週にプラセボ群からチルドラキズマブに切り替えた被験者では 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 39.4%，48.5%であった。

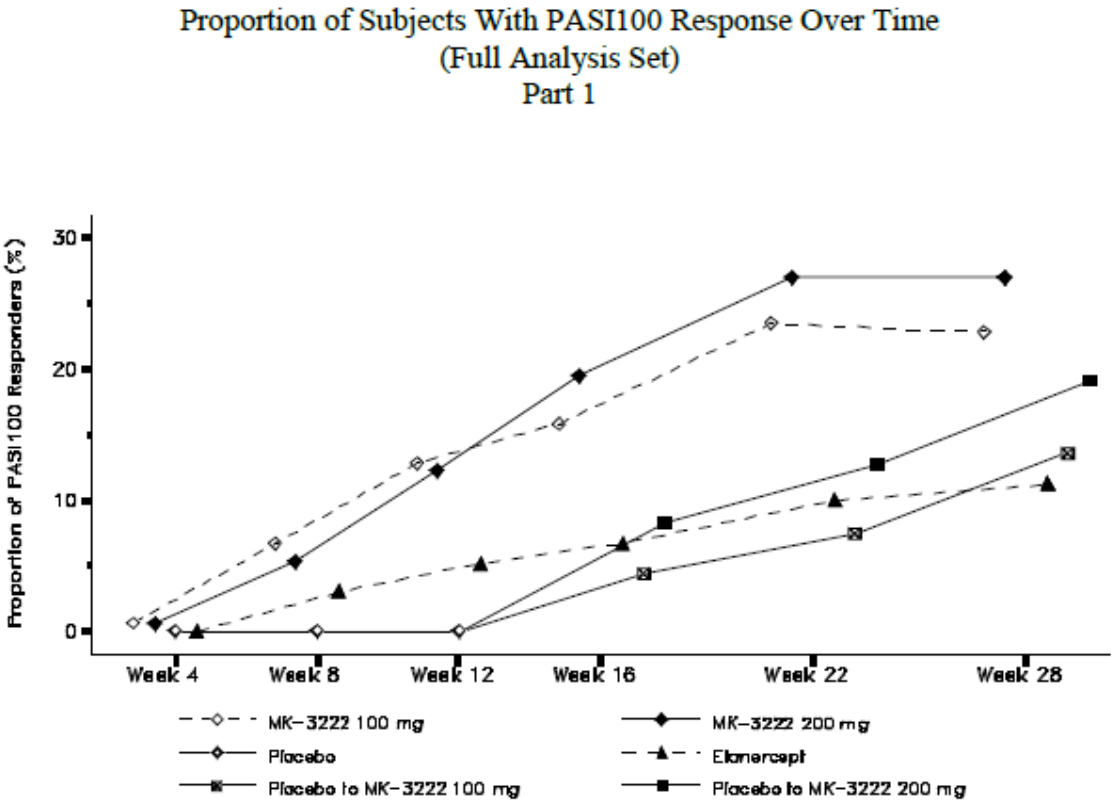
**図 2.7.3-25　Part 1 と 2 における PASI 90 反応割合の推移（FAS）**




No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p011: Figure 11-3]

28 週の PASI 100 反応割合は 100 mg 群，200 mg 群，エタネルセプト群でそれぞれ 22.8%，27.0%，11.2%であり，12 週にプラセボ群からチルドラキズマブに切り替えた被験者では 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 13.6%，19.1%であった。

**図 2.7.3-26　Part 1 と 2 における PASI 100 反応割合の推移（FAS）**




No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p011: Figure 11-4]

#### 2.7.3.2.3.4.2　28 週の PASI 75 - 部分集団解析

Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群，あるいはエタネルセプト群に無作為に割り付けた被験者を対象とする 28 週の PASI 75 反応割合の部分集団解析を 5.3.5.1: p011: Table 11-18 に示した。結果は部分集団間で一貫しており FAS を対象とする解析と同様の傾向を示した。

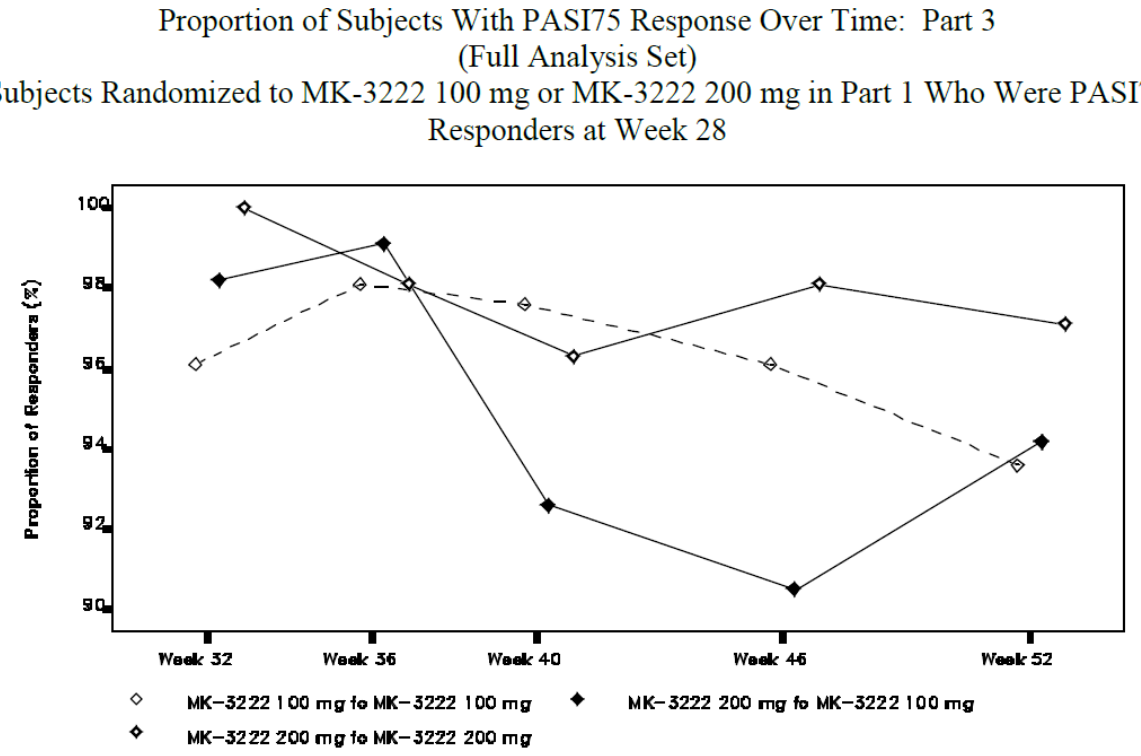
#### 2.7.3.2.3.4.3　40，52 週の PASI

PASI 75 レスポンダーでの PASI 反応割合

Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなった被験者について Part 3 における PASI 75/90/100 反応割合の推移を 5.3.5.1: p011: Table 11-19，それぞれ図 2.7.3-27，図 2.7.3-28，図 2.7.3-29 に示した。

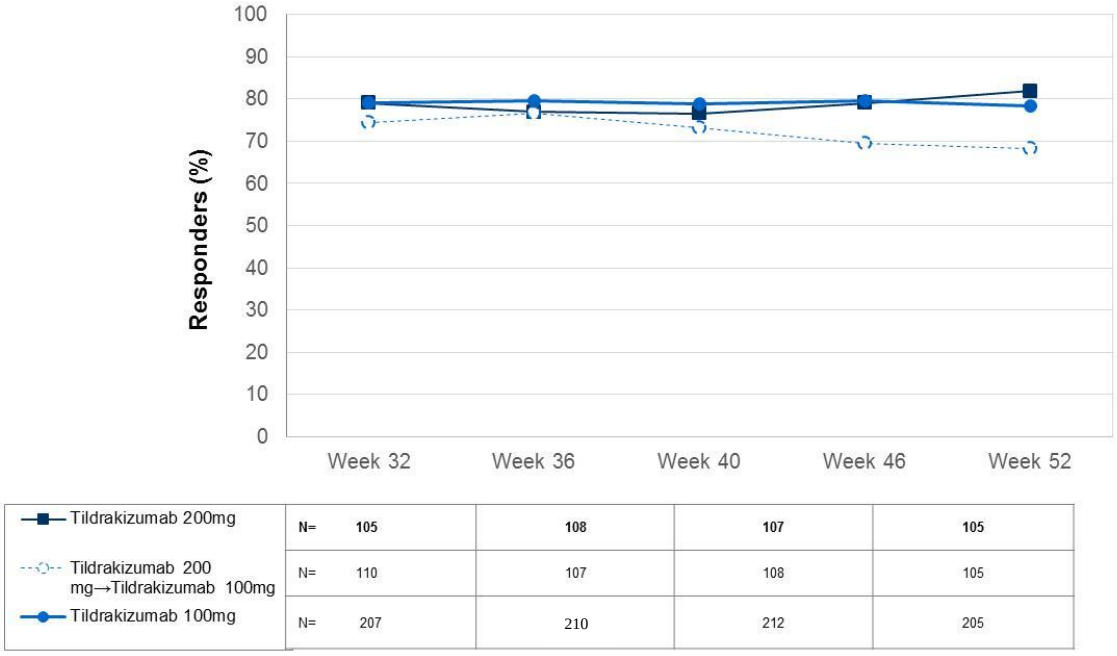
100 及び 200 mg 群で PASI 75 レスポンダーであり，同用量を続けた被験者では 52 週の PASI 反応割合は 100 mg 群より 200 mg 群のほうが数値的に高く，PASI 75 反応割合は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 93.6%，97.1%，PASI 90 反応割合はそれぞれ 78.4%，81.9%，PASI 100 反応割合はそれぞれ 35.3%， 46.7%であった。Part 1 で 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなった後，Part 3（28～52 週）で 100 mg に減量した被験者では 32～52 週の PASI 75/90/100 反応割合は，200 mg を持続した被験者より低かった。PASI 75 レスポンダーであり，200 mg から 100 mg に減量した被験者では，52 週の PASI 75/90/100 反応割合はそれぞれ 94.2%，68.3%，37.5%であった。対照的に 200 mg を継続した被験者での 52 週の PASI 75/90/100 反応割合はそれぞれ 97.1%，81.9%，46.7%であった。

**図 2.7.3-27　Part 3 での PASI 75 反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなった被験者（FAS）**




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

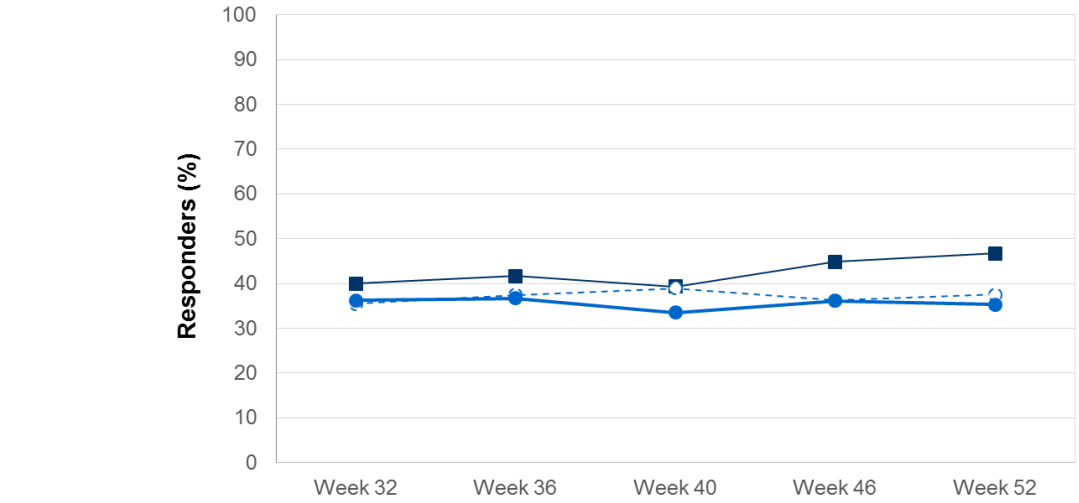
**図 2.7.3-28　Part 3 での PASI 90 反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなった被験者（FAS）**




| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| N= | 105 | 108 | 107 | 105 |
| N= | 110 | 107 | 108 | 105 |
| N= | 207 | 210 | 212 | 205 |

No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p011: Table 11-19]

**図 2.7.3-29　Part 3 での PASI 100 反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなった被験者（FAS）**




| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| N= | 105 | 108 | 107 | 105 |
| N= | 110 | 107 | 108 | 105 |
| N= | 207 | 210 | 212 | 205 |

No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p011: Table 11-19]

これらの図は，チルドラキズマブを 200 mg から 100 mg に減量すると効果が低下し，200 mg を継続した場合に効果が持続することを示唆している。

PASI 部分レスポンダーでの PASI 反応割合

Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 部分レスポンダーとなった被験者について Part 3 の PASI 75/90/100 反応割合の推移を 5.3.5.1: p011: Table 11-20 に示した。

100 mg 群の PASI 部分レスポンダー，及び反応率が低い PASI 90 及び 100 反応割合の成績は，被験者数が少なく結果の解釈は慎重であるべきと考える。

200 mg 群（60 例未満）及び 100 mg 群（20 例未満）で PASI 部分レスポンダーであり同用量を継続した被験者では 52 週までに PASI 75 を達成した被験者はそれぞれ 66.7%，68.4%であり，100 mg から 200 mg に切り替えた被験者（20 例未満）では 78.9%であった。

100 mg の PASI 部分レスポンダーと比較して 200 mg の PASI 部分レスポンダーは 52 週までの PASI 90 と 100 反応割合が低い傾向を示した。52 週の PASI 90 と 100 反応割合は，200 mg 群の被験者ではそれぞれ 31.7，10.0%，100 mg を継続した被験者ではそれぞれ 42.1%，31.6%，100 mg から 200 mg に増量した被験者ではそれぞれ 26.3%，5.3%であった。

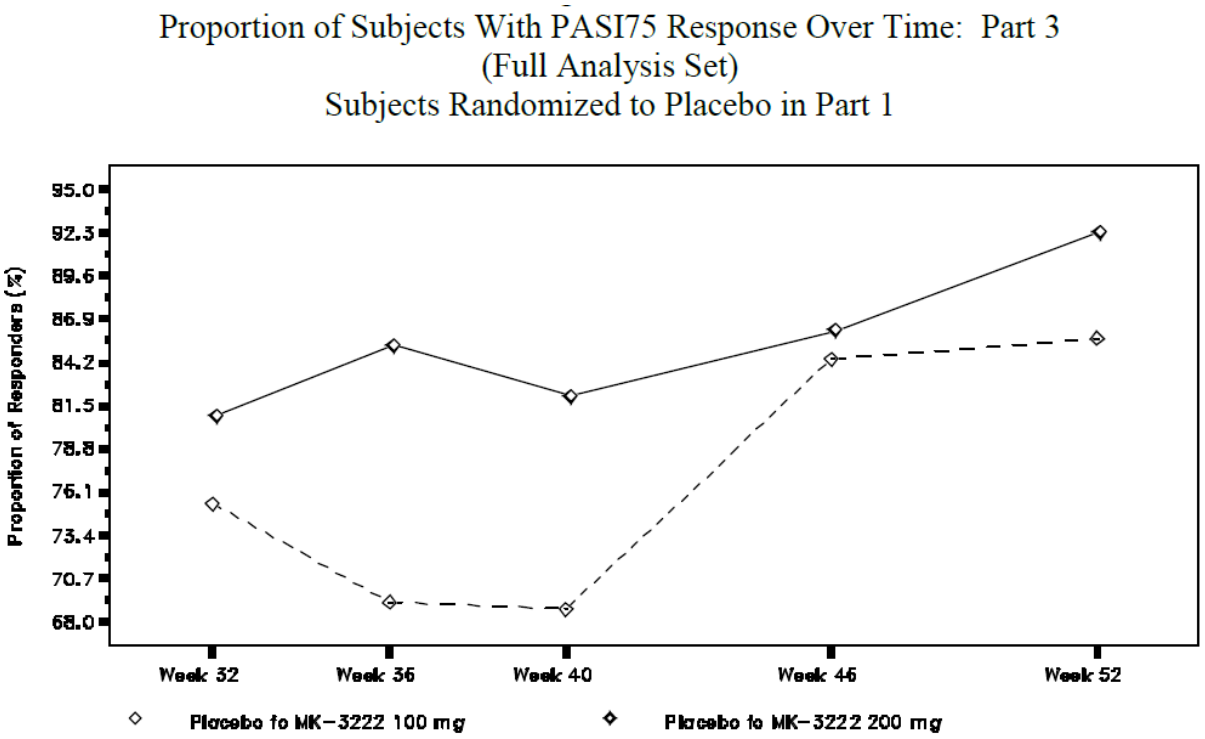
Part 1 でプラセボに割り付けた被験者の PASI 反応割合

Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，Part 2 でチルドラキズマブに切り替えた被験者の Part 3 での PASI 75/90/100 反応割合の推移を 5.3.5.1: p011: Table 14.2-30，それぞれ図 2.7.3-30，図 2.7.3-31，図 2.7.3-32 に示した。これらの群（それぞれ 70 例未満）ではノンレスポンダーの投与を中止しなかった。12 週にプラセボ群であった 2 例が PASI 90，8 例が PASI 75 を達成した。

Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，12 週に 100 又は 200 mg に切り替えた被験者では 52 週の PASI 75 反応割合はそれぞれ 85.7%，92.4%であった。

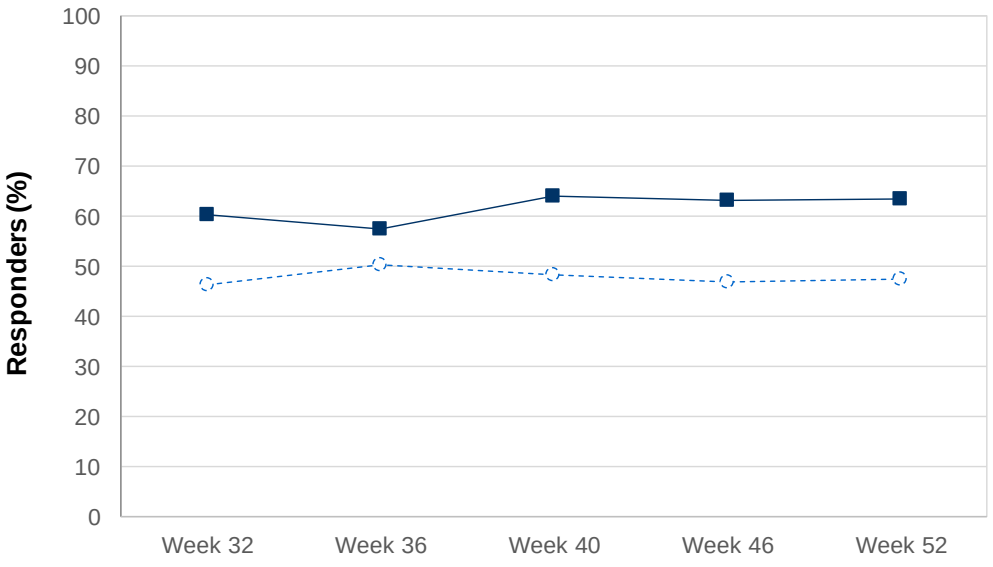
100 及び 200 mg 群では 52 週の PASI 90 反応割合はそれぞれ 47.6%，63.6%，PASI 100 反応割合はそれぞれ 23.8%，39.4%であった。

**図 2.7.3-30　Part 3 における PASI 75 反応割合の推移：Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者（FAS）**




No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p011: Figure 11-7]

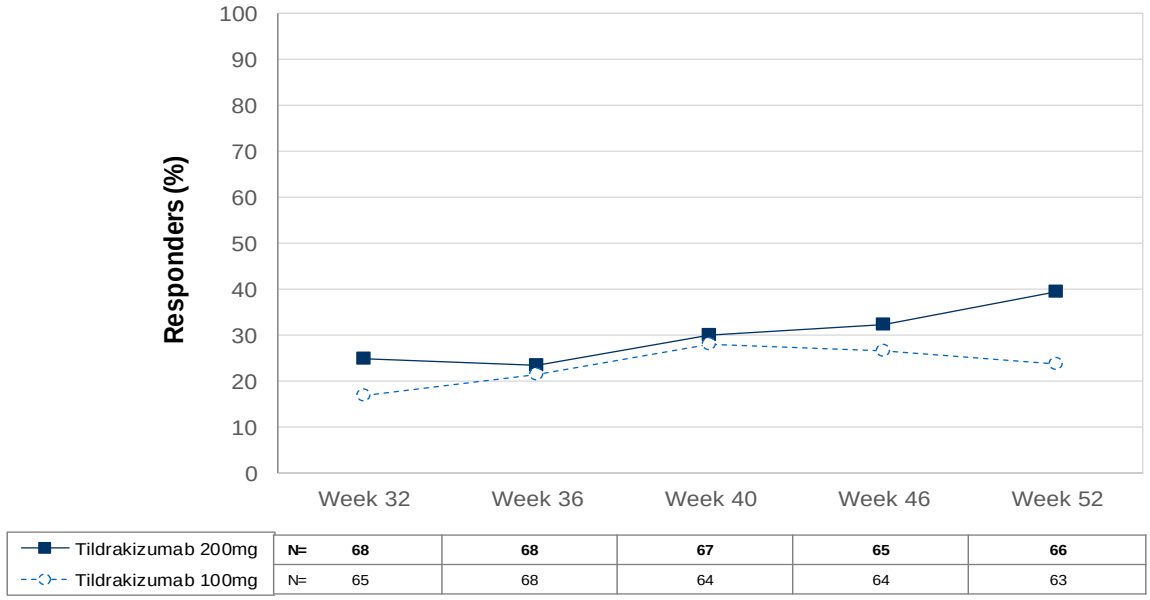
**図 2.7.3-31　Part 3 における PASI 90 反応割合の推移：Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者（FAS）**




| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Tildrakizumab 200mg | N= | 68 | 68 | 67 | 65 | 66 |
| Tildrakizumab 100mg | N= | 65 | 68 | 64 | 64 | 63 |

No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p011: Table 14.2-30]

**図 2.7.3-32　Part 3 における PASI 100 反応割合の推移：Part 1 でプラセボ群に割り付けた被験者（FAS）**




| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Tildrakizumab 200mg | N= 68 | 68 | 67 | 65 | 66 |
| Tildrakizumab 100mg | N= 65 | 68 | 64 | 64 | 63 |

No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p011: Table 14.2-30]

Part 1 でエタネルセプト群に割り付けられた被験者の PASI 反応割合

Part 1 でエタネルセプト群に割り付けられ，28 週に PASI 75 を達成せず，Part 3 でチルドラキズマブ 200 mg に切り替えた被験者の Part 3 での PASI 75/90/100 反応割合の推移を表 2.7.3-32 にまとめ，PASI 75 については 5.3.5.1: p011: Figure 11-8 に示した。Part 3 でのチルドラキズマブは 32，36，48 週に投与した。

Part 1 でエタネルセプト群に割り付けられ，PASI 部分レスポンダー又はノンレスポンダーでありベース試験の Part 3 に移行した被験者は，チルドラキズマブ 200 mg に変更した。PASI 75/90/100 反応割合は 52 週まで経時的に増加した。

PASI 75/90/100 反応割合は 32～52 週の 20 週間の 200 mg 投与で上昇し，PASI 75 反応割合は 32 週と 52 週にそれぞれ 19.0%， 81.4%，PASI 90 反応割合はそれぞれ 0.9%，41.6%，PASI 100 反応割合はそれぞれ 0%，15.9%であった [表 2.7.3-32]。

**表 2.7.3-32　Part 3 における PASI 75，PASI 90，PASI 100 の反応割合の推移：Part 1 でエタネルセプト群に割り付けた被験者（FAS）**

| Treatment | N | PASI 75 | | PASI90 | | PASI100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 32** | | | | | | | |
| MK-3222 200 mg | 116 | 22 | (19.0) | 1 | (0.9) | 0 | |
| **Week 36** | | | | | | | |
| MK-3222 200 mg | 118 | 44 | (37.3) | 11 | (9.3) | 2 | (1.7) |
| **Week 40** | | | | | | | |
| MK-3222 200 mg | 114 | 65 | (57.0) | 28 | (24.6) | 6 | (5.3) |
| **Week 46** | | | | | | | |
| MK-3222 200 mg | 115 | 75 | (65.2) | 39 | (33.9) | 15 | (13.0) |
| **Week 52** | | | | | | | |
| MK-3222 200 mg | 113 | 92 | (81.4) | 47 | (41.6) | 18 | (15.9) |

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

n is the number of responders at that visit.

No imputation of missing data.

Includes subjects who were non-responders or partial responders to Etanercept and re-randomized at Week 28 to receive MK-3222 200 mg.

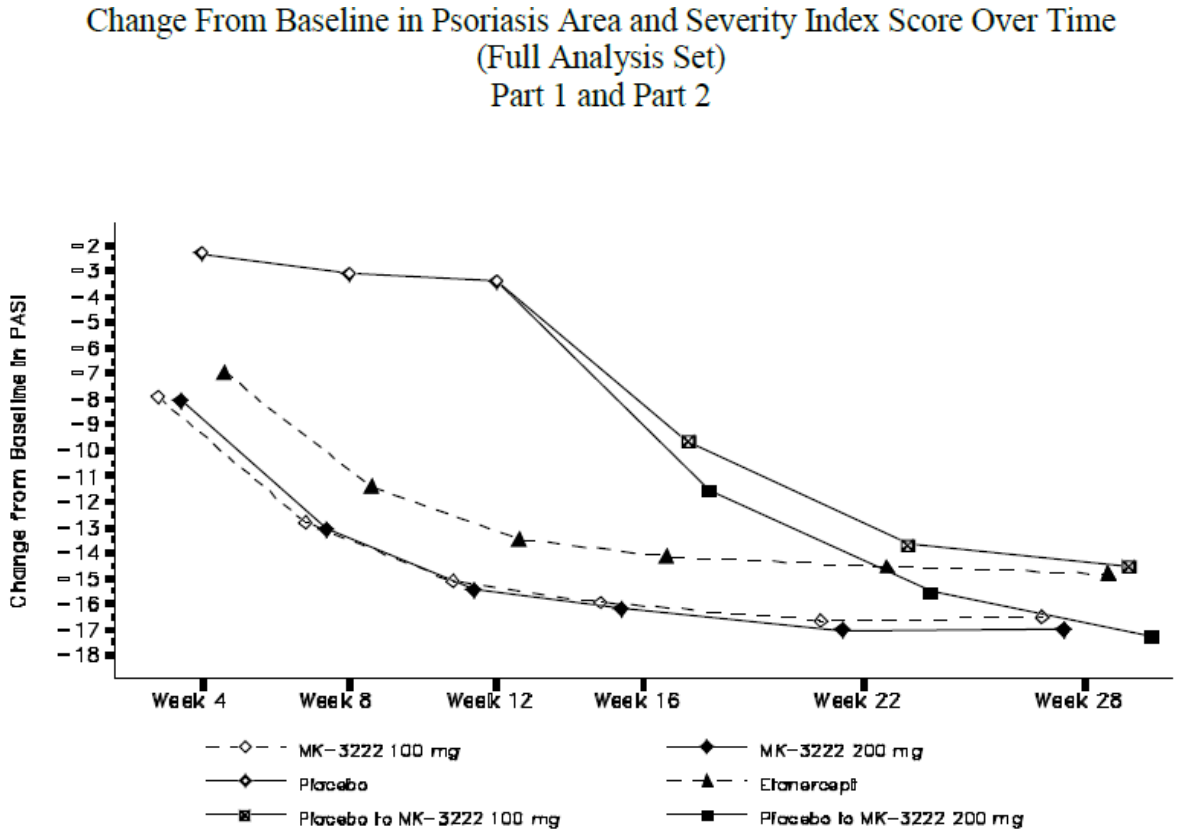
PASI=Psoriasis Area and Severity Index.

[Source: 5.3.5.1: p011: Table 14.2 31]

#### 2.7.3.2.3.4.4　28 から 52 週までの PASI スコア変動割合

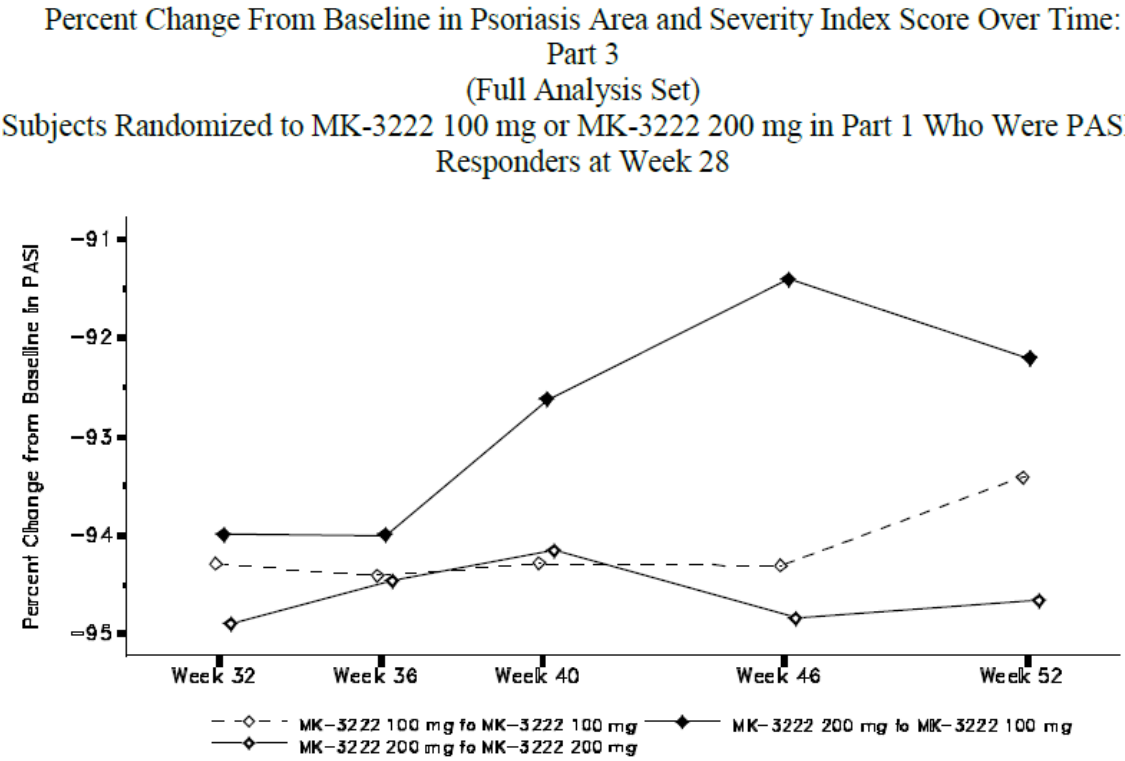
FAS を対象に Part 1 と 2 におけるベースラインからの PASI スコア変動割合，及び PASI 75 レスポンダーについて Part 3 における変動割合を解析した。結果をそれぞれ 5.3.5.1: p011: Table 11-17，5.3.5.1: p011: Table 11-22，図 2.7.3-33，及び図 2.7.3-34 に示した。

**図 2.7.3-33　ベースラインからの PASI スコアの平均変動割合の推移（Part 1，2，FAS）**




No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p011: Figure14.2-9]

**図 2.7.3-34　Part 3 における，ベースラインからの PASI スコアの平均変動割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付け，PASI 75 レスポンダーとなった被験者（FAS）**




No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p011: Figure 14.2-12]

Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，又はエタネルセプト群に割り付けた被験者では，PASI スコアは 4 週以降プラセボ群と比較して有意に減少し（95%CI に重複なし），チルドラキズマブ群では 22 週まで，エタネルセプト群では 28 週まで持続的に減少した [図 2.7.3-33]。ベースラインから 28 週までの PASI スコアの変動割合は，100 mg 群，200 mg 群，及びエタネルセプト群でそれぞれ－82.5%，－85.7%，－73.5%であった [5.3.5.1: P011: Table 11-17]。200 mg 群の PASI 75 レスポンダーでは，PASI スコアの変動割合は 52 週まで－90%以下を維持し [図 2.7.3-34]，最大－94.7%であった [5.3.5.1: p011: Table 11-22]。

ベースラインから 28 週までの PASI スコアの変動割合は，Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，12 週に 100 mg に切り替えた被験者では－72.9%，200 mg に切り替えた被験者では－84.0%であった [5.3.5.1: p011: Table 11-17]。いずれの群でも PASI は 52 週まで持続して改善し，変動割合は 100 mg，200 mg でそれぞれ－87.1%，－91.0%であった [5.3.5.1: p011: Table 14.2-35]。

エタネルセプト群の PASI 部分レスポンダー又はノンレスポンダーであり，チルドラキズマブ 200 mg に切り替えた被験者では（チルドラキズマブの初回投与は 32 週），ベースラインから 52 週までに PASI スコアは 84.2%低下した [5.3.5.1: p011: Table 14.2-37]。

#### 2.7.3.2.3.4.5　28 週の PGA（0,1）反応割合

FAS を対象に Part 1 と 2 において 28 週の PGA（0,1）反応割合を 5.3.5.1: p011: Table 14.2-20 に示した。

チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群では，PGA（0,1）反応割合は 22 週まで持続して増加し，それぞれ 70.3%，76.2%となった。一方，エタネルセプト群では 12 週以降はほぼ一定で推移した（52.1%）。28 週の PGA（0,1）反応割合は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 65.5%，71.4%，エタネルセプト群で 47.8%であった。

プラセボ群から 12 週に 100 又は 200 mg に切り替えた被験者では，28 週の PGA（0,1）反応割合はそれぞれ 50.0%，67.6%であった。

#### 2.7.3.2.3.4.6　28 週の PGA（0,1）反応割合 - 部分集団解析

PGA スコアに関連する主な副次的評価項目の他に，28 週の PGA スコアについて部分集団解析を行った。PGA スコアが 28 週の PGA（0,1）反応割合を 5.3.5.1: p011: Table 11-23 に示した。

全般に結果は部分集団間で一貫しており FAS と同様の傾向を示した。

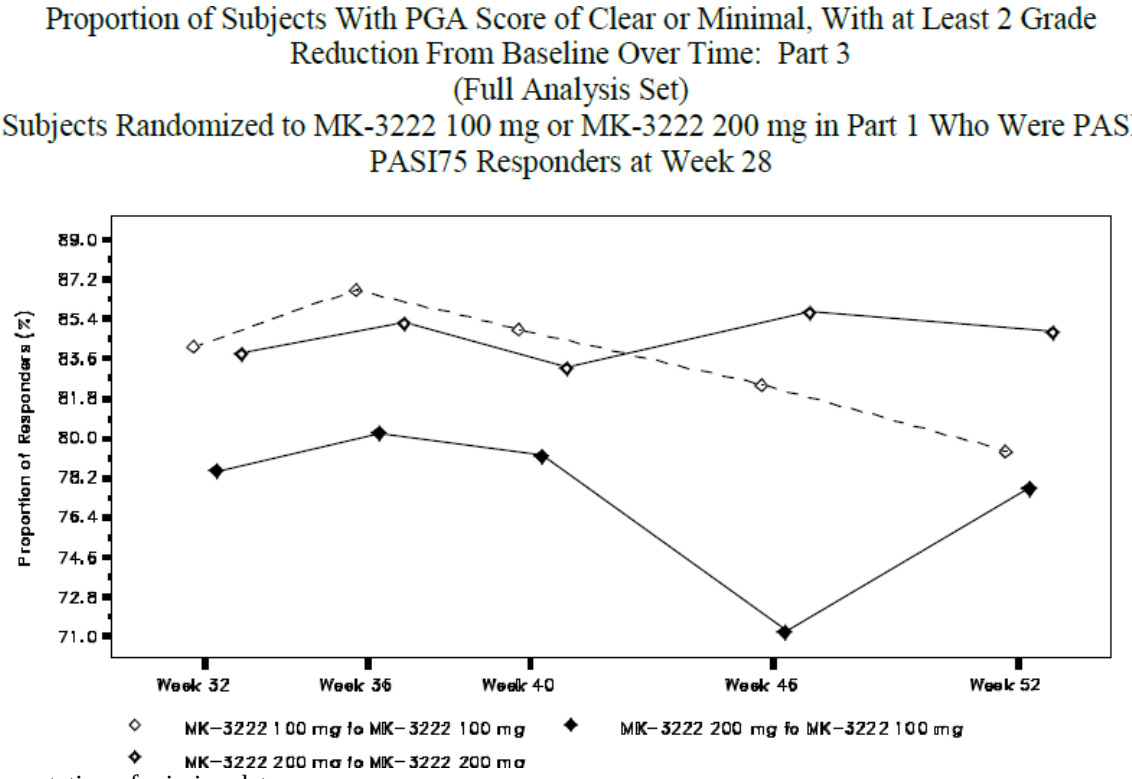
#### 2.7.3.2.3.4.7　40，52 週の PGA（0,1）反応割合

PASI 75 レスポンダーであった被験者の PGA

FAS を対象に Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなった被験者の Part 3（28～52 週）における PGA（0,1）反応割合の推移を，5.3.5.1: p011: Table 11-24 と図 2.7.3-35 に示した。

PGA（0,1）反応割合は，Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなり 200 mg を継続した被験者では安定的に推移した。Part 1 で 100 mg 群に割り付けられ， PASI 75 レスポンダーとなり 100 mg を継続した被験者では，40 週以降わずかに低下が見られた。Part 1 で 200 mg 群に割り付けられ， PASI 75 レスポンダーとなり Part 3 で 100 mg に減量した被験者では，40 週以降反応割合が低下したが，52 週までに再度増加した。52 週の PGA（0,1）反応割合は，100 mg を継続した被験者で 79.4%，200 mg を継続した被験者で 84.8%，PASI 75 を達成して 200 mg から 100 mg に減量した被験者で 77.7%であった。

**図 2.7.3-35　Part 3 の PGA（0,1）反応割合：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなった被験者（FAS）**




No imputation of missing data.
[Source: 5.3.5.1: p011: Figure 14.2-19]

PASI 部分レスポンダーの PGA

FAS を対象に Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 部分レスポンダーとなった被験者の Part 3（28～52 週）における PGA（0,1）反応割合の推移を 5.3.5.1: P011: Table 11-25 に示した。

各群の被験者が少なく（特にチルドラキズマブ 100 mg 群の PASI 部分レスポンダー），結果の解釈は慎重であるべきと考える。

52 週の PGA（0,1）反応割合は，100 mg を継続した被験者で 57.9%，200 mg を継続した被験者で 50.8%，100mg から 200 mg に切り替えた被験者で 42.1%であった。

Part 1 でプラセボ群に割り付けられた被験者の PGA

Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，Part 2 でチルドラキズマブに切り替えた被験者の PGA（0,1）反応割合の推移を 5.3.5.1: p011: Table 14.2-38 に示した。

これらの群では（それぞれ 70 例未満），ノンレスポンダーは投与を中止せず，12～52 週には PASI 75 レスポンダー，PASI 部分レスポンダーを含めて治療を継続した。

52 週の PGA（0,1）反応割合は，100 mg 投与と 200 mg 投与でそれぞれ 55.6%，77.3%であった。

Part 1 でエタネルセプト群に無作為に割り付けられた被験者の PGA

エタネルセプト群で 28 週に PASI 75 を達成しなかった被験者は全員，Part 3 ではチルドラキズマブ 200 mg に切り替えた（初回投与は 32 週）。この群では，PGA（0,1）反応割合は Part 3 で増加した。PGA（0,1）反応割合は 32～52 週の 20 週間の治療で増加し，32 と 52 週の成績はそれぞれ 16.5%，68.5%であった [5.3.5.1: p011: Table 14.2-39]。

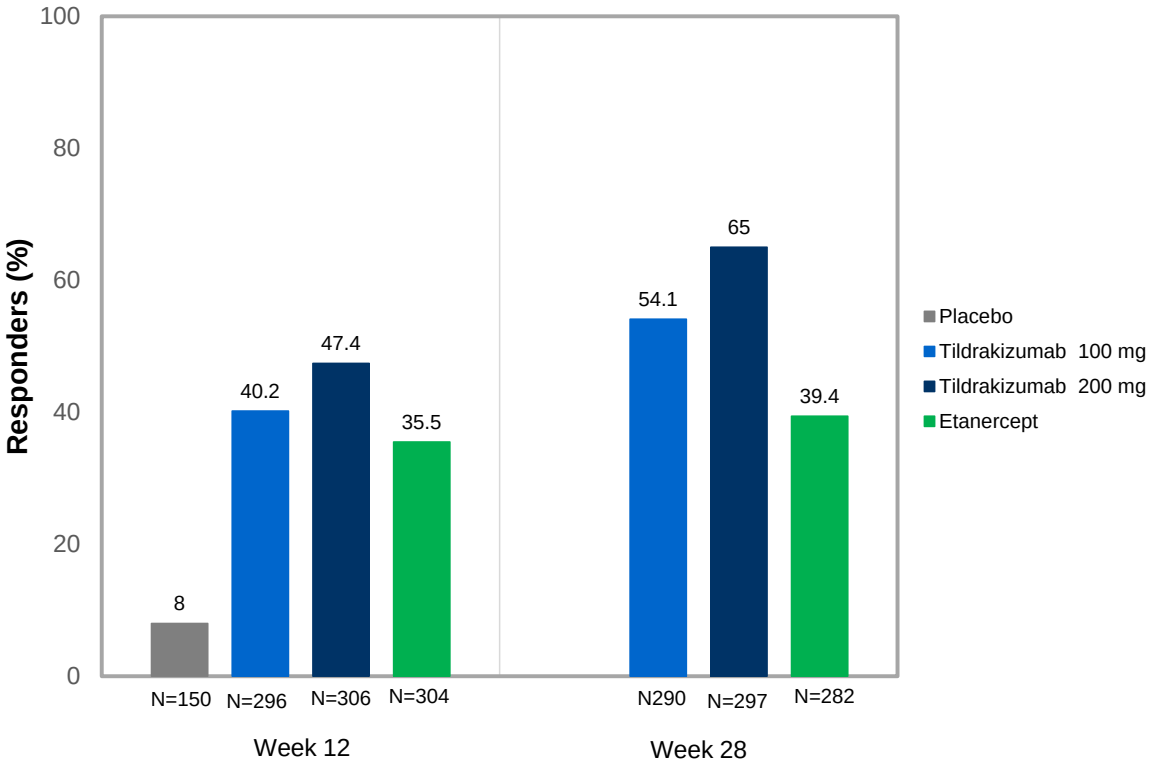
#### 2.7.3.2.3.4.8　12，28，40，52 週における DLQI スコア 0 又は 1（生活に影響なし）

Part 1，2，及び 3 における DLQI（0,1）反応割合を以下に要約し，詳細を 2.7.3.3.3.2.1 項に記載した。

##### 2.7.3.2.3.4.8.1　12，28 週の DLQI スコア 0 又は 1（生活に影響なし）

12 週で DLQI（0,1）反応割合は，チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群の方がプラセボ群，エタネルセプト群よりも高く，100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群でそれぞれ 40.2，47.4，8.0%，エタネルセプト群で 35.5%であった [5.3.5.1: p011: Table 11-26，図 2.7.3-36]。チルドラキズマブ 2 群のうち，エタネルセプト群と比べて 200 mg 群のみに統計的有意差（p = 0.003）が認められた [5.3.5.1: p011: Table 11-26]。

**図 2.7.3-36　Part 1 と 2 における DLQI（0,1）反応割合の推移（FAS）**




No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p011: Table 14.2-40]

28 週の DLQI（0,1）反応割合は，チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群のほうがエタネルセプト群よりも高く，100 及び 200 mg 群でそれぞれ 54.1%，65.0%，エタネルセプト群で 39.4%であった（いずれも名目 p < 0.001）[5.3.5.1: p011: Table 11-28]。前述のように，チルドラキズマブを継続した被験者では，200 mg は 100 mg より数値的に高い値を示した。また，Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，12 週に 100 又は 200 mg に切り替えると，28 週に改善を示した（100 mg：38.2%，200 mg：56.5%）[5.3.5.1: p011: Table 14.2-40]。

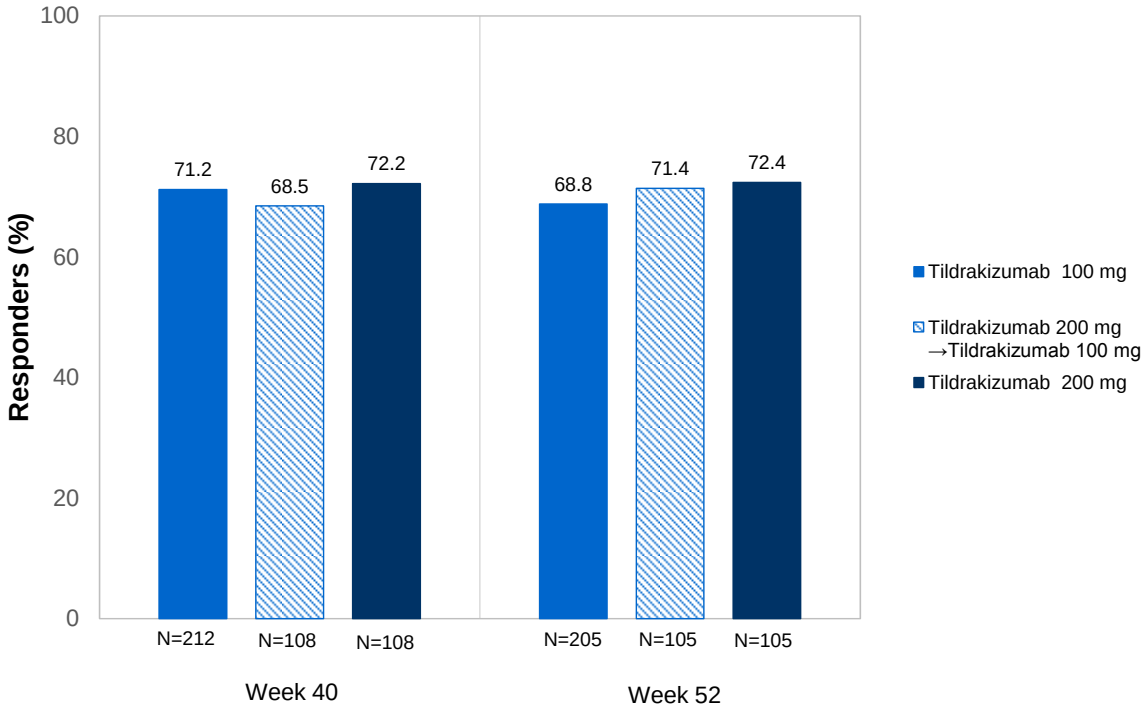
#### 2.7.3.2.3.4.8.2　40，52 週における DLQI スコア 0 又は 1（生活に影響なし）

PASI 75 レスポンダー

FAS を対象に Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなった被験者の Part 3 における DLQI（0,1）反応割合の推移を，5.3.5.1: p011: Table 14.2-43 と図 2.7.3-37 に示した。100 又は 200 mg を継続した被験者の，52 週の DLQI（0,1）反応割合はそれぞれ 68.8%，72.4%であった。

28 週に 200 mg から 100 mg に減量した PASI 75 レスポンダーでは，52 週の DLQI（0,1）反応割合は 71.4%であった。

**図 2.7.3-37　Part 3 における DLQI（0,1）反応割合の推移：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に無作為化し，PASI 75 レスポンダーとなった被験者（FAS）**




No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p011: Table 14.2-43]

PASI 部分レスポンダー

PASI 部分レスポンダーの Part 3 における DLQI（0,1）反応割合の推移を 5.3.5.1: p011: Table 14.2-44 に示した。チルドラキズマブ 100 又は 200 mg を継続した被験者の 52 週での反応割合は同様であり，100 及び 200 mg 群でそれぞれ 42.1%，40.0%であった。

100 mg から 200 mg に増量した被験者では，52 週の反応割合は 10.5%であった。

各群の被験者が少なく（特に 100 mg の PASI 部分レスポンダー），結果の解釈は慎重であるべきと考える。

Part 1 でプラセボ群に無作為に割り付けた被験者

プラセボ群に割り付けた被験者における Part 3 の DLQI（0,1）反応割合の推移を 5.3.5.1: p011: Table 14.2-45 に示した。

これらの群では（それぞれ 70 例未満），PASI 75 レスポンダー，PASI 部分レスポンダー，ノンレスポンダーを含め，12～52 週までチルドラキズマブの投与を継続した。

40 週間の投与を終えた 52 週の DLQI（0,1）反応割合は，100 及び 200 mg 投与でそれぞれ 57.8%，60.0%であった。

Part 1 でエタネルセプト群に割り付けた被験者における DLQI（0,1）反応割合

Part 1 でエタネルセプト群に割り付けられ，チルドラキズマブ 200 mg に切り替えて 20 週間の投与を終えた 52 週の DLQI（0,1）反応割合は，48.3%であった [5.3.5.1: p011: Table 14.2-46]。

#### 2.7.3.2.3.5　有効性の探索的評価項目

以下に探索的評価を検討した。これ以外の探索的評価項目の結果は 5.3.5.1: p011 に詳細を記載した。

##### 2.7.3.2.3.5.1　12，28，40，52 週の DLQI スコア 5 未満（生活に対する影響が少ない）

Part 1，2，及び 3 における，DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合の推移を以下に要約し，2.7.3.3.3.2.2 項で詳細を記載した。

###### 2.7.3.2.3.5.1.1　12，28 週の DLQI スコア 5 未満（生活に対する影響が少ない）

12 及び 28 週に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は，プラセボ群及びエタネルセプト群と比べてチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群で高かった。DLQI スコア 5 未満であった被験者は，28 週のほうが 12 週より多かった。12 週の割合は，100 及び 200 mg 群でそれぞれ 66.6%，76.1%，エタネルセプト群で 61.8%，28 週では 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 76.2%，84.8%，エタネルセプト群で 61.3%であった [5.3.5.1: p011: Table 14.2-42]。

プラセボ群から 100 又は 200 mg 投与に切り替えたのち，DLQI スコア 5 未満になった被験者の割合は大幅に増加した。プラセボ群では 12 週では 19.3%であったが，100 mg 投与に切り替えた被験者では 28 週までに 63.2%，200 mg 投与に切り替えた被験者では 75.4%となった [5.3.5.1: p011: Table 14.2-42]。

チルドラキズマブ群では 28 週の DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は，12 週よりも高く，200 mg 投与で数値的に最もよく改善した。エタネルセプト群ではほぼ一定で推移した。

###### 2.7.3.2.3.5.1.2　40，52 週の DLQI スコア 5 未満（生活に対する影響が少ない）

PASI 75 レスポンダー

FAS を対象に，Part 1（0～12 週）でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなった被験者について，Part 3 において DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合の推移を 5.3.5.1: p011: Table 14.2-51 に示した。

52 週に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は，100 及び 200 mg 群でそれぞれ 86.8%，91.4% であった。

Part 1 で 200 mg 群に割り付けられ，28 週に 100 mg に減量した被験者では，52 週までに DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は 40 と 52 週でそれぞれ 88.9%，86.7%であった [5.3.5.1: p011: Table 14.2-51]。

PASI 部分レスポンダー

FAS を対象に，Part 1（0～12 週）でチルドラキズマブ 10 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 部分レスポンダーとなった被験者について，Part 3 の DLQI スコアが 5 未満であった被験者の割合の推移を 5.3.5.1: p011: Table 14.2-52 に示した。

全般に FAS で PASI 部分レスポンダーは，40 と 52 週に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は，200 mg を継続した被験者でその他の群より数値的に高かった。各群の被験者が少なく（特に 100 mg 群の PASI 部分レスポンダー），結果の解釈は慎重であるべきと考える。

PASI 部分レスポンダーでチルドラキズマブ 100 mg を継続した被験者（21 例）では，DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は 40 と 52 週でそれぞれ 61.9%，57.9%とわずかに低下した。

PASI 部分レスポンダーで 100 mg から 200 mg に切り替えた被験者（21 例）では，DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は 40 と 52 週でそれぞれ 52.4%，57.9%とにわずかに増加した。

200 mg 群で同用量を継続した PASI 部分レスポンダーでは，40 と 52 週の DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合はほぼ一定で推移し，それぞれ 70.0%，71.7%であった。

Part 1 でプラセボ群に割り付けられた被験者

Part 1 でプラセボ群に無作為に割り付けられ，Part 3 で DLQI スコアが 5 未満であった被験者の割合の推移を 5.3.5.1: p011: Table 14.2-53 に示した。

これらの群では，PASI 75 レスポンダー，PASI 部分レスポンダー，ノンレスポンダーも 12 週から 52 週までチルドラキズマブの投与を継続した（それぞれ 70 例未満）。

200 mg に切り替えた被験者では，DLQI スコアが 5 未満であった被験者の割合は 40 週に 78.3%，52 週に 86.2%と増加したが，100 mg に切り替えた被験者では全般に一定で推移し，それぞれ 78.8%，78.1%であった。

Part 1 でエタネルセプト群に割り付けられた被験者

Part 1 でエタネルセプト群に無作為に割り付けられ，Part 3 でチルドラキズマブ 200 mg に切り替えた被験者では（投与は 32 週から），DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は 40 週から 52 週（200 mg の投与は 20 週間）にかけて増加し，40 と 52 週でそれぞれ 62.1%，68.1%であった[5.3.5.1: p011: Table 14.2-54]。

#### 2.7.3.2.3.5.2　治験実施医療機関の担当者がプレフィルドシリンジを自己注射できると判断した被験者の割合

FAS のうち，ベース試験中に PFS を自己注射した被験者の割合を，時点及び投与群毎に 5.3.5.1: p011: Table 14.2-62 に示した。チルドラキズマブ 200 mg 群に割り付けた被験者では，Part 1 と 2 では 85%以上，Part 3 では 67～90%が PFS を自己注射した。

#### 2.7.3.2.3.6　抗チルドラキズマブ抗体と中和抗体

ADA と NAb の結果を 5.3.5.1: p011 及び 2.7.3.3.5 項で報告した。

#### 2.7.3.2.3.7　その他の評価項目

その他の評価項目については 5.3.5.1: p011 に記載した。

#### 2.7.3.2.3.8　有効性の結論

- 中等症から重症の尋常性乾癬被験者において，チルドラキズマブ（100 及び 200 mg） の投与は，主要評価項目［12 週の PASI 75 反応割合及び PGA（0,1）反応割合］はプラセボ群と比較して統計的に有意に優れていた。
- チルドラキズマブはプラセボと比較して以下の指標で統計的に有意に優れていた。
  - 12 週の PASI 90 反応割合（チルドラキズマブ 100 又は 200 mg 投与）
  - 12 週の PASI 100 反応割合（チルドラキズマブ 200 mg 投与）

- チルドラキズマブ 100 mg 投与は，プラセボと比べて 12 週の PASI 100 反応割合が数値的に高かった。
- チルドラキズマブはエタネルセプトと比較して以下の指標で統計的に有意に優れていた。
  - 12 週の PASI 75 反応割合及び PGA（0,1）反応割合（チルドラキズマブ 200 mg）
  - 28 週の PASI 75 反応割合及び PGA（0,1）反応割合（チルドラキズマブ 200 mg）
- チルドラキズマブ 100 mg 投与はエタネルセプトに比べて 12 週の PASI 75 反応割合及び PGA（0,1）反応割合が数値的に高かった。
- チルドラキズマブ 100 又は 200 mg 投与はエタネルセプトに比べて 12 週の PASI 90 及び 100 反応割合が数値的に高かった。
- PASI 75/90/100 反応割合及び PGA（0,1）反応割合は，12 週以降も 28 週まで持続的に改善したが，エタネルセプトはそれらより低く，早期に頭打ちとなる傾向があった。
- チルドラキズマブ 100 又は 200 mg 投与は，追加の副次的評価項目（DLQI 評価，ベースラインから 12 週までの PASI スコア変動割合及び 28 週までの改善の持続など）についても，プラセボと比べて優れていた。
- Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割付られ， PASI 75 レスポンダーとなった被験者において同用量を継続した場合，PASI と PGA に対する有効性が 52 週まで持続した。200 mg 群の PASI 75 レスポンダーを 100 mg に減量した結果，PASI 90 反応割合は 36～52 週まで徐々に低下し，52 週の PASI 90 と 100 は 200 mg を継続した PASI 75 レスポンダーより低い傾向を示した。同様に，52 週の PGA（0,1）反応割合も低かった。
- エタネルセプト群で 28 週までに PASI 75 を達成できなかった被験者をチルドラキズマブ 200 mg に切り替えた場合，PASI 75 反応割合（32～52 週：62.4%の増加），PGA（0,1）反応割合（32～52 週：52%の増加），及び DLQI（0,1）反応割合は改善した（40～52 週：9.5%の増加）。
- Part 1 でプラセボ群に割り付けられ 12 週から 52 週までチルドラキズマブを投与した被験者では，200 mg の継続投与により 28 週の有効性にかかわらず改善傾向が認められた。

全体としてチルドラキズマブ 100 及び 200 mg は，主要評価項目及び主な副次的評価項目について，プラセボと比べて統計的に有意に優れており，エタネルセプトと比べて高い有効性を示した。以上のことから，チルドラキズマブ 100 及び 200 mg は推奨臨床用量とした。

#### 2.7.3.2.3.9　延長試験における有効性の副次評価項目

延長試験における副次評価項目の結果を，以下のとおり示した。

- 52 週に PASI 50 を達成した被験者における，PASI 50 の経時的変化を付録 2.7.3-65 に示した。
- 52 週に PASI 75 を達成した被験者における，PASI 75 の経時的変化を付録 2.7.3-66 に示した。
- 52 週に PASI 90 を達成した被験者における，PASI 90 の経時的変化を付録 2.7.3-67 に示した。
- 52 週に PASI 100 を達成した被験者における，PASI100 の経時的変化を付録 2.7.3-68 に示した。
- 52～196 週の PASI 75/90/100 反応割合，自己注射した被験者における 52～196 週の PASI 75/90/100 反応割合，及び自己注射しなかった被験者における 52～196 週の PASI 75/90/100 反応割合をそれぞれ，付録 2.7.3-62，付録 2.7.3-63，付録 2.7.3-64 に示した。

52 週において全被験者，自己注射した被験者，及び自己注射しなかった被験者における PGA（0,1）反応割合（200 mg）の経時的変化をそれぞれ，付録 2.7.3-69，付録 2.7.3-70，付録 2.7.3-71 に示した。

### 2.7.3.3　全試験をとおした結果の比較と解析

第 IIb 相及び第 III 相試験（P010 と P011 試験）を比較解析した。

本項では，併合した有効性解析対象集団に含めた被験者のベースライン時の人口統計学的特性と疾患特性を要約した [2.7.3.3.1.1 項，2.7.3.3.2.1 項]。2.7.3.3.3 項では，第 IIb 相及び第 III 相試験で使用した，有効性の主要評価項目と主な副次的評価項目の結果（28 週まで）を併合し，DLQI について第 III 相試験の結果を比較した。2.7.3.3.4 項では有効性の主要評価項目と主な副次的評価項目について，予め定義した重要な部分集団における結果を要約した。さらに，2.7.3.3.5 項では全試験をとおした有効性の持続と ADA について記載した。

併合解析の目的は推奨用量と投与レジメンの根拠を含めて有効性及び安全性プロファイルを考察することである。

本章では併合した有効性解析のみを示した。併合した安全性解析は，2.7.4 項に記載した。第 IIb 相及び第 III 相試験から得た有効性のデータを併合した有効性解析のためにプールした。有効性解析のためのデータプールとして，目的に応じて以下の 3 種類を作成した。

<u>第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール</u>

有効性の評価で重要な観察時点である 12 週におけるチルドラキズマブ群とプラセボ群の比較をこのデータプールで評価した。このデータプールには，各試験（P05495，P010，及び P011 試験）で 12 週までに得たデータを含めた。チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボ群について 3 試験から得たデータをプールした。エタネルセプト 50 mg 群（P011 試験のみ）についても，プールしたグループと共に提示した。3 試験の最初の 12 週間は再割付しなかったため，プラセボ群と直接比較できた。

<u>第 III 相試験：28 週間の実薬投与による有効性のデータプール</u>

この有効性のデータプールは 28 週までの実薬投与の有効性を検討するために，P010 と P011 試験の最初の 28 週間のデータを含めた。チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群から得たデータをプールした。エタネルセプト 50 mg 群（P011 試験のみ）についても，プールしたグループと共に示した。P05495 試験は再割付計画が異なるため，このデータプールには含めなかった。P010 と P011 試験は，最初の 28 週間はチルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，エタネルセプト 50 mg 群については再割付しなかったため，これらの投与群は直接比較できた。プラセボ群に割り付けられた被験者は 12 週に再割付したため，このデータプールには含めなかった。

<u>第 III 相試験：PASI 部分レスポンダーで増量した被験者における有効性のデータプール</u>

この有効性のデータプールは，PASI 部分レスポンダーに対して 28～52 週に用量を増加した効果を評価する目的で設定した。このデータプールには，P010 試験と P011 試験で Part 1 にチルドラキズマブ 100 mg 群に割り付けられ，PASI 部分レスポンダーであった被験者について 28～52 週に得たデータを含めた。チルドラキズマブの用量を 200 mg に増量した被験者と，100 mg を継続した被験者を比較した。

12 週の併合有効性解析は第 IIb 相及び第 III 相試験で実施され（プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール），52 週の併合有効性解析は第 III 相試験を対象に実施した（PASI 部分レスポンダーで増量した被験者における有効性のデータプール）。Miettinen and Nurminen 法を使用し，試験，体重（≤ 90 kg，> 90 kg），乾癬に対する生物製剤の治療歴（あり，なし）で層別化して評価した。試験間で変動する可能性があるため，試験を層別化因子に含めた。さらに，「12 週の PASI 75 反応割合」について感度分析を行い，worst-case scenario imputation 法でデータを補完して有効性を評価した。これらの解析の詳細は，併合解析計画書に記載した。

#### 2.7.3.3.1　第 IIb 相及び第 III 相試験の併合解析

##### 2.7.3.3.1.1　第 IIb 相及び第 III 相試験の被験者の内訳，ベースライン時の人口統計学的特性と疾患特性

第 IIb 相及び第 III 相試験では合計 2,217 例を無作為化した。そのうちプラセボ群，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，エタネルセプト群はそれぞれ 357 例，705 例，708 例，313 例であり，その他の被験者はチルドラキズマブ 5 又は 25 mg に割り付けられた [表 2.7.3-33]。プラセボ群の 2 例（P05495 と P010 試験の各 1 例）と，チルドラキズマブ 25 mg 群の 1 例（P05495 試験）は，割り付けた治験薬を投与しなかったため，有効性の解析はこれら 3 例を除く治験薬を投与した 2,214 例で実施した。

被験者の多くはベース試験を完了した（76.0%，2,217 例中 1,686 例）。内訳はプラセボ群，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，エタネルセプト群がそれぞれ 290 例，568 例，609 例，114 例であった。全体で 531 例（24.0%）がベース試験期間中に治験を中止した。治験中止で多かった理由は治験実施計画書等の中止基準に合致したためであった。これは，第 III 相試験の 2 試験では，治験デザインとして改善目標の達成状況に基づいて中止することが規定されていたためである。ベース試験を完了した被験者のうち，1,237 例（55.8%）が長期安全性を評価する延長試験に参加した。

**表 2.7.3-33　　被験者の内訳：第 IIb 相及び第 III 相試験（ベース期間）で無作為化した全被験者**

| | Placebo | | MK-3222 100 mg | | MK-3222 200 mg | | Etanercept 50 mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 357 | | 705 | | 708 | | 313 | | 2217 | |
| **Study Disposition** | | | | | | | | | | |
| Completed Base period | 290 | (81.2) | 568 | (80.6) | 609 | (86.0) | 114 | (36.4) | 1686 | (76.0) |
| Discountiuned | 67 | (18.8) | 137 | (19.4) | 99 | (14.0) | 199 | (63.6) | 531 | (24.0) |
| Adverse Events | 5 | (1.4) | 13 | (1.8) | 20 | (2.8) | 10 | (3.2) | 54 | (2.4) |
| Death | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 4 | (0.2) |
| Lack of Efficacy | 13 | (3.6) | 16 | (2.3) | 6 | (0.8) | 6 | (1.9) | 53 | (2.4) |
| Lost to Follow-up | 11 | (3.1) | 18 | (2.6) | 8 | (1.1) | 5 | (1.6) | 42 | (1.9) |
| Non-Compliance with Study Drug | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.6) | 1 | (0.3) | 10 | (0.5) |
| Physician Decision | 3 | (0.8) | 8 | (1.1) | 2 | (0.3) | 4 | (1.3) | 18 | (0.8) |
| Pregnancy | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 2 | (0.6) | 8 | (0.4) |
| Progressive Disease | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Protocol Violation | 2 | (0.6) | 2 | (0.3) | 6 | (0.8) | 0 | (0.0) | 10 | (0.5) |
| Withdrawal by Subjects | 24 | (6.7) | 28 | (4.0) | 26 | (3.7) | 10 | (3.2) | 95 | (4.3) |
| Other Protocol Specified Criteria | 6 | (1.7) | 44 | (6.2) | 24 | (3.4) | 160 | (51.1) | 234 | (10.6) |
| Continued to Extension † | 250 | (70.0) | 423 | (60.0) | 457 | (64.5) | 107 | (34.2) | 1237 | (55.8) |

Note: Treatment arms are based on the allocation at baseline. Re-randomization/re-allocation is not reflected in this table.

Base period consists of Parts 1 and 2 of P05495 and Parts 1 through 3 of P010 and P011.

† for P010 and P011 only.

Note: the "Total" column also includes subjects treated with MK-3222 5 mg or MK-3222 25 mg.

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 5]

第 IIb 相及び第 III 相試験で無作為化した全被験者の人口統計学的特性を投与群ごとに付録 2.7.3-10 に要約した。人口統計学的特性（年齢，体重，性別，人種）は，4 投与群（プラセボ，チルドラキズマブ 100 mg，200 mg，エタネルセプト）で差異はなかった。

プラセボ群，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，エタネルセプト群に割り付けられた全被験者の平均年齢は 45.8 歳（18～82 歳）で，平均体重は 88.2 kg（41～222 kg）であった。全投与群で，性別は男性（71.4%）が多く，人種は白人（81.8%）が多かった。他の人種ではアジア系が 13.1%，アフリカ系アメリカ人又は黒人が 2.4%，ハワイ原住民及びその他の太平洋諸島系が 0.3%，アメリカ原住民又はアラスカ原住民が 0.1%であった。

ベースライン時の疾患特性も全投与群で差異は認められなかった。罹病期間 15 年未満であった被験者は 47.0%，15 年以上は 52.2%であり，15.9%は関節症性乾癬と診断された。ベースライン時の平均 BSA は 30.7%であり，投与群ごとに 29.6～31.6%の範囲でばらついた。全投与群のベースライン時の PASI スコアの中央値は 17.7，投与群ごと 17.6～18.4 の範囲でばらついた。ベースライン時の PGA スコアは高度（Marked）又は極めて高度（Severe）が 33.7%であった。全被験者のうち 31.6%は光線療法，40.2%は既存の全身療法，17.5%は乾癬に対する生物製剤，8.3%は抗腫瘍壊死因子 α（TNFα）剤による 1 回以上の治療歴を有していた。

#### 2.7.3.3.2　第 III 相試験の対象集団

##### 2.7.3.3.2.1　第 III 相試験のベースライン時の人口統計学的特性と疾患特性

第 III 相試験では合計 1,862 例を無作為化した。そのうちプラセボ群，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，エタネルセプト 50 mg 群はそれぞれ 311 例，616 例，622 例，313 例であった。第 III 相試験で無作為化した全被験者の人口統計学的特性を投与群ごとに付録 2.7.3-11 に要約した。人口統計学的特性（年齢，体重，性別，人種）は 4 投与群（プラセボ，チルドラキズマブ 100 mg，200 mg，エタネルセプト）で同様の傾向を示した。

プラセボ群，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，エタネルセプト群に割り付けられた全被験者の平均年齢は 45.9 歳（18～82 歳），平均体重は 88.5 kg（41～222 kg）であった。性別は男性（70.5%）が多く，人種は白人（81.8%）が多かった。他の人種にはアジア系が 12.4%，アフリカ系アメリカ人又は黒人が 2.7%，多民族系が 1.8%，ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島系が 0.3%，アメリカ原住民又はアラスカ原住民が 0.2%であった。

ベースライン時の疾患特性も全投与群で差異はなかった。罹病期間 15 年未満の被験者は 49.2%，15 年以上は 50.8%であり，15.4%は関節症性乾癬と診断された。ベースライン時の平均 BSA は 31.4%，投与群ごとに 30.4～32.0%の範囲でばらついた。全投与群のベースライン時の PASI スコアの中央値は 17.8，投与群ごとに 17.7～18.4 の範囲でばらついた。ベースライン時の PGA スコアは高度（Marked）又は極めて高度（Severe）が 33.4%であった。全被験者のうち 35.8%は光線療法，41.1%は既存の全身療法，16.7%は乾癬に対する生物製剤，7.7%は抗 TNFα 剤による 1 回以上の治療歴を有していた。

#### 2.7.3.3.3　すべての試験で得られた有効性の結果の比較

本項では第 IIb 相及び第 III 相試験から得られた主要評価項目及び主な副次的評価項目の併合データ（28 週まで）及びその他の副次的評価項目と探索的評価項目の一部のデータを要約した。各評価項目の結果として 12 週と 28 週の PASI 反応割合を 2.7.3.3.3.1.1 項，12 週と 28 週の PGA（0,1）反応割合を 2.7.3.3.3.1.2 項に示した。有効性のその他の評価項目についても併合解析に含めた。例えば 12 週の PASI 90 [2.7.3.3.3.1.1.2 項]，12 週の PASI 100 [2.7.3.3.3.1.1.3 項]，28 週以降の PASI [2.7.3.3.3.1.3 項]，28 週以降の PGA（0,1）反応割合 [2.7.3.3.3.1.4 項] などである。さらに，部分集団についてプールしたデータの比較を 2.7.3.3.4 項，第 III 相試験の各試験について DLQI 評価の比較を 2.7.3.3.3.2 項に示した。全試験での有効性の持続と ADA については 2.7.3.3.5 項に記載した。

##### 2.7.3.3.3.1　PASI 反応割合，PGA - プールしたデータ

本項では，特に記載のない限りプールしたデータについて記述した。

###### 2.7.3.3.3.1.1　12，28 週の PASI 反応割合

###### 2.7.3.3.3.1.1.1　12 週の PASI 75 反応割合

FAS における 12 週の PASI 75 反応割合は第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の主要評価項目であり，第 IIb 相試験の主な副次的評価項目であった。

プラセボ群，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，エタネルセプト群の 12 週の PASI 75 反応割合を第 IIb 相及び第 III 相試験のプラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプールで解析した [付録 2.7.3-16]。欠測値がある被験者はノンレスポンダーとした。

12 週の PASI 75 反応割合はプラセボ群，エタネルセプト群と比べてチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群のほうが数値的に高く，プラセボ群及びエタネルセプト群でそれぞれ 5.6%，48.2%，100 及び 200 mg 群でそれぞれ 62.3%，64.8%であった。プラセボ群との差は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 56.4%，59.3%であった（いずれも名目 $p < 0.0001$）。

12 週の PASI 75 反応割合について worst-case scenario imputation 法を用いた補完後の解析を付録 2.7.3-17 に示した。結果は主要解析の結論と矛盾はなかった。

###### 2.7.3.3.3.1.1.2　12 週の PASI 90 反応割合

FAS を対象とする 12 週の PASI 90 反応割合は第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の主な副次的評価項目であり，第 IIb 相試験の副次的評価項目であった。

第 IIb 相及び第 III 相試験の 12 週の PASI 90 反応割合について，プラセボを対照とする 12 週の有効性データをプールし，解析結果を付録 2.7.3-18 に示した。欠測値がある被験者はノンレスポンダーとした。第 IIb 相及び第 III 相試験の FAS の PASI 90 反応割合について，プラセボを対照とした 12 週の有効性データをプールし，4，8，12 週のデータを付録 2.7.3-14 に示した。12 週の PASI 90 反応割合は PASI 75 反応割合と同様の傾向を示した [2.7.3.3.3.1.1.1 項]。

PASI 90 反応割合はプラセボ群及びエタネルセプト群と比べて，チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群のほうが数値的に高く，プラセボ群及びエタネルセプト群でそれぞれ 2.0%，21.4%，100 及び 200 mg 群でそれぞれ 35.9%，37.0%であった。プラセボ群との差は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 33.8%，35.0%であった（いずれも名目 $p < 0.0001$）。

###### 2.7.3.3.3.1.1.3　12 週の PASI 100 反応割合

FAS を対象とする 12 週の PASI 100 反応割合は第 III 相試験（P010 試験及び P011 試験）の主な副次的評価項目であり，第 IIb 相試験の副次的評価項目であった。

第 IIb 相及び第 III 相試験の 12 週の PASI 100 反応割合について，プラセボを対照とする 12 週間の有効性のデータをプールし，解析結果を付録 2.7.3-19 に示した。欠測値がある被験者はノンレスポンダーとした。第 IIb 相及び第 III 相試験の FAS の PASI 100 反応割合について，プラセボを対照とした 12 週間の有効性データをプールし，4，8，12 週のデータを付録 2.7.3-15 に示した。12 週の PASI 100 反応割合は PASI 75 反応割合及び PASI 90 反応割合と同様の傾向を示した。

12 週の PASI 100 反応割合はプラセボ群及びエタネルセプト群と比べて，チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群のほうが数値的に高く，プラセボ群及びエタネルセプト群でそれぞれ 0.6%，4.8%，100 及び 200 mg 群でそれぞれ 13.2%，12.9%であった。プラセボ群との差は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 12.6%，12.2%であった（いずれも名目 $p < 0.0001$）。

#### 2.7.3.3.3.1.1.4　12 週までの PASI 75/90/100 反応割合の推移

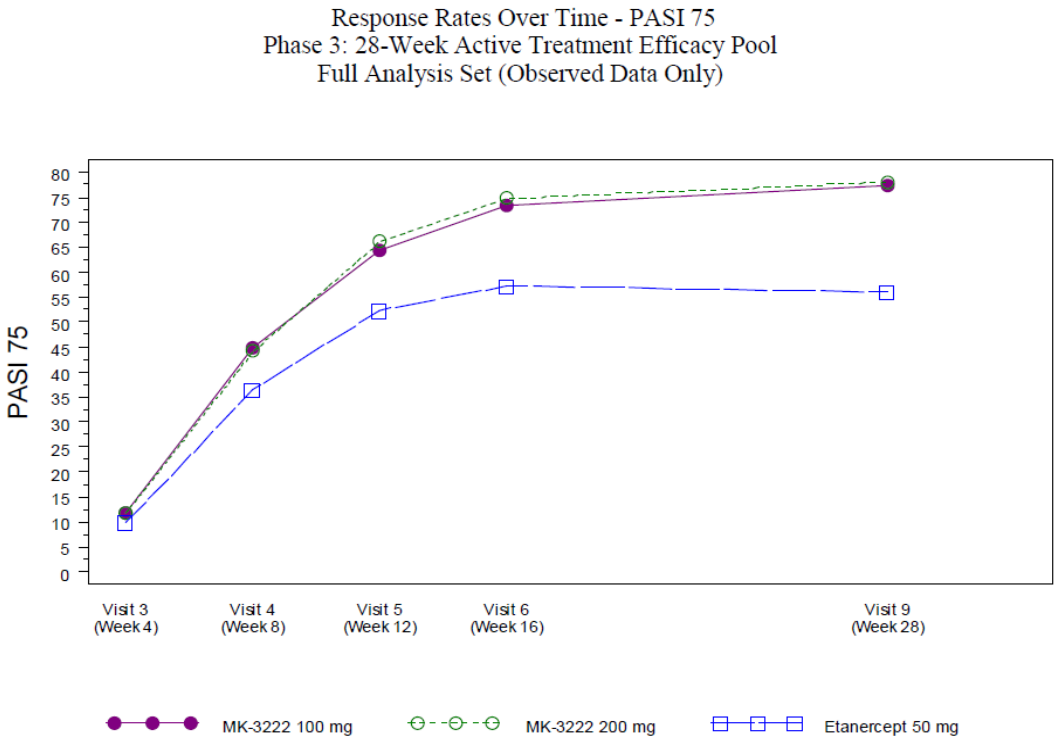
第 IIb 相及び第 III 相試験の FAS を対象とする PASI 75/90/100 反応割合の推移（4，8，12 週）について，プラセボを対照とする 12 週間の有効性データをプールし，付録 2.7.3-12 に示した。各 PASI 反応割合の推移をそれぞれ付録 2.7.3-13，付録 2.7.3-14，付録 2.7.3-15 に示した。4 週以降，FAS のエタネルセプト群（P011 試験）のデータをプールし，チルドラキズマブ群と比較した。エタネルセプト群の PASI 反応割合はチルドラキズマブ群と比較して低かった。

#### 2.7.3.3.3.1.1.5　28 週までの PASI 75/90/100 反応割合

第 III 相試験の FAS を対象とする PASI 75/90/100 反応割合について 28 週間の実薬投与による有効性データをプールし，4，8，12，16，28 週のデータを付録 2.7.3-22，図 2.7.3-38，図 2.7.3-39，図 2.7.3-40 に示した。エタネルセプト 50 mg 群（P011 試験）の各反応割合をプールし，チルドラキズマブ群と比較すると，反応割合はエタネルセプト群では 12 週以降改善しなかったが，チルドラキズマブ群ではその後も持続的に有効性が改善した。12 週以降の PASI 90 と PASI 100 反応割合は 200 mg 群のほうが 100 mg 群より高い傾向を示した。

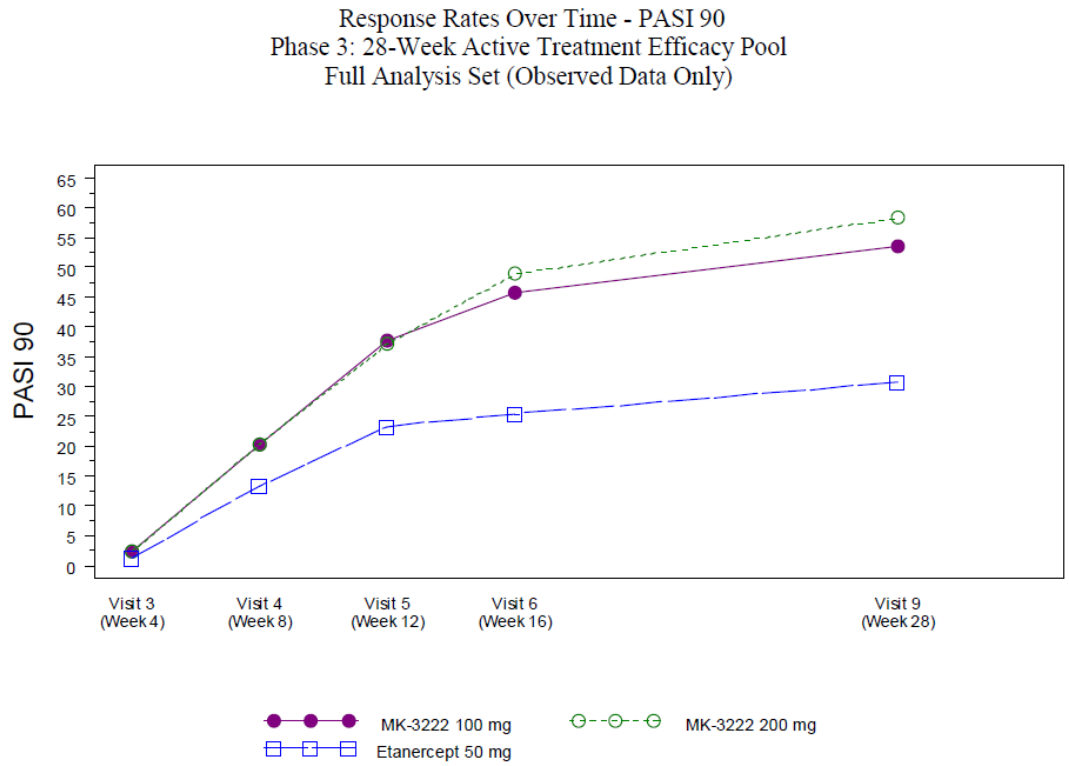
治験デザインが異なるため，第 IIb 相試験の 100 及び 200 mg 群から得た 28 週までのデータは第 III 相試験データと併合しなかった。しかしこの試験でも 12 週以降の PASI 75 反応割合は 100 及び 200 mg 群で増加し，100 mg 群での PASI 75 反応割合は 12 週と 16 週にそれぞれ 61.36%，67.05%，200 mg 群での PASI 75 反応割合はそれぞれ 73.49%，76.19%であった [5.3.5.1. p003: Table 11-19]。PASI 90 反応割合も 12 週以降同様に増加し，16 週の PASI 90 反応割合は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 38.64%，52.38%であった [表 2.7.3-6]。

**図 2.7.3-38　PASI75 反応割合の推移 - 第 III 相試験：28 週間の実薬投与による有効性データのプール（FAS，観察データのみ）**



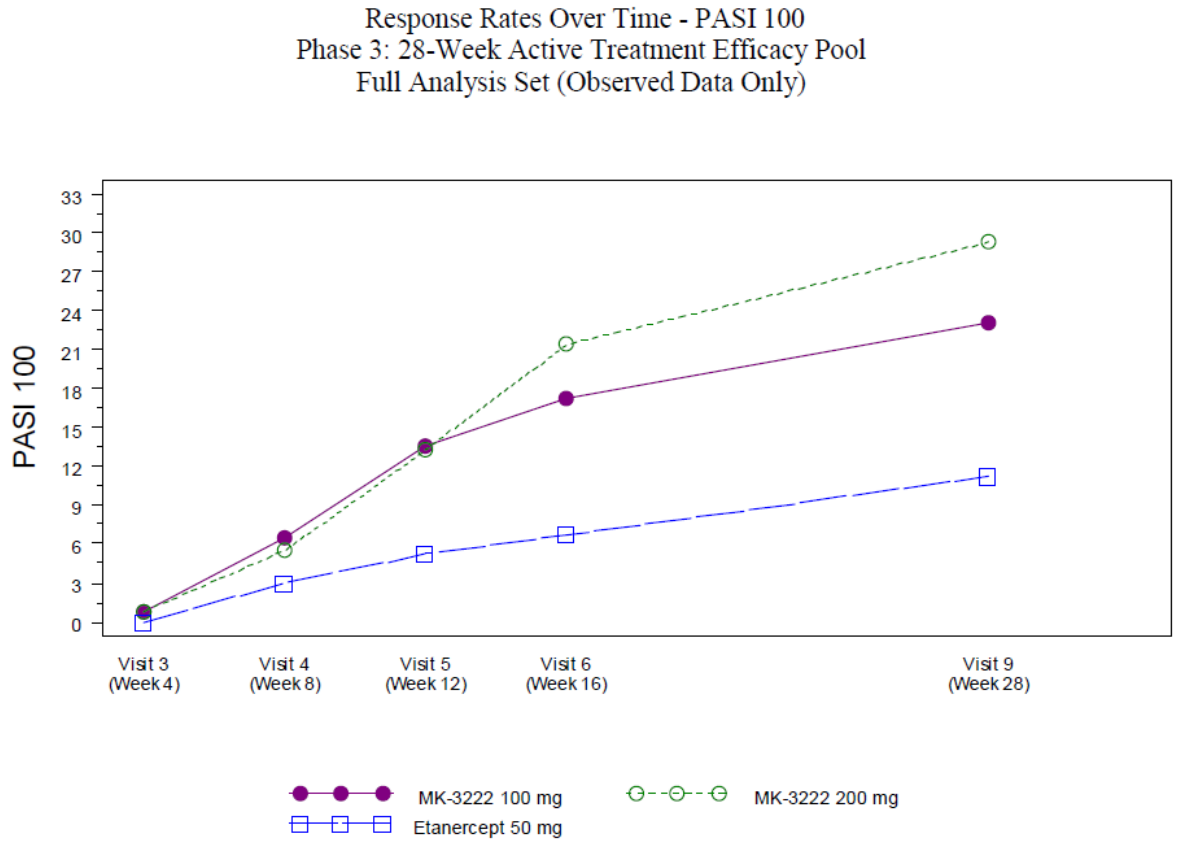

[Source: 5.3.5.3-9: Figure 5.3.5.3.2-psoriasis: 15]

**図 2.7.3-39　PASI 90 反応割合の推移 - 第 III 相試験：28 週間の実薬投与による有効性データのプール（FAS，観察データのみ）**




[Source: 5.3.5.3-9: Figure 5.3.5.3.2-psoriasis: 16]

**図 2.7.3-40　PASI 100 反応割合の推移 - 第 III 相試験：28 週間の実薬投与による有効性のデータのプール（FAS，観察データのみ）**




[Source: 5.3.5.3-9: Figure 5.3.5.3.2-psoriasis: 17]

#### 2.7.3.3.3.1.2　12，28 週の PGA（0,1）反応割合

##### 2.7.3.3.3.1.2.1　12 週の PGA（0,1）反応割合

FAS を対象として 12 週の PGA（0,1）反応割合は第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の主要評価項目の 1 つであり，PGA（0,1）反応割合は，第 IIb 相試験の副次的評価項目であった。

第 IIb 相及び第 III 相試験における FAS を対象とする 12 週の PGA（0,1）反応割合をプラセボ群，チルドラキズマブ 100 mg 群，200 mg 群，及びエタネルセプト群で比較した。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした。プラセボを対照とした 12 週間の有効性データをプールし，解析結果を付録 2.7.3-20 に示した。エタネルセプト群の結果は，プールした群の解析と共に示した。

12 週の PGA（0,1）反応割合はプラセボ群及びエタネルセプト群と比べて，チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群のほうが数値的に高く，プラセボ群とエタネルセプト群でそれぞれ 5.6%，47.6%，100 及び 200 mg 群でそれぞれ 57.2%，60.0%であった。プラセボ群との差は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 51.3%，54.4%であった（いずれも名目 $p < 0.0001$）。

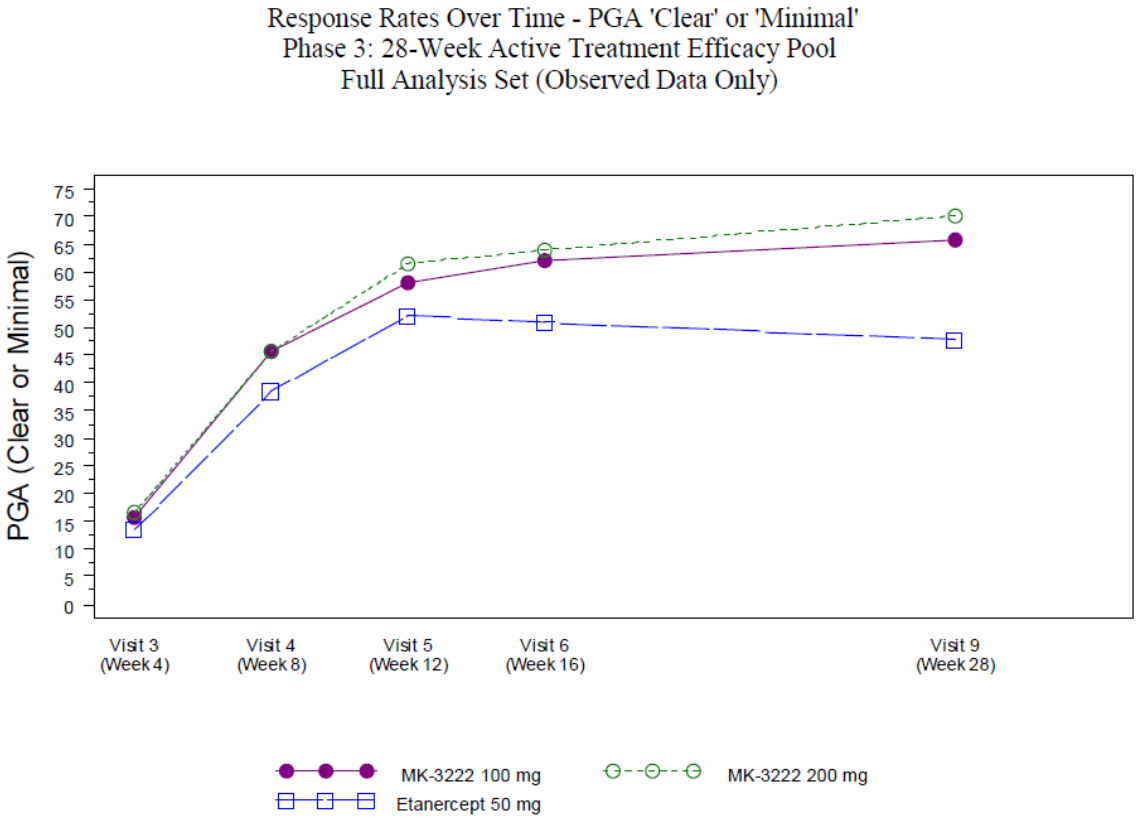
第 IIb 相及び第 III 相試験の FAS を対象とする PGA（0,1）反応割合の推移（4，8，12 週）について，プラセボを対照とした 12 週間の有効性データをプールし，付録 2.7.3-12 及び付録 2.7.3-21 に示した。

#### 2.7.3.3.3.1.2.2　28 週の PGA（0,1）反応割合

第 III 相試験における FAS を対象とする PGA（0,1）反応割合について，28 週間の実薬投与による有効性データをプールし，4，8，12，16，28 週の観察データを図 2.7.3-41 に示した。FAS のエタネルセプト投与の反応割合をプールした群と比較すると，PGA（0,1）反応割合はエタネルセプト群では 12 週以降改善は見られなかったが，チルドラキズマブ群ではその後も持続的に改善した。8 週以降の PGA（0,1）反応割合は，200 mg 群のほうが 100 mg 群より高い傾向を示した。

治験デザインが異なるため，第 IIb 相試験の 100 及び 200 mg 群から得た 28 週までのデータを，第 III 相試験データと併合しなかった。しかしこの治験でも 12 週以降の PGA（0,1）反応割合は 100 及び 200 mg 群で増加し，100 mg 群は 12 週と 16 週にそれぞれ 63.64%，62.50%，200 mg 群はそれぞれ 68.67%，75.00%であった [5.3.5.1: p003: Table 11-20]。

**図 2.7.3-41　PGA（0,1）反応割合の推移 - 第 III 相試験：**
**28 週間の実薬投与による有効性のデータのプール（FAS，観察データのみ）**




[Source: 5.3.5.3-9: Figure 5.3.5.3.2-psoriasis: 18]

#### 2.7.3.3.3.1.3　28 週以降の PASI 反応割合

チルドラキズマブ 100 mg に対して PASI 部分レスポンダーであった被験者のデータをプールして解析した。28 週以降のチルドラキズマブ群の反応の維持も含む他のデータは，個別の試験結果で考察した。第 III 相試験における 32 週から 52 週の PASI 75/90/100 反応割合について，PASI 部分レスポンダーで増量した被験者における有効性データのプール（観察データのみ）は付録 2.7.3-23 に示した。

PASI 部分レスポンダーに対する投与量増量の効果

チルドラキズマブ 100 mg 群で PASI 部分レスポンダー であった被験者に対して 28 週から 52 週に投与量を増量した効果を第 III 相試験の 2 試験（P010 及び P011 試験）のデータをプールして PASI 75/90/100 反応割合を評価した。各投与群の被験者が少ないため（28 週以降 100 mg を継続し

た被験者，200 mg に増量した被験者とも 40 例），結果の解釈は慎重であるべきと考える（特に反応割合の低い PASI 90 及び PASI 100）。

52 週（28 週以降 24 週間の治療，チルドラキズマブ 2 回投与）には，チルドラキズマブ 100 mg に対して PASI 部分レスポンダーとなり，100 mg を継続又は 200 mg に増量した被験者の PASI 75 反応割合は 100 mg を継続した被験者で 57.5%，200 mg に増量した被験者で 60.0%であった [付録 2.7.3-24]。PASI 90 及び PASI100 反応割合も増加し，PASI 90 反応割合は 100 mg を継続した被験者で 27.5%，200 mg に増量した被験者で 15.0%であり [付録 2.7.3-25]，PASI 100 反応割合はそれぞれ 17.5%，5.0%であった [付録 2.7.3-26]。

P010 試験で 200 mg に対して PASI 部分レスポンダーであり，200 mg を継続した被験者（40 例未満）では，PASI 75 反応割合は 52 と 64 週にそれぞれ 30.8%，39.5%であった（欠測値は補完せず）[5.3.5.1: p010: Table 11-11]。P011 試験で 200 mg に対して PASI 部分レスポンダーであり，200 mg を継続した被験者（60 例未満）では PASI 75 反応割合は 52 週に 66.7%であった（欠測値は補完せず）[5.3.5.1: p011: Table 11-20]。いずれの試験でも 52 週と 64 週の PASI 75 反応割合は 100 mg に対して PASI 部分レスポンダーであり同用量を継続した被験者は，200 mg に対して PASI 部分レスポンダーであり同用量を継続した被験者よりも高かった。

以上のデータを要約すると，1）チルドラキズマブ投与後 28 週で PASI 75 を達成しない一部の被験者にも臨床的意義のある効果がみられた；2）100 又は 200 mg の投与を継続した場合， 200 mg に対して PASI 部分レスポンダーであった被験者より 100 mg に対して PASI 部分レスポンダーであった被験者のほうが，PASI 改善に対して大きな効果が得られた；3）100 mg に対して PASI 部分レスポンダーであった被験者では用量を 200 mg に増量しても 100 mg を継続した場合と比べて効果は増加しなかった。

PASI 75 レスポンダーにおける 28 週以降の効果の持続

16 又は 28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者の PASI 反応データは第 IIb 相及び第 III 相試験をとおしてプールしなかった。しかしながらいずれの試験でも，Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられた被験者は PASI 75 レスポンダーとなり，同用量を継続した結果，52 週以降も有効性が持続した。

第 IIb 相試験では 16 週の PASI 75 レスポンダーでは 52 週まで効果が持続し，さらに投与を終了した後（最終投与から 20 週後の 72 週）も効果が持続した [2.7.3.2.1.4 項]。

第 III 相試験（P010 及び P011 試験）ではそれぞれ 64 週，52 週まで有効性が持続し，200 mg 群は 100 mg 群と比べて長期的に優れた効果を示した [2.7.3.2.2.4 項，2.7.3.2.3.4 項]。P010 試験では二重盲検下で有効性の持続を評価し [2.7.3.2.2.4.2 項]，200 mg の持続性は 100 mg よりも良好であった。第 III 相試験で PASI 75 レスポンダーで，その後もチルドラキズマブを続けた被験者の 28 週以降の PASI 反応 を表 2.7.3-34 に示した。

**表 2.7.3-34　第 III 相試験で 52 週（P010 試験，P011 試験）及び 64 週（P010 試験）の PASI 反応割合と，ベースラインからの PASI スコア平均変動割合：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）**

| | | 100mg | | 200mg | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Outcome** | **Week** | **P010 R** | **P011 R** | **P010 R** | **P011 R** |
| **PASI 75 （%）** | 52 | 86.7 （98/113） | 93.6 （191/204） | 91.2 （103/113） | 97.1 （102/105） |
| | 64 | 87.5 （98/112） | - | 93.9 （107/114） | - |
| **PASI 90 （%）** | 52 | 63.7 （72/113） | 78.4 （160/204） | 69.9 （79/113） | 81.9 （86/105） |
| | 64 | 58.0 （65/112） | - | 74.6 （85/114） | - |
| **PASI 100 （%）** | 52 | 32.7 （37/113） | 35.3 （72/204） | 43.4 （49/113） | 46.7 （49/105） |
| | 64 | 32.1 （36/112） | - | 40.4 （46/114） | - |
| **PASI % change from Baseline Mean** | 52 | -88.9 （n=113） | -93.4 （n=204） | -91.7 （n=113） | -94.7 （n=105） |
| | 64 | -88.4 （n=112） | - | -93.1 （n=114） | - |

R: PASI 75 Responders at Week 28.
No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-10 and Table 14.2.1-21 ] [Source: 5.3.5.1: p011:Table 11-19 and Table 11-22]

第 III 相試験で 12 週にプラセボからチルドラキズマブに切り替えた被験者の 28 週以降の効果

P010 試験では 12 週にプラセボからチルドラキズマブ 100 又は 200 mg に切り替えた被験者は，28 週（16 週間投与）に PASI 50 に達しなかった被験者を除き，ベース試験終了時（52 週間投与）までチルドラキズマブの投与を継続した。P011 試験では，Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，その後 100 又は 200 mg に切り替えた被験者は 28 週の成績に関係なくベース試験の終了時（40 週間の投与期間）までチルドラキズマブの投与を継続した。

これらの群の 28 週以降の PASI 反応を表 2.7.3-35 に示した。PASI 75 レスポンダーを含めたより大きな群と同様に [表 2.7.3-34]，すべての PASI 評価項目は著明に改善し，P010 試験の PASI 100 の結果を除き，200 mg 投与のほうが数値的に優れていた。

厳格な PASI 評価で P010 試験と P011 試験の間で食い違いが生じた理由は，P010 試験ではチルドラキズマブ（100 又は 200 mg）を 16 週間投与後のノンレスポンダーは投与を終了したこと，また，低い PASI 閾値を達成した被験者数が比較的少なかったことを考慮する必要がある。

PASI 反応は 200 mg 投与で 64 週まで効果が持続し，PASI はベースラインから 90%を超えて改善した。

**表 2.7.3-35　第 III 相試験で 52 週（P010 試験，P011 試験）及び 64 週（P010 試験）の PASI 反応割合と，ベースラインからの PASI スコア平均変動割合：Part 1（0～12 週）でプラセボ群に割り付けられその後チルドラキズマブ 100 又は 200 mg に切り替えた被験者（FAS）**

| | | Placebo →100mg | | Placebo→200mg | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Outcome** | **Week** | **P010 R & PR** | **P011 R, PR, & NR** | **P010 R & PR** | **P011 R, PR, & NR** |
| **PASI 75 （%）** | 52* | 92.3 （60/65） | 85.7 （54/63） | 93.1 （54/58） | 92.4 （61/66） |
| | 64** | 84.6 （55/65） | - | 94.9 （56/59） | - |
| **PASI 90 （%）** | 52* | 70.8 （46/65） | 47.6 （30/63） | 74.1 （43/58） | 63.6 （42/66） |
| | 64** | 64.6 （42/65） | - | 72.9 （43/59） | - |
| **PASI 100 （%）** | 52* | 47.7 （31/65） | 23.8 （15/63） | 39.7 （23/58） | 39.4 （26/66） |
| | 64** | 43.1 （28/65） | - | 33.9 （20/59） | - |
| **PASI % change from Baseline Mean** | 52* | -91.7 （n=65） | -87.1 （n=63） | -93.1 （n=58） | -91.0 （n=66） |
| | 64** | -89.4 （n=65） | - | -92.8 （n=59） | - |

* Week 40 of treatment with tildrakizumab

* * Week 52 of treatment with tildrakizumab

R: PASI 75 Responders at Week 28, PR: Partial Responders at Week 28 （PASI at least 50 but less than 75）, NR: Non Responders at Week 28 （PASI less than 50）
No imputation of missing data ; [Source: 5.3.5.1: p010:Table 11-12 and 14.2.1-23] [Source: 5.3.5.1: p011:Table 14.2-30 and 14.2-35]

第 III 相試験（P011 試験）でエタネルセプト群に割り付けられ，28 週に PASI 75 を達成できなかった被験者における，PASI に対する 28 週以降の効果

エタネルセプト群で PASI 部分レスポンダー又はノンレスポンダーとなり，ベース試験の Part 3 に参加した被験者はチルドラキズマブ 200 mg に切り替えて 32，36，48 週に投与した。200 mg に切り替えた被験者では，PASI 75/90/100 反応割合は 32 週から 52 週までに増加し（チルドラキズマブ 20 週間投与），32 週にそれぞれ 19.0%，0.9%，0%であった PASI 反応割合は，52 週にそれぞれ 81.4%，41.6%，15.9%となった [表 2.7.3-32]。

これらの被験者の PASI はチルドラキズマブ 200 mg を 3 回投与した後の 52 週までにベースラインから 84.2%改善した [5.3.5.1: p011: Table 14.2-37]。

#### 2.7.3.3.3.1.4　28 週以降の PGA（0,1）反応割合

PASI 部分レスポンダーに対する増量の効果

第 III 相試験（P010 及び P011 試験）のデータをプールして，チルドラキズマブ 100 mg に対して PASI 部分レスポンダーであった被験者の 28 週から 52 週まで 200 mg に増量した効果を PGA（0,1）反応割合を指標に評価した。結果を付録 2.7.3-23 に示した。各投与群の被験者数が少なく結果の解釈は慎重であるべきと考える（28 週以降 100 mg を継続した被験者，200 mg に増量した被験者ともに 40 例）。

第 III 相試験について PASI 部分レスポンダーで投与量を増量した被験者における有効性データをプールし，52 週の PGA（0,1）反応割合を付録 2.7.3-27 に示した。欠測値がある被験者はノンレスポンダーとした。

28 週にチルドラキズマブ 100 mg の PASI 部分レスポンダーであった被験者では，52 週（28 週以降 24 週間の治療，チルドラキズマブは 2 回投与）の PGA（0,1）反応割合は 100 mg を継続しても 200 mg に増量しても差はなく，100 mg を継続した被験者で 42.5%，増量した被験者で 35.0%であった。

P010 試験ではチルドラキズマブ 200 mg の PASI 部分レスポンダーであり同用量を継続投与した被験者で，PGA（0,1）反応割合は 52 週に 7.7%，64 週に 15.8%であった [5.3.5.1: p010: Table 11-18]。P011 試験では 200 mg の PASI 部分レスポンダーであり同用量を継続した被験者の 52 週の PGA（0,1）反応割合は 50.8%であった [5.3.5.1: p011: Table 11-25]。PASI 評価と同様，いずれの治験でも 52 週と 64 週の反応割合は，28 週に 100 mg に対して PASI 部分レスポンダーで同用量を継

続した被験者のほうが，200 mg の PASI 部分レスポンダーで同用量を継続した被験者よりも高かった。

これらのデータは，28 週に PASI 部分レスポンダーであった被験者における PASI 評価と一致した。

PASI 75 レスポンダーにおける 28 週以降の有効性の持続

第 IIb 相試験の 16 週における PASI 75 レスポンダーの PGA データと，第 III 相試験の 2 試験の 28 週の PASI 75 レスポンダーのデータはプールしなかった。しかし，いずれの試験でも Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，28 週に PASI 75 を達成し，チルドラキズマブを同用量で継続した被験者では，52 週以降も効果が持続した。第 IIb 相試験では，16 週の PASI 75 レスポンダーは，最終投与から 20 週間後の 72 週でも，効果が持続した [2.7.3.2.1.4.7 項]。第 III 相試験では，P010 試験は 64 週，P011 試験は 52 週の間で，効果が持続した [2.7.3.2.2.4.3.2 項，2.7.3.2.3.4.5 項]。二重盲検下で効果の持続を評価したところ [2.7.3.2.2.4.2 項]，P010 試験ではチルドラキズマブ 100 mg よりも 200 mg は効果が持続した。

第 III 相試験で PASI 75 レスポンダーとなり，チルドラキズマブの同用量を継続した被験者の 28 週以降の PGA（0,1）反応割合を表 2.7.3-36 に示した。PASI 75 レスポンダーにおける PGA（0,1）反応割合は，100 mg よりも 200 mg 投与群でより高いレベルで維持された。

**表 2.7.3-36　第 III 相試験で 52 週（P010 試験，P011 試験）と 64 週（P010 試験）での PGA（0,1）反応割合：Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg に割り付けられ，28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）**

| | | 100mg | | 200mg | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Outcome** | **Week** | **P010 R** | **P011 R** | **P010 R** | **P011 R** |
| **PGA0/1（%）** | 52 | 66.4 （75/113） | 79.4 （162/204） | 76.8 （86/112） | 84.8 （89/105） |
| | 64 | 61.6 （69/112） | - | 76.3 （87/114） | - |

R: PASI 75 Responders at Week 28.
No imputation of missing data. [Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-17], [Source: 5.3.5.1: P011: Table 11-24]

第 III 相試験で 12 週にプラセボ群から再割付した被験者の 28 週以降の PGA の評価

P010 及び P011 試験で Part1 でプラセボ群に割り付けられ，チルドラキズマブに切り替えた被験者の 28 週以降の PGA（0,1）反応割合 を表 2.7.3-37 に示した。 表 2.7.3-36 の結果で示した PASI 75 レスポンダーのみの群を含む集団と同様に，52 及び 64 週で多くの被験者が PGA（0,1）を達成した（70～80%超）。また，P011 試験ではチルドラキズマブ 200 mg 群のほうが 100 mg 群より数値的に優れていた。

**表 2.7.3-37　第 III 相試験の 52 週（P010，P011 試験）と 64 週（P010 試験）の PGA（0,1）反応割合：Part 1（0～12 週）でプラセボ群に割り付けられ，その後チルドラキズマブ 100 又は 200 mg に切り替えた被験者（FAS）**

| | | Placebo →100mg | | Placebo→200mg | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Outcome** | **Week** | **P010 R & PR** | **P011 R, PR, & NR** | **P010 R & PR** | **P011 R, PR, & NR** |
| **PGA0/1（%）** | 52* | 82.8 （53/64） | 55.6 （35/63） | 84.5 （49/58） | 77.3 （51/66） |
| | 64** | 75.4 （49/65） | - | 81.4 （48/59） | - |

* Week 40 of treatment with tildrakizumab

* * Week 52 of treatment with tildrakizumab

R: PASI 75 Responders at Week 28, PR: Partial Responders at Week 28 （PASI at least 50 but less than 75）, NR: Non Responders at Week 28 （PASI less than 50）

No imputation of missing data ; [Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-19], [Source: 5.3.5.1: p011: Table 14.2-38]

第 III 相試験（P011 試験）でエタネルセプト群に無作為に割り付けられ，PASI 75 を達成できなかった被験者の PGA に対する 28 週以降の効果

Part 1 でエタネルセプト群に割り付けられ，Part 3 でチルドラキズマブ 200 mg に切り替えた被験者では，PGA（0,1）反応割合は Part 3 で増加し，32 週では 16.5%であったが，52 週（チルドラキズマブ 20 週間投与後）には 68.5%となった [5.3.5.1: p011: Table 14.2-39]。

#### 2.7.3.3.3.2　第 III 相試験における DLQI スコア 0 又は 1（生活に影響なし），及び DLQI スコア 5 未満（生活に対する影響が少ない）

患者報告によるアウトカムは中等症から重症の尋常性乾癬治療の有効性判定において重要である。チルドラキズマブの臨床試験では，DLQI を指標として被験者に臨床的意義のある改善が認められた。

##### 2.7.3.3.3.2.1　12，28，40，52 週の DLQI スコア 0 又は 1（生活に影響なし）

###### 2.7.3.3.3.2.1.1　12，28 週の DLQI スコア 0 又は 1（生活に影響なし）

第 III 相試験（P010 及び P011 試験）で 12，28 週に DLQI（0,1）反応割合を，表 2.7.3-38 に示した。28 週まで，及び 52 又は 64 週までの P010 試験成績を 2.7.3.2.2.4.4 項，P011 試験成績を 2.7.3.2.3.4.8.1 項に示した。P010 及び P011 試験において 12 週に DLQI（0,1）反応割合は，チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群のほうがプラセボ群よりも高く，P011 試験ではエタネルセプト群よりも高かった。さらに，12 及び 28 週ではいずれの試験でも反応割合は 200 mg 群のほうが 100 mg 群よりも数値的に高かった。P011 試験では DLQI（0,1）反応割合は 100 mg 群，200 mg 群，及びプラセボから 200 mg に切り替えた群のほうがエタネルセプト群よりも高かった。

**表 2.7.3-38　　第 III 相試験（P010 試験，P011 試験）で 12 週と 28 週（Part 1 と 2）に DLQI（0,1）反応割合（FAS）**

| Treatment | P010 | | | | | | | P011 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | DLQI score of 0 or 1 | | DLQI score of 1 | | DLQI score of 0 | | N | DLQI score of 0 or 1 | | DLQI score of 1 | | DLQI score of 0 | |
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 12** | | | | | | | | | | | | | | |
| Placebo | 150 | 8 | (5.3) | 5 | (3.3) | 3 | (2.0) | 150 | 12 | (8.0) | 6 | (4.0) | 6 | (4.0) |
| MK-3222 100 mg | 304 | 126 | (41.4) | 63 | (20.7) | 63 | (20.7) | 296 | 119 | (40.2) | 46 | (15.5) | 73 | (24.7) |
| MK-3222 200 mg | 299 | 132 | (44.1) | 60 | (20.1) | 72 | (24.1) | 306 | 145 | (47.4) | 45 | (14.7) | 100 | (32.7) |
| Etanercept | NA | | | | | | | 304 | 108 | (35.5) | 52 | (17.1) | 56 | (18.4) |
| **Week 28** | | | | | | | | | | | | | | |
| Placebo to MK-3222 100 mg | 71 | 37 | (52.1) | 13 | (18.3) | 24 | (33.8) | 68 | 26 | (38.2) | 8 | (11.8) | 18 | (26.5) |
| Placebo to MK-3222 200 mg | 68 | 38 | (55.9) | 17 | (25.0) | 21 | (30.9) | 69 | 39 | (56.5) | 15 | (21.7) | 24 | (34.8) |
| MK-3222 100 mg | 290 | 152 | (52.4) | 61 | (21.0) | 91 | (31.4) | 290 | 157 | (54.1) | 55 | (19.0) | 102 | (35.2) |
| MK-3222 200 mg | 289 | 164 | (56.7) | 56 | (19.4) | 108 | (37.4) | 297 | 193 | (65.0) | 62 | (20.9) | 131 | (44.1) |
| Etanercept | NA | | | | | | | 282 | 111 | (39.4) | 41 | (14.5) | 70 | (24.8) |

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

n=the number of responders at the visit.

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

DLQI=Dermatology Life Quality Index.

No imputation of missing data.

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

#### 2.7.3.3.3.2.1.2　40，52 週の DLQI スコア 0 又は 1（生活に影響なし）

PASI 75 レスポンダーにおける DLQI スコア 0 又は 1

第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の Part 1（0～12 週）でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーで 40，52 週の DLQI（0,1）反応割合を表 2.7.3-39 及び付録 2.7.3-28 に示した。

**表 2.7.3-39　Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，28 週に PASI 75 レスポンダーであり，DLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者（FAS）**

| Treatment | N | P010 DLQI score of 0 or 1 n | (%) | N | P011 DLQI score of 0 or 1 n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 40** | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to Placebo | 107 | 44 | (41.1) | NA | | |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 115 | 80 | (69.6) | 212 | 151 | (71.2) |
| Placebo Relapse to MK-3222 100 mg | 3 | 0 | | NA | | |
| MK-3222 200 mg to Placebo | 114 | 68 | (59.6) | NA | | |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 100 mg | NA | | | 108 | 74 | (68.5) |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 118 | 78 | (66.1) | 108 | 78 | (72.2) |
| Placebo Relapse to MK-3222 200 mg | 3 | 0 | | NA | | |
| **Week 52** | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to Placebo | 83 | 22 | (26.5) | NA | | |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 113 | 72 | (63.7) | 205 | 141 | (68.8) |
| Placebo Relapse to MK-3222 100 mg | 26 | 12 | (46.2) | NA | | |
| MK-3222 200 mg to Placebo | 98 | 36 | (36.7) | NA | | |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 100 mg | NA | | | 105 | 75 | (71.4) |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 116 | 85 | (73.3) | 105 | 76 | (72.4) |
| Placebo Relapse to MK-3222 200 mg | 17 | 7 | (41.2) | NA | | |

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-24] [Source: 5.3.5.1: P011: Table 14.2-43]

P010 及び P011 試験において 52 週の DLQI（0,1）反応割合は，チルドラキズマブ 200 mg を継続した被験者で最も高かったが，プラセボに再割付された被験者では低下した。さらに，Part 1 で 100 mg を投与していた被験者は 200 mg を投与していた被験者より低下が早く，その程度も大きかった。

P010 試験では，Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に無作為に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーとなり，Part 3（28～52 週）でプラセボ群に再度割り付けられた被験者は，Part 3 でも 100 又は 200 mg を継続していた被験者より，40，52 週の DLQI（0,1）反応割合は数値的に低かった。

P011 試験で，Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群に割り付けられ，Part 3（28～52 週）で 100 mg に減量した被験者では，DLQI（0,1）反応割合は，40 と 52 週でほぼ一定で推移した。しかし，52 週に DLQI スコアが 0 であった被験者の割合は，100 mg に減量した被験者より 200 mg を継続した被験者のほうが高かった（9.5 ポイント）[付録 2.7.3-28]。

P010 試験でプラセボに切り替えたのち再発し，100 又は 200 mg に再度無作為に割り付けた被験者では，DLQI（0,1）反応割合は，40 週から 52 週の間に数値的に増加した。

PASI 部分レスポンダーにおける DLQI スコア 0 又は 1

第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 部分レスポンダーで，40，52 週の DLQI（0,1）反応割合を付録 2.7.3-29 に示した。これらの被験者は少なく結果の解釈は慎重であるべきと考える。

P010 試験では Part 1 で 100 mg 群に割り付けられ，28 週以降も同用量を継続した PASI 部分レスポンダー（20 例未満）では，DLQI（0,1）反応割合は 40 週から 52 週に低下した。Part 1 で 100 mg 群に割り付けられ，28 週以降 200 mg に増量した PASI 部分レスポンダー（20 例未満）及び Part 1 で 200 mg 群に割り付けられ，28 週以降も同用量を継続した PASI 部分レスポンダー（40 例未満）では，DLQI（0,1）反応割合は 40 週から 52 週に増加した。

P011 試験では Part 1 で 100 mg 群に割り付けられ，28 週以降 100 mg に再割付された PASI 部分レスポンダー（20 例未満）では，DLQI（0,1）反応割合は，40 週から 52 週に増加した。Part 1 で 100 mg 群に割り付けられ，28 週以降 200 mg に増量した PASI 部分レスポンダー（20 例未満）及び Part 1 で 200 mg 群に割り付けられ，同用量を継続した PASI 部分レスポンダー（60 例未満）では，40 週から 52 週に DLQI（0,1）反応割合はほぼ一定を推移した。

200 mg を投与したのち，PASI 部分レスポンダーとなった被験者の約 40%が 52 週に生活に対する乾癬の影響はないと答えた [5.3.5.1: p011: Table 14.2-44]。これらの結果は，他の有効性評価項目の成績と矛盾しなかった。

Part 1 でプラセボ群に割り付けられた被験者における DLQI スコア 0 又は 1

P010 試験では 12 週にプラセボからチルドラキズマブ 100 又は 200 mg に切り替えた被験者は，28 週（16 週間投与）に PASI 50 に達しなかった被験者を除いてベース試験終了時（52 週間投与）までチルドラキズマブを継続投与した。P011 試験では Part 1 でプラセボに割り付けられ，100 又は 200 mg に切り替えた被験者は，28 週の改善目標を達成したかどうかにかかわらず，ベース試験終了時（40 週間投与）までチルドラキズマブを継続投与した。

第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，12 週から 100 又は 200 mg に切り替えた被験者の 40，52 週における DLQI（0,1）反応割合を付録 2.7.3-30 に示した。

P010 試験では Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，12 週に 100 mg に再割付した被験者では，DLQI（0,1）反応割合は 40 週から 52 週に増加した。一方，12 週に 200 mg に再割付した被験者では 40 週にほぼ最大効果を達成し，52 週まで持続した。

P011 試験では Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，12 週に 100 又は 200 mg に再割付した被験者で，DLQI（0,1）反応割合は 40 週から 52 週にかけて増加した。

いずれの試験でも 52 週の有効性は 200 mg 群のほうが 100 mg 群よりも高かった。これらの結果は有効性評価成績と矛盾しなかった。

Part 1 でエタネルセプト群に割り付けられた被験者における DLQI スコア 0 又は 1

P011 試験ではエタネルセプト群を設定し，P010 試験には設定しなかった。FAS でエタネルセプト群に割り付けられた被験者の Part 3 における DLQI（0,1）反応割合の推移を 5.3.5.1: p011: Table 14.2-46 に示した。

Part 1 でエタネルセプト群に割付られ，28 週に PASI 75 を達成せず，Part 3 でチルドラキズマブ 200 mg に再割付した被験者（チルドラキズマブ初回投与は 32 週）では，DLQI（0,1）反応割合は 40 週から 52 週にかけて増加し，48.3%となった。この結果と，P011 又は P010 試験で Part 1 でチルドラキズマブ群に割り付けられた被験者の結果を比較すると，エタネルセプトからチルドラキズマブに切り替えた被験者のほうが最初からチルドラキズマブ群に割付た被験者の 12 週のデータよりも優れており，28 週のデータよりも劣っていた [2.7.3.2.3.4.8.1 項及び 2.7.3.2.2.4.4 項]。

#### 2.7.3.3.3.2.2　12，28，40，52 週の DLQI スコア 5 未満（生活に対する影響が少ない）

##### 2.7.3.3.3.2.2.1　12，28 週の DLQI スコア 5 未満（生活に対する影響が少ない）

第 III 相試験（P010 及び P011 試験）で 12，28 週に乾癬の生活に対する影響が少ない（DLQI スコア 5 未満）と答えた被験者の割合を，付録 2.7.3-31 に示した。P010 及び P011 試験では 12，28 週に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は，チルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群のほうが

プラセボ群よりも高く，P011 試験ではエタネルセプト群よりも高く，28 週のほうが 12 週よりも高かった。12 週以降も有効性が継続したことは，主要評価項目［PASI 75 反応割合及び PGA（0,1）反応割合］の結果と一致した。

#### 2.7.3.3.3.2.2.2　52 週の DLQI スコア 5 未満（生活に対する影響が少ない）

PASI 75 レスポンダーにおける DLQI スコア 5 未満

第 III 相試験（P010 及び P011 試験）において Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーの 40，52 週に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合を付録 2.7.3-32 に示した。

Part 1 で 200 mg 群に割り付けられ，28 週以降も同用量を継続した PASI 75 レスポンダーにおいて，52 週に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は，P010 と P011 試験でそれぞれ 88.8%，91.4%であった。Part 1 で 100 mg 群に割り付けられ， 28 週以降も同用量を継続した PASI 75 レスポンダーでは，DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は 40 週から 52 週に低下し，P010 と P011 試験ではそれぞれ 82.3%，86.8%であった。

P010 試験で Part 1 で 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，プラセボに再割付した PASI 75 レスポンダーでは，52 週に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は 100 mg→プラセボで 54.2%，200 mg→プラセボでは 64.3%であった。これらの割合は 28 週以降も 100 又は 200 mg を継続した被験者よりも低かった。

P011 試験で Part 1 で 200 mg 群に割り付けられ，28 週以降 100 mg に減量した PASI 75 レスポンダーでは，52 週に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は 86.7%であり，100 mg を継続した被験者の 86.8%とほぼ同じであった。

PASI 部分レスポンダーにおける DLQI スコア 5 未満

第 III 相試験（P010 及び P011 試験）で Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，40，52 週の DLQI スコア 5 未満であった PASI 部分レスポンダーの割合を付録 2.7.3-33 に示した。これらの被験者数は少なく結果の解釈は慎重であるべきと考える。

Part 1 で 100 mg 群に割り付けられ，28 週以降も 同用量を継続した PASI 部分レスポンダーで 52 週に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は，P010 と P011 試験でそれぞれ 77.8%，57.9%であった。

Part 1 で 100 mg 群に割り付けられ，200 mg に増量した PASI 部分レスポンダーで 52 週に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は，P010 と P011 試験でそれぞれ 63.2%，57.9%であった。

200 mg 群の PASI 部分レスポンダーで同用量を継続した被験者の割合は，P010 と P011 試験でそれぞれ 56.4%，71.7%であった。

Part 1 でプラセボ群に割り付けられた DLQI スコア 5 未満の被験者

第 III 相試験（P010 及び P011 試験）の Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，40 及び 52 週の DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合を付録 2.7.3-34 に示した。

12 週にプラセボからチルドラキズマブ 100 mg に切り替え，52 週に DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合は P010 と P011 試験でそれぞれ 90.6%，78.1%であった。200 mg に切り替えた被験者では，P010 と P011 試験でそれぞれ 91.4%，86.2%であった。この結果は他の有効性評価と矛盾しなかった。

Part 1 でエタネルセプト群に割り付けられた DLQI スコア 5 未満の被験者

エタネルセプト群は P011 試験で設定し，P010 試験では設定しなかった。FAS のうち Part 1 でエタネルセプト群に割り付けられた被験者で，Part 3 において DLQI スコア 5 未満となった被験者の割合の推移を 5.3.5.1: p011: Table 14.2-54 に示した。

P011 試験で Part 1 でエタネルセプト群に割り付けられ，28 週で PASI 75 を達成せず，チルドラキズマブ 200 mg に切り替えた被験者で，52 週に DLQI スコア 5 未満となった被験者の割合は 68.1%であった。

#### 2.7.3.3.4　部分集団の比較 - Part 1（0～12 週） - プールしたデータ

第 IIb 相及び第 III 相試験でプラセボを対照とした 12 週間の有効性データをプールし，以下の部分集団について PASI 75/90/100，PGA（0,1）反応割合を解析した。部分集団についても，主要解析と同じ Miettinen-Nurminen 法を使用した。投与群ごとの差の点推定と 95% CI を示した。

- 体重（≤ 90 kg，> 90 kg）
- 乾癬に対する生物製剤の治療歴（あり，なし）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 性別（女性，男性）
- 人種（白人，アジア系，黒人／アフリカ系アメリカ人，その他）
- 地域（北米，欧州，その他の地域）
- 1 種類以上の既存の全身療法の無効（メトトレキサート，シクロスポリン，光線療法）（あり，なし）
- 乾癬に対する TNF 拮抗剤の効果（あり，なし）
- 関節症性乾癬（あり，なし）
- 罹病期間（中央値未満，中央値以上）
- ベースライン時に病変のある BSA（30%未満，30%以上）
- ベースライン時の PASI（20 未満，20 以上）
- ベースライン時の PGA（3 以下，4 以上）
- ADA（陽性，陰性）

「黒人／アフリカ系アメリカ人」における有効性と安全性の結果について，部分集団解析はプールしたデータのみで行い，個別の試験では行わなかった（P05495 試験では 5 投与群で合計 4 例，P010 試験では 3 投与群で 26 例，P011 試験では 4 投与群で 24 例）[2.7.3.2.2.2 項，2.7.3.2.3.2 項，2.7.3.2.3.4.2 項，2.7.3.2.3.4.6 項]。

また，体重（≤ 90 kg，> 90 kg）による部分集団解析は「第 III 相試験：PASI 部分レスポンダーで投与量を増量した被験者の有効性データのプール」を用いた［PASI 75/90/100 及び PGA（0,1）反応割合］。

第 IIb 相及び第 III 相試験ではプラセボを対照とする 12 週間の有効性データのプールについて，12 週の PASI 75/90/100 及び PGA（0,1）反応割合の部分集団解析を実施した [付録 2.7.3-35，付録 2.7.3-37，付録 2.7.3-38，付録 2.7.3-36]。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした。

PASI 75/90/100 及び PGA（0,1）反応割合のチルドラキズマブ 100 mg 群とプラセボ群の差を部分集団ごとにそれぞれ図 2.7.3-43，付録 2.7.3-41，付録 2.7.3-43，付録 2.7.3-39 に示した。

また，PASI 75/90/100，及び PGA（0,1）反応割合のチルドラキズマブ 200 mg 群とプラセボ群の差を部分集団ごとにそれぞれ図 2.7.3-42，付録 2.7.3-42，付録 2.7.3-44，付録 2.7.3-40 に示した。

部分集団ごとの解析結果は FAS 全体の結果と同様であった。ほとんどの部分集団で，プラセボ群及びエタネルセプト群と比較してチルドラキズマブ 200 と 100 mg 群は優れており，200 mg 群は 100 mg 群よりも数値的に大きいか又は同等の有効性を示した。一部の部分集団は被験者数が少なく，結果の解釈は慎重であるべきと考える。

体重

12 週の PASI 75 反応割合についてプラセボ群とチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群の間で推定される差は，体重が 90 kg 以下の被験者のほうが 90 kg 超の被験者よりも大きく，100 mg の投与では 90 kg 以下と 90 kg 超でそれぞれ 61.6%，48.8%，200 mg の投与でそれぞれ 63.4%，53.3%であった。体重 90 kg 超の被験者では 100 mg を投与した場合より 200 mg を投与した場合のほうが差が大きく，100 mg で 48.8%，200 mg で 53.3%であった。この結果は，PASI 90，100，PGA（0,1）反応割合の評価でも一致していた。

PASI 75/90/100 反応割合と同様に，12 週の PGA（0,1）反応割合のプラセボ群との間で推定される差も，体重が 90 kg 以下の被験者のほうが 90 kg 超の被験者よりも大きく，100 mg の投与では 90 kg 以下と 90 kg 超でそれぞれ 56.0%，44.6%，200 mg の投与ではそれぞれ 57.6%，49.7%であった。また，200 mg のほうが 100 mg より大きな効果が得られた。

PASI 75/90/100，及び PGA（0,1）反応割合についてチルドラキズマブ群とプラセボ群又はエタネルセプト群との間で推定される差を，それぞれ付録 2.7.3-35，付録 2.7.3-37，付録 2.7.3-38，付録 2.7.3-36 に示した。第 III 相試験：PASI 部分レスポンダーで投与量を増量した被験者における有効性データのプールで 32 週から 52 週における PASI 75/90/100，及び PGA（0,1）反応割合を体重別の部分集団（≤ 90 kg，> 90 kg）で解析した結果を付録 2.7.3-45 に示した。32 週から 52 週の PASI 75 反応割合は体重 90 kg 以下のほうが体重 90 kg 超よりも数値的に高かった。32 週から 52 週の PASI 90 と PASI 100 反応割合，及び PGA（0,1）反応割合は，90 kg 以下の被験者と 90 kg 超の被験者の間で差異はみられなかった。それぞれの部分集団の被験者数は少なく結果の解釈は慎重であるべきと考える。

被験者は少数ではあったが，これらの知見は第 IIb 相と第 III 相試験全体に基づいた PASI 反応の E-R と PK/PD モデルと一致した。これらのモデルでは体重が PK と有効性に影響することを示唆していた [2.7.2.3.5.1 項，2.7.2.3.6.2 項，2.7.2.5 項]。

乾癬に対する生物製剤の治療歴

12 週の PASI 75 反応割合について，プラセボ群とチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群の間で推定される差は，乾癬に対する生物製剤の治療歴がある被験者とない被験者で同様であり，100 mg 投与では生物製剤の治療歴がある場合とない場合はそれぞれ 55.0%，56.7%，200 mg の投与ではそれぞれ 58.8%，59.4%であった。PASI 90 と PGA（0,1）反応割合についてプラセボ群との間で推定される差は治療歴のない被験者のほうが，ある被験者よりも数値的に大きかった。PASI 100 反応割合について 100 mg を投与した場合は生物製剤の治療歴がない被験者のほうがプラセボ群との間で推定される差が大きく，200 mg を投与した場合は治療歴がある被験者とない被験者で差はみられなかった。

PASI 75/90/100，PGA（0,1）反応割合について，チルドラキズマブ群とプラセボ群又はエタネルセプト群との間で推定される差をそれぞれ付録 2.7.3-35，付録 2.7.3-37，付録 2.7.3-38，付録 2.7.3-36 に示した。

年齢

12 週の PASI 75 反応割合についてプラセボ群とチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群の間で推定される差は，65 歳未満の被験者のほうが 65 歳以上の被験者より数値的に大きく，100 mg の投与では 65 歳未満と 65 歳以上でそれぞれ 57.3%，50.2%，200 mg の投与ではそれぞれ 59.8%，53.9%であった。PASI 90 反応割合についても同様で，100 mg の投与では 65 歳未満と 65 歳以上でそれぞれ 34.7%，24.9%，200 mg の投与ではそれぞれ 35.9%，27.2%であった。この結果は，PASI 100 と PGA（0,1）反応割合も同様であった。65 歳以上（約 60 名）のほうが 65 歳未満（約 300 例）より被験者数が少なく結果の解釈は慎重であるべきと考える。POP-PK モデルは年齢が有意な共変量であることを示しているが，定常状態でのチルドラキズマブの血清中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）には臨床的意義のある影響は見られなかった [2.7.2.3.2.5 項]。

PASI 75/90/100，PGA（0,1）反応割合についてチルドラキズマブ群とプラセボ群又はエタネルセプト群との間で推定される差をそれぞれ付録 2.7.3-35，付録 2.7.3-37，付録 2.7.3-38，付録 2.7.3-36 に示した。

性別

12 週の PASI 75 反応割合について，プラセボ群とチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群の間で推定される差は，100 mg を投与した場合は女性のほうが男性よりも大きく（女性：69.1%，男性：51.1%），200 mg を投与した場合は女性と男性で同様であった（女性：59.2%，男性：59.1%）。これは，PASI 90，PASI 100，PGA（0,1）反応割合についても同様であった。

PASI 75/90/100，及び PGA（0,1）反応割合について，チルドラキズマブ群とプラセボ群又はエタネルセプト群との間で推定される差をそれぞれ付録 2.7.3-35，付録 2.7.3-37，付録 2.7.3-38，付録 2.7.3-36 に示した。

人種

12 週の PASI 75 反応割合について，プラセボ群とチルドラキズマブ群の間で推定される差は，チルドラキズマブ 100 mg の投与は，「黒人／アフリカ系アメリカ人」及び「その他の人種」のほうが，「アジア系」及び「白人」よりも数値的に大きく，「黒人／アフリカ系アメリカ人」で 81.6%，「その他の人種」で 81.0%，「アジア系」で 51.1%，「白人」で 55.5%であった。この結果は PASI 90，PASI 100，PGA 評価でも一致していた。200 mg とプラセボ群との間で推定される差は，PASI 75/90/100，及び PGA（0,1）反応割合を指標とした場合「その他の人種」のほうが他の集団より数値的に大きかった。しかし，「黒人／アフリカ系アメリカ人」及び「その他の人種」の被験者数は少なく，結果の解釈は慎重であるべきと考える。

PASI 75/90/100，及び PGA（0,1）反応割合について，チルドラキズマブ群とプラセボ群又はエタネルセプト群との間で推定される差をそれぞれ付録 2.7.3-35，付録 2.7.3-37，付録 2.7.3-38，付録 2.7.3-36 に示した。

地域

12 週の PASI 75 反応割合について，プラセボ群とチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群の間で推定される差は，北米，欧州，その他の地域で同様であった。この結果は PASI 90，PASI 100，PGA（0,1）の評価でも一致していた。

PASI 75/90/100，PGA（0,1）反応割合について，チルドラキズマブ群とプラセボ群又はエタネルセプト群との間で推定される差をそれぞれ付録 2.7.3-35，付録 2.7.3-37，付録 2.7.3-38，付録 2.7.3-36 に示した。

1 種類以上の既存の全身療法の無効

12 週の PASI 75 反応割合について，プラセボ群とチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群の間で推定される差は，1 種類以上の既存の全身療法が無効であった被験者と有効であった被験者で全般に同様であり，100 mg 投与で無効であった被験者と有効であった被験者はそれぞれ 55.0%，58.0%，200 mg 投与ではそれぞれ 58.6%，61.9%であった。この結果は PASI 90，100，PGA（0,1）の評価についても同様であった。

PASI 75/90/100，PGA（0,1）反応割合についてチルドラキズマブ群とプラセボ群又はエタネルセプト群との間で推定される差をそれぞれ付録 2.7.3-35，付録 2.7.3-37，付録 2.7.3-38，付録 2.7.3-36 に示した。

乾癬に対する TNF 拮抗剤の効果

過去の乾癬に対する TNF 拮抗剤の治療効果があった被験者では，効果がなかった被験者と比較して，チルドラキズマブ 100 mg を投与したとき，12 週の PASI 75/90，PGA（0,1）反応割合（プラセボ群との差）が大きく，チルドラキズマブ 200 mg を投与したとき，12 週の PASI 90/100，PGA（0,1）反応割合（プラセボ群との差）が大きかった。100 mg を投与したときの PASI 100 反応割合について（プラセボ群との差），TNF 拮抗剤の効果がなかった被験者のほうが効果があった被験者よりも大きかった。

乾癬に対する TNF 拮抗剤の効果がなかった被験者の数は少なく，結果の解釈は慎重であるべきと考える。

PASI 75/90/100，PGA（0,1）反応割合について，チルドラキズマブ群とプラセボ群又はエタネルセプト群との間で推定される差をそれぞれ付録 2.7.3-35，付録 2.7.3-37，付録 2.7.3-38，付録 2.7.3-36 に示した。

関節症性乾癬

12 週の PASI 75 反応割合について，プラセボ群とチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群の間で推定される差は，関節症性乾癬を合併しない被験者のほうが合併する被験者よりも大きく，100 mg の投与では関節症性乾癬を合併しない被験者と合併する被験者ではそれぞれ 57.6%，47.6%，200 mg 投与ではそれぞれ 60.1%，55.8%であった。この結果は PASI 90，PASI 100，PGA（0,1）反応割合と一致した。

PASI 75/90/100，PGA（0,1）反応割合について，チルドラキズマブ群とプラセボ群又はエタネルセプト群との間で推定される差を，それぞれ付録 2.7.3-35，付録 2.7.3-37，付録 2.7.3-38，付録 2.7.3-36 に示した。

罹病期間

12 週の PASI 75 反応割合について，プラセボ群とチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群の間で推定される差は，罹病期間 15 年未満の被験者と 15 年以上の被験者で同等であり，100 mg の投与では 15 年未満の被験者と 15 年以上の被験者でそれぞれ 56.7%， 56.1%，200 mg 投与ではそれぞれ 58.8%，59.6%であった。この結果は PASI 90，PASI 100，PGA（0,1）反応割合と一致した。

PASI 75/90/100，PGA（0,1）反応割合について，チルドラキズマブ群とプラセボ群又はエタネルセプト群との間で推定される差をそれぞれ付録 2.7.3-35，付録 2.7.3-37，付録 2.7.3-38，付録 2.7.3-36 に示した。

ベースライン時の BSA

12 週の PASI 75 反応割合について，プラセボ群とチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群の間で推定される差は，ベースライン時の BSA が 30%未満の被験者と 30%以上の被験者で同等であり，100 mg の投与では 30%未満の被験者と 30%以上の被験者でそれぞれ 59.8%，52.6%，200 mg 投与ではそれぞれ 58.9%，59.0%であった。この結果は PASI 90，PASI 100， PGA（0,1）反応割合と一致した。

PASI 75/90/100，PGA（0,1）反応割合について，チルドラキズマブ群とプラセボ群又はエタネルセプト群との間で推定される差をそれぞれ付録 2.7.3-35，付録 2.7.3-37，付録 2.7.3-38，付録 2.7.3-36 に示した。

ベースライン時の PASI

12 週の PASI 75 反応割合について，プラセボ群とチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群の間で推定される差は，ベースライン時の PASI が 20 未満の被験者のほうが 20 以上の被験者よりも数値的に大きく，100 mg 投与では 20 未満の被験者と 20 以上の被験者でそれぞれ 61.1%， 49.4%，200 mg 投与ではそれぞれ 61.3%，55.5%であった。この結果は PASI 100 と PGA（0,1）反応割合についても一致した。

PASI 75/90/100，PGA（0,1）反応割合について，チルドラキズマブ群とプラセボ群又はエタネルセプト群との間で推定される差をそれぞれ付録 2.7.3-35，付録 2.7.3-37，付録 2.7.3-38，付録 2.7.3-36 に示した。

ベースライン時の PGA

12 週の PASI 75 反応割合について，プラセボ群とチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群の間で推定される差は，ベースライン時の PGA が 3 以下の被験者のほうが 4 以上の被験者よりも大きく，100 mg 投与では 3 以下と 4 以上でそれぞれ 60.6%，49.5%，200 mg 投与ではそれぞれ 61.3%，54.5%であった。この結果は，PASI 90，PASI 100， PGA（0,1）反応割合でも一致した。

PASI 75/90/100，PGA（0,1）反応割合について，チルドラキズマブ群とプラセボ群又はエタネルセプト群との間で推定される差をそれぞれ付録 2.7.3-35，付録 2.7.3-37，付録 2.7.3-38，付録 2.7.3-36 に示した。

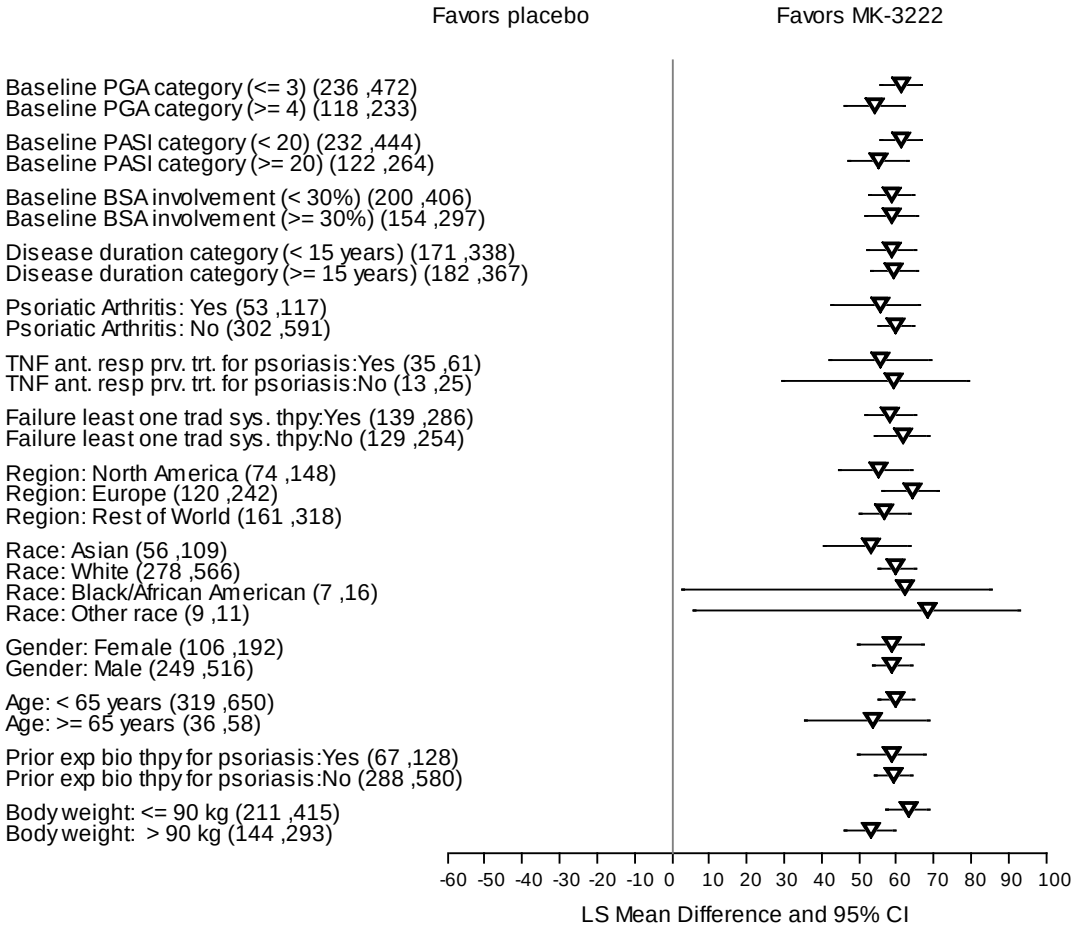
部分集団ごとの点推定値と 95%CI を図 2.7.3-42 と図 2.7.3-43 に示した。部分集団間の点推定値の差はチルドラキズマブ 100 mg に比べ 200 mg のほうが小さかった。200 mg 投与では検討したすべての部分集団間でより均一な効果が得られた。

ADA

P05495 試験では 16 週，P010 と P011 試験で 12 週の免疫原性の結果を付録 2.7.3-35，付録 2.7.3-37，付録 2.7.3-38，付録 2.7.3-36 に示した。ADA 陽性は投与中に陽性となった被験者，ADA 陰性は陰性被験者と未確定の被験者を合わせたものである。

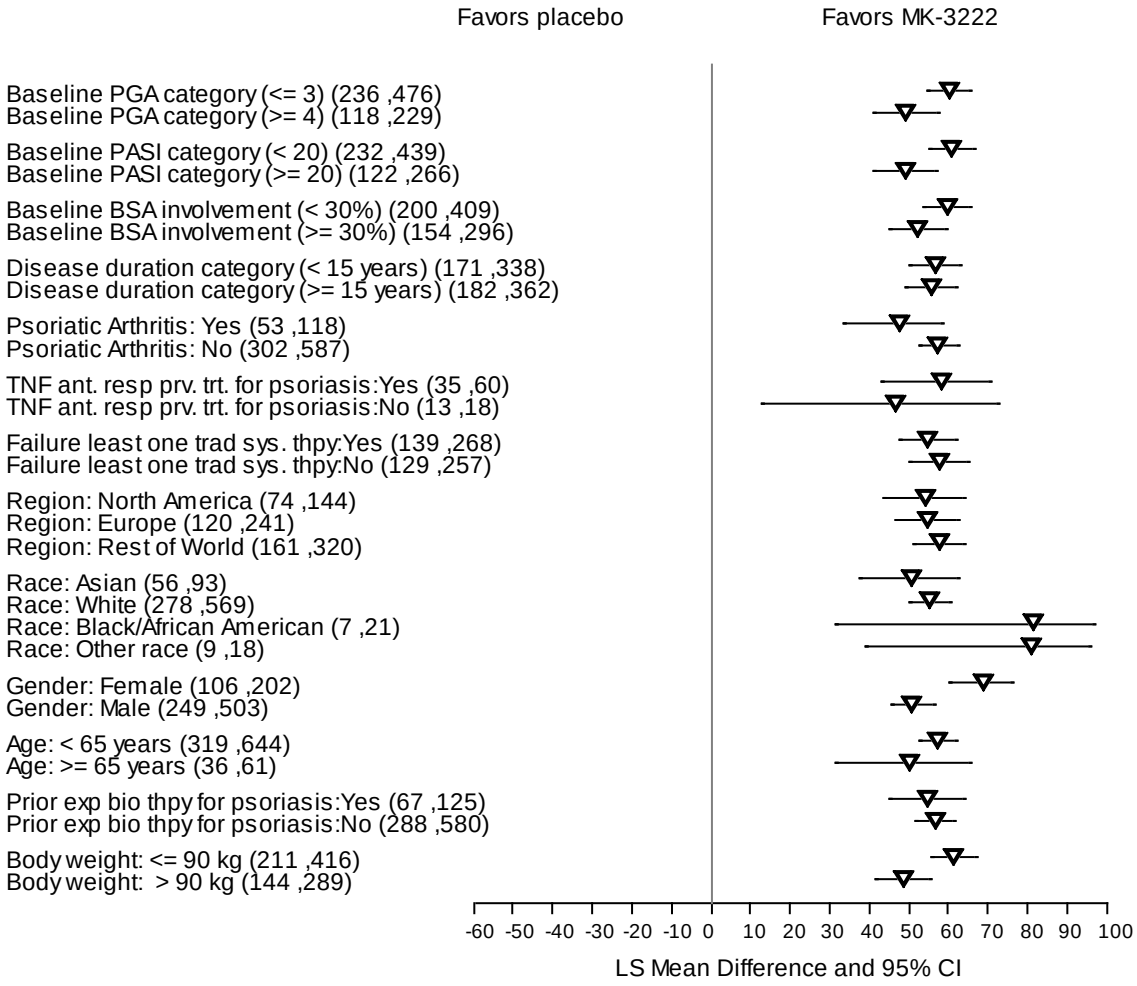
ADA 陽性より陰性被験者のほうが多かった。12 週に PASI 75/90/100，及び PGA（0,1）反応割合はチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群で，陽性と陰性被験者の間で差はなかった。ADA が有効性に与える影響について 2.7.3.3.5 項に詳細を記載した。

**図 2.7.3-42　12 週の PASI 75 反応割合の差，部分集団別の点推定と 95%信頼区間，チルドラキズマブ 200 mg とプラセボの比較（第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性データのプール。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした）**




（N1, N2） at the end of each subgroup category denotes （number of subjects in Placebo, number of subjects in 200mg）
[Source: 5.3.5.3-9: Figure 5.3.5.3.2-psoriasis: 4]

**図 2.7.3-43　12 週の PASI 75 反応割合の差，部分集団別の点推定と 95%信頼区間，チルドラキズマブ 100 mg とプラセボの比較（第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性データのプール。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとした）**




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

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

データプールを部分集団ごとに検討した結論

- 以下の部分集団について有効性に顕著な差は見られなかった：乾癬に対する生物製剤の治療歴，性別，人種，1 種類以上の既存の全身療法の無効，乾癬に対する TNF 拮抗剤の効果，罹病期間，ベースライン時の BSA，ADA。

12 週のプラセボ群との比較

- 体重は有効性評価に影響した。体重が 90 kg 以下の被験者では 90 kg 超の被験者より有効性が優れていた。体重が 90 kg 超の被験者では，12 週の有効性はチルドラキズマブ 200 mg のほうが 100 mg より優れていた。90 kg 超の部分集団で有効性が低かったことは，POP-PK 解析でチルドラキズマブの曝露量が低かったことと一致した [2.7.2.3.2.3 項]。
- 年齢について 65 歳未満の被験者は 65 歳以上の被験者に比べ 12 週の有効性が優れていた。しかし 65 歳以上の被験者は 65 歳未満の被験者より数が少なく，結果の解釈は慎重であるべきと考える。
- 関節症性乾癬を合併しない被験者の有効性は合併する被験者よりも優れていた。
- ベースラインの PASI が 20 未満の被験者の有効性は 20 以上の被験者よりも優れていた。
- ベースラインの PGA が 3 以下の被験者の有効性は 4 以上の被験者よりも優れていた。
- ADA（陽性又は陰性，陰性には未確定の被験者も含む）は，主要評価項目や主な副次的評価項目（12 週の PASI，PGA）の反応割合に影響しなかった。

#### 2.7.3.3.5　抗チルドラキズマブ抗体

第 IIb 相又は第 III 相試験に参加し，ADA の結果が少なくとも 1 つある被験者を ADA 評価可能な被験者とした。第 IIb 相及び第 III 相試験で ADA ステータスと発現割合を検討する方法を 2.7.2.4.1 項に記載した。

ADA 陽性の被験者をチルドラキズマブに対する反応によって分類した。ベースラインで陰性であり，チルドラキズマブ投与後に陽性になった被験者は TE-POS と分類した。ベースライン時に陽性でチルドラキズマブ投与後 2 倍以上増加した被験者も TE-POS とした。ベースライン時のみ陽性であった被験者，ベースラインに比べて抗体価が増加しなかった被験者は Non-TE-POS とした。陽性が確認されたサンプルは NAb を検査した。

第 IIb 相又は第 III 相試験でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg を継続的に投与し，TE-POS NAb 陽性（NAb-POS）になった被験者は評価可能な集団のうちわずかであり，12 及び 16 週までは約 0.6%（1,400 例中 8 例），52 及び 64 週までは 2.8%（780 例中 22 例）であった [表 2.7.2-34，表 2.7.2-35]。NAb-POS であった被験者は投与後の抗体価の中央値が増加し，平均血清中チルドラキズマブ濃度は減少し，クリアランス（CL）の中央値は増加した。その他の陽性カテゴリーの被験者は陰性被験者と同様であった。ADA 発現割合及び PK に与える影響をそれぞれ 2.7.2.4.1.3 項，2.7.2.4.1.4 項に示した。第 IIb 相及び第 III 相試験のデータを併合して 100 又は 200 mg の投与を継続した被験者の ADA ステータスと有効性評価項目を解析した。第 III 相試験は 12 週まで，第 IIb 相試験は 16 週までの ADA 発現割合を用いた。免疫原性が有効性評価項目に与える長期的な影響を，治験終了まで評価した（P05495 試験と P011 試験では 52 週，P010 試験では 64 週）。評価には治験終了までの ADA 発現割合を用いた。

第 IIb 相及び第 III 相試験で ADA が有効性評価に与える影響 -投与中に ADA が陽性となった被験者と陰性又は未確定の被験者の 12 週の比較

この解析では 12 週における有効性評価項目の反応割合を TE-POS 被験者（NAb-POS 被験者と NAb-NEG 被験者）と，陰性と未確定の被験者の間で比較した。第 IIb 相及び第 III 相試験の Part 1 で 100 又は 200 mg 群に割り付けられた被験者の 12 週の PASI 75/ 90/100 又は PGA（0,1）反応割合は TE-POS の被験者と ADA が陰性又は未確定の被験者で同様であった [付録 2.7.3-46]。

第 IIb 相及び第 III 相試験で ADA が 12 週までの PASI スコア改善割合に与える影響，ADA カテゴリー別

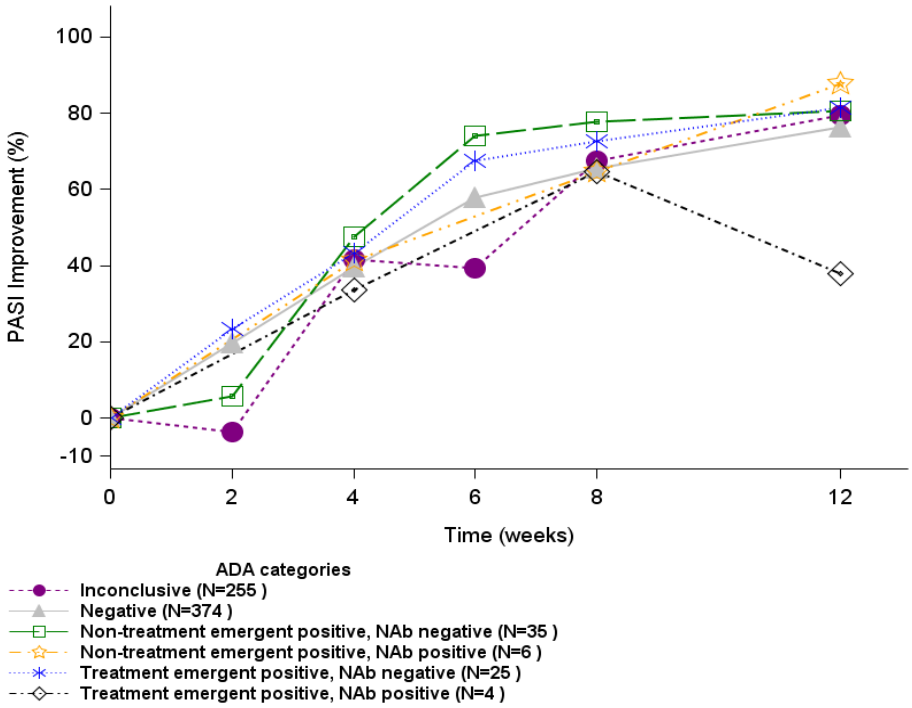
第 IIb 相及び第 III 相試験の Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群における PASI スコア改善割合を ADA カテゴリーごとに比較し，付録 2.7.3-48 と図 2.7.3-44 に示した。100 mg を投与した被験者では 12 週の PASI スコア改善割合は，ADA 陰性，未確定，Non-TE-POS NAb NEG，TE-POS NAb-NEG の各被験者で同等であり，陰性被験者，未確定，Non-TE-POS NAb NEG の被験者，TE-POS NAb-NEG の被験者でそれぞれ 75%，80%，76%，79%であった。Non-TE-POS NAb-POS の被験者と TE-POS NAb-POS の被験者は改善割合がわずかに低く，それぞれ 68%，62%であった。

200 mg を投与し TE-POS NAb-POS となった被験者（4 例）の PASI スコア改善割合は陰性被験者よりも低く，それぞれ 38%，76%であった。その他の陽性カテゴリーの被験者では改善割合は陰性被験者と同様であった（81～88%）[付録 2.7.3-48]。

100 mg，200 mg の各群で TE-POS NAb-POS であった被験者は少なく（各 4 例），結果の解釈は慎重であるべきと考える。

さらに陰性及び未確定の被験者でも 12 週の PASI スコア改善割合は同等であり，100 mg の投与では陰性被験者と ADA 未確定の被験者でそれぞれ 75%，80%であり，200 mg 投与ではそれぞれ 76%，79%であった [付録 2.7.3-48]。

**図 2.7.3-44　第 IIb 相及び第 III 相試験で 200 mg を投与した被験者の間で ADA が 12 週までの PASI スコア改善割合に与えた影響，ADA カテゴリー別**




ADA=anti-drug antibody; NAb=neutralizing antibodies; PASI=psoriasis area and severity index,
One Non-TE-POS subject in P05495 on 200 mg was positive only at baseline, did not have a NAb result and hence is not included in the figure..
[Source: 5.3.5.3-17: Figure 20]

Part 1 で 200 mg を投与し，Part 1 終了時に ADA が未確定であった被験者の割合は 36.4%であった [2.7.2.4.1.3 項]。これらの ADA 未確定の被験者の間でも，PASI スコア改善割合の推移は陰性被験者と差はなかった。

<u>第 IIb 相及び第 III 相試験で ADA が 12 週までの PASI 反応割合，PGA 評価項目に与える影響，ADA カテゴリー別</u>

ADA ステータスの TE-POS NAb NEG 又は陰性／未確定は，第 IIb 相及び第 III 相試験における 12 週の PASI と PGA に影響しなかった。TE-POS NAb-POS のみが有効性に影響すると考えられたが，TE-POS NAb-POS の被験者は少なかった（100 及び 200 mg 群でそれぞれ 4 例）。第 IIb 相及び第 III 相試験で ADA が有効性（12 週の PASI 75/90/100，PGA） に与えた影響を付録 2.7.3-46 に示した。

第 IIb 相及び第 III 相試験で ADA が全試験期間の PASI スコア改善割合に与える影響，ADA カテゴリー別

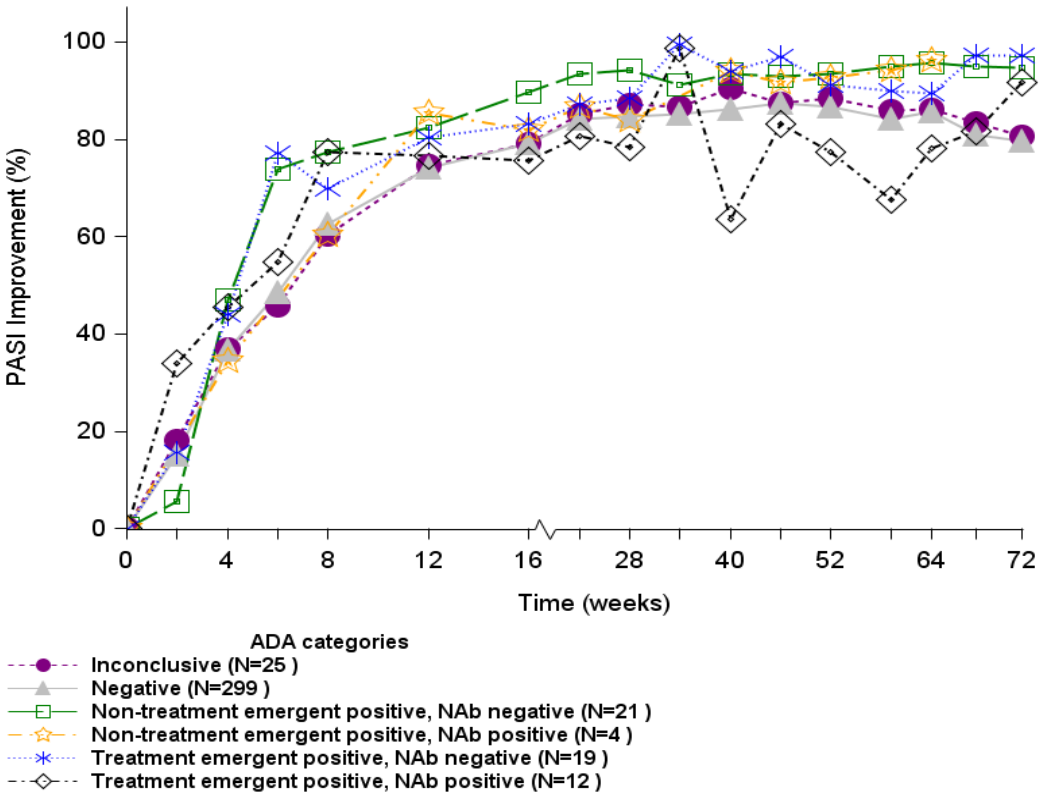
第 IIb 相及び第 III 相試験で免疫原性が治験終了時（P05495 試験：52 週，P010 試験：64 週）までの長期的な PASI スコア改善割合に与えた影響を評価した。さらに P05495 試験では，PASI スコアをフォローアップ終了（72 週）まで観察した。ADA が PASI スコアに与える長期的な影響を評価するために，チルドラキズマブ 100 又は 200 mg を継続投与した被験者を選択した。これらのデザインは将来的な臨床使用の範囲内であり，ADA が PK に与える長期的な影響の評価も可能である [2.7.2.4.1.4.2 項]。いずれの試験でも 52 週は投与期間に含まれていたため，52 週のデータを投与群間で比較した。52 週以降，P05495 試験の被験者及び P011 試験で延長試験に参加しなかった被験者はフォローアップに移行した。64 週以降，P010 試験の延長試験に参加しなかった被験者も，フォローアップに参加した。

治験をとおしてチルドラキズマブ 100 又は 200 mg を継続投与した被験者の PASI スコア改善割合を ADA カテゴリー別に付録 2.7.3-50 と図 2.7.3-45 に示した。100 mg を継続投与した被験者では 52 週の PASI スコア改善割合は TE-POS NAb-POS 被験者のほうが陰性又は未確定の被験者よりも低く，改善割合は TE-POS NAb-POS 被験者，陰性被験者，未確定の被験者でそれぞれ 76%，91%，86%であり，その他の陽性カテゴリー（Non-TE-POS NAb-NEG，Non-TE-POS NAb-POS，TE-POS NAb-NEG）の 52 週の PASI スコア改善割合（それぞれ 93%，83%，96%）は陰性被験者と同様であった [付録 2.7.3-50]。

200 mg を継続投与した被験者では 52 週の TE-POS NAb-POS 被験者の PASI スコア改善割合は陰性又は未確定の被験者，並びにその他の陽性被験者よりも低く，改善割合は TE-POS NAb-POS，陰性，未確定の被験者でそれぞれ 77%，87%，88%，その他の陽性被験者で 91～94%であった [付録 2.7.3-50]。52 週の PASI スコア改善割合は 100 及び 200 mg 群で PASI データがあり TE-POS NAb-POS であった被験者は少なく（100 mg 群：10 例，200 mg 群：12 例），慎重に解釈する必要がある。

陰性と未確定の被験者では 52 週の PASI スコア改善割合に差がなかった（100 mg を投与した陰性被験者：91%，未確定の被験者：86%；200 mg を投与した陰性被験者：87%，未確定の被験者：88%）。治験終了時の未確定の被験者の数も少なかった（100 mg 群：8 例，200 mg 群：25 例）。

**図 2.7.3-45　第 IIb 相及び第 III 相試験のチルドラキズマブ 200 mg を投与した被験者間で ADA が試験終了時までの PASI スコア改善割合に与えた影響，ADA カテゴリー別**




ADA=anti-drug antibody; NAb=neutralizing antibodies; PASI=psoriasis area and severity index
One Non-TE-POS subject in P05495,did not have a NAb result and hence is not in the figure.
[Source: 5.3.5.3-17: Figure 22]

第 IIb 相及び第 III 試験で ADA が PASI 反応割合，PGA に与えた影響，ADA カテゴリー別

第 IIb 相及び第 III 相試験で ADA が有効性（52 週の PASI 75/90/100，PGA）に与えた影響を付録 2.7.3-51 に示した。12 週と同様に 52 週でもチルドラキズマブの投与量にかかわらず TE-POS NAb-POS 被験者の反応割合は陰性被験者よりも低かった。ただし，100 又は 200 mg を継続した被験者のうち TE-POS NAb-POS の被験者数は少なかった（100 mg：10 例，200 mg：11 例）。

陰性と未確定の被験者の PASI スコア改善割合は投与量にかかわらず同様であった。ただしピボタル試験では 28 週以降の 100 及び 200 mg の再割付デザインが異なるため，200 mg を継続した群では 100 mg を継続した群よりも，PASI 部分レスポンダーの割合が高かったことを考慮する必要がある。

ADA と NAb のチルドラキズマブの PK 及び有効性に対する影響は低い。この結果は ADA 陽性であるか陰性（未確定も含む）であるかは主要評価項目と主な副次的評価項目（12 週の PASI と PGA）において有効性に与える影響は少ないと考えられた。

### 2.7.3.4　推奨される用法・用量に関する臨床情報の解析

中等症から重症の尋常性乾癬の治療としてチルドラキズマブを投与する際，初回と4週に100 mgを皮下投与し，その後12週に1回，PFSで皮下投与することが推奨される。この推奨される用法・用量は中等症から重症の尋常性乾癬被験者に対してチルドラキズマブを投与した第IIb相及び第III相試験（P010試験とP011試験）のそれぞれの解析，及びこれらの治験のデータを併合して解析した結果，優れた有効性と安全性プロファイルが示唆された。この推奨される用法・用量は，次の評価項目についてチルドラキズマブ群がプラセボ群よりも優れた有効性を示したことに基づいている：16週のPASI 75 [2.7.3.2.1.2.1項]，12週のPASI 75 [2.7.3.2.1.3.1項，2.7.3.2.2.2.1項，2.7.3.2.3.2.1項，2.7.3.3.3.1.1項]，16週のPGA [2.7.3.2.1.3.2項]，12週のPGA [2.7.3.2.1.4.8項，2.7.3.2.2.2.2項，2.7.3.2.3.2.2項，2.7.3.3.3.1.2項]，12週のPASI 90 [2.7.3.2.2.3.1項，2.7.3.2.3.3.1項]，12週のPASI 100 [2.7.3.2.2.3.2項，2.7.3.2.3.3.4項]。PASI 75とPGAの用量反応曲線は12週から上昇し，22週に頭打ちとなり，12週以降では，100 mgに比べて200 mgのほうが高い有効性を示した。さらに，52及び64週までの長期間の効果の持続性は，100 mgに比べて200 mgのほうが数値的に高かった。200 mg投与では，多くの有効性評価項目が数値的に高いレベルを維持する傾向が見られた。また，種々の部分集団でチルドラキズマブ100及び200 mgの有効性の差は臨床的同等性の許容域に含まれたが，体重，年齢，合併症，治療開始時の疾患の程度等によっては200 mg投与のベネフィットを期待できる場合があると考えられた [2.7.3.3.4項]。

用量反応と曝露データ/推奨される用法・用量の臨床的な裏付け

第 IIb 相試験ではチルドラキズマブ 5～200 mg で皮下投与したところ有効性に用量反応性が見られた。PASI 75 と PGA について 5 と 25 mg の有効性は不十分であり，100 mg では最大に近い有効性，200 mg では最大の有効性が得られた。主要評価項目（16 週の PASI 75 反応割合）及び主な副次的評価項目［16 週の PGA（0,1）反応割合及び 12 週の PASI 75 反応割合］について，チルドラキズマブ（100 及び 200 mg）はプラセボと比べて優れた有効性を示した [2.7.3.2.1.2.1 項，2.7.3.2.1.3.1項，2.7.3.2.1.3.2 項]。また，その他の副次的な評価項目についても（16週のPASI 90，PASI 100，PASI 75 を達成するまでの時間，PASI のベースラインからの変化，DLQI），100 及び 200 mg 投与はプラセボと比べて優れた有効性を示したことは，これらが臨床用量として推奨される根拠となった [2.7.3.2.1.4.1 項，2.7.3.2.1.4.2 項，2.7.3.2.1.4.4 項，5.3.5.1: p003: Table 11-21，2.7.3.2.1.4.8 項]。本治験の患者集団において，5 から 200 mg のいずれの投与量でも 52 週までの忍容性は高く，用量依存性の有害事象は見られなかった。チルドラキズマブ（100 及び 200 mg）は最良のリスクベネフィットを示し，第 III 相試験ではこの 2 用量を引き続き検討した [5.3.5.1 :p003]。

第 III 相試験でも（P010 及び P011 試験），12 週の PASI 75 と PGA（0,1）反応割合（主要評価項目），及び 12 週の PASI 90 と 100 反応割合（主な副次的評価項目）についてチルドラキズマブ群（100 及び 200 mg）はプラセボ群に比べて優れた有効性を示した [2.7.3.2.2.2 項，2.7.3.2.3.2 項，2.7.3.2.2.3 項，2.7.3.2.3.3 項]。いずれのピボタル試験でも（P010 及び P011 試験），28 週の PGA，PASI 90，PASI 100 の各評価項目について 200 mg は 100 mg に比べて数値的に高い有効性を示した [付録 2.7.3-1]。

尋常性乾癬では効果の持続性は治療薬の特性として 1 つの重要なベネフィットであり，ピボタル第 III 相試験では効果の持続性についても治験デザインに組み込んだ。治験後半の Part 3 での評価は（28 週の再割付後の投与），200 mg 投与で高い有効性が持続する傾向を示した。P011 試験では，200 mg を継続した被験者の PASI 75 反応割合は 96%以上を維持し，100 mg を継続した被験者では 52 週で 93.6%であった [2.7.3.2.3.4 項，5.3.5.1-p011: Table 11-19]。28 週に 200 mg から 100 mg に減量した被験者では，PASI 75 反応割合が減少し，46 週には最低の 90.5%になった。さらに 52 週の PASI 90 反応割合は，200 mg を継続した被験者のほうが 200 mg から 100 mg に切り替えた被験者よりも高く，継続した被験者と減量した被験者ではそれぞれ 81.9%，68.3%であった [2.7.3.2.3.4 項，5.3.5.1: p011: Table 11-19]。

さらに P011 試験では有効性をチルドラキズマブ群（100 及び 200 mg）とエタネルセプト群で比較した。チルドラキズマブ 200 mg 群は 12 週の PASI 75 及び PGA（0,1）反応割合でエタネルセプト群よりも優れた有効性を示した。100 mg 群は数値的に優れていたが，統計的有意差はなかった [5.3.5.1: p011: Table 11-7，5.3.5.1: p011: Table 11-9]。

P010 試験の 200 mg 群では，36 週以降，PASI 75/90/100 反応割合がいずれも数値的に高かった。36 週から 64 週の PASI 90 反応割合は 200 mg 群では安定していたが，100 mg 群では 13%低下した [2.7.3.2.2.4 項，5.3.5.1: p010: Table 11-10]。

P010 試験では Part 1 で 100 又は 200 mg を投与し，PASI 75 レスポンダーとなり，プラセボに再割付した被験者でも，200 mg の有効性は 100 mg よりも数値的に高かった。200 mg からプラセボに切り替えた被験者と，100 mg からプラセボに切り替えた被験者を比較した場合，32 週から 64 週の間，有効性評価項目について［PASI 75/90/100 反応割合，PGA（0,1）反応割合，DLQI（0,1）反応割合］，200 mg 投与では反応割合が一貫して高かった [5.3.5.1: p010: Table 11-10，5.3.5.3: p010: Table 11-17]。特に DLQI（0,1）反応割合は，200 mg からプラセボに切り替えた群と 100 mg からプラセボに切り替えた被験者との差は，40，52 週にそれぞれ 18.5%，10.2%であった [付録 2.7.3-28]。

第 III 相試験で Part 1 でプラセボ群に割り付けられ，12 週にチルドラキズマブに切り替えた被験者では，40 週（P011 試験）及び 52 週（P010 試験）まで 100 及び 200 mg ともに PASI，PGA，DLQI スコアで効果が持続した。

尋常性乾癬の治療薬として開発中の薬剤は生活の質の評価も重要である。P010 試験では 28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者の DLQI（0,1）反応割合は，52 週でも 64 週でも 100 mg より 200 mg を投与した場合のほうが数値的に高く，52 週での反応割合は 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 63.7%，73.3%，64 週ではそれぞれ 52.2%，68.4%であった。

さらに POP-PK 解析では [2.7.2.3.2.3 項]，体重が曝露量と PASI 反応割合に影響を与える統計的に有意な共変量であることが明らかになった。この効果は 12 週の部分集団解析で認められた（体重を因子として解析）。90 kg 超の被験者に投与した場合，100 mg と比べて 200 mg 投与では，PASI 75/90/100 及び PGA（0,1）反応割合がいずれも高かった。

第 IIb 相及び第 III 相試験全体で 12 週の PASI 反応割合を E-R モデルでシミュレーションすると [2.7.3.1.2.1 項，2.7.3.1.2.2 項，2.7.3.1.2.3 項]，最大効果は 200 mg で達成されることが示された（ただし有効性は 100 及び 200 mg で共に一定レベルで推移）。

P010 及び P011 試験の Part 1 でプラセボ群と比べた場合，安全性について 100 又は 200 mg では差がなく，200 mg で有害事象が増加することもなかった [2.7.4.2.2 項]。

100 及び 200mg 投与を比較して有効性の数値的な優位性が 200mg 投与に見られたが，臨床的意義のある有効性及び安全性の差異はなく，100mg を至適臨床用量と判断した。

### 2.7.3.5　効果の持続性

第 IIb 相及び第 III 相試験の個別の解析及び併合解析では，チルドラキズマブの有効性を最長 1 年にわたってフォローアップした。第 IIb 相試験では 100 又は 200 mg を投与した時の 16 週の PASI 75 と PGA に対する有効性は，52 週まで投与を継続した被験者では投与を終了した後も 72 週までほぼ持続し，有効性はチルドラキズマブを 1 年間継続した被験者で最もよく持続した。

第 III 相試験（P010 及び P011 試験）は，第 IIb 相試験成績と矛盾しなかった。12 週で認められたた PASI 75 と PGA の有効性は，いずれの試験でも治験終了まで投与を継続した被験者では，治験終了まで効果が持続した。12 週以降の時点では，ほとんどの評価項目の反応割合は 100 mg と 200 mg 群で近似し，200 mg の有効性は数値的に 100 mg を上回った。

P010 試験ではチルドラキズマブからプラセボに再割付した被験者のうち，52 週でも PASI 75 を維持する被験者は，200 mg からプラセボに切り替えた被験者で 63.9%，100 mg から切り替えた被験者で 53.7%であり，64 週での PASI 75 反応割合は，それぞれ 56.7%，49.0%であった [5.3.5.1: p010: Table 11-10]。

PASI 75 レスポンダーであり，Part 1 で割り付けたチルドラキズマブの用量を継続した被験者では，P010 試験の 52 週の PASI 90 反応割合は，100 及び 200 mg 群でそれぞれ 63.7%，69.9%であった [5.3.5.1: p010 : Table 11-10]。P011 試験の 52 週の PASI 90 反応割合は，100 及び 200 mg 群でそれぞれ 78.4%，81.9%であった [5.3.5.1: p011 Table 11-19]。第 III 相の 2 試験では 52 週の PGA（0,1）反応割合は 200 mg のほうが 100 mg より数値的に高かった。

### 2.7.3.6　考察

チルドラキズマブ開発の目標は，チルドラキズマブが中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬を含む）に対して安全かつ有効な治療薬としてリスク以上にベネフィットがあることを示すことであった。第 IIb 相及び第 III 相試験で実施した国際共同治験では，中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬を含む）に罹患し（BSA10%以上，PGA スコア 3 以上，PASI スコア 12 以上），光線療法又は全身療法の対象となる被験者を登録した。試験対象集団は性別では男性が多く（71.4%，2,217 例中 1,582 例），人種別では白人が多かった（81.8%，2,217 例中 1,813 例）。年齢の範囲は 18 歳から 82 歳で，平均年齢は 45.8 歳であった [2.7.3.3.1.1 項]。

3 試験の全投与群の被験者は，ベースライン時の PASI スコアの中央値が 17.6～18.4 であり，PGA スコアが高度若しくは極めて高度の被験者は 33.7%であった。また，光線療法の治療歴のある被験者は 31.6%，既存の全身療法の治療歴のある被験者は 40.2%，乾癬に対する生物製剤の治療歴のある被験者は 17.5%，少なくとも 1 種類の抗 TNFα 剤を受けたことのある被験者は 8.3%，関節症性乾癬の病歴のある被験者は 15.9%であった [2.7.3.3.1.1 項]。

第 IIb 相及び第 III 相試験 2 試験のデータをプールして解析したところ，12 週の PASI 75 反応割合は 100 mg 群，200 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 62.3%，64.8%，5.6%であった（$p < 0.0001$）[2.7.3.3.3.1.1 項]。一方 12 週の PGA（0,1）反応割合は 100 mg 群，200 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 57.2%，60.0%，5.6%であった（$p < 0.0001$）[2.7.3.3.3.1.2 項]。実薬対照試験（P011 試験）では，エタネルセプト群と比べてチルドラキズマブ 100 及び 200 mg 群は，12，28 週の PASI 75 及び PGA（0,1）反応割合も高かった。

第 III 相試験の Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられた被験者では，主要評価時点である 12 週を超えて 28 週まで PASI 75 と PGA（0,1）反応割合が改善した。P010 試験では，PASI 75 レスポンダーであり，同用量を継続した被験者では，PASI 75 反応割合は 64 週でも 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 87.5%，93.9%であり，有効性が持続した。Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に割り付けられ，PASI 75 レスポンダーであった被験者のうち，それぞれ 109 例と 119 例を 28 週にプラセボに再割付した。これらの被験者のうち 100 及び 200 mg 群ではそれぞれ 62 例（54.4%），58 例（48.7%）が 32 週から 64 週の間に再発し，再発までの時間は Part 1 で 200 mg を投与した被験者のほうが 100 mg を投与した被験者より長かった [5.3.5.1: p010: Table 11-30]。再発した被験者のうち，100 及び 200 mg 群ではそれぞれ 35 例（30.7%），30 例（25.2%）に Part 1 で割り付けた用量と同じ用量を 12 週間以上再投与した。再発し 12 週間以上再投与した被験者では，100 mg を投与した 35 例中 30 例（85.7%），200 mg を投与した 30 例中 25 例（83.3%）が 64 週までに PASI 75 を再び達成した [2.7.3.2.2.4.2 項，表 2.7.3.J-4]。

有効性評価は解析した部分集団全体で一貫していた。

また，12，28，40，52 週における DLQI（0,1）反応割合，及び DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合が示すように，チルドラキズマブの投与により QOL も改善した [2.7.3.3.3.2 項]。

第 IIb 相及び第 III 相試験でチルドラキズマブを初回と 4 週に皮下投与し，その後 12 週間に 1 回投与したところ，100 及び 200 mg 群をプラセボ群と比較して有効性が長く持続し，安全性プロファイルは良好であった。この結果は 100 mg を臨床推奨用量とする。以上のことから，チルドラキズマブは，中等症から重症の尋常性乾癬におけるアンメットメディカルニーズを満たし，新規の作用機序と好ましいリスク・ベネフィットプロファイルを有する新しい治療薬と考えられた。

### 2.7.3.7　結論

- 中等症から重症の尋常性乾癬被験者（関節症性乾癬を含む）を対象としたチルドラキズマブの臨床試験は全体として提唱される投与レジメン（0，4 週に投与し，その後 12 週間に 1 回投与）が有効であることを示した。臨床試験の結果が支持するようにチルドラキズマブは投与頻度が少ないなど，利便性も高い。
- 第 II 相試験及び第 III 相試験における 3 試験の個別解析及び併合解析において PASI，PGA，DLQI に対し一貫して臨床的意義のある有効性を示した。このデータには，1 年以上の曝露期間のデータも含まれてた。

- 評価したすべての部分集団でチルドラキズマブの有益性が示され，実臨床における多くの乾癬患者で有効性が期待できる。
- 推奨される臨床用量は 100 mg 皮下投与である。

## 2.7.3.8　付録

### 付録 2.7.3-1　P010 試験と P011 試験：尋常性乾癬の成人患者に投与した場合の 28 週の有効性

| | P010* | | P011* | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | MK-3222 200 mg N=288 n （%） | MK-3222 100 mg N=285 n （%） | MK-3222 200 mg N=299 n （%） | MK-3222 100 mg N=294 n （%） | Etanercept 50 mg N=289 n （%） |
| PASI 75† | 236 （81.9） | 229 （80.4） | 217 （72.6） | 216 （73.5） | 155 （56.0） |
| PGA of “clear” or “minimal” † | 199 （69.1） | 188 （66.0） | 207 （69.2） | 190 （64.6） | 131 （45.3） |
| PASI 90 | 170 （59.0） | 147 （51.6） | 169 （57.7） | 161 （55.5） | 85 （30.7） |
| PASI 100 | 91 （31.6） | 67 （23.5） | 79 （27.0） | 66 （22.8） | 31 （11.2） |

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

n=number of responders

* For P010, no imputation of missing data was applied. For P011, subjects with missing PASI 75 and/or PGA at Week 28 were imputed as non-responders and no imputation was done for the missing data in PASI 90 and PASI 100. N for PASI 90 and PASI 100 is 293, 290, and 277 for 200 mg, 100 mg, and etanercept, respectively.

† Co-primary endpoints in P010 and P011.

[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 14]

**付録 2.7.3-2　P05495 試験：16 週（Part 1）の用量別 ADA ステータス，抗体価，NAb**

| | All Treatments part 1 | MK-3222 5 mg | MK-3222 25 mg | MK-3222 100 mg | MK-3222 200 mg |
|---|---|---|---|---|---|
| Evaluable subjects† | 308 | 42 | 91 | 89 | 86 |
| Conclusive subjects‡ | 301 (97.7%) | 42 (100%) | 90 (98.9%) | 88 (98.9%) | 81 (94.2%) |
| Inconclusive‡ | 7 (2.3%) | 0 | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | 5 (5.8%) |
| **Immunogenicity status‡** | | | | | |
| Negative | 268 (87.0%) | 38 (90.5%) | 81 (89.0%) | 80 (89.9%) | 69 (80.2%) |
| Non-treatment emergent positive | 15 (4.9%) | 2 (4.8%) | 4 (4.4%) | 4 (4.5%) | 5 (5.8%) |
| Treatment emergent positive | 18 (5.8%) | 2 (4.8%) | 5 (5.5%) | 4 (4.5%) | 7 (8.1%) |
| **All ADA positives subjects** | | | | | |
| Total Positive Subjects | 33 | 4 | 9 | 8 | 12 |
| **Maximum Post-dose Titer§** | | | | | |
| 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 4 | 4 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| 8 | 3 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 16 | 4 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| 32 | 3 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 64 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 512 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 1024 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 4096 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| **Neutralizing antibody results** | | | | | |
| **Non-treatment emergent subjects** | | | | | |
| Neutralizing negative‡,‖ | 12 (3.9%) | 1 (2.4%) | 3 (3.3%) | 4 (4.5%) | 4 (4.7%) |
| Neutralizing positive‡,‖ | 2 (0.6%) | 1 (2.4%) | 1 (1.1%) | 0 | 0 |
| **Treatment emergent subjects** | | | | | |
| Neutralizing negative‡,‖ | 13 (4.2%) | 0 | 2 (2.2%) | 4 (4.5%) | 7 (8.1%) |
| Neutralizing positive‡,‖ | 5 (1.6%) | 2 (4.8%) | 3 (3.3%) | 0 | 0 |

†: Included were subjects with at least one ADA sample available after treatment with MK-3222.

‡: Denominator was total number of evaluable subjects.

§: Represents the number of subjects who showed a post-dose maximum titer in each titer category. Includes subjects who had titers <1, these subjects were counted in the 0.5 category.

‖: Only samples which were positive in the anti–MK-3222 antibody assay were tested in the neutralizing anti-MK-3222 assay. Subjects considered positive for neutralizing antibodies had at least one sample that tested positive in the neutralizing antibody assay.

[Source: 5.3.5.3-17: Appendix 10]

**付録 2.7.3-3　P05495 試験：治験終了時の用量別 ADA ステータス，抗体価，NAb**

| | All Treatments | MK-3222 5 mg | MK-3222 25 mg | MK-3222 100 mg | MK-3222 200 mg | MK-3222 5 to 100 mg | MK-3222 25 to 100 mg | MK-3222 100 to 25 mg | MK-3222 100 to 200 mg | MK-3222 200 to 100 mg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Evaluable subjects[†] | 348 | 15 | 68 | 70 | 54 | 27 | 25 | 30 | 27 | 32 |
| Conclusive subjects[‡] | 329 (94.5%) | 14 (93.3%) | 66 (97.1%) | 68 (97.1%) | 49 (90.7%) | 26 (96.3%) | 23 (92.0%) | 30 (100%) | 23 (85.2%) | 30 (93.8%) |
| Inconclusive[‡] | 19 (5.5%) | 1 (6.7%) | 2 (2.9%) | 2 (2.9%) | 5 (9.3%) | 1 (3.7%) | 2 (8.0%) | 0 | 4 (14.8%) | 2 (6.3%) |
| **Immunogenicity status[‡]** | | | | | | | | | | |
| Negative | 283 (81.3%) | 12 (80.0%) | 60 (88.2%) | 60 (85.7%) | 42 (77.8%) | 24 (88.9%) | 17 (68.0%) | 26 (86.7%) | 18 (66.7%) | 24 (75.0%) |
| Non-treatment emergent positive | 14 (4.0%) | 1 (6.7%) | 2 (2.9%) | 3 (4.3%) | 5 (9.3%) | 1 (3.7%) | 2 (8.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Treatment emergent positive | 32 (9.2%) | 1 (6.7%) | 4 (5.9%) | 5 (7.1%) | 2 (3.7%) | 1 (3.7%) | 4 (16.0%) | 4 (13.3%) | 5 (18.5%) | 6 (18.8%) |
| **All ADA positives subjects** | | | | | | | | | | |
| Total Positive Subjects | 46 | 2 | 6 | 8 | 7 | 2 | 6 | 4 | 5 | 6 |
| **Maximum Post-dose Titer[§]** | | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 8 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 16 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 3 |
| 32 | 6 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| 64 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 128 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 256 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 512 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1024 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |

| | All Treatments | MK-3222 5 mg | MK-3222 25 mg | MK-3222 100 mg | MK-3222 200 mg | MK-3222 5 to 100 mg | MK-3222 25 to 100 mg | MK-3222 100 to 25 mg | MK-3222 100 to 200 mg | MK-3222 200 to 100 mg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4096 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 5120 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| **Neutralizing antibody results** | | | | | | | | | | |
| **Non-treatment emergent subjects** | | | | | | | | | | |
| Neutralizing negative‡,‖ | 10 (2.9%) | 1 (6.7%) | 2 (2.9%) | 2 (2.9%) | 4 (7.4%) | 0 | 1 (4.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Neutralizing positive‡,‖ | 2 (0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7%) | 1 (4.0%) | 0 | 0 | 0 |
| **Treatment emergent subjects** | | | | | | | | | | |
| Neutralizing negative‡,‖ | 21 (6.0%) | 0 | 2 (2.9%) | 5 (7.1%) | 1 (1.9%) | 0 | 1 (4.0%) | 3 (10.0%) | 5 (18.5%) | 4 (12.5%) |
| Neutralizing positive‡,‖ | 11 (3.2%) | 1 (6.7%) | 2 (2.9%) | 0 | 1 (1.9%) | 1 (3.7%) | 3 (12.0%) | 1 (3.3%) | 0 | 2 (6.3%) |

†: Included were subjects with at least one ADA sample available after treatment with MK-3222.

‡: Denominator was total number of evaluable subjects.

§: Represents the number of subjects who showed a post-dose maximum titer in each titer category. Includes subjects who had titers <1, these subjects were counted in the 0.5 category.

‖: Only samples which were positive in the anti–MK-3222 antibody assay were tested in the neutralizing anti-MK-3222 assay. Subjects considered positive for neutralizing antibodies had at least one sample that tested positive in the neutralizing antibody assay.

[Source: 5.3.5.3-17: Appendix 11]

**付録 2.7.3-4　第 IIb 相試験 16 週の PASI 評価項目：投与中陽性と陰性（未確定を含む）の効果の比較**

| PASI 50 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PASI 50 Response Rates at Week 16 for TE-POS Subjects** | | | | |
| **Parameter** | **Treatment Code as Reported in Part 1** | **Number of Subjects TE-POS for ADA at Week 16** | **Number of Subjects with PASI 50 Response and TE-POS for ADA at Week 16** | **percent** |
| PASI 50 | 5 mg SC | 2 | 2 | 100.0 |
| PASI 50 | 25 mgSC | 5 | 2 | 40.0 |
| PASI 50 | 100 mgSC | 4 | 3 | 75.0 |
| PASI 50 | 200 mgSC | 7 | 7 | 100.0 |
| **PASI 50 Response Rates at Week 16 for ADA Negative and Inconclusive （Combined） Subjects** | | | | |
| **Parameter** | **Treatment Code as Reported in Part 1** | **Number of Subjects Negative or Inconclusive for ADA at Week 16** | **Number of Subjects with PASI 50 Response and Negative or Inconclusive for ADA at Week 16** | **percent** |
| PASI 50 | 5 mgSC | 38 | 21 | 55.3 |
| PASI 50 | 25 mgSC | 81 | 69 | 85.2 |
| PASI 50 | 100 mgSC | 81 | 66 | 81.5 |
| PASI 50 | 200 mgSC | 74 | 67 | 90.5 |
| **PASI 75** | | | | |
| **PASI 75 Response Rates at Week 16 for TE-POS Subjects** | | | | |
| **Parameter** | **Treatment Code as Reported in Part 1** | **Number of Subjects TE-POS for ADA at Week 16** | **Number of Subjects with PASI 75 Response and TE-POS for ADA at Week 16** | **percent** |
| PASI 75 | 5 mgSC | 2 | 1 | 50.0 |
| PASI 75 | 25 mgSC | 5 | 2 | 40.0 |
| PASI 75 | 100 mgSC | 4 | 1 | 25.0 |
| PASI 75 | 200 mgSC | 7 | 7 | 100.0 |
| **PASI 75 Response Rates at Week 16 for ADA Negative and Inconclusive （Combined） Subjects** | | | | |
| **Parameter** | **Treatment Code as Reported in Part 1** | **Number of Subjects Negative or Inconclusive for ADA at Week 16** | **Number of Subjects with PASI 75 Response and Negative or Inconclusive for ADA at Week 16** | **percent** |
| PASI 75 | 5 mgSC | 38 | 12 | 31.6 |
| PASI 75 | 25 mgSC | 81 | 54 | 66.7 |
| PASI 75 | 100 mgSC | 81 | 54 | 66.7 |
| PASI 75 | 200 mgSC | 74 | 53 | 71.6 |

| PASI 90 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PASI 90 Response Rates at Week 16 for TE-POS Subjects** | | | | |
| **Parameter** | **Treatment Code as Reported in Part 1** | **Number of Subjects TE-POS for ADA at Week 16** | **Number of Subjects with PASI 90 Response and TE-POS for ADA at Week 16** | **percent** |
| PASI 90 | 5 mgSC | 2 | 0 | 0.0 |
| PASI 90 | 25 mgSC | 5 | 1 | 20.0 |
| PASI 90 | 100 mgSC | 4 | 1 | 25.0 |
| PASI 90 | 200 mgSC | 7 | 6 | 85.7 |
| **PASI 90 Response Rates at Week 16 for ADA Negative and Inconclusive （Combined） Subjects** | | | | |
| **Parameter** | **Treatment Code as Reported in Part 1** | **Number of Subjects Negative or Inconclusive for ADA at Week 16** | **Number of Subjects with PASI 90 Response and Negative or Inconclusive for ADA at Week 16** | **percent** |
| PASI 90 | 5 mgSC | 38 | 5 | 13.2 |
| PASI 90 | 25 mgSC | 81 | 20 | 24.7 |
| PASI 90 | 100 mgSC | 81 | 33 | 40.7 |
| PASI 90 | 200 mgSC | 74 | 35 | 47.3 |
| **PASI 100** | | | | |
| **PASI 100 Response Rates at Week 16 for TE-POS Subjects** | | | | |
| **Parameter** | **Treatment Code as Reported in Part 1** | **Number of Subjects TE-POS for ADA at Week 16** | **Number of Subjects with PASI 100 Response and TE-POS for ADA at Week 16** | **percent** |
| PASI 100 | 5 mgSC | 2 | 0 | 0.0 |
| PASI 100 | 25 mgSC | 5 | 0 | 0.0 |
| PASI 100 | 100 mg 皮下 | 4 | 0 | 0.0 |
| PASI 100 | 200 mgSC | 7 | 0 | 0.0 |
| **PASI 100 Response Rates at Week 16 for ADA Negative and Inconclusive （Combined） Subjects** | | | | |
| **Parameter** | **Treatment Code as Reported in Part 1** | **Number of Subjects Negative or Inconclusive for ADA at Week 16** | **Number of Subjects with PASI 100 Response and Negative or Inconclusive for ADA at Week 16** | **percent** |
| PASI 100 | 5 mgSC | 38 | 2 | 5.3 |
| PASI 100 | 25 mgSC | 81 | 7 | 8.6 |
| PASI 100 | 100 mgSC | 81 | 13 | 16.0 |
| PASI 100 | 200 mg SC | 74 | 12 | 16.2 |

TE-POS = treatment emergent positive for ADA; SC= subcutaneous; PASI = psoriasis area and severity index; ADA = anti-drug antibodies
[Source: 5.3.5.3-17: Appendix 31]

**付録 2.7.3-5　第 IIb 相試験 16 週の PGA（0,1）反応割合：投与中陽性と陰性（未確定を含む）の効果の比較**

| PGA Cleared or Minimal | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PGA Cleared or Minimal Response Rates at Week 16 in TE-POS for ADA Subjects** | | | | |
| **Parameter** | **Treatment Code as Reported in Part 1** | **Number of Subjects TE-POS for ADA at Week 16** | **Number of Subjects with PGA Cleared or Minimal Response and TE-POS for ADA at Week 16** | **percent** |
| PGA Cleared or Minimal | 5 mg SC | 2 | 1 | 50.0 |
| PGA Cleared or Minimal | 25 mg SC | 5 | 2 | 40.0 |
| PGA Cleared or Minimal | 100 mg SC | 4 | 2 | 50.0 |
| PGA Cleared or Minimal | 200 mg SC | 7 | 7 | 100.0 |
| **PGA Cleared or Minimal Response Rates at Week 16 for ADA Negative or Inconclusive（Combined） Subjects** | | | | |
| **Parameter** | **Treatment Code as Reported in Part 1** | **Number of Subjects Negative or Inconclusive for ADA at Week 16** | **Number of Subjects with PGA Cleared or Minimal Response and Negative or Inconclusive for ADA at Week 16** | **percent** |
| PGA Cleared or Minimal | 5 mg SC | 38 | 13 | 34.2 |
| PGA Cleared or Minimal | 25 mg SC | 81 | 49 | 60.5 |
| PGA Cleared or Minimal | 100 mg SC | 81 | 51 | 63.0 |
| PGA Cleared or Minimal | 200 mg SC | 74 | 53 | 71.6 |

TE-POS =treatment emergent positive for ADA; SC =subcutaneous; PGA= Physician's Global Assessment; ADA = anti-drug antibodies

[Source: 5.3.5.3-17: Appendix 32]

**付録 2.7.3-6　P010 試験：12 週（Part 1）の PASI 75 反応割合，部分集団別（FAS 欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**

| Sub-Group | Placebo N=154 n （%） | MK-3222 100 mg N=309 n （%） | MK-3222 200 mg N=308 n （%） |
|---|---|---|---|
| **Prior Exposure to biologic therapy for Psoriasis: Yes（n=176）** | | | |
| Subjects with data‡ | 34 | 71 | 71 |
| Responders | 0 | 39 （54.9） | 40 （56.3） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）† | | 55.1 （42.7, 66.2） | 56.4 （44.0, 67.4） |
| **Prior Exposure to biologic therapy for Psoriasis: No（n=595）** | | | |
| Subjects with data‡ | 120 | 238 | 237 |
| Responders | 9 （7.5） | 158 （66.4） | 152 （64.1） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）† | | 58.9 （50.5, 65.9） | 56.6 （48.2, 63.8） |
| **Body Weight: ≤90 kg （n=458）** | | | |
| Subjects with data‡ | 93 | 183 | 182 |
| Responders | 5 （5.4） | 121 （66.1） | 122 （67.0） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）§ | | 60.7 （51.6, 68.2） | 61.6 （52.6, 69.2） |
| **Body Weight: >90 kg （n=313）** | | | |
| Subjects with data‡ | 61 | 126 | 126 |
| Responders | 4 （6.6） | 76 （60.3） | 70 （55.6） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）§ | | 54.1 （42.6, 63.7） | 49.2 （37.5, 58.9） |
| **Age: <65 years（n=696）** | | | |
| Subjects with data‡ | 136 | 281 | 279 |
| Responders | 8 （5.9） | 177 （63.0） | 175 （62.7） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 57.2 （49.8, 63.7） | 57.0 （49.6, 63.5） |
| **Age: ≥65 years（n=75）** | | | |
| Subjects with data‡ | 18 | 28 | 29 |
| Responders | 1 （5.6） | 20 （71.4） | 17 （58.6） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 67.8 （42.6, 84.5） | 53.4 （28.0, 71.9） |
| **Gender: Male（n=533）** | | | |
| Subjects with data‡ | 100 | 207 | 226 |
| Responders | 7 （7.0） | 114 （55.1） | 140 （61.9） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 48.3 （39.4, 56.2） | 54.7 （45.7, 62.2） |
| **Gender: Female（n=238）** | | | |
| Subjects with data‡ | 54 | 102 | 82 |
| Responders | 2 （3.7） | 83 （81.4） | 52 （63.4） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 77.6 （66.3, 85.2） | 60.8 （48.1, 71.3） |
| **Race: Caucasian（n=526）** | | | |
| Subjects with data‡ | 100 | 217 | 209 |
| Responders | 7 （7.0） | 142 （65.4） | 134 （64.1） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 58.7 （49.9, 66.1） | 57.0 （48.0, 64.7） |
| **Race: Non-Caucasian（n=244）** | | | |
| Subjects with data‡ | 53 | 92 | 99 |
| Responders | 2 （3.8） | 55 （59.8） | 58 （58.6） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 55.7 （42.6, 66.3） | 54.9 （42.3, 65.1） |
| **Region: Japan（n=158）** | | | |
| Subjects with data‡ | 32 | 64 | 62 |
| Responders | 2 （6.3） | 35 （54.7） | 34 （54.8） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 49.7 （31.8, 63.2） | 48.4 （30.4, 62.0） |
| **Region: Rest of the World（n=613）** | | | |
| Subjects with data‡ | 122 | 245 | 246 |
| Responders | 7 （5.7） | 162 （66.1） | 158 （64.2） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 60.5 （52.6, 67.2） | 58.6 （50.7, 65.4） |
| **TNF antagonist response among subjects previously treated for psoriasis: Yes（n=101）** | | | |
| Subjects with data‡ | 21 | 37 | 43 |
| Responders | 0 | 23 （62.2） | 21 （48.8） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 62.3 （44.1, 76.2） | 50.5 （32.8, 65.2） |

| Sub-Group | Placebo N=154 n （%） | MK-3222 100 mg N=309 n （%） | MK-3222 200 mg N=308 n （%） |
|---|---|---|---|
| **TNF antagonist response among subjects previously treated for psoriasis: No（n=32）** | | | |
| Subjects with data‡ | 6 | 12 | 14 |
| Responders | 0 | 6 （50.0） | 6 （42.9） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 54.9 （5.1, 80.1） | 47.1 （-0.6, 72.8） |
| **Psoriatic Arthritis: Yes（n=133）** | | | |
| Subjects with data‡ | 19 | 54 | 60 |
| Responders | 2 （10.5） | 30 （55.6） | 31 （51.7） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 45.2 （19.9, 60.5） | 42.9 （17.9, 57.9） |
| **Psoriatic Arthritis: No（n=638）** | | | |
| Subjects with data‡ | 135 | 255 | 248 |
| Responders | 7 （5.2） | 167 （65.5） | 161 （64.9） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 60.5 （52.9, 67.0） | 59.7 （52.1, 66.3） |
| **Failure to respond to at least one traditional systemic therapy （Methotrexate, Cyclosporine, Phototherapy）: Yes（n=192）** | | | |
| Subjects with data‡ | 38 | 71 | 83 |
| Responders | 1 （2.6） | 46 （64.8） | 52 （62.7） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 62.2 （47.8, 73.0） | 59.6 （46.0, 70.3） |
| **Failure to respond to at least one traditional systemic therapy （Methotrexate, Cyclosporine, Phototherapy）: No（n=144）** | | | |
| Subjects with data‡ | 29 | 58 | 57 |
| Responders | 0 | 34 （58.6） | 30 （52.6） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 59.0 （43.7, 71.0） | 53.2 （37.7, 65.8） |

†Based on Miettinen-Nurminen test stratified by body weight （<=90kg, >90kg） with sample size weights.
‡PASI 75 （Week 12） and sub-group.
§Based on Miettinen-Nurminen test stratified by prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） with sample size weights.
‖Based on Miettinen-Nurminen test stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） with sample size weights.
Subjects with missing data are treated as nonresponders.
N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in Part 1.
CI=Confidence interval; NR=Nonresponder; PASI=Psoriasis Area and Severity Index.

[ Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-3]

**付録 2.7.3-7　P010 試験：12 週（Part 1）の PGA（0,1）反応割合，部分集団別（FAS　欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**

| Sub-Group | Placebo N=154 n （%） | MK-3222 100 mg N=309 n （%） | MK-3222 200 mg N=308 n （%） |
|---|---|---|---|
| **Prior Exposure to biologic therapy for Psoriasis: Yes（n=176）** | | | |
| Subjects with data‡ | 34 | 71 | 71 |
| Responders | 1 （2.9） | 35 （49.3） | 36 （50.7） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）† | | 46.7 （32.2, 58.8） | 48.0 （33.5, 60.1） |
| **Prior Exposure to biologic therapy for Psoriasis: No（n=595）** | | | |
| Subjects with data‡ | 120 | 238 | 237 |
| Responders | 10 （8.3） | 144 （60.5） | 146 （61.6） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）† | | 52.2 （43.5, 59.6） | 53.3 （44.6, 60.6） |
| **Body Weight: ≤90 kg （n=458）** | | | |
| Subjects with data‡ | 93 | 183 | 182 |
| Responders | 7 （7.5） | 112 （61.2） | 114 （62.6） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）§ | | 53.6 （43.8, 61.8） | 55.1 （45.3, 63.2） |
| **Body Weight: >90 kg （n=313）** | | | |
| Subjects with data‡ | 61 | 126 | 126 |
| Responders | 4 （6.6） | 67 （53.2） | 68 （54.0） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）§ | | 46.9 （35.5, 56.8） | 47.6 （36.1, 57.5） |
| **Age: <65 years（n=696）** | | | |
| Subjects with data‡ | 136 | 281 | 279 |
| Responders | 9 （6.6） | 162 （57.7） | 166 （59.5） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 51.1 （43.4, 57.9） | 53.1 （45.4, 59.7） |
| **Age: ≥65 years（n=75）** | | | |
| Subjects with data‡ | 18 | 28 | 29 |
| Responders | 2 （11.1） | 17 （60.7） | 16 （55.2） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 51.3 （23.2, 72.3） | 44.0 （17.2, 64.7） |
| **Gender: Male（n=533）** | | | |
| Subjects with data‡ | 100 | 207 | 226 |
| Responders | 7 （7.0） | 112 （54.1） | 131 （58.0） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 47.4 （38.4, 55.2） | 50.7 （41.8, 58.3） |
| **Gender: Female（n=238）** | | | |
| Subjects with data‡ | 54 | 102 | 82 |
| Responders | 4 （7.4） | 67 （65.7） | 51 （62.2） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 58.3 （44.9, 68.6） | 55.8 （41.7, 67.3） |
| **Race: Caucasian（n=526）** | | | |
| Subjects with data‡ | 100 | 217 | 209 |
| Responders | 7 （7.0） | 128 （59.0） | 126 （60.3） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 52.3 （43.4, 60.0） | 53.3 （44.1, 61.2） |
| **Race: Non-Caucasian（n=244）** | | | |
| Subjects with data‡ | 53 | 92 | 99 |
| Responders | 4 （7.5） | 51 （55.4） | 56 （56.6） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 47.4 （33.1, 59.1） | 50.5 （37.2, 61.4） |
| **Region: Japan（n=158）** | | | |
| Subjects with data‡ | 32 | 64 | 62 |
| Responders | 3 （9.4） | 35 （54.7） | 35 （56.5） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 46.4 （27.7, 60.8） | 47.1 （28.1, 61.2） |
| **Region: Rest of the World（n=613）** | | | |
| Subjects with data‡ | 122 | 245 | 246 |
| Responders | 8 （6.6） | 144 （58.8） | 147 （59.8） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 52.4 （44.2, 59.5） | 53.3 （45.1, 60.4） |
| **TNF antagonist response among subjects previously treated for psoriasis: Yes（n=101）** | | | |
| Subjects with data‡ | 21 | 37 | 43 |
| Responders | 1 （4.8） | 20 （54.1） | 21 （48.8） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 49.9 （27.9, 66.3） | 46.6 （25.1, 62.4） |
| **TNF antagonist response among subjects previously treated for psoriasis: No（n=32）** | | | |
| Subjects with data‡ | 6 | 12 | 14 |

| Sub-Group | Placebo N=154 n （%） | MK-3222 100 mg N=309 n （%） | MK-3222 200 mg N=308 n （%） |
|---|---|---|---|
| Responders | 0 | 5 （41.7） | 5 （35.7） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 45.1 （-3.6, 73.1） | 38.8 （-9.1, 66.1） |
| **Psoriatic Arthritis: Yes（n=133）** | | | |
| Subjects with data‡ | 19 | 54 | 60 |
| Responders | 2 （10.5） | 35 （64.8） | 28 （46.7） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 54.3 （29.2, 69.1） | 37.6 （12.3, 52.3） |
| **Psoriatic Arthritis: No（n=638）** | | | |
| Subjects with data‡ | 135 | 255 | 248 |
| Responders | 9 （6.7） | 144 （56.5） | 154 （62.1） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 50.0 （42.0, 57.0） | 55.5 （47.5, 62.4） |
| **Failure to respond to at least one traditional systemic therapy （Methotrexate, Cyclosporine, Phototherapy）: Yes （n=192）** | | | |
| Subjects with data‡ | 38 | 71 | 83 |
| Responders | 0 | 40 （56.3） | 51 （61.4） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 56.0 （43.3, 67.2） | 61.0 （48.3, 70.9） |
| **Failure to respond to at least one traditional systemic therapy （Methotrexate, Cyclosporine, Phototherapy）: No （n=144）** | | | |
| Subjects with data‡ | 29 | 58 | 57 |
| Responders | 1 （3.4） | 35 （60.3） | 29 （50.9） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 57.7 （39.4, 70.5） | 47.6 （29.6, 61.4） |

†Based on Miettinen-Nurminen test stratified by body weight （<=90kg, >90kg） with sample size weights.
‡PGA01 （Week 12） and sub-group.
§Based on Miettinen-Nurminen test stratified by prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） with sample size weights.
‖Based on Miettinen-Nurminen test stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） with sample size weights.
Subjects with missing data are treated as nonresponders.
N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in Part 1.
CI=Confidence interval; NR=Nonresponder; PGA=Physician's Global Assessment.

[Source: 5.3.5.1: p010: Table 11-4]

**付録 2.7.3-8　P011 試験：12 週（Part 1）の PASI 75 反応割合，部分集団別（FAS 欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**

| Sub-Group | Placebo N=156 n （%） | MK-3222 100 mg N=307 n （%） | MK-3222 200 mg N=314 n （%） | Etanercept N=313 n （%） |
|---|---|---|---|---|
| **Prior Exposure to biologic therapy for Psoriasis: Yes （n=134）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 20 | 39 | 38 | 37 |
| Responders | 0 | 25 （64.1） | 22 （57.9） | 17 （45.9） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）† | | 63.6 （42.8, 77.0） | 57.5 （37.8, 72.0） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）† | | 18.8 （-3.1, 39.0） | 11.8 （-10.8, 33.2） | |
| **Prior Exposure to biologic therapy for Psoriasis: No （n=956）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 136 | 268 | 276 | 276 |
| Responders | 9 （6.6） | 163 （60.8） | 184 （66.7） | 134 （48.6） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）† | | 54.3 （46.5, 61.1） | 60.2 （52.6, 66.6） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）† | | 12.2 （3.9, 20.4） | 18.1 （10.0, 26.1） | |
| **Body Weight: ≤90 kg （n=626）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 90 | 176 | 180 | 180 |
| Responders | 7 （7.8） | 124 （70.5） | 128 （71.1） | 90 （50.0） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）§ | | 62.7 （52.8, 70.5） | 63.4 （53.8, 71.1） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）§ | | 20.4 （10.3, 30.1） | 21.1 （11.1, 30.8） | |
| **Body Weight: >90 kg （n=464）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 66 | 131 | 134 | 133 |
| Responders | 2 （3.0） | 64 （48.9） | 78 （58.2） | 61 （45.9） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）§ | | 45.8 （35.5, 54.9） | 55.0 （44.5, 63.8） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）§ | | 3.1 （-8.9, 15.0） | 12.3 （0.3, 24.0） | |
| **Age: <65 years （n=993）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 142 | 280 | 289 | 282 |
| Responders | 8 （5.6） | 175 （62.5） | 190 （65.7） | 138 （48.9） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 57.0 （49.5, 63.5） | 60.1 （52.8, 66.3） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 13.6 （5.5, 21.6） | 16.7 （8.7, 24.6） | |
| **Age: ≥65 years （n=97）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 14 | 27 | 25 | 31 |
| Responders | 1 （7.1） | 13 （48.1） | 16 （64.0） | 13 （41.9） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 40.6 （9.8, 61.6） | 58.0 （26.5, 77.2） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 4.7 （-20.8, 30.1） | 22.4 （-5.2, 46.9） | |
| **Gender: Male （n=779）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 112 | 220 | 225 | 222 |
| Responders | 5 （4.5） | 126 （57.3） | 150 （66.7） | 106 （47.7） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 52.7 （44.2, 60.3） | 62.4 （54.4, 69.2） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 9.9 （0.7, 19.0） | 19.1 （10.0, 27.9） | |
| **Gender: Female （n=311）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 44 | 87 | 89 | 91 |
| Responders | 4 （9.1） | 62 （71.3） | 56 （62.9） | 45 （49.5） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 61.5 （45.9, 72.8） | 53.2 （37.4, 65.2） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 21.3 （6.9, 35.0） | 11.8 （-2.5, 25.9） | |

| Sub-Group | Placebo N=156 n （%） | MK-3222 100 mg N=307 n （%） | MK-3222 200 mg N=314 n （%） | Etanercept N=313 n （%） |
|---|---|---|---|---|
| **Race: Caucasian （n=996）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 144 | 279 | 284 | 289 |
| Responders | 9 （6.3） | 169 （60.6） | 191 （67.3） | 138 （47.8） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 54.3 （46.7, 61.0） | 60.9 （53.6, 67.2） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 13.0 （4.9, 21.0） | 19.6 （11.6, 27.4） | |
| **Race: Non-Caucasian （n=78）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 8 | 24 | 24 | 22 |
| Responders | 0 | 16 （66.7） | 9 （37.5） | 11 （50.0） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 68.4 （25.8, 84.9） | 38.9 （-2.3, 60.7） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 18.3 （-12.0, 45.1） | -7.7 （-36.4, 20.9） | |
| **Region: North America （n=396）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 57 | 111 | 115 | 113 |
| Responders | 4 （7.0） | 65 （58.6） | 69 （60.0） | 60 （53.1） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 51.4 （38.5, 61.7） | 53.1 （40.5, 63.1） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 6.1 （-6.7, 18.6） | 6.9 （-6.0, 19.7） | |
| **Region: Europe （n=694）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 99 | 196 | 199 | 200 |
| Responders | 5 （5.1） | 123 （62.8） | 137 （68.8） | 91 （45.5） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 57.7 （48.5, 65.3） | 63.8 （54.8, 71.0） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 17.2 （7.5, 26.6） | 23.3 （13.7, 32.4） | |
| **TNF antagonist response among subjects previously treated for psoriasis: Yes （n=43）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 6 | 12 | 12 | 13 |
| Responders | 0 | 6 （50.0） | 8 （66.7） | 5 （38.5） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）†† | | 50.0 （3.1, 75.2） | 66.7 （19.1, 86.5） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）†† | | 11.5 （-26.8, 46.9） | 28.2 （-11.6, 60.1） | |
| **TNF antagonist response among subjects previously treated for psoriasis: No （n=13）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 3 | 2 | 2 | 6 |
| Responders | 0 | 2 （100.0） | 0 | 2 （33.3） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）†† | | 100.0 （2.0, 100.0） | 0.0 （-61.5, 70.6） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）†† | | 66.7 （-16.9, 91.1） | -33.3 （-71.8, 45.2） | |
| **Psoriatic Arthritis: Yes （n=154）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 23 | 48 | 42 | 41 |
| Responders | 1 （4.3） | 30 （62.5） | 28 （66.7） | 20 （48.8） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 58.1 （36.5, 72.8） | 62.5 （40.3, 76.2） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 16.1 （-4.7, 35.3） | 18.8 （-2.9, 38.7） | |
| **Psoriatic Arthritis: No （n=936）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 133 | 259 | 272 | 272 |
| Responders | 8 （6.0） | 158 （61.0） | 178 （65.4） | 131 （48.2） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 54.9 （47.1, 61.8） | 59.4 （51.8, 65.9） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 12.8 （4.4, 21.1） | 17.3 （9.1, 25.4） | |

| Sub-Group | Placebo N=156 n （%） | MK-3222 100 mg N=307 n （%） | MK-3222 200 mg N=314 n （%） | Etanercept N=313 n （%） |
|---|---|---|---|---|
| **Failure to respond to at least one traditional systemic therapy （Methotrexate, Cyclosporine, Phototherapy）: Yes （n=679）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 97 | 193 | 194 | 195 |
| Responders | 5 （5.2） | 114 （59.1） | 120 （61.9） | 87 （44.6） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 54.0 （45.0, 61.9） | 56.8 （48.2, 64.4） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 14.5 （4.6, 24.0） | 17.2 （7.4, 26.8） | |
| **Failure to respond to at least one traditional systemic therapy （Methotrexate, Cyclosporine, Phototherapy）: No （n=411）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 59 | 114 | 120 | 118 |
| Responders | 4 （6.8） | 74 （64.9） | 86 （71.7） | 64 （54.2） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 57.9 （45.2, 67.9） | 64.9 （52.6, 74.0） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 11.4 （-1.2, 23.6） | 17.3 （5.0, 29.2） | |

† Based on Miettinen-Nurminen test stratified by body weight （<=90kg, >90kg） with sample size weights.
‡ PASI 75 （Week 12） and subgroup.
§ Based on Miettinen-Nurminen test stratified by prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） with sample size weights.
‖ Based on Miettinen-Nurminen test stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） with sample size weights.
†† Based on Miettinen-Nurminen test with sample size weights. Due to small sample size, the stratification factors body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） were not included in the Miettinen-Nurminen analysis model. Subjects with missing data are treated as nonresponders.
N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in Part 1.
CI=Confidence interval; NR=Nonresponder; PASI=Psoriasis Area and Severity Index.

[Source: 5.3.5.1: p011: Table 11-3]

**付録 2.7.3-9　P011 試験：12 週（Part 1）の PGA（0,1）反応割合，部分集団別（FAS 欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**

| Sub-Group | Placebo N=156 n （%） | MK-3222 100 mg N=307 n （%） | MK-3222 200 mg N=314 n （%） | Etanercept N=313 n （%） |
|---|---|---|---|---|
| **Prior Exposure to biologic therapy for Psoriasis: Yes （n=134）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 20 | 39 | 38 | 37 |
| Responders | 0 | 20 （51.3） | 18 （47.4） | 14 （37.8） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）† | | 50.7 （30.0, 65.9） | 46.9 （27.7, 62.6） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）† | | 14.4 （-6.7, 34.4） | 9.2 （-12.8, 30.3） | |
| **Prior Exposure to biologic therapy for Psoriasis: No （n=956）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 136 | 268 | 276 | 276 |
| Responders | 7 （5.1） | 148 （55.2） | 168 （60.9） | 135 （48.9） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）† | | 50.1 （42.6, 56.8） | 55.8 （48.4, 62.3） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）† | | 6.3 （-2.1, 14.5） | 12.0 （3.8, 20.1） | |
| **Body Weight: ≤90 kg （n=626）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 90 | 176 | 180 | 180 |
| Responders | 5 （5.6） | 107 （60.8） | 116 （64.4） | 99 （55.0） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）§ | | 55.2 （45.6, 63.2） | 59.0 （49.6, 66.7） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）§ | | 5.8 （-4.5, 15.9） | 9.5 （-0.7, 19.4） | |
| **Body Weight: >90 kg （n=464）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 66 | 131 | 134 | 133 |
| Responders | 2 （3.0） | 61 （46.6） | 70 （52.2） | 50 （37.6） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）§ | | 43.4 （32.9, 52.7） | 49.0 （38.4, 58.0） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）§ | | 9.3 （-2.6, 20.9） | 14.6 （2.7, 26.1） | |
| **Age: <65 years （n=993）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 142 | 280 | 289 | 282 |
| Responders | 7 （4.9） | 157 （56.1） | 172 （59.5） | 136 （48.2） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 51.2 （43.7, 57.7） | 54.5 （47.2, 60.9） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 8.0 （-0.2, 16.0） | 11.1 （3.1, 19.1） | |
| **Age: ≥65 years （n=97）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 14 | 27 | 25 | 31 |
| Responders | 0 | 11 （40.7） | 14 （56.0） | 13 （41.9） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 40.7 （14.4, 60.1） | 56.0 （30.0, 75.4） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 0.1 （-24.9, 25.1） | 14.1 （-13.2, 39.5） | |
| **Gender: Male （n=779）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 112 | 220 | 225 | 222 |
| Responders | 3 （2.7） | 117 （53.2） | 137 （60.9） | 100 （45.0） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 50.5 （42.4, 57.6） | 58.3 （50.5, 65.0） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 9.0 （-0.2, 18.0） | 16.3 （7.2, 25.2） | |
| **Gender: Female （n=311）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 44 | 87 | 89 | 91 |
| Responders | 4 （9.1） | 51 （58.6） | 49 （55.1） | 49 （53.8） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 49.3 （33.5, 61.5） | 45.6 （30.1, 58.0） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 3.8 （-10.7, 18.3） | 0.3 （-14.0, 14.6） | |

| Sub-Group | Placebo N=156 n （%） | MK-3222 100 mg N=307 n （%） | MK-3222 200 mg N=314 n （%） | Etanercept N=313 n （%） |
|---|---|---|---|---|
| **Race: Caucasian （n=996）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 144 | 279 | 284 | 289 |
| Responders | 7 （4.9） | 149 （53.4） | 173 （60.9） | 136 （47.1） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 48.5 （41.1, 55.1） | 56.0 （48.7, 62.3） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 6.7 （-1.5, 14.7） | 14.0 （6.0, 21.9） | |
| **Race: Non-Caucasian （n=78）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 8 | 24 | 24 | 22 |
| Responders | 0 | 17 （70.8） | 9 （37.5） | 12 （54.5） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 73.9 （30.8, 88.5） | 37.7 （-4.8, 59.6） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 18.6 （-11.3, 45.1） | -12.4 （-40.7, 16.8） | |
| **Region: North America （n=396）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 57 | 111 | 115 | 113 |
| Responders | 2 （3.5） | 56 （50.5） | 60 （52.2） | 55 （48.7） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 46.7 （34.6, 56.6） | 48.9 （37.7, 58.6） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 2.3 （-10.7, 15.2） | 3.4 （-9.5, 16.3） | |
| **Region: Europe （n=694）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 99 | 196 | 199 | 200 |
| Responders | 5 （5.1） | 112 （57.1） | 126 （63.3） | 94 （47.0） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 52.1 （43.0, 59.9） | 58.3 （49.2, 65.8） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 10.1 （0.4, 19.6） | 16.2 （6.7, 25.5） | |
| **TNF antagonist response among subjects previously treated for psoriasis: Yes （n=43）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 6 | 12 | 12 | 13 |
| Responders | 0 | 5 （41.7） | 4 （33.3） | 3 （23.1） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）†† | | 41.7 （-4.6, 68.7） | 33.3 （-12.1, 61.6） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）†† | | 18.6 （-18.6, 51.8） | 10.3 （-25.4, 44.3） | |
| **TNF antagonist response among subjects previously treated for psoriasis: No （n=13）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 3 | 2 | 2 | 6 |
| Responders | 0 | 1 （50.0） | 1 （50.0） | 1 （16.7） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）†† | | 50.0 （-33.4, 92.0） | 50.0 （-33.4, 92.0） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）†† | | 33.3 （-31.8, 82.9） | 33.3 （-31.8, 82.9） | |
| **Psoriatic Arthritis: Yes （n=154）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 23 | 48 | 42 | 41 |
| Responders | 2 （8.7） | 27 （56.3） | 23 （54.8） | 18 （43.9） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 48.3 （25.3, 64.4） | 46.4 （23.2, 63.4） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 16.2 （-4.3, 34.9） | 12.0 （-9.3, 32.0） | |
| **Psoriatic Arthritis: No （n=936）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 133 | 259 | 272 | 272 |
| Responders | 5 （3.8） | 141 （54.4） | 163 （59.9） | 131 （48.2） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 50.6 （43.1, 57.2） | 56.1 （48.8, 62.4） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 6.5 （-2.0, 14.8） | 11.8 （3.5, 20.0） | |

| Sub-Group | Placebo N=156 n （%） | MK-3222 100 mg N=307 n （%） | MK-3222 200 mg N=314 n （%） | Etanercept N=313 n （%） |
|---|---|---|---|---|
| **Failure to respond to at least one traditional systemic therapy （Methotrexate, Cyclosporine, Phototherapy）: Yes （n=679）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 97 | 193 | 194 | 195 |
| Responders | 4 （4.1） | 104 （53.9） | 114 （58.8） | 89 （45.6） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 49.8 （41.2, 57.5） | 54.7 （46.2, 62.2） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 8.2 （-1.7, 17.9） | 13.1 （3.2, 22.6） | |
| **Failure to respond to at least one traditional systemic therapy （Methotrexate, Cyclosporine, Phototherapy）: No （n=411）** | | | | |
| Subjects with data‡ | 59 | 114 | 120 | 118 |
| Responders | 3 （5.1） | 64 （56.1） | 72 （60.0） | 60 （50.8） |
| Difference in % vs. Placebo （95% CI）‖ | | 50.6 （38.1, 60.8） | 54.7 （42.4, 64.4） | |
| Difference in % vs. Etanercept （95% CI）‖ | | 6.2 （-6.3, 18.6） | 9.0 （-3.5, 21.3） | |

† Based on Miettinen-Nurminen test stratified by body weight （<=90kg, >90kg） with sample size weights.
‡ PGA01 （Week 12） and sub-group.
§ Based on Miettinen-Nurminen test stratified by prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） with sample size weights.
‖ Based on Miettinen-Nurminen test stratified by body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） with sample size weights.
†† Based on Miettinen-Nurminen test with sample size weights. Due to small sample size, the stratification factors body weight （<=90kg, >90kg） and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no） were not included in the Miettinen-Nurminen analysis model.
Subjects with missing data are treated as nonresponders.
N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in Part 1.
CI=Confidence interval; NR=Nonresponder; PGA=Physician's Global Assessment.

[Source: 5.3.5.1: p011: Table 11-4]

## 付録 2.7.3-10　第 II 相試験，第 III 相試験：無作為化した全被験者の特性

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | All MK-3222（5mg, 25mg, 100mg, 200mg） | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 357 | | 705 | | 708 | | 1,413 | | 1,547 | | 313 | | 2,217 | |
| **Gender** | | | | | | | | | | | | | | |
| M | 250 | (70.0) | 503 | (71.3) | 516 | (72.9) | 1,019 | (72.1) | 1,110 | (71.8) | 222 | (70.9) | 1,582 | (71.4) |
| F | 107 | (30.0) | 202 | (28.7) | 192 | (27.1) | 394 | (27.9) | 437 | (28.2) | 91 | (29.1) | 635 | (28.6) |
| **Age（years）** | | | | | | | | | | | | | | |
| <65 | 320 | (89.6) | 644 | (91.3) | 650 | (91.8) | 1,294 | (91.6) | 1,417 | (91.6) | 282 | (90.1) | 2,019 | (91.1) |
| >=65 | 36 | (10.1) | 61 | (8.7) | 58 | (8.2) | 119 | (8.4) | 130 | (8.4) | 31 | (9.9) | 197 | (8.9) |
| Unknown | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.0) |
| Subjects with data | 356 | | 705 | | 708 | | 1413 | | 1547 | | 313 | | 2216 | |
| Mean | 47.0 | | 45.5 | | 45.5 | | 45.5 | | 45.5 | | 45.8 | | 45.8 | |
| SD | 12.7 | | 13.3 | | 13.4 | | 13.3 | | 13.3 | | 14.0 | | 13.3 | |
| Median | 47.0 | | 45.0 | | 46.0 | | 46.0 | | 45.0 | | 48.0 | | 46.0 | |
| Range | 19 to 76 | | 18 to 82 | | 18 to 80 | | 18 to 82 | | 18 to 82 | | 19 to 81 | | 18 to 82 | |
| **Race** | | | | | | | | | | | | | | |
| American Indian Or Alaska Native | 1 | (0.3) | 1 | (0.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| Black Or African American | 7 | (2.0) | 21 | (3.0) | 16 | (2.3) | 37 | (2.6) | 39 | (2.5) | 8 | (2.6) | 54 | (2.4) |
| Native Hawaiian Or Other Pacific Islander | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 3 | (0.4) | 5 | (0.4) | 5 | (0.3) | 0 | (0.0) | 6 | (0.3) |
| White | 280 | (78.4) | 569 | (80.7) | 566 | (79.9) | 1,135 | (80.3) | 1,244 | (80.4) | 289 | (92.3) | 1,813 | (81.8) |
| Asian | 56 | (15.7) | 93 | (13.2) | 109 | (15.4) | 202 | (14.3) | 225 | (14.5) | 10 | (3.2) | 291 | (13.1) |
| Multi-Racial | 7 | (2.0) | 15 | (2.1) | 8 | (1.1) | 23 | (1.6) | 23 | (1.5) | 3 | (1.0) | 33 | (1.5) |
| Missing | 5 | (1.4) | 4 | (0.6) | 6 | (0.8) | 10 | (0.7) | 10 | (0.6) | 2 | (0.6) | 17 | (0.8) |
| **Ethnicity*** | | | | | | | | | | | | | | |
| Hispanic Or Latino | 35 | (9.8) | 60 | (8.5) | 61 | (8.6) | 121 | (8.6) | 123 | (8.0) | 23 | (7.3) | 181 | (8.2) |
| Not Hispanic Or Latino | 316 | (88.5) | 635 | (90.1) | 638 | (90.1) | 1,273 | (90.1) | 1,405 | (90.8) | 281 | (89.8) | 2,002 | (90.3) |
| Not Reported | 1 | (0.3) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 6 | (0.4) | 5 | (1.6) | 12 | (0.5) |
| Unknown | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 3 | (0.4) | 7 | (0.5) | 7 | (0.5) | 2 | (0.6) | 11 | (0.5) |

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | All MK-3222（5mg, 25mg, 100mg, 200mg） | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Missing | 3 | (0.8) | 3 | (0.4) | 3 | (0.4) | 6 | (0.4) | 6 | (0.4) | 2 | (0.6) | 11 | (0.5) |
| **Weight （kg）** | | | | | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 356 | | 705 | | 708 | | 1413 | | 1547 | | 313 | | 2216 | |
| Mean | 88.2 | | 88.8 | | 88.3 | | 88.5 | | 88.3 | | 88.0 | | 88.2 | |
| SD | 23.9 | | 22.7 | | 22.5 | | 22.6 | | 22.4 | | 21.5 | | 22.5 | |
| Median | 85.5 | | 86.0 | | 85.8 | | 86.0 | | 86.0 | | 85.7 | | 86.0 | |
| Range | 44 to 180 | | 41 to 195 | | 41 to 222 | | 41 to 222 | | 41 to 222 | | 46 to 160 | | 41 to 222 | |
| **Height （cm）** | | | | | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 356 | | 703 | | 707 | | 1410 | | 1544 | | 313 | | 2213 | |
| Mean | 171.2 | | 172.3 | | 172.7 | | 172.5 | | 172.5 | | 174.3 | | 172.6 | |
| SD | 10.1 | | 9.5 | | 10.3 | | 9.9 | | 10.0 | | 9.8 | | 10.0 | |
| Median | 172.0 | | 172.7 | | 173.0 | | 173.0 | | 173.0 | | 174.0 | | 173.0 | |
| Range | 130 to 197 | | 145 to 198 | | 118 to 197 | | 118 to 198 | | 118 to 198 | | 148 to 211 | | 118 to 211 | |
| **BMI （kg/m2）** | | | | | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 356 | | 703 | | 707 | | 1410 | | 1544 | | 313 | | 2213 | |
| Mean | 30.0 | | 29.8 | | 29.6 | | 29.7 | | 29.6 | | 28.9 | | 29.6 | |
| SD | 7.5 | | 6.9 | | 7.3 | | 7.1 | | 7.0 | | 6.4 | | 7.0 | |
| Median | 28.4 | | 28.6 | | 28.4 | | 28.5 | | 28.4 | | 27.6 | | 28.3 | |
| Range | 17 to 65 | | 16 to 66 | | 17 to 80 | | 16 to 80 | | 16 to 80 | | 16 to 51 | | 16 to 80 | |
| **Psoriatic Arthritis** | | | | | | | | | | | | | | |
| N | 304 | (85.2) | 587 | (83.3) | 591 | (83.5) | 1,178 | (83.4) | 1,289 | (83.3) | 272 | (86.9) | 1,865 | (84.1) |
| Y | 53 | (14.8) | 118 | (16.7) | 117 | (16.5) | 235 | (16.6) | 258 | (16.7) | 41 | (13.1) | 352 | (15.9) |
| **Body Surface Area （%）** | | | | | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 355 | | 705 | | 703 | | 1408 | | 1542 | | 310 | | 2207 | |
| Mean | 29.6 | | 31.3 | | 30.8 | | 31.1 | | 30.8 | | 31.6 | | 30.7 | |
| SD | 15.7 | | 18.0 | | 17.2 | | 17.6 | | 17.5 | | 16.6 | | 17.1 | |
| Median | 26.0 | | 26.0 | | 26.0 | | 26.0 | | 26.0 | | 28.0 | | 26.0 | |
| Range | 10 to 88 | | 10 to 97 | | 10 to 100 | | 10 to 100 | | 10 to 100 | | 5 to 89 | | 5 to 100 | |
| **Baseline PASI score** | | | | | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 355 | | 705 | | 708 | | 1413 | | 1547 | | 312 | | 2214 | |

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | All MK-3222（5mg, 25mg, 100mg, 200mg） | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Mean | 19.6 | | 20.1 | | 20.1 | | 20.1 | | 20.1 | | 20.2 | | 20.0 | |
| SD | 7.2 | | 7.8 | | 7.8 | | 7.8 | | 7.8 | | 7.4 | | 7.7 | |
| Median | 17.6 | | 17.7 | | 17.6 | | 17.7 | | 17.6 | | 18.4 | | 17.7 | |
| Range | 12 to 56 | | 8 to 59 | | 5 to 66 | | 5 to 66 | | 5 to 66 | | 8 to 53 | | 5 to 66 | |
| **Disease duration category** | | | | | | | | | | | | | | |
| <15 | 171 | (47.9) | 338 | (47.9) | 338 | (47.7) | 676 | (47.8) | 727 | (47.0) | 144 | (46.0) | 1,042 | (47.0) |
| >=15 | 183 | (51.3) | 362 | (51.3) | 367 | (51.8) | 729 | (51.6) | 805 | (52.0) | 169 | (54.0) | 1,157 | (52.2) |
| Missing | 3 | (0.8) | 5 | (0.7) | 3 | (0.4) | 8 | (0.6) | 15 | (1.0) | 0 | (0.0) | 18 | (0.8) |
| **Baseline BSA involvement category** | | | | | | | | | | | | | | |
| <30% | 201 | (56.3) | 409 | (58.0) | 406 | (57.3) | 815 | (57.7) | 899 | (58.1) | 162 | (51.8) | 1,262 | (56.9) |
| >=30% | 154 | (43.1) | 296 | (42.0) | 297 | (41.9) | 593 | (42.0) | 643 | (41.6) | 148 | (47.3) | 945 | (42.6) |
| Missing | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 5 | (0.7) | 5 | (0.4) | 5 | (0.3) | 3 | (1.0) | 10 | (0.5) |
| **Baseline PASI category** | | | | | | | | | | | | | | |
| <20 | 233 | (65.3) | 439 | (62.3) | 444 | (62.7) | 883 | (62.5) | 967 | (62.5) | 186 | (59.4) | 1,386 | (62.5) |
| >=20 | 122 | (34.2) | 266 | (37.7) | 264 | (37.3) | 530 | (37.5) | 580 | (37.5) | 126 | (40.3) | 828 | (37.3) |
| Missing | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 3 | (0.1) |
| **Baseline PGA category** | | | | | | | | | | | | | | |
| <=3 | 237 | (66.4) | 476 | (67.5) | 472 | (66.7) | 948 | (67.1) | 1,025 | (66.3) | 200 | (63.9) | 1,462 | (65.9) |
| >=4 | 118 | (33.1) | 229 | (32.5) | 233 | (32.9) | 462 | (32.7) | 519 | (33.5) | 110 | (35.1) | 747 | (33.7) |
| Missing | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 3 | (0.4) | 3 | (0.2) | 3 | (0.2) | 3 | (1.0) | 8 | (0.4) |
| **Prior exp. to bio. therapy for psoriasis** | | | | | | | | | | | | | | |
| N | 289 | (81.0) | 580 | (82.3) | 580 | (81.9) | 1,160 | (82.1) | 1,265 | (81.8) | 276 | (88.2) | 1,830 | (82.5) |
| Y | 68 | (19.0) | 125 | (17.7) | 128 | (18.1) | 253 | (17.9) | 282 | (18.2) | 37 | (11.8) | 387 | (17.5) |
| **Number of Prior Biologics**** | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 311 | (87.1) | 617 | (87.5) | 620 | (87.6) | 1,237 | (87.5) | 1,348 | (87.1) | 291 | (93.0) | 1,950 | (88.0) |
| 1 | 37 | (10.4) | 69 | (9.8) | 64 | (9.0) | 133 | (9.4) | 148 | (9.6) | 21 | (6.7) | 206 | (9.3) |
| 2 | 8 | (2.2) | 15 | (2.1) | 17 | (2.4) | 32 | (2.3) | 39 | (2.5) | 1 | (0.3) | 48 | (2.2) |
| >2 | 1 | (0.3) | 4 | (0.6) | 7 | (1.0) | 11 | (0.8) | 12 | (0.8) | 0 | (0.0) | 13 | (0.6) |
| **TNF-a response among subjects previously treated for psoriasis** | | | | | | | | | | | | | | |

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | All MK-3222（5mg, 25mg, 100mg, 200mg） | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Y | 35 | (9.8) | 60 | (8.5) | 61 | (8.6) | 121 | (8.6) | 136 | (8.8) | 13 | (4.2) | 184 | (8.3) |
| N | 14 | (3.9) | 18 | (2.6) | 25 | (3.5) | 43 | (3.0) | 54 | (3.5) | 6 | (1.9) | 74 | (3.3) |
| Not Applicable | 308 | (86.3) | 627 | (88.9) | 622 | (87.9) | 1,249 | (88.4) | 1,357 | (87.7) | 294 | (93.9) | 1,959 | (88.4) |
| **Prior phototherapy** | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | 109 | (30.5) | 223 | (31.6) | 220 | (31.1) | 443 | (31.4) | 455 | (29.4) | 137 | (43.8) | 701 | (31.6) |
| N | 248 | (69.5) | 482 | (68.4) | 488 | (68.9) | 970 | (68.6) | 1,092 | (70.6) | 176 | (56.2) | 1,516 | (68.4) |
| **Prior Conventional systemic therapy** | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | 146 | (40.9) | 274 | (38.9) | 287 | (40.5) | 561 | (39.7) | 603 | (39.0) | 143 | (45.7) | 892 | (40.2) |
| N | 211 | (59.1) | 431 | (61.1) | 421 | (59.5) | 852 | (60.3) | 944 | (61.0) | 170 | (54.3) | 1,325 | (59.8) |

SD=Standard deviation.

Note: Treatment arms are based on the allocation at baseline. Re-randomization/re-allocation is not reflected in this table.

* Not reported: if ethnicity is not provided or available; Unknown: if ethnicity is not known, not observed, not recorded or refused.

** 133 subjects who had an entry of prior use of biologics for Psoriasis of 'Yes' did not have any previous biologics recorded in the eCRF; 13 subjects who had an entry of prior use of biologics for Psoriasis of 'No' recorded biologics medications.

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 7]

## 付録 2.7.3-11　第 III 相試験試験：無作為化した全被験者の特性

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 311 | | 616 | | 622 | | 1,238 | | 313 | | 1,862 | |
| **Gender** | | | | | | | | | | | | |
| M | 212 | (68.2) | 427 | (69.3) | 451 | (72.5) | 878 | (70.9) | 222 | (70.9) | 1,312 | (70.5) |
| F | 99 | (31.8) | 189 | (30.7) | 171 | (27.5) | 360 | (29.1) | 91 | (29.1) | 550 | (29.5) |
| **Age （years）** | | | | | | | | | | | | |
| <65 | 278 | (89.4) | 561 | (91.1) | 568 | (91.3) | 1,129 | (91.2) | 282 | (90.1) | 1,689 | (90.7) |
| >=65 | 32 | (10.3) | 55 | (8.9) | 54 | (8.7) | 109 | (8.8) | 31 | (9.9) | 172 | (9.2) |
| Unknown | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| Subjects with data | 310 | | 616 | | 622 | | 1238 | | 313 | | 1861 | |
| Mean | 47.1 | | 45.5 | | 45.8 | | 45.6 | | 45.8 | | 45.9 | |
| SD | 12.9 | | 13.4 | | 13.4 | | 13.4 | | 14.0 | | 13.4 | |
| Median | 47.0 | | 45.0 | | 46.0 | | 46.0 | | 48.0 | | 46.0 | |
| Range | 19 to 76 | | 18 to 82 | | 18 to 80 | | 18 to 82 | | 19 to 81 | | 18 to 82 | |
| **Race** | | | | | | | | | | | | |
| American Indian Or Alaska Native | 1 | (0.3) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) | 1 | (0.3) | 3 | (0.2) |
| Black Or African American | 7 | (2.3) | 19 | (3.1) | 16 | (2.6) | 35 | (2.8) | 8 | (2.6) | 50 | (2.7) |
| Native Hawaiian Or Other Pacific Islander | 1 | (0.3) | 2 | (0.3) | 2 | (0.3) | 4 | (0.3) | 0 | (0.0) | 5 | (0.3) |
| White | 245 | (78.8) | 496 | (80.5) | 493 | (79.3) | 989 | (79.9) | 289 | (92.3) | 1,523 | (81.8) |
| Asian | 45 | (14.5) | 79 | (12.8) | 97 | (15.6) | 176 | (14.2) | 10 | (3.2) | 231 | (12.4) |
| Multi-Racial | 7 | (2.3) | 15 | (2.4) | 8 | (1.3) | 23 | (1.9) | 3 | (1.0) | 33 | (1.8) |
| Missing | 5 | (1.6) | 4 | (0.6) | 6 | (1.0) | 10 | (0.8) | 2 | (0.6) | 17 | (0.9) |
| **Ethnicity*** | | | | | | | | | | | | |
| Hispanic Or Latino | 35 | (11.3) | 58 | (9.4) | 60 | (9.6) | 118 | (9.5) | 23 | (7.3) | 176 | (9.5) |
| Not Hispanic Or Latino | 270 | (86.8) | 548 | (89.0) | 553 | (88.9) | 1,101 | (88.9) | 281 | (89.8) | 1,652 | (88.7) |
| Not Reported | 1 | (0.3) | 3 | (0.5) | 3 | (0.5) | 6 | (0.5) | 5 | (1.6) | 12 | (0.6) |
| Unknown | 2 | (0.6) | 4 | (0.6) | 3 | (0.5) | 7 | (0.6) | 2 | (0.6) | 11 | (0.6) |
| Missing | 3 | (1.0) | 3 | (0.5) | 3 | (0.5) | 6 | (0.5) | 2 | (0.6) | 11 | (0.6) |
| **Weight （kg）** | | | | | | | | | | | | |

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 311 | | 616 | | 622 | | 1,238 | | 313 | | 1,862 | |
| Subjects with data | 310 | | 616 | | 622 | | 1238 | | 313 | | 1861 | |
| Mean | 88.1 | | 88.9 | | 88.6 | | 88.8 | | 88.0 | | 88.5 | |
| SD | 24.4 | | 23.0 | | 22.7 | | 22.8 | | 21.5 | | 22.9 | |
| Median | 85.7 | | 86.3 | | 86.0 | | 86.0 | | 85.7 | | 86.0 | |
| Range | 44 to 180 | | 41 to 195 | | 41 to 222 | | 41 to 222 | | 46 to 160 | | 41 to 222 | |
| **Height （cm）** | | | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 310 | | 614 | | 622 | | 1236 | | 313 | | 1859 | |
| Mean | 170.9 | | 172.1 | | 172.6 | | 172.3 | | 174.3 | | 172.4 | |
| SD | 10.3 | | 9.7 | | 10.4 | | 10.1 | | 9.8 | | 10.1 | |
| Median | 172.0 | | 172.7 | | 173.0 | | 172.7 | | 174.0 | | 172.7 | |
| Range | 130 to 197 | | 145 to 198 | | 118 to 197 | | 118 to 198 | | 148 to 211 | | 118 to 211 | |
| **BMI （kg/m2）** | | | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 310 | | 614 | | 622 | | 1236 | | 313 | | 1859 | |
| Mean | 30.1 | | 30.0 | | 29.8 | | 29.9 | | 28.9 | | 29.7 | |
| SD | 7.7 | | 7.1 | | 7.4 | | 7.3 | | 6.4 | | 7.2 | |
| Median | 28.4 | | 28.7 | | 28.5 | | 28.7 | | 27.6 | | 28.4 | |
| Range | 17 to 65 | | 16 to 66 | | 17 to 80 | | 16 to 80 | | 16 to 51 | | 16 to 80 | |
| **Psoriatic Arthritis** | | | | | | | | | | | | |
| N | 269 | (86.5) | 514 | (83.4) | 520 | (83.6) | 1,034 | (83.5) | 272 | (86.9) | 1,575 | (84.6) |
| Y | 42 | (13.5) | 102 | (16.6) | 102 | (16.4) | 204 | (16.5) | 41 | (13.1) | 287 | (15.4) |
| **Body Surface Area （%）** | | | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 309 | | 616 | | 617 | | 1233 | | 310 | | 1852 | |
| Mean | 30.4 | | 32.0 | | 31.4 | | 31.7 | | 31.6 | | 31.4 | |
| SD | 16.1 | | 18.1 | | 17.5 | | 17.8 | | 16.6 | | 17.3 | |
| Median | 27.0 | | 26.5 | | 26.0 | | 26.0 | | 28.0 | | 27.0 | |
| Range | 10 to 88 | | 10 to 97 | | 10 to 100 | | 10 to 100 | | 5 to 89 | | 5 to 100 | |
| **Baseline PASI score** | | | | | | | | | | | | |
| Subjects with data | 309 | | 616 | | 622 | | 1238 | | 312 | | 1859 | |
| Mean | 19.6 | | 20.2 | | 20.2 | | 20.2 | | 20.2 | | 20.1 | |
| SD | 7.3 | | 7.7 | | 8.0 | | 7.9 | | 7.4 | | 7.7 | |
| Median | 17.7 | | 17.9 | | 17.7 | | 17.7 | | 18.4 | | 17.8 | |
| Range | 12 to 56 | | 8 to 59 | | 5 to 66 | | 5 to 66 | | 8 to 53 | | 5 to 66 | |

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 311 | | 616 | | 622 | | 1,238 | | 313 | | 1,862 | |
| **Disease duration category** | | | | | | | | | | | | |
| <15 | 156 | (50.2) | 307 | (49.8) | 309 | (49.7) | 616 | (49.8) | 144 | (46.0) | 916 | (49.2) |
| >=15 | 154 | (49.5) | 309 | (50.2) | 313 | (50.3) | 622 | (50.2) | 169 | (54.0) | 945 | (50.8) |
| Missing | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| **Baseline BSA involvement category** | | | | | | | | | | | | |
| <30% | 170 | (54.7) | 345 | (56.0) | 348 | (55.9) | 693 | (56.0) | 162 | (51.8) | 1,025 | (55.0) |
| >=30% | 139 | (44.7) | 271 | (44.0) | 269 | (43.2) | 540 | (43.6) | 148 | (47.3) | 827 | (44.4) |
| Missing | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 5 | (0.8) | 5 | (0.4) | 3 | (1.0) | 10 | (0.5) |
| **Baseline PASI category** | | | | | | | | | | | | |
| <20 | 202 | (65.0) | 376 | (61.0) | 384 | (61.7) | 760 | (61.4) | 186 | (59.4) | 1,148 | (61.7) |
| >=20 | 107 | (34.4) | 240 | (39.0) | 238 | (38.3) | 478 | (38.6) | 126 | (40.3) | 711 | (38.2) |
| Missing | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | 3 | (0.2) |
| **Baseline PGA category** | | | | | | | | | | | | |
| <=3 | 209 | (67.2) | 414 | (67.2) | 409 | (65.8) | 823 | (66.5) | 200 | (63.9) | 1,232 | (66.2) |
| >=4 | 100 | (32.2) | 202 | (32.8) | 210 | (33.8) | 412 | (33.3) | 110 | (35.1) | 622 | (33.4) |
| Missing | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 3 | (0.5) | 3 | (0.2) | 3 | (1.0) | 8 | (0.4) |
| **Prior exp. to bio. therapy for psoriasis** | | | | | | | | | | | | |
| N | 256 | (82.3) | 506 | (82.1) | 513 | (82.5) | 1,019 | (82.3) | 276 | (88.2) | 1,551 | (83.3) |
| Y | 55 | (17.7) | 110 | (17.9) | 109 | (17.5) | 219 | (17.7) | 37 | (11.8) | 311 | (16.7) |
| **Number of Prior Biologics**** | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 274 | (88.1) | 537 | (87.2) | 549 | (88.3) | 1,086 | (87.7) | 291 | (93.0) | 1,651 | (88.7) |
| 1 | 30 | (9.6) | 63 | (10.2) | 53 | (8.5) | 116 | (9.4) | 21 | (6.7) | 167 | (9.0) |
| 2 | 7 | (2.3) | 13 | (2.1) | 14 | (2.3) | 27 | (2.2) | 1 | (0.3) | 35 | (1.9) |
| >2 | 0 | (0.0) | 3 | (0.5) | 6 | (1.0) | 9 | (0.7) | 0 | (0.0) | 9 | (0.5) |
| **TNF-a response among subjects previously treated for psoriasis** | | | | | | | | | | | | |
| Y | 27 | (8.7) | 49 | (8.0) | 55 | (8.8) | 104 | (8.4) | 13 | (4.2) | 144 | (7.7) |
| N | 10 | (3.2) | 14 | (2.3) | 16 | (2.6) | 30 | (2.4) | 6 | (1.9) | 46 | (2.5) |
| Not Applicable | 274 | (88.1) | 553 | (89.8) | 551 | (88.6) | 1,104 | (89.2) | 294 | (93.9) | 1,672 | (89.8) |

| | Placebo | | MK-3222 100mg | | MK-3222 200mg | | MK-3222 100/200 mg | | Etanercept 50mg | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 311 | | 616 | | 622 | | 1,238 | | 313 | | 1,862 | |
| **Prior phototherapy** | | | | | | | | | | | | |
| Y | 106 | (34.1) | 213 | (34.6) | 210 | (33.8) | 423 | (34.2) | 137 | (43.8) | 666 | (35.8) |
| N | 205 | (65.9) | 403 | (65.4) | 412 | (66.2) | 815 | (65.8) | 176 | (56.2) | 1,196 | (64.2) |
| **Prior Conventional systemic therapy** | | | | | | | | | | | | |
| Y | 126 | (40.5) | 237 | (38.5) | 259 | (41.6) | 496 | (40.1) | 143 | (45.7) | 765 | (41.1) |
| N | 185 | (59.5) | 379 | (61.5) | 363 | (58.4) | 742 | (59.9) | 170 | (54.3) | 1,097 | (58.9) |

SD=Standard deviation.

Note: Treatment arms are based on the allocation at baseline. Re-randomization/re-allocation is not reflected in this table.

* Not reported: if ethnicity is not provided or available; Unknown: if ethnicity is not known, not observed, not recorded or refused.

** 113 subjects who had an entry of prior use of biologics for Psoriasis of 'Yes' did not have any previous biologics recorded in the eCRF; 13 subjects who had an entry of prior use of biologics for Psoriasis of 'No' recorded biologics medications.

[Source: 5.3.5.3-10: Table 5.3.5.3.3-psoriasis: 8]

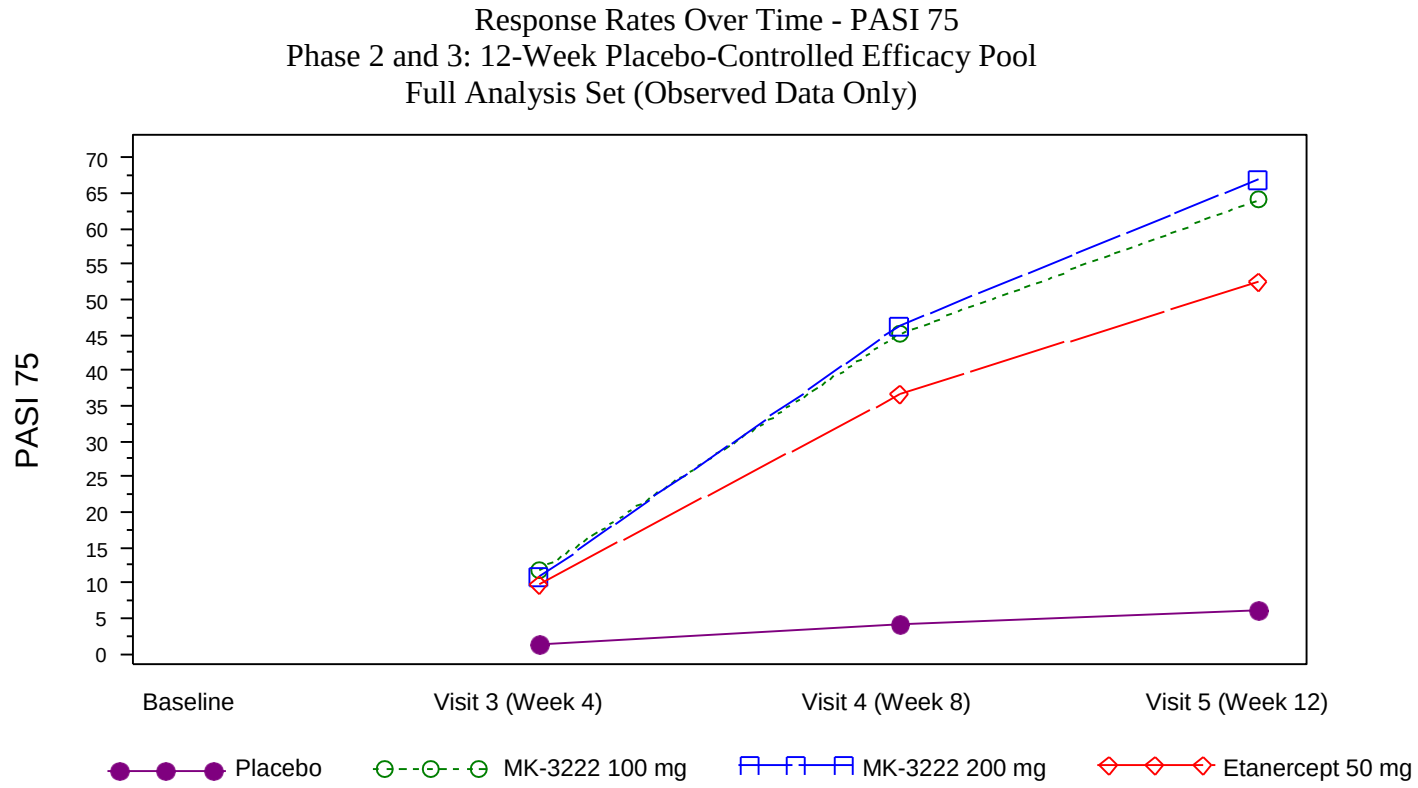
**付録 2.7.3-12　評価項目反応割合の推移（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，観察データのみ）**

| Treatment | N | PASI 75 | | PASI 90 | | PASI 100 | | PGA 'clear' or 'minimal' | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) | N | n | (%) |
| **Week 4** | | | | | | | | | | |
| Placebo | 347 | 4 | ( 1.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 346 | 8 | ( 2.3) |
| MK-3222 100 mg | 699 | 82 | ( 11.7) | 16 | ( 2.3) | 4 | ( 0.6) | 695 | 111 | ( 16.0) |
| MK-3222 200 mg | 696 | 75 | ( 10.8) | 14 | ( 2.0) | 5 | ( 0.7) | 692 | 119 | ( 17.2) |
| Etanercept 50 mg | 306 | 30 | ( 9.8) | 4 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 304 | 41 | ( 13.5) |
| **Week 8** | | | | | | | | | | |
| Placebo | 336 | 14 | ( 4.2) | 4 | ( 1.2) | 1 | ( 0.3) | 335 | 16 | ( 4.8) |
| MK-3222 100 mg | 690 | 311 | ( 45.1) | 136 | ( 19.7) | 45 | ( 6.5) | 688 | 325 | ( 47.2) |
| MK-3222 200 mg | 682 | 315 | ( 46.2) | 140 | ( 20.5) | 39 | ( 5.7) | 676 | 322 | ( 47.6) |
| Etanercept 50 mg | 298 | 109 | ( 36.6) | 40 | ( 13.4) | 9 | ( 3.0) | 295 | 114 | ( 38.6) |
| **Week 12** | | | | | | | | | | |
| Placebo | 329 | 20 | ( 6.1) | 7 | ( 2.1) | 2 | ( 0.6) | 329 | 20 | ( 6.1) |
| MK-3222 100 mg | 686 | 439 | ( 64.0) | 253 | ( 36.9) | 93 | ( 13.6) | 686 | 403 | ( 58.7) |
| MK-3222 200 mg | 685 | 459 | ( 67.0) | 262 | ( 38.2) | 91 | ( 13.3) | 680 | 425 | ( 62.5) |
| Etanercept 50 mg | 288 | 151 | ( 52.4) | 67 | ( 23.3) | 15 | ( 5.2) | 286 | 149 | ( 52.1) |

N=number of subjects with data at particular weeks; n=number of responders; （％） =100*n/N.

[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 38]

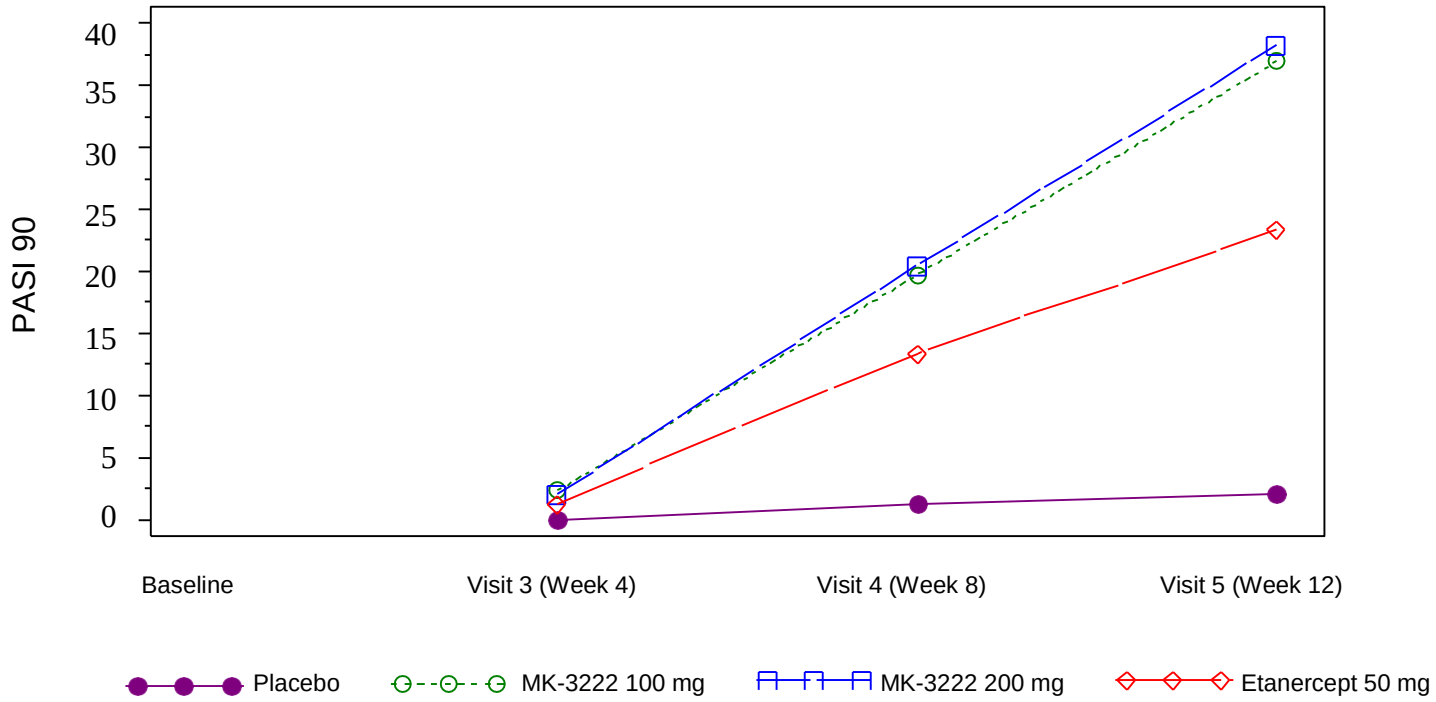
**付録 2.7.3-13　PASI 75 反応割合の推移（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，観察データのみ）**




[Source: 5.3.5.3-9: Figure 5.3.5.3.2-psoriasis: 11]

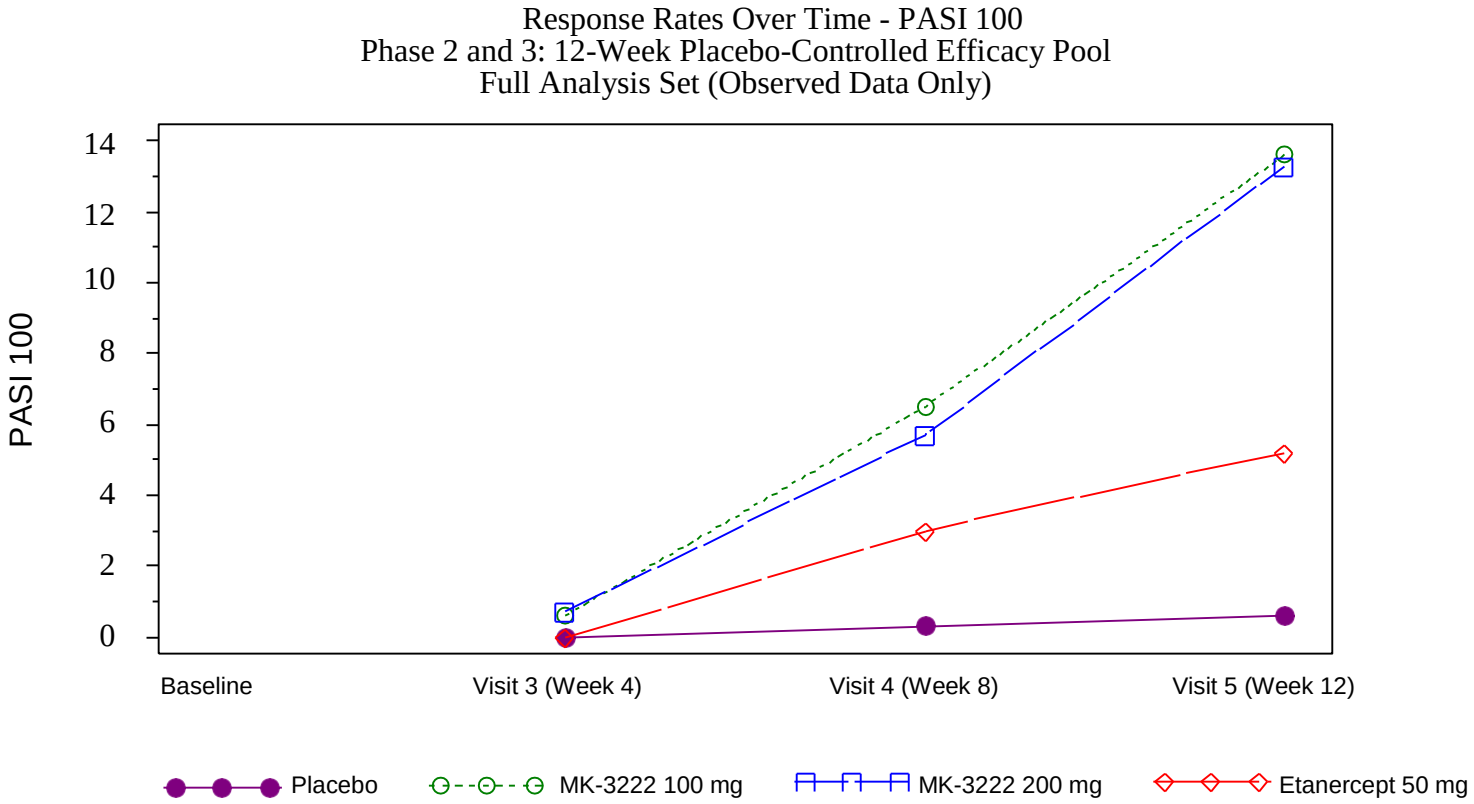
**付録 2.7.3-14　PASI 90 反応割合の推移（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，観察データのみ）**

Response Rates Over Time - PASI 90
Phase 2 and 3: 12-Week Placebo-Controlled Efficacy Pool
Full Analysis Set (Observed Data Only)




[Source: 5.3.5.3-9: Figure 5.3.5.3.2-psoriasis: 12]

**付録 2.7.3-15　PASI 100 反応割合の推移（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，観察データのみ）**




[Source: 5.3.5.3-9: Figure 5.3.5.3.2-psoriasis: 13]

**付録 2.7.3-16　12 週に PASI 75 を達成していた被験者の解析（第 IIb 相及び第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**

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

†based on Miettinen and Nurminen method stratified by trial, body weight （<=90kg, >90kg）, and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）.
N=number of subjects in the population; n=number of responders; （％）=100*n/N.
CI=Confidence interval; PASI=Psoriasis Area and Severity Index.
NR=Non responder imputation
[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 4]

**付録 2.7.3-17　12 週に PASI 75 を達成していた被験者の解析（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，worst-case scenario imputation 法）**

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | p-value | Estimate | 95% CI† |
| Placebo | 355 | 24 | ( 6.8) | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 705 | 439 | ( 62.3) | 55.3 | ( 50.6, 59.6) | <.0001 | 13.1 | ( 5.3, 20.7) |
| MK-3222 200 mg | 708 | 459 | ( 64.8) | 58.2 | ( 53.6, 62.3) | <.0001 | 17.4 | ( 9.7, 24.9) |
| Etanercept 50 mg | 313 | 151 | ( 48.2) | | | | | |

†based on Miettinen and Nurminen method stratified by trial, body weight （<=90kg, >90kg）, and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）.
N=number of subjects in the population; n=number of responders; （％）=100*n/N.
CI=Confidence interval; PASI=Psoriasis Area and Severity Index.
[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 8]

**付録 2.7.3-18　12 週に PASI 90 を達成していた被験者の解析（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | p-value | Estimate | 95% CI† |
| Placebo | 355 | 7 | ( 2.0) | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 705 | 253 | ( 35.9) | 33.8 | ( 29.7, 37.8) | <.0001 | 17.4 | ( 10.3, 24.4) |
| MK-3222 200 mg | 708 | 262 | ( 37.0) | 35.0 | ( 30.9, 38.9) | <.0001 | 15.2 | ( 8.3, 22.1) |
| Etanercept 50 mg | 313 | 67 | ( 21.4) | | | | | |

†based on Miettinen and Nurminen method stratified by trial, body weight （<=90kg, >90kg）, and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）.
N=number of subjects in the population; n=number of responders; （％）=100*n/N.
CI=Confidence interval; PASI=Psoriasis Area and Severity Index.
NR=Non responder imputation
[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 6

**付録 2.7.3-19　12 週に PASI 100 を達成していた被験者の解析（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | p-value | Estimate | 95% CI† |
| Placebo | 355 | 2 | ( 0.6) | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 705 | 93 | ( 13.2) | 12.6 | ( 9.8, 15.4) | <.0001 | 7.6 | ( 3.3, 12.3) |
| MK-3222 200 mg | 708 | 91 | ( 12.9) | 12.2 | ( 9.6, 15.0) | <.0001 | 7.0 | ( 2.8, 11.6) |
| Etanercept 50 mg | 313 | 15 | ( 4.8) | | | | | |

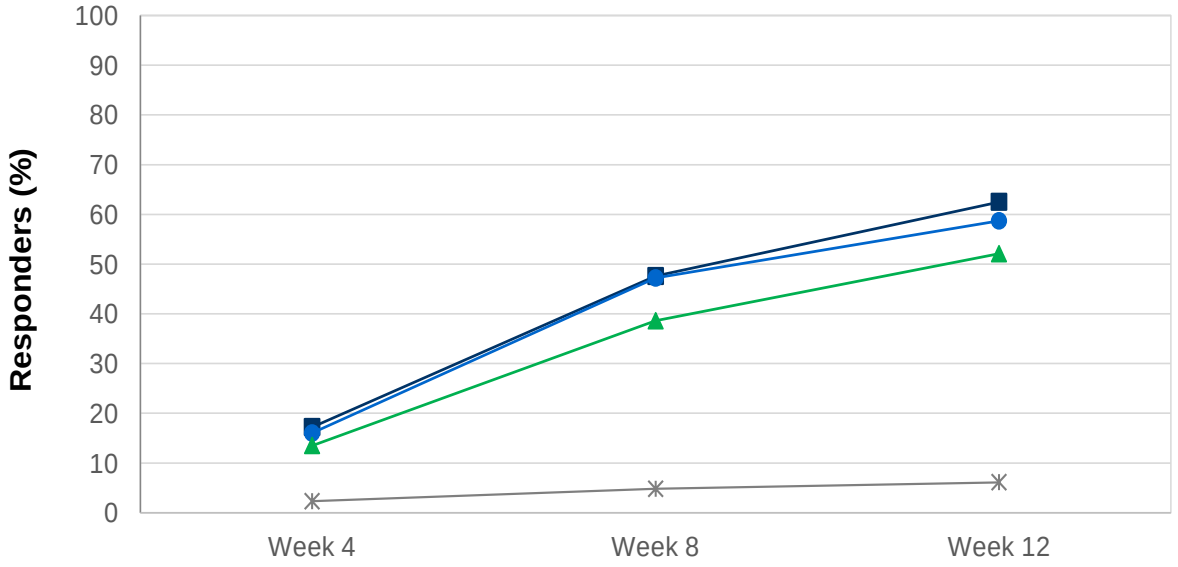
†based on Miettinen and Nurminen method stratified by trial, body weight （<=90kg, >90kg）, and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）.
N=number of subjects in the population; n=number of responders; （％）=100*n/N.
CI=Confidence interval; PASI=Psoriasis Area and Severity Index.
NR=Non responder imputation
[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 7]

**付録 2.7.3-20　12 週に PGA（0,1）を達成していた被験者の解析（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**

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

†based on Miettinen and Nurminen method stratified by trial, body weight （<=90kg, >90kg）, and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）.
N=number of subjects in the population; n=number of responders; （ % ） =100*n/N.
CI=Confidence interval; PGA=Physician Global Assessment.
NR=Non responder imputation
[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 5]

**付録 2.7.3-21　PGA（0,1）反応割合の推移（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，観察データのみ）**




| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Tildrakizumab 200mg | N= | 692 | 676 | 680 |
| Tildrakizumab 100mg | N= | 695 | 688 | 686 |
| Etanercept | N= | 304 | 295 | 286 |
| Placebo | N= | 346 | 335 | 329 |

[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 38]

**付録 2.7.3-22　評価項目反応割合の推移（第 III 相試験：28 週間の実薬投与による有効性のデータプール，FAS，観察データのみ）**

| | | PASI 75 | | PASI 90 | | PASI 100 | | PGA 'clear' or 'minimal' | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | N | n | (%) | n | (%) | n | (%) | N | n | (%) |
| **Week 4** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 610 | 72 | ( 11.8) | 14 | ( 2.3) | 4 | ( 0.7) | 606 | 94 | ( 15.5) |
| MK-3222 200 mg | 611 | 72 | ( 11.8) | 14 | ( 2.3) | 5 | ( 0.8) | 607 | 101 | ( 16.6) |
| Etanercept 50 mg | 306 | 30 | ( 9.8) | 4 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 304 | 41 | ( 13.5) |
| **Week 8** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 603 | 270 | ( 44.8) | 123 | ( 20.4) | 39 | ( 6.5) | 601 | 274 | ( 45.6) |
| MK-3222 200 mg | 599 | 264 | ( 44.1) | 122 | ( 20.4) | 33 | ( 5.5) | 593 | 271 | ( 45.7) |
| Etanercept 50 mg | 298 | 109 | ( 36.6) | 40 | ( 13.4) | 9 | ( 3.0) | 295 | 114 | ( 38.6) |
| **Week 12** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 598 | 385 | ( 64.4) | 226 | ( 37.8) | 81 | ( 13.5) | 598 | 347 | ( 58.0) |
| MK-3222 200 mg | 602 | 398 | ( 66.1) | 224 | ( 37.2) | 80 | ( 13.3) | 597 | 368 | ( 61.6) |
| Etanercept 50 mg | 288 | 151 | ( 52.4) | 67 | ( 23.3) | 15 | ( 5.2) | 286 | 149 | ( 52.1) |
| **Week 16** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 583 | 427 | ( 73.2) | 267 | ( 45.8) | 101 | ( 17.3) | 580 | 361 | ( 62.2) |
| MK-3222 200 mg | 593 | 443 | ( 74.7) | 290 | ( 48.9) | 127 | ( 21.4) | 586 | 375 | ( 64.0) |
| Etanercept 50 mg | 283 | 162 | ( 57.2) | 72 | ( 25.4) | 19 | ( 6.7) | 281 | 143 | ( 50.9) |
| **Week 28** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 575 | 445 | ( 77.4) | 308 | ( 53.6) | 133 | ( 23.1) | 575 | 378 | ( 65.7) |
| MK-3222 200 mg | 581 | 453 | ( 78.0) | 339 | ( 58.3) | 170 | ( 29.3) | 578 | 406 | ( 70.2) |
| Etanercept 50 mg | 277 | 155 | ( 56.0) | 85 | ( 30.7) | 31 | ( 11.2) | 274 | 131 | ( 47.8) |

N=number of subjects with data at particular weeks; n=number of responders; （％）=100*n/N.
[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 39]

**付録 2.7.3-23　評価項目反応割合の推移（第 III 相試験：部分レスポンダーで増量した被験者における有効性のデータプール，FAS，観察データのみ）**

| Treatment | N | PASI 75 | | PASI 90 | | PASI 100 | | PGA 'clear' or 'minimal' | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) | N | n | (%) |
| **Week 32** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to 100 mg | 39 | 18 | ( 46.2) | 6 | ( 15.4) | 4 | ( 10.3) | 39 | 14 | ( 35.9) |
| MK-3222 100 mg to 200 mg | 39 | 15 | ( 38.5) | 1 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) | 39 | 10 | ( 25.6) |
| **Week 36** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to 100 mg | 39 | 19 | ( 48.7) | 8 | ( 20.5) | 3 | ( 7.7) | 39 | 15 | ( 38.5) |
| MK-3222 100 mg to 200 mg | 39 | 16 | ( 41.0) | 3 | ( 7.7) | 1 | ( 2.6) | 39 | 14 | ( 35.9) |
| **Week 40** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to 100 mg | 39 | 24 | ( 61.5) | 11 | ( 28.2) | 3 | ( 7.7) | 39 | 18 | ( 46.2) |
| MK-3222 100 mg to 200 mg | 40 | 19 | ( 47.5) | 6 | ( 15.0) | 0 | ( 0.0) | 40 | 15 | ( 37.5) |
| **Week 52** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to 100 mg | 36 | 23 | ( 63.9) | 11 | ( 30.6) | 7 | ( 19.4) | 35 | 17 | ( 48.6) |
| MK-3222 100 mg to 200 mg | 38 | 24 | ( 63.2) | 6 | ( 15.8) | 2 | ( 5.3) | 38 | 14 | ( 36.8) |

N=number of subjects with data at particular weeks; n=number of responders; （％）=100*n/N.
[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 40]

**付録 2.7.3-24　52 週に PASI 75 を達成していた被験者の解析（第 III 相試験：部分レスポンダーで増量した被験者における有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**

| Treatment | N | n | (%) | Difference | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† |
| MK-3222 100 mg to 100 mg | 40 | 23 | ( 57.5) | | |
| MK-3222 100 mg to 200 mg | 40 | 24 | ( 60.0) | 5.115 | (-17.1, 26.7) |

†based on Miettinen and Nurminen method stratified by trial, body weight （<=90kg, >90kg）, and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）.
N=number of subjects in the population; n=number of responders; （ % ）=100*n/N.
CI=Confidence interval; PASI=Psoriasis Area and Severity Index
NR=Non responder imputation
[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 15]

**付録 2.7.3-25　52 週に PASI 90 を達成していた被験者の解析（第 III 相試験：部分レスポンダーで増量した被験者における有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**

| Treatment | N | n | (%) | Difference | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† |
| MK-3222 100 mg to 100 mg | 40 | 11 | ( 27.5) | | |
| MK-3222 100 mg to 200 mg | 40 | 6 | ( 15.0) | -10.96 | (-29.8, 7.9) |

†based on Miettinen and Nurminen method stratified by trial, body weight （<=90kg, >90kg）, and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）.
N=number of subjects in the population; n=number of responders; （ % ）=100*n/N.
CI=Confidence interval; PASI=Psoriasis Area and Severity Index.
NR=Non responder imputation
[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 17]

**付録 2.7.3-26　52 週に PASI 100 を達成していた被験者の解析（第 III 相試験：部分レスポンダーで増量した被験者における有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**

| Treatment | N | n | (%) | Difference | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† |
| MK-3222 100 mg to 100 mg | 40 | 7 | ( 17.5) | | |
| MK-3222 100 mg to 200 mg | 40 | 2 | ( 5.0) | -11.98 | (-28.8, 3.0) |

†based on Miettinen and Nurminen method stratified by trial, body weight （<=90kg, >90kg）, and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）.
N=number of subjects in the population; n=number of responders; （ % ） =100*n/N.
CI=Confidence interval; PASI=Psoriasis Area and Severity Index.
NR=Non responder imputation
[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 18]

**付録 2.7.3-27　52 週に PGA（0,1）を達成していた被験者の解析（第 III 相試験：PASI 部分レスポンダーで増量した被験者における有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**

| Treatment | N | n | (%) | Difference | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† |
| MK-3222 100 mg to 100 mg | 40 | 17 | ( 42.5) | | |
| MK-3222 100 mg to 200 mg | 40 | 14 | ( 35.0) | -7.064 | (-28.5, 15.2) |

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

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

CI=Confidence interval; PGA=Physician Global Assessment.

NR=Non responder imputation

[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 16]

**付録 2.7.3-28　第 III 相試験（P010，P011）の 40 週，52 週の DLQI（0,1）反応割合：Part 1 で MK-3222 100 mg 又は 200 mg に無作為化し，28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）**

| | P010 | | | | | | P011 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | N | DLQI score of 0 or 1 n | (%) | DLQI score of 1 n | (%) | DLQI score of 0 n | (%) | N | DLQI score of 0 or 1 n | (%) | DLQI score of 1 n | (%) | DLQI score of 0 n | (%) |
| **Week 40** | | | | | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to Placebo | 107 | 44 | (41.1) | 23 | (21.5) | 21 | (19.6) | NA | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 115 | 80 | (69.6) | 25 | (21.7) | 55 | (47.8) | 212 | 151 | (71.2) | 57 | (26.9) | 94 | (44.3) |
| Placebo Relapse to MK-3222 100 mg | 3 | 0 | | 0 | | 0 | | NA | | | | | | |
| MK-3222 200 mg to Placebo | 114 | 68 | (59.6) | 24 | (21.1) | 44 | (38.6) | NA | | | | | | |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 100 mg | NA | | | | | | | 108 | 74 | (68.5) | 18 | (16.7) | 56 | (51.9) |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 118 | 78 | (66.1) | 22 | (18.6) | 56 | (47.5) | 108 | 78 | (72.2) | 23 | (21.3) | 55 | (50.9) |
| Placebo Relapse to MK-3222 200 mg | 3 | 0 | | 0 | | 0 | | NA | | | | | | |
| **Week 52** | | | | | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to Placebo | 83 | 22 | (26.5) | 12 | (14.5) | 10 | (12.0) | NA | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 113 | 72 | (63.7) | 27 | (23.9) | 45 | (39.8) | 205 | 141 | (68.8) | 50 | (24.4) | 91 | (44.4) |
| Placebo Relapse to MK-3222 100 mg | 26 | 12 | (46.2) | 6 | (23.1) | 6 | (23.1) | NA | | | | | | |
| MK-3222 200 mg to Placebo | 98 | 36 | (36.7) | 11 | (11.2) | 25 | (25.5) | | | | | | | |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 100 mg | NA | | | | | | | 105 | 75 | (71.4) | 24 | (22.9) | 51 | (48.6) |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 116 | 85 | (73.3) | 28 | (24.1) | 57 | (49.1) | 105 | 76 | (72.4) | 15 | (14.3) | 61 | (58.1) |
| Placebo Relapse to MK-3222 200 mg | 17 | 7 | (41.2) | 2 | (11.8) | 5 | (29.4) | | | | | | | |

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

n=the number of responders at the visit.　NA=not applicable. No imputation of missing data.

[Source: : 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 20]

**付録 2.7.3-29　第 III 相試験（P010 と P011），40 週と 52 週の DLQI（0,1）反応割合：Part 1 で MK-3222 100 mg 又は 200 mg に無作為化し PASI 部分レスポンダーであった被験者（FAS）**

| | P010 | | | | | | P011 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | N | DLQI score of 0 or 1 | | DLQI score of 1 | | DLQI score of 0 | | N | DLQI score of 0 or 1 | | DLQI score of 1 | | DLQI score of 0 | |
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 40** | | | | | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 19 | 7 | (36.8) | 5 | (26.3) | 2 | (10.5) | 21 | 4 | (19.0) | 1 | (4.8) | 3 | (14.3) |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 200 mg | 19 | 4 | (21.1) | 4 | (21.1) | 0 | | 21 | 2 | (9.5) | 1 | (4.8) | 1 | (4.8) |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 40 | 15 | (37.5) | 11 | (27.5) | 4 | (10.0) | 60 | 25 | (41.7) | 11 | (18.3) | 14 | (23.3) |
| **Week 52** | | | | | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 18 | 5 | (27.8) | 3 | (16.7) | 2 | (11.1) | 19 | 8 | (42.1) | 1 | (5.3) | 7 | (36.8) |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 200 mg | 19 | 6 | (31.6) | 4 | (21.1) | 2 | (10.5) | 19 | 2 | (10.5) | 1 | (5.3) | 1 | (5.3) |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 39 | 16 | (41.0) | 13 | (33.3) | 3 | (7.7) | 60 | 24 | (40.0) | 12 | (20.0) | 12 | (20.0) |

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

n=the number of responders at the visit.

No imputation of missing data.

[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 21]

**付録 2.7.3-30　第 III 相試験（P010，P011），40 週と 52 週の DLQI（0,1）反応割合：Part 1 でプラセボに無作為化した被験者（FAS）**

| Treatment | P010 | | | | | | P011 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | DLQI score of 0 or 1 | | DLQI score of 1 | | DLQI score of 0 | N | DLQI score of 0 or 1 | | DLQI score of 1 | | DLQI score of 0 | |
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 40** | | | | | | | | | | | | | |
| Placebo to MK-3222 100 mg | 67 | 41 | (61.2) | 14 | (20.9) | 27 | (40.3) | 66 | 34 | (51.5) | 10 | (15.2) | 24 | (36.4) |
| Placebo to MK-3222 200 mg | 60 | 45 | (75.0) | 21 | (35.0) | 24 | (40.0) | 69 | 35 | (50.7) | 11 | (15.9) | 24 | (34.8) |
| **Week 52** | | | | | | | | | | | | | | |
| Placebo to MK-3222 100 mg | 64 | 47 | (73.4) | 18 | (28.1) | 29 | (45.3) | 64 | 37 | (57.8) | 9 | (14.1) | 28 | (43.8) |
| Placebo to MK-3222 200 mg | 58 | 44 | (75.9) | 17 | (29.3) | 27 | (46.6) | 65 | 39 | (60.0) | 13 | (20.0) | 26 | (40.0) |

N=Number of randomized subjects who received at least one dose of trial medication in study part and with valid value at the time point for endpoint.
n=the number of responders at the visit.
No imputation of missing data.

[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 22]

**付録 2.7.3-31　第 III 相試験（P010，P011），12 週と 28 週（Par 1 と 2）で DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合（FAS）**

| Treatment | P010 | | | P011 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | DLQI score <5 | | N | DLQI score <5 | |
| | | n | (%) | | n | (%) |
| **Week 12** | | | | | | |
| Placebo | 150 | 36 | (24.0) | 150 | 29 | (19.3) |
| MK-3222 100 mg | 304 | 215 | (70.7) | 296 | 197 | (66.6) |
| MK-3222 200 mg | 299 | 213 | (71.2) | 306 | 233 | (76.1) |
| Etanercept | NA | | | 304 | 188 | (61.8) |
| **Week 28** | | | | | | |
| Placebo to MK-3222 100 mg | 71 | 57 | (80.3) | 68 | 43 | (63.2) |
| Placebo to MK-3222 200 mg | 68 | 58 | (85.3) | 69 | 52 | (75.4) |
| MK-3222 100 mg | 290 | 220 | (75.9) | 290 | 221 | (76.2) |
| MK-3222 200 mg | 289 | 234 | (81.0) | 297 | 252 | (84.8) |
| Etanercept | NA | | | 282 | 173 | (61.3) |

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

n is the number of responders at the visit.

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

No imputation of missing data.

[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 23]

**付録 2.7.3-32　第 III 相試験（P010，P011），40 週と 52 週で DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合：Part 1 で MK-3222 100 mg 又は 200 mg に無作為化し PASI 75 レスポンダーであった被験者（FAS）**

| Treatment | P010 | | P011 | |
|---|---|---|---|---|
| | N | DLQI score <5<br>n （%） | N | DLQI score <5<br>n （%） |
| **Week 40** | | | | |
| MK-3222 100 mg to Placebo | 107 | 75 （70.1） | NA | |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 115 | 101 （87.8） | 212 | 190 （89.6） |
| Placebo Relapse to MK-3222 100 mg | 3 | 1 （33.3） | NA | |
| MK-3222 200 mg to Placebo | 114 | 91 （79.8） | NA | |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 100 mg | NA | | 108 | 96 （88.9） |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 118 | 102 （86.4） | 108 | 103 （95.4） |
| Placebo Relapse to MK-3222 200 mg | 3 | 2 （66.7） | NA | |
| **Week 52** | | | | |
| MK-3222 100 mg to Placebo | 83 | 45 （54.2） | NA | |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 113 | 93 （82.3） | 205 | 178 （86.8） |
| Placebo Relapse to MK-3222 100 mg | 26 | 20 （76.9） | NA | |
| MK-3222 200 mg to Placebo | 98 | 63 （64.3） | NA | |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 100 mg | NA | | 105 | 91 （86.7） |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 116 | 103 （88.8） | 105 | 96 （91.4） |
| Placebo Relapse to MK-3222 200 mg | 17 | 10 （58.8） | NA | |

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

n=the number of responders at the visit.

NA=not applicable.

No imputation of missing data.

[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 24]

**付録 2.7.3-33　第 III 相試験（P010，P011），40 週と 52 週（Part 3）で DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合：MK-3222 100 mg 又は 200 mg に無作為化し PASI 部分レスポンダーであった被験者（FAS）**

| Treatment | P010 | | P011 | |
|---|---|---|---|---|
| | N | DLQI score <5<br>n （%） | N | DLQI score <5<br>n （%） |
| **Week 40** | | | | |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 19 | 15 （78.9） | 21 | 13 （61.9） |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 200 mg | 19 | 10 （52.6） | 21 | 11 （52.4） |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 40 | 23 （57.5） | 60 | 42 （70.0） |
| **Week 52** | | | | |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 100 mg | 18 | 14 （77.8） | 21 | 11 （57.9） |
| MK-3222 100 mg to MK-3222 200 mg | 19 | 12 （63.2） | 21 | 11 （57.9） |
| MK-3222 200 mg to MK-3222 200 mg | 39 | 22 （56.4） | 60 | 43 （71.7） |

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

n=the number of responders at the visit.

No imputation of missing data.

[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 25]

**付録 2.7.3-34　第 III 相試験（P010，P011），40 週と 52 週（Part 3）で DLQI スコア 5 未満であった被験者の割合：Part 1 でプラセボに無作為化した被験者（FAS）**

| Treatment | P010 | | P011 | |
|---|---|---|---|---|
| | N | DLQI score <5 n （%） | N | DLQI score <5 n （%） |
| **Week 40** | | | | |
| Placebo to MK-3222 100 mg | 67 | 57 （85.1） | 66 | 52 （78.8） |
| Placebo to MK-3222 200 mg | 60 | 56 （93.3） | 69 | 54 （78.3） |
| **Week 52** | | | | |
| Placebo to MK-3222 100 mg | 64 | 58 （90.6） | 64 | 50 （78.1） |
| Placebo to MK-3222 200 mg | 58 | 53 （91.4） | 65 | 56 （86.2） |

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

n is the number of responders at the visit.

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

No imputation of missing data.

[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 26]

**付録 2.7.3-35　12 週に PASI 75 を達成していた被験者の解析，部分集団別（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| **Body weight: <=90 kg** | | | | | | | |
| Placebo | 211 | 14 | (6.6) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 416 | 285 | (68.5) | 61.6 | ( 55.6, 66.9) | 20.4 | ( 10.3, 30.1) |
| MK-3222 200 mg | 415 | 291 | (70.1) | 63.4 | ( 57.4, 68.6) | 21.1 | ( 11.1, 30.8) |
| Etanercept 50 mg | 180 | 90 | (50.0) | | | | |
| **Body weight: > 90 kg** | | | | | | | |
| Placebo | 144 | 6 | (4.2) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 289 | 154 | (53.3) | 48.8 | ( 41.8, 55.2) | 3.1 | ( -8.9, 15.0) |
| MK-3222 200 mg | 293 | 168 | (57.3) | 53.3 | ( 46.3, 59.5) | 12.3 | ( 0.3, 24.0) |
| Etanercept 50 mg | 133 | 61 | (45.9) | | | | |
| **Prior exposure to biologic therapy for psoriasis: Yes** | | | | | | | |
| Placebo | 67 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 125 | 70 | (56.0) | 55.0 | ( 45.1, 64.0) | 18.9 | ( -3.0, 39.0) |
| MK-3222 200 mg | 128 | 75 | (58.6) | 58.8 | ( 49.5, 67.1) | 11.8 | (-10.8, 33.2) |
| Etanercept 50 mg | 37 | 17 | (45.9) | | | | |
| **Prior exposure to biologic therapy for psoriasis: No** | | | | | | | |
| Placebo | 288 | 20 | (6.9) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 580 | 369 | (63.6) | 56.7 | ( 51.5, 61.4) | 12.2 | ( 3.9, 20.4) |
| MK-3222 200 mg | 580 | 384 | (66.2) | 59.4 | ( 54.2, 64.0) | 18.1 | ( 10.0, 26.1) |
| Etanercept 50 mg | 276 | 134 | (48.6) | | | | |
| **Age: < 65 years** | | | | | | | |
| Placebo | 319 | 17 | (5.3) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 644 | 404 | (62.7) | 57.3 | ( 52.5, 61.7) | 13.6 | ( 5.5, 21.6) |
| MK-3222 200 mg | 650 | 423 | (65.1) | 59.8 | ( 55.1, 64.1) | 16.7 | ( 8.7, 24.6) |
| Etanercept 50 mg | 282 | 138 | (48.9) | | | | |
| **Age: >=65 years** | | | | | | | |
| Placebo | 36 | 3 | (8.3) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 61 | 35 | (57.4) | 50.2 | ( 31.5, 65.3) | 4.7 | (-20.8, 30.0) |
| MK-3222 200 mg | 58 | 36 | (62.1) | 53.9 | ( 35.5, 68.4) | 22.7 | ( -4.9, 47.1) |
| Etanercept 50 mg | 31 | 13 | (41.9) | | | | |
| **Gender: Female** | | | | | | | |
| Placebo | 106 | 7 | (6.6) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 202 | 154 | (76.2) | 69.1 | ( 60.3, 76.1) | 21.3 | ( 6.9, 34.9) |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| MK-3222 200 mg | 192 | 128 | (66.7) | 59.2 | ( 49.8, 67.1) | 12.1 | ( -2.3, 26.1) |
| Etanercept 50 mg | 91 | 45 | (49.5) | | | | |
| **Gender: Male** | | | | | | | |
| Placebo | 249 | 13 | (5.2) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 503 | 285 | (56.7) | 51.1 | ( 45.6, 56.2) | 10.0 | ( 0.7, 19.0) |
| MK-3222 200 mg | 516 | 331 | (64.1) | 59.1 | ( 53.7, 63.9) | 19.2 | ( 10.0, 27.9) |
| Etanercept 50 mg | 222 | 106 | (47.7) | | | | |
| **Race: Asian** | | | | | | | |
| Placebo | 56 | 2 | (3.6) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 93 | 51 | (54.8) | 51.1 | ( 37.8, 62.2) | -29.3 | (-67.2, 18.4) |
| MK-3222 200 mg | 109 | 59 | (54.1) | 53.2 | ( 40.5, 63.6) | -19.4 | (-56.7, 21.9) |
| Etanercept 50 mg | 10 | 6 | (60.0) | | | | |
| **Race: White** | | | | | | | |
| Placebo | 278 | 18 | (6.5) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 569 | 354 | (62.2) | 55.5 | ( 50.2, 60.4) | 13.0 | ( 4.9, 21.0) |
| MK-3222 200 mg | 566 | 377 | (66.6) | 60.2 | ( 55.0, 64.9) | 19.6 | ( 11.6, 27.4) |
| Etanercept 50 mg | 289 | 138 | (47.8) | | | | |
| **Race: Black/African American** | | | | | | | |
| Placebo | 7 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 21 | 18 | (85.7) | 81.6 | ( 31.5, 96.8) | 53.3 | ( -4.3, 84.5) |
| MK-3222 200 mg | 16 | 9 | (56.3) | 62.5 | ( 2.8, 84.8) | -1.9 | (-47.4, 46.4) |
| Etanercept 50 mg | 8 | 3 | (37.5) | | | | |
| **Race: Other race** | | | | | | | |
| Placebo | 9 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 18 | 13 | (72.2) | 81.0 | ( 39.3, 95.7) | 30.0 | (-36.8, 79.7) |
| MK-3222 200 mg | 11 | 8 | (72.7) | 68.8 | ( 5.6, 92.4) | -16.7 | (-78.7, 60.2) |
| Etanercept 50 mg | 4 | 2 | (50.0) | | | | |
| **Region: North America** | | | | | | | |
| Placebo | 74 | 4 | (5.4) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 144 | 88 | (61.1) | 54.5 | ( 43.5, 63.7) | 6.1 | ( -6.7, 18.6) |
| MK-3222 200 mg | 148 | 90 | (60.8) | 55.3 | ( 44.6, 64.0) | 6.9 | ( -6.0, 19.7) |
| Etanercept 50 mg | 113 | 60 | (53.1) | | | | |
| **Region: Europe** | | | | | | | |
| Placebo | 120 | 7 | (5.8) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 241 | 148 | (61.4) | 55.1 | ( 46.5, 62.3) | 17.2 | ( 7.5, 26.6) |
| MK-3222 200 mg | 242 | 170 | (70.2) | 64.3 | ( 56.2, 70.9) | 23.3 | ( 13.8, 32.4) |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| Etanercept 50 mg | 200 | 91 | (45.5) | | | | |
| **Region: Rest of World** | | | | | | | |
| Placebo | 161 | 9 | (5.6) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 320 | 203 | (63.4) | 57.9 | ( 51.0, 64.0) | | |
| MK-3222 200 mg | 318 | 199 | (62.6) | 57.0 | ( 50.1, 63.1) | | |
| **Failure of at least one traditional systemic therapy: Yes** | | | | | | | |
| Placebo | 139 | 6 | (4.3) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 268 | 160 | (59.7) | 55.0 | ( 47.4, 61.6) | 14.5 | ( 4.6, 24.0) |
| MK-3222 200 mg | 286 | 180 | (62.9) | 58.6 | ( 51.6, 64.8) | 17.2 | ( 7.4, 26.8) |
| Etanercept 50 mg | 195 | 87 | (44.6) | | | | |
| **Failure of at least one traditional systemic therapy: No** | | | | | | | |
| Placebo | 129 | 6 | (4.7) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 257 | 162 | (63.0) | 58.0 | ( 50.2, 64.8) | 11.4 | ( -1.2, 23.6) |
| MK-3222 200 mg | 254 | 169 | (66.5) | 61.9 | ( 54.1, 68.5) | 17.3 | ( 5.0, 29.2) |
| Etanercept 50 mg | 118 | 64 | (54.2) | | | | |
| **TNF antagonist resp. among subj. previously treated for psoriasis: Yes** | | | | | | | |
| Placebo | 35 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 60 | 35 | (58.3) | 58.3 | ( 43.0, 70.3) | 5.6 | (-32.0, 42.8) |
| MK-3222 200 mg | 61 | 33 | (54.1) | 56.1 | ( 41.9, 68.8) | 22.7 | (-20.8, 58.0) |
| Etanercept 50 mg | 13 | 5 | (38.5) | | | | |
| **TNF antagonist resp. among subj. previously treated for psoriasis: No** | | | | | | | |
| Placebo | 13 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 18 | 8 | (44.4) | 46.9 | ( 12.7, 72.4) | 50.0 | (-26.1, 88.4) |
| MK-3222 200 mg | 25 | 14 | (56.0) | 59.3 | ( 29.4, 78.8) | -20.0 | (-65.1, 56.3) |
| Etanercept 50 mg | 6 | 2 | (33.3) | | | | |
| **Psoriatic Arthritis: Yes** | | | | | | | |
| Placebo | 53 | 3 | (5.7) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 118 | 66 | (55.9) | 47.6 | ( 33.7, 58.4) | 16.3 | ( -4.4, 35.5) |
| MK-3222 200 mg | 117 | 70 | (59.8) | 55.8 | ( 42.7, 65.9) | 18.8 | ( -2.9, 38.7) |
| Etanercept 50 mg | 41 | 20 | (48.8) | | | | |
| **Psoriatic Arthritis: No** | | | | | | | |
| Placebo | 302 | 17 | (5.6) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 587 | 373 | (63.5) | 57.6 | ( 52.5, 62.2) | 12.8 | ( 4.4, 21.1) |
| MK-3222 200 mg | 591 | 389 | (65.8) | 60.1 | ( 55.1, 64.6) | 17.3 | ( 9.1, 25.4) |
| Etanercept 50 mg | 272 | 131 | (48.2) | | | | |
| **Disease duration category （< 15 years）** | | | | | | | |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| Placebo | 171 | 10 | (5.8) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 338 | 212 | (62.7) | 56.7 | ( 50.0, 62.7) | 20.6 | ( 9.2, 31.5) |
| MK-3222 200 mg | 338 | 219 | (64.8) | 58.8 | ( 52.1, 64.7) | 21.1 | ( 9.8, 31.9) |
| Etanercept 50 mg | 144 | 62 | (43.1) | | | | |
| **Disease duration category （>=15 years）** | | | | | | | |
| Placebo | 182 | 10 | (5.5) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 362 | 225 | (62.2) | 56.1 | ( 49.4, 61.9) | 6.3 | ( -4.4, 16.8) |
| MK-3222 200 mg | 367 | 239 | (65.1) | 59.6 | ( 53.0, 65.3) | 14.5 | ( 3.9, 24.8) |
| Etanercept 50 mg | 169 | 89 | (52.7) | | | | |
| **Baseline BSA involvement （< 30%）** | | | | | | | |
| Placebo | 200 | 10 | (5.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 409 | 270 | (66.0) | 59.8 | ( 53.5, 65.2) | 19.8 | ( 8.9, 30.3) |
| MK-3222 200 mg | 406 | 262 | (64.5) | 58.9 | ( 52.7, 64.3) | 18.1 | ( 7.4, 28.3) |
| Etanercept 50 mg | 162 | 77 | (47.5) | | | | |
| **Baseline BSA involvement （>=30%）** | | | | | | | |
| Placebo | 154 | 10 | (6.5) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 296 | 169 | (57.1) | 52.6 | ( 45.3, 59.2) | 6.1 | ( -5.0, 17.0) |
| MK-3222 200 mg | 297 | 193 | (65.0) | 59.0 | ( 51.7, 65.4) | 16.2 | ( 4.8, 27.1) |
| Etanercept 50 mg | 148 | 74 | (50.0) | | | | |
| **Baseline PASI category （< 20）** | | | | | | | |
| Placebo | 232 | 10 | (4.3) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 439 | 290 | (66.1) | 61.1 | ( 55.4, 66.2) | 18.6 | ( 8.5, 28.2) |
| MK-3222 200 mg | 444 | 293 | (66.0) | 61.3 | ( 55.7, 66.2) | 19.4 | ( 9.6, 28.9) |
| Etanercept 50 mg | 186 | 88 | (47.3) | | | | |
| **Baseline PASI category （>=20）** | | | | | | | |
| Placebo | 122 | 10 | (8.2) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 266 | 149 | (56.0) | 49.4 | ( 41.0, 56.8) | 3.8 | ( -8.4, 16.0) |
| MK-3222 200 mg | 264 | 166 | (62.9) | 55.5 | ( 47.1, 62.7) | 13.3 | ( 0.7, 25.6) |
| Etanercept 50 mg | 126 | 63 | (50.0) | | | | |
| **Baseline PGA category （<=3）** | | | | | | | |
| Placebo | 236 | 13 | (5.5) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 476 | 312 | (65.5) | 60.6 | ( 55.0, 65.5) | 11.4 | ( 1.9, 20.8) |
| MK-3222 200 mg | 472 | 315 | (66.7) | 61.3 | ( 55.7, 66.2) | 15.0 | ( 5.4, 24.2) |
| Etanercept 50 mg | 200 | 103 | (51.5) | | | | |
| **Baseline PGA category （>=4）** | | | | | | | |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| Placebo | 118 | 7 | (5.9) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 229 | 127 | (55.5) | 49.5 | ( 40.9, 57.1) | 15.5 | ( 1.9, 28.5) |
| MK-3222 200 mg | 233 | 141 | (60.5) | 54.5 | ( 46.0, 61.8) | 21.0 | ( 7.6, 33.7) |
| Etanercept 50 mg | 110 | 47 | (42.7) | | | | |
| **Anti-Drug Antibody （Positive）[a]** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 30 | 18 | (60.0) | | | | |
| MK-3222 200 mg | 29 | 20 | (69.0) | | | | |
| **Anti-Drug Antibody （Negative）[b]** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 632 | 396 | (62.7) | | | | |
| MK-3222 200 mg | 629 | 409 | (65.0) | | | | |

†based on Miettinen and Nurminen method stratified by trial, body weight （<=90kg, >90kg）, and prior exposure to biologic therapy for psoriasis （yes/no）.
N=number of subjects in the population; n=number of responders; （％）=100*n/N.
CI=Confidence interval;
NR=Non responder imputation
[a]: Positive anti-drug antibody status means treatment emergent positive.
[b]:Negative anti-drug antibody status means negative and inconclusive.
[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 33]

**付録 2.7.3-36　12 週に PGA（0,1）を達成していた被験者の解析，部分集団別**
**（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| **Body weight: <=90 kg** | | | | | | | |
| Placebo | 211 | 14 | (6.6) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 416 | 261 | (62.7) | 56.0 | ( 49.8, 61.4) | 5.8 | ( -4.5, 15.9) |
| MK-3222 200 mg | 415 | 267 | (64.3) | 57.6 | ( 51.5, 63.0) | 9.5 | ( -0.7, 19.4) |
| Etanercept 50 mg | 180 | 99 | (55.0) | | | | |
| **Body weight: > 90 kg** | | | | | | | |
| Placebo | 144 | 6 | (4.2) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 289 | 142 | (49.1) | 44.6 | ( 37.5, 51.1) | 9.3 | ( -2.6, 20.9) |
| MK-3222 200 mg | 293 | 158 | (53.9) | 49.7 | ( 42.7, 56.0) | 14.6 | ( 2.7, 26.1) |
| Etanercept 50 mg | 133 | 50 | (37.6) | | | | |
| **Prior exposure to biologic therapy for psoriasis: Yes** | | | | | | | |
| Placebo | 67 | 2 | (3.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 125 | 62 | (49.6) | 46.2 | ( 35.4, 55.9) | 14.4 | ( -6.7, 34.4) |
| MK-3222 200 mg | 128 | 64 | (50.0) | 47.0 | ( 36.7, 56.2) | 9.2 | (-12.8, 30.4) |
| Etanercept 50 mg | 37 | 14 | (37.8) | | | | |
| **Prior exposure to biologic therapy for psoriasis: No** | | | | | | | |
| Placebo | 288 | 18 | (6.3) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 580 | 341 | (58.8) | 52.5 | ( 47.3, 57.2) | 6.3 | ( -2.1, 14.5) |
| MK-3222 200 mg | 580 | 361 | (62.2) | 56.1 | ( 51.0, 60.7) | 12.0 | ( 3.8, 20.1) |
| Etanercept 50 mg | 276 | 135 | (48.9) | | | | |
| **Age: < 65 years** | | | | | | | |
| Placebo | 319 | 18 | (5.6) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 644 | 373 | (57.9) | 52.2 | ( 47.3, 56.7) | 8.0 | ( -0.2, 16.0) |
| MK-3222 200 mg | 650 | 392 | (60.3) | 54.6 | ( 49.8, 59.0) | 11.2 | ( 3.1, 19.1) |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| Etanercept 50 mg | 282 | 136 | (48.2) | | | | |
| **Age: >=65 years** | | | | | | | |
| Placebo | 36 | 2 | (5.6) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 61 | 30 | (49.2) | 44.4 | ( 27.3, 59.5) | 0.0 | (-25.0, 25.1) |
| MK-3222 200 mg | 58 | 33 | (56.9) | 50.9 | ( 33.3, 65.7) | 13.7 | (-13.5, 39.1) |
| Etanercept 50 mg | 31 | 13 | (41.9) | | | | |
| **Gender: Female** | | | | | | | |
| Placebo | 106 | 9 | (8.5) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 202 | 128 | (63.4) | 54.9 | ( 45.3, 62.9) | 3.6 | (-10.9, 18.0) |
| MK-3222 200 mg | 192 | 118 | (61.5) | 53.2 | ( 43.4, 61.6) | 0.1 | (-14.2, 14.4) |
| Etanercept 50 mg | 91 | 49 | (53.8) | | | | |
| **Gender: Male** | | | | | | | |
| Placebo | 249 | 11 | (4.4) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 503 | 275 | (54.7) | 50.0 | ( 44.6, 55.0) | 9.0 | ( -0.2, 18.1) |
| MK-3222 200 mg | 516 | 307 | (59.5) | 55.1 | ( 49.8, 59.9) | 16.3 | ( 7.2, 25.2) |
| Etanercept 50 mg | 222 | 100 | (45.0) | | | | |
| **Race: Asian** | | | | | | | |
| Placebo | 56 | 4 | (7.1) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 93 | 53 | (57.0) | 49.4 | ( 35.2, 61.1) | -24.4 | (-64.3, 20.7) |
| MK-3222 200 mg | 109 | 56 | (51.4) | 49.1 | ( 35.8, 60.0) | -38.7 | (-71.0, 2.6) |
| Etanercept 50 mg | 10 | 7 | (70.0) | | | | |
| **Race: White** | | | | | | | |
| Placebo | 278 | 15 | (5.4) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 569 | 321 | (56.4) | 50.8 | ( 45.5, 55.6) | 6.6 | ( -1.5, 14.7) |
| MK-3222 200 mg | 566 | 347 | (61.3) | 55.9 | ( 50.7, 60.6) | 14.0 | ( 6.0, 21.9) |
| Etanercept 50 mg | 289 | 136 | (47.1) | | | | |
| **Race: Black/African American** | | | | | | | |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| Placebo | 7 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 21 | 16 | (76.2) | 76.9 | ( 22.8, 94.2) | 53.3 | ( -4.3, 84.5) |
| MK-3222 200 mg | 16 | 10 | (62.5) | 62.5 | ( 2.8, 84.8) | 15.6 | (-36.5, 59.9) |
| Etanercept 50 mg | 8 | 3 | (37.5) | | | | |
| **Race: Other race** | | | | | | | |
| Placebo | 9 | 1 | (11.1) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 18 | 11 | (61.1) | 58.2 | ( 8.8, 84.7) | 30.0 | (-36.8, 79.7) |
| MK-3222 200 mg | 11 | 8 | (72.7) | 68.8 | ( 5.6, 92.4) | -16.7 | (-78.7, 60.2) |
| Etanercept 50 mg | 4 | 2 | (50.0) | | | | |
| **Region: North America** | | | | | | | |
| Placebo | 74 | 3 | (4.1) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 144 | 77 | (53.5) | 48.7 | ( 37.9, 57.6) | 2.3 | (-10.6, 15.2) |
| MK-3222 200 mg | 148 | 78 | (52.7) | 48.6 | ( 38.5, 57.4) | 3.4 | ( -9.5, 16.3) |
| Etanercept 50 mg | 113 | 55 | (48.7) | | | | |
| **Region: Europe** | | | | | | | |
| Placebo | 120 | 6 | (5.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 241 | 140 | (58.1) | 52.3 | ( 44.0, 59.6) | 10.1 | ( 0.4, 19.6) |
| MK-3222 200 mg | 242 | 158 | (65.3) | 60.4 | ( 52.3, 67.1) | 16.2 | ( 6.7, 25.5) |
| Etanercept 50 mg | 200 | 94 | (47.0) | | | | |
| **Region: Rest of World** | | | | | | | |
| Placebo | 161 | 11 | (6.8) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 320 | 186 | (58.1) | 51.4 | ( 44.2, 57.8) | | |
| MK-3222 200 mg | 318 | 189 | (59.4) | 52.6 | ( 45.4, 59.0) | | |
| **Failure of at least one traditional systemic therapy: Yes** | | | | | | | |
| Placebo | 139 | 5 | (3.6) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 268 | 145 | (54.1) | 50.3 | ( 43.3, 56.8) | 8.2 | ( -1.7, 17.9) |
| MK-3222 200 mg | 286 | 171 | (59.8) | 55.9 | ( 49.0, 62.1) | 13.1 | ( 3.2, 22.6) |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| Etanercept 50 mg | 195 | 89 | (45.6) | | | | |
| **Failure of at least one traditional systemic therapy: No** | | | | | | | |
| Placebo | 129 | 5 | (3.9) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 257 | 154 | (59.9) | 55.5 | ( 47.6, 62.3) | 6.4 | ( -6.2, 18.8) |
| MK-3222 200 mg | 254 | 152 | (59.8) | 55.5 | ( 47.6, 62.3) | 9.0 | ( -3.5, 21.3) |
| Etanercept 50 mg | 118 | 60 | (50.8) | | | | |
| **TNF antagonist resp. among subj. previously treated for psoriasis: Yes** | | | | | | | |
| Placebo | 35 | 1 | (2.9) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 60 | 31 | (51.7) | 49.3 | ( 32.6, 62.7) | 12.3 | (-21.8, 46.8) |
| MK-3222 200 mg | 61 | 29 | (47.5) | 46.3 | ( 30.2, 60.3) | -4.1 | (-40.9, 35.3) |
| Etanercept 50 mg | 13 | 3 | (23.1) | | | | |
| **TNF antagonist resp. among subj. previously treated for psoriasis: No** | | | | | | | |
| Placebo | 13 | 1 | (7.7) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 18 | 7 | (38.9) | 34.1 | ( 0.6, 62.1) | 0.0 | (-59.0, 74.2) |
| MK-3222 200 mg | 25 | 12 | (48.0) | 41.0 | ( 5.7, 64.4) | 50.0 | (-15.0, 91.6) |
| Etanercept 50 mg | 6 | 1 | (16.7) | | | | |
| **Psoriatic Arthritis: Yes** | | | | | | | |
| Placebo | 53 | 4 | (7.5) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 118 | 68 | (57.6) | 46.8 | ( 32.4, 58.1) | 16.1 | ( -4.5, 34.9) |
| MK-3222 200 mg | 117 | 61 | (52.1) | 45.7 | ( 32.1, 56.7) | 11.9 | ( -9.3, 31.9) |
| Etanercept 50 mg | 41 | 18 | (43.9) | | | | |
| **Psoriatic Arthritis: No** | | | | | | | |
| Placebo | 302 | 16 | (5.3) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 587 | 335 | (57.1) | 51.6 | ( 46.5, 56.2) | 6.4 | ( -2.0, 14.8) |
| MK-3222 200 mg | 591 | 364 | (61.6) | 56.2 | ( 51.2, 60.7) | 11.8 | ( 3.5, 20.0) |
| Etanercept 50 mg | 272 | 131 | (48.2) | | | | |
| **Disease duration category （< 15 years）** | | | | | | | |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| Placebo | 171 | 11 | (6.4) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 338 | 187 | (55.3) | 48.8 | ( 41.9, 55.1) | 11.7 | ( 0.3, 22.8) |
| MK-3222 200 mg | 338 | 198 | (58.6) | 51.9 | ( 45.0, 58.1) | 14.9 | ( 3.7, 25.8) |
| Etanercept 50 mg | 144 | 62 | (43.1) | | | | |
| **Disease duration category （>=15 years）** | | | | | | | |
| Placebo | 182 | 9 | (4.9) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 362 | 214 | (59.1) | 53.5 | ( 46.9, 59.4) | 3.5 | ( -7.1, 14.1) |
| MK-3222 200 mg | 367 | 227 | (61.9) | 56.5 | ( 50.0, 62.3) | 9.6 | ( -1.0, 20.1) |
| Etanercept 50 mg | 169 | 87 | (51.5) | | | | |
| **Baseline BSA involvement （< 30%）** | | | | | | | |
| Placebo | 200 | 11 | (5.5) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 409 | 244 | (59.7) | 52.9 | ( 46.5, 58.6) | 10.8 | ( -0.2, 21.6) |
| MK-3222 200 mg | 406 | 242 | (59.6) | 53.3 | ( 47.0, 58.9) | 10.1 | ( -0.7, 20.6) |
| Etanercept 50 mg | 162 | 78 | (48.1) | | | | |
| **Baseline BSA involvement （>=30%）** | | | | | | | |
| Placebo | 154 | 9 | (5.8) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 296 | 159 | (53.7) | 49.7 | ( 42.5, 56.3) | 3.3 | ( -7.8, 14.3) |
| MK-3222 200 mg | 297 | 181 | (60.9) | 55.4 | ( 48.1, 61.8) | 13.6 | ( 2.3, 24.6) |
| Etanercept 50 mg | 148 | 71 | (48.0) | | | | |
| **Baseline PASI category （< 20）** | | | | | | | |
| Placebo | 232 | 11 | (4.7) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 439 | 271 | (61.7) | 56.4 | ( 50.6, 61.6) | 10.6 | ( 0.6, 20.5) |
| MK-3222 200 mg | 444 | 275 | (61.9) | 56.9 | ( 51.1, 62.0) | 8.6 | ( -1.2, 18.3) |
| Etanercept 50 mg | 186 | 94 | (50.5) | | | | |
| **Baseline PASI category （>=20）** | | | | | | | |
| Placebo | 122 | 9 | (7.4) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 266 | 132 | (49.6) | 43.3 | ( 35.0, 50.8) | 1.2 | (-11.0, 13.2) |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| MK-3222 200 mg | 264 | 150 | (56.8) | 50.4 | ( 42.0, 57.7) | 15.6 | ( 3.1, 27.8) |
| Etanercept 50 mg | 126 | 55 | (43.7) | | | | |
| **Baseline PGA category （<=3）** | | | | | | | |
| Placebo | 236 | 14 | (5.9) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 476 | 291 | (61.1) | 55.5 | ( 49.8, 60.6) | 7.7 | ( -1.9, 17.2) |
| MK-3222 200 mg | 472 | 308 | (65.3) | 59.5 | ( 53.8, 64.5) | 13.1 | ( 3.6, 22.5) |
| Etanercept 50 mg | 200 | 103 | (51.5) | | | | |
| **Baseline PGA category （>=4）** | | | | | | | |
| Placebo | 118 | 6 | (5.1) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 229 | 112 | (48.9) | 43.0 | ( 34.5, 50.8) | 4.2 | ( -9.1, 17.2) |
| MK-3222 200 mg | 233 | 117 | (50.2) | 45.2 | ( 36.9, 52.8) | 9.1 | ( -4.1, 21.8) |
| Etanercept 50 mg | 110 | 46 | (41.8) | | | | |
| **Anti-Drug Antibody （Positive）[a]** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 30 | 17 | (56.7) | | | | |
| MK-3222 200 mg | 29 | 19 | (65.5) | | | | |
| **Anti-Drug Antibody （Negative）[b]** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 632 | 364 | (57.6) | | | | |
| MK-3222 200 mg | 629 | 378 | (60.1) | | | | |

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

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

CI=Confidence interval; PGA=Physician Global Assessment.

NR=Non responder imputation

[a]: Positive anti-drug antibody status means treatment emergent positive.

[b]:Negative anti-drug antibody status means negative and inconclusive.

[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 34]

**付録 2.7.3-37　12 週に PASI 90 を達成していた被験者の解析，部分集団別**
**（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| **Body weight: <=90 kg** | | | | | | | |
| Placebo | 211 | 5 | (2.4) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 416 | 178 | (42.8) | 40.2 | ( 34.7, 45.4) | 25.0 | ( 15.0, 34.6) |
| MK-3222 200 mg | 415 | 182 | (43.9) | 41.3 | ( 35.8, 46.5) | 20.0 | ( 10.1, 29.5) |
| Etanercept 50 mg | 180 | 47 | (26.1) | | | | |
| **Body weight: > 90 kg** | | | | | | | |
| Placebo | 144 | 2 | (1.4) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 289 | 75 | (26.0) | 24.5 | ( 18.7, 30.3) | 7.1 | ( -2.4, 16.6) |
| MK-3222 200 mg | 293 | 80 | (27.3) | 25.9 | ( 20.3, 31.5) | 8.8 | ( -0.7, 18.4) |
| Etanercept 50 mg | 133 | 20 | (15.0) | | | | |
| **Prior exposure to biologic therapy for psoriasis: Yes** | | | | | | | |
| Placebo | 67 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 125 | 35 | (28.0) | 27.2 | ( 18.8, 36.3) | 20.0 | ( -0.7, 39.5) |
| MK-3222 200 mg | 128 | 39 | (30.5) | 29.9 | ( 21.3, 38.6) | 15.0 | ( -5.5, 34.8) |
| Etanercept 50 mg | 37 | 8 | (21.6) | | | | |
| **Prior exposure to biologic therapy for psoriasis: No** | | | | | | | |
| Placebo | 288 | 7 | (2.4) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 580 | 218 | (37.6) | 35.3 | ( 30.7, 39.7) | 17.0 | ( 9.5, 24.4) |
| MK-3222 200 mg | 580 | 223 | (38.4) | 36.1 | ( 31.6, 40.5) | 15.3 | ( 7.9, 22.6) |
| Etanercept 50 mg | 276 | 59 | (21.4) | | | | |
| **Age: < 65 years** | | | | | | | |
| Placebo | 319 | 7 | (2.2) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 644 | 237 | (36.8) | 34.7 | ( 30.2, 38.9) | 19.5 | ( 12.0, 26.8) |
| MK-3222 200 mg | 650 | 247 | (38.0) | 35.9 | ( 31.6, 40.1) | 16.8 | ( 9.5, 24.0) |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| Etanercept 50 mg | 282 | 60 | (21.3) | | | | |
| **Age: >=65 years** | | | | | | | |
| Placebo | 36 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 61 | 16 | (26.2) | 24.9 | ( 11.1, 39.6) | -4.4 | (-25.5, 17.9) |
| MK-3222 200 mg | 58 | 15 | (25.9) | 27.2 | ( 12.7, 41.2) | -1.5 | (-23.6, 22.8) |
| Etanercept 50 mg | 31 | 7 | (22.6) | | | | |
| **Gender: Female** | | | | | | | |
| Placebo | 106 | 3 | (2.8) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 202 | 92 | (45.5) | 42.7 | ( 34.5, 50.4) | 19.9 | ( 5.8, 33.5) |
| MK-3222 200 mg | 192 | 73 | (38.0) | 34.7 | ( 26.4, 42.8) | 8.6 | ( -4.5, 22.0) |
| Etanercept 50 mg | 91 | 25 | (27.5) | | | | |
| **Gender: Male** | | | | | | | |
| Placebo | 249 | 4 | (1.6) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 503 | 161 | (32.0) | 30.3 | ( 25.6, 34.9) | 16.7 | ( 8.6, 24.8) |
| MK-3222 200 mg | 516 | 189 | (36.6) | 34.9 | ( 30.3, 39.4) | 17.7 | ( 9.6, 25.8) |
| Etanercept 50 mg | 222 | 42 | (18.9) | | | | |
| **Race: Asian** | | | | | | | |
| Placebo | 56 | 1 | (1.8) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 93 | 25 | (26.9) | 24.3 | ( 13.3, 35.1) | -9.8 | (-51.5, 36.9) |
| MK-3222 200 mg | 109 | 35 | (32.1) | 33.2 | ( 22.0, 43.8) | -19.4 | (-55.9, 20.5) |
| Etanercept 50 mg | 10 | 4 | (40.0) | | | | |
| **Race: White** | | | | | | | |
| Placebo | 278 | 6 | (2.2) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 569 | 204 | (35.9) | 33.7 | ( 29.0, 38.2) | 16.3 | ( 9.0, 23.5) |
| MK-3222 200 mg | 566 | 212 | (37.5) | 35.3 | ( 30.6, 39.8) | 16.4 | ( 9.1, 23.6) |
| Etanercept 50 mg | 289 | 61 | (21.1) | | | | |
| **Race: Black/African American** | | | | | | | |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| Placebo | 7 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 21 | 14 | (66.7) | 72.2 | ( 17.5, 92.1) | 53.3 | ( -4.3, 84.5) |
| MK-3222 200 mg | 16 | 4 | (25.0) | 26.1 | (-31.1, 56.9) | -3.2 | (-47.3, 42.0) |
| Etanercept 50 mg | 8 | 2 | (25.0) | | | | |
| **Race: Other race** | | | | | | | |
| Placebo | 9 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 18 | 7 | (38.9) | 40.8 | ( 2.6, 71.6) | 30.0 | (-24.8, 74.7) |
| MK-3222 200 mg | 11 | 5 | (45.5) | 37.5 | (-17.8, 75.8) | 0.0 | (-61.5, 70.6) |
| Etanercept 50 mg | 4 | 0 | (0.0) | | | | |
| **Region: North America** | | | | | | | |
| Placebo | 74 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 144 | 47 | (32.6) | 32.0 | ( 23.4, 40.3) | 3.4 | ( -8.7, 15.3) |
| MK-3222 200 mg | 148 | 47 | (31.8) | 31.9 | ( 23.5, 40.3) | 0.2 | (-11.6, 11.9) |
| Etanercept 50 mg | 113 | 33 | (29.2) | | | | |
| **Region: Europe** | | | | | | | |
| Placebo | 120 | 3 | (2.5) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 241 | 96 | (39.8) | 37.1 | ( 29.2, 44.3) | 25.3 | ( 16.6, 33.8) |
| MK-3222 200 mg | 242 | 101 | (41.7) | 39.3 | ( 31.6, 46.3) | 23.6 | ( 15.0, 32.1) |
| Etanercept 50 mg | 200 | 34 | (17.0) | | | | |
| **Region: Rest of World** | | | | | | | |
| Placebo | 161 | 4 | (2.5) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 320 | 110 | (34.4) | 31.9 | ( 25.8, 37.8) | | |
| MK-3222 200 mg | 318 | 114 | (35.8) | 33.5 | ( 27.4, 39.3) | | |
| **Failure of at least one traditional systemic therapy: Yes** | | | | | | | |
| Placebo | 139 | 1 | (0.7) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 268 | 101 | (37.7) | 36.7 | ( 30.1, 43.0) | 18.9 | ( 10.0, 27.7) |
| MK-3222 200 mg | 286 | 104 | (36.4) | 35.9 | ( 29.6, 41.9) | 16.6 | ( 7.8, 25.3) |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| Etanercept 50 mg | 195 | 39 | (20.0) | | | | |
| **Failure of at least one traditional systemic therapy: No** | | | | | | | |
| Placebo | 129 | 2 | (1.6) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 257 | 92 | (35.8) | 33.7 | ( 26.5, 40.3) | 15.6 | ( 4.0, 27.1) |
| MK-3222 200 mg | 254 | 95 | (37.4) | 35.8 | ( 28.8, 42.5) | 12.7 | ( 1.3, 24.0) |
| Etanercept 50 mg | 118 | 28 | (23.7) | | | | |
| **TNF antagonist resp. among subj. previously treated for psoriasis: Yes** | | | | | | | |
| Placebo | 35 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 60 | 16 | (26.7) | 26.4 | ( 14.1, 40.0) | 21.6 | (-12.9, 55.1) |
| MK-3222 200 mg | 61 | 19 | (31.1) | 34.0 | ( 21.6, 47.7) | 8.1 | (-29.2, 45.0) |
| Etanercept 50 mg | 13 | 2 | (15.4) | | | | |
| **TNF antagonist resp. among subj. previously treated for psoriasis: No** | | | | | | | |
| Placebo | 13 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 18 | 2 | (11.1) | 14.2 | (-12.1, 42.3) | 0.0 | (-59.0, 74.2) |
| MK-3222 200 mg | 25 | 4 | (16.0) | 16.9 | (-12.8, 38.2) | 0.0 | (-47.3, 69.1) |
| Etanercept 50 mg | 6 | 1 | (16.7) | | | | |
| **Psoriatic Arthritis: Yes** | | | | | | | |
| Placebo | 53 | 3 | (5.7) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 118 | 42 | (35.6) | 26.8 | ( 14.1, 38.0) | 13.9 | ( -5.9, 32.4) |
| MK-3222 200 mg | 117 | 39 | (33.3) | 30.0 | ( 17.5, 40.6) | 10.5 | (-10.1, 30.0) |
| Etanercept 50 mg | 41 | 13 | (31.7) | | | | |
| **Psoriatic Arthritis: No** | | | | | | | |
| Placebo | 302 | 4 | (1.3) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 587 | 211 | (35.9) | 34.3 | ( 29.9, 38.7) | 18.1 | ( 10.5, 25.6) |
| MK-3222 200 mg | 591 | 223 | (37.7) | 36.3 | ( 31.9, 40.6) | 16.1 | ( 8.7, 23.5) |
| Etanercept 50 mg | 272 | 54 | (19.9) | | | | |
| **Disease duration category （< 15 years）** | | | | | | | |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| Placebo | 171 | 5 | (2.9) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 338 | 131 | (38.8) | 35.8 | ( 29.5, 41.7) | 21.0 | ( 10.6, 31.2) |
| MK-3222 200 mg | 338 | 126 | (37.3) | 34.3 | ( 28.2, 40.3) | 15.2 | ( 5.0, 25.2) |
| Etanercept 50 mg | 144 | 31 | (21.5) | | | | |
| **Disease duration category （>=15 years）** | | | | | | | |
| Placebo | 182 | 2 | (1.1) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 362 | 122 | (33.7) | 33.0 | ( 27.4, 38.3) | 13.9 | ( 4.3, 23.5) |
| MK-3222 200 mg | 367 | 136 | (37.1) | 35.9 | ( 30.3, 41.4) | 15.5 | ( 5.8, 25.2) |
| Etanercept 50 mg | 169 | 36 | (21.3) | | | | |
| **Baseline BSA involvement （< 30%）** | | | | | | | |
| Placebo | 200 | 4 | (2.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 409 | 146 | (35.7) | 32.4 | ( 26.6, 37.8) | 16.3 | ( 6.4, 26.2) |
| MK-3222 200 mg | 406 | 138 | (34.0) | 31.1 | ( 25.5, 36.5) | 12.6 | ( 3.1, 22.0) |
| Etanercept 50 mg | 162 | 36 | (22.2) | | | | |
| **Baseline BSA involvement （>=30%）** | | | | | | | |
| Placebo | 154 | 3 | (1.9) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 296 | 107 | (36.1) | 35.5 | ( 29.1, 41.6) | 18.5 | ( 8.3, 28.4) |
| MK-3222 200 mg | 297 | 121 | (40.7) | 39.8 | ( 33.4, 46.1) | 17.9 | ( 7.4, 28.2) |
| Etanercept 50 mg | 148 | 31 | (20.9) | | | | |
| **Baseline PASI category （< 20）** | | | | | | | |
| Placebo | 232 | 4 | (1.7) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 439 | 168 | (38.3) | 36.0 | ( 30.6, 41.0) | 23.1 | ( 14.1, 32.0) |
| MK-3222 200 mg | 444 | 161 | (36.3) | 34.1 | ( 28.9, 39.1) | 17.1 | ( 8.4, 25.6) |
| Etanercept 50 mg | 186 | 35 | (18.8) | | | | |
| **Baseline PASI category （>=20）** | | | | | | | |
| Placebo | 122 | 3 | (2.5) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 266 | 85 | (32.0) | 30.5 | ( 23.5, 37.0) | 8.8 | ( -2.6, 20.0) |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| MK-3222 200 mg | 264 | 101 | (38.3) | 37.3 | ( 30.2, 44.0) | 12.9 | ( 1.1, 24.6) |
| Etanercept 50 mg | 126 | 32 | (25.4) | | | | |
| **Baseline PGA category （<=3）** | | | | | | | |
| Placebo | 236 | 6 | (2.5) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 476 | 183 | (38.4) | 36.1 | ( 30.8, 41.1) | 16.6 | ( 7.7, 25.4) |
| MK-3222 200 mg | 472 | 176 | (37.3) | 34.8 | ( 29.8, 39.8) | 11.8 | ( 2.9, 20.5) |
| Etanercept 50 mg | 200 | 47 | (23.5) | | | | |
| **Baseline PGA category （>=4）** | | | | | | | |
| Placebo | 118 | 1 | (0.8) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 229 | 70 | (30.6) | 29.2 | ( 22.3, 35.9) | 18.3 | ( 6.8, 29.9) |
| MK-3222 200 mg | 233 | 83 | (35.6) | 35.0 | ( 27.8, 41.9) | 20.6 | ( 9.1, 32.0) |
| Etanercept 50 mg | 110 | 20 | (18.2) | | | | |
| **Anti-Drug Antibody （Positive）[a]** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 30 | 11 | (36.7) | | | | |
| MK-3222 200 mg | 29 | 9 | (31.0) | | | | |
| **Anti-Drug Antibody （Negative）[b]** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 632 | 231 | (36.6) | | | | |
| MK-3222 200 mg | 629 | 234 | (37.2) | | | | |

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

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

CI=Confidence interval;

NR=Non responder imputation

[a]: Positive anti-drug antibody status means treatment emergent positive.

[b]:Negative anti-drug antibody status means negative and inconclusive.

[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 35]

**付録 2.7.3-38　12 週に PASI 100 を達成していた被験者の解析，部分集団別（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，FAS，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| **Body weight: <=90 kg** | | | | | | | |
| Placebo | 211 | 2 | (0.9) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 416 | 69 | (16.6) | 15.5 | ( 11.7, 19.5) | 9.3 | ( 2.6, 16.2) |
| MK-3222 200 mg | 415 | 64 | (15.4) | 14.4 | ( 10.8, 18.3) | 9.4 | ( 2.8, 16.4) |
| Etanercept 50 mg | 180 | 13 | (7.2) | | | | |
| **Body weight: > 90 kg** | | | | | | | |
| Placebo | 144 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 289 | 24 | (8.3) | 8.3 | ( 4.6, 12.1) | 5.4 | ( 0.7, 11.2) |
| MK-3222 200 mg | 293 | 27 | (9.2) | 9.1 | ( 5.4, 13.0) | 3.7 | ( -0.7, 9.0) |
| Etanercept 50 mg | 133 | 2 | (1.5) | | | | |
| **Prior exposure to biologic therapy for psoriasis: Yes** | | | | | | | |
| Placebo | 67 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 125 | 7 | (5.6) | 5.5 | ( -0.2, 11.2) | 2.5 | (-10.7, 16.4) |
| MK-3222 200 mg | 128 | 16 | (12.5) | 11.9 | ( 4.9, 19.1) | 10.2 | ( -3.4, 26.2) |
| Etanercept 50 mg | 37 | 2 | (5.4) | | | | |
| **Prior exposure to biologic therapy for psoriasis: No** | | | | | | | |
| Placebo | 288 | 2 | (0.7) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 580 | 86 | (14.8) | 14.2 | ( 11.1, 17.4) | 8.3 | ( 3.7, 13.4) |
| MK-3222 200 mg | 580 | 75 | (12.9) | 12.3 | ( 9.4, 15.4) | 6.5 | ( 2.2, 11.4) |
| Etanercept 50 mg | 276 | 13 | (4.7) | | | | |
| **Age: < 65 years** | | | | | | | |
| Placebo | 319 | 2 | (0.6) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 644 | 90 | (14.0) | 13.3 | ( 10.3, 16.4) | 9.0 | ( 4.4, 14.0) |
| MK-3222 200 mg | 650 | 86 | (13.2) | 12.7 | ( 9.8, 15.6) | 8.2 | ( 3.7, 13.1) |
| Etanercept 50 mg | 282 | 13 | (4.6) | | | | |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| **Age: >=65 years** | | | | | | | |
| Placebo | 36 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 61 | 3 | (4.9) | 5.8 | ( -5.6, 16.0) | -6.6 | (-21.7, 6.6) |
| MK-3222 200 mg | 58 | 5 | (8.6) | 9.6 | ( -1.7, 21.6) | -6.3 | (-21.4, 9.1) |
| Etanercept 50 mg | 31 | 2 | (6.5) | | | | |
| **Gender: Female** | | | | | | | |
| Placebo | 106 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 202 | 32 | (15.8) | 15.9 | ( 10.5, 21.8) | 6.6 | ( -2.9, 16.8) |
| MK-3222 200 mg | 192 | 25 | (13.0) | 13.4 | ( 8.3, 19.3) | 2.0 | ( -7.0, 11.3) |
| Etanercept 50 mg | 91 | 7 | (7.7) | | | | |
| **Gender: Male** | | | | | | | |
| Placebo | 249 | 2 | (0.8) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 503 | 61 | (12.1) | 11.4 | ( 8.0, 14.8) | 8.1 | ( 3.4, 13.5) |
| MK-3222 200 mg | 516 | 66 | (12.8) | 11.7 | ( 8.5, 15.0) | 8.9 | ( 4.1, 14.4) |
| Etanercept 50 mg | 222 | 8 | (3.6) | | | | |
| **Race: Asian** | | | | | | | |
| Placebo | 56 | 1 | (1.8) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 93 | 7 | (7.5) | 5.1 | ( -3.3, 12.9) | -19.5 | (-53.6, 22.3) |
| MK-3222 200 mg | 109 | 11 | (10.1) | 8.8 | ( -0.2, 17.0) | 0.0 | (-37.8, 36.3) |
| Etanercept 50 mg | 10 | 2 | (20.0) | | | | |
| **Race: White** | | | | | | | |
| Placebo | 278 | 1 | (0.4) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 569 | 75 | (13.2) | 12.8 | ( 9.6, 16.0) | 7.0 | ( 2.8, 11.7) |
| MK-3222 200 mg | 566 | 73 | (12.9) | 12.5 | ( 9.5, 15.7) | 7.2 | ( 3.0, 12.0) |
| Etanercept 50 mg | 289 | 12 | (4.2) | | | | |
| **Race: Black/African American** | | | | | | | |
| Placebo | 7 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 21 | 6 | (28.6) | 25.5 | (-21.5, 61.4) | 51.1 | ( 2.2, 83.5) |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| MK-3222 200 mg | 16 | 1 | (6.3) | 10.2 | (-44.2, 40.8) | 0.0 | (-39.5, 39.7) |
| Etanercept 50 mg | 8 | 1 | (12.5) | | | | |
| **Race: Other race** | | | | | | | |
| Placebo | 9 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 18 | 5 | (27.8) | 19.6 | (-18.1, 53.6) | 20.0 | (-38.2, 68.0) |
| MK-3222 200 mg | 11 | 3 | (27.3) | 37.5 | (-17.8, 75.8) | 0.0 | (-61.5, 70.6) |
| Etanercept 50 mg | 4 | 0 | (0.0) | | | | |
| **Region: North America** | | | | | | | |
| Placebo | 74 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 144 | 18 | (12.5) | 12.2 | ( 5.5, 18.9) | 5.5 | ( -2.4, 14.0) |
| MK-3222 200 mg | 148 | 15 | (10.1) | 9.7 | ( 3.4, 16.3) | 0.7 | ( -6.6, 8.2) |
| Etanercept 50 mg | 113 | 8 | (7.1) | | | | |
| **Region: Europe** | | | | | | | |
| Placebo | 120 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 241 | 31 | (12.9) | 12.7 | ( 7.8, 17.6) | 8.7 | ( 3.8, 14.6) |
| MK-3222 200 mg | 242 | 33 | (13.6) | 13.4 | ( 8.6, 18.5) | 10.5 | ( 5.3, 16.5) |
| Etanercept 50 mg | 200 | 7 | (3.5) | | | | |
| **Region: Rest of World** | | | | | | | |
| Placebo | 161 | 2 | (1.2) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 320 | 44 | (13.8) | 12.5 | ( 8.0, 17.1) | | |
| MK-3222 200 mg | 318 | 43 | (13.5) | 12.3 | ( 7.9, 16.7) | | |
| **Failure of at least one traditional systemic therapy: Yes** | | | | | | | |
| Placebo | 139 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 268 | 28 | (10.4) | 10.3 | ( 6.6, 14.6) | 6.2 | ( 1.3, 11.7) |
| MK-3222 200 mg | 286 | 33 | (11.5) | 11.6 | ( 7.6, 16.0) | 7.2 | ( 2.2, 12.8) |
| Etanercept 50 mg | 195 | 7 | (3.6) | | | | |
| **Failure of at least one traditional systemic therapy: No** | | | | | | | |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| Placebo | 129 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 257 | 37 | (14.4) | 14.3 | ( 9.1, 19.3) | 10.1 | ( 2.2, 19.1) |
| MK-3222 200 mg | 254 | 31 | (12.2) | 11.8 | ( 7.1, 16.6) | 6.4 | ( -1.2, 14.7) |
| Etanercept 50 mg | 118 | 8 | (6.8) | | | | |
| **TNF antagonist resp. among subj. previously treated for psoriasis: Yes** | | | | | | | |
| Placebo | 35 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 60 | 3 | (5.0) | 5.1 | ( -5.0, 15.4) | 14.9 | (-12.4, 44.4) |
| MK-3222 200 mg | 61 | 9 | (14.8) | 14.8 | ( 2.9, 27.0) | 14.0 | (-16.9, 46.2) |
| Etanercept 50 mg | 13 | 0 | (0.0) | | | | |
| **TNF antagonist resp. among subj. previously treated for psoriasis: No** | | | | | | | |
| Placebo | 13 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 18 | 2 | (11.1) | 14.2 | (-12.1, 42.3) | 37.5 | (-36.7, 89.7) |
| MK-3222 200 mg | 25 | 1 | (4.0) | 3.3 | (-25.9, 21.3) | 0.0 | (-47.3, 69.1) |
| Etanercept 50 mg | 6 | 0 | (0.0) | | | | |
| **Psoriatic Arthritis: Yes** | | | | | | | |
| Placebo | 53 | 2 | (3.8) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 118 | 11 | (9.3) | 4.8 | ( -5.5, 12.8) | 1.8 | (-13.6, 15.9) |
| MK-3222 200 mg | 117 | 9 | (7.7) | 4.6 | ( -5.5, 12.2) | 0.2 | (-15.3, 15.3) |
| Etanercept 50 mg | 41 | 5 | (12.2) | | | | |
| **Psoriatic Arthritis: No** | | | | | | | |
| Placebo | 302 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 587 | 82 | (14.0) | 13.8 | ( 10.9, 16.9) | 8.6 | ( 4.2, 13.6) |
| MK-3222 200 mg | 591 | 82 | (13.9) | 14.0 | ( 11.1, 17.1) | 8.0 | ( 3.7, 12.9) |
| Etanercept 50 mg | 272 | 10 | (3.7) | | | | |
| **Disease duration category （< 15 years）** | | | | | | | |
| Placebo | 171 | 2 | (1.2) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 338 | 54 | (16.0) | 14.9 | ( 10.3, 19.6) | 10.3 | ( 3.5, 17.6) |
| MK-3222 200 mg | 338 | 48 | (14.2) | 12.6 | ( 8.2, 16.9) | 7.1 | ( 0.6, 14.0) |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| Etanercept 50 mg | 144 | 8 | (5.6) | | | | |
| **Disease duration category （>=15 years）** | | | | | | | |
| Placebo | 182 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 362 | 39 | (10.8) | 10.7 | ( 7.1, 14.4) | 5.0 | ( -0.4, 11.2) |
| MK-3222 200 mg | 367 | 43 | (11.7) | 11.7 | ( 8.1, 15.6) | 6.7 | ( 1.1, 13.2) |
| Etanercept 50 mg | 169 | 7 | (4.1) | | | | |
| **Baseline BSA involvement （< 30%）** | | | | | | | |
| Placebo | 200 | 1 | (0.5) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 409 | 61 | (14.9) | 13.7 | ( 9.6, 17.7) | 9.7 | ( 3.6, 16.8) |
| MK-3222 200 mg | 406 | 59 | (14.5) | 13.5 | ( 9.6, 17.6) | 10.2 | ( 4.2, 17.1) |
| Etanercept 50 mg | 162 | 7 | (4.3) | | | | |
| **Baseline BSA involvement （>=30%）** | | | | | | | |
| Placebo | 154 | 1 | (0.6) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 296 | 32 | (10.8) | 10.9 | ( 6.8, 15.3) | 5.4 | ( -0.9, 11.9) |
| MK-3222 200 mg | 297 | 29 | (9.8) | 9.3 | ( 5.3, 13.5) | 1.8 | ( -4.1, 8.1) |
| Etanercept 50 mg | 148 | 8 | (5.4) | | | | |
| **Baseline PASI category （< 20）** | | | | | | | |
| Placebo | 232 | 1 | (0.4) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 439 | 67 | (15.3) | 14.6 | ( 10.9, 18.5) | 12.7 | ( 7.2, 19.0) |
| MK-3222 200 mg | 444 | 69 | (15.5) | 14.9 | ( 11.2, 18.8) | 12.7 | ( 7.3, 18.9) |
| Etanercept 50 mg | 186 | 5 | (2.7) | | | | |
| **Baseline PASI category （>=20）** | | | | | | | |
| Placebo | 122 | 1 | (0.8) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 266 | 26 | (9.8) | 9.7 | ( 5.0, 14.4) | 0.2 | ( -7.0, 7.4) |
| MK-3222 200 mg | 264 | 22 | (8.3) | 7.4 | ( 2.9, 11.7) | -1.8 | ( -8.9, 5.2) |
| Etanercept 50 mg | 126 | 10 | (7.9) | | | | |
| **Baseline PGA category （<=3）** | | | | | | | |

| Treatment | N | n | (%) | Difference vs. Placebo | | Difference vs. Etanercept 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 95% CI† | Estimate | 95% CI† |
| Placebo | 236 | 2 | (0.8) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 476 | 74 | (15.5) | 15.0 | ( 11.1, 18.8) | 10.1 | ( 4.5, 16.3) |
| MK-3222 200 mg | 472 | 65 | (13.8) | 13.2 | ( 9.6, 16.8) | 6.9 | ( 1.5, 12.7) |
| Etanercept 50 mg | 200 | 10 | (5.0) | | | | |
| **Baseline PGA category （>=4）** | | | | | | | |
| Placebo | 118 | 0 | (0.0) | | | | |
| MK-3222 100 mg | 229 | 19 | (8.3) | 8.4 | ( 3.9, 13.2) | 2.6 | ( -4.0, 9.8) |
| MK-3222 200 mg | 233 | 23 | (9.9) | 9.4 | ( 4.9, 14.1) | 4.5 | ( -2.5, 12.3) |
| Etanercept 50 mg | 110 | 5 | (4.5) | | | | |
| **Anti-Drug Antibody （Positive）[a]** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 30 | 3 | (10.0) | | | | |
| MK-3222 200 mg | 29 | 3 | (10.3) | | | | |
| **Anti-Drug Antibody （Negative）[b]** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 632 | 87 | (13.8) | | | | |
| MK-3222 200 mg | 629 | 81 | (12.9) | | | | |

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

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

CI=Confidence interval;

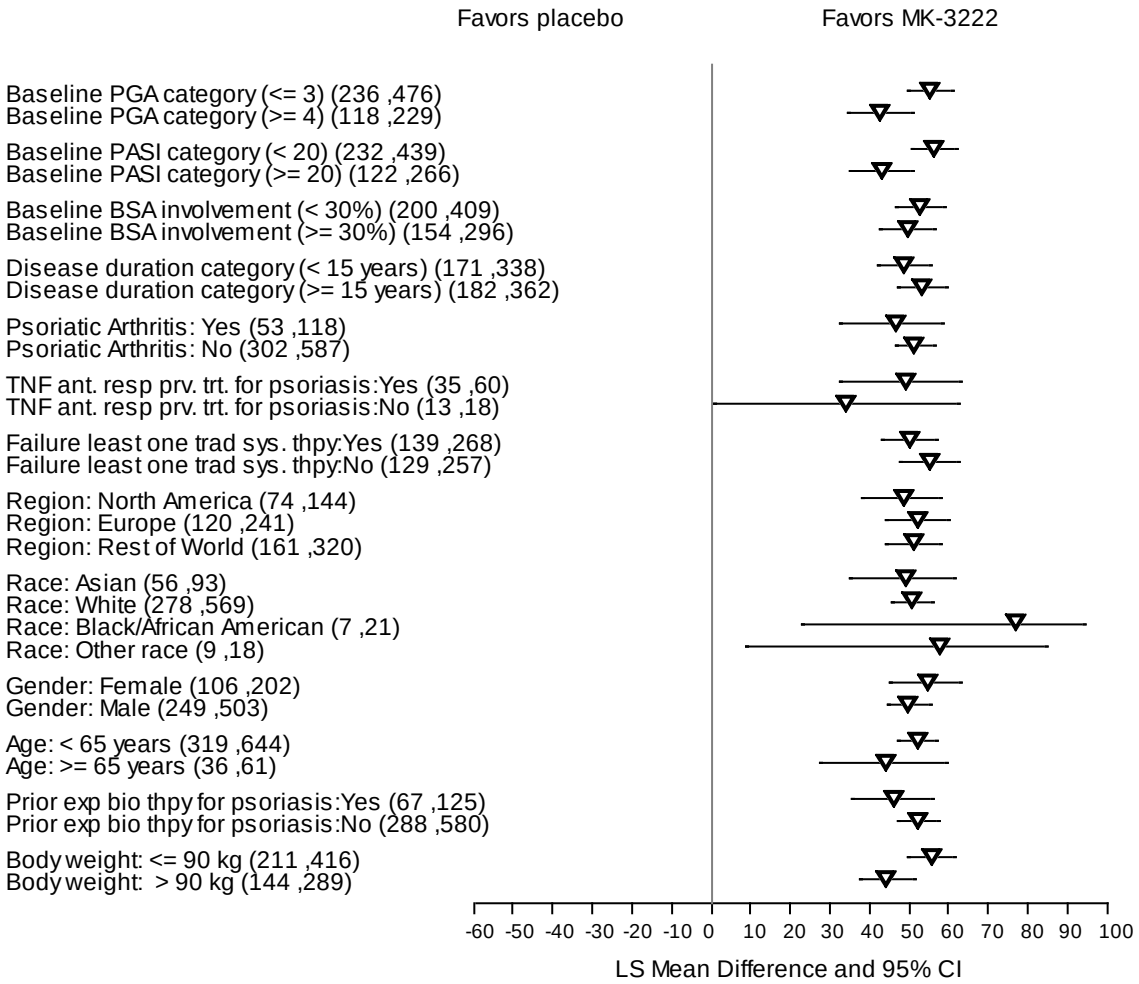
NR=Non responder imputation

[a]: Positive anti-drug antibody status means treatment emergent positive.

[b]:Negative anti-drug antibody status means negative and inconclusive.

[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 36]

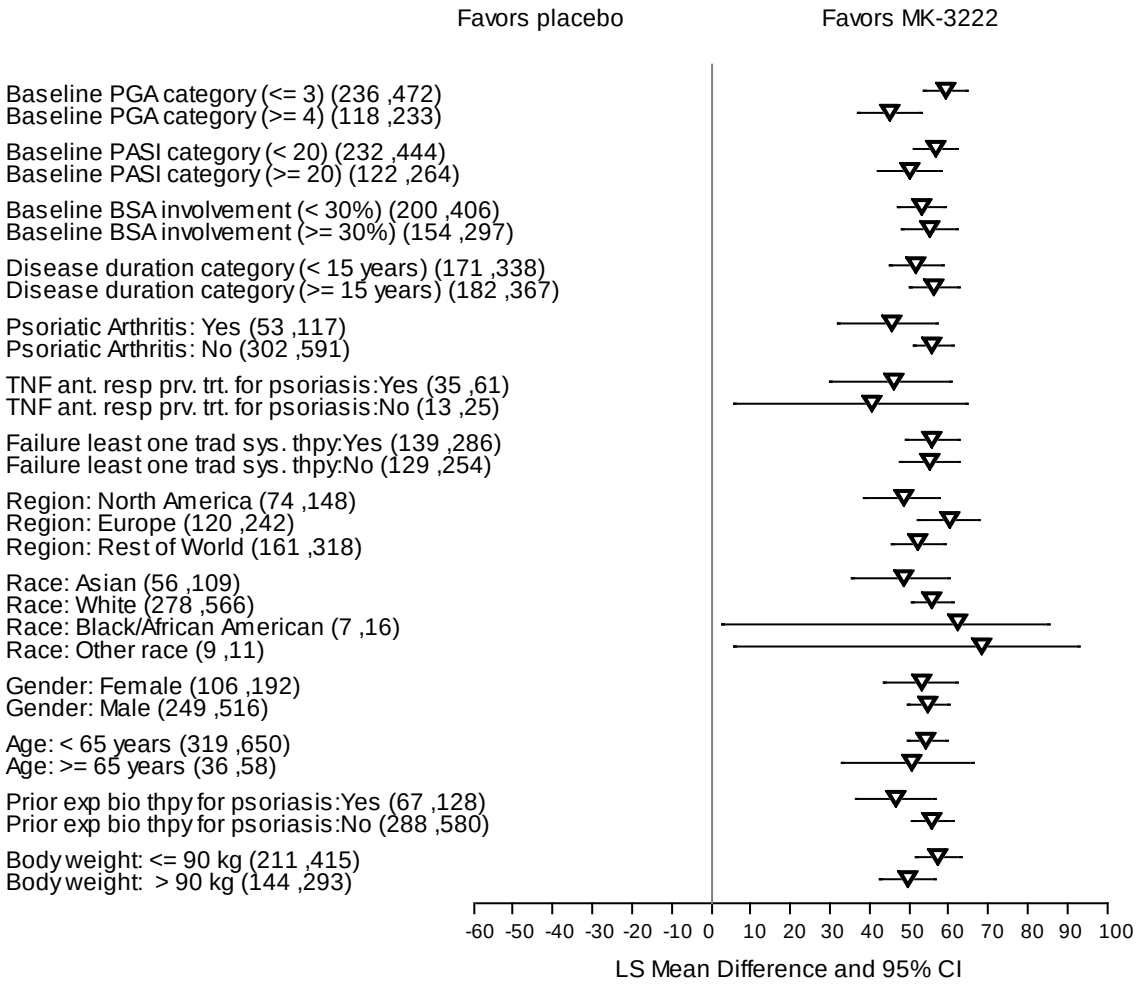
**付録 2.7.3-39　12 週に PGA（0,1）であった被験者の点推定値と 95%信頼区間，部分集団別：チルドラキズマブ 100mg を投与した被験者とプラセボを投与した被験者の比較（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**




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

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

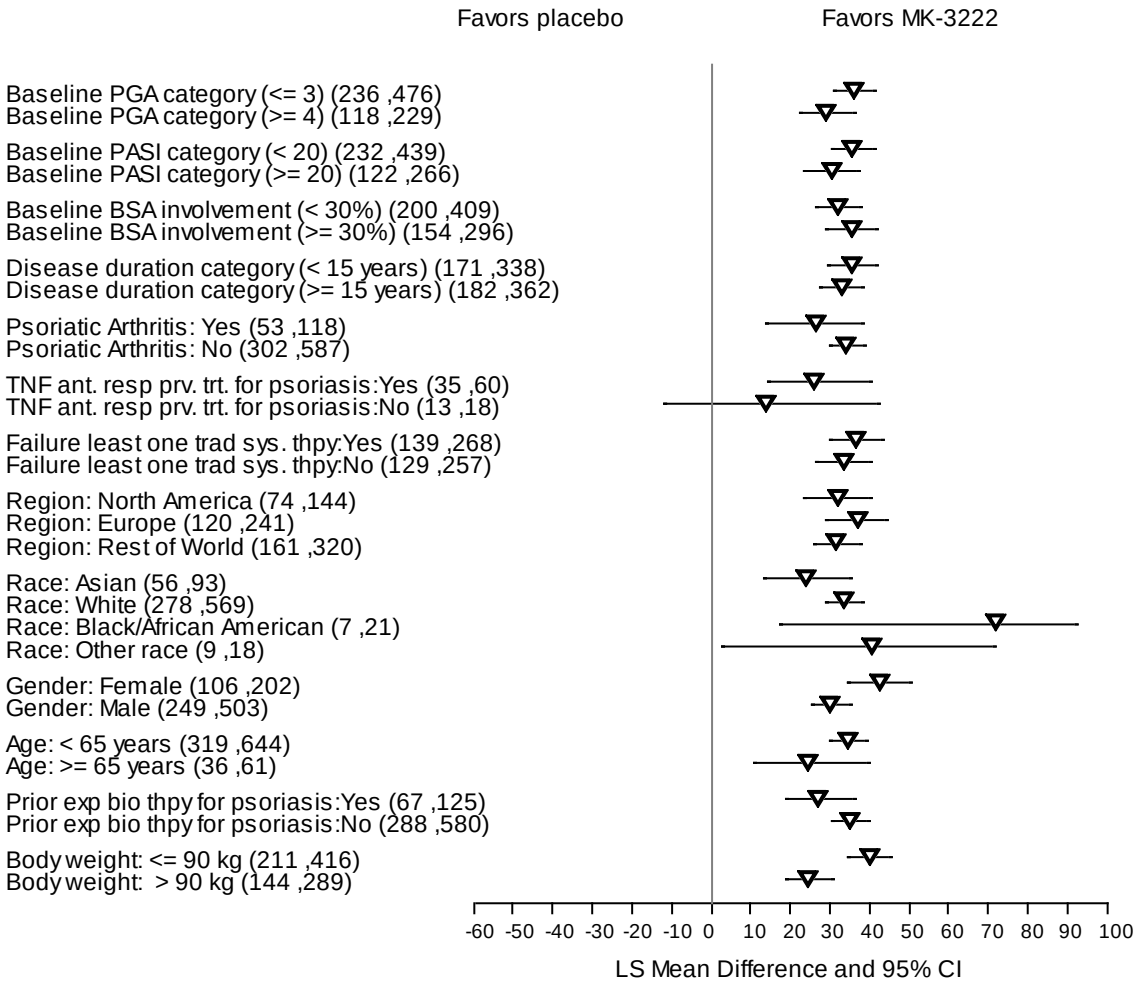
**付録 2.7.3-40　12 週に PGA（0,1）であった被験者の点推定値と 95%信頼区間，部分集団別：チルドラキズマブ 200 mg を投与した被験者とプラセボを投与した被験者の比較 （第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**




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

[Source: 5.3.5.3-9: Figure 5.3.5.3.2-psoriasis: 6]

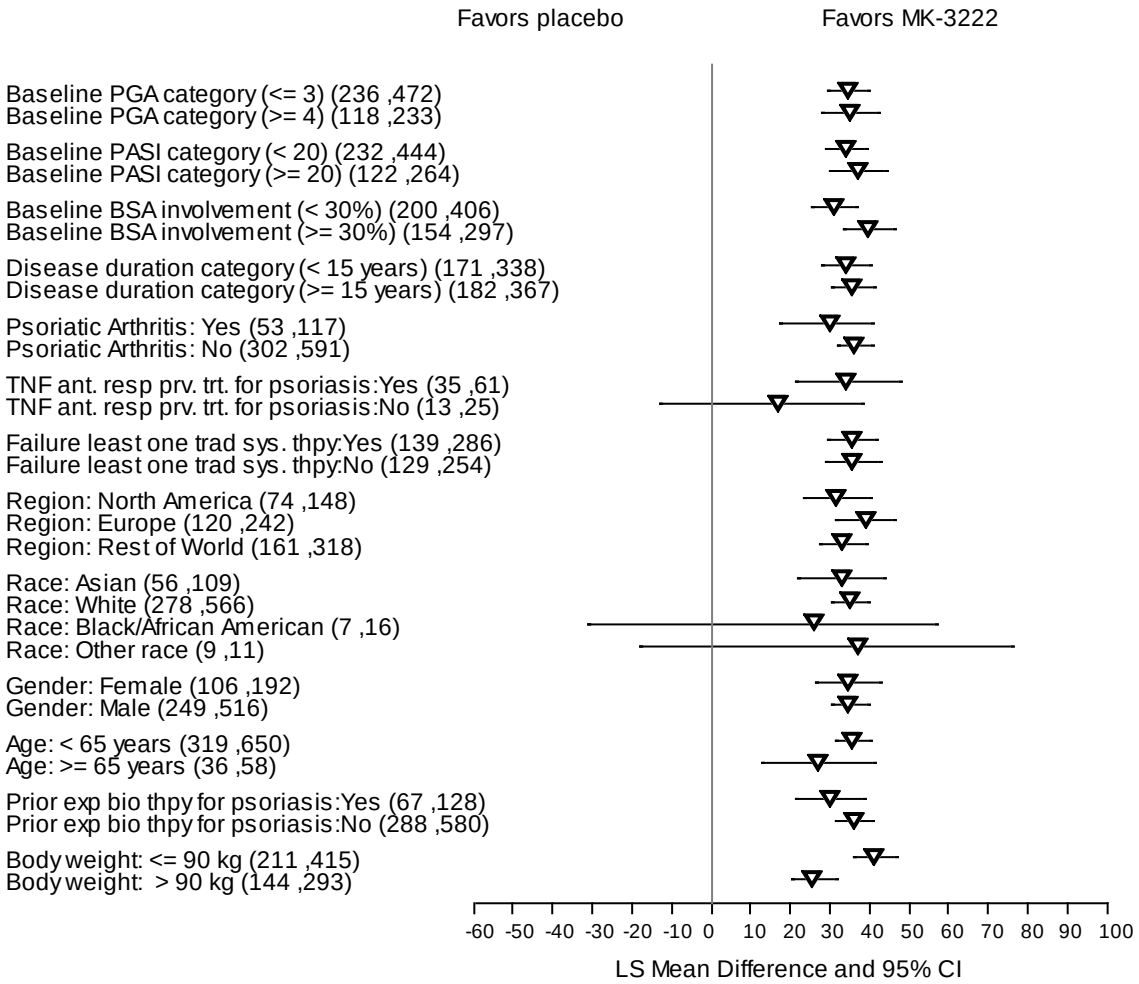
**付録 2.7.3-41　12 週の PASI 90 反応割合の点推定値と 95%信頼区間，部分集団別：MK-3222 100 mg を投与した被験者とプラセボを投与した被験者の比較（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータ プール，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**




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

[Source: 5.3.5.3-9: Figure 5.3.5.3.2-psoriasis: 7]

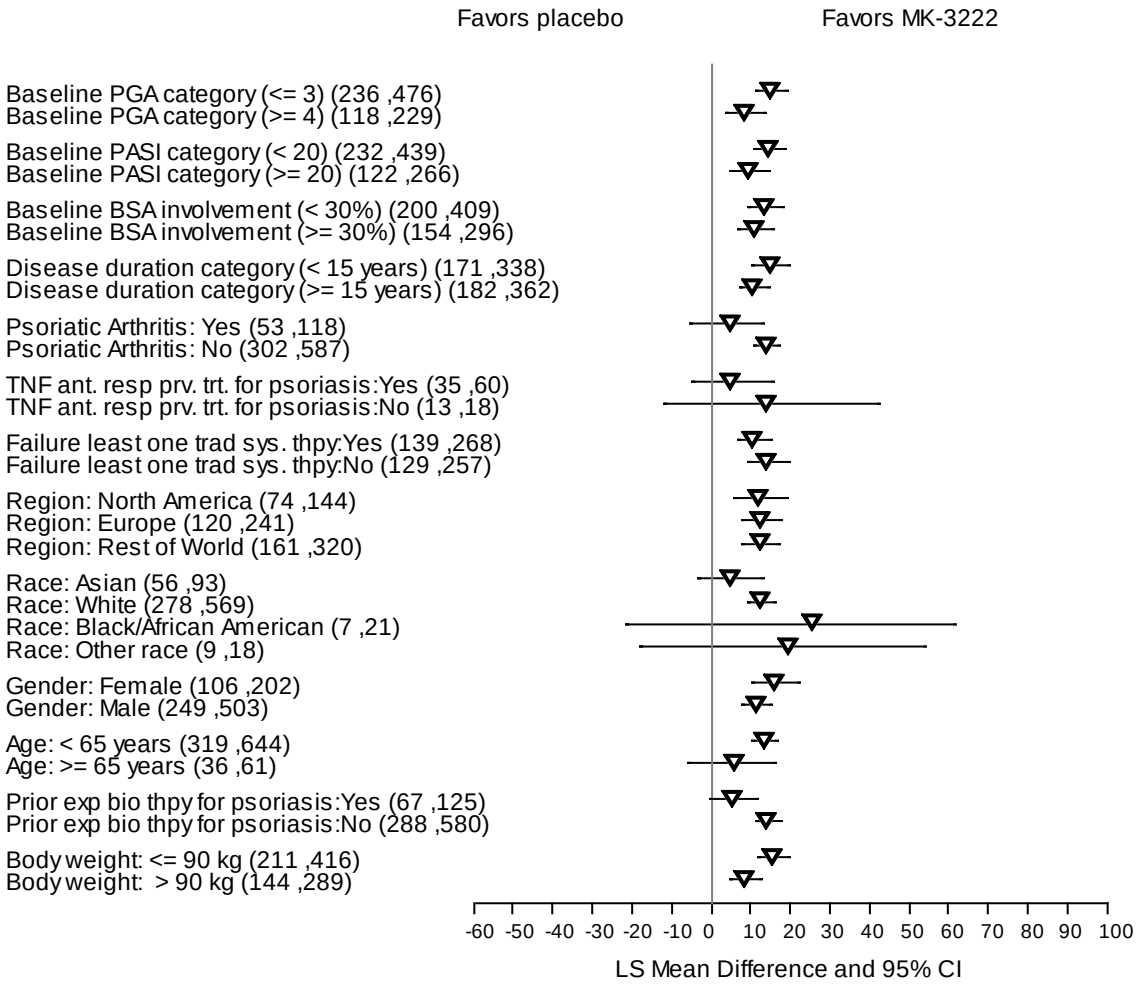
**付録 2.7.3-42　12 週の PASI 90 反応割合の点推定値と 95%信頼区間，部分集団別：MK-3222 200 mg を投与した被験者とプラセボを投与した被験者の比較（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**




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

[Source: 5.3.5.3-9: Figure 5.3.5.3.2-psoriasis: 8]

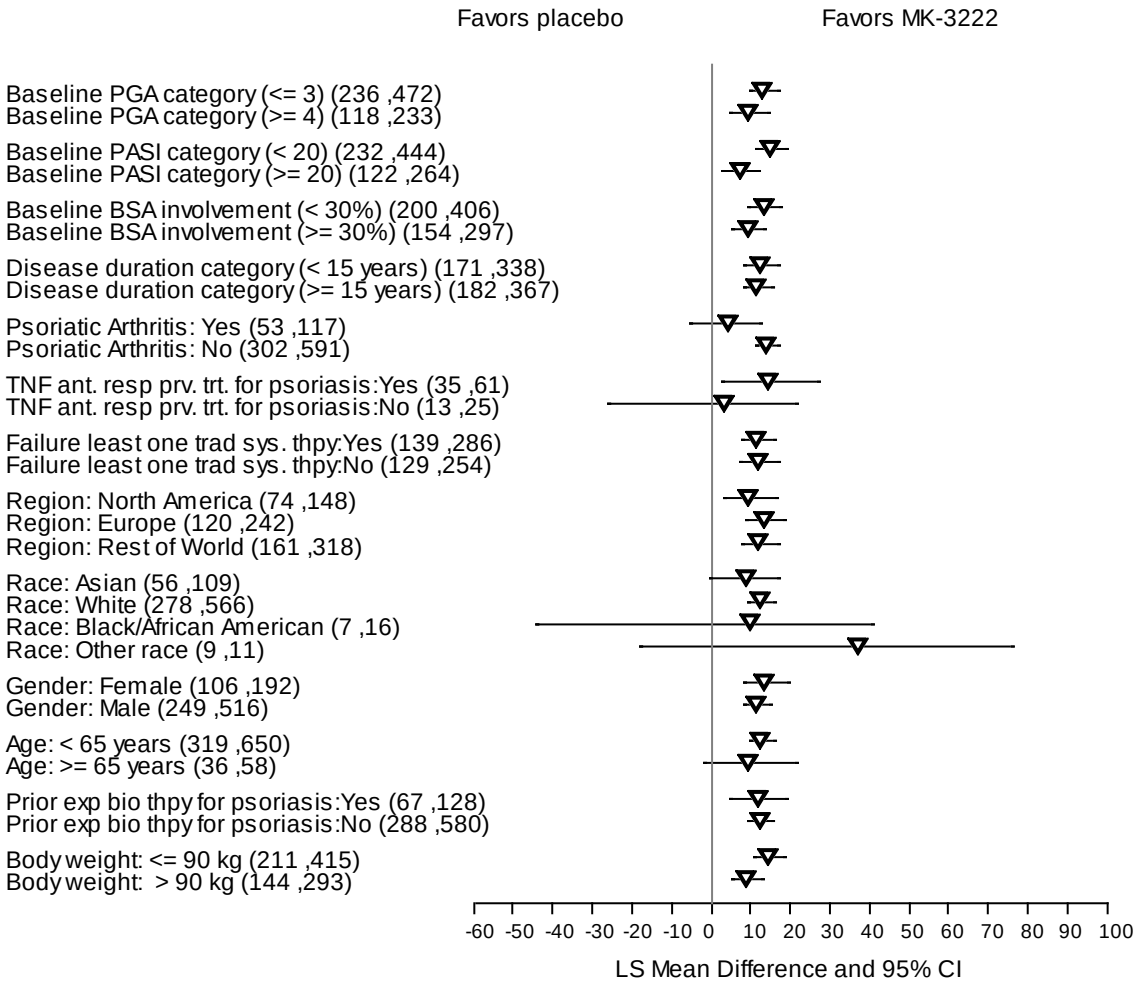
**付録 2.7.3-43　12 週の PASI 100 反応割合の点推定値と 95%信頼区間，部分集団別：MK-3222 100 mg を投与した被験者とプラセボを投与した被験者の比較（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータ プール，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**




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

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

**付録 2.7.3-44　12 週の PASI 100 反応割合の点推定値と 95%信頼区間，部分集団別：MK-3222 200 mg を投与した被験者とプラセボを投与した被験者の比較，部分集団別（第 II 相試験と第 III 相試験：プラセボを対照とした 12 週間の有効性のデータプール，欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして集計）**




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

[Source: 5.3.5.3-9: Figure 5.3.5.3.2-psoriasis: 10]

**付録 2.7.3-45　評価項目反応割合の推移，体重部分集団別（90 kg 以下，90 kg 超）**
**（第 III 相試験：PASI 部分レスポンダーで増量した被験者における有効性のデータプール，FAS，観察データのみ）**

| Treatment | N | PASI 75 | | PASI 90 | | PASI 100 | | PGA 'clear' or 'minimal' | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) | N | n | (%) |
| **Week 32 （Body Weight <=90kg）** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to 100 mg | 27 | 13 | 48.1 | 3 | 11.1 | 3 | 11.1 | 27 | 9 | 33.3 |
| MK-3222 100 mg to 200 mg | 24 | 10 | 41.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 24 | 8 | 33.3 |
| **Week 32 （Body Weight > 90kg）** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to 100 mg | 12 | 5 | 41.7 | 3 | 25.0 | 1 | 8.3 | 12 | 5 | 41.7 |
| MK-3222 100 mg to 200 mg | 15 | 5 | 33.3 | 1 | 6.7 | 0 | 0.0 | 15 | 2 | 13.3 |
| **Week 36 （Body Weight <=90kg）** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to 100 mg | 27 | 14 | 51.9 | 5 | 18.5 | 2 | 7.4 | 27 | 10 | 37.0 |
| MK-3222 100 mg to 200 mg | 24 | 10 | 41.7 | 2 | 8.3 | 1 | 4.2 | 24 | 10 | 41.7 |
| **Week 36 （Body Weight > 90kg）** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to 100 mg | 12 | 5 | 41.7 | 3 | 25.0 | 1 | 8.3 | 12 | 5 | 41.7 |
| MK-3222 100 mg to 200 mg | 15 | 6 | 40.0 | 1 | 6.7 | 0 | 0.0 | 15 | 4 | 26.7 |
| **Week 40 （Body Weight <=90kg）** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to 100 mg | 27 | 18 | 66.7 | 6 | 22.2 | 2 | 7.4 | 27 | 12 | 44.4 |
| MK-3222 100 mg to 200 mg | 25 | 12 | 48.0 | 5 | 20.0 | 0 | 0.0 | 25 | 11 | 44.0 |
| **Week 40 （Body Weight > 90kg）** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to 100 mg | 12 | 6 | 50.0 | 5 | 41.7 | 1 | 8.3 | 12 | 6 | 50.0 |
| MK-3222 100 mg to 200 mg | 15 | 7 | 46.7 | 1 | 6.7 | 0 | 0.0 | 15 | 4 | 26.7 |
| **Week 52 （Body Weight <=90kg）** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to 100 mg | 24 | 16 | 66.7 | 8 | 33.3 | 5 | 20.8 | 23 | 11 | 47.8 |
| MK-3222 100 mg to 200 mg | 24 | 14 | 58.3 | 5 | 20.8 | 2 | 8.3 | 24 | 8 | 33.3 |
| **Week 52 （Body Weight > 90kg）** | | | | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg to 100 mg | 12 | 7 | 58.3 | 3 | 25.0 | 2 | 16.7 | 12 | 6 | 50.0 |
| MK-3222 100 mg to 200 mg | 14 | 10 | 71.4 | 1 | 7.1 | 0 | 0.0 | 14 | 6 | 42.9 |

N=number of subjects with data at particular weeks; n=number of responders; （％）=100*n/N.

[Source: 5.3.5.3-9: Table 5.3.5.3.2-psoriasis: 37]

**付録 2.7.3-46　第 IIb 相及び第 III 相試験で，ADA が 12 週の有効性評価項目に与えた影響，ADA カテゴリー別**

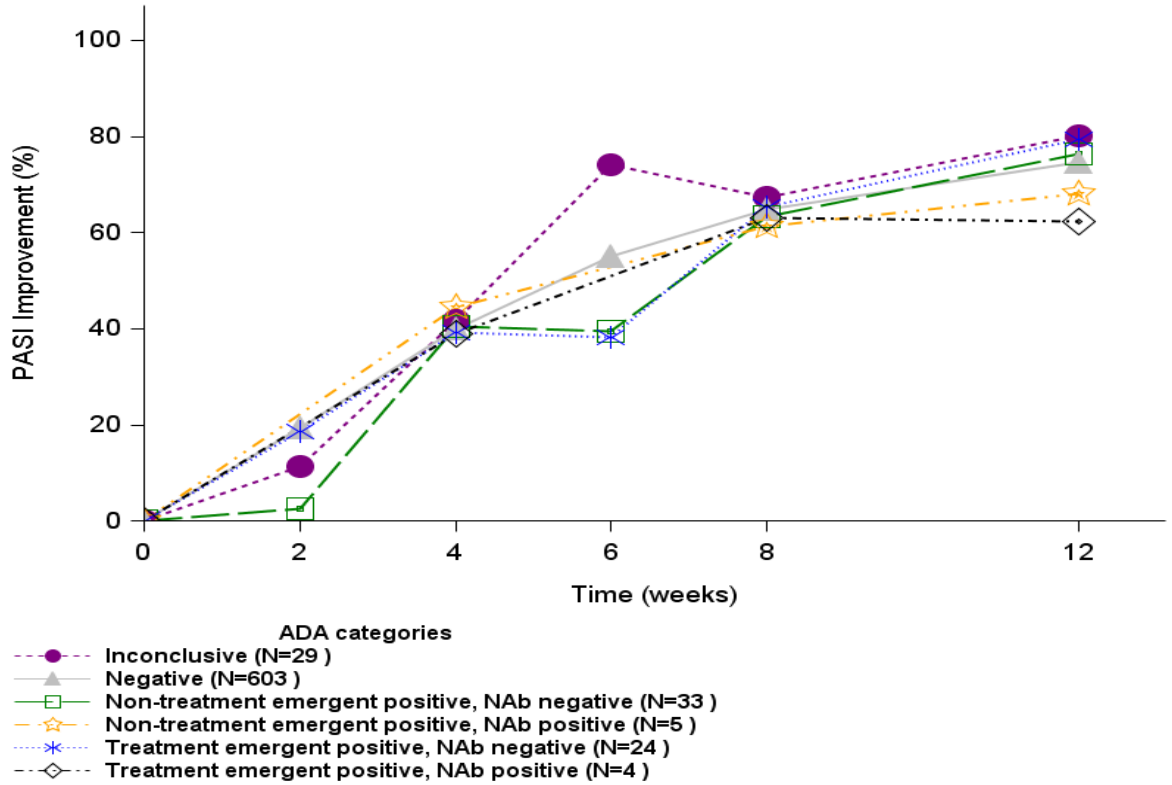
| | Subjects in ADA category/Subjects ADA and PASI 75 evaluable Ratio （%） | Subjects achieved PASI 75 /ADA category Ratio （%） | Subjects in ADA category/Subjects ADA and PASI 90 evaluable Ratio （%） | Subjects achieved PASI 90 /ADA category Ratio （%） | Subjects in ADA category/Subjects ADA and PASI 100 evaluable Ratio （%） | Subjects achieved PASI 100 /ADA category Ratio （%） | Subjects in ADA category/Subjects ADA and PGA evaluable Ratio （%） | Subjects achieved PGA /ADA category Ratio （%） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **MK-3222 100 mg** （n=698 ADA Evaluable）[a] | **PASI 75 at Week 12** （N=684 with PASI 75 scores） | | **PASI 90 at Week 12** （N=684 with PASI 90 scores） | | **PASI 100 at Week 12** （N=684 with PASI 100 scores） | | **PGA at Week 12** （N=684 with PGA scores） | |
| TE-POS NAb POS[b] | 4/684 （0.6%） | 2/4 （50%） | 4/684 （0.6%） | 1/4 （25%） | 4/684 （0.6%） | 0/4 （0%） | 4/684 （0.6%） | 2/4 （50%） |
| TE-POS NAb NEG[c] | 24/684 （3.5%） | 15/24 （62.5%） | 24/684 （3.5%） | 9/24 （37.5%） | 24/684 （3.5%） | 3/24 （12.5%） | 24/684 （3.5%） | 14/24 （58.3%） |
| Non-TE-POS NAb POS[d] | 5/684 （0.7%） | 3/5 （60%） | 5/684 （0.7%） | 1/5 （20%） | 5/684 （0.7%） | 1/5 （20%） | 5/684 （0.7%） | 4/5 （80%） |
| Non-TE-POS NAb NEG[e] | 33/684 （4.8%） | 22/33 （66.7%） | 33/684 （4.8%） | 10/33 （30.3%） | 33/684 （4.8%） | 2/33 （6.1%） | 33/684 （4.8%） | 19/33 （57.6%） |
| Inconclusive[f] | 25/684 （3.7%） | 17/25 （68%） | 25/684 （3.7%） | 10/25 （40%） | 25/684 （3.7%） | 3/25 （12%） | 25/684 （3.7%） | 16/25 （64%） |
| Negative[g] | 593/684 （86.7%） | 379/593 （63.9%） | 593/684 （86.7%） | 221/593 （37.3%） | 593/684 （86.7%） | 84/593 （14.2%） | 593/684 （86.7%） | 352/593 （59.4%） |
| **MK-3222 200 mg** （n=699 ADA Evaluable）[a] | **PASI 75 at Week 12** （N=683 with PASI 75 scores） | | **PASI 90 at Week 12** （N=683 with PASI 90 scores） | | **PASI 100 at Week 12** （N=683 with PASI 100 scores） | | **PGA at Week 12** （N=681 with PGA scores） | |
| TE-POS NAb POS[b] | 4/683 （0.6%） | 1/4 （25%） | 4/683 （0.6%） | 1/4 （25%） | 4/683 （0.6%） | 0/4 （0%） | 4/681 （0.6%） | 1/4 （25%） |
| TE-POS NAb NEG[c] | 25/683 （3.7%） | 19/25 （76%） | 25/683 （3.7%） | 8/25 （32%） | 25/683 （3.7%） | 3/25 （12%） | 25/681 （3.7%） | 18/25 （72%） |
| Non-TE-POS NAb POS[d] | 6/683 （0.9%） | 5/6 （83.3%） | 6/683 （0.9%） | 4/6 （66.7%） | 6/683 （0.9%） | 0/6 （0%） | 6/681 （0.9%） | 5/6 （83.3%） |
| Non-TE-POS NAb NEG[e] | 33/683 （4.8%） | 24/33 （72.7%） | 33/683 （4.8%） | 14/33 （42.4%） | 33/683 （4.8%） | 7/33 （21.2%） | 33/681 （4.8%） | 22/33 （66.7%） |
| Inconclusive[f] | 242/683 （35.4%） | 172/242 （71.1%） | 242/683 （35.4%） | 105/242 （43.4%） | 242/683 （35.4%） | 34/242 （14%） | 242/681 （35.5%） | 157/242 （64.9%） |

| | Subjects in ADA category/Subjects ADA and PASI 75 evaluable Ratio （%） | Subjects achieved PASI 75 /ADA category Ratio （%） | Subjects in ADA category/Subjects ADA and PASI 90 evaluable Ratio （%） | Subjects achieved PASI 90 /ADA category Ratio （%） | Subjects in ADA category/Subjects ADA and PASI 100 evaluable Ratio （%） | Subjects achieved PASI 100 /ADA category Ratio （%） | Subjects in ADA category/Subjects ADA and PGA evaluable Ratio （%） | Subjects achieved PGA /ADA category Ratio （%） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Negative[g] | 373/683 （54.6%） | 237/373 （63.5%） | 373/683 （54.6%） | 129/373 （34.6%） | 373/683 （54.6%） | 47/373 （12.6%） | 371/681 （54.5%） | 230/371 （62%） |

N=Number of randomized subjects who received at least one dose of study medication in study part and with valid value at the baseline and time point for endpoint; No imputation of missing data. PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PGA=Physician's Global Assessment 'Clear' or 'Minimal'; ADA=anti-drug antibody; NAb=neutralizing antibody
a: ADA evaluable subjects were those with one or more samples obtained after MK-3222 administration at any time. Subject categories represent ADA data summarized through Week 12 for P010 and P011 and through Week 16 for P05495.
b: TE-POS NAb-POS （treatment emergent positive and neutralizing antibodies positive） includes subjects who had a negative pre-treatment （baseline） sample and at least one positive post-dose sample （treatment-induced positive） and also subjects with positive pre-treatment and post-dose samples in which the titer increased post-dose by >=2-fold （treatment boosted positive） and who had at least one positive sample in the neutralizing antibody assay.
c: TE-POS NAb-NEG （treatment emergent positive and neutralizing antibodies negative） includes treatment emergent positive subjects who had no positive samples in the neutralizing antibody assay.
d: Non-TE-POS NAb-POS （non-treatment emergent positive and neutralizing antibody positive） includes subjects who had a positive pre-treatment （baseline） sample and post dose samples were not positive and also subjects with positive pre-treatment and post-dose samples in which the titer increased post-dose by < 2-fold （not treatment boosted） and who had at least one positive sample in the neutralizing antibody assay.
e: Non-TE-POS NAb-NEG （non-treatment emergent positive and neutralizing antibody negative） includes non-treatment emergent positive subjects who had no positive samples in the neutralizing antibody assay.
f: Inconclusive subjects had negative pre-treatment and post-dose samples and the MK-3222 concentration in the last post-dose sample was equal or above the drug tolerance limit for the ADA
g: Negative subjects had negative pre-treatment and post-dose samples and the MK-3222 concentration in the last post-dose sample was below the drug tolerance limit for the ADA assay.
No imputations were made for missing PASI or PGA data.
There were 2 subjects on 100 mg from P010 who were TE-POS and 1 who was Non-TE-POS on 200 mg from P05495 who did not have NAb results, and hence are not included in the table.

[Source: 5.3.5.3-17: Table 21]

**付録 2.7.3-47　第 IIb 相及び第 III 相試験で，ADA が 12 週までの PASI スコア改善割合に与えた影響，ADA カテゴリー別：チルドラキズマブ 100 mg を投与した被験者**




ADA=anti-drug antibody; NAb=neutralizing antibodies; PASI=psoriasis area and severity index; N = number of subjects in ADA subject category.

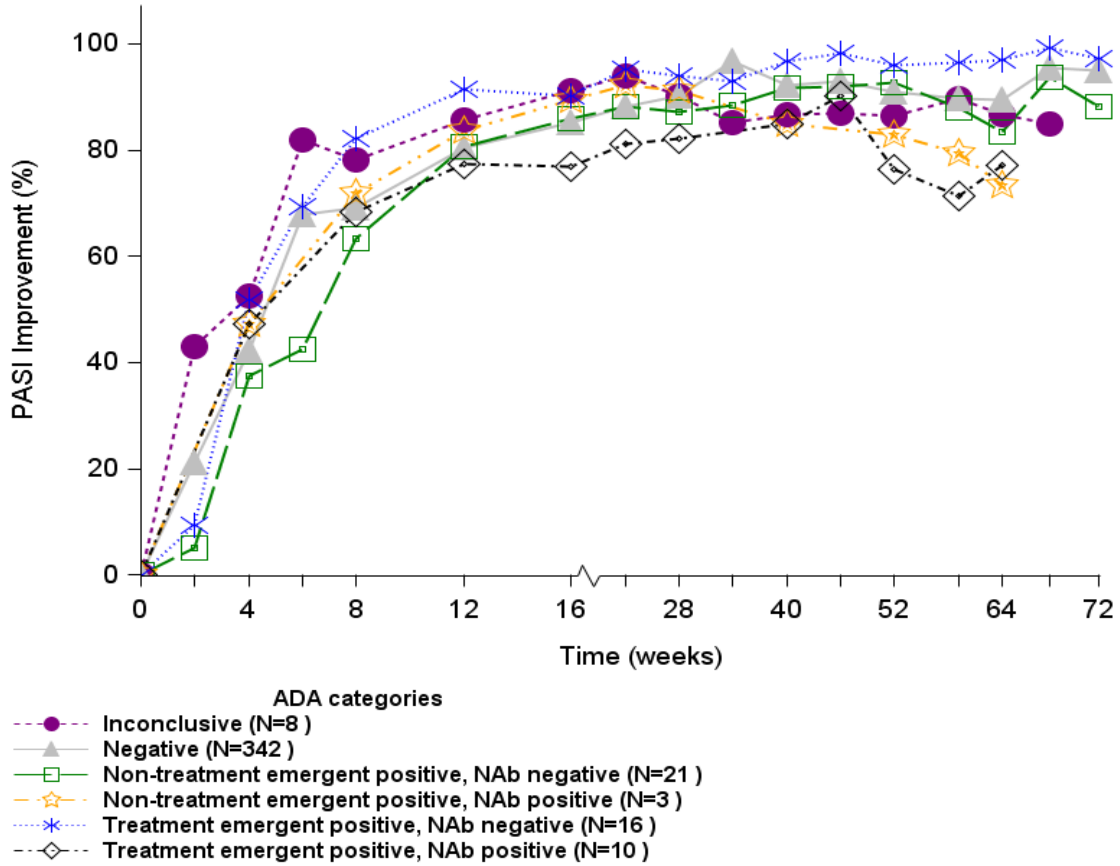
[Source: 5.3.5.3-17: Figure 19]

**付録 2.7.3-48　第 IIb 相及び第 III 相試験で，ADA が 12 週の PASI スコア改善割合に与えた影響，ADA カテゴリー別：チルドラキズマブ 100 mg を投与した被験者と 200 mg を投与した被験者**

| Dose (mg) | ADA Subject Category | N | Percent PASI Improvement (%) |
|---|---|---|---|
| **Week 12** | | | |
| 100 | inconclusive | 29 | 80 |
| | negative | 603 | 75 |
| | Non-TE-POS NAb-NEG | 33 | 76 |
| | Non-TE-POS NAb-POS | 5 | 68 |
| | TE-POS NAb-NEG | 24 | 79 |
| | TE-POS NAb-POS | 4 | 62 |
| 200 | inconclusive | 255 | 79 |
| | negative | 374 | 76 |
| | Non-TE-POS NAb-NEG | 35 | 81 |
| | Non-TE-POS NAb-POS | 6 | 88 |
| | TE-POS NAb-NEG | 25 | 81 |
| | TE-POS NAb-POS | 4 | 38 |

ADA=anti-drug antibody; NAb=neutralizing antibodies; PASI=psoriasis area and severity index;
There were 2 subjects on 100 mg from P010 who were TE-POS and 1 who was Non-TE-POS on 200 mg from P05495 who did not have NAb results, and hence are not included in the table.
[Source: 5.3.5.3-17: Table 20]

**付録 2.7.3-49　第 IIb 相及び第 III 相試験で，ADA が試験全体の PASI スコア改善割合に与えた影響，ADA カテゴリー別：チルドラキズマブ 100 mg を投与した被験者**




ADA=anti-drug antibody; NAb=neutralizing antibodies; PASI=psoriasis area and severity index; N = number of subjects in ADA subject category.

[Source: 5.3.5.3-17: Figure 21]

**付録 2.7.3-50　第 IIb 相及び第 III 相試験で，ADA が 52 週の PASI スコア改善割合に与えた影響，ADA カテゴリー別：チルドラキズマブ 100 mg を投与した被験者と 200 mg を投与した被験者**

| Dose (mg) | ADA Subject Category | N | % Improvement in PASI |
|---|---|---|---|
| **Week 52** | | | |
| 100 | inconclusive | 8 | 86 |
| | negative | 342 | 91 |
| | Non-TE-POS NAb-NEG | 21 | 93 |
| | Non-TE-POS NAb-POS | 3 | 83 |
| | TE-POS NAb-NEG | 16 | 96 |
| | TE-POS NAb-POS | 10 | 76 |
| 200 | inconclusive | 25 | 88 |
| | negative | 299 | 87 |
| | Non-TE-POS NAb-NEG | 21 | 94 |
| | Non-TE-POS NAb-POS | 4 | 93 |
| | TE-POS NAb-NEG | 19 | 91 |
| | TE-POS NAb-POS | 12 | 77 |

ADA=anti-drug antibody; NAb=neutralizing antibodies; PASI=Psoriasis area and severity index

One Non-TE-POS subject treated with 200 mg in P05495 and did not have a NAb result and hence is not included in the table.

[Source: 5.3.5.3-17: Table 22]

**付録 2.7.3-51　第 IIb 相及び第 III 相試験で，ADA が 52 週の有効性に与えた影響，ADA カテゴリー別：チルドラキズマブ 100 mg を継続した被験者と 200 mg を継続した被験者**

| | Subjects in ADA category/Subjects ADA and PASI 75 evaluable Ratio（%） | Subjects achieved PASI 75 /ADA category Ratio（%） | Subjects in ADA category/Subjects ADA and PASI 90 evaluable Ratio（%） | Subjects achieved PASI 90 /ADA category Ratio（%） | Subjects in ADA category/Subjects ADA and PASI 100 evaluable Ratio （%） | Subjects achieved PASI 100 /ADA category Ratio（%） | Subjects in ADA category/Subjects ADA and PGA evaluable Ratio（%） | Subjects achieved PGA /ADA category Ratio（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **MK-3222 100 mg in Part 1, 2 and 3**（n=400 ADA Evaluable）[a] | **PASI 75 at Week 52**（N=382 with PASI 75 scores） | | **PASI 90 at Week 52**（N=382 with PASI 90 scores） | | **PASI 100 at Week 52**（N=382 with PASI 100 scores） | | **PGA at Week 52**（N=381 with PGA scores） | |
| TE-POS NAb POS[b] | 10/382（2.6%） | 6/10（60%） | 10/382（2.6%） | 5/10（50%） | 10/382（2.6%） | 2/10（20%） | 10/381（2.6%） | 3/10（30%） |
| TE-POS NAb NEG[c] | 14/382（3.7%） | 14/14（100%） | 14/382（3.7%） | 12/14（85.7%） | 14/382（3.7%） | 5/14（35.7%） | 14/381（3.7%） | 14/14（100%） |
| Non-TE-POS NAb POS[d] | 3/382（0.8%） | 2/3（66.7%） | 3/382（0.8%） | 2/3（66.7%） | 3/382（0.8%） | 1/3（33.3%） | 3/381（0.8%） | 2/3（66.7%） |
| Non-TE-POS NAb NEG[e] | 19/382（5%） | 18/19（94.7%） | 19/382（5%） | 14/19（73.7%） | 19/382（5%） | 6/19（31.6%） | 19/381（5%） | 16/19（84.2%） |
| Inconclusive[f] | 8/382（2.1%） | 6/8（75%） | 8/382（2.1%） | 4/8（50%） | 8/382（2.1%） | 1/8（12.5%） | 8/381（2.1%） | 4/8（50%） |
| Negative[g] | 328/382（85.9%） | 294/328（89.6%） | 328/382（85.9%） | 229/328（69.8%） | 328/382（85.9%） | 113/328（34.5%） | 327/381（85.8%） | 243/327（74.3%） |
| **MK-3222 200 mg in Part 1, 2 and 3**（n=380 ADA Evaluable）[a] | **PASI 75 at Week 52**（N=364 with PASI 75 scores） | | **PASI 90 at Week 52**（N=364 with PASI 90 scores） | | **PASI 100 at Week 52**（N=364 with PASI 100 scores） | | **PGA at Week 5**（N=363 with PGA scores） | |
| TE-POS NAb POS[b] | 11/364（3%） | 7/11（63.6%） | 11/364（3%） | 2/11（18.2%） | 11/364（3%） | 0/11（0%） | 11/363（3%） | 4/11（36.4%） |
| TE-POS NAb NEG[c] | 18/364（4.9%） | 17/18（94.4%） | 18/364（4.9%） | 11/18（61.1%） | 18/364（4.9%） | 6/18（33.3%） | 18/363（5%） | 12/18（66.7%） |
| Non-TE-POS NAb POS[d] | 4/364（1.1%） | 4/4（100%） | 4/364（1.1%） | 3/4（75%） | 4/364（1.1%） | 0/4（0%） | 4/363（1.1%） | 3/4（75%） |

| | Subjects in ADA category/Subjects ADA and PASI 75 evaluable Ratio （%） | Subjects achieved PASI 75 /ADA category Ratio （%） | Subjects in ADA category/Subjects ADA and PASI 90 evaluable Ratio （%） | Subjects achieved PASI 90 /ADA category Ratio （%） | Subjects in ADA category/Subjects ADA and PASI 100 evaluable Ratio （%） | Subjects achieved PASI 100 /ADA category Ratio （%） | Subjects in ADA category/Subjects ADA and PGA evaluable Ratio （%） | Subjects achieved PGA /ADA category Ratio （%） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Non-TE-POS NAb NEG[e] | 20/364 （5.5%） | 19/20 （95%） | 20/364 （5.5%） | 16/20 （80%） | 20/364 （5.5%） | 10/20 （50%） | 20/363 （5.5%） | 16/20 （80%） |
| Inconclusive[f] | 23/364 （6.3%） | 19/23 （82.6%） | 23/364 （6.3%） | 12/23 （52.2%） | 23/364 （6.3%） | 6/23 （26.1%） | 23/363 （6.3%） | 14/23 （60.9%） |
| Negative[g] | 288/364 （79.1%） | 224/288 （77.8%） | 288/364 （79.1%） | 165/288 （57.3%） | 288/364 （79.1%） | 99/288 （34.4%） | 287/363 （79.1%） | 189/287 （65.9%） |

N=Number of randomized subjects who received at least one dose of study medication in study part and with valid value at the baseline and time point for endpoint; No imputation of missing data. PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PGA=Physician's Global Assessment 'Clear' or 'Minimal'; ADA=anti-drug antibody; NAb=neutralizing antibody
a: ADA evaluable subjects were those with one or more samples obtained after MK-3222 administration at any time. Subject categories represent ADA data summarized through End of Trial.
b: TE-POS NAb-POS （treatment emergent positive and neutralizing antibodies positive） includes subjects who had a negative pre-treatment （baseline） sample and at least one positive post-dose sample （treatment-induced positive） and also subjects with positive pre-treatment and post-dose samples in which the titer increased post-dose by >=2-fold （treatment boosted positive） and who had at least one positive sample in the neutralizing antibody assay.
c: TE-POS NAb-NEG （treatment emergent positive and neutralizing antibodies negative） includes treatment emergent positive subjects who had no positive samples in the neutralizing antibody assay.
d: Non-TE-POS NAb-POS （non-treatment emergent positive and neutralizing antibody positive） includes subjects who had a positive pre-treatment （baseline） sample and post dose samples were not positive and also subjects with positive pre-treatment and post-dose samples in which the titer increased post-dose by < 2-fold （not treatment boosted） and who had at least one positive sample in the neutralizing antibody assay.
e: Non-TE-POS NAb-NEG （non-treatment emergent positive and neutralizing antibody negative） includes non-treatment emergent positive subjects who had no positive samples in the neutralizing antibody assay.
f: Inconclusive subjects had negative pre-treatment and post-dose samples and the MK-3222 concentration in the last post-dose sample was equal or above the drug tolerance limit for the ADA
g: Negative subjects had negative pre-treatment and post-dose samples and the MK-3222 concentration in the last post-dose sample was below the drug tolerance limit for the ADA assay
No imputations were made for missing PASI or PGA data.
One Non-TE-POS subject treated with 200 mg in P05495 and did not have a NAb result and hence is not included in the table.

[Source: 5.3.5.3-17: Table 23]

**付録 2.7.3-52　P010 試験:Proportion of Subjects With a PASI 75, PASI90, and PASI100 Response Over Time（Full Analysis Set - Extension）Extension Study**

| Treatment | N | PASI 75 | | PASI90 | | PASI100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 64** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 239 | 209 | (87.4) | 128 | (53.6) | 73 | (30.5) |
| MK-3222 200 mg | 267 | 218 | (81.6) | 140 | (52.4) | 72 | (27.0) |
| **Ext Week 0** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 233 | 199 | (85.4) | 133 | (57.1) | 60 | (25.8) |
| MK-3222 200 mg | 264 | 211 | (79.9) | 140 | (53.0) | 70 | (26.5) |
| **Ext Week 12** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 229 | 196 | (85.6) | 124 | (54.1) | 62 | (27.1) |
| MK-3222 200 mg | 263 | 209 | (79.5) | 142 | (54.0) | 75 | (28.5) |
| **Ext Week 24** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 228 | 186 | (81.6) | 122 | (53.5) | 61 | (26.8) |
| MK-3222 200 mg | 262 | 211 | (80.5) | 146 | (55.7) | 78 | (29.8) |
| **Ext Week 36** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 221 | 187 | (84.6) | 119 | (53.8) | 58 | (26.2) |
| MK-3222 200 mg | 250 | 189 | (75.6) | 132 | (52.8) | 63 | (25.2) |
| **Ext Week 48** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 217 | 182 | (83.9) | 112 | (51.6) | 48 | (22.1) |
| MK-3222 200 mg | 256 | 206 | (80.5) | 137 | (53.5) | 59 | (23.0) |
| **Ext Week 60** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 211 | 182 | (86.3) | 115 | (54.5) | 59 | (28.0) |
| MK-3222 200 mg | 253 | 205 | (81.0) | 133 | (52.6) | 66 | (26.1) |
| **Ext Week 72** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 205 | 175 | (85.4) | 114 | (55.6) | 60 | (29.3) |
| MK-3222 200 mg | 252 | 198 | (78.6) | 132 | (52.4) | 66 | (26.2) |

| Treatment | N | PASI 75 | | PASI90 | | PASI100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Ext Week 84** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 205 | 173 | (84.4) | 118 | (57.6) | 51 | (24.9) |
| MK-3222 200 mg | 248 | 188 | (75.8) | 127 | (51.2) | 64 | (25.8) |
| **Ext Week 96** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 200 | 165 | (82.5) | 111 | (55.5) | 50 | (25.0) |
| MK-3222 200 mg | 241 | 187 | (77.6) | 128 | (53.1) | 63 | (26.1) |
| **Ext Week 120** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 187 | 152 | (81.3) | 96 | (51.3) | 50 | (26.7) |
| MK-3222 200 mg | 235 | 190 | (80.9) | 131 | (55.7) | 64 | (27.2) |
| **Ext Week 144** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 178 | 146 | (82.0) | 99 | (55.6) | 49 | (27.5) |
| MK-3222 200 mg | 226 | 185 | (81.9) | 124 | (54.9) | 61 | (27.0) |
| **Ext Week 168** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 98 | 84 | (85.7) | 57 | (58.2) | 33 | (33.7) |
| MK-3222 200 mg | 115 | 96 | (83.5) | 75 | (65.2) | 40 | (34.8) |
| **Ext Week 192** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 11 | 10 | (90.9) | 6 | (54.5) | 3 | (27.3) |
| MK-3222 200 mg | 19 | 15 | (78.9) | 12 | (63.2) | 8 | (42.1) |

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

n = the number of responders at the visit.

No imputation of missing data.

PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[Source: 5.3.5.3-23-1 through -5.3.5.3-23-4]

**付録 2.7.3-53　P010 試験: Proportion of Subjects With PASI50 Response Over Time - PASI50 Responders at Week 64（Full Analysis Set - Extension）Extension Study**

| Statistics | MK-3222 100 mg<br>N=239 | MK-3222 200 mg<br>N=267 |
|---|---|---|
| **PASI50 （Ext Week 0）** | | |
| Subjects with data | 232 | 264 |
| Responders （%）† | 227 （97.8） | 259 （98.1） |
| **PASI50 （Ext Week 12）** | | |
| Subjects with data | 228 | 263 |
| Responders （%）† | 226 （99.1） | 253 （96.2） |
| **PASI50 （Ext Week 24）** | | |
| Subjects with data | 227 | 262 |
| Responders （%）† | 224 （98.7） | 254 （96.9） |
| **PASI50 （Ext Week 36）** | | |
| Subjects with data | 221 | 250 |
| Responders （%）† | 215 （97.3） | 238 （95.2） |
| **PASI50 （Ext Week 48）** | | |
| Subjects with data | 217 | 256 |
| Responders （%）† | 212 （97.7） | 248 （96.9） |
| **PASI50 （Ext Week 60）** | | |
| Subjects with data | 211 | 253 |
| Responders （%）† | 206 （97.6） | 247 （97.6） |
| **PASI50 （Ext Week 72）** | | |
| Subjects with data | 205 | 252 |
| Responders （%）† | 201 （98.0） | 242 （96.0） |
| **PASI50 （Ext Week 84）** | | |
| Subjects with data | 205 | 248 |

| Statistics | MK-3222 100 mg<br>N=239 | MK-3222 200 mg<br>N=267 |
|---|---|---|
| Responders （%）† | 198 （96.6） | 238 （96.0） |
| **PASI50 （Ext Week 96）** | | |
| Subjects with data | 200 | 241 |
| Responders （%）† | 194 （97.0） | 232 （96.3） |
| **PASI50 （Ext Week 120）** | | |
| Subjects with data | 187 | 235 |
| Responders （%）† | 181 （96.8） | 224 （95.3） |
| **PASI50 （Ext Week 144）** | | |
| Subjects with data | 178 | 226 |
| Responders （%）† | 170 （95.5） | 219 （96.9） |
| **PASI50 （Ext Week 168）** | | |
| Subjects with data | 98 | 115 |
| Responders （%）† | 95 （96.9） | 112 （97.4） |
| **PASI50 （Ext Week 192）** | | |
| Subjects with data | 11 | 19 |
| Responders （%）† | 11 （100.0） | 18 （94.7） |

†Percentages are based on subjects with data.

N = Number of randomized subjects who received at least one dose of study medication in the extension study.

PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[Source: 5.3.5.3-23-1 through -5.3.5.3-23-4]

**付録 2.7.3-54　P010 試験: Proportion of Subjects With PASI 75 Response Over Time - PASI 75 Responders at Week 64（Full Analysis Set - Extension）Extension Study**

| Statistics | MK-3222 100 mg<br>N=239 | MK-3222 200 mg<br>N=267 |
|---|---|---|
| **PASI 75 （Ext Week 0）** | | |
| Subjects with data | 203 | 216 |
| Responders （%）† | 191 （94.1） | 199 （92.1） |
| **PASI 75 （Ext Week 12）** | | |
| Subjects with data | 200 | 215 |
| Responders （%）† | 187 （93.5） | 197 （91.6） |
| **PASI 75 （Ext Week 24）** | | |
| Subjects with data | 200 | 214 |
| Responders （%）† | 178 （89.0） | 197 （92.1） |
| **PASI 75 （Ext Week 36）** | | |
| Subjects with data | 195 | 203 |
| Responders （%）† | 177 （90.8） | 176 （86.7） |
| **PASI 75 （Ext Week 48）** | | |
| Subjects with data | 193 | 209 |
| Responders （%）† | 174 （90.2） | 190 （90.9） |
| **PASI 75 （Ext Week 60）** | | |
| Subjects with data | 188 | 207 |
| Responders （%）† | 173 （92.0） | 190 （91.8） |
| **PASI 75 （Ext Week 72）** | | |
| Subjects with data | 184 | 206 |
| Responders （%）† | 165 （89.7） | 185 （89.8） |
| **PASI 75 （Ext Week 84）** | | |
| Subjects with data | 184 | 203 |

| Statistics | MK-3222 100 mg<br>N=239 | MK-3222 200 mg<br>N=267 |
|---|---|---|
| Responders （%）† | 163 （88.6） | 176 （86.7） |
| **PASI 75 （Ext Week 96）** | | |
| Subjects with data | 180 | 196 |
| Responders （%）† | 154 （85.6） | 171 （87.2） |
| **PASI 75 （Ext Week 120）** | | |
| Subjects with data | 167 | 192 |
| Responders （%）† | 143 （85.6） | 173 （90.1） |
| **PASI 75 （Ext Week 144）** | | |
| Subjects with data | 160 | 188 |
| Responders （%）† | 139 （86.9） | 170 （90.4） |
| **PASI 75 （Ext Week 168）** | | |
| Subjects with data | 90 | 98 |
| Responders （%）† | 79 （87.8） | 88 （89.8） |
| **PASI 75 （Ext Week 192）** | | |
| Subjects with data | 10 | 16 |
| Responders （%）† | 9 （90.0） | 13 （81.3） |

†Percentages are based on subjects with data.

N = Number of randomized subjects who received at least one dose of study medication in the extension study.

PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[Source: 5.3.5.3-23-1 through -5.3.5.3-23-4]

**付録 2.7.3-55　P010 試験: Proportion of Subjects With PASI90 Response Over Time - PASI90 Responders at Week 64（Full Analysis Set - Extension）Extension Study**

| Statistics | MK-3222 100 mg<br>N=239 | MK-3222 200 mg<br>N=267 |
|---|---|---|
| **PASI90 （Ext Week 0）** | | |
| Subjects with data | 125 | 138 |
| Responders （%）† | 111 （88.8） | 121 （87.7） |
| **PASI90 （Ext Week 12）** | | |
| Subjects with data | 125 | 138 |
| Responders （%）† | 99 （79.2） | 118 （85.5） |
| **PASI90 （Ext Week 24）** | | |
| Subjects with data | 124 | 137 |
| Responders （%）† | 95 （76.6） | 120 （87.6） |
| **PASI90 （Ext Week 36）** | | |
| Subjects with data | 122 | 130 |
| Responders （%）† | 96 （78.7） | 111 （85.4） |
| **PASI90 （Ext Week 48）** | | |
| Subjects with data | 120 | 135 |
| Responders （%）† | 88 （73.3） | 110 （81.5） |
| **PASI90 （Ext Week 60）** | | |
| Subjects with data | 120 | 134 |
| Responders （%）† | 90 （75.0） | 105 （78.4） |
| **PASI90 （Ext Week 72）** | | |
| Subjects with data | 118 | 134 |
| Responders （%）† | 88 （74.6） | 101 （75.4） |
| **PASI90 （Ext Week 84）** | | |
| Subjects with data | 118 | 132 |

| Statistics | MK-3222 100 mg<br>N=239 | MK-3222 200 mg<br>N=267 |
|---|---|---|
| Responders （%）† | 90 （76.3） | 102 （77.3） |
| **PASI90 （Ext Week 96）** | | |
| Subjects with data | 115 | 131 |
| Responders （%）† | 90 （78.3） | 102 （77.9） |
| **PASI90 （Ext Week 120）** | | |
| Subjects with data | 108 | 125 |
| Responders （%）† | 75 （69.4） | 104 （83.2） |
| **PASI90 （Ext Week 144）** | | |
| Subjects with data | 102 | 123 |
| Responders （%）† | 78 （76.5） | 99 （80.5） |
| **PASI90 （Ext Week 168）** | | |
| Subjects with data | 55 | 62 |
| Responders （%）† | 40 （72.7） | 55 （88.7） |
| **PASI90 （Ext Week 192）** | | |
| Subjects with data | 6 | 8 |
| Responders （%）† | 4 （66.7） | 8 （100.0） |

†Percentages are based on subjects with data.

N = Number of randomized subjects who received at least one dose of study medication in the extension study.

PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[Source: 5.3.5.3-23-1 through -5.3.5.3-23-4]

**付録 2.7.3-56　P010 試験: Proportion of Subjects With PASI100 Response Over Time – PASI100 Responders at Week 64（Full Analysis Set - Extension）Extension Study**

| Statistics | MK-3222 100 mg<br>N=239 | MK-3222 200 mg<br>N=267 |
|---|---|---|
| **PASI100 （Ext Week 0）** | | |
| Subjects with data | 70 | 71 |
| Responders （%）† | 48 （68.6） | 56 （78.9） |
| **PASI100 （Ext Week 12）** | | |
| Subjects with data | 71 | 71 |
| Responders （%）† | 47 （66.2） | 54 （76.1） |
| **PASI100 （Ext Week 24）** | | |
| Subjects with data | 70 | 71 |
| Responders （%）† | 43 （61.4） | 55 （77.5） |
| **PASI100 （Ext Week 36）** | | |
| Subjects with data | 68 | 67 |
| Responders （%）† | 41 （60.3） | 50 （74.6） |
| **PASI100 （Ext Week 48）** | | |
| Subjects with data | 69 | 70 |
| Responders （%）† | 36 （52.2） | 44 （62.9） |
| **PASI100 （Ext Week 60）** | | |
| Subjects with data | 69 | 69 |
| Responders （%）† | 41 （59.4） | 42 （60.9） |
| **PASI100 （Ext Week 72）** | | |
| Subjects with data | 67 | 69 |
| Responders （%）† | 40 （59.7） | 42 （60.9） |
| **PASI100 （Ext Week 84）** | | |
| Subjects with data | 67 | 67 |

| Statistics | MK-3222 100 mg<br>N=239 | MK-3222 200 mg<br>N=267 |
|---|---|---|
| Responders （%）† | 36 （53.7） | 43 （64.2） |
| **PASI100 （Ext Week 96）** | | |
| Subjects with data | 64 | 67 |
| Responders （%）† | 34 （53.1） | 42 （62.7） |
| **PASI100 （Ext Week 120）** | | |
| Subjects with data | 60 | 63 |
| Responders （%）† | 35 （58.3） | 42 （66.7） |
| **PASI100 （Ext Week 144）** | | |
| Subjects with data | 60 | 64 |
| Responders （%）† | 35 （58.3） | 39 （60.9） |
| **PASI100 （Ext Week 168）** | | |
| Subjects with data | 36 | 34 |
| Responders （%）† | 21 （58.3） | 23 （67.6） |
| **PASI100 （Ext Week 192）** | | |
| Subjects with data | 2 | 5 |
| Responders （%）† | 1 （50.0） | 4 （80.0） |

†Percentages are based on subjects with data.

N = Number of randomized subjects who received at least one dose of study medication in the extension study.

PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[Source: 5.3.5.3-23-1 through -5.3.5.3-23-4]

**付録 2.7.3-57　P010 試験: Proportion of Subjects With a PASI 75, PASI90, and PASI100 Response Over Time: Subjects Who Self-Inject at Extension Week 36（Full Analysis Set - Extension）Extension Study**

| Treatment | N | PASI 75 | | PASI90 | | PASI100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 64** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 47 | 44 | (93.6) | 25 | (53.2) | 16 | (34.0) |
| MK-3222 200 mg | 64 | 56 | (87.5) | 34 | (53.1) | 21 | (32.8) |
| **Ext Week 0** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 44 | 41 | (93.2) | 26 | (59.1) | 14 | (31.8) |
| MK-3222 200 mg | 64 | 53 | (82.8) | 37 | (57.8) | 24 | (37.5) |
| **Ext Week 12** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 46 | 41 | (89.1) | 27 | (58.7) | 15 | (32.6) |
| MK-3222 200 mg | 63 | 55 | (87.3) | 39 | (61.9) | 21 | (33.3) |
| **Ext Week 24** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 46 | 42 | (91.3) | 26 | (56.5) | 12 | (26.1) |
| MK-3222 200 mg | 63 | 55 | (87.3) | 35 | (55.6) | 23 | (36.5) |
| **Ext Week 36** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 45 | 39 | (86.7) | 23 | (51.1) | 12 | (26.7) |
| MK-3222 200 mg | 62 | 51 | (82.3) | 37 | (59.7) | 23 | (37.1) |
| **Ext Week 48** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 46 | 41 | (89.1) | 27 | (58.7) | 12 | (26.1) |
| MK-3222 200 mg | 63 | 53 | (84.1) | 40 | (63.5) | 18 | (28.6) |
| **Ext Week 60** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 44 | 40 | (90.9) | 29 | (65.9) | 15 | (34.1) |
| MK-3222 200 mg | 61 | 51 | (83.6) | 34 | (55.7) | 21 | (34.4) |
| **Ext Week 72** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 42 | 38 | (90.5) | 24 | (57.1) | 17 | (40.5) |

| Treatment | N | PASI 75 | | PASI90 | | PASI100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| MK-3222 200 mg | 61 | 52 | (85.2) | 34 | (55.7) | 20 | (32.8) |
| **Ext Week 84** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 43 | 37 | (86.0) | 28 | (65.1) | 14 | (32.6) |
| MK-3222 200 mg | 59 | 48 | (81.4) | 33 | (55.9) | 19 | (32.2) |
| **Ext Week 96** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 41 | 34 | (82.9) | 24 | (58.5) | 15 | (36.6) |
| MK-3222 200 mg | 56 | 48 | (85.7) | 35 | (62.5) | 18 | (32.1) |
| **Ext Week 120** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 38 | 30 | (78.9) | 21 | (55.3) | 11 | (28.9) |
| MK-3222 200 mg | 57 | 51 | (89.5) | 35 | (61.4) | 18 | (31.6) |
| **Ext Week 144** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 35 | 30 | (85.7) | 20 | (57.1) | 11 | (31.4) |
| MK-3222 200 mg | 55 | 49 | (89.1) | 31 | (56.4) | 18 | (32.7) |
| **Ext Week 168** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 23 | 20 | (87.0) | 16 | (69.6) | 11 | (47.8) |
| MK-3222 200 mg | 28 | 25 | (89.3) | 21 | (75.0) | 7 | (25.0) |
| **Ext Week 192** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 3 | 2 | (66.7) | 1 | (33.3) | 1 | (33.3) |
| MK-3222 200 mg | 3 | 3 | (100.0) | 2 | (66.7) | 1 | (33.3) |

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

n = the number of responders at the visit.

No imputation of missing data.

PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[Source: 5.3.5.3-23-1 through -5.3.5.3-23-4]

**付録 2.7.3-58　P010 試験: Proportion of Subjects With a PASI 75, PASI90, and PASI100 Response Over Time: Subjects Who Did Not Self-Inject at Extension Week 36（Full Analysis Set - Extension）Extension Study**

| Treatment | N | PASI 75 | | PASI90 | | PASI100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 64** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 192 | 165 | (85.9) | 103 | (53.6) | 57 | (29.7) |
| MK-3222 200 mg | 203 | 162 | (79.8) | 106 | (52.2) | 51 | (25.1) |
| **Ext Week 0** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 189 | 158 | (83.6) | 107 | (56.6) | 46 | (24.3) |
| MK-3222 200 mg | 200 | 158 | (79.0) | 103 | (51.5) | 46 | (23.0) |
| **Ext Week 12** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 183 | 155 | (84.7) | 97 | (53.0) | 47 | (25.7) |
| MK-3222 200 mg | 200 | 154 | (77.0) | 103 | (51.5) | 54 | (27.0) |
| **Ext Week 24** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 182 | 144 | (79.1) | 96 | (52.7) | 49 | (26.9) |
| MK-3222 200 mg | 199 | 156 | (78.4) | 111 | (55.8) | 55 | (27.6) |
| **Ext Week 36** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 176 | 148 | (84.1) | 96 | (54.5) | 46 | (26.1) |
| MK-3222 200 mg | 188 | 138 | (73.4) | 95 | (50.5) | 40 | (21.3) |
| **Ext Week 48** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 171 | 141 | (82.5) | 85 | (49.7) | 36 | (21.1) |
| MK-3222 200 mg | 193 | 153 | (79.3) | 97 | (50.3) | 41 | (21.2) |
| **Ext Week 60** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 167 | 142 | (85.0) | 86 | (51.5) | 44 | (26.3) |
| MK-3222 200 mg | 192 | 154 | (80.2) | 99 | (51.6) | 45 | (23.4) |
| **Ext Week 72** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 163 | 137 | (84.0) | 90 | (55.2) | 43 | (26.4) |

| Treatment | N | PASI 75 | | PASI90 | | PASI100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| MK-3222 200 mg | 191 | 146 | (76.4) | 98 | (51.3) | 46 | (24.1) |
| **Ext Week 84** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 162 | 136 | (84.0) | 90 | (55.6) | 37 | (22.8) |
| MK-3222 200 mg | 189 | 140 | (74.1) | 94 | (49.7) | 45 | (23.8) |
| **Ext Week 96** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 159 | 131 | (82.4) | 87 | (54.7) | 35 | (22.0) |
| MK-3222 200 mg | 185 | 139 | (75.1) | 93 | (50.3) | 45 | (24.3) |
| **Ext Week 120** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 149 | 122 | (81.9) | 75 | (50.3) | 39 | (26.2) |
| MK-3222 200 mg | 178 | 139 | (78.1) | 96 | (53.9) | 46 | (25.8) |
| **Ext Week 144** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 143 | 116 | (81.1) | 79 | (55.2) | 38 | (26.6) |
| MK-3222 200 mg | 171 | 136 | (79.5) | 93 | (54.4) | 43 | (25.1) |
| **Ext Week 168** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 75 | 64 | (85.3) | 41 | (54.7) | 22 | (29.3) |
| MK-3222 200 mg | 87 | 71 | (81.6) | 54 | (62.1) | 33 | (37.9) |
| **Ext Week 192** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 8 | 8 | (100.0) | 5 | (62.5) | 2 | (25.0) |
| MK-3222 200 mg | 16 | 12 | (75.0) | 10 | (62.5) | 7 | (43.8) |

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

n = the number of responders at the visit.

No imputation of missing data.

PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[Source: 5.3.5.3-23-1 through -5.3.5.3-23-4]

**付録 2.7.3-59　P010 試験: Proportion of Subjects With PGA Score of Clear or Minimal, With at Least 2 Grade Reduction From Baseline Over Time（Full Analysis Set - Extension）Extension Study**

| Treatment | N | PGA Score of Clear or Minimal | | PGA Score of Minimal | | PGA Score of Clear | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 64** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 239 | 155 | (64.9) | 78 | (32.6) | 77 | (32.2) |
| MK-3222 200 mg | 267 | 167 | (62.5) | 84 | (31.5) | 83 | (31.1) |
| **Ext Week 0** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 232 | 150 | (64.7) | 81 | (34.9) | 69 | (29.7) |
| MK-3222 200 mg | 262 | 156 | (59.5) | 80 | (30.5) | 76 | (29.0) |
| **Ext Week 12** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 227 | 139 | (61.2) | 75 | (33.0) | 64 | (28.2) |
| MK-3222 200 mg | 262 | 155 | (59.2) | 72 | (27.5) | 83 | (31.7) |
| **Ext Week 24** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 225 | 139 | (61.8) | 72 | (32.0) | 67 | (29.8) |
| MK-3222 200 mg | 259 | 148 | (57.1) | 67 | (25.9) | 81 | (31.3) |
| **Ext Week 36** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 221 | 123 | (55.7) | 59 | (26.7) | 64 | (29.0) |
| MK-3222 200 mg | 245 | 135 | (55.1) | 73 | (29.8) | 62 | (25.3) |
| **Ext Week 48** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 217 | 125 | (57.6) | 69 | (31.8) | 56 | (25.8) |
| MK-3222 200 mg | 254 | 140 | (55.1) | 76 | (29.9) | 64 | (25.2) |
| **Ext Week 60** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 211 | 124 | (58.8) | 58 | (27.5) | 66 | (31.3) |
| MK-3222 200 mg | 250 | 140 | (56.0) | 68 | (27.2) | 72 | (28.8) |
| **Ext Week 72** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 205 | 119 | (58.0) | 53 | (25.9) | 66 | (32.2) |

| Treatment | N | PGA Score of Clear or Minimal | | PGA Score of Minimal | | PGA Score of Clear | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| MK-3222 200 mg | 250 | 145 | (58.0) | 71 | (28.4) | 74 | (29.6) |
| **Ext Week 84** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 205 | 128 | (62.4) | 71 | (34.6) | 57 | (27.8) |
| MK-3222 200 mg | 247 | 141 | (57.1) | 72 | (29.1) | 69 | (27.9) |
| **Ext Week 96** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 200 | 114 | (57.0) | 58 | (29.0) | 56 | (28.0) |
| MK-3222 200 mg | 240 | 137 | (57.1) | 68 | (28.3) | 69 | (28.8) |
| **Ext Week 120** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 187 | 102 | (54.5) | 51 | (27.3) | 51 | (27.3) |
| MK-3222 200 mg | 235 | 142 | (60.4) | 74 | (31.5) | 68 | (28.9) |
| **Ext Week 144** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 178 | 104 | (58.4) | 52 | (29.2) | 52 | (29.2) |
| MK-3222 200 mg | 226 | 136 | (60.2) | 72 | (31.9) | 64 | (28.3) |
| **Ext Week 168** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 98 | 57 | (58.2) | 22 | (22.4) | 35 | (35.7) |
| MK-3222 200 mg | 115 | 70 | (60.9) | 30 | (26.1) | 40 | (34.8) |
| **Ext Week 192** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 11 | 4 | (36.4) | 1 | (9.1) | 3 | (27.3) |
| MK-3222 200 mg | 19 | 10 | (52.6) | 2 | (10.5) | 8 | (42.1) |

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

n = the number of responders at the visit.

No imputation of missing data.

PGA = Physician's Global Assessment.

[Source: 5.3.5.3-23-1 through -5.3.5.3-23-4]

**付録 2.7.3-60　P010 試験: Proportion of Subjects With PGA Score of Clear or Minimal, With at Least 2 Grade Reduction From Baseline Over Time: Subjects Who Self-Inject at Extension Week 36（Full Analysis Set - Extension）Extension Study**

| Treatment | N | PGA Score of Clear or Minimal | | PGA Score of Minimal | | PGA Score of Clear | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 64** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 47 | 34 | (72.3) | 17 | (36.2) | 17 | (36.2) |
| MK-3222 200 mg | 64 | 42 | (65.6) | 19 | (29.7) | 23 | (35.9) |
| **Ext Week 0** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 43 | 29 | (67.4) | 14 | (32.6) | 15 | (34.9) |
| MK-3222 200 mg | 64 | 43 | (67.2) | 20 | (31.3) | 23 | (35.9) |
| **Ext Week 12** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 44 | 31 | (70.5) | 15 | (34.1) | 16 | (36.4) |
| MK-3222 200 mg | 63 | 42 | (66.7) | 20 | (31.7) | 22 | (34.9) |
| **Ext Week 24** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 44 | 31 | (70.5) | 17 | (38.6) | 14 | (31.8) |
| MK-3222 200 mg | 63 | 40 | (63.5) | 16 | (25.4) | 24 | (38.1) |
| **Ext Week 36** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 45 | 29 | (64.4) | 15 | (33.3) | 14 | (31.1) |
| MK-3222 200 mg | 61 | 37 | (60.7) | 15 | (24.6) | 22 | (36.1) |
| **Ext Week 48** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 46 | 31 | (67.4) | 17 | (37.0) | 14 | (30.4) |
| MK-3222 200 mg | 62 | 41 | (66.1) | 21 | (33.9) | 20 | (32.3) |
| **Ext Week 60** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 44 | 30 | (68.2) | 14 | (31.8) | 16 | (36.4) |
| MK-3222 200 mg | 60 | 40 | (66.7) | 19 | (31.7) | 21 | (35.0) |
| **Ext Week 72** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 42 | 29 | (69.0) | 12 | (28.6) | 17 | (40.5) |

| Treatment | N | PGA Score of Clear or Minimal | | PGA Score of Minimal | | PGA Score of Clear | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| MK-3222 200 mg | 60 | 38 | (63.3) | 18 | (30.0) | 20 | (33.3) |
| **Ext Week 84** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 43 | 31 | (72.1) | 16 | (37.2) | 15 | (34.9) |
| MK-3222 200 mg | 59 | 38 | (64.4) | 19 | (32.2) | 19 | (32.2) |
| **Ext Week 96** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 41 | 28 | (68.3) | 11 | (26.8) | 17 | (41.5) |
| MK-3222 200 mg | 55 | 39 | (70.9) | 20 | (36.4) | 19 | (34.5) |
| **Ext Week 120** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 38 | 20 | (52.6) | 9 | (23.7) | 11 | (28.9) |
| MK-3222 200 mg | 57 | 43 | (75.4) | 26 | (45.6) | 17 | (29.8) |
| **Ext Week 144** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 35 | 19 | (54.3) | 8 | (22.9) | 11 | (31.4) |
| MK-3222 200 mg | 55 | 37 | (67.3) | 20 | (36.4) | 17 | (30.9) |
| **Ext Week 168** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 23 | 16 | (69.6) | 5 | (21.7) | 11 | (47.8) |
| MK-3222 200 mg | 28 | 18 | (64.3) | 11 | (39.3) | 7 | (25.0) |
| **Ext Week 192** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 3 | 1 | (33.3) | 0 | | 1 | (33.3) |
| MK-3222 200 mg | 3 | 1 | (33.3) | 0 | | 1 | (33.3) |

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

n = the number of responders at the visit.

No imputation of missing data.

PGA = Physician's Global Assessment.

[Source: 5.3.5.3-23-1 through -5.3.5.3-23-4]

**付録 2.7.3-61　P010 試験: Proportion of Subjects With PGA Score of Clear or Minimal, With at Least 2 Grade Reduction From Baseline Over Time: Subjects Who Did Not Self-Inject at Extension Week 36（Full Analysis Set - Extension）Extension Study**

| Treatment | N | PGA Score of Clear or Minimal | | PGA Score of Minimal | | PGA Score of Clear | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 64** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 192 | 121 | (63.0) | 61 | (31.8) | 60 | (31.3) |
| MK-3222 200 mg | 203 | 125 | (61.6) | 65 | (32.0) | 60 | (29.6) |
| **Ext Week 0** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 189 | 121 | (64.0) | 67 | (35.4) | 54 | (28.6) |
| MK-3222 200 mg | 198 | 113 | (57.1) | 60 | (30.3) | 53 | (26.8) |
| **Ext Week 12** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 183 | 108 | (59.0) | 60 | (32.8) | 48 | (26.2) |
| MK-3222 200 mg | 199 | 113 | (56.8) | 52 | (26.1) | 61 | (30.7) |
| **Ext Week 24** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 181 | 108 | (59.7) | 55 | (30.4) | 53 | (29.3) |
| MK-3222 200 mg | 196 | 108 | (55.1) | 51 | (26.0) | 57 | (29.1) |
| **Ext Week 36** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 176 | 94 | (53.4) | 44 | (25.0) | 50 | (28.4) |
| MK-3222 200 mg | 184 | 98 | (53.3) | 58 | (31.5) | 40 | (21.7) |
| **Ext Week 48** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 171 | 94 | (55.0) | 52 | (30.4) | 42 | (24.6) |
| MK-3222 200 mg | 192 | 99 | (51.6) | 55 | (28.6) | 44 | (22.9) |
| **Ext Week 60** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 167 | 94 | (56.3) | 44 | (26.3) | 50 | (29.9) |
| MK-3222 200 mg | 190 | 100 | (52.6) | 49 | (25.8) | 51 | (26.8) |
| **Ext Week 72** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 163 | 90 | (55.2) | 41 | (25.2) | 49 | (30.1) |

| Treatment | N | PGA Score of Clear or Minimal | | PGA Score of Minimal | | PGA Score of Clear | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| MK-3222 200 mg | 190 | 107 | (56.3) | 53 | (27.9) | 54 | (28.4) |
| **Ext Week 84** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 162 | 97 | (59.9) | 55 | (34.0) | 42 | (25.9) |
| MK-3222 200 mg | 188 | 103 | (54.8) | 53 | (28.2) | 50 | (26.6) |
| **Ext Week 96** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 159 | 86 | (54.1) | 47 | (29.6) | 39 | (24.5) |
| MK-3222 200 mg | 185 | 98 | (53.0) | 48 | (25.9) | 50 | (27.0) |
| **Ext Week 120** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 149 | 82 | (55.0) | 42 | (28.2) | 40 | (26.8) |
| MK-3222 200 mg | 178 | 99 | (55.6) | 48 | (27.0) | 51 | (28.7) |
| **Ext Week 144** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 143 | 85 | (59.4) | 44 | (30.8) | 41 | (28.7) |
| MK-3222 200 mg | 171 | 99 | (57.9) | 52 | (30.4) | 47 | (27.5) |
| **Ext Week 168** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 75 | 41 | (54.7) | 17 | (22.7) | 24 | (32.0) |
| MK-3222 200 mg | 87 | 52 | (59.8) | 19 | (21.8) | 33 | (37.9) |
| **Ext Week 192** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 8 | 3 | (37.5) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) |
| MK-3222 200 mg | 16 | 9 | (56.3) | 2 | (12.5) | 7 | (43.8) |

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

n = the number of responders at the visit.

No imputation of missing data.

PGA = Physician's Global Assessment.

[Source: 5.3.5.3-23-1 through -5.3.5.3-23-4]

**付録 2.7.3-62　P011 試験: Proportion of Subjects With a PASI 75, PASI90, and PASI100 Response Over Time（Full Analysis Set）Extension Study**

| Treatment | N | PASI 75 | | PASI90 | | PASI100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 52** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 376 | 346 | (92.0) | 262 | (69.7) | 131 | (34.8) |
| MK-3222 200 mg | 344 | 305 | (88.7) | 195 | (56.7) | 99 | (28.8) |
| **Week 60** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 379 | 346 | (91.3) | 265 | (69.9) | 145 | (38.3) |
| MK-3222 200 mg | 348 | 301 | (86.5) | 203 | (58.3) | 100 | (28.7) |
| **Week 64** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 373 | 335 | (89.8) | 262 | (70.2) | 139 | (37.3) |
| MK-3222 200 mg | 345 | 297 | (86.1) | 206 | (59.7) | 99 | (28.7) |
| **Week 76** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 372 | 341 | (91.7) | 261 | (70.2) | 128 | (34.4) |
| MK-3222 200 mg | 340 | 289 | (85.0) | 212 | (62.4) | 100 | (29.4) |
| **Week 88** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 365 | 321 | (87.9) | 240 | (65.8) | 125 | (34.2) |
| MK-3222 200 mg | 338 | 286 | (84.6) | 207 | (61.2) | 106 | (31.4) |
| **Week 100** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 356 | 315 | (88.5) | 229 | (64.3) | 112 | (31.5) |
| MK-3222 200 mg | 333 | 279 | (83.8) | 202 | (60.7) | 104 | (31.2) |
| **Week 112** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 350 | 304 | (86.9) | 229 | (65.4) | 118 | (33.7) |
| MK-3222 200 mg | 324 | 269 | (83.0) | 195 | (60.2) | 102 | (31.5) |
| **Week 124** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 344 | 305 | (88.7) | 238 | (69.2) | 118 | (34.3) |
| MK-3222 200 mg | 313 | 267 | (85.3) | 198 | (63.3) | 106 | (33.9) |

| Treatment | N | PASI 75 | | PASI90 | | PASI100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 136** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 332 | 299 | (90.1) | 229 | (69.0) | 124 | (37.3) |
| MK-3222 200 mg | 307 | 269 | (87.6) | 187 | (60.9) | 103 | (33.6) |
| **Week 148** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 322 | 285 | (88.5) | 206 | (64.0) | 113 | (35.1) |
| MK-3222 200 mg | 298 | 264 | (88.6) | 184 | (61.7) | 90 | (30.2) |
| **Week 172** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 126 | 115 | (91.3) | 81 | (64.3) | 32 | (25.4) |
| MK-3222 200 mg | 136 | 120 | (88.2) | 92 | (67.6) | 50 | (36.8) |
| **Week 196** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 21 | 18 | (85.7) | 13 | (61.9) | 9 | (42.9) |
| MK-3222 200 mg | 19 | 19 | (100.0) | 15 | (78.9) | 6 | (31.6) |

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

n = the number of responders at the visit.

No imputation of missing data.

PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

Week 52: Last scheduled assessment recorded prior to the last dose in the base study.

[Source: 5.3.5.3-24-1 through -5.3.5.3-24-4]

**付録 2.7.3-63　P011 試験: Proportion of Subjects With a PASI 75, PASI90, and PASI100 Response Over Time（Full Analysis Set）Extension Study**

| Treatment | N | PASI 75 | | PASI90 | | PASI100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 52** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 302 | 278 | (92.1) | 209 | (69.2) | 110 | (36.4) |
| MK-3222 200 mg | 266 | 232 | (87.2) | 145 | (54.5) | 76 | (28.6) |
| **Week 60** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 306 | 279 | (91.2) | 215 | (70.3) | 121 | (39.5) |
| MK-3222 200 mg | 269 | 228 | (84.8) | 156 | (58.0) | 78 | (29.0) |
| **Week 64** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 300 | 271 | (90.3) | 215 | (71.7) | 117 | (39.0) |
| MK-3222 200 mg | 267 | 225 | (84.3) | 162 | (60.7) | 76 | (28.5) |
| **Week 76** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 298 | 275 | (92.3) | 212 | (71.1) | 105 | (35.2) |
| MK-3222 200 mg | 262 | 222 | (84.7) | 169 | (64.5) | 79 | (30.2) |
| **Week 88** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 291 | 256 | (88.0) | 191 | (65.6) | 98 | (33.7) |
| MK-3222 200 mg | 261 | 217 | (83.1) | 166 | (63.6) | 83 | (31.8) |
| **Week 100** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 284 | 254 | (89.4) | 188 | (66.2) | 92 | (32.4) |
| MK-3222 200 mg | 257 | 213 | (82.9) | 158 | (61.5) | 80 | (31.1) |
| **Week 112** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 280 | 243 | (86.8) | 187 | (66.8) | 99 | (35.4) |
| MK-3222 200 mg | 249 | 206 | (82.7) | 149 | (59.8) | 80 | (32.1) |
| **Week 124** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 273 | 243 | (89.0) | 192 | (70.3) | 95 | (34.8) |
| MK-3222 200 mg | 242 | 204 | (84.3) | 156 | (64.5) | 86 | (35.5) |

| Treatment | N | PASI 75 | | PASI90 | | PASI100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 136** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 265 | 240 | (90.6) | 181 | (68.3) | 101 | (38.1) |
| MK-3222 200 mg | 237 | 207 | (87.3) | 152 | (64.1) | 82 | (34.6) |
| **Week 148** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 259 | 232 | (89.6) | 165 | (63.7) | 95 | (36.7) |
| MK-3222 200 mg | 230 | 205 | (89.1) | 147 | (63.9) | 70 | (30.4) |
| **Week 172** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 95 | 88 | (92.6) | 61 | (64.2) | 24 | (25.3) |
| MK-3222 200 mg | 109 | 94 | (86.2) | 74 | (67.9) | 38 | (34.9) |
| **Week 196** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 16 | 13 | (81.3) | 9 | (56.3) | 7 | (43.8) |
| MK-3222 200 mg | 14 | 14 | (100.0) | 11 | (78.6) | 5 | (35.7) |

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

n = the number of responders at the visit.

No imputation of missing data.

PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

Week 52: Last scheduled assessment recorded prior to the last dose in the base study.

[Source: 5.3.5.3-24-1 through -5.3.5.3-24-4]

**付録 2.7.3-64　P011 試験: Proportion of Subjects With a PASI 75, PASI90, and PASI100 Response Over Time: Subjects Who Did Not Self-Inject at Week 52（Full Analysis Set）Extension Study**

| Treatment | N | PASI 75 | | PASI90 | | PASI100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 52** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 74 | 68 | (91.9) | 53 | (71.6) | 21 | (28.4) |
| MK-3222 200 mg | 78 | 73 | (93.6) | 50 | (64.1) | 23 | (29.5) |
| **Week 60** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 73 | 67 | (91.8) | 50 | (68.5) | 24 | (32.9) |
| MK-3222 200 mg | 79 | 73 | (92.4) | 47 | (59.5) | 22 | (27.8) |
| **Week 64** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 73 | 64 | (87.7) | 47 | (64.4) | 22 | (30.1) |
| MK-3222 200 mg | 78 | 72 | (92.3) | 44 | (56.4) | 23 | (29.5) |
| **Week 76** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 74 | 66 | (89.2) | 49 | (66.2) | 23 | (31.1) |
| MK-3222 200 mg | 78 | 67 | (85.9) | 43 | (55.1) | 21 | (26.9) |
| **Week 88** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 74 | 65 | (87.8) | 49 | (66.2) | 27 | (36.5) |
| MK-3222 200 mg | 77 | 69 | (89.6) | 41 | (53.2) | 23 | (29.9) |
| **Week 100** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 72 | 61 | (84.7) | 41 | (56.9) | 20 | (27.8) |
| MK-3222 200 mg | 76 | 66 | (86.8) | 44 | (57.9) | 24 | (31.6) |
| **Week 112** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 70 | 61 | (87.1) | 42 | (60.0) | 19 | (27.1) |
| MK-3222 200 mg | 75 | 63 | (84.0) | 46 | (61.3) | 22 | (29.3) |
| **Week 124** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 71 | 62 | (87.3) | 46 | (64.8) | 23 | (32.4) |

| Treatment | N | PASI 75 | | PASI90 | | PASI100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| MK-3222 200 mg | 71 | 63 | (88.7) | 42 | (59.2) | 20 | (28.2) |
| **Week 136** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 67 | 59 | (88.1) | 48 | (71.6) | 23 | (34.3) |
| MK-3222 200 mg | 70 | 62 | (88.6) | 35 | (50.0) | 21 | (30.0) |
| **Week 148** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 63 | 53 | (84.1) | 41 | (65.1) | 18 | (28.6) |
| MK-3222 200 mg | 68 | 59 | (86.8) | 37 | (54.4) | 20 | (29.4) |
| **Week 172** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 31 | 27 | (87.1) | 20 | (64.5) | 8 | (25.8) |
| MK-3222 200 mg | 27 | 26 | (96.3) | 18 | (66.7) | 12 | (44.4) |
| **Week 196** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 5 | 5 | (100.0) | 4 | (80.0) | 2 | (40.0) |
| MK-3222 200 mg | 5 | 5 | (100.0) | 4 | (80.0) | 1 | (20.0) |

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

n = the number of responders at the visit.

No imputation of missing data.

PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

Week 52: Last scheduled assessment recorded prior to the last dose in the base study.

[Source: 5.3.5.3-24-1 through -5.3.5.3-24-4]

**付録 2.7.3-65　P011 試験: Proportion of Subjects With PASI50 Response Over Time - PASI50 Responders at Week 52（Full Analysis Set）Extension Study**

| Statistics | MK-3222 100 mg<br>N=381 | MK-3222 200 mg<br>N=349 |
|---|---|---|
| **PASI50 （Week 60）** | | |
| Subjects with data | 374 | 344 |
| Responders （%）† | 368 （98.4） | 339 （98.5） |
| **PASI50 （Week 64）** | | |
| Subjects with data | 369 | 341 |
| Responders （%）† | 365 （98.9） | 335 （98.2） |
| **PASI50 （Week 76）** | | |
| Subjects with data | 368 | 336 |
| Responders （%）† | 365 （99.2） | 330 （98.2） |
| **PASI50 （Week 88）** | | |
| Subjects with data | 361 | 335 |
| Responders （%）† | 356 （98.6） | 328 （97.9） |
| **PASI50 （Week 100）** | | |
| Subjects with data | 353 | 330 |
| Responders （%）† | 348 （98.6） | 319 （96.7） |
| **PASI50 （Week 112）** | | |
| Subjects with data | 347 | 321 |
| Responders （%）† | 341 （98.3） | 311 （96.9） |
| **PASI50 （Week 124）** | | |
| Subjects with data | 341 | 310 |
| Responders （%）† | 335 （98.2） | 297 （95.8） |
| **PASI50 （Week 136）** | | |
| Subjects with data | 329 | 304 |

| Statistics | MK-3222 100 mg<br>N=381 | MK-3222 200 mg<br>N=349 |
|---|---|---|
| Responders （%）† | 322 （97.9） | 292 （96.1） |
| **PASI50 （Week 148）** | | |
| Subjects with data<br>Responders （%）† | 320<br>315 （98.4） | 295<br>289 （98.0） |
| **PASI50 （Week 172）** | | |
| Subjects with data<br>Responders （%）† | 126<br>123 （97.6） | 136<br>135 （99.3） |
| **PASI50 （Week 196）** | | |
| Subjects with data<br>Responders （%）† | 21<br>21 （100.0） | 19<br>19 （100.0） |

†Percentages are based on subjects with data.

N = Number of randomized subjects who received at least one dose of study medication in extension study.

PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[Source: 5.3.5.3-24-1 through -5.3.5.3-24-4]

**付録 2.7.3-66　P011 試験: Proportion of Subjects With PASI 75 Response Over Time - PASI 75 Responders at Week 52（Full Analysis Set）Extension Study**

| Statistics | MK-3222 100 mg<br>N=381 | MK-3222 200 mg<br>N=349 |
|---|---|---|
| **PASI 75 （Week 60）** | | |
| Subjects with data | 345 | 305 |
| Responders （%）† | 333 （96.5） | 286 （93.8） |
| **PASI 75 （Week 64）** | | |
| Subjects with data | 341 | 303 |
| Responders （%）† | 326 （95.6） | 278 （91.7） |
| **PASI 75 （Week 76）** | | |
| Subjects with data | 341 | 298 |
| Responders （%）† | 327 （95.9） | 272 （91.3） |
| **PASI 75 （Week 88）** | | |
| Subjects with data | 334 | 297 |
| Responders （%）† | 309 （92.5） | 266 （89.6） |
| **PASI 75 （Week 100）** | | |
| Subjects with data | 328 | 293 |
| Responders （%）† | 302 （92.1） | 257 （87.7） |
| **PASI 75 （Week 112）** | | |
| Subjects with data | 322 | 286 |
| Responders （%）† | 296 （91.9） | 251 （87.8） |
| **PASI 75 （Week 124）** | | |
| Subjects with data | 317 | 279 |
| Responders （%）† | 295 （93.1） | 251 （90.0） |
| **PASI 75 （Week 136）** | | |
| Subjects with data | 308 | 275 |

| Statistics | MK-3222 100 mg<br>N=381 | MK-3222 200 mg<br>N=349 |
|---|---|---|
| Responders （%）† | 292 （94.8） | 251 （91.3） |
| **PASI 75 （Week 148）** | | |
| Subjects with data<br>Responders （%）† | 301<br>277 （92.0） | 268<br>248 （92.5） |
| **PASI 75 （Week 172）** | | |
| Subjects with data<br>Responders （%）† | 119<br>111 （93.3） | 126<br>116 （92.1） |
| **PASI 75 （Week 196）** | | |
| Subjects with data<br>Responders （%）† | 21<br>18 （85.7） | 17<br>17 （100.0） |

†Percentages are based on subjects with data.

N = Number of randomized subjects who received at least one dose of study medication in extension study.

PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[Source: 5.3.5.3-24-1 through -5.3.5.3-24-4]

**付録 2.7.3-67　P011 試験: Proportion of Subjects With PASI90 Response Over Time - PASI90 Responders at Week 52（Full Analysis Set）Extension Study**

| Statistics | MK-3222 100 mg<br>N=381 | MK-3222 200 mg<br>N=349 |
|---|---|---|
| **PASI90 （Week 60）** | | |
| Subjects with data | 261 | 195 |
| Responders （%）† | 243 （93.1） | 171 （87.7） |
| **PASI90 （Week 64）** | | |
| Subjects with data | 258 | 193 |
| Responders （%）† | 237 （91.9） | 166 （86.0） |
| **PASI90 （Week 76）** | | |
| Subjects with data | 258 | 193 |
| Responders （%）† | 230 （89.1） | 164 （85.0） |
| **PASI90 （Week 88）** | | |
| Subjects with data | 251 | 192 |
| Responders （%）† | 212 （84.5） | 168 （87.5） |
| **PASI90 （Week 100）** | | |
| Subjects with data | 249 | 191 |
| Responders （%）† | 208 （83.5） | 161 （84.3） |
| **PASI90 （Week 112）** | | |
| Subjects with data | 245 | 188 |
| Responders （%）† | 208 （84.9） | 157 （83.5） |
| **PASI90 （Week 124）** | | |
| Subjects with data | 244 | 184 |
| Responders （%）† | 202 （82.8） | 149 （81.0） |
| **PASI90 （Week 136）** | | |
| Subjects with data | 239 | 184 |

| Statistics | MK-3222 100 mg<br>N=381 | MK-3222 200 mg<br>N=349 |
|---|---|---|
| Responders （%）† | 201 （84.1） | 149 （81.0） |
| **PASI90 （Week 148）** | | |
| Subjects with data<br>Responders （%）† | 233<br>188 （80.7） | 180<br>144 （80.0） |
| **PASI90 （Week 172）** | | |
| Subjects with data<br>Responders （%）† | 92<br>71 （77.2） | 90<br>78 （86.7） |
| **PASI90 （Week 196）** | | |
| Subjects with data<br>Responders （%）† | 15<br>12 （80.0） | 11<br>11 （100.0） |

†Percentages are based on subjects with data.

N = Number of randomized subjects who received at least one dose of study medication in extension study.

PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[Source: 5.3.5.3-24-1 through -5.3.5.3-24-4]

**付録 2.7.3-68　P011 試験: Proportion of Subjects With PASI100 Response Over Time - PASI100 Responders at Week 52（Full Analysis Set）Extension Study**

| Statistics | MK-3222 100 mg<br>N=381 | MK-3222 200 mg<br>N=349 |
|---|---|---|
| **PASI100 （Week 60）** | | |
| Subjects with data | 131 | 99 |
| Responders （%）† | 110 （84.0） | 79 （79.8） |
| **PASI100 （Week 64）** | | |
| Subjects with data | 128 | 99 |
| Responders （%）† | 104 （81.3） | 67 （67.7） |
| **PASI100 （Week 76）** | | |
| Subjects with data | 128 | 97 |
| Responders （%）† | 96 （75.0） | 68 （70.1） |
| **PASI100 （Week 88）** | | |
| Subjects with data | 125 | 98 |
| Responders （%）† | 91 （72.8） | 67 （68.4） |
| **PASI100 （Week 100）** | | |
| Subjects with data | 125 | 97 |
| Responders （%）† | 82 （65.6） | 68 （70.1） |
| **PASI100 （Week 112）** | | |
| Subjects with data | 123 | 95 |
| Responders （%）† | 86 （69.9） | 62 （65.3） |
| **PASI100 （Week 124）** | | |
| Subjects with data | 123 | 94 |
| Responders （%）† | 83 （67.5） | 57 （60.6） |
| **PASI100 （Week 136）** | | |
| Subjects with data | 122 | 93 |

| Statistics | MK-3222 100 mg<br>N=381 | MK-3222 200 mg<br>N=349 |
|---|---|---|
| Responders （%）† | 85 （69.7） | 61 （65.6） |
| **PASI100 （Week 148）** | | |
| Subjects with data | 119 | 91 |
| Responders （%）† | 77 （64.7） | 55 （60.4） |
| **PASI100 （Week 172）** | | |
| Subjects with data | 45 | 41 |
| Responders （%）† | 18 （40.0） | 24 （58.5） |
| **PASI100 （Week 196）** | | |
| Subjects with data | 9 | 6 |
| Responders （%）† | 7 （77.8） | 3 （50.0） |

†Percentages are based on subjects with data.

N = Number of randomized subjects who received at least one dose of study medication in extension study.

PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[Source: 5.3.5.3-24-1 through -5.3.5.3-24-4]

**付録 2.7.3-69　P011 試験: Proportion of Subjects With PGA Score of Clear or Minimal, With at Least 2 Grade Reduction From Baseline Over Time（Full Analysis Set）Extension Study**

| Treatment | N | PGA Score of Clear or Minimal | | PGA Score of Minimal | | PGA Score of Clear | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 52** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 375 | 281 | (74.9) | 127 | (33.9) | 154 | (41.1) |
| MK-3222 200 mg | 341 | 250 | (73.3) | 141 | (41.3) | 109 | (32.0) |
| **Week 60** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 375 | 278 | (74.1) | 109 | (29.1) | 169 | (45.1) |
| MK-3222 200 mg | 345 | 243 | (70.4) | 125 | (36.2) | 118 | (34.2) |
| **Week 64** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 371 | 277 | (74.7) | 120 | (32.3) | 157 | (42.3) |
| MK-3222 200 mg | 342 | 235 | (68.7) | 119 | (34.8) | 116 | (33.9) |
| **Week 76** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 370 | 272 | (73.5) | 124 | (33.5) | 148 | (40.0) |
| MK-3222 200 mg | 337 | 223 | (66.2) | 105 | (31.2) | 118 | (35.0) |
| **Week 88** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 363 | 234 | (64.5) | 99 | (27.3) | 135 | (37.2) |
| MK-3222 200 mg | 335 | 224 | (66.9) | 101 | (30.1) | 123 | (36.7) |
| **Week 100** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 352 | 232 | (65.9) | 107 | (30.4) | 125 | (35.5) |
| MK-3222 200 mg | 330 | 220 | (66.7) | 104 | (31.5) | 116 | (35.2) |
| **Week 112** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 347 | 221 | (63.7) | 91 | (26.2) | 130 | (37.5) |
| MK-3222 200 mg | 321 | 210 | (65.4) | 97 | (30.2) | 113 | (35.2) |
| **Week 124** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 342 | 237 | (69.3) | 107 | (31.3) | 130 | (38.0) |

| Treatment | N | PGA Score of Clear or Minimal | | PGA Score of Minimal | | PGA Score of Clear | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| MK-3222 200 mg | 310 | 200 | (64.5) | 84 | (27.1) | 116 | (37.4) |
| **Week 136** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 330 | 229 | (69.4) | 99 | (30.0) | 130 | (39.4) |
| MK-3222 200 mg | 304 | 204 | (67.1) | 90 | (29.6) | 114 | (37.5) |
| **Week 148** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 321 | 209 | (65.1) | 86 | (26.8) | 123 | (38.3) |
| MK-3222 200 mg | 295 | 196 | (66.4) | 94 | (31.9) | 102 | (34.6) |
| **Week 172** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 125 | 88 | (70.4) | 49 | (39.2) | 39 | (31.2) |
| MK-3222 200 mg | 135 | 89 | (65.9) | 36 | (26.7) | 53 | (39.3) |
| **Week 196** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 21 | 14 | (66.7) | 6 | (28.6) | 8 | (38.1) |
| MK-3222 200 mg | 19 | 14 | (73.7) | 7 | (36.8) | 7 | (36.8) |

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

n = the number of responders at the visit.

No imputation of missing data.

PGA = Physician's Global Assessment.

Week 52: Last scheduled assessment recorded prior to the last dose in the base study.

[Source: 5.3.5.3-24-1 through -5.3.5.3-24-4]

**付録 2.7.3-70　P011 試験: Proportion of Subjects With PGA Score of Clear or Minimal, With at Least 2 Grade Reduction From Baseline Over Time: Subjects Who Self-Inject at Week 52（Full Analysis Set）Extension Study**

| Treatment | N | PGA Score of Clear or Minimal | | PGA Score of Minimal | | PGA Score of Clear | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 52** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 301 | 228 | (75.7) | 102 | (33.9) | 126 | (41.9) |
| MK-3222 200 mg | 263 | 190 | (72.2) | 108 | (41.1) | 82 | (31.2) |
| **Week 60** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 303 | 226 | (74.6) | 87 | (28.7) | 139 | (45.9) |
| MK-3222 200 mg | 266 | 185 | (69.5) | 92 | (34.6) | 93 | (35.0) |
| **Week 64** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 298 | 227 | (76.2) | 97 | (32.6) | 130 | (43.6) |
| MK-3222 200 mg | 264 | 187 | (70.8) | 98 | (37.1) | 89 | (33.7) |
| **Week 76** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 296 | 225 | (76.0) | 104 | (35.1) | 121 | (40.9) |
| MK-3222 200 mg | 259 | 181 | (69.9) | 88 | (34.0) | 93 | (35.9) |
| Week 88 | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 289 | 185 | (64.0) | 78 | (27.0) | 107 | (37.0) |
| MK-3222 200 mg | 258 | 181 | (70.2) | 85 | (32.9) | 96 | (37.2) |
| Week 100 | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 280 | 188 | (67.1) | 89 | (31.8) | 99 | (35.4) |
| MK-3222 200 mg | 254 | 172 | (67.7) | 81 | (31.9) | 91 | (35.8) |
| Week 112 | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 277 | 180 | (65.0) | 73 | (26.4) | 107 | (38.6) |
| MK-3222 200 mg | 246 | 168 | (68.3) | 79 | (32.1) | 89 | (36.2) |
| Week 124 | | | | | | | |

| Treatment | N | PGA Score of Clear or Minimal | | PGA Score of Minimal | | PGA Score of Clear | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| MK-3222 100 mg | 271 | 192 | (70.8) | 87 | (32.1) | 105 | (38.7) |
| MK-3222 200 mg | 239 | 161 | (67.4) | 65 | (27.2) | 96 | (40.2) |
| Week 136 | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 263 | 185 | (70.3) | 80 | (30.4) | 105 | (39.9) |
| MK-3222 200 mg | 234 | 164 | (70.1) | 71 | (30.3) | 93 | (39.7) |
| Week 148 | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 258 | 169 | (65.5) | 66 | (25.6) | 103 | (39.9) |
| MK-3222 200 mg | 227 | 157 | (69.2) | 75 | (33.0) | 82 | (36.1) |
| Week 172 | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 94 | 69 | (73.4) | 40 | (42.6) | 29 | (30.9) |
| MK-3222 200 mg | 108 | 70 | (64.8) | 29 | (26.9) | 41 | (38.0) |
| Week 196 | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 16 | 10 | (62.5) | 4 | (25.0) | 6 | (37.5) |
| MK-3222 200 mg | 14 | 10 | (71.4) | 5 | (35.7) | 5 | (35.7) |

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

n = the number of responders at the visit.

No imputation of missing data.

PGA = Physician's Global Assessment.

Week 52: Last scheduled assessment recorded prior to the last dose in the base study.

[Source: 5.3.5.3-24-1 through -5.3.5.3-24-4]

**付録 2.7.3-71　P011 試験: Proportion of Subjects With PGA Score of Clear or Minimal, With at Least 2 Grade Reduction From Baseline Over Time: Subjects Who Did Not Self-Inject at Week 52（Full Analysis Set）Extension Study**

| Treatment | N | PGA Score of Clear or Minimal | | PGA Score of Minimal | | PGA Score of Clear | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Week 52** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 74 | 53 | (71.6) | 25 | (33.8) | 28 | (37.8) |
| MK-3222 200 mg | 78 | 60 | (76.9) | 33 | (42.3) | 27 | (34.6) |
| **Week 60** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 72 | 52 | (72.2) | 22 | (30.6) | 30 | (41.7) |
| MK-3222 200 mg | 79 | 58 | (73.4) | 33 | (41.8) | 25 | (31.6) |
| **Week 64** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 73 | 50 | (68.5) | 23 | (31.5) | 27 | (37.0) |
| MK-3222 200 mg | 78 | 48 | (61.5) | 21 | (26.9) | 27 | (34.6) |
| **Week 76** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 74 | 47 | (63.5) | 20 | (27.0) | 27 | (36.5) |
| MK-3222 200 mg | 78 | 42 | (53.8) | 17 | (21.8) | 25 | (32.1) |
| **Week 88** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 74 | 49 | (66.2) | 21 | (28.4) | 28 | (37.8) |
| MK-3222 200 mg | 77 | 43 | (55.8) | 16 | (20.8) | 27 | (35.1) |
| **Week 100** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 72 | 44 | (61.1) | 18 | (25.0) | 26 | (36.1) |
| MK-3222 200 mg | 76 | 48 | (63.2) | 23 | (30.3) | 25 | (32.9) |
| **Week 112** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 70 | 41 | (58.6) | 18 | (25.7) | 23 | (32.9) |
| MK-3222 200 mg | 75 | 42 | (56.0) | 18 | (24.0) | 24 | (32.0) |
| **Week 124** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 71 | 45 | (63.4) | 20 | (28.2) | 25 | (35.2) |

| Treatment | N | PGA Score of Clear or Minimal | | PGA Score of Minimal | | PGA Score of Clear | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| MK-3222 200 mg | 71 | 39 | (54.9) | 19 | (26.8) | 20 | (28.2) |
| **Week 136** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 67 | 44 | (65.7) | 19 | (28.4) | 25 | (37.3) |
| MK-3222 200 mg | 70 | 40 | (57.1) | 19 | (27.1) | 21 | (30.0) |
| **Week 148** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 63 | 40 | (63.5) | 20 | (31.7) | 20 | (31.7) |
| MK-3222 200 mg | 68 | 39 | (57.4) | 19 | (27.9) | 20 | (29.4) |
| **Week 172** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 31 | 19 | (61.3) | 9 | (29.0) | 10 | (32.3) |
| MK-3222 200 mg | 27 | 19 | (70.4) | 7 | (25.9) | 12 | (44.4) |
| **Week 196** | | | | | | | |
| MK-3222 100 mg | 5 | 4 | (80.0) | 2 | (40.0) | 2 | (40.0) |
| MK-3222 200 mg | 5 | 4 | (80.0) | 2 | (40.0) | 2 | (40.0) |

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

n = the number of responders at the visit.

No imputation of missing data.

PGA = Physician's Global Assessment.

Week 52: Last scheduled assessment recorded prior to the last dose in the base study.

[Source: 5.3.5.3-24-1 through -5.3.5.3-24-4]