イルミア皮下注 100mg シリンジ

2.7.6　個々の試験のまとめ

サンファーマ株式会社

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 12
略語及び定義一覧 14
2.7.6　個々の試験のまとめ 19
2.7.6.1　健康成人を対象にチルドラキズマブ静脈内投与の忍容性，安全性，薬物動態を検討する単回投与用量漸増試験（P05661 試験） 23
2.7.6.2　健康被験者を対象にチルドラキズマブ皮下投与の安全性と忍容性を検討する単回投与プラセボ対照試験（P05776 試験） 45
2.7.6.3　乾癬患者を対象にチルドラキズマブ静脈内投与の忍容性，安全性，薬物動態を検討する反復投与用量漸増試験（P05382） 64
2.7.6.4　人種及び民族がチルドラキズマブの薬物動態に与える影響（P06306 試験） . . 114
2.7.6.5　中等症から重症の乾癬患者を対象に，チルドラキズマブがチトクロム P450 アイソザイムに与える作用及びチルドラキズマブの 2 剤形の相対バイオアベイラビリティを評価する無作為化，固定シーケンス，並行群，非盲検，反復投与試験（P009） 141
2.7.6.6　中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬を含む）患者を対象としたチルドラキズマブ（SCH 900222/MK-3222）皮下投与での無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間用量設定試験 168
2.7.6.7　中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬　（尋常性乾癬及び関節症性乾癬を含む）患者を対象としたチルドラキズマブ（SCH 900222/MK-3222）皮下投与の有効性及び安全性／忍容性を評価する 64 週間，無作為化，プラセボ対照，並行群間，第 III 相試験，及び長期安全性延長試験 241
2.7.6.8　中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬を含む）患者を対象としたチルドラキズマブ（SCH 900222/MK-3222）皮下投与の有効性及び安全性／忍容性を評価する 52 週間，無作為化，実薬及びプラセボ対照，並行群間，第 III 相試験，及び長期安全性延長試験 382

表一覧

表 2.7.6.1-1　治験の概要（P05661 試験）
表 2.7.6.1-2　治験のフローチャート（P05661 試験）
表 2.7.6.1-3　被験者の内訳
表 2.7.6.1-4　人口統計学的データの概要
表 2.7.6.1-5　健康成人にチルドラキズマブ単回静脈内投与後の薬物動態学的パラメータ：平均（CV%）
表 2.7.6.1-6　幾何平均比と 90%信頼区間に基づいた用量比例性の分析
表 2.7.6.1-7　べき乗則モデルに基づいた用量比例性
表 2.7.6.1-8　健康成人にチルドラキズマブ単回静脈内投与後の免疫原性の概要
表 2.7.6.1-9　健康成人（ADA 陽性被験者を除く）にチルドラキズマブ単回静脈内投与後の薬物動態学的パラメータ：平均（CV%）
表 2.7.6.1-10 平均血清中カルプロテクチン濃度
表 2.7.6.1-11 有害事象の概要
表 2.7.6.1-12 すべての有害事象
表 2.7.6.1-13 治験薬との因果関係を否定できない有害事象
表 2.7.6.1-14 重篤な有害事象が発現した被験者の一覧
表 2.7.6.2-1　治験の概要（P05776 試験）
表 2.7.6.2-2　治験のフローチャート
表 2.7.6.2-3　被験者の内訳
表 2.7.6.2-4　人口統計学的データの概要
表 2.7.6.2-5　チルドラキズマブ単回皮下投与後の薬物動態学的パラメータ：平均(CV%)
表 2.7.6.2-6　健康成人被験者を対象にチルドラキズマブ皮下投与又は静脈内投与後の AUC(I)に基づいたバイオアベイラビリティ
表 2.7.6.2-7　健康成人被験者にチルドラキズマブ又はプラセボ単回皮下投与後の免疫原性の概要
表 2.7.6.2-8　ADA 陽性被験者におけるチルドラキズマブ単回皮下投与後の薬物動態学的パラメータ
表 2.7.6.2-9　有害事象の概要
表 2.7.6.2-10 すべての有害事象
表 2.7.6.2-11 治験薬との因果関係を否定できない有害事象
表 2.7.6.3-1　治験の概要（P05382 試験）
表 2.7.6.3-2　治験のフローチャート（Part 1）
表 2.7.6.3-3　治験のフローチャート（Part 2）
表 2.7.6.3-4　治験のフローチャート（Part 3）
表 2.7.6.3-5　被験者の内訳（Part 1）

表 2.7.6.3-6　被験者の内訳（Part 2）

表 2.7.6.3-7　被験者の内訳（Part 3 及び全体）

表 2.7.6.3-8　人口統計学的特性（Part 1）

表 2.7.6.3-9　人口統計学的特性（Part 2）

表 2.7.6.3-10 人口統計学的特性（Part 3 及び全体）

表 2.7.6.3-11 薬物動態試料の採取時点

表 2.7.6.3-12 チルドラキズマブ反復静脈内投与後の薬物動態学的パラメータ（Part 1 及び 3）

表 2.7.6.3-13 チルドラキズマブ反復静脈内投与後の薬物動態学的パラメータ（Part 2）

表 2.7.6.3-14 乾癬患者に 0.05～10 mg/kg 3 回静脈内投与後のチルドラキズマブの蓄積比

表 2.7.6.3-15 用量比例性の解析（Part 2）

表 2.7.6.3-16 抗チルドラキズマブ抗体がチルドラキズマブ投与後に陽転した被験者におけるスクリーニングアッセイ，検証的アッセイ，中和抗体検査結果

表 2.7.6.3-17 ADA 分析結果の概要

表 2.7.6.3-18 PASI スコアのベースラインからの変動割合におけるプラセボとの差の平均及び 90%信頼区間 （Part 1 及び Part 3）

表 2.7.6.3-19 PASI スコアのベースラインからの変動割合におけるプラセボとの差の平均及び 90%信頼区間 （Part 2）

表 2.7.6.3-20 Day 112 における PASI 75 反応割合

表 2.7.6.3-21 PSGA 平均スコア

表 2.7.6.3-22 病理組織乾癬重篤度スコアのサブグループ解析

表 2.7.6.3-23 有害事象の概要

表 2.7.6.3-24 すべての有害事象の発現割合

表 2.7.6.3-25 治験薬との因果関係を否定できない有害事象の概要

表 2.7.6.3-26 重篤な有害事象が発現した被験者の一覧

表 2.7.6.4-1　治験の概要（P06306 試験)

表 2.7.6.4-2　治験のフローチャート（P06306 試験）

表 2.7.6.4-3　被験者の内訳

表 2.7.6.4-4　人口統計学的データの概要

表 2.7.6.4-5　日本人，白人，中国人被験者にチルドラキズマブ単回皮下投与後の薬物動態学的パラメータ（Part 1）

表 2.7.6.4-6　日本人被験者と白人被験者の曝露量の比較

表 2.7.6.4-7　モデルベースの用量比例性 AUC_{inf} 及び C_{max} （用量で正規化）

表 2.7.6.4-8　日本人被験者にチルドラキズマブ単回静脈内投与後の薬物動態学的パラメータ（Part 2）

表 2.7.6.4-9　投与前試料が陰性であった被験者における ADA 陽性試料のスクリーニング，検証及び抗チルドラキズマブ中和抗体の結果

表 2.7.6.4-10 投与前試料が陽性であった被験者における ADA 陽性試料のスクリーニング，検証及び抗チルドラキズマブ中和抗体の結果

表 2.7.6.4-11 有害事象の要約（発現頻度の降順）

表 2.7.6.4-12 治験薬との因果関係を否定できない有害事象の要約（発現頻度の降順）

表 2.7.6.4-13 重篤な有害事象が発現した被験者の一覧

表 2.7.6.4-14 絶対 QTc 間隔とベースラインからの QTc の変化

表 2.7.6.5-1　治験の概要（P009 試験）

表 2.7.6.5-2　治験のフローチャート

表 2.7.6.5-3　被験者の内訳

表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性の概要

表 2.7.6.5-5　Day 1 及び Day 29 にチルドラキズマブ 200 mg を皮下投与後の薬物動態学的パラメータ

表 2.7.6.5-6　Day 1 及び Day 29 にチルドラキズマブ 200 mg を皮下投与後の曝露量の比較と記述統計量（オートインジェクターvs プレフィルドシリンジ）

表 2.7.6.5-7　チルドラキズマブ皮下投与前後の CYP プローブ基質の薬物動態の比較と記述統計量

表 2.7.6.5-8　チルドラキズマブ皮下投与前後の CYP プローブ基質（オメプラゾール）の親化合物に対する代謝物の比の比較と記述統計量

表 2.7.6.5-9　2 回のチルドラキズマブ皮下投与後の免疫原性の概要

表 2.7.6.5-10 ADA 陽性被験者と陰性被験者における，2 回のチルドラキズマブ皮下投与後の薬物動態学的パラメータ

表 2.7.6.5-11 PASI スコアの要約

表 2.7.6.5-12 血清中 IL-6 濃度の要約

表 2.7.6.5-13 血清中 hs-CRP 濃度の概要

表 2.7.6.5-14 有害事象の概要

表 2.7.6.5-15 すべての有害事象の概要

表 2.7.6.5-16 治験薬との因果関係を否定できない有害事象の概要

表 2.7.6.5-17 重篤な有害事象が発現した被験者の一覧

表 2.7.6.6-1　治験の概略（P05495 試験）

表 2.7.6.6-2　治験のフローチャート

表 2.7.6.6-3　Part 1 及び 2 における割付

表 2.7.6.6-4　被験者の内訳

表 2.7.6.6-5　解析データセット

表 2.7.6.6-6　患者背景データの要約（Part 1）

表 2.7.6.6-7　PASI スコア及び PASI 75 反応割合（Part 1，FAS，LOCF）
表 2.7.6.6-8　日本人被験者における PASI スコア及び PASI 75 反応割合（Part 1, FAS）
表 2.7.6.6-9　16 週の PGA（0,1）反応割合（Part 1, FAS, LOCF）
表 2.7.6.6-10 16 週の日本人被験者の PGA（0,1）反応割合（Part 1, FAS）
表 2.7.6.6-11 ベースラインからの PASI スコアの平均変化量（Part 1, FAS）
表 2.7.6.6-12 PASI 75 達成までの日数（Part 1，FAS）
表 2.7.6.6-13 部分集団における PASI 75 反応割合（Part 1，FAS）
表 2.7.6.6-14 12 週の PGA（0,1）反応割合（Part 1，FAS，OC）
表 2.7.6.6-15 DLQI スコアの要約（Part 1，FAS）
表 2.7.6.6-16 PASI スコア及び PASI 反応割合（Part 2, FAS, LOCF）
表 2.7.6.6-17 各来院時での PASI 75 反応割合（Part 1 及び Part 2, FAS, OC）
表 2.7.6.6-18 40 及び 52 週の PGA（0,1）反応割合（Part 2, FAS, LOCF）
表 2.7.6.6-19 DLQI スコアの要約（Part 2，FAS，LOCF）
表 2.7.6.6-20 PASI スコア及び PASI 75 反応割合（Part 3, FAS, LOCF）
表 2.7.6.6-21 72 週の PGA（0,1）反応割合（Part 3, FAS, LOCF）
表 2.7.6.6-22 DLQI 合計スコアの要約（Part 3, FAS, LOCF）
表 2.7.6.6-23 平均血清中チルドラキズマブ濃度（Part 1）
表 2.7.6.6-24 平均血清中チルドラキズマブ濃度（Part 2 及び 3）
表 2.7.6.6-25 抗チルドラキズマブ抗体の要約
表 2.7.6.6-26 治験薬投与前に抗チルドラキズマブ抗体が検出された被験者
表 2.7.6.6-27 曝露レベルの要約
表 2.7.6.6-28 有害事象の要約（Part 1）
表 2.7.6.6-29 有害事象の要約（Part 2）
表 2.7.6.6-30 有害事象の要約（Part 3）
表 2.7.6.6-31 全有害事象の要約（Part 1）
表 2.7.6.6-32 全有害事象の要約（Part 2）
表 2.7.6.6-33 全有害事象の要約（Part 3, Completer Population）
表 2.7.6.6-34 治験薬との因果関係を否定できない有害事象の要約（Part 1）
表 2.7.6.6-35 治験薬との因果関係を否定できない有害事象の要約（Part 2）
表 2.7.6.6-36 治験薬との因果関係を否定できない有害事象の要約（Part 3, Completer Population）
表 2.7.6.6-37 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧
表 2.7.6.6-38 投与中止に至った有害事象（Part 1）
表 2.7.6.6-39 投与中止に至った有害事象（Part 2 及び 3）

表 2.7.6.7-1　治験の概要（P010 試験）

表 2.7.6.7-2　治験のフローチャート

表 2.7.6.7-3　無作為化

表 2.7.6.7-4　被験者の内訳

表 2.7.6.7-5　日本人被験者の内訳

表 2.7.6.7-6　解析用データセット

表 2.7.6.7-7　人口統計学的データの要約（Part 1）：全体集団

表 2.7.6.7-8　人口統計学的データの要約（Part 1）：日本人部分集団

表 2.7.6.7-9　PASI スコア及び PASI 75 反応割合（Part 1，FAS）

表 2.7.6.7-10 PGA スコア及びベースラインから少なくとも 2 グレード低下した PGA（0,1）反応割合（Part 1，FAS）

表 2.7.6.7-11 日本人被験者における 12 週の PASI 75 反応割合及びベースラインから少なくとも 2 グレード低下した PGA（0,1）反応割合（Part 1）

表 2.7.6.7-12 PASI 90 と PASI 100 反応割合（Part 1，FAS）

表 2.7.6.7-13 12 週（Part 1）の日本人被験者における PASI 90 と 100 反応割合

表 2.7.6.7-14 DLQI スコア（Part 1）

表 2.7.6.7-15 関節症性乾癬を併発した被験者における ACR 20/50/70 反応割合（Part 1）

表 2.7.6.7-16 関節症性乾癬被験者における HAQ スコア（Part 1）

表 2.7.6.7-17 関節症性乾癬を併発した被験者における PGAP データ（Part 1）

表 2.7.6.7-18 12 から 28 週までの PASI 75/90/100 反応割合（Part 2）

表 2.7.6.7-19 32 から 64 週までの PASI 75/90/100 反応割合（Part 3，28 週の PASI 75 レスポンダー）

表 2.7.6.7-20 再発した被験者数（Part 3，28 週の PASI 75 レスポンダー）

表 2.7.6.7-21 乾癬リバウンドが認められた被験者数（Part 3，28 週の PASI 75 レスポンダー）

表 2.7.6.7-22 36 から 64 週までの PASI 75/90/100 反応割合（Part 3，再発被験者）

表 2.7.6.7-23 32 から 64 週までの PASI 75/90/100 反応割合（Part 3，28 週の PASI 75 部分レスポンダー）

表 2.7.6.7-24 32 から 64 週までの PASI 75/90/100 反応割合（Part 3，Part 1 でプラセボ群に割付けられた被験者）

表 2.7.6.7-25 12 から 28 週までのベースラインから少なくとも 2 グレード低下した PGA（0,1）反応割合（Part 2）

表 2.7.6.7-26 32 から 64 週までのベースラインから少なくとも 2 グレード低下した PGA（0,1）反応割合(Part 3，28 週の PASI 75 レスポンダー）

表 2.7.6.7-27 再発後，チルドラキズマブによる再治療を受けた被験者におけるベースラインから少なくとも 2 グレード低下した PGA（0,1）反応割合（Part 3，28 週の PASI 75 レスポンダー）

表 2.7.6.7-28 32 から 64 週までのベースラインから少なくとも 2 グレード低下した PGA（0,1）反応割合（Part 3，28 週の PASI 75 部分レスポンダー）

表 2.7.6.7-29 32 から 64 週までのベースラインから少なくとも 2 グレード低下した PGA（0,1）反応割合(Part 3，Part 1 でプラセボに無作為化された被験者）

表 2.7.6.7-30 12 から 28 週までの DLQI スコア，並びに DLQI（0,1）反応割合（Part 2）

表 2.7.6.7-31 40，52，及び 64 週の DLQI（0,1）反応割合（Part 3，28 週の PASI 75 レスポンダー）

表 2.7.6.7-32 再発後，チルドラキズマブ投与を再開した被験者における 40，52，及び 64 週の DLQI（0,1）反応割合（Part 3，28 週の PASI 75 レスポンダー）

表 2.7.6.7-33 40，52，及び 64 週の DLQI（0,1）反応割合（Part 3，28 週の PASI 部分レスポンダー）

表 2.7.6.7-34 40，52，及び 64 週の DLQI（0,1）反応割合（Part 3，Part 1 でプラセボに無作為化された被験者）

表 2.7.6.7-35 関節症性乾癬を併発した被験者における ACR 20/50/70 反応割合（Part 2）

表 2.7.6.7-36 関節症性乾癬を併発した被験者における ACR 反応割合（Part 3，28 週の PASI 75 レスポンダー）

表 2.7.6.7-37 関節症性乾癬を併発した被験者における ACR 反応割合（Part 3，再発した被験者）

表 2.7.6.7-38 関節症性乾癬を併発した被験者における ACR 反応割合（Part 3，28 週の PASI 部分レスポンダー）

表 2.7.6.7-39 関節症性乾癬を併発した被験者における ACR 反応割合（Part 3，Part 1 でプラセボ群に割付けられた被験者）

表 2.7.6.7-40 関節症性乾癬を併発した被験者における HAQ スコア（Part 2）

表 2.7.6.7-41 関節症性乾癬を併発した被験者における HAQ スコア（Part 3，28 週の PASI 75 レスポンダー）

表 2.7.6.7-42 関節症性乾癬を併発した被験者における HAQ スコア（Part 3，再発した被験者）

表 2.7.6.7-43 関節症性乾癬を併発した被験者における HAQ スコア（Part 3，28 週の PASI 75 部分レスポンダー）

表 2.7.6.7-44 関節症性乾癬を併発した被験者における HAQ スコア（Part 3，Part 1 でプラセボ群に割付けられた被験者）

表 2.7.6.7-45 関節症性乾癬を併発した被験者における PGAP データ（Part1，Part 2）

表 2.7.6.7-46 関節症性乾癬を併発した被験者における PGAP データ（Part 3，28 週の PASI 75 レスポンダー）

表 2.7.6.7-47 関節症性乾癬を併発した被験者における PGAP データ（Part 3，再発した被験者）

表 2.7.6.7-48 関節症性乾癬を併発した被験者における PGAP データ（Part 3，28 週の PASI 部分レスポンダー）

表 2.7.6.7-49 関節症性乾癬を併発した被験者における PGAP データ（Part 3，Part 1 でプラセボ群に割付けられた被験者）

表 2.7.6.7-50 血清中チルドラキズマブ濃度の平均値（Part 1 及び 2）

表 2.7.6.7-51 日本人被験者における血清中チルドラキズマブ濃度の平均値（Part 1 及び 2）

表 2.7.6.7-52 血清中チルドラキズマブ濃度の平均値（Part 3）

表 2.7.6.7-53 日本人被験者における血清中チルドラキズマブ濃度の平均値（Part 3）

表 2.7.6.7-54 抗チルドラキズマブ抗体の要約（Part 1）

表 2.7.6.7-55 抗チルドラキズマブ抗体の要約（Part 1，2，3）

表 2.7.6.7-56 抗チルドラキズマブ抗体発現状況と有効性との相関（Part 1）

表 2.7.6.7-57 曝露状況の要約

表 2.7.6.7-58 有害事象の要約（Part 1）

表 2.7.6.7-59 有害事象の要約（Part 2）

表 2.7.6.7-60 有害事象の要約（Part 3）

表 2.7.6.7-61 すべての有害事象の要約（Part 1）

表 2.7.6.7-62 すべての有害事象の要約（Part 2）

表 2.7.6.7-63 すべての有害事象の要約（Part 3）

表 2.7.6.7-64 治験薬との因果関係を否定できない有害事象の要約（Part 1）

表 2.7.6.7-65 治験薬との因果関係を否定できない有害事象の要約（Part 2）

表 2.7.6.7-66 治験薬との因果関係を否定できない有害事象の要約（Part 3）

表 2.7.6.7-67 日本人被験者におけるすべての有害事象の要約（Part 1）

表 2.7.6.7-68 日本人被験者におけるすべての有害事象の要約（Part 2）

表 2.7.6.7-69 日本人被験者におけるすべての有害事象の要約（Part 3）

表 2.7.6.7-70 日本人被験者における治験薬との因果関係を否定できない有害事象の要約（Part 1）

表 2.7.6.7-71 日本人被験者における治験薬との因果関係を否定できない有害事象の要約（Part 2）

表 2.7.6.7-72 日本人被験者における治験薬との因果関係を否定できない有害事象の要約（Part 3）

表 2.7.6.7-73 重篤な有害事象の要約（Part 1）

表 2.7.6.7-74 重篤な有害事象の要約（Part 2）

表 2.7.6.7-75 重篤な有害事象の要約（Part 3）

表 2.7.6.7-76 重篤な有害事象が発現した被験者一覧
表 2.7.6.7-77 治験中止に至った有害事象（Part 1）
表 2.7.6.7-78 治験中止に至った有害事象（Part 2）
表 2.7.6.7-79 治験中止に至った有害事象（Part 3）
表 2.7.6.7-80 Tier 1 及び Tier 2 有害事象（Part 1）
表 2.7.6.7-81 Tier 1 及び Tier 2 有害事象（Part 2）
表 2.7.6.7-82 Tier 1 及び Tier 2 有害事象（Part 3）
表 2.7.6.8-1　治験の概要（P011 試験）
表 2.7.6.8-2　治験のフローチャート
表 2.7.6.8-3　無作為化
表 2.7.6.8-4　被験者の内訳
表 2.7.6.8-5　解析データセット
表 2.7.6.8-6　人口統計学的特性の概要（Part 1）
表 2.7.6.8-7　PASI スコアと PASI 75 反応割合（Part 1，FAS）
表 2.7.6.8-8　ベースラインから少なくとも 2 グレード低下した PGA（0,1）反応割合（Part 1，FAS）
表 2.7.6.8-9　12 週の PASI 90/100 反応割合（Part 1，FAS）
表 2.7.6.8-10 28 週の PASI 75 反応割合とベースラインから少なくとも 2 グレード低下した PGA（0,1）反応割合（Part 2）
表 2.7.6.8-11 遂次検定の結果
表 2.7.6.8-12 DLQI スコア（Part 1）
表 2.7.6.8-13 12 から 28 週まで（Part 2）の PASI 75/90/100 反応割合
表 2.7.6.8-14 12 から 28 週まで（Part 2）のベースラインから少なくとも 2 グレード低下した PGA（0,1）反応割合
表 2.7.6.8-15 DLQI スコア（Part 2）
表 2.7.6.8-16 32 から 52 週（Part 3）までの PASI 75/90/100 反応割合（28 週の PASI 75 レスポンダー）
表 2.7.6.8-18 32 から 52 週まで（Part 3）の PASI 75/90/100 反応割合（Part 1 でプラセボ又はエタネルセプト群に割り付けられた被験者）
表 2.7.6.8-19 32 から 52 週まで（Part 3）のベースラインから少なくとも 2 グレード低下した PGA（0,1）反応割合（28 週の PASI 75 レスポンダー）
表 2.7.6.8-20 32 から 52 週まで（Part 3）のベースラインから少なくとも 2 グレード低下した PGA（0,1）反応割合（28 週の PASI 部分レスポンダー）
表 2.7.6.8-21 32 から 52 週まで（Part 3）のベースラインから少なくとも 2 グレード低下した PGA（0,1）反応割合（Part 1 でプラセボ又はエタネルセプト群に割り付けられた被験者）
表 2.7.6.8-22 DLQI（0,1）反応割合（Part 3，28 週の PASI 75 レスポンダー）
表 2.7.6.8-23 DLQI（0,1）反応割合（Part 3，28 週の PASI 部分レスポンダー）

表 2.7.6.8-24 DLQI（0,1）反応割合（Part 3，Part 1 でプラセボ又はエタネルセプト群に割り付けられた被験者）

表 2.7.6.8-25 平均血清中チルドラキズマブ濃度（Part 1 と 2）

表 2.7.6.8-26 平均血清中チルドラキズマブ濃度（Part 3，28 週の PASI 75 レスポンダー）

表 2.7.6.8-27 平均血清中チルドラキズマブ濃度（Part 3，28 週の PASI 部分レスポンダー）

表 2.7.6.8-28 平均血清中チルドラキズマブ濃度（Part 3，Part 1 でプラセボを投与し 28 週に PASI 75 レスポンダーであった被験者）

表 2.7.6.8-29 抗チルドラキズマブ抗体の概要（Part 1）

表 2.7.6.8-30 抗チルドラキズマブ抗体の概要（Part 1，2，3）

表 2.7.6.8-31 チルドラキズマブが投与された被験者数，期間及び用量

表 2.7.6.8-32 エタネルセプトが投与された被験者数，期間及び用量

表 2.7.6.8-33 有害事象の概要（Part 1）

表 2.7.6.8-34 有害事象の概要（Part 2）

表 2.7.6.8-35 有害事象の概要（Part 3）

表 2.7.6.8-36 すべての有害事象の概要（Part 1）

表 2.7.6.8-37 すべての有害事象の概要（Part 2）

表 2.7.6.8-38 すべての有害事象の概要（Part 3）

表 2.7.6.8-39 治験薬と因果関係を否定できない有害事象の概要（Part 1）

表 2.7.6.8-40 治験薬と因果関係を否定できない有害事象の概要（Part 2）

表 2.7.6.8-41 治験薬と因果関係を否定できない有害事象の概要（Part 3）

表 2.7.6.8-42 重篤な有害事象の概要（Part 1）

表 2.7.6.8-43 重篤な有害事象の概要（Part 2）

表 2.7.6.8-44 重篤な有害事象の概要（Part 3）

表 2.7.6.8-45 重篤な有害事象が発現した被験者の一覧

表 2.7.6.8-46 治験中止に至った有害事象（Part 1）

表 2.7.6.8-47 治験中止に至った有害事象（Part 2）

表 2.7.6.8-48 治験中止に至った有害事象（Part 3）

表 2.7.6.8-49 Tier 1 と 2 の有害事象（Part 1）

表 2.7.6.8-50 Tier 1 と 2 の有害事象（Part 2）

表 2.7.6.8-51 Tier 1 と 2 の有害事象（Part 3）

図一覧

図 2.7.6.1-1　健康成人にチルドラキズマブ（0.1，0.5，3，10 mg/kg）を単回静脈内投与後の平均血清中チルドラキズマブ濃度

図 2.7.6.1-2　AUC（I）における用量比例性

図 2.7.6.1-3　AUC(tf）における用量比例性

図 2.7.6.1-4　C_{max} における用量比例性

図 2.7.6.1-5　健康成人を対象に，チルドラキズマブを 0.1，0.5，3，10 mg/kg 単回静脈内投与後の平均血清中チルドラキズマブ濃度（ADA 陽性被験者を除く）

図 2.7.6.1-6　健康成人を対象にチルドラキズマブ単回静脈内投与後の血清中チルドラキズマブ濃度（ADA 陽性被験者のみ）

図 2.7.6.2-1　チルドラキズマブ 50 mg 又は 200 mg 単回皮下投与後の平均血清中チルドラキズマブ濃度

図 2.7.6.3-1　乾癬患者への静脈内投与後の平均血清中チルドラキズマブ濃度-時間プロファイル（SE）（Part 1 及び 3）

図 2.7.6.3-2　乾癬患者への静脈内投与後の平均血清中チルドラキズマブ濃度時間プロファイル（SE）（Part 2）

図 2.7.6.3-3　投与量で正規化した C_{max} 及び AUC（Part 2，Day 1）

図 2.7.6.3-4　投与量で正規化した C_{max} 及び AUC（Part 2，Day 56）

図 2.7.6.3-5　チルドラキズマブ濃度時間曲線上に示した ADA 陽性試料

図 2.7.6.3-6　Part 1 及び 3 における PASI スコアのベースラインからの変動割合（各測定時点での各投与群の被験者数をグラフ下部に示した）

図 2.7.6.3-7　Part 2 における PASI スコアのベースラインからの変動割合（各測定時点での各投与群の被験者数をグラフ下部に示した）

図 2.7.6.3-8　乾癬病変皮膚，非病変皮膚及び正常ヒト皮膚の細胞浸潤

図 2.7.6.4-1　日本人，白人，中国人被験者に単回皮下投与した後の血清中チルドラキズマブ濃度の推移，平均（SE）（Part 1）

図 2.7.6.4-2　モデルベースの幾何平均及び 95% CI：用量別の AUC_{inf} (μg.day/mL/mg)（上図：白人集団，下図：日本人集団，AUC_{inf} は用量で正規化）

図 2.7.6.4-3　日本人被験者に単回静脈内投与した後の血清中チルドラキズマブ濃度の推移，平均（SE）（Part 2）

図 2.7.6.4-4　免疫原性の結果を含む個別のチルドラキズマブ濃度の推移（用量正規化）（ADA アッセイ）

図 2.7.6.5-1　中等症から重症の乾癬患者にチルドラキズマブを[redacted]（Day 1 及び Day 29 に 200 mg）で投与した後の平均血清中薬物濃度の推移（片対数スケール）

図 2.7.6.6-1　治験デザイン

図 2.7.6.6-2　平均血清中チルドラキズマブ濃度（Part 1）

図 2.7.6.6-3　PASI 75 達成及び Part 2 における用量変更ごとの平均血清中チルドラキズマブ濃度
図 2.7.6.7-1　治験デザイン
図 2.7.6.7-2　血清中チルドラキズマブ濃度の平均値（Part 1）
図 2.7.6.8-1　治験デザイン
図 2.7.6.8-2　平均血清中チルドラキズマブ濃度 (Part 1 と 2）

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
AE	有害事象
AI	オートインジェクター
A_{LAG}	吸収遅延時間（吸収ラグタイム）
ALB	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	急性骨髄性白血病
ANOVA	分散分析
ANCOVA	共分散分析
ASaT	治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者の集団（All Subject as Treated）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血清中濃度 - 時間曲線下面積
AUC(I)	用量 1mg/kg で正規化した血清中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}	0 時間から無限大時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{tau}	投与間隔中の血清中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	0 時間から t 時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	0 時間から最終測定可能時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{SS}	定常状態における血清中濃度 - 時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
β-hCG	βヒト絨毛性ゴナドトロピン（血清妊娠検査）
BIW	週 2 回
BMI	体格指数
BSA	体表面積（Body surface area）
BUN	尿素窒素
CAC	臨床判定委員会
C_{avg12}	Week 1 から Week 12 までの平均血清中濃度
CBC	血液学的検査
CI	信頼区間
CK	クレアチンキナーゼ
CK-MB	クレアチンキナーゼ MB 型
CL	クリアランス
cLDA	制約付き経時データ解析
CL/F	見かけの全身クリアランス
C_{max}	最高血清中濃度
C_{min}	最小血清中濃度
CML	Cochran-Mantel-Haenszel
CMV	サイトメガロウイルス

略語/用語	定義
CrCL	クレアチニンクリアランス
CRP	C 反応性タンパク
CT	コンピューター断層撮影
CV	変動係数
CYP	チトクローム P450
DDI	薬物相互作用
DLQI	皮膚の状態に関するアンケート
DTL	ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない薬剤濃度の基準値
DM	デキストロメトルファン
DOR	デキストロルファンへの脱メチル化
EC_{50}	50%効果濃度
ECG	心電図
ECL	電気化学発光法
EF	左室駆出率
E_{max}	最大効果
E-R	曝露-反応
ESR	赤血球沈降速度
ET	Early Termination Visit
EQ-5D	European Quality of Life - 5 Dimensions
F	相対的バイオアベイラビリティ
FAS	最大の解析対象集団
FcRn	胎児性 Fc 受容体
FSH	卵胞刺激ホルモン
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GM	幾何平均
GMR	幾何平均比
HAQ	健康状態質問票
HBsAg	B 型肝炎ウイルス抗原
HCV	C 型肝炎ウイルス
HEA	医療経済評価
hERG	Human ether-à-go-go-related gene
HIPAA	医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
hsCRP	高感度 C 反応性タンパク
HR	脈拍数
ICF	同意説明文書
Ig	免疫グロブリン
IGAD	Investigator Global Assessment of Disease
IHC	免疫組織化学
IIV	個体間変動

略語/用語	定義
IL	インターロイキン
ITT	Intension to Treat
IUD	子宮内避妊用具
IV	静脈内
K_a	吸収速度定数
k_{in}	0 次の効果発現速度定数
k_{out}	一次の効果消失速度定数
k_{tr}	通過速度定数
LDH	乳酸脱水素酵素
LLOD	検出限界値
LLOQ	定量下限
LOCF	Last-observation-carried forward
LRT	尤度比検定
LS mean	最小二乗平均
LTBI	潜在性結核感染
mAb	モノクローナル抗体
MACE	主要心血管イベント
MAX	最大値
MCV	平均赤血球容積
MEK	マイトジェン活性化細胞外シグナル関連キナーゼ
MIN	最小値
MK-3222	チルドラキズマブ
MRI	核磁気共鳴画像法
mRNA	メッセンジャーリボ核酸
MAOI	モノアミン酸化酵素阻害薬
NAb	中和抗体
NCI-CTC	米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準
NEG	陰性
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
NYHA	ニューヨーク心臓協会
OFV	目的関数値
OTC	一般用医薬品
PASE	関節症性乾癬のスクリーニングと評価（Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation）
PASI	乾癬面積と重症度指標
PBMC	末梢血単核球
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR：定量ポリメラーゼ連鎖反応）
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check
PD	薬力学
PDLC	事前に定めた変化の限界
PE	身体検査

略語/用語	定義
PFS	プレフィルドシリンジ
PGA	医師による全般的評価
PGAD	Patient Global Assessment of Disease
PGAP	疼痛の全般的評価
PGx	ファーマコゲノミクス試験
PICC	末梢挿入中央カテーテル
PK	薬物動態
PK-PD	薬物動態 - 薬力学
POP-PK	母集団薬物動態
POS	陽性
PP（PPS）	治験実施計画書に従っており，得られたデータが合理的に治療の効果を示すと考えられる被験者の集団（Per-Protocol）
PSGA	医師による静的総合評価
PSS（HPSS）	病理組織乾癬重篤度スコア
PT	基本語，preferred term
PT-INR	プロトロンビン時間国際標準化比
PTR	PASI response at transit compartment
PUVA	光化学療法
Q12W	12 週に 1 回
QOL	生活の質
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia 補正式で補正した QT 間隔
QTcB	Bazett 補正式で補正した QT 間隔
RBC	赤血球数
RNA	リボ核酸
RR	呼吸数
RSE	残差の標準誤差
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SAE	重篤な有害事象
SC	皮下
SCH 900222	チルドラキズマブ
SCM	Stepwise covariate model
SD	標準偏差
SE	標準誤差
SF-36	Short Form（36 項目）健康調査票
SOC（BSOC）	器官別大分類
SOP	手順書
TB	結核
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
$t_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高血清中濃度到達時間

略語/用語	定義
TNFα	腫瘍壊死因子α
V_d（V_z）	分布容積
V.A.C.	陰圧閉鎖療法
VAS	Visual Analog Scale
V_d/F（V_z/F）	見かけの分布容積
ULN	正常範囲上限
UV	紫外線
UVA	長波長紫外線
UVB	中波長紫外線
WBC	白血球数
WPLQ	労働と生産性の損失質問票（Work Productivity and Loss Questionnaire）
WT	体重

2.7.6　個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

今回提出するチルドラキズマブのすべての臨床試験を以下に示した。

開発の相 （評価/参考）	試験番号 （実施国）	目的	被験者	デザイン	用法・用量	スケジュール	被験者数	報告書 リンク	進捗
第 I 相 （参考）	P05661/P004 （オーストラリア）	健康成人を対象に，チルドラキズマブ静脈内投与後の安全性，忍容性，薬物動態を用量漸増デザインで評価する。	健康成人	単回投与，無作為化，プラセボ対照，第三者盲検，単一施設試験	Single intravenous infusion Cohort 1: tildrakizumab 0.1 mg/kg or placebo Cohort 2: tildrakizumab 0.5 mg/kg or placebo Cohort 3: tildrakizumab 3 mg/kg or placebo Cohort 4: tildrakizumab 10 mg/kg or placebo	Single dose	29 subjects 5 in cohort 1 5 in cohort 2 11 in cohort 3 8 in cohort 4	[Source: 5.3.3.1: p004]	完了 治験総括報告書（最終）
第 I 相 （参考）	P05776/P005 （オーストラリア）	健康成人を対象として皮下投与におけるチルドラキズマブ単回固定用量の安全性及び忍容性を検討する	健康成人	無作為化，プラセボ対照，第三者盲検，単一施設試験	Single subcutaneous injection Cohort 1: tildrakizumab 50 mg or placebo Cohort 2: tildrakizumab 200 mg or placebo	Single dose	37 subjects 18 in cohort 1 19 in cohort 2	[Source: 5.3.3.1: p005]	完了 治験総括報告書（最終）
第 I 相 （参考）	P05382/P001 （米国，デンマーク，オーストリア）	中等症から重症の乾癬患者を対象として静脈内投与におけるチルドラキズマブ用量漸増時の安全性，忍容性及び薬物動態を検討する。	中等症から重症の乾癬患者	無作為化，プラセボ対照，患者および評価者盲検，多施設試験	Part 1: Intravenous injection of tildrakizumab or placebo in 4 ascending cohorts (Cohort 1–4: 0.1, 0.5, 3 and 10 mg/kg) Part 2: Intravenous injection of tildrakizumab or placebo in 2 ascending cohorts (Cohort 5 and 6: 3 and 10 mg/kg) Part 3: Intravenous injection of tildrakizumab (0.05 or 0.1 mg/kg) or placebo (Cohort 7) in parallel fashion (no	Multiple dose Part 1: Three doses over 3 months Part 2: Three doses over 2 months Part 3: Three doses over 3 months.	77 subjects 25 in Part 1 40 in Part 2 12 in Part 3	[Source: 5.3.3.2: p001]	完了 治験総括報告書（最終）

開発の相 （評価/参考）	試験番号 （実施国）	目的	被験者	デザイン	用法・用量	スケジュール	被験者数	報告書 リンク	進捗
					sequential dose escalation)				
第 I 相 （評価）	P06306/P007 （オーストラリア）	Part 1: 皮下投与時の薬物動態における人種・民族の影響を検討する。 Part 2: 日本人健康成人を対象にチルドラキズマブ 10　mg/kg 静脈内投与時の薬物動態を検討する。	健康成人（白人，中国人及び日本人）	Part 1: 単一施設，非盲検，複数コホート試験 Part 2: 単一施設，非盲検，単コホート試験	Part 1: Single subcutaneous dose of 50, 200 and 400 mg tildrakizumab Part 2: Single intravenous dose of 10 mg/kg tildrakizumab	Single dose	Part 1; 19 Caucasian 22 Japanese 12 Chinese Part 2: 6 Japanese	[Source: 5.3.3.3: p007]	完了 治験総括報告書（最終）
第 I 相 （参考）	P009 （モルドバ共和国，ジョージア）	CYP P450 のチルドラキズマブの薬物動態に対する影響を検討する。 PFS のみの投与と PFS+AI を用いた投与でのチルドラキズマブの薬物動態を評価する。 上記の 2 つの異なる投与法のバイオアベイラビリティに対する影響を検討する。	中等症から重症の乾癬患者	無作為化，固定シーケンス，2 期，並行群間，多施設，非盲検試験	Period 1, Day 1: CYP probe cocktail (midazolam 2 mg, dextromethorphan 30 mg, caffeine 200 mg, warfarin 10 mg + vitamin K 10 mg, omeprazole 40 mg) Period 2, Day 1 and 29: Tildrakizumab 200 mg (Treatment A: PFS, Treatment B:AI) Period 2, Day 57: CYP probe cocktail	Two single doses administered approximately one month apart.	20 subjects 10 in Treatment A 10 in Treatment B	[Source: 5.3.3.4: p009]	完了 治験総括報告書（最終）

開発の相 （評価/参考）	試験番号 （実施国）	目的	被験者	デザイン	用法・用量	スケジュール	被験者数	報告書 リンク	進捗
第 II 相 （評価）	P05495/P003 （オーストリア，ベルギー，カナダ，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，日本，ノルウェー，英国，米国）	中等症から重症の慢性尋常性乾癬患者を対象として，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。 チルドラキズマブの複数回投与の安全性及び忍容性を評価する。	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，用量探索試験	Part 1: (Wk 0 dosing arm) SC inj at Wk 0 and 4） Arm A=5 mg Arm B=25 mg Arm C=100 mg Arm D=200 mg Arm E=Placebo Part 2: (week 16 dosing for non-responders, and every 12 weeks till week 52) SC inj Arm A=100 mg Arm B=100 mg Arm C=200 mg Arm D=200 mg Arm E=100 mg Part 2: (week 16 dosing for responders, and every 12 weeks till week 52) SC inj Arm A=5 mg Arm B=25 mg Arm C=100 or 25 mg Arm D=200 or 100 mg Arm E=25 mg Part 3: Treatment stopped at week 52, monthly assessment till week 72.	52 weeks 16 weeks (Part 1) + 36 weeks (Part 2) + 20 weeks (Part 3)	Part 1: 355 randomized subjects Arm A: 42 Arm B: 92 Arm C: 89 Arm D: 86 Arm E: 46 Part 2: 339 Non-responders Arm A: 27 Arm B: 25 Arm C: 27 Arm D: 19 Arm E: 38 Responders Arm A: 13 Arm B: 62 Arm C: 61 Arm D: 65 Arm E: 2	[Source: 5.3.5.1: p003]	完了 治験総括報告書（最終）

開発の相 (評価/参考)	試験番号 (実施国)	目的	被験者	デザイン	用法・用量	スケジュール	被験者数	報告書 リンク	進捗
第 III 相 ベース試験 （評価） 延長試験 （参考）	P010 （オーストラリア，カナダ，日本，英国，米国）	中等症から重症の慢性尋常性乾癬患者を対象として，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。 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。	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，第 III 相試験，及び長期安全性延長試験	Part 1: subcutaneous injection of tildrakizumab 100 mg, 200 mg, or placebo in a 2:2:1 ratio Part 2: subcutaneous injection of tildrakizumab 100 mg or 200 mg Part 3: subcutaneous injection of tildrakizumab 100 mg, 200 mg or placebo	Base study: 64 weeks= 12 weeks (Part 1) + 16 weeks (Part 2) + 36 weeks (Part 3) Optional Long term extension study: 192 weeks	772 subjects Placebo: 155 100 mg: 309 200 mg: 308	[Source: 5.3.5.1: p010]	ベース試験（64 週）完了 延長試験：継続中 治験総括報告書（中間）
第 III 相 ベース試験 （評価） 延長試験 （参考）	P011 （ドイツ，米国，イタリア，カナダ，フランス，ベルギー，オーストリア，ポーランド，イスラエル，デンマーク，ハンガリー，チェコ共和国，オランダ）	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。 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。	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，第 III 相試験，及び長期安全性延長試験，及び長期延長安全性試験	Part 1: subcutaneous injection of tildrakizumab 100 mg, 200 mg, placebo or etanercept 50 mg in a 2:2:1:2 ratio Part 2: subcutaneous injection of tildrakizumab 100 mg, 200 mg or etanercept 50 mg Part 3: subcutaneous injection of tildrakizumab 100 mg or 200 mg	Base study: 52 weeks= 12 weeks (Part 1) + 16 weeks (Part 2) + 24 weeks (Part 3)	1090 subjects (Part 1) Placebo: 156 100 mg: 307 200 mg: 314 Etanercept: 313	[Source: 5.3.5.1: p011]	ベース試験（52 週）完了 延長試験：継続中 治験総括報告書（中間）

AI = auto-injector, CYP = cytochrome P450, PASI = psoriasis area and severity index, PFS = pre-filled syringe, PGA = physician’s global assessment, PK = pharmacokinetics

2.7.6.1　健康成人を対象にチルドラキズマブ静脈内投与の忍容性，安全性，薬物動態を検討する単回投与用量漸増試験（P05661 試験）

2.7.6.1.1　治験の概要

治験の概要を表 2.7.6.1-1，治験のフローチャートを表 2.7.6.1-2 に示した。

表 2.7.6.1-1　治験の概要（P05661 試験）

治験の標題	健康成人を対象にチルドラキズマブ静脈内投与の忍容性，安全性，薬物動態を検討する単回投与用量漸増試験
実施医療機関	単一施設（オーストラリア）
公表論文	Khalilieh S, et al., Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018 Sep;123(3):294-300
治験期間	2008 年 10 月 17 日～2010 年 6 月 17 日
開発の相	第 I 相

目的：

主要目的：

健康成人を対象に，チルドラキズマブ静脈内投与後の安全性，忍容性，薬物動態を用量漸増デザインで評価する。

副次的目的：

チルドラキズマブが，インターロイキン（IL）-23 経路のバイオマーカー及び関連する免疫現象に与える影響を評価する。

治験デザイン：

本治験は単回投与，無作為化，プラセボ対照，第三者盲検，単一施設試験であった。本治験は，コホート 1（0.1 mg/kg），コホート 2（0.5 mg/kg），コホート 3（3 mg/kg），コホート 4（10 mg/kg）の 4 用量で構成された。各被験者にはチルドラキズマブ又はプラセボを 1 時間かけて単回静脈内投与した。
本治験は当初，健康成人被験者（Part 1）及び中等症から重症の乾癬患者（Part 2）を対象とした 2 部構成の単回投与用量漸増に続く反復投与，無作為化，プラセボ対照，第三者及び評価者盲検，多施設試験としてデザインされた。なお，本治験では Part 1 のみを実施した。

被験者数：

合計 29 例をチルドラキズマブ（22 例）又はプラセボ（7 例）に無作為に割り付けた。コホート 1 は 4 例，コホート 2 は 4 例，コホート 3 は 8 例，コホート 4 は 6 例であった。

選択／除外基準：

選択基準：

1. 治験参加を書面により同意し，投与及び来院スケジュールを遵守できる者。
   注：ファーマコゲノミクス試験（PGx）への参加に同意しなくても本治験に参加することはできるが，この場合は PGx 検体を採取してはならない。
2. Part 1 では年齢 18～45 歳の男性又は女性であり，人種は問わない。
3. 臨床検査値〔血液学的検査（CBC），血液生化学検査，尿検査〕が正常範囲内か臨床的に許容できる範囲内であると治験責任（分担）医師及び治験依頼者が判断した者。肝機能［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ ALT），γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）］は，スクリーニング時に正常範囲の 2 倍を超えてはならない。
4. 治験の評価に影響する可能性のある臨床的に重大な疾患のない者。
5. スクリーニング時の 12 誘導心電図の心拍数で補正した QT（QTc）間隔が正常範囲内の者（男性は 430 msec 以下，女性は 450 msec 以下）

6. バイタルサイン（仰臥位約 3 分後に測定）が以下の範囲内であること：
   a. 口腔体温 35.0 ℃～37.5 ℃
   b. 収縮期血圧 90～160 mmHg
   c. 拡張期血圧 50～95 mmHg
   d. 脈拍数 40～100 bpm
7. 閉経前で妊娠可能性のある女性の場合，以下の条件を満たすこと：
   a. スクリーニング期間前 3 ヵ月にわたり，医学的に認められる避妊法を行っている（又は禁欲している）。医学的に認められる避妊法とは，次のいずれかである：
      i. コンドーム（男性又は女性）
      ii. ペッサリー又は子宮頸部キャップ
      iii. 経口／経皮／注射によるホルモン避妊薬を安定的に使用しており，スクリーニング来院の前 2 ヵ月にわたり子宮出血がない
      iv. 子宮内避妊用具（スクリーニング来院の 2 ヵ月以上前に装着されていること）
   b. 治験中（治験薬投与前のスクリーニング期間も含む）及び，治験薬投与終了後 6 ヵ月にわたり，コンドームのみ，又はコンドームと上記の認められている避妊法のいずれかを組み合わせた避妊を行うことに同意している。現在，性的活動がない場合でも，治験参加中に活動的になった場合にはコンドームを使用すること（コンドームのみ又はペッサリーとの組み合わせ）に同意しなければならない。

      注：パートナーの精管切除は十分な避妊法とはみなされず，コンドームのみ又はコンドームと上記の認められているいずれかの避妊法を組み合わせなければならない。現在ホルモン避妊薬を使用している場合には，治験中継続しなければならない（スクリーニング期間を含む）。治験中（スクリーニング期間を含む）にホルモン避妊薬や子宮内避妊用具を新たに開始してはならない。
8. 男性の場合，治験中及び治験薬投与終了後 6 ヵ月にわたり，医学的に認められた避妊法を用いるか禁欲することに同意する者。

   男性参加者：治験参加中にパートナーの妊娠を知った場合には，パートナーから許可を得て，治験責任（分担）医師に妊娠を報告する。パートナーに対して自分が治験に参加していること，及び治験薬が妊娠に影響する可能性について理解を深めるため，治験依頼者が妊娠に関する情報を収集することについて説明する。治験責任（分担）医師は，治験薬が妊娠に影響する可能性について情報をその女性パートナーに伝える。治験参加者はパートナーに対して必ずしも情報の開示に同意する必要はないが，同意しなかった場合には本治験薬の潜在的な影響に関する科学的なデータにアクセスできなくなる可能性を説明する。

   女性パートナーが治験責任（分担）医師と妊娠について話し合うことに同意した場合には，治験参加者は女性パートナーが治験責任（分担）医師と妊娠について話し合う意思のあることを治験責任（分担）医師に伝える。治験責任（分担）医師は当該女性パートナーと連絡をとり，妊娠に関する情報を治験依頼者に開示する同意を得る。

除外基準：

1. 妊娠中，妊娠予定（治験終了後 6 ヵ月以内），又は授乳中の女性
2. 治験責任（分担）医師が治験参加に適切ではないと判断する者
3. 医学的に任意の薬剤の吸収，分布，代謝，排泄を大きく変化させる状態がある場合。治験責任（分担）医師は，以下のエビデンスを参考にして，治験登録前に治験依頼者と協議する。
   a. 炎症性腸疾患，潰瘍，胃腸又は直腸出血の既往又は合併
   b. 胃切除，胃腸吻合，腸切除など胃腸管の大手術の既往
   c. 膵損傷又は膵炎の既往

d. 肝疾患又は肝障害の既往又は合併
e. クレアチニン，尿中アルブミン（ALB），尿素窒素（BUN）/尿素，又は臨床的意義のある尿の細胞成分（円柱など） などの異常で示される腎機能障害の既往又は合併
f. 尿路閉鎖又は排尿困難の既往

4. 治験薬投与前から感染又は悪性疾患が継続し，治験参加が適切ではないと治験責任（分担）医師が判断する者
5. B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg），C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）のいずれかが陽性の者
6. 薬物のスクリーニング検査が陽性でスクリーニング期間又は本治験期間中に乱用リスクが高い者
7. 精神的不安定の既往又は気分障害の治療を受けたことがあり，治験責任（分担）医師又は治験依頼者が治験参加を適切ではないと判断した者
8. 過去 2 年以内にアルコール又は薬物乱用の既往がある者
9. 過去 60 日以内に献血した者
10. 登録前 3 ヵ月以内にモノクローナル抗体を使用した者
11. 過去に抗 IL-12/23 p40 抗体（CNTO1275，ABT874）を使用した者
12. 現在別の臨床試験に参加しているか，30 日以内に臨床試験に参加した者
13. 治験関係者又はその家族
14. 臨床的意義のある（救急外来，エピネフリン投与などが必要な）アレルギー反応（食物，医薬品，アトピー性反応，喘息発作，又はリドカインなどの局所麻酔薬）の既往があり，治験参加が適切ではないと治験責任（分担）医師又は治験依頼者が判断した場合
15. 紙巻たばこ 1 日 10 本又は同等量を超える喫煙者
16. 過去 4 週間以内に免疫抑制剤（ステロイド剤，メトトレキサート，アザチオプリン，シクロスポリン）を使用している者

治験薬のロット番号：

チルドラキズマブ 50 mg，注射用[redacted]
ロット番号：[redacted]

対照薬：

プラセボ（無菌注射用水）

用法・用量：

コホート 1：チルドラキズマブ 0.1 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与
コホート 2：チルドラキズマブ 0.5 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与
コホート 3：チルドラキズマブ 3 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与
コホート 4：チルドラキズマブ 10 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与

投与期間：単回投与

評価基準：

安全性及び忍容性：チルドラキズマブの安全性と忍容性を有害事象，臨床検査［血液学的検査 （全血球数，白血球分画を含む），血液生化学検査］，バイタルサイン，12 誘導心電図に基づいて評価した。有害事象の重症度は米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTC）に従って評価した。NCI-CTC でカバーされていない有害事象については，一般的な定義に基づいて軽度，中等度，重度，生命を脅かす，のいずれかに分類した。有害事象と治験薬の関連性は，因果関係なし，因果関係を否定できない，因果関係が疑われる，の 3 種類に分類した。

薬物動態：血清中チルドラキズマブ濃度の薬物動態学的（PK）パラメータ（0 時間から最終測定可能時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積：$AUC_{0\text{-}last}$，最高血清中濃度：C_{max}，最高血清中濃度到達時間：T_{max}）を求めた。

可能な場合には 0 時間から無限大時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{inf}），クリアランス（CL），消失半減期（$t_{1/2}$），分布容積（V_d）を評価した。

免疫原性：ADA と抗チルドラキズマブ中和抗体（NAb）の有無を評価した。

薬力学：血清中総 IL-23（遊離及び結合）濃度を評価し，探索的に血清中 IL-22 とカルプロテクチンの濃度を評価した。

統計手法：

人口統計学的特性：

人口統計学的変数［性別，人種，民族，体重，身長，体格指数（BMI），肘幅］を被験者集団全体及び投与群ごとに記述統計で要約し，投与群の比較可能性を評価した。プラセボを投与した被験者については 4 コホートのデータを併合した。

安全性：有害事象を報告した被験者数，特定の有害事象の発現割合，及び有害事象により中止した被験者数を一覧表にした。臨床検査データを一覧表にし，正常範囲外の値にフラグを付けた。バイタルサイン，理学的検査，心電図については，個別の被験者の値を一覧表にした。

薬物動態：

単回投与後の血清中チルドラキズマブ濃度及び PK パラメータ（AUC_{last}，AUC_{inf}，C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，CL，V_d など）を用量ごとに一覧表に要約した。

免疫原性：抗 IL-23 力価を被験者ごとにまとめた。

薬力学：総 IL-23（遊離型と結合型）濃度を用量ごとに要約した。血清中 IL-22 及びカルプロテクチン濃度を要約した。

表 2.7.6.1-2 治験のフローチャート（P05661 試験）

	Screening/Baseline		Dosing Period													Follow-up Period				
Visit	1	2	3				4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Day	-56 to -8	-7 to -3	1				2	3	7	14	28	42	56	70	84	91	112	140	168	196
Time（Hours） Relative to Start of Dosing			0	2	6	12	24	48												
Obtain Informed Consent[e]	X																			
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X																		
Randomization			X[f]																	
Medical History	X																			
Height, Elbow Breadth（cm）	X																			
HIV/HBsAg/HCV	X																			
Drug Screen	X																			
Prior Medications	X																			
Pregnancy Test（Serum β-HCG）	X																			
Pregnancy Test（Urine β-HCG）	X	X								X		X			X		X		X	X
Urinalysis	X	X	X																	
Physical Examination	X	X					X		X	X		X			X	X	X	X	X	X
Vital Signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Body Weight（kg）	X	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory Test Safety	X	X	X[c]				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X	X	X				X		X	X		X			X	X	X	X	X	X
IgG, IgM, IgA, IgE Levels		X					X		X	X		X			X	X	X	X	X	X
Treatment Administration tildrakizumab IV			X																	
ESR	X	X	X[c]						X	X		X			X	X	X	X	X	X
Pharmacogenomics（PBMC）-DNA			X[c,f]																	
Micro Array（PBMC）-RNA			X[c]						X	X			X				X	X	X	X
PK Serum Sample（tildrakizumab）(serum)			X[c]	X	X	X	X	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[c]	X[b]	X[c]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]
Anti-tildrakizumab Antibodies（Serum）			X[c]						X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]
Total IL-23（Serum）			X[c]	X	X	X	X	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[c]	X[b]	X[c,d]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]
Biomarker 1, Biomarker 2			X[a,c]				X[a]		X[a]	X[a]		X[a]		X[a]		X[a]		X[a]	X[a]	X[a]
AE and Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a. Samples from these time points should be shipped concurrently with PK tildrakizumab, Anti-tildrakizumab, and Total IL-23. Please see the laboratory manual.
b. Visits 6 through 10 should be performed within 1 days of the scheduled Days 11 through 17 should be performed within 3 days of the scheduled day.
c. Samples to be drawn before administration of tildrakizumab.
d. Not applicable for Part 1.
e. Informed consent for pharmacogenomic samples must be obtained before the DNA and RNA. DNA sample for analysis should be obtained pre-study, or as soon as the informed consent is obtained.
f. The randomization number may be assigned between Days -7 and 0.

2.7.6.1.2　被験者の内訳

表 2.7.6.1-3 に示したとおり本治験では被験者 29 例を無作為化した。このうち 22 例が治験を完了し，1 例が有害事象（妊娠）のため治験を中止，2 例が追跡不能，4 例が割り当てられた治験薬と関係ない理由で治験中止を希望した。これらの被験者のうち 1 例（プラセボに登録）は，治験薬を投与する前に治験を中止した。

表 2.7.6.1-3　被験者の内訳

	0.1 mg/kg	0.5 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	Placebo	Total
Randomized	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	7 (100%)	29 (100%)
Treated	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	6 (86%)	28 (97%)
Completed Treatment Phase	4 (100%)	3 (75%)	4 (50%)	6 (100%)	5 (71%)	22 (76%)
Discontinued Treatment Phase	0	1 (25%)	4 (50%)	0	2 (29%)	7 (24%)
Reason for Discontinuation						
Adverse Event	0	0	1 (13%)	0	0	1 (3%)
Lost To Follow-Up	0	0	1 (13%)	0	1 (14%)	2 (7%)
Subject Didn’t Wish To Continue	0	1 (25%)	2 (25%)	0	1 (14%)	4 (14%)

[Source: 5.3.3.1: p004: Section 10.1 Table 8]

2.7.6.1.3　解析データセット

PK 解析対象集団には，割り当てた治験薬を投与した被験者のみを含めた。治験薬投与後に早期に治験を中止した 2 例は PK 解析から除外した。登録した 29 例全員を安全解析対象集団に含めた。

2.7.6.1.4　人口統計学的特性とその他のベースライン特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-4 に要約した。

表 2.7.6.1-4　人口統計学的データの概要

	0.1 mg/kg N=4	0.5 mg/kg N=4	3 mg/kg N=8	10 mg/kg N=6	Placebo N=7	Total N=29
Sex (n, %)						
Female	3(75)	2(50)	7(88)	3(50)	3(43)	18(62)
Male	1(25)	2(50)	1(13)	3(50)	4(57)	11(38)
Race (n, %)						
White	3(75)	4(100)	7(88)	5(83)	6(86)	25(86)
Non-white	1(25)	0	1(13)	1(17)	1(14)	4(14)
Asian	1(25)	0	0	1(17)	1(14)	3(10)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	1(13)	0	0	1(3)
Ethnicity (n, %)						
Hispanic/Latino	1(25)	1(25)	0	2(33)	0	4(14)
Non-Hispanic/Latino	3(75)	3(75)	8(100)	4(67)	7(100)	25(86)
Age (yrs)						
Mean (SD)	26.5(11.8)	26.5(9.3)	24.4(6.3)	26.8(6.6)	27.7(8.4)	26.3(7.6)
Median	21.5	23.0	24.0	25.5	27.0	23.0
Range	19–44	20–40	18–37	20–35	20–43	18–44
Weight (kg)						
Mean (SD)	63.48(3.34)	67.55(12.26)	69.53(11.11)	65.17(9.75)	77.88(19.31)	69.24(12.74)
Median	63.60	67.85	69.55	62.45	75.15	67.60
Range	59.9–66.8	52.6–81.9	52.4–92.4	55.1–79.0	52.5–109.6	52.4–109.6
Missing	0	0	0	0	1	1
Height (cm)						
Mean (SD)	169.50(5.45)	172.00(13.64	165.13(6.69)	170.32(11.79	177.20(11.92	170.43(10.33
Median	171.00	173.00	166.50	167.00	181.50	168.50
Range	162.0–174.0	157.0–185.0	154.0–174.0	157.6–191.5	160.0–188.0	154.0–191.5
Missing	0	0	0	0	1	1
BMI						
Mean (SD)	22.13(0.91)	22.53(1.97)	25.10(3.24)	22.48(1.40)	25.43(8.90)	23.82(4.52)
Median	21.90	22.45	24.50	22.10	22.70	22.60
Range	21.3–23.4	20.6–24.6	21.3–31.7	21.2–25.2	19.2–43.0	19.2–43.0
Missing	0	0	0	0	1	1

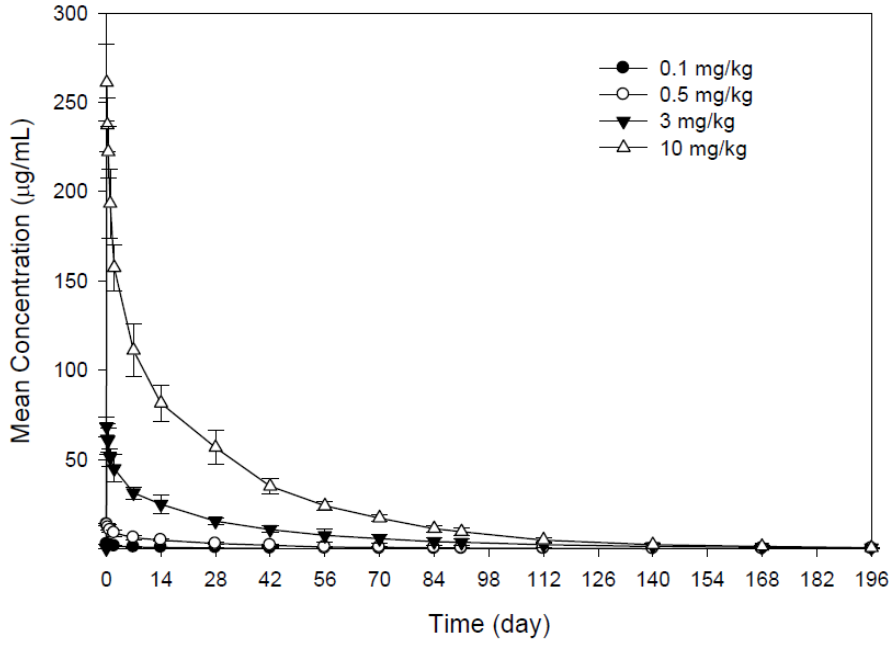
[Source: 5.3.3.1: p004: Section 11.2 Table 10]

2.7.6.1.5　薬物動態と薬力学の結果

2.7.6.1.5.1　チルドラキズマブの血清中薬物濃度推移

血液を治験薬投与前，及び投与後 2，6，12，24，48 時間，並びに 7，14，28，42，56，70，84，91，112，140，168，196 日に採取し，血清中チルドラキズマブ濃度を分析した。チルドラキズマブ（0.1，0.5，3，10 mg/kg）を 1 時間かけて単回静脈内投与後の平均血清中薬物濃度推移を図 2.7.6.1-1，平均 PK パラメータを表 2.7.6.1-5 に示した。

図 2.7.6.1-1　健康成人にチルドラキズマブ（0.1，0.5，3，10 mg/kg）を単回静脈内投与後の平均血清中チルドラキズマブ濃度



[Source: 5.3.3.1: p004: Section 11.4.1.1.1 Figure 2]

表 2.7.6.1-5　健康成人にチルドラキズマブ単回静脈内投与後の薬物動態学的パラメータ：平均（CV%）

Dose (mg/kg)	N	C_{max} (µg/mL)	T_{max}[a] (day)	AUC_{0-last} (µg•day/mL)	AUC_{inf} (µg•day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_d (mL/kg)	Dose Normalized AUC_{inf} (µg·day /mL/ [mg/kg])	Dose Normalized C_{max} (µg/mL/ [mg/kg])
0.1	4	2.51 (7)	0.08 (0.08–0.25)	40.1 (15)[b]	40.4 (16)[b]	29.4 (12)[b]	2.52 (15)[b]	106 (10)[b]	404 (16) [b]	25.1 (7)
0.5	4	14.1 (4)	0.08 (0.08–0.25)	252 (23)[b]	254 (24)[b]	29.7 (20)[b]	2.04 (23)[b]	84.6 (5)[b]	509 (24) [b]	28.1 (4)
3	6	68.7 (9)	0.08 (0.08–0.25)	1470 (24)[c]	1490 (25)[c]	26.9 (44)[c]	2.11 (23)[c]	76.9 (37)[c]	495 (25) [c]	22.9 (9)
10	6	261 (8)	0.08 (0.08–0.08)	4540 (5)	4560 (5)	24.6 (25)	2.20 (5)	78.4 (28)	456 (5)	26.1 (8)

a. T_{max}: Median(Min–Max)
b. N=3 Excluded one subject due to discontinuation
c. N=4 Excluded 2 subjects due to discontinuation
[Source: 5.3.3.1: p004: Section 11.4.1.1.1 Table 11]

チルドラキズマブ静脈内投与の PK パラメータは免疫グロブリン（Ig）G1 モノクローナル抗体に典型的なものであり，全身クリアランスは緩徐で，分布量は限定されており，$t_{1/2}$ は長かった。用量比例性を分析するために，対数変換及び用量調節した C_{max}，AUC_{inf}，$AUC_{0\text{-last}}$ を分散分析（ANOVA）モデルに基づいて統計解析した。用量ごとの幾何平均比と 90%信頼区間を表 2.7.6.1-6 に示した。各パラメータは C_{max} を除き幾何平均比の 90%信頼区間内であった。

表 2.7.6.1-6　　幾何平均比と 90%信頼区間に基づいた用量比例性の分析

PK Parameter	LS Mean（90% CI）[a]				CV (%)	LS Mean Ratio		
	0.1 mg/kg (N=4)	0.5 mg/kg (N=4)	3 mg/kg (N=6)	10 mg/kg (N=6)		Dose Comparison	Point Estimate[b]	90% CI[b]
C_{max}	25.0 [23.4, 26.8]	28.1 [26.3, 30.0]	22.8 [21.6, 24.1]	26.0 [24.6, 27.5]	7.7	0.5 vs 0.1 3 vs 0.1 3 vs 0.5 10 vs 0.1 10 vs 0.5 10 vs 3	112.1 91.1 81.2 103.8 92.6 114.0	[102.0, 123.3] [83.5, 99.3] [74.5, 88.6] [95.2, 113.2] [84.9, 101.0] [105.5, 123.2]
$AUC_{0\text{–last}}$	397.4[c] [334.8, 471.8]	495.5[c] [417.4, 588.2]	478.3[d] [412.3, 554.9]	453.2 [401.4, 511.6]	16.7	0.5 vs 0.1 3 vs 0.1 3 vs 0.5 10 vs 0.1 10 vs 0.5 10 vs 3	124.7 120.4 96.5 114.0 91.5 94.7	[97.8, 158.9] [95.9, 151.0] [76.9, 121.1] [92.4, 140.7] [74.1, 112.8] [78.2, 114.8]
AUC_{inf}	400.5[c] [335.6, 477.8]	499.4[c] [418.5, 595.9]	484.1[d] [415.4, 564.1]	455.4 [401.9, 516.0]	17.2	0.5 vs 0.1 3 vs 0.1 3 vs 0.5 10 vs 0.1 10 vs 0.5 10 vs 3	124.7 120.9 96.9 113.7 91.2 94.1	[97.1, 160.1] [95.7, 152.7] [76.7, 122.4] [91.6, 141.2] [73.4, 113.2] [77.2, 114.6]

a. Data is dose normalized.
b. Based on an ANOVA model extracting effect due to dose
c. n=3
d. n=4
[Source: 5.3.3.1: p004: Section 11.4.1.1.1 Table 12]

さらに，ln（PK パラメータ）を従属変数，ln（用量）を説明変数として，べき乗則モデル（$Y = Ax^{\beta}$。X は用量で Y は PK パラメータ）をフィットさせた。ln（用量）と関連する勾配の点推定値及び 95%信頼区間を表 2.7.6.1-7 に示した。勾配の 95%信頼区間は AUC 及び C_{max} の両方について 1 を含んでいた。

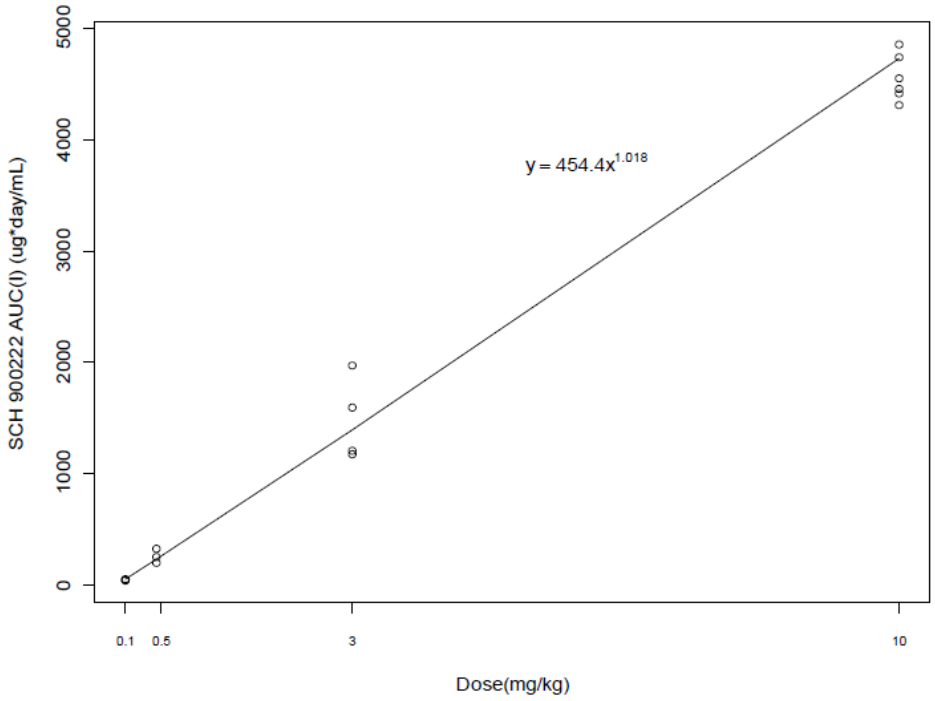
表 2.7.6.1-7　　べき乗則モデルに基づいた用量比例性

PK Parameter	N	Slope Estimate	95% CI for the Slope
AUC_{inf}	16*	1.018*	[0.96, 1.07]
$AUC_{0\text{–last}}$	16*	1.019*	[0.97, 1.07]
C_{max}	20	0.992	[0.96, 1.02]

*Subjects [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] are excluded due to discontinuation
[Source: 5.3.3.1: p004: Section 11.4.1.1.1 Table 13]

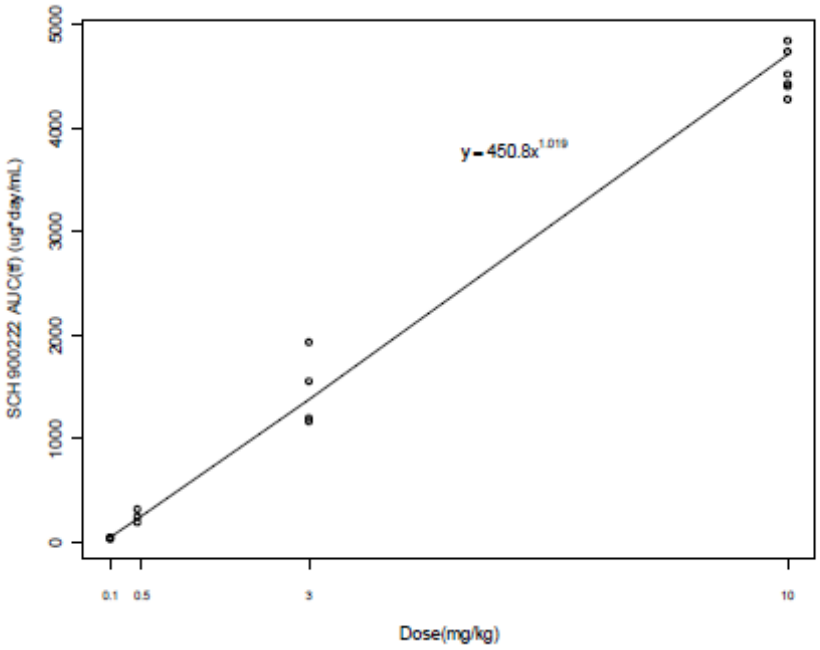
これらのデータからは全体として，0.1 mg/kg～10 mg/kg を投与した後の曝露量（AUC，C_{max}）は，用量比例的に増加することが示唆された[表 2.7.6.1-7，図 2.7.6.1-2，図 2.7.6.1-3，図 2.7.6.1-4]。

図 2.7.6.1-2　　AUC (I) における用量比例性



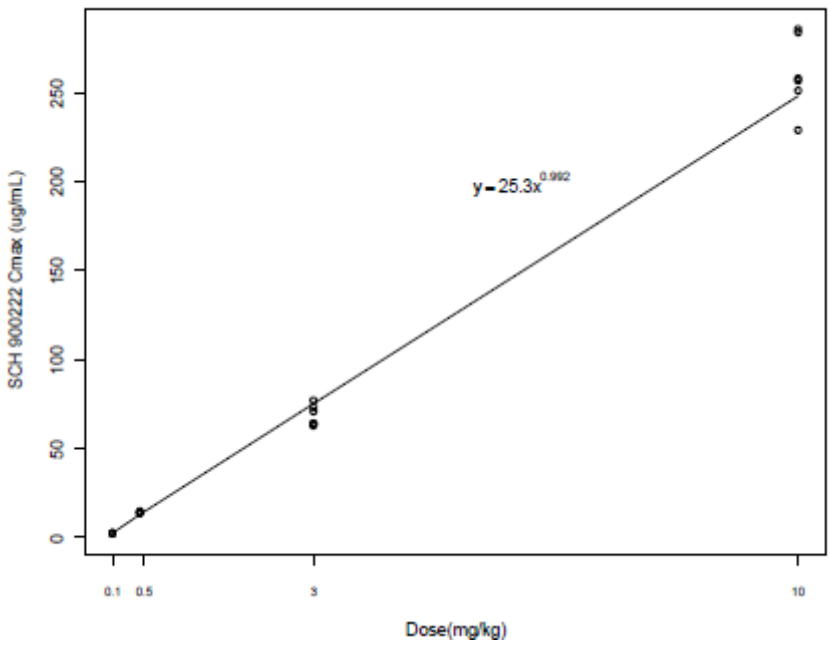
[Source: 5.3.3.1: p004: Section 11.4.1.1.1 Figure 11]

図 2.7.6.1-3　　AUC(tf) における用量比例性



[Source: 5.3.3.1: p004: Section 11.4.1.1.1 Figure 12]

図 2.7.6.1-4　　C_{max} における用量比例性



[Source: 5.3.3.1: p004: Section 11.4.1.1.1 Figure 13]

2.7.6.1.5.2　　免疫原性の結果

血液を投与前，投与後 7，14，28，42，56，70，84，91，112，140，168，196 日に採取し，血清中抗チルドラキズマブ抗体（ADA）を分析した。結果を表 2.7.6.1-8 に要約した。

表 2.7.6.1-8　　健康成人にチルドラキズマブ単回静脈内投与後の免疫原性の概要

Treatment	Total N* Subject Tested	Number of ADA Positive in ADA Assay				No. of ADA Positive in Neutralizing ADA Assay
		Total No. of ADA Positive	Predose	Post treatment		
				Single Time Point	Multiple Time Point	
Placebo	6	0	0	0	0	0
Tildrakizumab	22	5	3	0	2	2
Total	28	5	3	0	2	2

* No.: Included all subjects enrolled and treated with tildrakizumab or placebo
ADA = antidrug antibody; n = number of subjects; No = number; iv = intravenous
[Source: 5.3.3.1: p004: Section 11.4.1.1.2 Table 14]

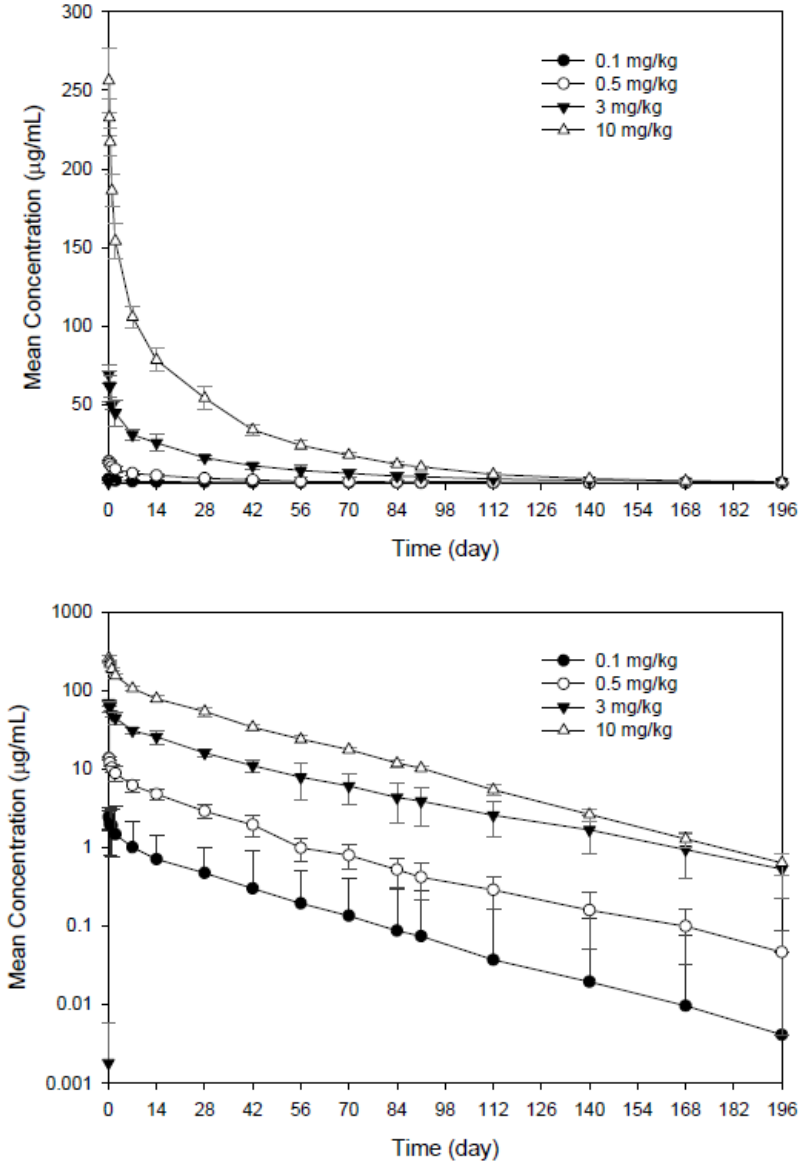
チルドラキズマブを投与した被験者 2 例で投与後に得たサンプルに免疫反応がみられた。3 mg/kg 群の被験者[redacted] では，6 つのサンプルが ADA 陽性であった（Day 84～196）。ADA レベルは Day 84 と 91 には定量下限（LLOQ）未満であったが，Day 112～196 までは定量可能なレベルであった。10 mg/kg 群の被験者[redacted] では，4 つのサンプルが ADA 陽性であった（Day 91，112，140，196）。ADA レベルは Day 91 と 112 では LLOQ 未満であったが，Day 140 と 196 では定量可能なレベルであった。NAb 測定について，被験者[redacted] の Day 168 と 196，被験者[redacted] の Day 196 が陽性であった。

被験者[redacted]（チルドラキズマブ 0.5 mg/kg 群），305（3 mg/kg 群），401（10 mg/kg 群）は，投与前の 1 サンプルが陽性であったが，NAb は陰性であった。これらの 3 例における免疫反応の結果はチルドラキズマブ投与前に得られたものであるため，測定時の交差反応が原因であり，ADA 反応ではなかった。

以上の 2 例（被験者[redacted] と[redacted]）を除いた被験者の平均血清中薬物濃度推移を図 2.7.6.1-5 に示し，PK パラメータを表 2.7.6.1-9 に要約した。ADA 陰性被験者では，Day 196 でも血清中にチルドラキズマブが検出された[図 2.7.6.1-5]。ADA 陽性となった被験者では消失半減期が短縮していた[図 2.7.6.1-6]。消失半減期は，ADA 陰性であった被験者では 26.8～32.4 日であったのに対し，被験者[redacted] では 10.1 日，被験者[redacted] では 13.8 日であった。被験者[redacted] では Day 168 と 196，被験者[redacted] では Day 196 に血清中チルドラキズマブ濃度が LLOQ（3.13 ng/mL）未満となった。ADA 発現と用量レベル，有害事象の間に明らかな相関はなかった。

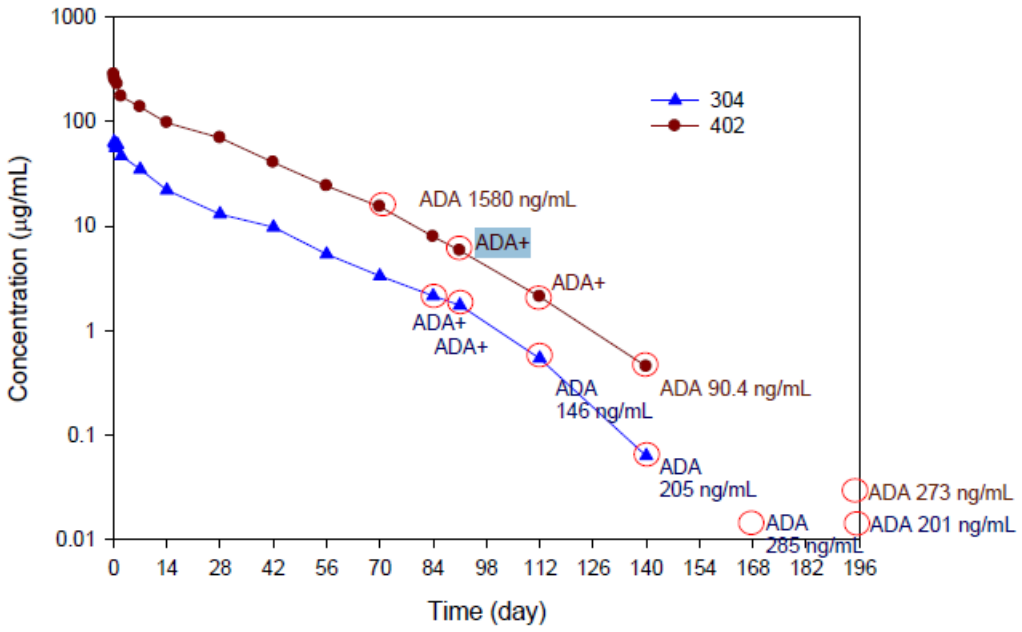
図 2.7.6.1-5　健康成人を対象に，チルドラキズマブを 0.1，0.5，3，10 mg/kg 単回静脈内投与後の平均血清中チルドラキズマブ濃度（ADA 陽性被験者を除く）

Upper panel-Linear:linear; Lower panel-Log:linear



[Source: 5.3.3.1: p004: Section 11.4.1.1.2 Figure 14]

図 2.7.6.1-6　健康成人を対象にチルドラキズマブ単回静脈内投与後の血清中チルドラキズマブ濃度（ADA 陽性被験者のみ）



[Source: 5.3.3.1: p004: Section 11.4.1.1.2 Figure 15]

表 2.7.6.1-9　健康成人（ADA 陽性被験者を除く）にチルドラキズマブ単回静脈内投与後の薬物動態学的パラメータ：平均（CV%）

Dose (mg/kg)	N	C_{max} (µg/mL)	T_{max}[a] (day)	AUC_{0-last} (µg•day/mL)	AUC_{inf} (µg•day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_d (mL/kg)	Dose Normalized AUC_{inf} (µg·day /mL/[mg/kg])	Dose Normalized C_{max} (µg /mL/ [mg/kg])
0.1	4	2.51 (7)	0.08 (0.08–0.25)	40.1 (15)[b]	40.4 (16)[b]	29.4 (12)[b]	2.52 (15)[b]	106 (10)[b]	404 (16)[b]	25.1 (7)
0.5	4	14.1 (4)	0.08 (0.08–0.25)	252 (23)[b]	254 (24)[b]	29.7 (20)[b]	2.04 (23)[b]	84.6 (5)[b]	509 (24)[b]	28.1 (4)
3	5[d]	69.6 (9)	0.08 (0.08–0.25)	1560 (23)[c]	1590 (24)[c]	32.4 (16)[c]	1.96 (25)[c]	90.1 (16)[c]	530 (24)[c]	23.2 (9)
10	5[d]	256 (8)	0.08 (0.08–0.08)	4500 (5)	4520 (5)	26.8 (13)	2.22 (4)	85.9 (15)	452 (5)	25.6 (8)

a. T_{max}: Median (range)
b. N=3 Excluded one subject due to discontinuation
c. N=4 Excluded 2 subjects due to discontinuation
d. N=5 Excluded one subject testing ADA-positive

[Source: 5.3.3.1: p004: Section 11.4.1.1.2 Table 15]

2.7.6.1.5.3　総 IL-23 の結果

チルドラキズマブ群及びプラセボ群のいずれにおいても，2 例を除き大多数の被験者で総 IL-23 は検出できないレベルであった（LLOQ は 20 pg/mL）。チルドラキズマブ 3 mg/kg 群の被験者[redacted]では，Day 28～112 まで総 IL-23 が検出可能であった（本被験者は Day 112 に治験を中止した）。総 IL-23 のレベルは低く一定であり，20.8～25.1 pg/mL であった。

プラセボ群の被験者[redacted]は，Day 8 以降追跡不能となったが，Day 7 に総 IL-23 が検出された。総 IL-23 のレベルは低かった（21.0 pg/mL）。

2.7.6.1.5.4　IL-22 とカルプロテクチンの結果

ベースラインで血清中 IL-22 が定量下限（LLOQ は 2.7 pg/mL）以上であった被験者は 2 例のみであった。

血清中カルプロテクチンは，全被験者で検出可能であった[表 2.7.6.1-10]。チルドラキズマブ 0.5 mg/kg を投与した被験者では，ベースラインでの平均値は，他の 4 群に比べ高かった。個別の血清中カルプロテクチン値は変動が大きかった（ベースライン値は 173～1480 ng/mL）。治験期間中は平均血清中カルプロテクチン濃度に治験薬の用量に依存した変化は観察されなかった。

表 2.7.6.1-10　平均血清中カルプロテクチン濃度

	0.1 mg/kg		0.5 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		Placebo	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	4	414.25 (278.65)	4	982.00 (440.45)	8	499.38 (123.60)	6	586.67 (236.02)	6	385.83 (218.96)
Day 2	4	276.25 (224.39)	3	821.33 (376.88)	8	496.88 (138.90)	6	579.67 (283.61)	6	446.80 (218.45)
Day 7	3	280.67 (85.11)	4	868.25 (279.28)	7	546.43 (53.28)	6	646.17 (210.09)	6	585.17 (435.33)
Day 14	4	604.50 (451.64)	4	1037.50 (427.26)	6	557.17 (115.25)	6	664.17 (317.56)	5	452.20 (311.06)
Day 42	4	531.25 (355.19)	4	840.25 (274.81)	6	507.00 (140.38)	6	636.00 (376.58)	5	606.80 (478.26)
Day 70	3	689.00 (191.40)	4	669.25 (131.24)	6	482.00 (128.03)	6	427.38 (250.30)	5	384.20 (158.30)
Day 91	3	870.00 (290.13)	3	660.67 (153.32)	6	505.17 (87.55)	6	407.00 (146.45)	5	477.60 (199.03)
Day 140	4	803.75 (161.68)	3	785.33 (120.02)	4	549.25 (112.25)	6	431.33 (179.30)	5	452.80 (159.08)
Day 168	4	845.25 (503.91)	3	911.00 (180.16)	4	452.00 (128.30)	4	462.50 (135.66)	5	423.60 (135.64)
Day 196	4	778.50 (182.22)	4	814.75 (387.78)	5	442.80 (101.81)	6	388.78 (289.63)	5	491.60 (222.25)

Only subjects with baseline and at least one value post baseline are included.
[Source: 5.3.3.1: p004: Section 14.2.2.2]

2.7.6.1.5.5　薬物動態と薬力学の結論

2.7.6.1.5.5.1　薬物動態の結論

チルドラキズマブ（0.1，0.5，3，10 mg/kg）単回静脈内投与後の全身クリアランスは緩徐であり，分布量は限られ，$t_{1/2}$ は長かった。

C_{max} と AUC は，0.1～10 mg/kg の範囲では用量に比例して増加した。用量を 5，6，3.3 倍すると（0.1 から 0.5 mg/kg，0.5 から 3 mg/kg，3 から 10 mg/kg），AUC_{inf} は約 6.3，5.8，3.1 倍，C_{max} は約 5.6，4.9，3.8 倍となった。統計解析でも，用量が 0.1～10 mg/kg の間で曝露量（AUC 及び C_{max}）が用量に比例して増加することが示唆された。

平均 $t_{1/2}$ は 0.1 mg/kg を投与した場合は 29.4 日，0.5 mg/kg では 29.7 日，3 mg/kg では 26.9 日，10 mg/kg では 24.6 日であった。

単回静脈内投与後の平均 CL 値は用量，2.04～2.52 mL/day/kg の範囲であった。

平均 Vd 値は 76.9～106 mL/kg であり，用量とは関係なく，チルドラキズマブの分布量が限定されていることと一致していた。

チルドラキズマブを投与した 2 例（被験者[redacted] と[redacted]）で ADA が検出され，NAb が Day 168 及び/又は Day 196 に認められた。消失半減期は，ADA アッセイで陰性であった被験者では 26.8～32.4 日であったのに対し，これら 2 例の被験者では 10.1 日と 13.8 日であった。しかし本治験は被験者数が限られているため，免疫原性のデータは注意して解釈しなければならない。抗体の発現と用量レベル，有害事象発現に相関はなかった。

2.7.6.1.5.5.2　薬力学の結論

血清中 IL-22 と総 IL-23 は，ほとんどの被験者で検出できなかった。特に IL-22 は LLOQ を超えて検出された検体はわずかであった。2 例で低レベルの総 IL-23 が検出された。血清中カルプロテクチンの変化は，治験薬に依存しなかった。したがって，これらの血清中バイオマーカーは，投与した治験薬の効果を示すものではなかった。

2.7.6.1.6　安全性の結果

2.7.6.1.6.1　治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

チルドラキズマブを単回静脈内投与した被験者は，0.1 mg/kg が 4 例，0.5 mg/kg が 4 例，3 mg/kg が 8 例，10 mg/kg が 6 例であった。プラセボを単回静脈内投与した被験者は 6 例であった。

2.7.6.1.6.2　有害事象

2.7.6.1.6.2.1　有害事象の概要

治験薬投与後に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.1-11 に要約した。24 例（83%）で少なくとも 1 件の有害事象が報告された。内訳は，チルドラキズマブ 0.1 mg/kg 群で 2 例（50%），0.5 mg/kg 群で 4 例（100%），3 mg/kg 群で 7 例（88%），10 mg/kg 群で 6 例（100%），プラセボ群で 5 例（71%）であった。3 例（10%）に 3 件の高度な有害事象が報告された。内訳は 0.5 mg/kg 群で鼻咽頭炎，10 mg/kg 群でチクングニヤウイルス感染とウイルス性胃腸炎であった。いずれも治験薬とは因果関係がないと判断された。5 例（17%）に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象が少なくとも 1 件発現した。一方，19 例に発現した有害事象は，治験薬との因果関係なしと判断された。

表 2.7.6.1-11　有害事象の概要

		Number of Subjects（%）					
		0.1 mg/kg n=4	0.5 mg/kg n=4	3 mg/kg n=8	10 mg/kg n=6	Placebo n=7	Total n=29
Subject reporting any AE		2 (50)	4 (100)	7 (88)	6 (100)	5 (71)	24 (83)
Number of Events		5	6	20	20	19	70
Severity	Mild	2 (50)	2 (50)	4 (50)	4 (67)	1 (14)	13 (45)
	Moderate	0	1 (25)	3 (38)	0	4 (57)	8 (28)
	Severe	0	1 (25)	0	2 (33)	0	3 (10)
Relationship	Related	0	1 (25)	3 (38)	0	1 (14)	5 (17)
	Unrelated	2 (50)	3 (75)	4 (50)	6 (100)	4 (57)	19 (66)
SAE		0	0	1 (13)	1 (17)	1 (14)	3 (10)
Discontinuation due to an AE		0	0	1 (13)	0	0	1 (3)

[Source: 5.3.3.1: p004: Section 14.3.1.2, 14.3.1.3, 14.3.1.4, 14.3.1.7, 14.3.1.8, 14.3.3]

2.7.6.1.6.2.2　有害事象の解析

治験薬投与後に発現したすべての有害事象を器官別大分類（SOC），基本語（PT），投与群別に表 2.7.6.1-12 に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.1-13 に要約した。

表 2.7.6.1-12　すべての有害事象

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 0.1 mg/kg n=4	 0.5 mg/kg n=4	 3 mg/kg n=8	 10 mg/kg n=6	 プラセボ n=7	 合計 n=29
有害事象が発現した被験者	2 (50)	4 (100)	7 (88)	6 (100)	5 (71)	24 (83)
耳および迷路障害				1 (17)		1 (3)
耳不快感				1 (17)		1 (3)
眼障害					1 (14)	1 (3)
霧視					1 (14)	1 (3)
胃腸障害	1 (25)	1 (25)		1 (17)	1 (14)	4(14)
悪心	1 (25)			1 (17)		2 (7)
下痢					1 (14)	1 (3)
口腔内潰瘍形成		1 (25)				1 (3)
全身障害および投与局所様態			3 (38)	1 (17)	1 (14)	5 (17)
血管穿刺部位血腫			2 (25)	1 (17)	1 (14)	4 (14)
胸部不快感			1 (13)			1 (3)
注入に伴う反応			1 (13)			1 (3)
免疫系障害	1 (25)			1 (17)		2 (7)
季節性アレルギー	1 (25)			1 (17)		2 (7)
感染症および寄生虫症	1 (25)	3 (75)	6 (75)	4 (67)	3 (43)	17 (59)
上気道感染	1 (25)	1 (25)	4 (50)	3 (50)	2 (29)	11 (38)
咽頭炎		1 (25)		1 (17)	1 (14)	3 (10)
鼻咽頭炎		1 (25)			1 (14)	2 (7)
鼻炎			1 (13)		1 (14)	2 (7)
チクングニヤウイルス感染				1(17)		1 (3)
耳感染				1(17)		1 (3)
ウイルス性胃腸炎				1(17)		1 (3)
単純ヘルペス					1 (14)	1 (3)
インフルエンザ			1 (13)			1 (3)
口腔ヘルペス				1(17)		1 (3)
尿路感染			1 (13)			1 (3)
傷害，中毒および処置合併症				2 (33)	2 (29)	4 (14)
挫傷					1 (14)	1 (3)
爪損傷					1 (14)	1 (3)
軟部組織損傷				1 (17)		1 (3)
熱傷				1 (17)		1 (3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (25)			1 (17)		2 (7)
背部痛	1 (25)					1 (3)
筋肉痛				1 (17)		1 (3)
神経系障害	1 (25)	2 (50)	5 (63)	2 (33)	2 (29)	12 (41)
頭痛		1 (25)	4 (50)	1 (17)	2 (29)	8 (28)
嗜眠	1 (25)	1 (25)			1 (14)	3 (10)
失神寸前の状態				1 (17)		1 (3)
失神			1 (13)			1 (3)
妊娠，産褥および周産期の状態			1 (13)			1 (3)
妊娠			1 (13)			1 (3)
精神障害					2 (29)	2 (7)
不安					1 (14)	1 (3)
不眠症					1 (14)	1 (3)

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 0.1 mg/kg n=4	 0.5 mg/kg n=4	 3 mg/kg n=8	 10 mg/kg n=6	 プラセボ n=7	 合計 n=29
生殖系および乳房障害				2 (33)		2 (7)
月経困難症				2 (33)		2 (7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			2 (50)		1 (14)	3 (10)
咳嗽			1 (13)			1 (3)
鼻出血			1 (13)			1 (3)
口腔咽頭水疱形成			1 (13)			1 (3)
上気道閉塞					1 (14)	1 (3)
外科および内科処置					1 (14)	1 (3)
鼻中隔手術					1 (14)	1 (3)
鼻甲介切除					1 (14)	1 (3)
血管障害				1 (17)		1 (3)
静脈炎				1 (17)		1 (3)

MedDRA 13.0
[Source: 5.3.3.1: p004: Section 14.3.1.3]

表 2.7.6.1-13　治験薬との因果関係を否定できない有害事象

	被験者数（%） **0.1 mg/kg** **n=4**	 **0.5 mg/kg** **n=4**	 **3 mg/kg** **n=8**	 **10 mg/kg** **n=6**	 **プラセボ** **n=7**	 **合計** **n=29**
治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者	0	1 (25)	3 (38)	0	1 (14)	5 (17)
眼障害						
霧視					1 (14)	1 (3)
全身障害および投与局所様態						
注入に伴う反応			1 (13)			1 (3)
感染症および寄生虫症						
上気道感染			1 (13)		1 (14)	2 (7)
鼻咽頭炎		1 (25)				1 (3)
咽頭炎					1 (14)	1 (3)
神経系障害						
頭痛			2 (25)		1 (14)	3 (10)

MedDRA 13.0
[Source: 5.3.3.1: p004: Section 14.3.1.7]

チルドラキズマブ群全体において 2 例以上で報告された有害事象は，上気道感染（9 例，41%），頭痛（6 例，27%），血管穿刺部位血腫（3 例，14%），嗜眠，咽頭炎，月経困難症，悪心，季節性アレルギー（2 例，9%）であった。合計 2 例以上で報告され，治験薬との因果関係の否定できない有害事象は，頭痛（3 例）と上気道感染（2 例）であった。

被験者[redacted]（3 mg/kg 投与）は Day 1 の治験薬注入中に，注入に伴う反応の有害事象として注入部位の冷感が報告され，治験薬との因果関係が否定できないと判断された。また本被験者では投与後 5 時間から 11 時間の間に，血管迷走神経失神が発現したが，治験薬との因果関係は否定された。この期間，バイタルサインは繰り返し測定されたが，いずれも正常範囲内であった。

感染症及び寄生虫症の発現割合は用量に依存せず，治験期間中にこの器官別大分類に分類される有害事象が報告されたのは，0.1 ，0.5 ，3 ，及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 1 例（25%），3 例（75%），6 例（75%），4 例（67%）であり，プラセボ群で 3 例（43%）であった。

ADA が陽性となった被験者[redacted] と[redacted] は，ADA が検出された時点で有害事象を報告していた（被験者[redacted] は上気道感染，被験者[redacted] は上気道感染，失神寸前の状態，耳感染，チクングニヤ

ウイルス感染）。しかし，これらは免疫反応性に関連する安全上の懸念を示唆するものではなかった。

2.7.6.1.6.2.3　死亡，その他の重篤な有害事象，その他の重要な有害事象

本治験では死亡例はなかった。プラセボ群の 1 例と 10 mg/kg 群の 1 例で重篤な有害事象（SAE）が報告された[表 2.7.6.1-14]。

被験者[redacted]（2[redacted] 歳，健康女性）は，治験に登録する前の 20[redacted] 年[redacted] 月に不安定な鼻軟骨の伸長に気づいた。本被験者には 2009 年 5 月 1 日にプラセボを単回投与した。その後 Day 72 に，中等度の上気道閉塞と中等度の鼻炎が発現した。Day 84 に鼻中隔手術と鼻甲介切除のために入院した。この SAE は治験薬との因果関係なしと判断され，本被験者は治験を完了した。

被験者[redacted]（2[redacted] 歳の健康な男性）は，関連する病歴はなく，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，チルドラキズマブ 10 mg/kg（630 mg） を単回静脈内投与した。Day 199 に，中等度の耳感染（Day 206 まで）と，重度のチクングニヤウイルス感染の SAE（Day 205 まで）が発現した。本被験者は最初，発熱のため入院した。IgM 力価が上昇しており，発熱はチクングニヤウイルスによるものと判断された。この SAE は治験薬との因果関係なしと考えられた。本被験者は完全に回復した。

チルドラキズマブ 3 mg/kg を投与した被験者 1 例（投与量は 210 mg）は，Day 112 に妊娠を報告し，治験を中止した。それまで，本被験者は経口避妊薬を服用していた。被験者は軽度の黄疸のある健康な男児を出産した。男児は黄疸のため紫外線（UV）療法を受けたが，入院が延長されることはなく，フォローアップの SAE の報告書では，元気に成長していると報告されている。

表 2.7.6.1-14　　重篤な有害事象が発現した被験者の一覧

投与群	被験者	性別/年齢/人種	有害事象（PT）	開始日/終了日	重症度	重篤性	治験薬との関連	処置	転帰
プラセボ	[redacted]	F/2[redacted]/W	鼻中隔手術	Day 84/Day 84	中等度	重篤	関連なし	投薬 入院	回復
			鼻甲介切除	Day 84/Day 84	中等度	重篤	関連なし	投薬 入院	回復
			鼻炎	Day 72/Day 91	中等度	重篤	関連なし	投薬 入院	回復
			上気道閉塞	Day 72/Day 91	中等度	重篤	関連なし	投薬 入院	回復
			挫傷	Day 84/Day 112	中等度	非重篤	関連なし	なし	回復
10 mg/kg	[redacted]	M/2[redacted]/W	チクングニヤウイルス感染	Day 199/Day 205	重度	重篤	関連なし	投薬 入院	回復
			耳不快感	Day 78/Day 87	軽度	非重篤	関連なし	投薬	回復
			耳感染	Day 199/Day 206	中等度	非重篤	関連なし	投薬	回復
			筋肉痛	Day 2/Day 35	軽度	非重篤	関連なし	なし	回復
			悪心	Day 1/Day 1	軽度	非重篤	関連なし	なし	回復
			咽頭炎	Day 56/Day 59	軽度	非重篤	関連なし	なし	回復
			静脈炎	Day 1/Day 2	軽度	非重篤	関連なし	なし	回復
			失神寸前の状態	Day 198/Day 198	軽度	非重篤	関連なし	なし	回復
			軟部組織損傷	Day 41/Day 59	軽度	非重篤	関連なし	なし	回復
			上気道感染	Day 13/Day 27 Day 184/Day 205	軽度 中等度	非重篤	関連なし	投薬	回復
			血管穿刺部位血腫	Day 4/Day 10	軽度	非重篤	関連なし	なし	回復

MedDRA 13.0
M = 男性；F = 女性
W = 白人
[Source: 5.3.3.1: p004-a: Section 16.2.7.1 and 16.2.7.2]

2.7.6.1.6.3　臨床検査の結果

血液学的検査，生化学検査，尿検査のパラメータで正常値を逸脱する項目が確認されたが，特異的な傾向はなく，いずれの逸脱も臨床的に重要ではないと判断された。

治験期間中に発現した臨床検査値異常は全般的に軽度で一過性であった。被験者 7 例で，正常範囲上限（ULN）の 2 倍を超える（ULN は男性で 285 U/L，女性で 200 U/L）クレアチンキナーゼ（CK）の一過性の増加が，1 回又は複数回見られた。具体的には，チルドラキズマブ 0.5 mg/kg 群の被験者[redacted] と [redacted]，10 mg/kg 群の被験者[redacted]，[redacted]，[redacted]，プラセボ群の被験者[redacted]，[redacted] であった。治験責任（分担）医師は，これらの値には臨床的意義はないと判断した。また，特筆すべき点として，被験者[redacted]は重い物を持ち上げる必要のある仕事についていた。被験者[redacted]（男性）は，フォローアップ来院時に CK が 1,020 U/L に上昇していたが，再度検査したところ正常範囲内（180 U/L）であった。

0.1 mg/kg 群の女性被験者[redacted] は，Day 141 日に ALT 値が ULN（36 U/L）の 2 倍を超えて 81 U/L を示したが，Day 169 には正常範囲内に戻った。

各実薬群の一部の被験者が，スクリーニング時に IgE レベルが高く，治験をとおして全般的に高いまま推移した（被験者[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）。治験薬投与後に IgE レベルが増加又は減少する傾向はなかった。さらに，一部の被験者で赤血球沈降速度（ESR）が軽度に上昇したが，一過性であるか，ベースラインからの顕著な差はなかった。治験期間中，ESR，IgE，IgA，IgG，IgM にベースラインからの臨床的意義のある変化はなかった。

2.7.6.1.6.4　バイタルサイン

血圧，脈拍数，体温の上昇は，臨床的に関連のある一貫した傾向はなく，健康な男女の被験者で観察される範囲内であった。

被験者[redacted]（10 mg/kg を投与）は，Day-2～3 まで不安と頻脈を報告した。Day 1 の 15 時 55 分に脈拍数 91 bpm が記録された。この期間中に記録されたこの他のすべての脈拍数は，61～87 bpm の間であった。心電図（ECG）に異常所見はなく，フォローアップ期間中の理学検査所見に臨床的に重要な変化もなかった。

2.7.6.1.6.5　心電図

評価した ECG パラメータには，治験薬投与とベースライン値の間に，臨床的意義のある変化は観察されなかった。

治験期間中いずれの時点でも実薬を投与した被験者に Fridericia 補正式で補正した QT 間隔（QTcF）延長（男性は 450 msec 超，女性は 470 msec 超）はみられなかったが，ボーダーライン値（男性は QTc が 430 msec 超～450 msec 以下，女性は 450 msec 超～470 msec 以下）が数例にみられ，プラセボを投与した被験者 1 例で QTcF 延長が記録された。被験者[redacted]（男性，チルドラキズマブ 0.1 mg/kg を投与）は，Day 2 と Day 199 に QTcF がボーダーラインであったが，QTcB（QTcB）は正常であった。被験者[redacted]（男性，チルドラキズマブ 10 mg/kg を投与）は，Day 107 に QTcB がボーダーラインであったが，この時点での QTcF は正常範囲内であった。被験者[redacted]（女性，プラセボを投与）は，Day 140 に QTcB がボーダーライン（462 msec）であった（QTcF は 446 msec）。2 分後に再度評価したところ，QTcB は 470 msec，QTcF は 452 msec であった。被験者[redacted]（男性，プラセボを投与）は，スクリーニング時，Day 42，91，112，140，196 に QTcB が正常範囲外であったため，ECG 評価を再度行った。Day 42 に QTcF 延長が認められ（452 msec，QTcB は 452 msec），再度測定したところ，値は下がってボーダーラインとなった（445 msec，QTcB は 447 msec）。被験者[redacted]（男性，プラセボを投与）は，Day -28（スクリーニング），Day 83 及び Day 111 に QTcF がボーダーラインであり，Day 111 には QTcB もボーダーラインであった。

2.7.6.1.6.6　安全性の結論

- 健康成人被験者に対するチルドラキズマブ（0.1，0.5，3，及び 10 mg/kg）の単回静脈内投与は安全で忍容性は良好であった。
- 多かった有害事象（チルドラキズマブ群全体で 10%以上の被験者で報告された有害事象）は，上気道感染，頭痛及び血管穿刺部位血腫であった。
- 感染症及び寄生虫症の発現割合について用量依存性はなかった。有害事象も同様，明らかな用量依存性はなかった。
- ほとんどの有害事象は軽度から中等度であった。3 例 3 件に重度の有害事象が報告されたが，いずれも治験薬と因果関係なしと判断された。いずれの被験者も完全に回復した。
- 1 例が妊娠のため治験を中止した。本被験者は，軽度の黄疸はあったが健康な男児を出産した。
- 投与後に ADA 陽性となった被験者 2 例で報告された有害事象は，安全上の懸念を示唆するものではなかった。
- いずれの投与群でも，血液学的検査，生化学的検査のパラメータ，バイタルサイン，ECG のいずれについても，臨床的意義のある変化はなかった。

2.7.6.2　健康被験者を対象にチルドラキズマブ皮下投与の安全性と忍容性を検討する単回投与プラセボ対照試験（P05776 試験）

2.7.6.2.1　治験の概要

治験の概要を表 2.7.6.2-1，治験のフローチャートを表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-1　治験の概要（P05776 試験）

治験の標題	健康被験者を対象にチルドラキズマブ皮下投与の安全性と忍容性を検討する単回投与プラセボ対照試験
実施医療機関	単一施設（オーストラリア）
公表論文	Khalilieh S, et al., Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018 Sep;123(3):294-300
治験期間	2009 年 6 月 19 日～2010 年 3 月 25 日
開発の相	第 I 相

目的：

主要目的：

健康被験者を対象にチルドラキズマブ単回固定用量を皮下投与した場合の安全性及び忍容性を用量漸増デザインで検討した。

副次的目的：

健康被験者を対象にチルドラキズマブの漸増単回皮下投与と静脈内投与（P05661 試験）との比較により相対的バイオアベイラビリティ及び PK を検討した。

治験のデザイン：

本治験は健康成人を対象とする，単一施設，無作為化，第三者盲検，2 コホート，プラセボ対照，単回皮下投与試験であった。各被験者にチルドラキズマブ（コホート 1：50 mg，コホート 2：200 mg）又はプラセボを単回皮下投与した。2 コホートそれぞれに最大 16 例の被験者をチルドラキズマブ群とプラセボ群に 3：1 の比で無作為に割り付ける計画とした。コホート 1（チルドラキズマブ 50 mg 群）の最終被験者にチルドラキズマブを投与後，少なくとも 28 日間の安全性累積データに基づいて用量増量を検討した。

被験者数：

37 例（コホート 1 に 18 例，コホート 2 に 19 例)

診断及び選択/除外基準：

選択基準：

1. 治験及び PGx 参加を文書により同意し，投与及び治験来院スケジュールを遵守できる者。
2. 年齢 18～45 歳の男性又は女性であり，人種は問わない。
3. 臨床検査値[血液学的検査（CBC），血液生化学，尿検査]が正常範囲内か臨床的に許容できる範囲内であると治験責任（分担）医師及び治験依頼者が判断した者。肝機能（AST，ALT，GGT）についてスクリーニング時に正常範囲の 2 倍を超えてはならない。
4. 治験の評価に影響する可能性のある臨床的に重大な疾患のない者。

5. 以下の結核（TB）スクリーニング基準に従って適格と判断された者：
   a. スクリーニング前に，潜在性又は活動性 TB の既往歴がない。
   b. 病歴及び/又は身体検査において活動性 TB を示唆する徴候又は症状がない。
   c. 直近で活動性 TB 患者との密接な接触がない。接触した場合は TB 専門医を紹介して追加の診察を受け，必要な場合は治験薬の初回投与前又は初回投与と同時に潜在性 TB に対する適切な治療を受ける。
   d. スクリーニング時（治験薬の初回投与前）に，ツベルクリン皮膚反応検査又は QuantiFERON-TB Gold テストによる TB 診断検査の結果が陰性である。
   e. 治験責任（分担）医師又は医学専門家が必要と判断した場合は，治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に胸部 X 線写真（前後及び側面）を撮影し画像診断医が読影し，活動性 TB 又は陳旧性非活動性 TB がない。
6. スクリーニング時の 12 誘導心電図の QTc 間隔が正常範囲内の者（男性：430 msec 以下，女性：450 msec 以下）。
7. バイタルサイン（仰臥位で約 3 分間安静後に測定）が以下の範囲内の者：
   a. 口腔体温 35.0℃～37.5℃
   b. 収縮期血圧 90～160 mmHg
   c. 拡張期血圧 50～95 mmHg
   d. 脈拍数 40～100 bpm
8. 閉経前で妊娠可能性のある（避妊手術を受けていない）女性の場合は，以下の条件を満たすこと：
   a. スクリーニング期間前 3 ヵ月にわたり，医学的に認められる避妊法を行っている（又は禁欲している）。医学的に認められる避妊法とは，次のいずれかである：
      i. コンドーム（男性又は女性）
      ii. ペッサリー又は子宮頸部キャップ
      iii. 経口／経皮／注射によるホルモン避妊薬を安定的に使用しており，スクリーニング来院の前 2 ヵ月にわたり子宮出血がない
      iv. 子宮内避妊用具（スクリーニング来院の 2 ヵ月以上前に装着されている）
   b. 治験期間中（治験薬投与前のスクリーニング期間も含む）及び，治験薬投与終了後 6 ヵ月にわたり，コンドームのみ，又はコンドームと医学的に認められている避妊法のいずれかを組み合わせた避妊を行うことに同意している。現在，性的活動がない場合でも，治験参加中に活動的になる可能性があるため，コンドームを使用すること（コンドームのみ又はペッサリーとの組み合わせ）に同意する必要がある。

      注：パートナーの精管切除は十分な避妊法とはみなされず，コンドームのみ又はコンドームと医学的に認められている避妊法のいずれかを組み合わせなければならない。現在ホルモン避妊薬を使用している場合には，治験期間中継続しなければならない（スクリーニング期間を含む）。治験期間中（スクリーニング期間を含む）にホルモン避妊薬や子宮内避妊用具を新たに使用してはならない。
9. 男性被験者の場合，治験期間中及び治験薬投与終了後 6 ヵ月まで，医学的に認められた避妊法を用いるか禁欲することに同意する者。

男性参加者：治験参加中にパートナーの妊娠を知った場合には，パートナーから許可を得て，治験責任（分担）医師に妊娠を報告する。パートナーに対して自分が治験に参加していること，及び治験薬が妊娠に影響する可能性について理解を深めるため，治験依頼者が妊娠に関する情報を収集することについて説明する。治験責任（分担）医師は，治験薬が妊娠に影響する可能性について情報をその女性パートナーに伝える。治験参加者はパートナーに対して，必ずしも情報を開示する同意を求める必要はないが，同意しなかった場合には本治験薬

の潜在的な影響に関する科学的なデータにアクセスできなくなる可能性を説明する。

女性パートナーが治験責任（分担）医師と妊娠について話し合うことに同意した場合には，治験参加者は女性パートナーが治験責任（分担）医師と妊娠について話し合う意思のあることを治験責任（分担）医師に伝える。治験責任（分担）医師は当該女性パートナーと連絡をとり，妊娠に関する情報を治験依頼者に開示する同意を得る。

除外基準：

1. 妊娠中，妊娠予定（治験終了後 6 ヵ月以内），又は授乳中の女性。
2. 治験責任（分担）医師が治験参加に適切ではないと判断する者。
3. 医学的に任意の薬剤の吸収, 分布, 代謝, 排泄を大きく変化させる可能性がある状態の者。治験責任（分担）医師は，以下のエビデンスを参考にして，治験登録前に治験依頼者と協議する。
   a. 炎症性腸疾患，潰瘍，胃腸又は直腸出血の既往又は合併。
   b. 胃切除，胃腸吻合，腸切除など胃腸管の大手術の既往。
   c. 膵損傷又は膵炎の既往。
   d. 肝疾患又は肝損傷の既往又は合併。
   e. クレアチニン，尿中 ALB，BUN/尿素，又は臨床的に重要な尿の細胞成分（円柱など）などの異常で示される腎機能障害の既往又は合併。
   f. 尿路閉鎖症又は排尿困難の既往。
4. 治験薬投与前の感染又は悪性疾患が継続し，治験参加に適切ではないと治験責任（分担）医師が判断する者。
5. HBsAg，HCV 抗体，又は HIV のいずれかが陽性の者。
6. 薬物のスクリーニング検査が陽性でスクリーニング期間又は本治験期間中に乱用リスクが高い者。
7. 精神的不安定の既往又は精神障害の治療を受けたことがあり，治験責任（分担）医師又は治験依頼者が治験参加に適切ではないと判断した者。
8. 過去 2 年以内にアルコール乱用又は薬物乱用の既往がある者。
9. 過去 60 日以内に献血した者。
10. 登録前 3 ヵ月以内にモノクローナル抗体を使用した者。
11. 過去に抗 IL-12/23 p40 抗体（CNTO-1275，ABT-874）を使用した者。
12. 現在別の臨床試験に参加しているか，30 日以内に臨床試験に参加した者。
13. 治験関係者又はその家族。
14. 臨床的意義のある（救急来院, エピネフリン投与などの介入が必要な）アレルギー反応（食物，医薬品，アトピー性反応，喘息発作，又はリドカインなどの局所麻酔薬）の既往があり，治験参加に適切ではないと治験責任（分担）医師又は治験依頼者が判断した場合。
15. 1 日 10 本又は同等量を超える喫煙者。喫煙者は Day 1 の 14 日前から禁煙すること。
16. 過去 4 週間以内に免疫抑制剤（ステロイド剤，メトトレキサート，アザチオプリン，シクロスポリンなど）を使用している者。

治験薬のロット番号：

チルドラキズマブ 50 mg，注射用[redacted]

ロット番号：[redacted]

対照薬：

プラセボ（生理食塩水）

量及び投与方法：

コホート 1：チルドラキズマブ 50 mg 又はプラセボを単回皮下投与

コホート 2：チルドラキズマブ 200 mg 又はプラセボを単回皮下投与

治療期間：単回投与

評価基準：

安全性：チルドラキズマブの安全性及び忍容性を，身体検査，バイタルサイン，ECG，注射部位の所見，有害事象，及び臨床検査に基づいて評価した。

薬物動態：血清中チルドラキズマブ濃度を用いて 0 時間から t 時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-t}），C_{max} 及び T_{max} の PK パラメータを算出した。可能な場合は AUC_{inf}，見かけの全身クリアランス（CL/F），$t_{1/2}$），及び見かけの分布容積（Vd/F）の PK パラメータを追加で測定した。単回皮下投与の相対的バイオアベイラビリティ（F）は，用量 1 mg/kg で正規化した血清中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(I)］を使用して，単回静脈内投与した別の試験（P05661 試験）との比較で推定した。

薬力学：血清中総 IL-23 濃度（遊離及び結合）を評価した。血清中 IL-22（バイオマーカー1）とカルプロテクチン（バイオマーカー2）の濃度を探索的に評価した。

免疫原性： ADA

ファーマコゲノミクス：

薬物動態-薬力学（PK/PD）の関連性が認められた場合や想定外の有害事象が特定された場合は，探索的に PGx を実施し，疾患の PGx マーカーも調査するよう計画したが，PGx は実施されなかった。メッセンジャーリボ核酸（mRNA）を測定する検体が採取され，治験依頼者の判断で解析される計画であったが，結果未入手のため本報告書には含めなかった。

統計解析法：

人口統計学的特性：

人口統計学的変数［性別，年齢，人種，民族，体重，身長，BMI，肘幅］を，治験集団全体及び投与群別に記述統計量を用いて要約し，投与群間で比較評価した。プラセボを投与した被験者については 2 コホートのデータを併合した。

安全性：

有害事象を報告した被験者数，注目すべき有害事象の発現割合，及び有害事象により中止した被験者数を集計した。臨床検査データを集計した。バイタルサイン，身体検査，ECG は，個別の被験者の値を一覧表にした。

薬物動態：

単回投与後の血清中チルドラキズマブ濃度及び得られた PK パラメータ（C_{max} 及び AUC を含む）を投与群別に要約した。さらに，チルドラキズマブ 50 又は 200 mg 単回皮下投与の相対的バイオアベイラビリティを，AUC(I) を使用して，単回静脈内投与した P05661 試験との比較で推定した。ANOVA モデルによる分析に基づき，用量による影響を除いて，幾何平均比（GMR）と 90% 信頼区間を 50 mg 皮下投与と 0.5 mg/kg 静脈内投与，200 mg 皮下投与と 3 mg/kg 静脈内投与で比較した。

薬力学：薬力学（PD）データを要約した。可能な場合，血清中総 IL-23 濃度（遊離型及び結合型）

を投与群別に要約する計画であった。

免疫原性：投与前後の ADA の結果を要約した。

表 2.7.6.2-2　　治験のフローチャート

	Screening/Baseline		Dosing Period							Follow-up Period								
Visit	**1**	**2**	**3**				**4**	**5**	**6**	**7**	**8[b]**	**9[b]**	**10[b]**	**11[b]**	**12[b]**	**13[b]**	**14[b]**	**15[b]**
Day	**-21 to -8**	**-7 to -3**	**1**				**2**	**3**	**4**	**7**	**14**	**28**	**42**	**56**	**70**	**84**	**112**	**140**
Time (Hours) Relative to Dosing			**0**	**2**	**6**	**12**	**24**	**48**	**72**									
Obtain Informed Consent[e]	X																	
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X	X															
Randomization			X[g]															
Medical History	X																	
Height, Elbow Breadth (cm), BMI	X																	
HIV/HBsAg/Hepatitis C antibodies	X																	
Drug Screen	X																	
Prior Medications[d]	X																	
TB Test	X																	
Pregnancy Test (Serum β-HCG)	X																	
Pregnancy Test (Urine β-HCG)	X	X								X		X			X			X
Urinalysis	X	X	X[c]															
Physical Examination	X	X	X[c]							X		X			X	X	X	X
Injection Site Inspection			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital Signs	X	X	X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Body Weight (kg)	X	X	X[c]				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory Safety Testing	X	X	X[c]				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X	X	X[c]				X		X	X		X			X	X	X	X
IgG, IgM, IgA, IgE Levels		X					X		X	X		X			X	X	X	X
Treatment Administration tildrakizumab or Placebo SC			X															
ESR	X	X	X[c]						X	X		X			X	X	X	X
Pharmacogenomics-DNA[e]			X[c,e]															
Pharmacogenomics-Micro Array-RNA[e]			X[c,f]							X	X	X						
PK Blood Sample (tildrakizumab) (Serum)			X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anti-tildrakizumab Antibodies (Serum)			X[c]							X	X	X	X	X	X	X	X	X
Total IL-23 (Serum)			X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

	Screening/Baseline		Dosing Period							Follow-up Period								
Visit	**1**	**2**	**3**				**4**	**5**	**6**	**7**	**8[b]**	**9[b]**	**10[b]**	**11[b]**	**12[b]**	**13[b]**	**14[b]**	**15[b]**
Day	**-21 to -8**	**-7 to -3**	**1**				**2**	**3**	**4**	**7**	**14**	**28**	**42**	**56**	**70**	**84**	**112**	**140**
Time (Hours) Relative to Dosing			**0**	**2**	**6**	**12**	**24**	**48**	**72**									
IL-22 (Biomarker 1), Calprotectin (Biomarker 2)			X[a,c]				X[a]		X[a]	X[a]		X[a]		X[a]		X[a]	X[a]	X[a]
AE and Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a. Samples from these time points should be shipped concurrently with PK tildrakizumab, Anti-tildrakizumab, and Total IL-23. Please see the laboratory manual.
b. Visits 8 through 10 should be performed within 1 days of the scheduled Days. Visit 11 through 15 should be performed within 3 days of the scheduled day.
c. Samples to be drawn and measurements to be taken before administration of tildrakizumab.
d. Prior medications taken within 3 months need to be recorded.
e. Informed consent for pharmacogenomic samples must be obtained before the DNA and RNA. DNA sample for analysis should be obtained prestudy, or as soon as the informed consent is obtained.
f. Blood samples for pharmacogenomic evaluation will be collected during Visits 3, 7, 8, 9.
g. The randomization number may be assigned between Days -7 and 0.

[Source: 5.3.3.1: p005: Section 9.1 Table 2]

2.7.6.2.2　被験者の内訳

表 2.7.6.2-3 に示したとおり，健康成人被験者 37 例をチルドラキズマブの各用量群とプラセボ群に無作為に割り付けた。内訳は，コホート 1 は 18 例（チルドラキズマブ 50 mg 群：14 例，プラセボ群：4 例），コホート 2 は 19 例（チルドラキズマブ 200 mg 群：14 例，プラセボ群：5 例）であった。プラセボを投与した被験者については，2 コホートのデータを併合した。31 例に治験薬を投与し，25 例が計画どおりに完了した。

表 2.7.6.2-3　被験者の内訳

	Number of Subjects (%)			
Disposition of Subjects	**Cohort 1** Tildrakizumab 50 mg	**Cohort 2** Tildrakizumab 200 mg	**Cohort 1&2** Placebo	**Cohort 1&2** Total
Randomized	14 (100)	14 (100)	9 (100)	37 (100)
Received Assigned Treatment	11 (79)	11 (79)	9 (100)	31 (84)
Completed Treatment Phase	9 (64)	10 (71)	6 (67)	25 (68)
Discontinued Treatment Phase	5 (36)	4 (29)	3 (33)	12 (32)
Adverse event	2 (14)[a]	1 (7)[a]	0	3 (8)[a]
Lost to follow-up	1 (7)	0	1 (11)	2 (5)
Subject did not wish to continue for reasons unrelated to assigned study treatment	2 (14)[b]	2 (14)[b]	2 (22)	6 (16)[c]
Noncompliance with protocol	0	1 (7)[b]	0	1 (3)[b]

a. Subjects reported an adverse event before receiving tildrakizumab and were randomized but never treated.
b. One subject was randomized but never treated.
c. Two subjects were randomized but never treated.
[Source: 5.3.3.1: p005: Section 10.1 Table 8]

チルドラキズマブ群に割り付けられた被験者 6 例が，治験薬投与前に治験を中止した。このうち 3 例では投与前に有害事象が発現し，2 例は割り付けられた治験薬に関連のない理由で治験中止を希望し，1 例が治験実施計画書からの逸脱を理由に中止した。

他に，治験薬投与後に 6 例が治験を中止した。投与後に中止した被験者のうち，4 例は割り付けられた治験薬に関連のない理由で治験中止を希望し，2 例は追跡不能であった。

2.7.6.2.3　解析データセット

PK 解析対象集団には割り付けられた治験薬を投与した被験者のみを含めた。早期に治験を中止した 3 例では一部の血液サンプルを採取できなかった。登録した全被験者を安全性解析対象集団に含めた。

2.7.6.2.4　人口統計学的特性とその他のベースライン特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-4 に要約した。

表 2.7.6.2-4　人口統計学的データの概要

	Cohort 1 Tildrakizumab 50 mg (n=14)	**Cohort 2** Tildrakizumab 200 mg (n=14)	**Cohort 1&2** Placebo (n=9)	**Cohort 1&2** Total (n=37)
Sex (n, %)				
Female	4 (29)	5 (36)	5 (56)	14 (38)
Male	10 (71)	9 (64)	4 (44)	23 (62)
Race (n, %)				
White	12 (86)	8 (57)	7 (78)	27 (73)
Non-white	2 (14)	6 (43)	2 (22)	10 (27)
Asian	2 (14)	5 (36)	2 (22)	9 (24)
Multiracial	0	1 (7)	0	1 (3)
Ethnicity (n, %)				
Hispanic or Latino	2 (14)	2 (14)	3 (33)	7 (19)
Not Hispanic or Latino	12 (86)	12 (86)	6 (67)	30 (81)
Age (years)				
Mean (SD)	25.0 (7.6)	29.4 (8.4)	24.2 (3.6)	26.5 (7.3)
Median	21.5	26.0	25.0	25.0
Range	18–43	21–45	19–30	18–45
Age (n, %)　18 - < 65 years	14 (100)	14 (100)	9 (100)	37 (100)
Weight (kg)				
Mean (SD)	76.3 (7.3)	73.2 (19.5)	68.9 (15.8)	73.1 (14.9)
Median	75.3	68.4	72.2	72.3
Range	61.9–90.1	52.0–123.5	46.4–92.7	46.4–123.5
Missing	3[a]	3[a]	0	6
Height (cm)				
Mean (SD)	177.1 (7.3)	170.8 (8.2)	169.5 (9.2)	172.63 (8.6)
Median	177.0	173.0	166.5	174.0
Range	163.0–187.0	153.0–182.0	155.7–182.0	153.0–187.0
Missing	3[a]	3[a]	0	6
BMI (kg/m2)				
Mean (SD)	24.3 (1.6)	24.9 (5.9)	23.71 (4.0)	24.32 (4.1)
Median	24.5	23.5	23.0	23.9
Range	21.7–26.3	20.1–41.3	18.0–29.7	18.0–41.3
Missing	3[a]	3[a]	0	6[a]

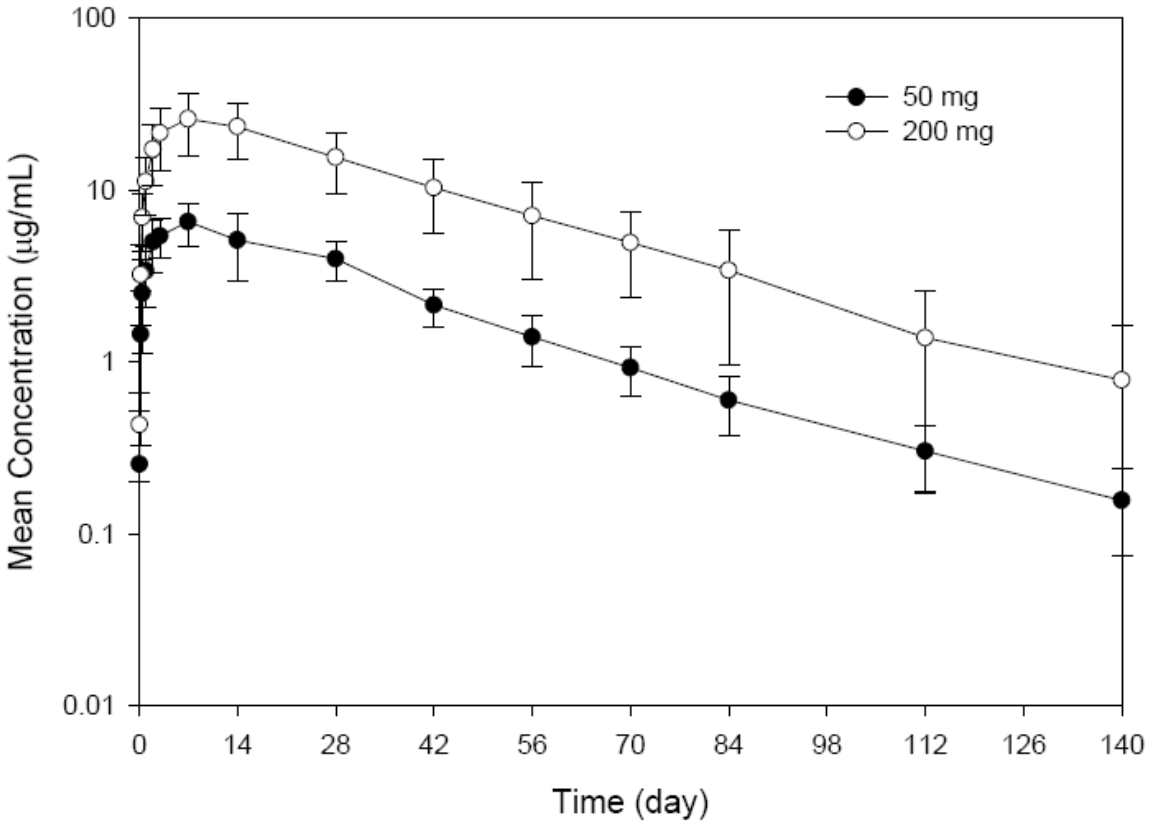
BMI = body mass index; n = number of subjects; SD = standard deviation.
a.　Subjects with missing weight, height, and BMI were randomized but did not receive assigned treatment.
[Source: 5.3.3.1: p005: Section 11.2 Table 10]

2.7.6.2.5　薬物動態と薬力学の結果

2.7.6.2.5.1　チルドラキズマブの血清中薬物濃度推移

血液を治験薬投与前，及び投与後 2，6，12，24，48，72 時間，並びに 7，14，28，42，56，70，84，112，140 日に採取し，血清中チルドラキズマブ濃度を測定した。50 mg と 200 mg を単回皮下投与した時の相対的バイオアベイラビリティを，単回静脈内投与した P05661 試験との比較で推定した。比較には，用量を 1 mg/kg で正規化した AUC(I) を使用した。ANOVA モデルによる分析に基づき，用量による影響を除いて，幾何平均比と 90% 信頼区間を 50 mg 皮下投与と 0.5 mg/kg 静脈内投与，200 mg 皮下投与と 3 mg/kg 静脈内投与で比較した。単回皮下投与（50 mg 又は 200 mg）後の平均チルドラキズマブ濃度推移を図 2.7.6.2-1 に，平均 PK パラメータを表 2.7.6.2-5 に示した。

図 2.7.6.2-1　チルドラキズマブ 50 mg 又は 200 mg 単回皮下投与後の平均血清中チルドラキズマブ濃度



[Source: 5.3.3.1: p005: Section 11.4 Figure 2]

表 2.7.6.2-5　チルドラキズマブ単回皮下投与後の薬物動態学的パラメータ：平均 (CV%)

Dose (mg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max}[a] (day)	AUC(tf) (μg·day/mL)	AUC(I) (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (mL/day)	Vd/F (mL)	F (%) (90% CI)[b]
50 (n=11)	6.73 (26)	6.07 (0.50-19.1)	261 (20)[c]	267 (21)[c]	25.1 (12)[c]	197 (27)[c]	7010 (19)[c]	80% (62%-103%)
200 (n=11)	26.6 (38)	6.05 (3.00-13.1)	1100 (46)[d]	1130 (47)[d]	24.5 (22)[d]	282 (119)[d]	9230 (107)[d]	73% (46%-115%)

AUC (I) = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(tf) = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the final quantifiable sample; CI = confidence interval; CL/F = apparent total body clearance; Cmax = maximum observed serum concentration; CV = coefficient of variation; F = relative bioavailability; n = number of subjects; SC = subcutaneous; t1/2 = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum observed serum concentration; Vd/F = apparent volume of distribution.

a. T_{max}: Median (range).
b. Please refer to Table 2.7.6.2-6. The upper limit of the 90% CI exceeding 100% where the comparison is relative to intravenous administration is an artifact of the cross-study comparison with a small sample size that is not designed as a formal absolute bioavailability comparison.
c. n=9 (excluded 2 subjects due to discontinuation).
d. n=10 (excluded 1 subject due to discontinuation).

[Source: 5.3.3.1: p005: Section 11.4 Table 11]

チルドラキズマブの PK パラメータは IgG1 モノクローナル抗体に典型的なものであり，全身クリアランスは緩徐で，分布量は限定されており，$t_{1/2}$ は長かった。T_{max} の中央値はチルドラキズマブ 50 mg 投与後は 6.07 日，200 mg 投与後は 6.05 日であった。平均 C_{max} と AUC_{inf} は，50 mg ではそれぞれ 6.73 μg/mL と 267 μg·day/mL，200 mg ではそれぞれ 26.6 μg/mL と 1,130 μg·day/mL であった[表 2.7.6.2-5]。50 mg と 200 mg（4 倍）では，用量に比例して曝露量も約 4 倍となった。平均 $t_{1/2}$ は 50 mg では 25.1 日，200 mg では 24.5 日であった。PK パラメータの変動係数（CV） は 20%～119%であった。被験者[redacted] の曝露量（4[redacted] 歳の白人女性，非ヒスパニック系）は，他の 200 mg 群の被験者と比べ著明に低かった（C_{max} と AUC_{inf} は約 6～7 分の 1）。本被験者の体重が重い（123.5 kg）及び/又は BMI が高い（41.3 kg/m^2）ため，皮下投与後のバイオアベイラビリティが低かったことが原因の 1 つと考えられる。

チルドラキズマブの PK パラメータを，健康成人被験者に単回皮下投与した後（本治験）と，単回静脈内投与した後（P05661 試験）で比較した。被験者ごとに，体重に基づいた実際の皮下投与量（mg/kg）を計算した。PK パラメータ（AUC_{inf}）は，体重に基づいた実際の皮下投与量を使用して 1 mg/kg に正規化した［$AUC(I) = AUC_{0\text{-}inf}$ /（皮下投与量/体重）］。AUC(I)を，50 mg の皮下投与と 0.5 mg/kg 静脈内投与，200 mg の皮下投与と 3 mg/kg 静脈内投与で比較し，用量の影響を除いた ANOVA モデルで解析した[表 2.7.6.2-6]。

表 2.7.6.2-6　健康成人被験者を対象にチルドラキズマブ皮下投与又は静脈内投与後の AUC(I)に基づいたバイオアベイラビリティ

Study Number/ Dose and Route	LS Mean[a] (µg·day/mL/ mg/kg)	90% CI	Inter-subject CV (%)	Cross-Study Comparison	GM Ratio Estimate[b] (%)	90% CI[c]
P05776/50 mg SC (n=9)	399	350–454	21.4	50 mg SC vs 0.5 mg/kg IV	79.8	61.6-103
P05661/0.5 mg/kg IV (n=3)	499	399–625				
P05776/200 mg SC (n=10)	352	275–450	43.9	200 mg SC vs 3 mg/kg IV	72.7[d]	45.7-115
P05661/3 mg/kg IV (n=4)	484	327–716				

AUC (I) = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; IV = intravenous; LS = least squares; n = number of subjects; SC = subcutaneous.
a. Model-based (least squares) geometric mean: ANOVA extracting the effects due to dose. Dose normalized to 1 mg/kg.
b. Ratio of model-based geometric means.
c. The upper limit of the 90% CI exceeding 100% where the comparison is relative to IV administration is an artifact of the cross-study comparison with a small sample size that is not designed as a formal absolute bioavailability comparison.
d. GM ratio = 83.5% (90% CI: 65.4%-107%) if Subject [redacted] in P05776 is excluded.
[Source: 5.3.3.1: p005: Section 11.4 Table 12]

この試験間比較から, AUC(I) に基づいたバイオアベイラビリティは, 50 mg の皮下投与後は 0.5 mg/kg 静脈内投与後の約 80%（90% 信頼区間：62～103%），200 mg の皮下投与後は 3 mg/kg 静脈内投与後の約 73%（90%信頼区間：46～115%）であった。

皮下投与と静脈内投与のバイオアベイラビリティの比較は試験間で行っていることから解釈には注意が必要である。また，P05661 試験では被験者数が少なかったことから，幾何平均比の信頼区間は広かった（評価可能であった被験者は，0.5 mg/kg を投与した被験者で 3 例及び 3 mg/kg を投与した被験者で 4 例）。なお，静脈内投与に対する比較結果において 90%信頼区間の上限が 100%を超えているのは，絶対バイオアベイラビリティを比較するようにデザインされていないためである。

2.7.6.2.5.2　抗チルドラキズマブ抗体

サンプルを連続的に採取し，ADA の有無を評価した。すべてのサンプルについて，ADA スクリーニングと検証アッセイ（ADA 測定）を行った。ADA 陽性のサンプルは，NAb を測定した。免疫原性を表 2.7.6.2-7 に要約し，ADA 陽性被験者の PK パラメータを表 2.7.6.2-8 に示した。

表 2.7.6.2-7　健康成人被験者にチルドラキズマブ又はプラセボ単回皮下投与後の免疫原性の概要

Treatment	Total No. Subjects Treated (n)	Number of ADA Positive in ADA Assay				Positive Neutralizing ADA Assay (n)
		Total (n)	Predose (n)	Post dose		
				Single Time Point (n)	Multiple Time Point (n)	
Placebo	9	2	1*	1	1*	1*
Tildrakizumab	22	5	1	1	3	0
Total	31	7	2	2	4	1

ADA = antidrug antibody; n = number of subjects; No. = number; SC = subcutaneous.
*Subject [redacted] tested ADA positive at predose and multiple time points postdose and positive for neutralizing ADA assay at predose.
[Source: 5.3.3.1: p005: Section 11.4.1.2 Table 13]

表 2.7.6.2-8　ADA 陽性被験者におけるチルドラキズマブ単回皮下投与後の薬物動態学的パラメータ

	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (mL/day)	Vd/F (mL)
Tildrakizumab 50 mg			
Subjects testing ADA positive:			
Subject [redacted]	19.6	320	9060
Subject [redacted]	24.6	221	7840
Range for 9 subjects testing ADA negative	21.3-28.5	152-223	4670-8290
Tildrakizumab 200 mg			
Subjects testing ADA positive:			
Subject [redacted]	21.6	124	3870
Subject [redacted]	18.9	205	5580
Range for 10 subjects testing ADA negative	18.9-34.4	91.7-1230	4550-37200
Mean for all subjects testing ADA positive	21.2	218	6590

ADA = antidrug antibody; CL/F = apparent total body clearance; SC = subcutaneous;
$t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Vd/F = apparent volume of distribution.
[Source: 5.3.3.1: p005: Section 11.4.1.2 Table 14]

チルドラキズマブ及びプラセボを投与した被験者を対象に，さまざまな時点（投与前及び投与後）で免疫原性を評価した。チルドラキズマブを投与した被験者 4 例に投与後の検体採取時点で ADA 測定により免疫反応がみられたが，NAb 測定では陰性であった。被験者[redacted] では，PK プロファイルに明らかな影響が認められた。被験者[redacted] の $t_{1/2}$ は 19.6 日であり，チルドラキズマブ 50 mg 群で ADA 測定により陰性であった被験者の平均 $t_{1/2}$ の 26.0 日と比べて短かった。

2.7.6.2.5.3　薬力学の結果

血清中総 IL-23 濃度は，2 例（チルドラキズマブ 50 mg 群：1 例，プラセボ群：1 例）を除き，チルドラキズマブ及びプラセボを投与した被験者両方で LLOQ（20 pg/L）未満であった。

Day 1（投与前）に血清中 IL-22 濃度が LLOQ（2.7 pg/mL）を超えた被験者はなく，治験期間中も各時点において LLOQ を超えた被験者はほとんどいなかった。

対照的に，血清中カルプロテクチンはすべてのサンプルで測定可能であった。チルドラキズマブ 50 mg 群とプラセボ群の被験者では，血清中カルプロテクチン濃度はほぼベースライン値で推移し，プラセボ群では治験後半にベースラインより低下した。チルドラキズマブ 200 mg 群の被験者では，平均血清中カルプロテクチン濃度はベースラインより低下した。ベースラインからの最大平均変化は，Day 140 に–318.2 ng/mL であった。チルドラキズマブ 200 mg 群の Day 140 はプラセボ群と統計学的有意差があった［プラセボとの平均差は–286.0 ng/mL（95% 信頼区間：–493.5～ –78.4 ng/mL）］。プラセボ群との平均差と 95% 信頼区間を測定日ごとに比較する際には，多重比較となるため注意して解釈しなければならない。多重性の調整は行っていない。プラセボ群でも平均値が減少し，プラセボ群との差は Day 140 のみ統計的に有意であったため，治験薬が原因で減少した可能性は低いと考えられた。

2.7.6.2.5.4　薬物動態と薬力学の結論

- チルドラキズマブ 50 又は 200 mg を単回皮下投与後，全身クリアランスは緩徐であり，分布量は限定され，$t_{1/2}$ は長かった。これは一般的に IgG1 モノクローナル抗体で見られる PK パラメータの特徴である。
- チルドラキズマブ 50 mg と 200 mg（4 倍）を投与した後の曝露量は約 4 倍と用量に比例していた。
- 皮下投与後の PK パラメータの変動係数（CV）は 20～119%であった。
- 試験間の比較では，チルドラキズマブ単回投与後のバイオアベイラビリティは［1 mg/kg で正規化した AUC (I) に基づく］，50 mg の皮下投与後は 0.5 mg/kg 静脈内投与後の約 80%（90% 信頼区間：62～103%），200 mg の皮下投与後は 3 mg/kg 静脈内投与後の約 73%（90% 信頼区間：46～115%）であった。
- チルドラキズマブを投与した 4 例で投与後の ADA 測定で免疫反応が見られたが，NAb は陰性であった。抗体の発現と用量レベル又は有害事象の間に関連性はなかった。抗体発現はチルドラキズマブの PK プロファイルにはほとんど影響しないと考えられた。
- 血清中 IL-22 及び総 IL-23 濃度はほとんど検出されないレベルであった。血清中カルプロテクチンの変動は，治験薬に依存するとは考えられなかった。したがって，これらの血清中バイオマーカーの変動は治験薬の有効性の指標とはならないと考えられた。

2.7.6.2.6　安全性の結果

2.7.6.2.6.1　治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

コホート 1 では，11 例にチルドラキズマブ 50 mg を単回皮下投与，4 例にプラセボを単回皮下投与した。コホート 2 では，11 例にチルドラキズマブ 200 mg を単回皮下投与，5 例にプラセボを単回皮下投与した。

2.7.6.2.6.2　有害事象

2.7.6.2.6.2.1　有害事象の概要

治験薬投与後に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.2-9 に要約した。チルドラキズマブ 50 mg 群では 9 例（64%），200 mg 群では 8 例（57%），プラセボ群では 7 例（78%）に，少なくとも 1 件の有害事象が発現した。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。治験期間中，被験者 3 例

に 4 件の高度の有害事象が発現した。内訳は，50 mg 群の 1 例で薬物過敏症と頭痛，別の 1 例でウイルス性胃腸炎，及びプラセボ群の 1 例で片頭痛であった。いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。50 mg 群の 1 例，200 mg 群の 5 例において治験薬との因果関係が否定できない有害事象が少なくとも 1 件報告された。

表 2.7.6.2-9　　有害事象の概要

		Number of Subjects (%)			
		50 mg	200 mg	50 mg + 200 mg	Placebo
		n=14	n=14	n=28	n=9
Any TEAE		9 (64)	8 (57)	17 (61)	7 (78)
Number of Events		23	26	49	27
Severity	Mild	5 (36)	6 (43)	11 (39)	4 (44)
	Moderate	2 (14)	2 (14)	4 (14)	2 (22)
	Severe	2 (14)	0	2 (7)	1 (11)
Relationship	Related	1 (7)	5 (36)	6 (21)	5 (56)
	Unrelated	8 (57)	3 (21)	11 (39)	2 (22)
SAE		0	0	0	0
Discontinuation due to an AE		0	0	0	0

[Source: 5.3.3.1: p005: Section 12.2.2 Table 18, Section 10.1, 14.3.1.1, 14.3.1.4, 14.3.1.7]

2.7.6.2.6.2.2　　有害事象の解析

治験薬投与後に発現したすべての有害事象を，SOC，PT，投与群別に表 2.7.6.2-10 に要約した。治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与後に発現した有害事象を表 2.7.6.2-11 に要約した。

表 2.7.6.2-10　すべての有害事象

器官別大分類 基本語	被験者数 (%)			
	50 mg (n=14)	**200 mg (n=14)**	**50 mg + 200 mg (n=28)**	**プラセボ (n=9)**
有害事象が発現した被験者	**9 (64)**	**8 (57)**	**17 (61)**	**7 (78)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (11)**
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (11)
胃腸障害	**1 (7)**	**1 (7)**	**2 (7)**	**1 (11)**
アフタ性口内炎	1 (7)	0	1 (4)	0
下痢	1 (7)	0	1 (4)	0
歯肉炎	1 (7)	0	1 (4)	0
悪心	0	0	0	1 (11)
歯痛	0	1 (7)	1 (4)	0
全身障害および投与局所様態	**0**	**1 (7)**	**1 (4)**	**3 (33)**
カテーテル留置部位血腫	0	0	0	1 (11)
注射部位紅斑	0	0	0	2 (22)
注射部位血腫	0	1 (7)	1 (4)	0
免疫系障害	**1 (7)**	**1 (7)**	**2 (7)**	**0**
薬物過敏症	1 (7)[a]	0	1 (4)	0
季節性アレルギー	0	1 (7)	1 (4)	0
感染症および寄生虫症	**6 (43)**	**4 (29)**	**10 (36)**	**5 (56)**
胃腸炎	0	1 (7)	1 (4)	1 (11)
ウイルス性胃腸炎	1 (7)	0	1 (4)	0
咽頭炎	1 (7)	0	1 (4)	0
鼻炎	0	0	0	1 (11)
扁桃炎	0	1 (7)	1 (4)	0
上気道感染	5 (36)	3 (21)	8 (29)	4 (44)
傷害，中毒および処置合併症	**2 (14)**	**2 (14)**	**4 (14)**	**1 (11)**
節足動物咬傷	0	1 (7)	1 (4)	0
転倒	0	0	0	1 (11)
眼窩周囲血腫	0	0	0	1 (11)
処置による疼痛	1 (7)	0	1 (4)	0
皮膚裂傷	0	0	0	1 (11)
サンバーン	0	1 (7)	1 (4)	0
熱傷	1 (7)	0	1 (4)	0
筋骨格系および結合組織障害	**1 (7)**	**2 (14)**	**3 (11)**	**0**
筋攣縮	1 (7)	0	1 (4)	0
筋肉痛	0	1 (7)	1 (4)	0
四肢痛	0	1 (7)	1 (4)	0
神経系障害	**3 (21)**	**3 (21)**	**6 (21)**	**5 (56)**
頭痛	3 (21)	3 (21)	6 (21)	4 (44)
嗜眠	1 (7)	0	1 (4)	0
片頭痛	0	0	0	2 (22)
精神障害	**0**	**2 (14)**	**2 (7)**	**0**
不眠症	0	2 (14)	2 (7)	0
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**0**	**1 (11)**
月経困難症	0	0	0	1 (11)

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 50 mg (n=14)	 200 mg (n=14)	 50 mg + 200 mg (n=28)	 プラセボ (n=9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1 (7)**	**0**	**1 (4)**	**1 (11)**
咳嗽	0	0	0	1 (11)
アレルギー性鼻炎	1 (7)	0	1 (4)	1 (11)
皮膚および皮下組織障害	**1 (7)**	**7 (50)**	**8 (29)**	**0**
ざ瘡	1 (7)	1 (7)	2 (7)	0
皮膚炎	0	1 (7)	1 (4)	0
皮膚乾燥	0	1 (7)	1 (4)	0
紅斑	0	1 (7)	1 (4)	0
そう痒症	0	1 (7)	1 (4)	0
発疹	0	2 (14)	2 (7)	0
全身性皮疹	0	1 (7)	1 (4)	0
そう痒性皮疹	0	1 (7)	1 (4)	0
外科および内科処置	**1 (7)**	**0**	**1 (4)**	**0**
智歯抜歯	1 (7)	0	1 (4)	0

MedDRA 13.0
[a] 本被験者はアヘン剤に反応があった。
[Source: 5.3.3.1: p005: 14.3.1.3], [Source: 5.3.3.1: p005-a: 16.2.7.1]

表 2.7.6.2-11　治験薬との因果関係を否定できない有害事象

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 50 mg (n=14)	 200 mg (n=14)	 50 mg + 200 mg (n=28)	 プラセボ (n=9)
治験薬との因果関係が否定できない／疑われる有害事象が発現した被験者	**1 (7)**	**5 (36)**	**6 (21)**	**5 (56)**
全身障害および投与局所様態	**0**	**1 (7)**	**1 (4)**	**2 (22)**
注射部位紅斑	0	0	0	2 (22)
注射部位血腫	0	1 (7)	1 (4)	0
感染症および寄生虫症	**0**	**2 (14)**	**2 (7)**	**2 (22)**
胃腸炎	0	1 (7)	1 (4)	1 (11)
鼻炎	0	0	0	1 (11)
扁桃炎	0	1 (7)	1 (4)	0
神経系障害	**1 (7)**	**2 (14)**	**3 (11)**	**2 (22)**
頭痛	1 (7)	2 (14)	3 (11)	2 (22)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**4 (29)**	**4 (14)**	**0**
皮膚乾燥	0	1 (7)	1 (4)	0
紅斑	0	1 (7)	1 (4)	0
発疹	0	1 (7)	1 (4)	0
全身性皮疹	0	1 (7)	1 (4)	0

MedDRA 13.0
[Source: 5.3.3.1: p005: Section 14.3 14.3.1.7]

上の表では，有害事象が 2 件以上発現した被験者がいるため，各器官別大分類の被験者総数が各基本語を報告した被験者数合計よりも少ない場合がある。2 コホートのプラセボを投与した被験者のデータは併合した。

本治験期間中に治験薬投与後に有害事象が 1 件以上発現した被験者は計 24 例（65%）であり，その内訳は 50 mg 群 9 例（64%），200 mg 群 8 例（57%），プラセボ群 7 例（78%）であった。最も多くみられた有害事象は上気道感染[12/37 例（32%）]及び頭痛[10/37 例（27%）]であった。上気道感染は，50 mg 群で 5 例（36%），200 mg 群で 3 例（21%），プラセボ群で 4 例（44%）報告された。頭痛は，50 mg 群で 3 例（21%），200 mg 群で 3 例（21%），プラセボ群で 4 例（44%）報告された。2 例以上の被験者で報告された有害事象は，上気道感染（12 例），頭痛（10 例），ざ瘡（2 例），胃腸炎（2 例），注射部位紅斑（2 例），不眠症（2 例），片頭痛（2 例），アレルギー性鼻炎（2 例），及び発疹（2 例）であった。

「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は 3 群すべてで報告され，その内訳は，50 mg 群 6 例（43%），200 mg 群 4 例（29%），プラセボ群 5 例（56%）であった。

2.7.6.2.6.2.3　死亡，その他の重篤な有害事象，及びその他の重要な有害事象

死亡，その他の SAE，及びその他の重要な有害事象はなかった。

2.7.6.2.6.3　臨床検査の結果

血液学的検査，生化学的検査，尿検査のパラメータで，正常範囲逸脱が散見されたが，一貫した傾向はなく，いずれの逸脱も臨床的意義はないと判断された。

チルドラキズマブ 200 mg 群の被験者[redacted]（2[redacted] 歳女性）は，Day 112 に血清中クレアチンキナーゼ（CK）が 18,059 U/L に増加していた［正常範囲上限（ULN）：200 U/L］が，Day 115 には 2,475 U/L，Day 121 には 182 U/L に減少した。治験責任（分担）医師は，この CK 増加に臨床的意義はなく，激しい運動によるものであるとコメントした。Day 112 には，AST が 218 U/L（ULN：42 U/L），ALT が 91 U/L（ULN：36 U/L）に増加した。治験責任（分担）医師はこれらの値についても臨床的意義はないと判断した。次の評価日である Day 121 には，ALT も AST も正常範囲内であった。これらの所見に伴った有害事象はなかった。

チルドラキズマブ 50 mg 群の被験者[redacted]（2[redacted] 歳女性）は，Day 56 に ALT が 76 U/L に増加していた（ULN：36 U/L）。本被験者はベースライン時にも ALT が軽度に増加しており（52 U/L），ALT の増加は治験期間中継続した。また，GGT もベースライン（49 U/L）から軽度に増加しており（ULN：38 未満），投与後の最高値は Day 56 の 76 U/L であった。AST とビリルビンは治験期間中正常範囲内であった。

さらに全投与群の一部の被験者で，赤血球沈降速度（ESR）が軽度に上昇したが，一定のパターンは認められなかった。

血清中 IgE レベルは数例，血清中 IgA レベルは 1 例，血清中 IgG レベルも 1 例で，ベースラインから治験期間をとおして正常範囲上限を超えていた。血清中 IgE レベルは，チルドラキズマブ 50 mg 群の 1 例（被験者[redacted]）及びプラセボ群の 2 例（被験者[redacted] と[redacted]）の合計 3 例で治験期間中に増加した。しかし，IgA，IgE，IgG，及び IgM に，ベースラインからの臨床的意義のある変化は見られなかった。

2.7.6.2.6.4　バイタルサイン

血圧，脈拍数，体温には一貫した臨床的意義のある変化はなく，全体として健康成人に観察される正常な範囲内の変動であった。

2.7.6.2.6.5　心電図

評価したいずれの ECG パラメータでも，投与後とスクリーニング／ベースライン値との間に臨床的意義のある変化は見られなかった。

治験期間中のいずれの時点でもQTcF間隔の延長（男性 ＞450 msec，女性 ＞470 msec）が認められた被験者はなかった。治験期間中，4例（チルドラキズマブ50 mg群1例，200 mg群2例，プラセボ群1例）で一時的にQTcF間隔が境界域（男性：430 msec＜QTcF≦450 msec，女性：450 msec＜QTcF≦470 msec）であった。

治験期間中，2例にQTcB間隔延長（男性：＞450 msec，女性：＞470 msec）が認められた。1例はチルドラキズマブ50 mg群で，もう1例は200 mg群であった。さらに，5例でQTcB間隔が境界域（男性：430 msec＜QTcB≦450 msec，女性：450 msec＜QTcB≦470 msec）であった。

以上のQTc間隔の異常はすべて軽度であり，いずれも臨床的意義はなかった。投与に関連するパターンは認められなかった。

2.7.6.2.6.6　その他の安全性評価

治験責任（分担）医師又はその指名を受けた者が，表 2.7.6.2-2に示す各時点で皮下注射部位を検査し，圧痛，紅斑，腫脹，硬結，化膿及び静脈血栓症の有無を記録した。注射部位の検査では，Day 1に軽度の反応（「紅斑のみ」又は「圧痛又は紅斑」）が，チルドラキズマブ 200 mg群の被験者及びプラセボ群の被験者で2例ずつ報告された。チルドラキズマブ50 mg群の被験者における所見はなかった。Day 2以降には所見は報告されなかった。

2.7.6.2.6.7　安全性の結論

- 健康成人被験者に対するチルドラキズマブ（50 mg，200 mg）の単回皮下投与は安全であり，忍容性は良好であった。
- ADA陽性となった4例で発現した有害事象については安全上の懸念はなかった。
- 全体の有害事象の頻度と治験薬との因果関係を否定できない有害事象の頻度は，プラセボ群と比べ実薬群2群で高くはなかった。
- 感染症および寄生虫症の発現率は，全投与群で同程度であった。
- 治験薬との因果関係が否定できない発疹及び同様の有害事象（発疹，紅斑，皮膚乾燥，全身性皮疹，そう痒性皮疹，皮膚炎，そう痒症）が200 mg群の被験者で報告されたがすべて軽度であり，50 mg群及びプラセボ群では観察されなかった。血液学的検査及び生化学的検査のパラメータ，バイタルサイン，ECGについては，すべての投与群でチルドラキズマブ投与の安全性に懸念が生じるような変化はみられなかった。

2.7.6.3　乾癬患者を対象にチルドラキズマブ静脈内投与の忍容性，安全性，薬物動態を検討する反復投与用量漸増試験（P05382）

2.7.6.3.1　治験の概要

治験の概要を表 2.7.6.3-1，フローチャートを表 2.7.6.3-2～表 2.7.6.3-4 に示した。

表 2.7.6.3-1　治験の概要（P05382 試験）

治験の標題	乾癬患者を対象にチルドラキズマブ静脈内投与の忍容性，安全性，薬物動態を検討する反復投与用量漸増試験
実施医療機関	9 施設（米国 4 施設，オーストリア 3 施設，デンマーク 2 施設）
公表論文	Kopp T, et al., Nature. 2015;521(7551):222-6
治験期間	20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日
開発の相	第 I 相

目的：

主要目的：

中等症から重症の乾癬患者を対象に，チルドラキズマブの用量漸増時の安全性，忍容性，及び PK を検討した。

副次的目的：

- 中等症から重症の乾癬患者の皮膚疾患に対するチルドラキズマブの有効性を評価した。
- IL-23 経路及び関連する免疫系バイオマーカーとチルドラキズマブの有効性との関係を評価した。
- 中等症から重症の乾癬患者の皮膚疾患に対するチルドラキズマブの有効性の持続を評価した。

治験デザイン：

本治験は乾癬患者におけるチルドラキズマブの反復投与を 3 つの Part に分けて実施する無作為化，プラセボ対照，患者及び評価者盲検，多施設試験であった。

Part 1 は 0.1（n=4），0.5 mg/kg（n=4），3 mg/kg（n=9），10 mg/kg（n=8），計 25 例の被験者で構成される用量漸増試験である。被験者を各コホート内で 3：1 の比で実薬：プラセボに割り付け，Day 1，56，84 にチルドラキズマブ又はプラセボを合計 3 回点滴静注（1 時間）した。各用量コホートの最終被験者が初回投与から 8 週間の安全性評価を終了した後に次の投与を実施し，各用量は投与間隔を 4 週間空けて低用量から投与を開始した。被験者には初回投与後から 196 日間フォローアップした。ベースラインと Day 112 には病変部位と非病変部位の皮膚生検を行った。

Part 2 では 40 例の被験者を組み入れ，チルドラキズマブ 3 mg/kg（n=15），10 mg/kg（n=14）又はプラセボ（n=11）を Day 1，28，56 の計 3 回静脈内投与した。被験者を各コホート内で 3：1 の比で実薬：プラセボに割り付けた。Part 1 のいずれかの投与群で重大な有害事象が認められた場合は，Part 1 での忍容性の認められた最大量を Part 2 で用いた。各コホートは Part 1 の同じ用量のコホートで 8 例以上の被験者が初回投与から 28 日以上経過した安全性評価を終了した後に開始した。被験者は初回投与後から 364 日間フォローアップした。ベースラインと Day63 及び 84 には病変部位と非病変部位の皮膚生検を行った。

Part 3 では 12 例の被験者を組み入れ，Day 1，56，84 にチルドラキズマブ 0.05 mg/kg（n=6），0.1 mg/kg（n=3) 又はプラセボ（n=3) を最大 3 回静脈内投与した。被験者は初回投与後から 364 日間フォローアップした。3 回の投与は全て並行して実施され，用量漸増はなかった。ベースラインと Day 112 には病変部位と非病変部位の皮膚生検を行った。

Part 1 では Day 196 まで，Part 2 及び 3 では Day 364 まで治験実施計画書に規定された間隔で乾癬面積及び重症度指標（PASI）を評価した。

安全性評価（心電図，臨床検査測定，有害事象モニタリング，バイタルサインを含む）並びに血液検査及び尿検査を治験期間中の各来院日に実施した。

被験者数：

77 例（Part 1：25 例，Part 2：40 例，Part 3：12 例）

選択／除外基準：

選択基準：

1. 治験の目的・手順を十分理解し，治験参加について文書による同意を得た患者。被験者は PGx 参加に同意しなくても本治験に参加できるが，この場合は PGx 検体を採取してはならない。
2. 年齢 18～65 歳の男性又は女性であり，人種は問わない。
3. 臨床検査値［血液学的検査（CBC），血液生化学，尿検査］が基準範囲内か臨床的に許容できる範囲内であると治験責任（分担）医師及び治験依頼者が判断した被験者。肝機能（AST，ALT，GGT）については，スクリーニング時に基準範囲の 2 倍を超えてはならない。
4. 治験の評価に影響する可能性のある臨床的に重大な疾患のない患者。
5. 次の TB スクリーニング基準に従って適格であるとみなされる患者。
   a. スクリーニング前に潜在性又は活動性 TB の既往歴がない。
   b. 病歴及び身体検査において活動性 TB を示唆する徴候又は症状がない。
   c. 直近で活動性結核患者と密接な接触がない。接触した場合には TB 専門医を紹介して追加の診察を受け，必要に応じて治験薬の初回投与前又は同時に潜在性 TB に対する適切な治療を受ける。
   d. 治験薬の初回投与前 1 ヵ月以内に，ツベルクリン皮膚反応検査又は QuantiFERON-TB Gold テストによる TB 検査結果が陰性である。
   e. 治験責任(分担）医師または TB 専門医が必要と判断した場合には，治験薬初回投与 3 ヵ月前に胸部 X 線写真（前後及び側面）を画像診断医が読影し，活動性または陳旧性 TB がない。
6. スクリーニング時の 12 誘導心電図の QTc 間隔が，性別ごとに正常範囲内の患者（男性：430 msec 以下，女性：450 msec 以下）。
7. バイタルサイン測定値（仰臥位で約 3 分後に測定）が以下の範囲内の患者：
   a. 口腔体温　35.0～37.5°C
   b. 収縮期血圧 90～160 mmHg
   c. 拡張期血圧 50～95 mmHg
   d. 脈拍数　40～100 bpm
8. 女性患者は以下に適合すること：
   a. 閉経後（生理が 12 ヵ月なく，エストラジオール値が ＜30 pg/mL）

b. 避妊手術後（例：子宮全摘又は卵管結紮記録あり）及び卵管結紮又は部分子宮摘出術後の女性の場合は，スクリーニング時に実施した血清妊娠検査（β-hCG）が陰性であること，並びに施設での組み入れ時に尿又は血清妊娠検査が陰性であること。

9. 男性の場合，治験期間中及び治験薬投与終了から 6 ヵ月まで医学的に認められた避妊法（殺精子剤を含むコンドームと避妊薬，又はコンドームとペッサリーなど 2 つ避妊法の組み合わせ），又は禁欲することに同意する患者。
10. 未治療中の被験者は尋常性乾癬と診断され，スクリーニング期間をとおして安定している患者（スクリーニング期間中の未治療時の PASI とベースライン PASI に 40%以上の差がない）及び罹患期間が 1 年間以上であること。また，全身療法が必要な重症度であること（BSA ≥ 10%，PASI ≥ 12）。
11. スクリーニング時に乾癬治療を受けている患者で体表面積（BSA）≥ 10%，PASI ≥ 10 の場合は組み入れ検討対象となる。それらの被験者に関しては，組み入れ前に治験依頼者と協議する。病気の経過及び／又は病変部の解剖学的位置に基づいて全身療法の必要性を判断し，当該患者が現在の治療に満足していないことを確認する。
12. 対象病変が頭部，体幹，腕，又は足に認められ，大きさは 10 cm^2 以上（直径約 3 cm）とする。
13. 選択した病変部位の紅斑，浸潤及び落屑の合計スコア（最大 12）が 6 以上であること。各症状の定義として 0 = なし，1 = ほとんど症状なし，2 = 軽度，3 =中等度，4 = 重度，を使用する。なお，落屑のスコアは 2 以上である。
14. 日光の長時間曝露をしないことに同意する患者。また，治験期間中は日焼けサロンやその他の紫外線照射装置を使用しないことに同意する患者。

除外基準：

1. 妊娠中，妊娠予定（治験終了後 6 ヵ月以内），又は授乳中の女性。
2. 治験責任（分担）医師が治験参加に適切ではないと判断する患者。
3. 医学的に任意の薬剤の吸収，分布，代謝，排泄を大きく変化させる状態がある場合。治験責任（分担）医師は，以下のエビデンスを参考にして，治験登録前に治験依頼者と協議する。
   a. 炎症性腸疾患，潰瘍，胃腸又は直腸出血の罹患又は既往。
   b. 胃切除，胃腸吻合，腸切除など胃腸管の大手術の既往。
   c. 膵損傷又は膵炎の既往。
   d. 肝疾患又は肝障害の既往。
   e. クレアチニン，尿中 ALB，BUN/尿素，又は臨床的に重要な尿の細胞成分（円柱など）の異常で示される腎機能障害の既往又は合併。
   f. 尿路閉塞又は排尿困難の既往。
4. 治験薬投与前 4 週間以内に感染の既往があり，治験の参加に影響すると治験責任（分担）医師が判断した場合，又は悪性疾患（開始時期を問わない）が継続している患者。
5. HBsAg，HCV 抗体又は HIV のいずれかが陽性の患者。
6. スクリーニング期間中又は本治験期間中に乱用リスクが高い薬剤のドーピング検査が陽性の患者。
7. 精神的不安定の既往又は気分障害の治療を受けたことがあり，治験責任（分担）医師又は治験依頼者が治験参加を適切ではないと判断した患者。
8. 過去 2 年以内にアルコール乱用又は薬物乱用の既往がある患者。
9. 過去 60 日以内に献血したことのある患者。

10. 登録前 3 ヵ月以内にモノクローナル抗体を使用した患者。
11. 過去に抗 IL-12/23 p40 抗体（ウステキヌマブ及びブリアキヌマブ）を使用したことのある患者。
12. 現在別の臨床試験に参加しているか，30 日以内に臨床試験に参加していた場合。
13. 治験関係者又はその家族。
14. 臨床的意義のある（救急来院，エピネフリン投与などの介入が必要な）アレルギー反応（食物，医薬品，アトピー性反応，喘息発作，又はリドカインなどの局所麻酔薬）の既往があり，治験参加が適切ではないと治験責任（分担）医師又は治験依頼者が判断した場合
15. 1 日 20 本又は同等量以上の喫煙者。
16. 登録前 1 ヵ月以内に生ワクチンの投与，又は治験期間中に生ワクチンの投与を受ける予定の患者。
17. 過去 4 週間以内に免疫抑制剤（コルチコステロイド，メトトレキサート，アザチオプリン，シクロスポリン）を使用したことのある患者
18. 登録前 1 週間以内に乾癬の局所療法を受けた場合
19. 登録前 4 週間以内に光線療法を受けた場合
20. 登録前に必要なウォッシュアウト期間以降に以下の表に記載した薬剤の投与を受け，治験参加が適切ではないと治験責任（分担）医師又は治験依頼者が判断した場合

禁止される薬剤	登録前のウォッシュアウト期間
光化学療法（PUVA）や免疫抑制剤（例：メトトレキサート，アザチオプリン，プレドニゾン）を含む乾癬の全身療法	4 週間
モノクローナル抗体	3 ヵ月
ウステキヌマブ，ブリアキヌマブ	不可
光線療法	4 週間
乾癬の局所療法	1 週間
一般用医薬品（OTC）の医薬部外品局所軟化剤又は保湿剤	4 時間

治験薬の製造ロット番号：
チルドラキズマブ注射溶液用粉末：50 mg/バイアル
製造ロット番号：[redacted]

対照薬の製造ロット番号：
プラセボ（無菌注射用水）

用法・用量：
Part 1：チルドラキズマブ 0.1，0.5，3，10 mg/kg 又はプラセボの静脈内投与：Day 1，56，84
Part 2：チルドラキズマブ 3，10 mg/kg 又はプラセボの静脈内投与：Day 1，28，56
Part 3：チルドラキズマブ 0.05，0.1 mg/kg 又はプラセボの静脈内投与：Day 1，56，84

投与期間：
Part 1：Day 1，56，84 の 3 回投与
Part 2：Day 1，28，56 の 3 回投与
Part 3：Day 1，56，84 の 3 回投与

評価基準：

薬物動態：

血清中チルドラキズマブ濃度に基づいて，C_{max}，AUC_{last} 及び T_{max} の PK パラメータを解析した。さらに，AUC_{inf}，1～28 日までの AUC_{1-28}，28～56 日までの AUC_{28-56}，56～84 日までの AUC_{56-84}，1～56 日までの AUC_{1-56}，84～112 日の AUC_{84-112}，CL，血清中最小濃度（C_{min}），$t_{1/2}$，Vd/F 及び蓄積比（R）の PK パラメータも求めた。

薬力学：Part 1 及び 3 又は 2 における，チルドラキズマブの最終投与後からそれぞれ 28 日又は 56 日の PASI スコアのベースラインからの変動。総 IL-23 濃度，PASI スコア，医師による静的総合評価（PSGA），カルプロテクチン，ESR，及び IL-22，IL-6，IL-1β，TNFαなどのサイトカイン，皮膚生検，探索的バイオマーカーなどを解析した。

免疫原性：ADA

安全性：安全性評価として，有害事象，臨床検査［血液学的検査（全血算及び分画を含む），生化学検査］，バイタルサイン及び 12 誘導心電図を評価した。

統計手法：

薬物動態：

血清中チルドラキズマブ濃度及び PK パラメータ（C_{max} 及び AUC を含む）を投与量別に要約した。Part 1 及び 3 の結果を併合し，Part 2 は別途解析した。

Part 2 に限り，予備的に単回及び反復投与の用量比例性を一元配置 ANOVA モデルにて解析し，投与量の影響を検討した。高用量と低用量の比の 90%信頼区間を求めた。

有効性（PASI）：有効性主要評価項目は，最終投与から 4 及び 8 週間後（Part 1，2，3 で Week 16）の時点における PASI スコアのベースラインからの変動割合である。Part 1 及び 3 で 0.1 mg/kg を投与した被験者のデータを併合した。Part 1，2，3 でプラセボを投与した被験者のデータを併合し，検出力を高めた。投与スケジュールが異なるため，Part 1 でチルドラキズマブ群に割り付けられた被験者のデータは Part 2 の被験者データとは併合しなかった。Part 1，2，3 では，PASI スコアの変動割合は一元配置 ANOVA モデルを用いて解析し，投与による効果を検討した。各投与群及びチルドラキズマブ群とプラセボ群の差に対して，各投与群及びプラセボ群との差について平均値と 95%信頼区間を求めた。

効果の持続性は，探索的にグラフにて検討した。また，効果消失までの期間を，Week 28 にて PASI スコアをベースラインから 50%以上低下した被験者（PASI 50）を対象に探索的に評価した。効果消失までの期間は，Week 28 の最後からベースラインと比較して PASI スコアが 25%以上悪化した来院日までの期間と定義した。

薬力学：

Part 1，2，3 において，以下のパラメータを投与量別（Part 1 及び 3 で 0.1 mg/kg を投与した被験者データを併合），及び投与日別に併合したプラセボ群のデータに対して要約した。

- PASI スコアのベースラインからの変動及び変動割合
- PSGA 及び乾癬重症度スケール
- ESR，血清総 IL-23（遊離型及び結合型 IL-23）濃度，IL-22，カルプロテクチン，免疫グロブリン及びサイトカイン［IL-1β，TNFα，IL-6 （Part 1 のみで評価）］

また，Part 2 及び 3 で採取された一部の生検の遺伝子発現データはチルドラキズマブ投与前後の乾癬患者の皮膚生検試料を比較し，検定は Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。Part 2 及び 3 で採取された一部の生検の病理組織データは，ベースラインとチルドラキズマブ投与後で比較し，検定は反復測定のある ANOVA とした。Part 2 及び 3 で採取された一部の生検の免疫組織染色（IHC）データは，チルドラキズマブ投与前後の乾癬患者を比較し，検定は対応のない両側 t 検定とした。

免疫原性：ADA の有無は，電気化学発光法（ECL）ベースの ADA スクリーニングアッセイにて評価した。

安全性：

有害事象は投与群，器官分類／器官別大分類及び重症度別に要約した。心電図及び臨床検査値は日時で一覧表に示し，要約統計量でベースラインと比較した。バイタルサインは日時で一覧表に示した。

表 2.7.6.3-2　　治験のフローチャート（Part 1）

	Screening/Baseline		Dosing Period													Follow-up Period[c]						
Visit	**1**	**2**	**3**				**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10d**	**11**	**12d**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**
Day	**-56 to -8**	**-7 to -3**	**1**				**2**	**3**	**7**	**14**	**28**	**42**	**56**	**70**	**84**	**85**	**86**	**91**	**112**	**140**	**168**	**196**
Time (Hours) Relative to Dosing			**0**	**2**	**6**	**12**	**24**	**48**														
Obtain Informed Consent[e]	X																					
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X																				
Randomization			X[f]																			
Medical History	X																					
Height, Elbow Breadth (cm)	X																					
HIV/HBsAg/HCV	X																					
Drug Screen	X																					
TB Skin Test	X																					
Prior Medications	X																					
Pregnancy Test (Serum BHCG)	X																					
Pregnancy Test (Urine BHCG)	X	X									X		X[g]		X[g]				X	X	X	X
Urinalysis	X	X	X[g]																			
Skin Biopsy		X																	X			
Physical Examination	X	X						X		X	X		X		X				X			X
Vital Signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Body Weight (kg)	X	X	X[g]				X	X	X	X	X	X	X[g]	X	X[g]	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory Safety Testing	X	X	X[c,g]				X	X	X	X	X	X	X[c,g]	X	X[c,g]	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X	X	X				X	X	X	X	X		X		X				X			X
IgG, IgM, IgA, IgE Levels		X						X		X	X		X[g]		X[g]				X			X
Treatment Administration SCH 900222 IV			X										X		X							
PASI/PSS/PSGA	X	X	X							X	X		X		X				X			X
ESR	X	X	X[c,g]							X	X		X[g]		X[g]				X			X
Pharmacogenomics (DNA)			X[c]																			
Pharmacogenomics (RNA)			X[c]						X	X			X[c]						X	X	X	X
PK Blood Sample (SCH 900222) (Serum)			X[c]	X	X	X	X	X	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[c,d]	X[b]	X[c,d]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]
Anti-SCH 900222 Antibodies (Serum)			X[c]						X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[c,b]	X[b]	X[c,b]			X	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]
Total IL-23 (Serum)			X[c]	X	X	X	X	X	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[c,d]	X[b]	X[c,d]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]

	Screening/Baseline		Dosing Period													Follow-up Period[c]						
Visit	**1**	**2**	**3**				**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10d**	**11**	**12d**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**
Day	**-56 to -8**	**-7 to -3**	**1**				**2**	**3**	**7**	**14**	**28**	**42**	**56**	**70**	**84**	**85**	**86**	**91**	**112**	**140**	**168**	**196**
Time (Hours) Relative to Dosing			**0**	**2**	**6**	**12**	**24**	**48**														
Biomarker 1, Biomarker 2			X[a,c]					X[a]		X[a]	X[a]		X[a,c]		X[a,c]				X[a]			X[a]
Cytokine sample (Serum)			X[a,c]	X	X	X	X	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]										
AE and Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a: Samples from these time points should be shipped at the same time as PK tildrakizumab, Anti- tildrakizumab, and Total IL-23. Please see the laboratory manual.
b: Visits 6 through 18 should be performed within 3 days of the scheduled day. However, Visits 12, 13, and 14 must occur on 3 consecutive days.
c: Samples to be drawn before administration of tildrakizumab.
d: On Visits 10 and 12 subjects will be confined to the study center for 6 hours post drug administrations and PK samples will be obtained at 0, 2, and 6 hours.
e: Informed consent for pharmacogenomics samples must be obtained before the DNA and RNA. DNA sample for analysis should be obtained pre-study, or as soon as the informed consent is obtained.
f: The randomization number may be assigned between Days -7 and 0.
g: Samples for these time points or observations may be obtained within a 24h window before the time point.

表 2.7.6.3-3　　治験のフローチャート（Part 2）

	Screening/Baseline		Dosing Period[c]									Follow-up Period[c]													
Visit	**1**	**2**	**3**			**4**	**5**	**6**	**7[d]**	**8**	**9[d]**	**10[d]**	**11**	**12[d]**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**
Day	**-56 to -8**	**-7 to -3**	**1**			**2**	**7**	**14**	**28**	**42**	**56**	**57**	**63**	**70**	**84**	**112**	**140**	**168**	**196**	**224**	**252**	**280**	**308**	**336**	**364**
Time (Hours) Relative to Dosing			**0**	**2**	**6**	**24**																			
Obtain Informed Consent[e]	X																								
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X																							
Randomization			X[f]																						
Medical History	X																								
Height, Elbow Breadth (cm)	X																								
HIV/HBsAg/HCV	X																								
TB Skin Test	X																								
Drug Screen	X																								
Prior Medications	X																								
Pregnancy Test (Serum BHCG)	X																								
Pregnancy Test (Urine BHCG)	X	X							X[g]		X[g]				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinalysis	X	X	X[g]																						
Skin Biopsy		X											X[h]		X[h]										
Physical Examination	X	X											X			X			X			X			X
Vital Signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Body Weight (kg)	X	X	X[g]			X	X	X	X[g]	X	X[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X
Laboratory Safety Testing	X	X	X[c,g]			X	X	X	X[c,g]	X	X[c,g]	X	X	X	X	X	X	X	X			X			X
ECG	X	X	X			X		X	X		X		X			X			X			X			X
IgG, IgM, IgA, IgE Levels		X				X		X	X[c,g]		X[c,g]		X			X			X						X
Treatment Administration SCH 900222 IV			X						X		X														
PASI/PSS/PSGA	X	X	X					X	X		X		X			X			X	X	X	X	X	X	X
ESR	X	X	X[c,g]					X	X[c,g]		X[c,g]		X			X			X						X
Pharmacogenomics (DNA)			X[c]																						
Pharmacogenomics (RNA)			X[c]					X	X[c]		X[c]					X	X	X	X						
PK Blood Sample (SCH 900222) (Serum)			X	X	X	X	X[b]	X[b]	X[b,d]	X[b]	X[c,d]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]		X[b]		X[b]		X[b]
Anti-SCH 900222 Antibodies (Serum)			X[c]				X[b]	X[b]	X[b,c]	X[b]	X[b,c]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]						X[b]
Total IL-23 (Serum)			X[c]	X	X	X	X[b]	X[b]	X[bcd]	X[b]	X[bcd]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]		X[b]		X[b]		X[b]
Biomarker 1, Biomarker 2			X[a,c]					X[a]	X[a,c]				X[a]			X[a]			X[a]		X[b]		X[b]		

	Screening/Baseline		Dosing Period[c]									Follow-up Period[c]													
Visit	**1**	**2**	**3**			**4**	**5**	**6**	**7[d]**	**8**	**9[d]**	**10[d]**	**11**	**12[d]**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**
Day	**-56 to -8**	**-7 to -3**	**1**			**2**	**7**	**14**	**28**	**42**	**56**	**57**	**63**	**70**	**84**	**112**	**140**	**168**	**196**	**224**	**252**	**280**	**308**	**336**	**364**
Time (Hours) Relative to Dosing			**0**	**2**	**6**	**24**																			
AE and Concomitant Medications	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	

a. Samples from these time points should be shipped at the same time as PK tildrakizumab, Anti- tildrakizumab, and Total IL-23. Please see the laboratory manual
b. Visits 5 through 17 should be performed within 3 days of the scheduled day. However, visit 10 must occur 1 day after visit 9. Visits 18 through 23 should be performed within 7 days of the scheduled day.
c. Samples to be drawn before administration of tildrakizumab.
d. On Visits 7 and 9 subjects will be confined to the study center for 6 hours post drug administrations and PK samples will be obtained at 0, 2, and 6 hours.
e. Informed consent for pharmacogenomics samples must be obtained before the DNA and RNA. DNA sample for analysis should be obtained pre-study, or as soon as the informed consent is obtained.
f. The randomization number may be assigned between Days -7 and 0.
g. Samples for these time points or observations may be obtained within a 24h window before dosing.
h. Skin Biopsies taken on Day 63 or 84

表 2.7.6.3-4　　治験のフローチャート（Part 3）

	Screening/Baseline		Dosing Period[c]													Follow-up Period[c]												
Visit	**1**	**2**	**3**				**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10[d]**	**11**	**12[d]**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**
Day	**-56 to -8**	**-7 to -3**	**1**				**2**	**3**	**7**	**14**	**28**	**42**	**56**	**70**	**84**	**85**	**86**	**91**	**112**	**140**	**168**	**196**	**224**	**252**	**280**	**308**	**336**	**364**
Time (Hours) Relative to Dosing			**0**	**2**	**6**	**12**	**24**	**48**																				
Obtain Informed Consent[e]	X																											
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X																										
Randomization			X[f]																									
Medical History	X																											
Height, Elbow Breadth (cm)	X																											
HIV/HBsAg/HCV	X																											
Drug Screen	X																											
TB Skin Test	X																											
Prior Medications	X																											
Pregnancy Test (Serum BHCG)	X																											
Pregnancy Test (Urine BHCG)	X	X									X		X[g]		X[g]				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinalysis	X	X	X[g]																									
Skin Biopsy		X																	X									
Physical Examination	X	X						X		X	X		X		X				X						X			X
Vital Signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Body Weight (kg)	X	X	X[g]				X	X	X	X	X	X	X[g]	X	X[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory Safety Testing	X	X	X[c,g]				X	X	X	X	X	X	X[c,g]	X	X[c,g]	X	X	X	X	X	X	X			X			X
ECG	X	X	X							X	X		X		X				X			X			X			X
IgG, IgM, IgA, IgE Levels		X								X	X		X[g]		X[g]				X			X						X
Treatment Administration SCH 900222 IV			X										X		X													
PASI/PSS/PSGA	X	X	X							X	X		X		X				X			X	X	X	X	X	X	X
ESR	X	X	X[c,g]							X	X		X[g]		X[g]				X			X						X
Pharmacogenomics (DNA)			X[c]																									
Pharmacogenomics (RNA)			X[c]						X	X			X[c]						X	X	X	X		X		X		X
PK Blood Sample (SCH 900222) (Serum)			X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[c,d]	X	X[c,d]	X	X	X	X	X	X	X		X		X		X
Anti-SCH 900222 Antibodies (Serum)			X[c]						X	X	X	X	X[c]	X	X[c]			X	X	X	X	X						X

	Screening/Baseline		Dosing Period[c]													Follow-up Period[c]												
Visit	**1**	**2**	**3**				**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10[d]**	**11**	**12[d]**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**
Day	**-56 to -8**	**-7 to -3**	**1**				**2**	**3**	**7**	**14**	**28**	**42**	**56**	**70**	**84**	**85**	**86**	**91**	**112**	**140**	**168**	**196**	**224**	**252**	**280**	**308**	**336**	**364**
Time (Hours) Relative to Dosing			**0**	**2**	**6**	**12**	**24**	**48**																				
Total IL-23 (Serum)			X[c]																					X		X		X
Biomarker 1, Biomarker 2			X[c]																			X		X		X		X
AE and Concomitant Medications	X	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a. Samples from these time points should be shipped at the same time as tildrakizumab PK, Anti-tildrakizumab, and Total IL-23. Please see the laboratory manual.
b. Visits 6 through 17 should be performed within 3 days of the scheduled day. However, Visits 12, 13, and 14 must occur on 3 consecutive days. Visits 18 through 25 should be performed within 7 days of the scheduled day.
c. Samples to be drawn before administration of tildrakizumab.
d. On Visits 10 and 12 subjects will be confined to the study center for 6 hours post drug administrations and PK samples will be obtained at 0, 2, and 6 hours.
e. Informed consent for pharmacogenomics samples must be obtained before the DNA and RNA. DNA sample for analysis should be obtained pre-study, or as soon as the informed consent is obtained.
f. The randomization number may be assigned between Days -7 and 0.
g. Samples for these time points or observations may be obtained within a 24h window before the time point

2.7.6.3.2　被験者の内訳

被験者の内訳を Part 毎に表 2.7.6.3-5～表 2.7.6.3-7 に示した。合計で 77 例の中等症から重症の乾癬患者を本治験に組み入れた。Part 1 は 25 例（チルドラキズマブ群 19 例，プラセボ群 6 例），Part 2 は 40 例（チルドラキズマブ 3 又は 10 mg/kg mg 群 29 例，プラセボ群 11 例），Part 3 は 12 例（チルドラキズマブ 0.05 又は 0.1 mg/kg 群 9 例，プラセボ群 3 例）を組み入れた。

無作為化された 77 例のうち，Part 1 でチルドラキズマブ 3 mg/kg 群に割り付けられた 1 例は治験中止前に治験薬を投与しなかった（3 mg/kg 群，Part 1）。当該被験者を含めて，12 例が早期に治験を中止し，内訳は 7 例が治験の継続を希望せず，3 例が追跡不能，2 例が有害事象を理由に治験を中止し，そのうち 1 例は SAE であった（10 mg/kg 群）。

表 2.7.6.3-5　被験者の内訳（Part 1）

Disposition of Subjects	Number of Subjects (%)					
	Tildrakizumab					Placebo
	0.1 mg/kg	0.5 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	All	
Randomized	3	3	7	6	19	6
Received Assigned Treatment	3 (100)	3 (100)	6 (86)	6 (100)	18 (95)	6 (100)
Completed Treatment Phase	3 (100)	3 (100)	6 (86)	5 (83)	17 (89)	5 (83)
Discontinued Treatment Phase	0	0	1 (14)	1 (17)	2 (11)	1 (17)
Adverse event	0	0	0	1 (17)	1 (5)	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	1 (17)
Withdrawal of Consent	0	0	1 (14)	0	1 (5)	0

[Source: 5.3.3.2: p001-a: Section 16.2.4.1]

表 2.7.6.3-6　被験者の内訳（Part 2）

Disposition of Subjects	Number of Subjects (%)			
	Tildrakizumab			Placebo
	3 mg/kg	10 mg/kg	All	
Randomized	15	14	29	11
Received Assigned Treatment	15 (100)	14 (100)	29 (100)	11 (100)
Completed Treatment Phase	14 (93)	14 (100)	28 (97)	8 (73)
Discontinued Treatment Phase	1 (7)	0	1 (3)	3 (27)
Adverse event	0	0	0	1 (9)
Lost to follow-up	0	0	0	0
Withdrawal of Consent	1 (7)	0	1 (3)	2 (18)

[Source: 5.3.3.2: p001-a: Section 16.2.4.1]

表 2.7.6.3-7　被験者の内訳（Part 3 及び全体）

Disposition of Subjects	Number of Subjects (%)					
	Tildrakizumab			Placebo	Tildrakiz-umab All	Placebo All
	0.05 mg/kg	0.1 mg/kg	All			
Randomized	6	3	9	3	57	20
Received Assigned Treatment	6 (100)	3 (100)	9 (100)	3 (100)	56 (98)	20
Completed Treatment Phase	5 (83)	1 (33)	6 (67)	1 (33)	51 (89)	14 (70)
Discontinued Treatment Phase	1 (17)	2 (67)	3 (33)	2 (67)	6 (12)	6 (30)
Adverse event	0	0	0	0	1 (2)	1 (5)
Lost to follow-up	0	2 (67)	2 (22)	0	2 (4)	1 (5)
Withdrawal of Consent	1 (17)	0	1 (11)	2 (67)	3 (5)	4 (20)

[Source: 5.3.3.2: p001-a: Section 16.2.4.1]

全体で，チルドラキズマブ群 6 例（7%）が無作為化後に治験を中止した。最も多かった中止理由は同意撤回であった。また，プラセボ群 6 例（30%）が無作為化後に治験を中止した。最も多かった中止理由は同意撤回であった。2 例（Part 1 の 10 mg/kg 群，Part 2 のプラセボ群）が有害事象のため治験を中止した（それぞれ痙攣及び関節痛／乾癬）。

2.7.6.3.3　解析データセット

PK 解析には治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者を含めた。5 例（被験者[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，及び[redacted]）において PK データが不十分であったため，これらの被験者については PK パラメータの一部のみを計算した。Part 2 で 10 mg/kg 群に割り付けた被験者のうち 3 例（被験者[redacted]，[redacted]，及び[redacted]）が実際にはチルドラキズマブ 5 mg/kg の投与を受けた。これらの被験者は PK 解析では 5 mg/kg 群として報告された。

無作為化され，投与した全被験者を PASI スコアの解析に採用した。無作為化されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。

2.7.6.3.4　人口統計学的特性とその他のベースライン特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-8～表 2.7.6.3-10 に要約した。

表 2.7.6.3-8　人口統計学的特性（Part 1）

		0.1 mg/kg (n=3)	0.5 mg (n=3)	3 mg/kg (n=7)	10 mg/kg (n=6)
Sex n (%)	Female	1 (33)	1 (33)	0	2 (33)
	Male	2 (67)	2 (67)	7 (100)	4 (67)
Race n (%)	White	3 (100)	2 (67)	5 (71)	4 (67)
	Non-white	0	1 (33)	2 (29)	0
	American Indian or Alaskan Native	0	1	1 (14)	0
	Asian	0	0	1 (14)	0
	Black or African American	0	0	0	2 (33)
Ethnicity n (%)	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Non-Hispanic or Latino	3 (100)	3 (100)	7 (100)	6 (100)
Age	Mean (SD)	57.7 (4.0)	47.3 (11.9)	52.7 (6.2)	46.2 (11.1)
	Range	54–62	34–57	42–61	32–65
Weight (kg)	Mean (SD)	105.8 (26.4)	107.6 (24.6)	90.3 (11.0)	94.3 (25.9)
	Range	85.8–135.7	82.0–131.0	76.7–103.2	71.4–139.5
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	31.4 (5.4)	36.2 (5.2)	30.2 (3.5)	31.2 (7.9)
	Range	25.6–36.4	31.6–41.9	25.8–35.3	23.9–42.1
PASI score	Mean (SD)	19.7 (7.2)	18.5 (3.8)	19.8 (3.4)	26.2 (10.8)
	Range	14.4–27.8	15.8–22.8	15.2–25.3	12.9–38.2

[Source: 5.3.3.2: p001-a: Section 16.2.4.1]

表 2.7.6.3-9　人口統計学的特性（Part 2）

		Tildrakizumab	
		3 mg/kg (n=15)	10 mg/kg (n=14)
Sex n (%)	Female	5 (33)	1 (7)
	Male	10 (67)	13 (93)
Race n (%)	White	15 (100)	13 (93)
	Non-white	0	1 (7)
	Asian	0	1 (7)
Ethnicity n (%)	Hispanic or Latino	1 (7)	3 (21)
	Non-Hispanic or Latino	14 (93)	11 (79)
Age	Mean (SD)	49.3 (11.7)	46.0 (14.4)
	Range	22–63	22–64
Weight (kg)	Mean (SD)	96.5 (10.9)	95.7 (20.5)
	Range	79.5–114.7	68.0–145.2
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	33.6 (6.7)	31.0 (5.9)
	Range	26.2–48.7	21.2–43.8
PASI score	Mean (SD)	22.5 (7.1)	18.7 (5.5)

		Tildrakizumab	
		3 mg/kg (n=15)	10 mg/kg (n=14)
	Range	12.3–36.1	13.4–31.1

[Source: 5.3.3.2: p001-a: Section 16.2.4.1]

表 2.7.6.3-10　人口統計学的特性（Part 3 及び全体）

		Tildrakizumab		Placebo All (n=20)	Total (n=77)
		0.05 mg/kg (n=6)	0.1 mg/kg (n=3)		
Sex N (%)	Female	2 (33)	0	4 (20)	16 (21)
	Male	4 (67)	3 (100)	16 (80)	61 (79)
Race n (%)	White	5 (83)	3(100)	19 (95)	69 (90)
	Non-white	0	0	1 (5)	8 (10)
	American Indian or Alaskan Native	0	0	0	2 (3)
	Asian	1 (17)	0	0	3 (4)
	Black or African American	0	0	1 (5)	3 (4)
Ethnicity n (%)	Hispanic or Latino	2 (33)	1 (33)	0	7 (9)
	Non-Hispanic or Latino	4 (67)	2 (67)	20 (100)	70 (91)
Age	Mean (SD)	45.0 (9.1)	38.7 (7.5)	45.5 (11.6)	47.3 (11.4)
	Range	33–55	31–46	25–61	22 - 65
Weight (kg)	Mean (SD)	96.9 (20.4)	85.9 (19.7)	102.5 (25.5)	97.67 (20.23)
	Range	61.4–121.8	64.1–102.3	71.0–156.1	61.4 - 156.1
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	32.0 (7.1)	27.1 (5.1)	33.1 (7.6)	32.09 (6.53)
	Range	21.1–43.3	22.2–32.3	21.0–47.2	20.5-47.9
PASI score	Mean (SD)	17.4 (6.3)	27.1 (8.0)	20.7 (10.7)	-
	Range	12.1–28.5	20.4–36.0	11.2–48.3	-

[Source: 5.3.3.2: p001-a: Section 16.2.4.1]

年齢 22～65 歳（平均 47.3 歳）の 77 例（男性：61 例，女性：16 例）が無作為化された。これらの被験者のうち，69 例（90%）が白人，2 例（3%）がアメリカンインディアン又はアラスカネイティブ，3 例（4%）がアジア系，3 例（4%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。ベースラインの PASI スコアは，各用量群及びプラセボ群で 11.2～48.3 であった。

2.7.6.3.5　薬物動態と薬力学の結果

2.7.6.3.5.1　血清中チルドラキズマブ濃度推移

本治験では乾癬患者にチルドラキズマブを 0.05～10 mg/kg の範囲で静脈内投与し，PK データを評価した。Part 1 及び 3 では Day 1，56，84 に治験薬を投与した。Part 1 及び 3 の 0.1 mg/kg 群の被験者データを併合解析した。Part 2 では Day 1，28，56 に治験薬を投与した。表 2.7.6.3-11 に示す各時点で血液を採取した。

Part 2 では 10 mg/kg 群に割り付けられた被験者のうち 3 例（被験者[redacted]，[redacted]，及び[redacted]）が，間違って実際には 5 mg/kg の投与を受けた。これらの被験者は，PK 解析では 5 mg/kg 群として扱った。

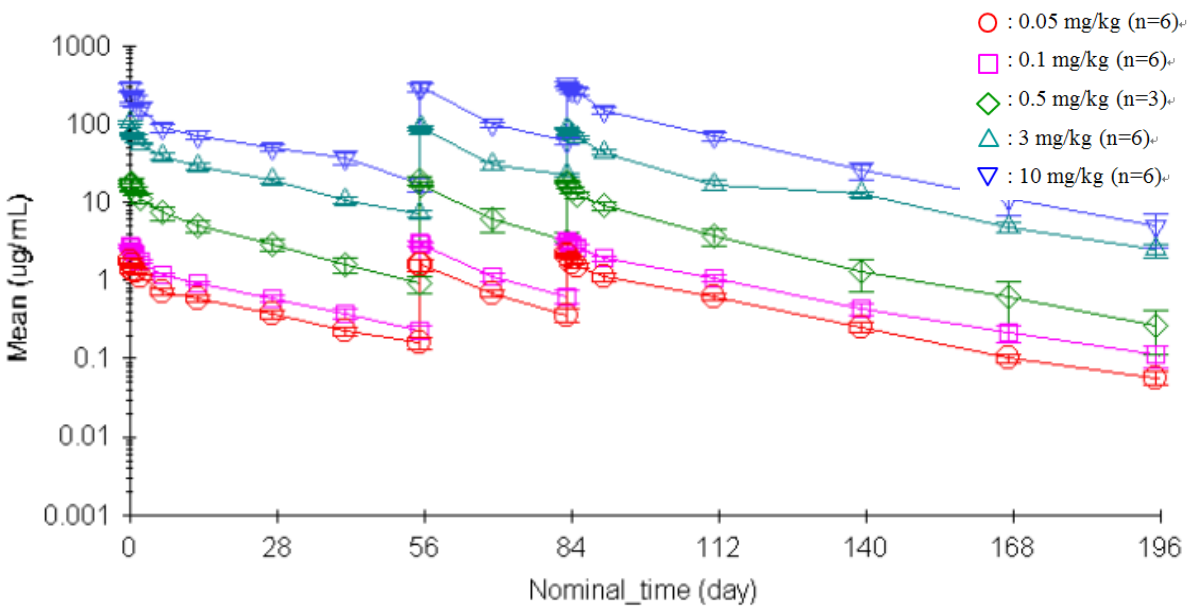
表 2.7.6.3-11　薬物動態試料の採取時点

	Dosing Date	Time-points for PK Sampling
Part 1 and 3	1st Dose: Day 1	Predose, 2, 6 and 12 hours post-dose on Day 1 Day 2, 3, 7, 14 and 28 and 42
	2nd Dose: Day 56	Predose, 2 and 6 hours post-dose on Day 56 Day 70
	3rd Dose: Day 84	Predose, 2 and 6 hours post-dose on Day 84 Day 85, 86, 91, 112, 140, 168, 196, 252*, 308* and 364*
Part 2	1st Dose: Day 1	Predose, 2 and 6 hours post-dose on Day 1 Day 2, 7 and 14
	2nd Dose: Day 28	Predose, 2 and 6 hours post-dose on Day 28 Day 42
	3rd Dose: Day 56	Predose, 2 and 6 hours post-dose on Day 56 Day 57, 63, 70, 84, 112, 140, 168, 196, 252, 308 and 364

*days 252, 308 and 364 are applicable for part 3 only

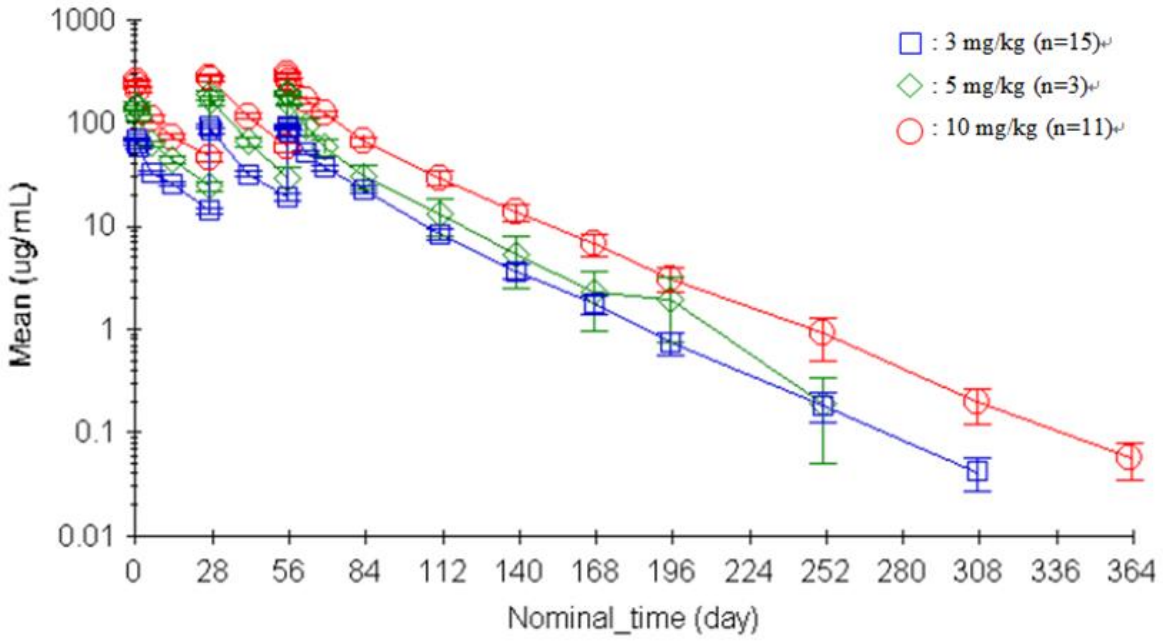
平均血清中濃度-時間曲線を，図 2.7.6.3-1（Part 1 及び 3）及び図 2.7.6.3-2（Part 2）に示した。乾癬患者に 0.05～10 mg/kg のチルドラキズマブを投与した後の PK パラメータを表 2.7.6.3-12（Part 1 及び 3）及び表 2.7.6.3-13（Part 2）に要約した。C_{max} 及び AUC に基づく蓄積比を表 2.7.6.3-14 に示した。

図 2.7.6.3-1　乾癬患者への静脈内投与後の平均血清中チルドラキズマブ濃度-時間プロファイル（SE）（Part 1 及び 3）



[Source: 5.3.3.2: p001: Section 11.1.3 Figure 2]

図 2.7.6.3-2　乾癬患者への静脈内投与後の平均　血清中チルドラキズマブ濃度時間プロファイル（SE）（Part 2）



[Source: 5.3.3.2: p001: Section 11.1.3 Figure 3]

表 2.7.6.3-12　チルドラキズマブ反復静脈内投与後の薬物動態学的パラメータ（Part 1 及び 3）

Dose (mg/kg)	Day	Mean (CV%)					
		C_{max} (µg/mL)	T_{max}[a] (hrs)	AUC[b] (day*µg/mL)	CL (mL/day/kg)	V_z (mL/kg)	$t_{1/2}$ (day)
0.05 (n=6)	Day 1	1.77 (20)	2.02(2.00-6.00)	24.6 (23)	1.57 (14)[e]	58.3 (17)[e]	26.0 (19)[e]
	Day 56	1.88 (19)[d]	4.00(2.00-6.22)[d]	22.9 (19)[d]			
	Day 84	2.19 (7.8)[e]	2.10(2.00-6.13)[e]	28.4 (14)[e]			
0.1 (n=6)	Day 1	2.81 (13)	2.00(2.00-6.00)	39.3 (14)	1.86 (17)[e]	71.0 (17)[e]	26.9 (21)[e]
	Day 56	3.02 (21)	2.00(2.00-6.00)	38.3 (27)			
	Day 84	3.30 (18)	4.00(2.00-24.0)	46.6 (15)			
0.5 (n=3)	Day 1	18.6 (22)	2.00(2.00-6.00)	207 (27)	2.15 (30)	59.8 (17)	20.2 (26)
	Day 56	18.9 (17)	2.00(2.00-2.00)	220 (33)			
	Day 84	18.5 (11)	2.00(2.00-2.03)	207 (22)			
3 (n=6)	Day 1	104 (14)	2.00(2.00-2.02)	1220 (14)	2.11 (11)	68.8 (14)	22.9 (19)
	Day 56	90.6 (9.8)	6.00(6.00-6.02)	1100 (11)			
	Day 84	88.1 (5.7)	2.00(2.00-2.07)	1140 (7.9)			
10 (n=6)	Day 1	299 (29)	2.00(2.00-6.00)	3190 (19)[e]	2.22 (12)[c]	75.8 (14)[c]	22.2 (26)[d]
	Day 56	306 (28)	2.00(2.00-6.00)	3480 (9.5)[e]			
	Day 84	343 (15)[e]	2.00(2.00-48.0)[e]	3810 (16)[e]			

a. Median for T_{max} and range
b. * AUC_{1-56}, AUC_{56-84} and AUC_{84-112} for Day 1, Day 56 and Day 84, respectively
c. n=3
d. n=4
e. n=5

[Source: 5.3.3.2: p001: Section 11.1.3 Table 11, 13, and 15]

表 2.7.6.3-13　チルドラキズマブ反復静脈内投与後の薬物動態学的パラメータ（Part 2）

Dose (mg/kg)	Day	Mean (CV%)					
		Cmax (µg/mL)	T_{max}[a] (hrs)	AUC[b] (day*µg/mL)	CL (mL/day/kg)	V_z (mL/kg)	$t_{1/2}$ (day)
3 (n=15)	Day 1	70.4 (15)	2.02(2.00-24.1)	770 (14)	2.41 (18)[c]	83.6 (14)[c]	24.6 (19)[c]
	Day 28	92.4 (17)	2.00(2.00-6.00)	1100 (18)			
	Day 56	94.2 (16)	2.00(1.98-25.0)	1180 (17)			
5 (n=3)	Day 1	148 (12)	2.05(2.00-6.00)	1500 (7.6)	1.83[d]	70.8[d]	26.8[d]
	Day 28	187 (18)	2.00(2.00-2.00)	2060 (13)			
	Day 56	194 (8.7)	2.00(2.00-6.17)	1980 (27)			
10 (n=11)	Day 1	252 (19)	2.00(2.00-6.08)	2570 (21)	2.50 (22)	91.6 (15)	26.2 (20)
	Day 28	281 (23)	2.00(1.98-6.08)	3670 (20)			
	Day 56	297 (22)	2.00(2.00-6.00)	3870 (22)			

a. Median for T_{max} and range
b. * AUC_{1-28}, AUC_{28-56} and AUC_{56-84} for Day 1, Day 28 and Day 56, respectively
c. n=13
d. n=1

[Source: 5.3.3.2: p001: Section 11.1.3 Table 12, 14, and 16]

表 2.7.6.3-14　乾癬患者に 0.05～10 mg/kg 3 回静脈内投与後のチルドラキズマブの蓄積比

	Dose (mg/kg)	Mean Accumulation Ratio (CV%)			
		C_{max}		AUC	
		Day 56/Day 1	Day 84/Day 56	$AUC_{56\text{-}84}/AUC_{1\text{-}28}$ Day 56/Day 1	$AUC_{84\text{-}112}/AUC_{56\text{-}84}$ Day 84/Day 56
Part 1/3	0.05	1.12 (17)[a]	1.24 (28)[a]	1.33 (15)[a]	1.28 (19)[a]
	0.1	1.07 (13)	1.11 (15)	1.33 (19)	1.26 (20)
	0.5	1.04 (20)	0.993 (16)	1.36 (10)	0.964 (13)
	3	0.883 (13)	0.982 (14)	1.24 (6.3)	1.04 (11)
	10	1.04 (15)	1.12 (32)[c]	1.57 (17)[b]	1.13 (19)[c]
		Day 28/Day 1	Day 56/Day 28	$AUC_{28\text{-}56}/AUC_{1\text{-}28}$ Day 28/Day 1	$AUC_{56\text{-}84}/AUC_{28\text{-}56}$ Day 56/Day 28
Part 2	3	1.32 (14)	1.04 (18)	1.44 (12)	1.08 (11)
	5	1.26 (7.5)	1.05 (9.9)	1.36 (5.1)	0.959 (21)
	10	1.12 (17)	1.06 (7.7)	1.45 (17)	1.05 (9.9)

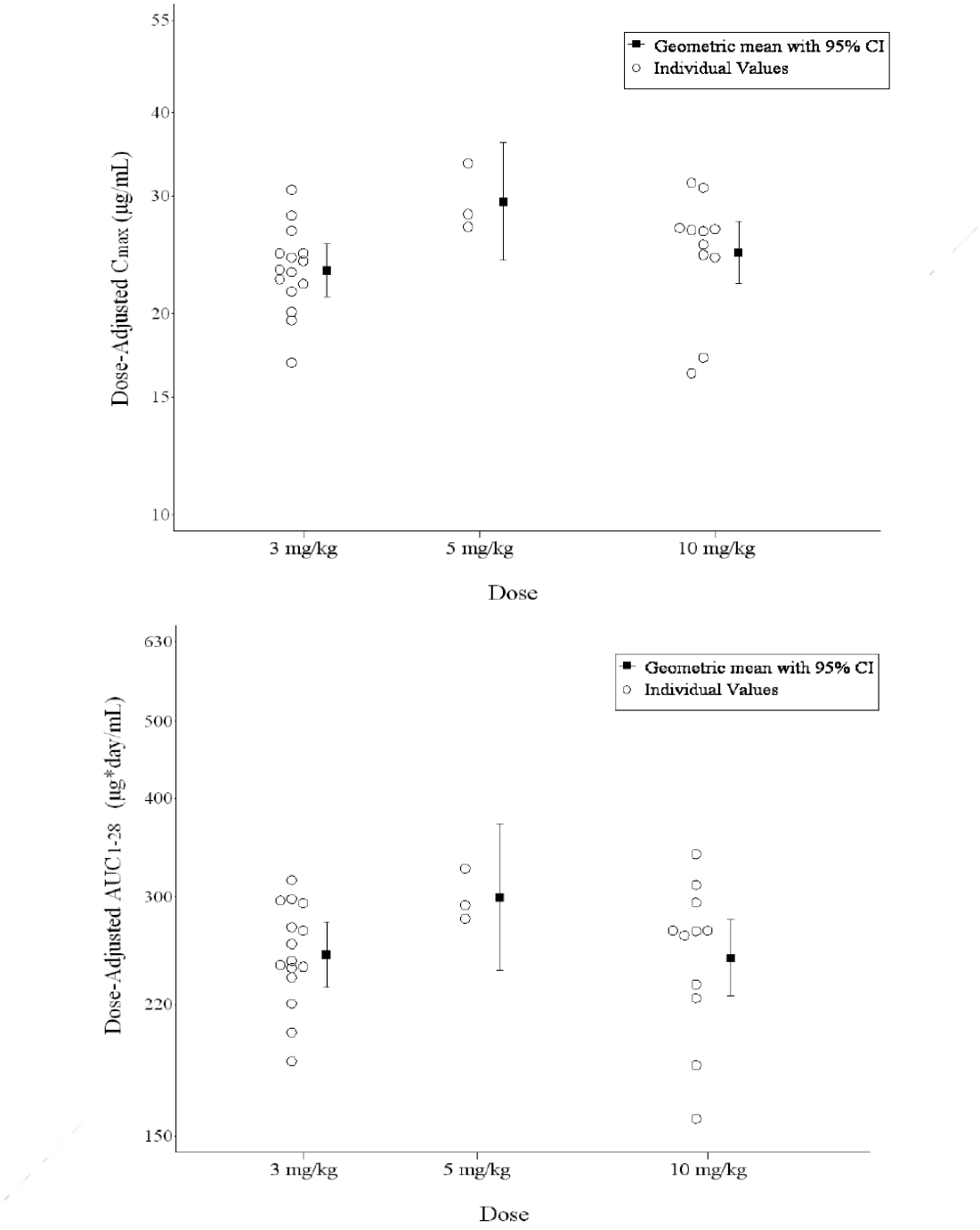
a. n=4
b. n=5
c. n=5
[Source: 5.3.3.2: p001: Section 11.1.3 Table 17 and 18]

チルドラキズマブの PK パラメータは他の IgG1 mAb で通常みられるものと同様であり，CL は緩徐，Vd は小さく，$t_{1/2}$ は長かった。平均 CL は，1.57～2.50 mL/day/kg の範囲で，3 回目投与後の平均 $t_{1/2}$ は，20.2～26.9 日であった。平均 Vd は 58.3～91.6 mL/kg であった。CL，Vd 及び $t_{1/2}$ に用量依存傾向はみられなかった。

Part 1 及び 3 の蓄積比の解釈に関しては，投与スケジュールが等間隔ではない（Day 1，56，84 に投与）ため注意が必要である。Part 2 に関しては，1 回目及び 2 回目投与の平均蓄積比が C_{max} 及び AUC で 1 より大きかった。2 回目投与と 3 回目投与間の平均蓄積比が C_{max} 及び AUC で 1 に近く，2 回目投与後に定常状態に達したことが示唆された。

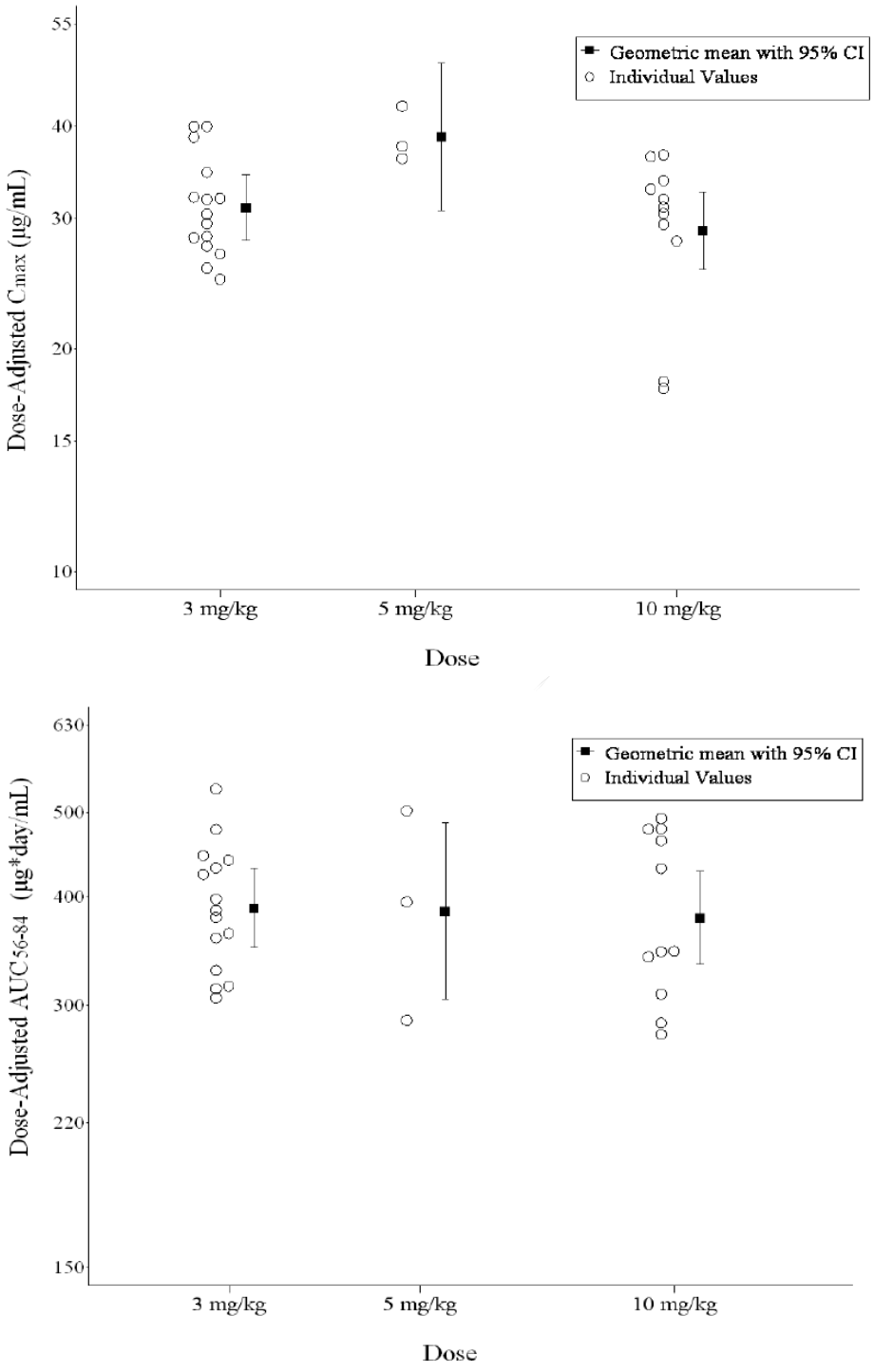
Part 2 では，用量で正規化した曝露量の用量比例性を一元配置 ANOVA で解析した。1 回目及び 3 回目投与後の用量で正規化した C_{max} 及び AUC を，図 2.7.6.3-3 及び図 2.7.6.3-4 に示した。各投与量間の幾何平均比の点推定及び 90%信頼区間を表 2.7.6.3-15 に示した。

図 2.7.6.3-3　投与量で正規化した C_{max} 及び AUC（Part 2，Day 1）



[Source: 5.3.3.2: p001: Section 11.1.3 Figure 8 (upper), Figure 6 (bottom)]

図 2.7.6.3-4　投与量で正規化した C_{max} 及び AUC（Part 2，Day 56）



[Source: 5.3.3.2 p001: Section 11.1.3 Figure 9 (upper), Figure 7 (bottom)]

表 2.7.6.3-15　用量比例性の解析（Part 2）

Dose (mg/kg)	Geometric Mean*		Comparison	C_{max}		AUC	
	C_{max} (µg/mL)	AUC** (µg*day/mL)		Point Estimate	90% CI	Point Estimate	90% CI
Day 1							
3 (n=15)	23.25	254.16	5 mg/kg/3 mg/kg	1.27	1.05, 1.53	1.18	0.97, 1.43
5 (n=3)	29.47	300.06	10 mg/kg/5 mg/kg	0.84	0.69, 1.02	0.84	0.69, 1.02
10 (n=11)	24.72	251.83	10 mg/kg/3 mg/kg	1.06	0.95, 1.19	0.99	0.88, 1.12
Day 56							
3 (n=15)	31.05	388.70	5 mg/kg/3 mg/kg	1.25	1.01, 1.54	0.99	0.80, 1.23
5 (n=3)	38.71	385.43	10 mg/kg/5 mg/kg	0.75	0.60, 0.93	0.98	0.79, 1.22
10 (n=11)	28.93	378.56	10 mg/kg/3 mg/kg	0.93	0.82, 1.06	0.97	0.85, 1.11

* Back-transformed from log scale
** $AUC_{1\text{-}28}$ for Day 1, $AUC_{56\text{-}84}$ for Day 56
[Source: 5.3.3.2 p001: Section 11.1.3 Table 19 and 20]

チルドラキズマブを 3，5，10 mg/kg の用量で静脈内投与後（1 回目及び 3 回目）に投与量で正規化した AUC に統計的な有意差はなかった。C_{max} は，3 mg/kg 及び 10 mg/kg で投与量に比例したが，3 mg/kg 及び 5 mg/kg，並びに 5 mg/kg 及び 10 mg/kg 間で用量比例性はなかった。これは，5 mg/kg 群の被験者数が限定的であったためと考えられる。

2.7.6.3.5.2　抗チルドラキズマブ抗体

ADA の有無は，ECL ベースの ADA スクリーニングアッセイで評価した。スクリーニングアッセイで陽性であった試料［検出限界値（LLOD）5 ng/mL を超える反応］は，チルドラキズマブと競合的阻害状態にある。ADA 陽性シグナルがチルドラキズマブの添加で消失した場合（検証的アッセイ），試料は ADA 陽性と判断した。ADA スクリーニング及び検証的アッセイの両方で陽性の試料は NAb を測定し，ADA がチルドラキズマブの標的に対する結合を阻害するか検討した（ヒト IL-23）。

チルドラキズマブを投与した 56 例の被験者のうち，51 例の投与前試料が ADA 陰性であった。この 51 例のうち 9 例（18%）で，投与後に ADA が 1 回以上陽性となった [表 2.7.6.3-16]。この 9 例のうち，Part 2 の 2 例において NAb が陽性であった。5 例の投与前試料が ADA 陽性であった。この 5 例のうち 2 例（18%）は投与後に ADA が 1 回以上陽性を維持したが，NAb 陰性であった。

表 2.7.6.3-16　抗チルドラキズマブ抗体がチルドラキズマブ投与後に陽転した被験者におけるスクリーニングアッセイ，検証的アッセイ，中和抗体検査結果

Study part	Dose (mg/kg)	Subject	Actual_PK time (day)	Screening assay (ng/mL)	Confirmation assay	Neutralizing assay
1	3	[redacted]	195	57.5	Positive	Negative
	10	[redacted]	53	Positive	Positive	Negative
			195	Positive	Positive	Negative
		[redacted]	139	Positive	Positive	Negative
			167	102	Positive	Negative
			195	126	Positive	Negative
2	3	[redacted]	142	Positive	Positive	Negative
			169	Positive	Positive	Negative
			196	73.1	Positive	Negative

Study part	Dose (mg/kg)	Subject	Actual_PK time (day)	Screening assay (ng/mL)	Confirmation assay	Neutralizing assay
		[redacted]	112	Positive	Positive	Negative
			140	58.5	Positive	Negative
			168	119	Positive	Negative
			196	283	Positive	Positive
	5	[redacted]	114	357	Positive	Negative
			143	2730	Positive	Positive
			170	8380	Positive	Positive
			197	6730	Positive	Positive
			368	1010	Positive	Positive
		[redacted]	365	68.8	Positive	Negative
	10	[redacted]	196	Positive	Positive	Negative
3	0.10	[redacted]	9	Positive	Positive	Negative

Note: The LLOD and LLOQ of the ADA screening assay in human serum is 5 ng/mL and 49.4 ng/mL
[Source: 5.3.3.2: p001: Section 11.2 Table 21]

ADA 分析結果の概要を表 2.7.6.3-17 に示した。

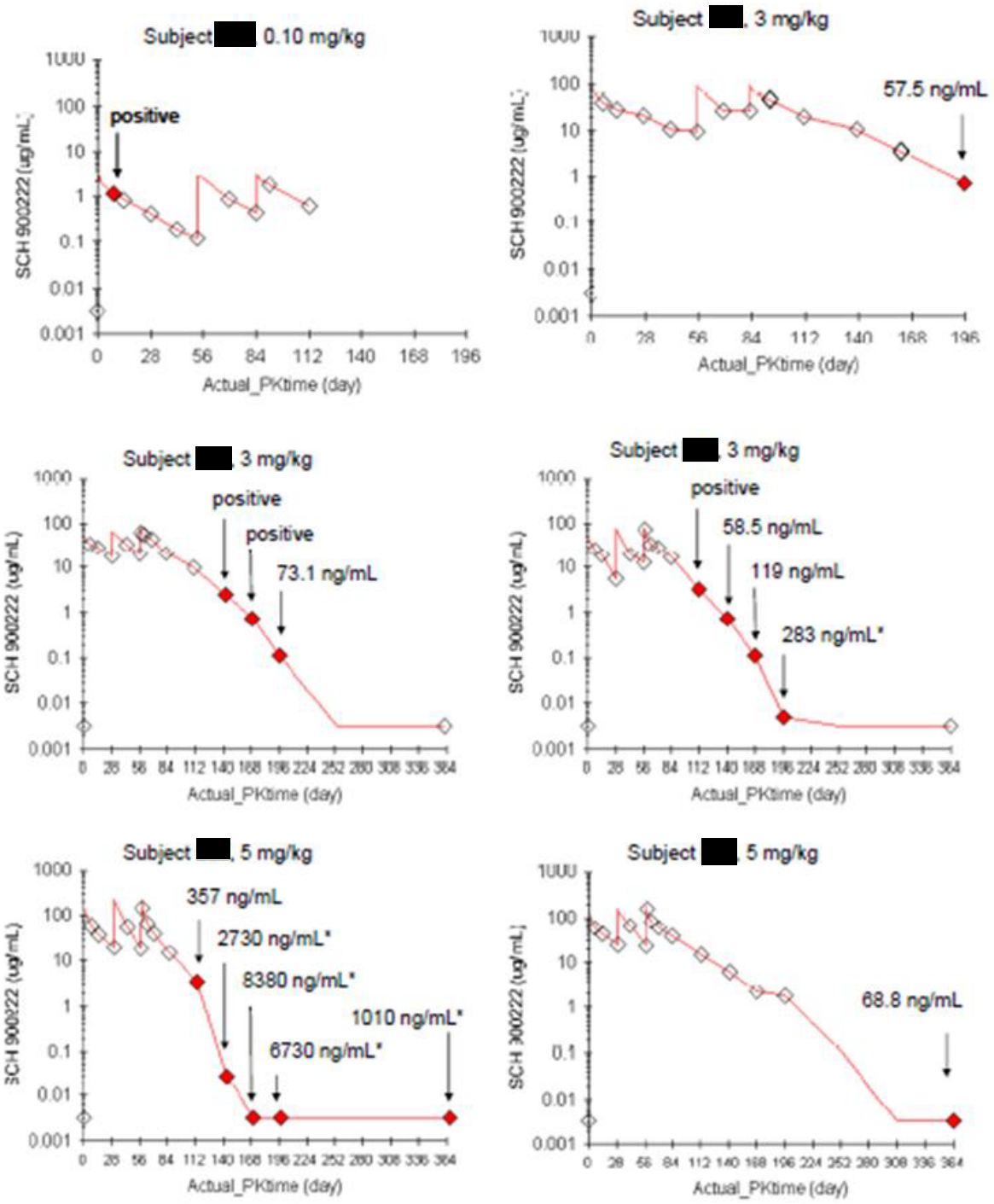
表 2.7.6.3-17　　ADA 分析結果の概要

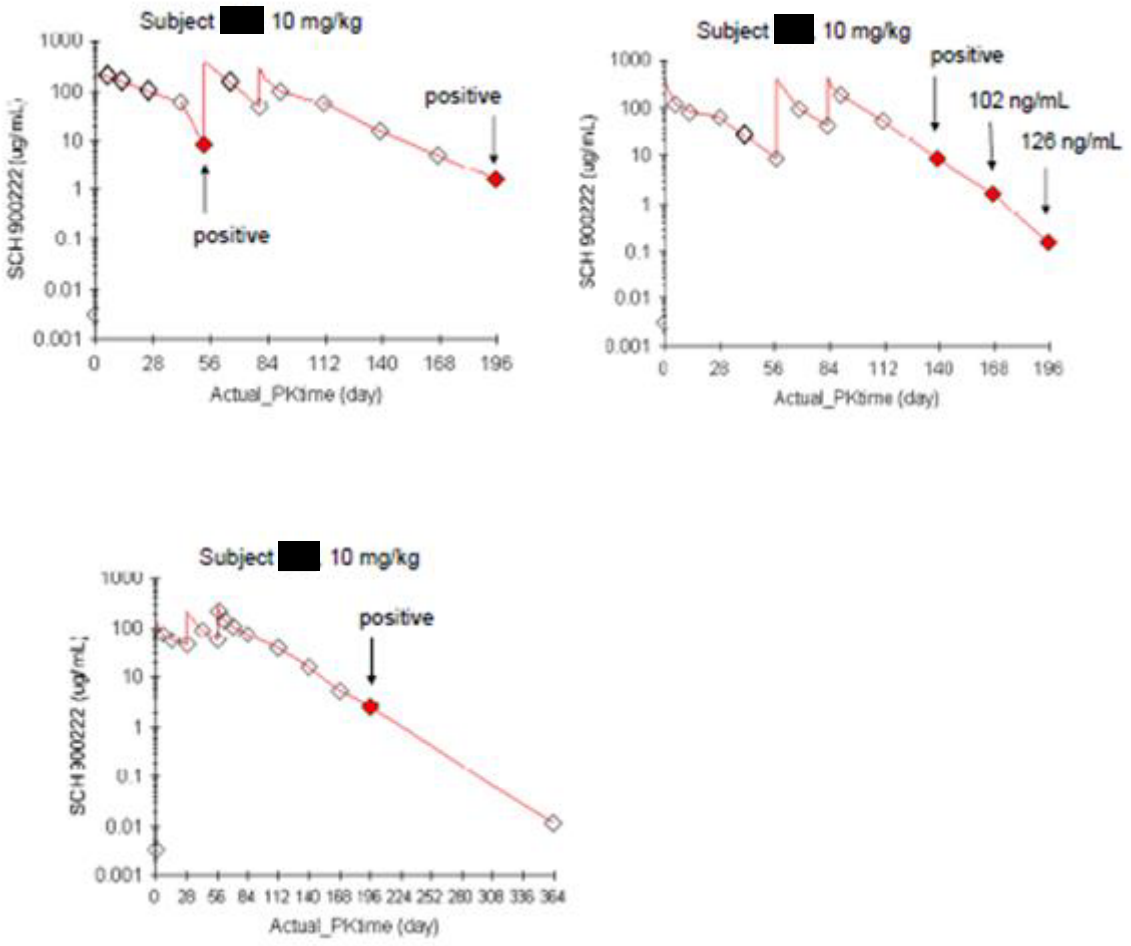
Dose (mg)	Evalu-able subjects[a]	Number of Subjects (%)					
		Negative	Inconclusive	Non-TE-POS		TE-POS	
				NAb-NEG	NAb-POS	NAb-NEG	NAb-POS
0.05 mg/kg	6	4 (66.7)	0	0	2 (33.3)	0	0
0.1 mg/kg	6	5 (83.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
0.5 mg/kg	3	3 (100)	0	0	0	0	0
3 mg/kg	21	16 (76.2)	0	0	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)
10 mg/kg§	20	11 (55.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	0	4 (20.0)	1 (5.0)
Total	**56**	**39 (69.6)**	**3 (5.4)**	**1 (1.8)**	**4 (7.1)**	**7 (12.5)**	**2 (3.6)**

TE-POS = treatment emergent positive; Non-TE-POS = Non-treatment emergent positive
[Source: 5.3.5.3-17: Table15]

以下に，ADA 測定を実施した PK 試料を図 2.7.6.3-5 のチルドラキズマブ曲線上に示した。ADA 陽性試料はチルドラキズマブの曲線上に赤菱形で示し，対応する ADA スクリーニング結果も記載した。ADA が 1 回でも陽性になった被験者についてグラフを示した。

図 2.7.6.3-5　　チルドラキズマブ濃度時間曲線上に示した ADA 陽性試料





[Source: 5.3.3.2: p001: Section 11.2 Figure 14]

2.7.6.3.5.3　薬力学

2.7.6.3.5.3.1　PASI スコア

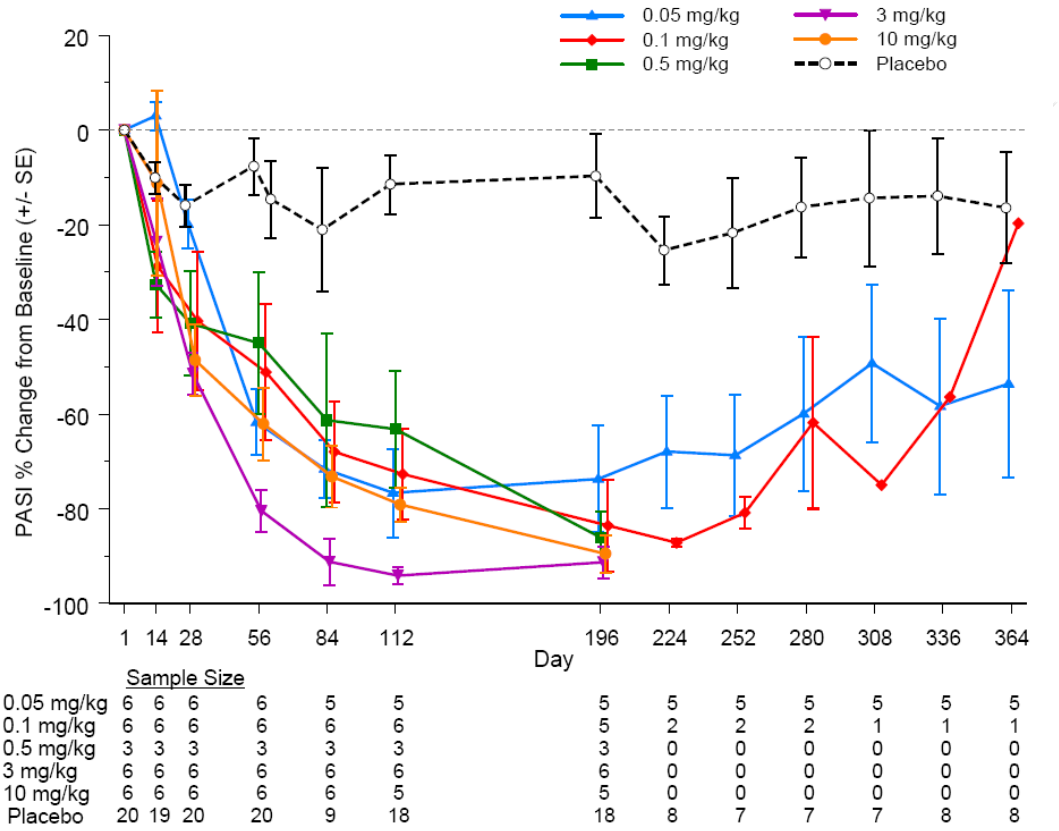
有効性主要評価項目は，Day 112（Part 1 及び 3 では最終投与から 4 週間後，Part 2 では最終投与から 8 週間後）における PASI スコアのベースラインからの変動割合であった。PASI スコアの変動割合は，一元配置 ANOVA モデルを用いて治療による効果を解析した。ANOVA 解析は，Part 1 及び 3，並びに Part 2 で別々に実施した。Part 1 及び 3 は同じ投与方法であったため，Part 1 及び 3 で同一の投与群のデータは併合し，プラセボに関しては本治験の全 Part を併合した。Part 2 では，チルドラキズマブ 10 mg/kg 投与群のうち 3 例に誤って 5 mg/kg を投与した。PASI スコアのベースラインからの平均変動割合を，それぞれ図 2.7.6.3-6（Part 1 及び 3）及び表 2.7.6.3-7（Part 2）に示した。チルドラキズマブ及びプラセボ間の差の平均並びに 90%信頼区間を表 2.7.6.3-18（Part 1 及び 3）及び表 2.7.6.3-19（Part 2）に示した。

チルドラキズマブ群では，全ての投与群（0.05～10 mg/kg）で PASI スコアが Day 112 まで低下した。ベースラインからの変動割合は，Day 112 で–63～–94 %であった。効果持続は Day 196 でも観察され，PASI スコアは経時的に上昇した。一方，PASI スコアのベースラインからの変動割合は，プラセボ群で –11%であった。

Part 1 及び 3 では，Day 112 における PASI スコアのベースラインからの変動割合の差はプラセボ群と比較して 0.05 mg/kg 群で –65.2%，0.1 mg/kg 群で –61.2%，0.5 mg/kg 群で –51.7%，3 mg/kg 群で –82.6%，10 mg/kg 群で –67.7%であった。

同様の所見が Part 2 でも観察された。Day 112 における PASI スコアのベースラインからの変動割合の差はプラセボ群と比較して 3 mg/kg 群で –71.0%，10 mg/kg 群で –80%であった。これらの差は統計学的に有意であった。

図 2.7.6.3-6　Part 1 及び 3 における PASI スコアのベースラインからの変動割合（各測定時点での各投与群の被験者数をグラフ下部に示した）



[Source: 5.3.3.2: p001: Section 11.3.1 Figure 15]

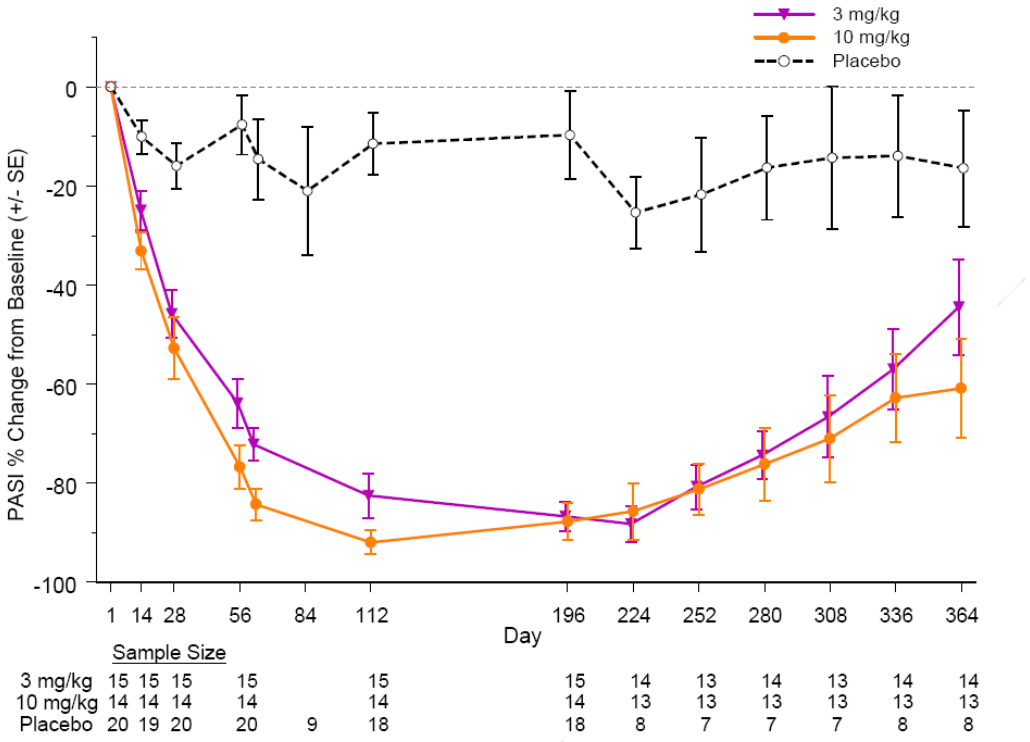
表 2.7.6.3-18　PASI スコアのベースラインからの変動割合におけるプラセボとの差の平均及び 90%信頼区間　（Part 1 及び Part 3）

Day		Dose (mg/kg)				
		0.05 (n=5)	0.1 (n=6)	0.5 (n=3)	3 (n=5)	10 (n=5)
112	Difference from Placebo[a]	-65.2	-61.2	-51.7	-82.6	-67.7
	90% CI	-87.5, -42.9	-82.0, -40.4	-79.2, -24.2	-103.4, -61.8	-89.9, -45.4
196	Difference from Placebo[a]	-63.5	-73.3[b]	-75.8	-81.1	-79.3
	90% CI	-92.5, -34.4	-102.4, -44.2	-111.7, -39.9	-108.2, -54.0	-108.4, -50.2
224	Difference from Placebo[a]	42.5	-61.8[c]	Not Evaluated	Not Evaluated	Not Evaluated
	90% CI	-69.7, -15.3	-99.5, -24.0			

a. Placebo were pooled across all three parts (n=20)
b. n=5
c. n=2

[Source: 5.3.3.2: p001: Section 11.3.1 Table 23]

図 2.7.6.3-7　Part 2 における PASI スコアのベースラインからの変動割合（各測定時点での各投与群の被験者数をグラフ下部に示した）



[Source: 5.3.3.2: p001: Section 11.3.1 Figure 16]

表 2.7.6.3-19　PASI スコアのベースラインからの変動割合におけるプラセボとの差の平均及び 90%信頼区間　（Part 2）

Day		Dose (mg/kg)	
		3 (n=15)	**10[b] (n=14)**
112	Difference from Placebo[a]	-71.0	-80.5
	90% CI	-84.9, -57.2	-94.6, -66.4
196	Difference from Placebo[a]	-76.5	-77.5
	90% CI	-94.3, -95.7	-95.7, -59.4
224	Difference from Placebo[a]	-62.8[c]	-60.2[d]
	90% CI	-79.2, -46.5	-76.8, -43.7

a. Placebo were pooled across all three parts (n=20)
b. Due to a dosing error 3 subjects received 5 mg/kg.
c. n=14
d. n=13

[Source: 5.3.3.2: p001: Section 11.3.1 Table 24]

PASI 75 を達成した被験者数を表 2.7.6.3-20 に示した。

表 2.7.6.3-20　Day 112 における PASI 75 反応割合

Part 1 and 3 Pooled[c]					Part 2	
Dose (mg/kg IV) mg/kg IV on Day 1, 56 and 84					Dose mg/kg IV on Day 1, 28 and 56	
0.05	0.1	0.5	3	10[a]	3[b]	10
2 of 5	3 of 6	1 of 3	6 of 6	3 of 5	10 of 15	13 of 14

Note: Two of 20 placebo subjects had achieved a PASI 75 at a single time point during the study.
a. Five of 5 subjects achieved a PASI 75 on Day 196.
b. Fourteen of 15 subjects achieved a PASI 75 on Day 196.
c. Excluded subject [redacted] who discontinued from the study prior to treatment.
[Source: 5.3.3.2: p001: Section 11.3.1.1 Table 25]

大部分の被験者は 3 及び 10 mg/kg の静脈内投与にて PASI 75 を達成した。一方，プラセボ群で PASI 75 を達成したのは 1 例のみであった。

2.7.6.3.5.3.2　PSGA スコア

PSGA で病変消失（スコア=0）又は病変軽快（スコア=1）を達成した被験者数及びその割合を要約して表 2.7.6.3-21 に示した。これらの結果は統計学的に解析しなかった。

表 2.7.6.3-21　PSGA 平均スコア

Number of subjects had '0' or '1' in the PSGA score at least once n/N (%)[a, b]							
0.05mg/kg	0.1mg/kg Part1&3	0.5 mg/kg Part 1:	3 mg/kg Part 1:	3mg/kg Part 2:	10mg/kg Part 1:	10mg/kg Part 2:	Placebo All Parts
2/6 (33.3)	5/6 (83.3)	3/3 (100)	6/6 (100%)	13/15 (86.7)	5/6 (83.3)	13/14 (92.9)	0/20

a. PSGA score 0 = clear; 1 = almost clear;
b. Excluded subject [redacted] who discontinued from the study prior to treatment.
[Source: 5.3.3.2: p001: Section 11.3.1.1 Table 26]

2.7.6.3.5.4　生検の結果

2 名の皮膚病理医師が，盲検下で病理組織検査を実施した。表皮の変化，血管病変，炎症性細胞の浸潤量及び分布を，病理組織乾癬重篤度スコア（PSS）にて評価した。合計 PSS は 0～36 の範囲で，各カテゴリー（表皮，血管，炎症性細胞）のスコア（0～12）の合計から構成される。各カテゴリーのスコアはそれぞれの 4 つのサブカテゴリーのスコア（0～3）から構成される。ベースライン及び治療後の値の比較は，反復測定の ANOVA を用いた。

合計 26 例に病理組織検査を実施した。被験者はプラセボ（n=5）又はチルドラキズマブ（n=21）の 0.05 mg/kg：3 例，0.1 mg/kg：1 例，3 mg/kg：10 例，10 mg/kg：7 例，が投与された。サブグループ統計解析では 0.05 及び 0.1 mg/kg 群の被験者を合算して 1 つのグループとして扱った。HPSS のサブグループ解析の結果を表 2.7.6.3-22 に示した。

表 2.7.6.3-22　病理組織乾癬重篤度スコアのサブグループ解析

		Group 1 (placebo) n=5	Group 2 (0.05 +0.1mg/kg) n=4	Group 3 (3mg/kg,) n=10	Group 4 (10mg/kg,) n=7
Epidermal	Pre	6.4±1.8	8.3±1.5	6.4±2.6	7.9 ±2.6
(p=0.042)	Post	4.2±4.3	1.5±1.7	1.7±2.1	0.9±1.1
Vascular	Pre	8.0±3.4	9.3±1.5	5.7±2.1	6.9±3.2
(p=0.084)	Post	5.8±3.6	2.0±1.8	2.9±2.4	2.0±2.0
Inflammatory	Pre	4.4±1.3	5.8±1.0	3.4±1.8	5.3±1.5
(p=0.02)	Post	3.0±2.4	0.8±1.0	1.7±1.1	1.6±0.5
HPSS	Pre	18.8±5.0	23.3±3.5	15.5±4.7	20.0±6.6
(p=0.016)	Post	13.0±9.1	4.3±4.0	6.3±5.3	4.4±3.3

[Source: 5.3.3.2: p001: Section 11.3.2.1.1 Table 27]

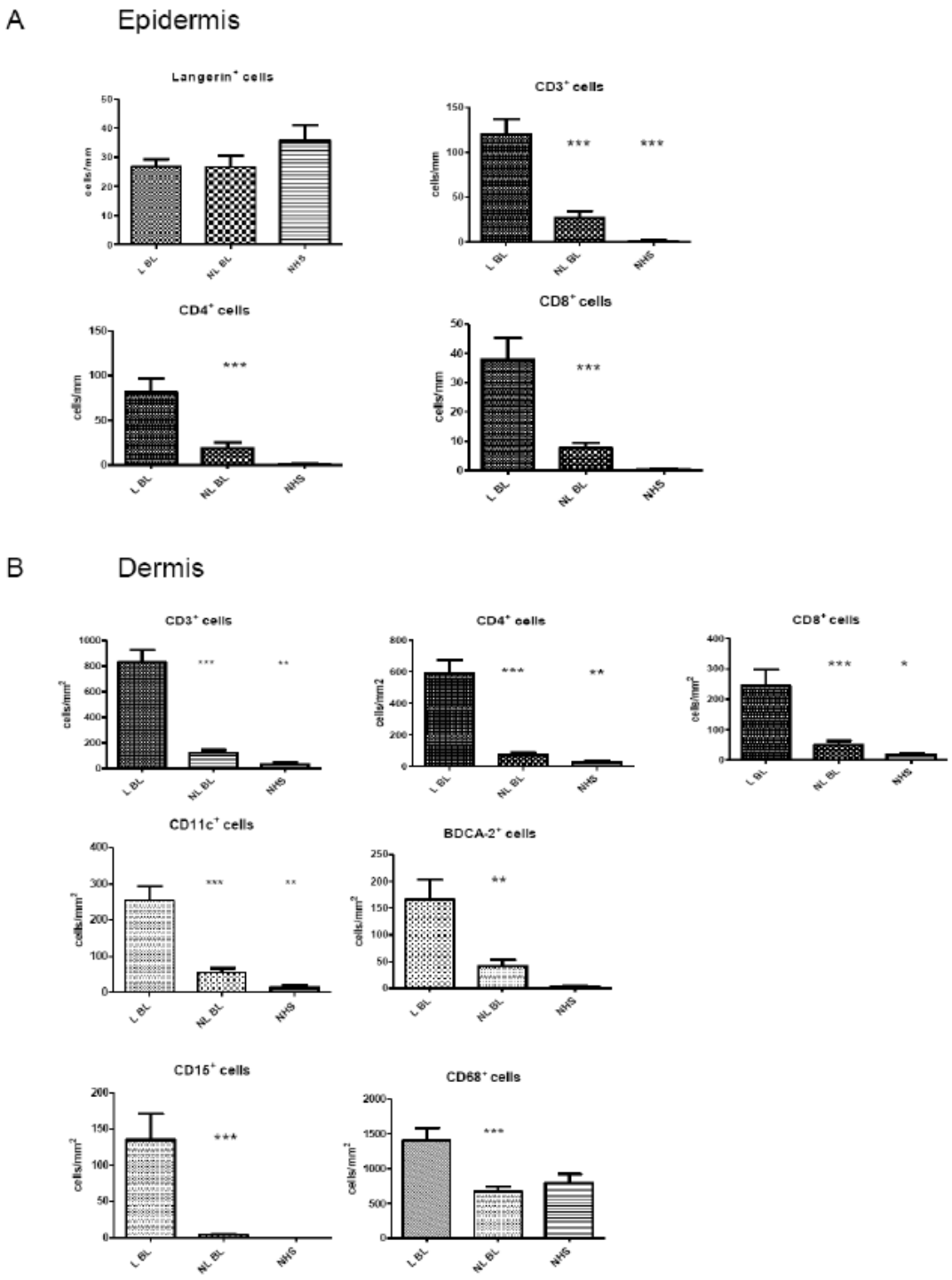
投与群のサブグループ解析より，投与前後で HPSS の大きな変化が示された。HPSS が最も低下したのは，低用量及び高用量投与群（グループ 2 及び 4）であった。また，表皮，血管及び炎症の測定では，グループ 2，3，4 の治療効果は統計学的に有意であった。グループ 1（プラセボ）の投与前後の変化は統計学的に有意ではなかった。

2.7.6.3.5.5　免疫組織染色の結果

2.7.6.3.5.5.1　細胞浸潤

本治験の Part 2 に参加した 40 例の中等症から重症の乾癬患者のうち 22 例が，免疫組織学的検査に参加した。これらの 22 例の内訳は，チルドラキズマブ 3 mg/kg 群 10 例，10 mg/kg 群 7 例，プラセボ群 5 例であった。乾癬皮膚病変の炎症浸潤の構成を詳細に検討するために，全参加被験者（n=22）の病変部及び非病変部の皮膚生検による免疫組織学的検査を実施した。得られた結果を正常なヒト皮膚（n=5）から採取した成績と比較した。非病変部皮膚及び正常皮膚と比較して，乾癬病変部の皮膚炎症性浸潤は，主に CD3+，CD4+，CD8+T 細胞及び CD68+白血球で構成されており，BDCA-2+ pDC，CD11c+ mDC 及び CD15+好中球も含まれていた[図 2.7.6.3-8]。

図 2.7.6.3-8　　乾癬病変皮膚，非病変皮膚及び正常ヒト皮膚の細胞浸潤



[Source: 5.3.3.2: p001: Section 11.3.3 Figure 18]

2.7.6.3.5.5.2　皮膚の厚さ，ケラチノサイト分化及び血管密度に対するチルドラキズマブの影響

チルドラキズマブ投与によるケラチノサイトへの影響を検討する目的で，表皮過形成の症状を厚さ並びに増殖マーカー（Ki-67）/分化マーカー（K16）を用いて分析した。測定はベースライン及び 12 週に実施し，正常ヒト皮膚を対照群として病変部皮膚，非病変部皮膚を検討した。

非病変部皮膚と比較して，病変部皮膚のベースライン生検は表皮の肥厚及びケラチノサイトの Ki-67 と K16 の発現が亢進しており，これらの所見は表皮の過形成を示唆した。チルドラキズマブの投与後，病変部皮膚で観察された変化は消退し非病変部皮膚と同程度に回復したが正常皮膚までには至らなかった。このような変化はプラセボ群では観察されなかった。

CD31+の血管の量は非病変部皮膚と比較して病変部で亢進していた。チルドラキズマブの表皮過形成に対する効果とは別に，病変部皮膚では血管密度の減少は投与後でも軽微であった。

2.7.6.3.5.5.3　IL-23 p19 及び Th17 サイトカインの発現に対するチルドラキズマブの影響

IL-23 p19 の中和前後における，乾癬病変部での IL-17C，IL-22 及び IL-23p19 の発現レベルを評価する目的で，それらの標的蛋白質の IHC を実施した。また，その強度を非乾癬病変部及び正常ヒト皮膚と比較した。

IL-23 p19，IL-17C 及び IL-22 は，チルドラキズマブ投与前の乾癬皮膚の表皮及び真皮に高いレベルで発現していた。IL-23 p19 の染色強度は，チルドラキズマブ 3 及び 10 mg/kg 投与後には，病変部及び非病変部皮膚において低いレベルになった。しかし，IL-17C と IL-22 は，どちらの投与群においてもケラチノサイト，血管内皮細胞及び白血球で投与前と同等であった。浸潤性 IL-17C$^+$及び IL-22$^+$白血球の合計数は，投与後に表皮上部の両投与群で低下した。

皮膚の IL-23 p19 産生細胞の分布を検討する目的で，チルドラキズマブ 10 mg/kg 及びプラセボ群の被験者を対象に詳細な免疫蛍光分析を実施した。CD11c$^+$ mDC，CD15$^+$好中球及び CD163$^+$マクロファージが IL-23 p19 の主な産生細胞であった。10 mg/kg 投与群で投与後にこれらの IL-23 p19$^+$細胞はほぼ完全に消失した。さらに，ごく少数の CD117$^+$肥満細胞が投与前において IL-23 p19 を産生しており，投与後も産生していた。p19$^+$/CD117$^+$及び IL-23 p19$^+$/CD15$^+$細胞の解析では，浸潤細胞数が大きくばらついていたこと，及びサンプル数が小さいことにより，大きな変化は観察されなかった。正常なヒト皮膚には，IL-23 p19 が殆ど存在せず，IL-17C 及び IL-22 の発現レベルは極めて低かった。

2.7.6.3.5.5.4　IL-23 p19 中和前後の乾癬皮膚における T 細胞サブセット

メモリーT 細胞は乾癬プラーク再発の役割を部分的に担っている。投与前後の CD45RO$^+$/CD3$^+$メモリーT 細胞の有無を観察する目的で，プラセボ群及び 10 mg/kg 群から採取した病変部皮膚の生検の免疫蛍光二重染色を実施した。約 85%の T 細胞が投与前にメモリー表現型を示した。10 mg/kg 群では病変部皮膚における合計 CD3$^+$T 細胞が，投与後，明らかに減少した。しかし，メモリーT 細胞（CD45RO$^+$/CD3$^+$）の割合は，プラセボ群及び 10 mg/kg 群では同程度であった。

投与前に多数の T 細胞が病変部皮膚の表皮にて Th17 表現型（CD3+/CD26+/CD161+）を示した。これらの細胞はチルドラキズマブ投与後に減少した。

近年では，IL-23 が制御性 T 細胞機能を調整していることが示されている。これは，免疫抑制をオーバーライドし IL-17 産生能を付与することで達成される（Bovenschen, 2011，Izcue, 2008）。そのため，チルドラキズマブによる乾癬プラークの治癒において，CD4$^+$/CD25$^+$/FoxP3$^+$制御性 T 細胞の増加を伴うか検討した。免疫蛍光では病変部皮膚には多数の制御性 T 細胞が存在し，これらは 10 mg/kg チルドラキズマブ投与後に減少した。これらの細胞が IL-17 産生能を有するかどうかは今後の検討課題である。

2.7.6.3.5.6　遺伝子発現

IL-23経路遺伝子及び乾癬関連遺伝子の発現を，特にIL-22及びIL-17Cに焦点を当ててNanostring platform（NanoString Technologies, Inc.）を用いて分析した。皮膚生検は，プラセボ群5例， 3 mg/kg群10例及び10 mg/kg群7例から得たものを使用した。各被験者は，ベースラインの病変部及び非病変部，チルドラキズマブ投与後の病変部及び非病変部（投与開始後Day 63又は84）の4つの皮膚生検を提供した。合計で，44の病変部試料（投与前22個，投与後22個）及び44の非病変部試料（投与前22個，投与後22個）が得られた。

IL-22及びIL-17C mRNAレベルは，多くのサンプルで検出限界以下であった。検出可能なIL-22シグナルは，検討した44の病変試料中6検体のみで観察された（投与前試料4検体及び投与後試料2検体）。検出可能なIL-17Cシグナルは，44の病変試料中1検体のみで観察された（投与後試料1検体）。IL-22及びIL-17Cは，いずれの非病変試料でも検出されなかった。その他，IL-12B（IL-12/23 p40），IL-17A，IL-19，IL-23R，IL-24，CAMP（カテリシジン抗菌ペプチド）及びIFN-γ遺伝子は，大部分の投与前病変試料で検出限界以下であった。

高度に発現した乾癬関連遺伝子のCCL20（MIP3α），CXCL8（IL-8），IL-20，LCN2（lipocalin-2）及びS100A7遺伝子は殆どの投与前病変試料で容易に検出された。検出可能な投与前の病変遺伝子はCCR6（CCL20受容体），DEFB4（defensin β4），IL-17F，IL-19及びIL-23 p19であり，発現にばらつきが見られた。RORC（RAR関連オーファン受容体C）にもばらつきがみられたが，ベースラインの非病変部皮膚はベースライン病変部皮膚よりも統計的に有意に高かった（$p < 0.05$，Wilcoxonの符号付き順位検定）。

10 mg/kg群は，5つの高度に発現した乾癬関連遺伝子の上昇を確実に低下させた。投与前値と比較して， 10 mg/kg群でCCL20，CXCL8，IL-20，LCN2及びS100A7遺伝子の発現レベルが有意に低下した（$p < 0.05$，Wilcoxonの符号付き順位検定）。3 mg/kg群では，CXCL8及びIL-20が有意に低下した（$p < 0.05$）が，CCL20，LCN2，S100A7は低下しなかった。投与前値と比較して，3 mg/kg群ではCCR6，DEFB4，IL-19が有意に低下したが（$p < 0.05$），10 mg/kg群では有意差が認められなかった。IL-17F，IL-19，IL-23 p19及びRORC mRNAは，チルドラキズマブ投与の影響は少なかった。

2.7.6.3.5.7　総 IL-23 の結果

IL-23血清試料を用いて，MSD SECTOR Imager 6000 Analyzer（Meso Scale Diagnostics, LLC.）で総IL-23（遊離及び結合）濃度を解析し，バリデートされたECLアッセイを実施した。大部分の試料は，総IL-23アッセイ（< 20 pg/mL）の検出限界以下であった。77例中6例で総IL-23レベルが検出可能で，3例のみでLLOQを明らかに超えた値であった（プラセボ群1例を含む）。チルドラキズマブ投与後に総 IL-23 レベルが上昇した場合，標的分子に直接作用したことを示すと考えられた。

2.7.6.3.5.8　その他のバイオマーカーの結果

ESR，血清総IL-23濃度（遊離及び結合IL-23），IL-22，カルプロテクチン，免疫グロブリン及びサイトカイン（IL-1β, TNFα及びIL-6, Part 1のみで評価実施）を，ベースライン及び表 2.7.6.3-2，表 2.7.6.3-3，表 2.7.6.3-4に示した各測定時点にて評価した。Part 2では，IL-22の低下はプラセボ投与群と比較して3及び10 mg/kg群でより大きかったが，それらの差は統計学的には有意ではなかった。免疫グロブリン，ESR，カルプロテクチン及びサイトカインにおいて臨床的意義のある傾向は観察されなかった。これらのバイオマーカーでは，ばらつきが大きく，各投与群のサンプル数は少なかった。

2.7.6.3.5.9　薬物動態と薬力学の結論

2.7.6.3.5.9.1　薬物動態の結論

P05382 試験では，1 時間の点滴静注（Part 1 及び 3：Day 1，56，84，Part 2：Day 1，28，56）（チルドラキズマブ投与量：0.05～10 mg/kg）を乾癬患者に 3 回投与して PK を評価した。

- 平均 $t_{½}$値は，20.2～26.9 日であった（Part 1，2，3）。0.05～10 mg/kg 投与における平均 CL は 1.57～2.50（mL/day per kg）であった。0.05～10 mg/kg 投与における見かけの平均 Vd（終末相）は 58.3～91.6（mL/kg）であった（Part 1，2，3）。投与量の違いによる傾向は認められなかった。
- 高用量では，Part 2 で 10 mg/kg 投与後の定常状態で（Day 1，28，56 に 3 回投与），平均 C_{max} は 297 μg/mL，平均 AUC は 3870 day*μg/mL（$AUC_{56\text{-}84}$），及び平均 $C_{avg56\text{-}84}$ は 138 μg/mL であった。
- 0.05～10 mg/kg 投与における用量で正規化した AUC_{inf} は，420～646 day*μg/mL per mg/kg の範囲であった（Part 1，2，3）。低用量（0.5 mg/kg 未満）では，曝露は投与量に対して増加が少ない傾向が認められた。高用量では（0.5～10 mg/kg），曝露は投与量に比例して増加した。Part 2 のみ ANOVA で解析したところ，用量で正規化した AUC は 3 又は 10 mg/kg 投与後に統計的有意差はなかった（1 回目及び 3 回目投与後）。
- 大部分の被験者において，1 時間点滴静注後の初回の採取時点後に C_{max} に到達した（平均 T_{max} は静注投与開始後 2 時間）。用量で正規化した C_{max} は，23.5～37.3 μg/mL の範囲であった（0.05～10 mg/kg 単回投与後）（Part 1，2，3）。Part 2 のみ ANOVA で解析したところ，用量で正規化した C_{max} は 3 又は 10 mg/kg 投与後では統計的有意差はなかった。
- Part 2（Day 1，28，56 に投与）では，蓄積比を計算し，2 回目の投与後，AUC 蓄積比（AUC 2 回目投与／AUC 1 回目投与）は，1.36～1.45 であった。C_{max} 蓄積比（C_{max} 2 回目投与／C_{max} 1 回目投与）は，1.12～1.36 であった。3 回目投与後，AUC 蓄積比（AUC 3 回目投与／AUC 2 回目投与）は，0.959～1.08 であった。C_{max} 蓄積比（C_{max} 3 回目投与／C_{max} 2 回目投与）は，1.04～1.06 であった。これにより，4 週間レジメンでは 2 回目投与後に定常状態に達していた。
- チルドラキズマブ投与前に ADA 陰性であった 51 例中 9 例で投与後に陽性が確認され，このうち 2 例が NAb 陽性であった。この 9 例中 5 例では曝露量の低下が認められ，NAb 陽性の 2 例で顕著であった。

2.7.6.3.5.9.2　薬力学の結論

PASI スコア：0.05～10 mg/kg の用量範囲でチルドラキズマブ投与によりプラセボ補正の PASI スコアが Day 112 で平均 50～80%の改善を示し，その効果は持続した。

総 IL-23 結果：チルドラキズマブ投与後に総 IL-23 レベルが上昇したが，これは標的分子に直接作用したことを示唆すると考えられた。大部分の試料は，総 IL-23 アッセイの検出限界以下であった（< 20 pg/mL）。IL-23 濃度が検出された 6 例の被験者のうち，3 例（1 例のプラセボ被験者を含む）のみが LLOQ を明らかに超えていた。

その他のバイオマーカー：

Part 2 では，IL-22 の低下がプラセボ群と比較して 3 及び 10 mg/kg 群で大きかったが，それらの差は統計的には有意ではなかった。カルプロテクチン，IL-6，TNFα，IL-β，IgG，IgA，IgE，IgM 濃度，及び ESR で意味のある変化又は傾向は認められなかった。チルドラキズマブ投与により，皮膚変化に対する病理組織総合スコアがプラセボ群と比較して低下した（過角化／錯角化，過形成，顆粒層消失及び分裂像）。プラセボ群と比較して，血管病変が改善する傾向が認められた。乾癬患者にチルドラキズマブ投与後，IHC では皮膚炎症が大幅に低下した。

2.7.6.3.6　安全性の結果

2.7.6.3.6.1　治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

全被験者（8 例を除く）に治験実施計画書に従って治験薬が投与された。被験者[redacted]（Part 3，0.05 mg/kg）は Day 1 のみに治験薬が投与された。被験者[redacted]（Part 1）は 3 mg/kg 群に割り付けされたが，治験薬の投与前に治験を中止した。被験者[redacted]（Part 1，10 mg/kg）は Day 1 と Day 58 のみに治験薬が投与された。被験者[redacted]（Part 2，プラセボ）は Day 1 と Day 20 のみに治験薬が投与された。被験者[redacted]，[redacted]，及び[redacted]（Part 2）は 10 mg/kg 群に割り付けされたが，間違ってチルドラキズマブ 5 mg/kg が投与された。被験者[redacted]（Part 1，3 mg/kg）は Day 56 の投与が 1 時間の静脈内投与の予定が 30 分で投与された。

2.7.6.3.6.2　有害事象

2.7.6.3.6.2.1　有害事象の概要

登録した 77 例のうち，62 例（81%）で治験期間中に有害事象が報告された。有害事象の発現の概要を表 2.7.6.3-23 に示した。

全体をとおして最も多くみられた有害事象は，頭痛及び上気道感染で，それぞれ 14 例（18%）で報告された。大部分の有害事象は，軽度又は中等度であった。7 例（9%）で 12 件の高度の有害事象（痙攣，擦過傷，挫傷，気胸，サイトメガロウイルス感染，筋炎，肺塞栓症，肺高血圧症，深部静脈血栓症，顔面骨骨折，肝酵素上昇，足関節部骨折）が発現した（そのうち 9 件は SAE）。1 例が生命を脅かす SAE（心筋酵素上昇）と判断された。15 例（19%）が，治験期間中に治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現した。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の大部分は，関節痛と血中クレアチンホスホキナーゼ増加で，それぞれ 2 例（3%）で発現した。8 例（10%）に 11 件の SAE[表 2.7.6.3-26]が報告され，1 例（1%）が生命を脅かす有害事象の心筋酵素上昇を発現した。2 例（3%）が有害事象のために治験を中止し，1 例は痙攣（10 mg/kg 投与群），もう 1 例は関節痛と乾癬（プラセボ群）であった。治験期間中に死亡した被験者はなかった。用量依存的に増加した有害事象又は臨床検査異常はなかった。バイタルサイン又は心電図パラメータで臨床的意義のある異常は観察されなかった。

2.7.6.3.6.2.2　有害事象の解析

治験薬投与後に発現したすべての有害事象を SOC，PT，投与群別に表 2.7.6.3-24 に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象の概要を表 2.7.6.3-25 に要約した。

チルドラキズマブ群全体をとおして最も多くみられた有害事象は（発現割合 ≥ 10%），上気道感染（19%），頭痛（19%），鼻咽頭炎（18%）及び咳嗽（16%）であった。これらの有害事象の発現割合は，プラセボ群と同等であった。

多くみられた有害事象（発現割合 ≥ 5%）は，鼻炎（7%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7%），胃腸炎，関節痛，背部痛，口腔咽頭痛，湿疹，高血圧（全て 5%）であった。鼻炎と血中クレアチンホスホキナーゼ増加は，チルドラキズマブ群のみで報告された。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は，プラセボ群及びチルドラキズマブ群で低かった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の大部分は，1 例の被験者で報告された。2 例で報告された治験薬との因果関係を否定できない有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加のみであった。

表 2.7.6.3-23　　有害事象の概要

		被験者数（%）								
		Part 1 及び 3					Part 2		全体	
		0.05 mg/kg n=6	0.1 mg/kg n=6	0.5 mg/kg n=3	3 mg/kg n=7*	10 mg/kg n=6	3 mg/kg n=15	10 mg/kg n=14	チルドラキズマブ n=57	プラセボ n=20
Any TEAE		6 (100)	4 (67)	3 (100)	5 (71)	2 (33)	15 (100)	12 (86)	47 (82)	15 (75)
Severity	Mild	1 (17)	2 (33)	3 (100)	4 (57)	1 (17)	5 (33)	4 (29)	20 (35)	5 (25)
	Moderate	4 (67)	2 (33)	0	1 (14)	0	7 (47)	6 (43)	20 (35)	10 (50)
	Severe	1 (17)	0	0	0	1 (17)	3 (20)	2 (14)	7 (12)	0
Relationship	Related	2 (33)	0	1 (33)	1 (14)	1 (17)	4 (27)	3 (21)	12 (21)	3 (15)
	Unrelated	4 (67)	4 (67)	2 (67)	4 (57)	1 (17)	11 (73)	9 (64)	35 (61)	12 (60)
SAE		2 (33)	0	0	0	1 (17)	3 (20)	2 (14)	8 (14)	0
Discontinuation due to an AE		0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (2)	1 (5)

* Including one subject ([redacted]) who didn’t receive the study drug. No AE was repotted from this subject.
[Source: 5.3.3.2: p001: Section 14.3.1]

表 2.7.6.3-24　　すべての有害事象の発現割合

	被験者（%）								
	Part 1 及び 3					Part 2		全体	
	0.05 mg/kg n=6	0.1 mg/kg n=6	0.5 mg/kg n=3	3 mg/kg n=7*	10 mg/kg n=6	3 mg/kg n=15	10 mg/kg n=14	チルドラキズマブ n=57	プラセボ n=20
有害事象が発現した被験者	6 (100)	4 (67)	3 (100)	5 (71)	2 (33)	15 (100)	12 (86)	47 (82)	15 (75)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	2 (13)	2 (14)	4 (7)	1 (5)
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
白血球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
白血球減少症	0	0	0	0	0	2 (13)	0	2 (4)	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
好中球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (2)	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (2)	0
眼障害	0	1 (17)	1 (33)	0	0	0	0	2 (4)	0
結膜炎	0	0	1 (33)	0	0	0	0	1 (2)	0
霧視	0	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
胃腸障害	2 (33)	0	1 (33)	0	0	5 (33)	4 (29)	12 (21)	2 (10)
腹痛	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
結腸ポリープ	0	0	1 (33)	0	0	0	0	1 (2)	0
下痢	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	1 (5)
痔核	1 (17)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
口腔浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0

	被験者（%）								
	Part 1 及び 3					Part 2		全体	
	0.05 mg/kg n=6	0.1 mg/kg n=6	0.5 mg/kg n=3	3 mg/kg n=7*	10 mg/kg n=6	3 mg/kg n=15	10 mg/kg n=14	チルドラキズマブ n=57	プラセボ n=20
直腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
舌そう痒症	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
歯痛	1 (17)	0	0	0	0	1 (7)	0	2 (4)	0
Umbilical None hernia*	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (17)	1 (17)	0	1 (14)	0	3 (20)	1 (7)	7 (12)	2 (10)
適用部位反応	0	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
胸痛	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
疲労	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	2 (10)
インフルエンザ様疾患	1 (17)	0	0	1 (14)	0	0	0	2 (4)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
発熱	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
免疫系障害	0	0	0	1 (14)	0	0	0	1 (2)	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	1 (14)	0	0	0	1 (2)	0
感染症および寄生虫症	3 (50)	3 (50)	1 (33)	2 (29)	0	10 (67)	11 (79)	30 (53)	9 (45)
急性扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
憩室炎	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
丹毒	1 (17)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
せつ	0	0	0	1 (14)	0	0	0	1 (2)	0
胃腸炎	1 (17)	1 (17)	0	0	0	0	1 (7)	3 (5)	1 (5)
歯肉感染	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
痔核感染	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)

	被験者（%）								
	Part 1 及び 3					Part 2		全体	
	0.05 mg/kg n=6	0.1 mg/kg n=6	0.5 mg/kg n=3	3 mg/kg n=7*	10 mg/kg n=6	3 mg/kg n=15	10 mg/kg n=14	チルドラキズマブ n=57	プラセボ n=20
喉頭炎	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
鼻咽頭炎	0	1 (17)	0	1 (14)	0	4 (27)	4 (29)	10 (18)	2 (10)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
鼻炎	1 (17)	0	0	0	0	2 (13)	1 (7)	4 (7)	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (15)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (14)	0	0	0	1 (2)	0
股部白癬	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
足部白癬	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (5)	1 (2)	1 (5)
上気道感染	1 (17)	2 (33)	1 (33)	0	0	2 (13)	5 (36)	11 (19)	3 (15)
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
創傷感染	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
傷害，中毒および処置合併症	2 (33)	0	1 (33)	0	0	2 (13)	3 (21)	8 (14)	2 (10)
事故	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
足関節部骨折	1 (17)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
挫傷	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
擦過傷	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	1 (5)
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	1 (5)
肉離れ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0

	被験者（%）								
	Part 1 及び 3					Part 2		全体	
	0.05 mg/kg n=6	0.1 mg/kg n=6	0.5 mg/kg n=3	3 mg/kg n=7*	10 mg/kg n=6	3 mg/kg n=15	10 mg/kg n=14	チルドラキズマブ n=57	プラセボ n=20
熱傷	0	0	1 (33)	0	0	0	0	1 (2)	0
上肢骨折	1 (17)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
臨床検査	0	1 (17)	0	0	1 (17)	4 (27)	5 (36)	11 (19)	2 (10)
血中クロール減少	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (13)	2 (14)	4 (7)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (7)	2 (4)	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
心筋酵素増加	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (2)	0
血小板数減少	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (2)	0
代謝および栄養障害	1 (17)	0	0	0	0	1 (7)	2 (14)	4 (7)	2 (10)
糖尿病	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
高トリグリセリド血症	1 (17)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
高尿酸血症	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (7)	2 (4)	1 (5)
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
2 型糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)

	被験者（%）								
	Part 1 及び 3					Part 2		全体	
	0.05 mg/kg n=6	0.1 mg/kg n=6	0.5 mg/kg n=3	3 mg/kg n=7*	10 mg/kg n=6	3 mg/kg n=15	10 mg/kg n=14	チルドラキズマブ n=57	プラセボ n=20
筋骨格系および結合組織障害	2 (33)	0	0	2 (29)	0	7 (47)	2 (14)	13 (23)	6 (30)
関節痛	0	0	0	1 (14)	0	1 (7)	1 (7)	3 (5)	3 (15)
背部痛	0	0	0	1 (14)	0	2 (13)	0	3 (5)	1 (5)
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
筋痙縮	1 (17)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
筋骨格痛	1 (17)	0	0	0	0	1 (7)	0	2 (4)	0
筋肉痛	1 (17)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
筋炎	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
乾癬性関節症	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	1 (5)
肩回旋筋腱板症候群	1 (17)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
変形性脊椎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
腱障害	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
神経系障害	1 (17)	1 (17)	2 (67)	2 (29)	1 (17)	6 (40)	4 (29)	17 (30)	4 (20)
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
痙攣	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (2)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (7)	2 (4)	1 (5)
味覚異常	0	0	0	1 (14)	0	0	0	1 (2)	1 (5)
頭痛	1 (17)	1 (17)	1 (33)	1 (14)	0	4 (27)	3 (21)	11 (19)	3 (15)
感覚鈍麻	0	0	1 (33)	0	0	0	0	1 (2)	1 (5)
錯感覚	0	0	0	0	0	2 (13)	0	2 (4)	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	2 (13)	0	2 (4)	0

	被験者（%）								
	Part 1 及び 3					Part 2		全体	
	0.05 mg/kg n=6	0.1 mg/kg n=6	0.5 mg/kg n=3	3 mg/kg n=7*	10 mg/kg n=6	3 mg/kg n=15	10 mg/kg n=14	チルドラキズマブ n=57	プラセボ n=20
精神障害	1 (17)	2 (33)	0	0	0	0	0	3 (5)	0
不眠症	0	2 (33)	0	0	0	0	0	2 (4)	0
リビドー減退	1 (17)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
閉経期症状	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (17)	2 (33)	0	1 (14)	0	6 (40)	3 (21)	13 (23)	4 (20)
咳嗽	0	1 (17)	0	1 (14)	0	4 (27)	3 (21)	9 (16)	3 (15)
呼吸困難	1 (17)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
鼻閉	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	2 (13)	1 (7)	3 (5)	1 (5)
気胸	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
肺高血圧症	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
副鼻腔うっ血	0	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (2)	1 (5)
扁桃潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
皮膚および皮下組織障害	1 (17)	1 (17)	0	0	1 (17)	6 (40)	2 (14)	11 (19)	5 (25)
脱毛症	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (17)	0	0	0	1 (7)	0	2 (4)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
湿疹	0	0	0	0	0	2 (13)	1 (7)	3 (5)	0
紅斑	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (7)	2 (4)	0
白血球破砕性血管炎	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
そう痒症	0	0	0	0	0	2 (13)	0	2 (4)	1 (5)

	被験者（%）								
	Part 1 及び 3					Part 2		全体	
	0.05 mg/kg n=6	0.1 mg/kg n=6	0.5 mg/kg n=3	3 mg/kg n=7*	10 mg/kg n=6	3 mg/kg n=15	10 mg/kg n=14	チルドラキズマブ n=57	プラセボ n=20
全身性そう痒症	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (2)	0
乾癬	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (10)
斑状皮疹	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
外科および内科処置	0	0	1 (33)	0	0	1 (7)	1 (7)	3 (5)	1 (5)
歯内療法	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (7)	2 (4)	0
ポリープ切除	0	0	1 (33)	0	0	0	0	1 (2)	0
抜歯	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
血管障害	2 (33)	0	0	1 (14)	0	0	1 (7)	4 (7)	1 (5)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
高血圧	2 (33)	0	0	1 (14)	0	0	0	3 (5)	1 (5)
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0

MedDRA 14.1
*MedDRA14.1 に対応訳がないため原文のままとした。
[Source: 5.3.3.2: p001: Section 14.3.1.1]

表 2.7.6.3-25　　治験薬との因果関係を否定できない有害事象の概要

	被験者数（%）								
	Part 1 及び 3					Part 2		全体	
	0.05 mg/kg n=6	0.1 mg/kg n=6	0.5 mg/kg n=3	3 mg/kg n=7*	10 mg/kg n=6	3 mg/kg n=15	10 mg/kg n=14	チルドラキズマブ n=57	プラセボ n=20
治験薬との因果関係が否定できない／疑われる有害事象が発現した被験者	2 (33)	0	1 (33)	1 (14)	1 (17)	4 (27)	3 (21)	12 (21)	3 (15)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
眼障害	0	0	1 (33)	0	0	0	0	1 (2)	0
結膜炎	0	0	1 (33)	0	0	0	0	1 (2)	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
感染症および寄生虫症	1 (17)	0	0	0	0	1 (7)	1 (7)	3 (5)	0
丹毒	1 (17)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (17)	2 (13)	0	3 (5)	0
血中クロール減少	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (13)	0	2 (4)	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (2)	0
血小板数減少	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (2)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0

	被験者数（%）								
	Part 1 及び 3					Part 2		全体	
	0.05 mg/kg n=6	0.1 mg/kg n=6	0.5 mg/kg n=3	3 mg/kg n=7*	10 mg/kg n=6	3 mg/kg n=15	10 mg/kg n=14	チルドラキズマブ n=57	プラセボ n=20
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	1 (5)
関節痛	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	1 (5)
神経系障害	0	0	0	0	1 (17)	1 (7)	0	2 (4)	3 (15)
痙攣	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (2)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
錯感覚	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
精神障害	1 (17)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
リビドー減退	1 (17)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (14)	0	0	0	1 (2)	0
咳嗽	0	0	0	1 (14)	0	0	0	1 (2)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	1 (5)
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0
乾癬	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)	0

MedDRA 14.1
[Source: 5.3.3.2: p001: Section 14.3.1.2]

表 2.7.6.3-26　　重篤な有害事象が発現した被験者の一覧

被験者番号 （年齢/性別）	用量 （mg/kg）	重篤な有害事象	開始日 （投与終了からの日数）	終了日 （投与終了からの日数）	治験薬との関連
[redacted]（3[redacted]歳，男性）	0.05 [a]	上肢骨折	305 (221)	329 (245)	関連なし
[redacted]（4[redacted]歳，男性）	0.05 [a]	足関節部骨折	168 (83)	169 (84)	関連なし
[redacted]（6[redacted]歳，男性）	3.0 [b]	気胸	186 (129)	193 (136)	関連なし
[redacted]（4[redacted]歳，女性）	3.0 [b]	半月板損傷（擦過傷）	309 (252)	310 (253)	関連なし
[redacted]（6[redacted]歳，女性）	3.0 [b]	心筋酵素増加	368 (311)	547 (490)	関連なし
		筋炎	463(406)	475(418)	関連なし
		サイトメガロウイルス感染	475 (418)	505 (448)	関連なし
[redacted]（4[redacted]歳，男性）	10.0 [b]	痙攣	75 (17)	75 (17)	関連あり
[redacted]（5[redacted]歳，男性）	10.0 [b]	肺塞栓症	189 (132)	持続中	関連なし
		肺高血圧症	190 (133)	持続中	関連なし
[redacted]（4[redacted]歳，男性）	10.0 [b]	顔面骨骨折	151 (94)	153 (96)	関連なし

a. Day 1，Day 56 及び Day 84 に投与
b. Day 1，Day 28 及び Day 56 に投与
[Source: 5.3.3.2: p001: Section 12.2.4 Table 32]

2.7.6.3.6.2.3　死亡，その他の重篤な有害事象，その他の重要な有害事象

本治験では死亡例はなかった。被検者 8 例に 11 件の SAE が報告された[表 2.7.6.3-26]。そのうち 1 件の痙攣が治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

被験者[redacted]（4[redacted] 歳男性，Part 1 で 10 mg/kg 群）が Day 75 に痙攣の SAE を経験した。これは，チルドラキズマブの 2 回目投与の 17 日後であった。有害事象発現前の来院（Day 72）では，被験者に AST 上昇（254 U/L，正常範囲 : 15～41 U/L）及び ALT 上昇（164 U/L，正常範囲 : 14～54 U/L）が観察され，アルコール飲酒に伴う一時的な上昇と考えられた。また，血小板数も低下していた（109×10^9/L，正常範囲：$145～355 \times 10^9$/L）。これらの変動は，Day 92 までには，全て正常範囲に回復した。SAE である痙攣は治験薬との因果関係を否定できないと判断された。因果関係の評価に影響する可能性がある因子としては，発現前までに睡眠時間が少なかったこと，並びに被験者がアルコールの飲酒量及びジアゼパム服用量を減らそうとしたことが挙げられる。核磁気共鳴画像法（MRI）で観察された頭頂部の嚢胞用病変は，実質部の嚢胞又は陳旧性ラクナ梗塞の嚢胞性グリオーシスと考えられた。被験者の経過観察において，特に問題は観察されなかった。当該被験者は 3 回目の治験薬投与前に有害事象を理由に治験を中止した。

2.7.6.3.6.3　臨床検査の結果

複数の被験者で臨床検査値が正常範囲の上限及び下限を超えていた。これらは単発性又は散発性で，治験期間をとおして観察され，治験薬投与前やプラセボ投与群でも認められた。チルドラキズマブ投与により，臨床検査値で投与に関連する何等かの傾向は観察されなかった。臨床的意義のある臨床検査値異常は有害事象として記録され，以下に要約した。

有害事象として記録された血液学的異常

被験者[redacted]（2[redacted] 歳男性；10 mg/kg）が Day 72 に好酸球増加症の有害事象を発現した（0.65×10^9/L）。ただし当該被験者においては，スクリーニング（0.49×10^9/L）及びベースライン（0.50×10^9/L）においても好酸球数が増加していた（正常範囲：$< 0.40 \times 10^9$/L）。

被験者[redacted]（5[redacted] 歳男性；プラセボ）が，白血球増加症を発現した。

3 mg/kg 群では，被験者[redacted]（4[redacted] 歳男性，3 mg/kg 群）及び[redacted]（4[redacted] 歳男性，3 mg/kg 群）が白血球減少症の有害事象を発現した。被験者[redacted] の血球数は 3.5×10^9/L と低く，被験者[redacted] は，治験期間をとおして散発的に低い値で最低白血球数は Day 71 の 3.5×10^9/L であった（正常範囲：4.0～10.5×10^9/L）。

被験者[redacted]（4[redacted] 歳男性，10 mg/kg 群）の血小板数は投与前後の両方において低かった。スクリーニング及びベースライン時の当該被験者の血小板数は，それぞれ 115×10^9/L 及び 112×10^9/L であった（正常範囲：$150～350 \times 10^9$/L）。投与後の血小板数は，$76～190 \times 10^9$/L であった。被験者[redacted]（4[redacted] 歳男性，10 mg/kg 群）で単発性の血小板数低下が Day 72 に観察された（109×10^9/L）（正常範囲：$145～355 \times 10^9$/L）が，次の来院 Day 92 には回復していた。

有害事象として記録された生化学検査異常：

被験者[redacted] で Day 43 に単発の低クロール値が観察された（88 mmol/L，正常範囲：98～110 mmol/L）。ナトリウムとカリウムも同じ測定で低かった（それぞれ 135 及び 3.2 mmol/L）。また，当該被験者で 5 回のクレアチンホスホキナーゼ（CK）上昇（176～602 U/L，正常範囲 : < 171 U/L）が報告された。クロールの低下及び CK の上昇は，治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

CK 上昇は，このほかに 3 例の被験者でも報告されている。被験者[redacted]（5[redacted] 歳男性，Part 2 で 3 mg/kg 群）で単発の CK 上昇が認められており，Day 16 で 624 U/L であった。本有害事象は治験薬との因果関係を否定できないと判断された。被験者[redacted]（5[redacted] 歳男性，Part 2 で 10 mg/kg 群）で

CK 上昇が複数回観察されており，200～395 IU/L であった。なお，当該被験者の投与前の CK 値も高かった（180～183 U/L）。本事象は，治験薬との因果関係はないと判断された。被験者[redacted]（6[redacted] 歳女性，Part 2 で 10 mg/kg 群）の CK 値は，Day 10 で 580 IU/L であった（正常範囲：24～204 U/L）。ベースラインでも当該被験者の CK は上昇しており，322 U/L であった。本事象は，治験薬との因果関係はないと判断された。

被験者[redacted]（4[redacted] 歳男性，Part 2 で 3 mg/kg 群）は，2 型糖尿病の病歴があった。被験者の投与前の最高血糖値は 11.2 mmol/L（正常範囲：3.3～6.1 mmol/L）であった。2 件の有意に高い値が Day 57 と Day 364（308）で報告されている（それぞれ 25.2 及び 30.9 mmol/L）。本有害事象は，治験薬との因果関係はないと判断された。被験者[redacted] の投与後血糖値は，高値が複数回観察され，6.0～6.7 mmol/L（正常範囲：3.9～6.1 mmol/L）であった。当該被験者では，ベースラインの血糖値も上昇しており，6.7 mmol/L であった。本有害事象は，治験薬との因果関係はないと判断された。被験者[redacted]（3[redacted] 歳男性，Part 2 でプラセボ群）においても投与前から高血糖値が観察され，Day 72 に 2 型糖尿病と診断された。

トリグリセリド値の異常が 2 例で報告されている。被験者[redacted]（5[redacted] 歳男性，Part 1 で 10 mg/kg 群）では，Day 86 に血中トリグリセリド上昇が報告されている（10 mmol/L，正常範囲：< 1.68 mmol/L）。当該被験者では治験期間をとおして上昇しており，投与前も上昇していた。本有害事象は，治験薬との因果関係はないと判断された。被験者[redacted]（3[redacted] 歳男性，Part 3 で 0.05 mg/kg 群）で Day 86 と Day 288 に高トリグリセリド血症が報告されており，投与前を含めトリグリセリド値が治験期間をとおして上昇した。本有害事象は治験薬との因果関係はないと判断された。

被験者[redacted]（6[redacted] 歳女性，Part 2 で 3 mg/kg 群）は，Day 368 に CK 値が上昇しており（428 U/L），クレアチンキナーゼ MB 型（CK-MB）及び心臓トロポニン T の上昇が確認された。本有害事象は生命を脅かす SAE（心筋酵素上昇）と判断された。被験者は，非 ST 上昇型心筋梗塞が疑われ，Day 386 に入院した。心電図では虚血の徴候は認められなかった。被験者は，Day 394 に退院した。被験者が Day 463 に来院した際，血液 CK 値は極めて高い値であった（4894 U/L）。CK-MB（%）は 10.3%，ミオグロビンは 5303 ng/mL であった。当該被験者は神経症状を発現し，緊急入院した。筋炎／硬化性筋炎と近位四肢不全麻痺と診断された。メチルプレドニゾロンが投与され，その後にプレドニゾロンとヒト免疫グロブリンが投与された。Day 475 に皮膚にサイトメガロウイルス（CMV）感染を発現したが，ガンシクロビルで治療された。被験者は Day 505 に退院した。治験責任(分担）医師はこれらの SAE（心筋酵素上昇／筋炎／CMV 感染）は，治験薬との因果関係はないと判断した。

被験者[redacted]（3[redacted] 歳男性，Part 3 で 0.1 mg/kg 群）で，GGT 上昇が報告され（範囲：63～149 IU/L，正常範囲：< 60 U），最高値は治験薬の最終投与から 201 日後の Day 288 であった。Day 288 を除き AST や ALT の上昇は伴っておらず，Day 288 の値はそれぞれ 50 及び 59 IU/L であった。本有害事象は，治験薬との因果関係はないと判断された。被験者[redacted] では，投与前後で AST（≤ 133U/L）及び ALT（≤ 133U/L）の高値が複数回観察された。肝酵素の上昇は有害事象として報告されたが，治験薬との因果関係はないと判断された。被験者[redacted]（4[redacted] 歳男性，Part 1 で 10 mg/kg 群）では，AST の上昇が複数回観察され，最高値は治験薬の最終投与から 14 日後の Day 72 で観察された（254 IU/L）。本有害事象は，肝機能検査異常として報告された。本有害事象は，治験薬との因果関係は否定できないと判断された。Day 72 に，GGT（59 IU/L），乳酸脱水素酵素（LDH：195 IU/L），ALT（164 IU/L）の高値が認められた。これらの値は，次の来院日である Day 92 には正常範囲に回復した。

高尿酸血症の有害事象が，被験者[redacted]，[redacted]（2[redacted] 歳男性，Part 2 で 10 mg/kg 群）及び[redacted]（3[redacted] 歳男性，プラセボ群）で報告された。最高値は，それぞれ 577 μmol/L（投与前），613 μmol/L（投与前），654 μmol/L（Day 367）であった（正常範囲：208～428 μmol/L）。全ての事象は，治験薬との因果関係はないと判断された。被験者[redacted]（2[redacted] 歳男性，Part 2 で 10 mg/kg 群）で，治験期間に散発的に低カリウム値が認められた。最低値は，Day 58 の 3.2 mmol/L（正常範囲：3.5～5.2 mmol/L）であった。本有害事象（低カリウム血症）は治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

2.7.6.3.6.4　バイタルサイン

臨床的意義のあるバイタルサインの傾向は観察されなかった。臨床的意義があると判断されたバイタルサイン異常は有害事象として報告された。

2.7.6.3.6.5　心電図

本治験の Part 1（0.1，0.5，3，10 mg/kg の静脈内投与）では，心臓テレメトリーを初回投与後 24 時間実施した。また，2 回目及び 3 回目投与後 6 時間も同様に記録した。テレメトリーで重要な所見は認められなかった。

12 誘導心電図は，以下のように実施した：

Part 1：スクリーニング，ベースライン，Day 1 の 0 時間，Day 2，3，7，14，28，56，84，112，196
Part 2：スクリーニング，ベースライン，Day 1 の 0 時間，Day 2，7，14，28，56，63，112，196，280，364
Part 3：スクリーニング，ベースライン，Day 1 の 0 時間，Day 2，3，7，14，28，56，84，112，196，280，364

複数の心電図異常が投与前後で観察された。これらの心電図異常のうち 1 件のみが有害事象と判断された。被験者[redacted]（4[redacted] 歳男性，Part 1 で 10 mg/kg 群）で，Day 92 に心室性期外収縮が報告された。本有害事象は軽度で，治験薬とは因果関係がないと判断された。その他の被験者においても（各用量群及びプラセボ群），投与前の時点で心室性期外収縮が報告されている。

QTc 値の散発的な上昇が見られたが，QTcF 値または QTcB 値が 500 msec 以上の被験者は報告されなかった。これらの変動のいずれも AE として報告されず，治験期間を通じて用量依存的な傾向は検出されなかった。

実薬投与群の 77 例中 30 例 (39%) に試験期間を通じて QTcB および/または QTcF のボーダーラインおよび/または延長が認められた (ボーダーライン (男性): > 430 msec; 延長(男性): > 450 msec ; ボーダーライン (女性): > 450 msec ; 延長(女性): > 470 msec)。11 例が QTc 値の延長を示し，そのうち 1 例が女性であった。

プラセボ群では，9 例(9/20; 45%)で QTcB および/または QTcF のボーダーラインおよび/または延長が認められた。男性 2 例に QTc 値の延長が認められた。

2.7.6.3.6.6　安全性の結論

- 全体をとおして，チルドラキズマブの安全性と忍容性が示された。本治験で死亡例は認められなかった。
- チルドラキズマブ群全体 57 例中 47 例（82%）で有害事象が報告された。最も多くみられた有害事象は頭痛（19%），上気道感染（19%），鼻咽頭炎（18%）及び咳嗽（16%）で，これらはプラセボ群と同程度であった。有害事象の発現割合に用量依存性はみられなかった。
- ほとんどの有害事象の重症度が軽度又は中等度であった。7 例（12%）で高度／生命を脅かす有害事象が報告された。8 例（14%）が SAE として報告されたが，1 件の SAE（痙攣）のみ治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
- 臨床検査値では，臨床的に重要な傾向は観察されなかった。バイタルサイン及び心電図パラメータで臨床的意義のある傾向は観察されなかった。

2.7.6.4　人種及び民族がチルドラキズマブの薬物動態に与える影響（P06306 試験）

2.7.6.4.1　治験の概要

治験の概要を表 2.7.6.4-1，フローチャートを表 2.7.6.4-2 に示した。

表 2.7.6.4-1　治験の概要（P06306 試験)

治験の標題	人種及び民族がチルドラキズマブの薬物動態に与える影響
実施医療機関	単一施設（オーストラリア）
公表論文	Zandvliet A, et al., Int J Clin Pharmacol Ther. 2015;53(2):139-46
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発の相	第 I 相

目的:

主要目的：

Part 1：人種及び民族がチルドラキズマブ皮下投与後の PK に与える影響を検討する。

Part 2：健康成人（日本人）被験者にチルドラキズマブ 10 mg/kg を静脈内投与した際の PK を検討する。

副次的目的

Part 1：日本人，白人及び中国人健康被験者にチルドラキズマブを皮下投与した際の安全性及び忍容性を検討する。

Part 2：健康成人（日本人）被験者にチルドラキズマブ 10 mg/kg を静脈内投与した際の安全性及び忍容性を検討する。

治験デザイン

Part 1：非盲検，複数コホート試験

Part 1 は非盲検の複数コホート試験で，53 例の男女の健康成人（日本人 22 例，白人 19 例，中国人 12 例）を組み入れ，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って実施された。日本人は，3 つのコホートに割り付けられ，各コホートは白人（日本人に対して）及び中国人（日本人に対して）にマッチングされた。

チルドラキズマブの 3 用量（50，200，400 mg）のいずれかを，日本人（n=22），白人（n=19）又は中国人（n=12）に皮下投与した。被験者をコホート別に組み入れ，各コホートを同時並行で治験を実施した。被験者を初回投与前日の夕方に治験実施医療機関に入院させ，ベースライン評価を実施して適格性を確認した。一晩絶食後，被験者は投与群に割付けられ，朝食の 2 時間前にチルドラキズマブを単回皮下投与した。

Part 2：非盲検，単一コホート試験

Part2 ではチルドラキズマブ 10 mg/kg を健康な男女の日本人に単回静脈内投与した（n=6）。被験者を初回投与前日の夕方に治験実施医療機関に入院させ，ベースライン評価を実施して適格性を確認した。一晩絶食後，朝食の 2 時間前にチルドラキズマブを 1 時間かけて単回静脈内投与した。

どの Part も，被験者は Day 2 のプロトコールの規定する検査及びプロセスを完了した後に退院した。

被験者数：

チルドラキズマブ 50 mg を 19 例（日本人 8 例，白人 7 例，中国人 4 例），200 mg を 16 例（日本人：6 例，白人：6 例，中国人：4 例），400 mg を 18 例（日本人 8 例，白人 6 例，中国人 4 例）に単回皮下投与した。Part 2 では，日本人 6 例にチルドラキズマブ 10 mg/kg を単回静脈内投与した。

選択/除外基準：

選択基準：

1. 治験参加を文書により同意し，投与及び治験 Visit スケジュールを遵守できる者。
2. PGx*参加を文書により同意し，投与及び治験 Visit スケジュールを遵守できる者。

   *PGx は実施されなかった。
3. 年齢 18～55 歳の健康な白人，中国人，及び日本人の男女で，体格指数（BMI = 体重（kg） /身長 (m)^2）19～32 の者。この範囲を逸脱する場合は，治験責任（分担）医師及び治験依頼者が臨床的に許容できると判断した者。日本人被験者は，海外の居住歴が 5 年未満で両親が日本人であること。中国人被験者は中国外の居住歴が 20 年未満で，両親が中国人であること。白人被験者は，両親が白人であること。本治験では「白人」の定義を祖先が欧州系とする。
4. 臨床検査値［血液学的検査（CBC），血液生化学検査，尿検査］が正常範囲内，あるいは治験責任（分担）医師が臨床的に許容できると判断した，及び治験依頼者が規定する許容範囲内である者。肝機能（AST，ALT）はスクリーニング時及び Day 1 に正常範囲を超えてはならない。AST 及び ALT 上昇が認められた被験者は一度だけ再スクリーニングを実施してもよい。
5. 治験の評価に影響する可能性のある臨床的に重大な疾患のない者。
6. 以下の TB スクリーニング基準に従って適格と判断された者：
   a. スクリーニング前に潜在性又は活動性 TB の既往歴がない。
   b. 病歴及び／又は身体検査において活動性 TB を示唆する徴候又は症状がない。
   c. 直近で活動性 TB 患者と密接な接触がない。接触した場合には TB 専門医を紹介して追加の診察を受け，必要な場合は治験薬初回投与前又は初回投与と同時に潜在性 TB に対する適切な治療を受ける。
   d. スクリーニング時（治験薬の初回投与前）にツベルクリン皮膚反応検査又は QuantiFERON-TB Gold テストによる TB 診断検査の結果が陰性である。
   e. 治験責任（分担）医師又は医学専門家が必要と判断した場合は，治験薬初回投与前 3 ヵ月以内に胸部 X 線写真（前後及び側面）を撮影し画像診断医が読影し，活動性 TB 又は陳旧性非活動性 TB がない。
7. スクリーニング時の 12 誘導心電図が正常範囲内の者（QTcB：男性は 430 msec 以下，女性は 450 msec 以下；PR 間隔：200 msec 以下）。
8. バイタルサイン（仰臥位又は座位で約 3 分間安静の後に測定）が以下の範囲内の者。以下の範囲を逸脱する場合は，治験責任（分担）医師及び治験依頼者が臨床的に許容できると判断した場合に組み入れる。
   a. 口腔体温 35.0°C～37.5°C
   b. 収縮期血圧 90～140 mmHg
   c. 拡張期血圧 45～90 mmHg
   d. 脈拍数 40～100 bpm
9. 女性被験者の場合は以下の条件を満たすこと：
   a. 閉経後（生理がなくなってから 12 ヵ月以上経過；年齢 > 40 歳かつ卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度 > 40 u/mL）及び血清 E2 < 73 pmol/L
   b. ベースライン 3 ヵ月以上前に避妊手術を受けていること（例：子宮摘出又は卵管結紮が記録で確認できること）。
   c. 閉経前の避妊手術を受けていない女性被験者で，
      i. スクリーニング期間前 3 ヵ月にわたり，医学的に認められた避妊法を行っている（又は禁欲している）（医学的に認められた避妊法を以下に定義した）。
      ii. 治験期間中（治験薬投与前のスクリーニング期間も含む）及び治験薬投与後 6 ヵ月にわたり医学的に認められた避妊法を行うことに同意している。医学的に認められた避妊法とは次のいずれかの 1 つである：

- コンドーム（男性又は女性）＋殺精子剤
- ペッサリー又は子宮頸部キャップ＋殺精子剤及びコンドーム
- 経口／経皮／注射／膣内投与によりホルモン避妊薬を安定的に使用し，スクリーニング来院前 2 ヵ月にわたり子宮出血がなく，先のバリア避妊法 2 つのうち 1 つを使用している。
- 子宮内避妊用具（スクリーニング来院 2 ヵ月以上前に装着されている）＋殺精子剤

パートナーの精管切除は十分な避妊法とはみなされず，先の 4 法のうちいずれかの避妊法を行うこと。

現在，性的に活動的でない女性でも治験期間中に活動的になった際に先の 4 法のうちいずれかの避妊法を行うことに同意すること。

10. 男性被験者の場合，治験期間中及び治験薬投与後 6 ヵ月まで，医学的に認められた避妊法又は禁欲することに同意する者。

除外基準：

1. 妊娠中，妊娠予定（治験終了後 6 ヵ月以内），又は授乳中の女性。
2. 治験責任（分担）医師が治験参加に適切ではないと判断する者。
3. 医学的に任意の薬剤の吸収，分布，代謝，排泄を大きく変化させる可能性がある状態の者。治験責任（分担）医師は，以下のエビデンスを参考にして，治験登録前に治験依頼者と協議する。
   a. 炎症性腸疾患，潰瘍，胃腸又は直腸出血の既往又は合併。
   b. 胃切除，胃腸吻合，腸切除など胃腸管の大手術の既往。
   c. 膵損傷又は膵炎の既往。
   d. 肝疾患又は肝障害の既往又は合併。
   e. クレアチニン，尿中 ALB，BUN／尿素，又は臨床的意義のある尿の細胞成分（円柱など）の異常などの腎機能障害の既往又は現症。
   f. 尿路閉鎖症又は排尿困難の既往。
4. 治験薬投与前 4 週間以内に感染の既往があり，治験参加に適切ではないと治験責任（分担）医師が判断する者。
5. HBsAg，HCV 抗体又は HIV が陽性の者。
6. スクリーニング期間又は本治験期間中に乱用リスクが高い薬剤のドーピング検査が陽性の者。
7. 精神病又は人格障害の既往があり，治験参加に適切ではないと治験責任（分担）医師及び治験依頼者が判断する者。
8. 過去 2 年以内にアルコール乱用又は薬物乱用の既往がある者。
9. 過去 60 日以内に献血したことのある者。
10. スクリーニング前にチルドラキズマブを使用したことがある者。
11. 過去に抗 IL-12/23 p40 抗体（CNTO1275，ABT874）を使用したことのある者。
12. スクリーニング前 6 ヵ月以内にモノクローナル抗体を使用したことのある者。
13. 現在別の臨床試験に参加しているか，ベースライン前 30 日以内に臨床試験（臨床検査又は臨床評価など）に参加したことのある者。
14. 治験関係者又はその家族。
15. アレルギー反応（食物，医薬品，アトピー性反応，喘息発作など）の既往があり，治験参加に適切ではないと治験責任（分担）医師及び治験依頼者が判断する者。
16. 悪性腫瘍の既往を有する者。
17. スクリーニング前 1 ヵ月以内に生ワクチンの投与を受けたことのある者，又は治験期間中に生ワクチンの投与を受ける予定のある者。
18. 過去 4 週間以内に免疫抑制剤（コルチコステロイド，メトトレキサート，アザチオプリン，シ

クロスポリン）を使用したことのある者。

19. ベースライン前に必要なウォッシュアウト期間以内に以下の表に記載した薬剤の投与を受け，治験参加に適切ではないと治験責任（分担）医師及び治験依頼者が判断する者。

禁止される薬剤	ベースライン前のウォッシュアウト期間
モノクローナル抗体	6 ヵ月間
抗 IL-12/23 p40 抗体（CNTO1275，ABT874）	ウォッシュアウト期間なし。過去に曝露している場合は治験参加から除外する。
避妊薬又はホルモン置換療法製剤以外の処方薬	14 日間
免疫抑制剤（コルチコステロイド，メトトレキサート，アザチオプリン，シクロスポリンなど）	4 週間
アセトアミノフェン（パラセタモール）を除くOTC製剤（通常の1日摂取量を上回る量のビタミン剤，ハーブ系サプリメント，及びホメオパシー療法を含む）	14 日間

治験薬のロット番号：

1 バイアルあたりチルドラキズマブ 50 mg，注射用[redacted]

製造ロット番号：[redacted]，[redacted]

対照薬のロット番号：

該当せず

用量及び投与方法：

Part 1：チルドラキズマブ 50，200，又は 400 mg を単回皮下投与（注射）

Part 2：チルドラキズマブ 10 mg/kg を単回静脈内投与（点滴）

治療期間：単回投与

評価のための基準：

薬物動態：チルドラキズマブの血清中濃度を測定した。主な PK パラメータは，AUC_{inf} 及び C_{max} であった。その他のパラメータとして $t_{1/2}$，T_{max}，CL/F（Part 1），及び V_z/F（Part 1）又は CL（Part 2）及び V_z（Part 2）も測定した。

薬力学：総 IL-23

免疫原性： ADA

安全性：チルドラキズマブの安全性及び忍容性を，有害事象を発現した被験者数及びその割合，臨床検査項目，IgA，IgE，IgG，IgM，ESR の測定，バイタルサイン，ECG，及び身体検査の項目で評価した。

ファーマコゲノミクス：なし

統計解析法：

薬物動態：

Part 1：単回皮下投与後の血清中チルドラキズマブ濃度及び PK パラメータを，人種／民族（白人，日本人，中国人）及び用量（50，200，400 mg）別に要約した。

Part 2： 10 mg/kg 単回静脈内投与後の血清中チルドラキズマブ濃度及び PK パラメータを要約した（日本人のみ）。

人種間の相対曝露量の評価（Part 1 のみ）：

主な比較は，日本人と白人の間で実施した。対数変換 C_{max} 及び AUC_{inf} データを各投与群別に ANOVA モデルを用いて解析し，人種を因子，体重を共変量とした。相対曝露量及び 90%CI は，日本人及び白人間で求めた。また，全体の比較では，各投与群を併合して実施した。併合解析では，C_{max} 及び AUC_{inf} は最初に用量で調整し，同じ ANOVA モデルを用いて解析した。日本人及び中国人被験者は，記述統計量を用いて比較した。

用量比例性の評価（Part 1 のみ）：

日本人と白人では用量を正規化し，対数変換した AUC_{inf} 及び C_{max} データを用いて用量比例性を人種別に評価した。ANOVA では用量を説明変数とした。幾何平均比推定値及び 90%CI を用量間で算出した。さらに，データを併合して，人種（日本人及び中国人）における用量比例性を評価した。

薬力学：総 IL-23 の結果を要約した。

免疫原性：ADA の結果を投与前後で要約した。

安全性：

有害事象は治験全体及び人種／民族別，用量別，各用量内の人種／民族別，器官分類／器官別大分類（BSOC）別，及び重症度別に集計した。心電図及び臨床検査値は日時で集計した。バイタルサインも日時で集計した。

ファーマコゲノミクス：本治験では実施しなかった。

表 2.7.6.4-2　　治験のフローチャート（P06306 試験）

Day Relative to First Dose of Study Drug	-28 to -2	-1	1	2	3	4	7	14[i]	28[i]	42[j,L]	56[j]	84[j]	112[j]	140[j]
Explain Study and Obtain Informed Consent(s)	X													
Review inclusion/exclusion Criteria	X	X	X											
Demographic Profile	X													
Physical Examination	X	X		X					X			X		X
Medical History	X													
Body Height (cm) and Weight (kg)	X		X[k]											X[k]
Body Mass Index	X													X
Elbow Breadth Measurement	X													
HIV/HBsAg/HCV	X													
Drug Screen	X	X												
Pregnancy Test (female only)	X	X							X		X	X	X	X
FSH, Estradiol (Postmenopausal females only)	X													
TB Test	X													
Routine Fasting Clinical Laboratory Tests[a]	X	X		X			X		X		X	X	X	X
Screening Number Assignment	X	X[e]												
Dosing Number Assignment			X											
Record AEs and Concomitant Meds	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Provide Subject Identification Card			X											
ECG (12-lead)	X		X[b]			X	X		X			X		X
Vital Signs (BP, Pulse Rate, Oral Temp.)	X		X[f]	X[f]		X	X		X		X	X	X	X
Treatment Administration of Tildrakizumab[h]			X											
Pharmacokinetic Blood Samples (Serum)[d]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anti-tildrakizumab Antibodies (Serum)[d]			X						X		X	X	X	X
Injection Site Inspection (Part 1 only)			X	X	X	X								
Total IL-23 (Serum)[d]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IgA, IgE, IgG, IgM, ESR Levels	X	X							X		X	X	X	X
Sample for Pharmacogenetic Analysis			X[c]											
Confinement[g]		X	X	X										

a. Complete Blood Count (CBC) and differential, blood chemistry panel, all collected in the fasted state (after an overnight fast for morning, chemistry sample collections and at least 4 hours without food for other chemistry sample collections). On treatment days, blood samples should be drawn predose.
b. Day 1 ECG will be performed predose (0 hour)
c. Informed consent for pharmacogenetic sample must be obtained before the DNA sample is collected. DNA sample for analysis should be collected pre-study (on Day 1), or as soon as the informed consent is obtained.
d. Part 1: Blood samples for PK evaluation of tildrakizumab and Total IL-23 will be collected predose (0 hour) and at 8, 24, 48, 72 hours postdose, and on Day 7, 14, 28, 42, 56, 84, 112 and

140. Part 2: Blood samples for PK evaluation of tildrakizumab and Total IL-23 will be predose (0 hour) and at 2, 8, 24, 48 hours (timepoints measured from start of IV infusion), and on Day 7, 14, 28, 56, 84, 112 and 140. PK samples must be taken on the arm opposite to IV infusion. Blood samples for Anti-tildrakizumab Antibodies will be collected predose (0 hour) on Day 1 and on Day 28, 56, 84, 112 and 140.

e. If not already assigned at the previous visit.
f. Day 1 Vital signs will be performed predose (0 hour), 8, 24 hours postdose, and at other visits as indicated.
g. Subjects will be confined to the study center, at a minimum, the evening of Day -1 until the completion of the 24 hour postdose procedures on Day 2.
h. Part 1: Tildrakizumab will be administered subcutaneously, with a maximum volume of 1 mL per injection. Part 2: tildrakizumab will be administered by intravenous infusion over a period of 1 hr.
i. Day 14 and Day 28 patient visits may take place within a 1 day window (plus or minus 1 day).
j. Day 42, 56, 84, 112, 140 patient visits may take place within a 3 day window (plus or minus 3 days).
k. After screening, only body weight will be measured.
l. Day 42 visit will only occur for Part 1, not for Part 2.

[Source: 5.3.3.3: p007: Section 9.1 Table 1]

2.7.6.4.2　被験者の内訳

合計被験者 59 例（Part 1 で 53 例，Part 2 で 6 例）を登録し，治験薬を投与した。このうち 49 例（83%）が治験実施計画書どおりに治験を完了した[表 2.7.6.4-3]。10 例（17%）が，フォローアップ期間中に治験を中止した。中止理由の内訳は白人 2 例（11%）が同意撤回，中国人 2 例（17%）が治験実施計画書の不遵守であった。日本人（Part 1）については，6 例（27%）が治験を中止した。中止理由の内訳は 1 例（5%，被験者[redacted]，400 mg 群の 2[redacted] 歳男性）が有害事象（自殺念慮　重症度：生命を脅かす），3 例（14%）が同意撤回，2 例（9%）が治験管理上の問題であった。

表 2.7.6.4-3　被験者の内訳

	Number of Subject (%)									
	Part 1									Part 2
	Japanese			Caucasian			Chinese			Japanese
	50 mg, SC	200 mg, SC	400 mg, SC	50 mg, SC	200 mg, SC	400 mg, SC	50 mg, SC	200 mg, SC	400 mg, SC	10 mg/kg, IV
Randomized	8 (100)	6 (100)	8 (100)	7 (100)	6 (100)	6 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	6 (100)
Completed	5 (63)	6 (100)	5 (63)	5 (71)	6 (100)	6 (100)	3 (75)	3 (75)	4 (100)	6 (100)
Discontinued	3 (38)	0	3 (38)	2 (29)	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0
Reason for Discontinuation										
Adverse Event	0	0	1 (13)	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal of Consent	3 (38)	0	0	2 (29)	0	0	0	0	0	0
Non-Compliance With Protocol	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0
Administrative	0	0	2 (25)	0	0	0	0	0	0	0

[Source: 5.3.3.3: p007: Section 14.1.2.2]

2.7.6.4.3　解析データセット

3 つの人種／民族の成人被験者 59 例にチルドラキズマブを投与した。内訳は日本人（Part 1：22 例，Part 2：6 例），白人（Part 1：19 例），中国人（Part 1：12 例）であった。性別は男性 25 例と女性 34 例で，年齢は 19 歳から 44 歳であった。

本治験に参加した全員を安全性の解析対象とした。

すべての被験者について PK パラメータを算出し，記述統計量を算出した。

2.7.6.4.4　人口統計学的特性とその他のベースライン時の特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-4 に要約した。

表 2.7.6.4-4　人口統計学的データの概要

Part 1

		Tildrakizumab 50 mg	Tildrakizumab 200 mg	Tildrakizumab 400 mg	Subtotal
Japanese		n=8	n=6	n=8	n=22
Sex (n,%)	Female	3 (38)	5 (83)	4 (50)	12 (55)
	Male	5 (63)	1 (17)	4 (50)	10 (45)
Ethnicity (n,%)	Not Hispanic or Latino	8 (100)	6 (100)	8 (100)	22 (100)
Age (yrs)	Mean (SD)	21.5 (1.8)	22.7 (3.2)	28.5 (7.0)	24.4 (5.5)
	Median	21.0	22.0	27.5	22.0
	Range	20 - 25	20 - 29	21 - 41	20 - 41
Weight (kg)	Mean (SD)	61.63 (6.20)	56.12 (7.47)	57.56 (5.74)	58.65 (6.54)
Height (cm)	Mean (SD)	169.19 (8.33)	161.33 (7.45)	165.44 (7.87)	165.68 (8.19)
BMI	Mean (SD)	21.48 (1.57)	21.43 (1.42)	21.23 (1.35)	21.37 (1.39)
Caucasian		n=7	n=6	n=6	n=19
Sex (n,%)	Female	2 (29)	5 (83)	2 (33)	9 (47)
	Male	5 (71)	1 (17)	4 (67)	10 (53)
Ethnicity (n,%)	Not Hispanic or Latino	7 (100)	6 (100)	6 (100)	19 (100)
Age (yrs)	Mean (SD)	20.3 (1.0)	21.3 (2.9)	28.7 (8.5)	23.3 (6.1)
	Median	20.0	20.0	26.0	21.0
	Range	19 - 22	19 - 26	21 - 44	19 - 44
Weight (kg)	Mean (SD)	59.70 (5.91)	56.63 (5.92)	58.43 (8.35)	58.33 (6.52)
Height (cm)	Mean (SD)	170.93 (7.68)	166.33 (8.64)	168.83 (6.71)	168.82 (7.53)
BMI	Mean (SD)	20.44 (0.88)	20.30 (1.59)	20.48 (1.54)	20.41 (1.28)
Chinese		n=4	n=4	n=4	n=12
Sex (n,%)	Female	2 (50)	4 (100)	2 (50)	8 (67)
	Male	2 (50)	0	2 (50)	4 (33)
Ethnicity (n,%)	Not Hispanic or Latino	4 (100)	4 (100)	4 (100)	12 (100)
Age (yrs)	Mean (SD)	22.5 (1.9)	21.8 (1.9)	24.5 (3.9)	22.9 (2.7)
	Median	22.0	22.5	24.5	23.0
	Range	21 - 25	19 - 23	20 - 29	19 - 29
Weight (kg)	Mean (SD)	59.33 (5.65)	51.68 (3.74)	57.65 (6.65)	56.22 (6.03)
Height (cm)	Mean (SD)	168.00 (13.74)	160.88 (6.78)	168.45 (8.56)	165.78 (9.85)
BMI	Mean (SD)	21.30 (1.37)	20.23 (0.95)	20.68 (0.47)	20.73 (1.01)

Part 1 (Total) and Part 2

		Part 1 Total n=59	Part 2 Japanese n=6
Sex (n,%)	Female	34 (58)	5 (83)
	Male	25 (42)	1 (17)
Ethnicity (n,%)	Not Hispanic or Latino	59 (100)	6 (100)
Age (yrs)	Mean (SD)	24.1 (5.5)	27.7 (6.7)
	Median	22.0	26.5
	Range	19 - 44	21 - 38
Weight (kg)	Mean (SD)	57.91 (6.62)	57.30 (9.28)
Height (cm)	Mean (SD)	166.30 (8.29)	161.67 (6.69)
BMI	Mean (SD)	20.98 (1.49)	21.82 (2.56)

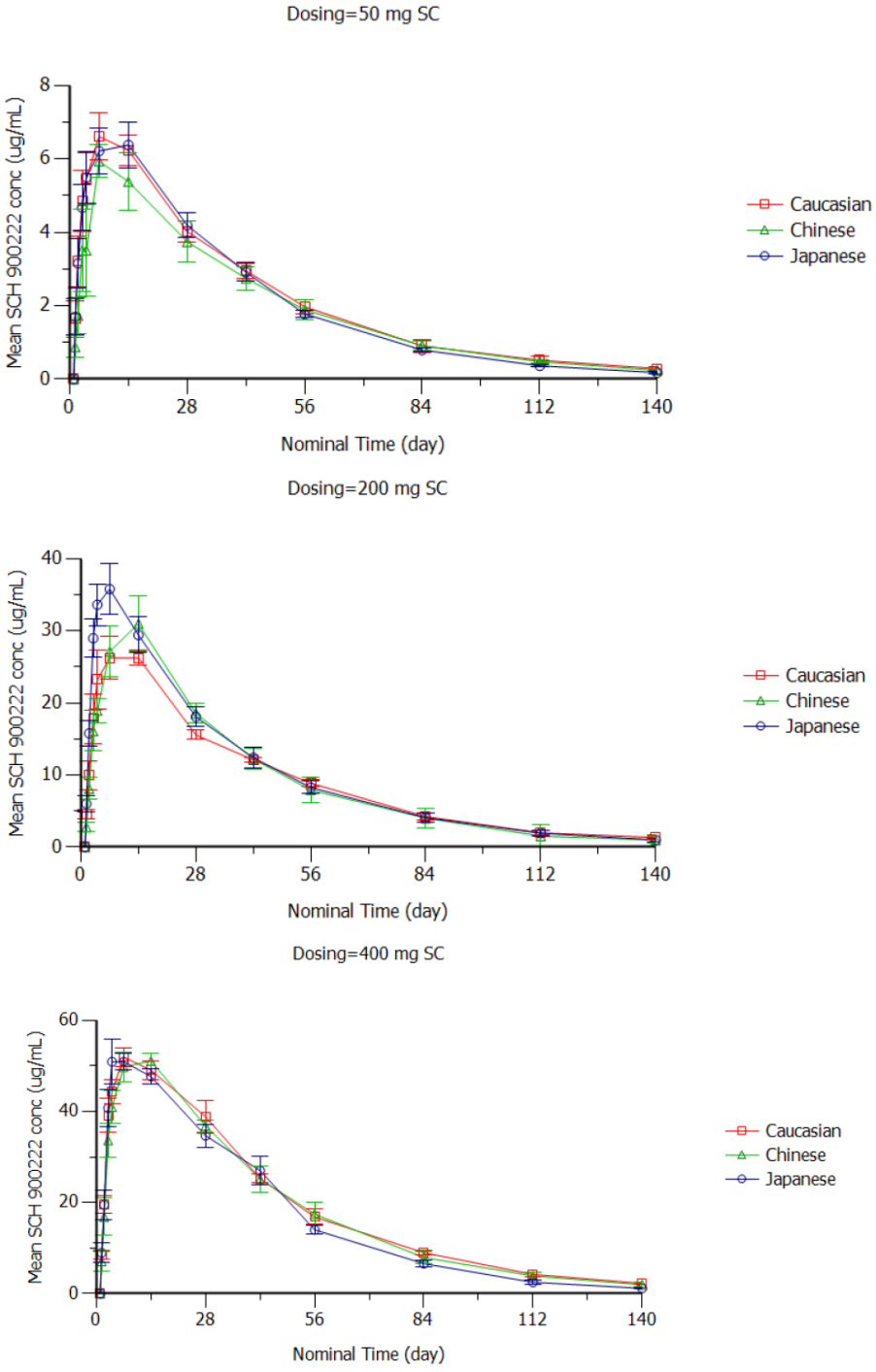
[Source: 5.3.3.3: p007: Section 10.5 Table 7]

2.7.6.4.5　薬物動態と薬力学の結果

2.7.6.4.5.1　チルドラキズマブを皮下投与した後の薬物動態

Part 1 でチルドラキズマブ（50，200，400 mg）を単回皮下投与した後の平均血清中濃度の推移を，用量及び民族ごとに図 2.7.6.4-1，PK パラメータを表 2.7.6.4-5 に示した。

図 2.7.6.4-1　日本人，白人，中国人被験者に単回皮下投与した後の血清中チルドラキズマブ濃度の推移，平均（SE）（Part 1）



[Source: 5.3.3.3: p007: Section 11.1.1 Figure3]

表 2.7.6.4-5　日本人，白人，中国人被験者にチルドラキズマブ単回皮下投与後の薬物動態学的パラメータ（Part 1）

Dose (mg)	Race		Tmax (day)	Cmax (µg/mL)	Cmax dose-normalized (µg/mL/mg)	AUClast (day*µg/mL)	AUCINF (day*µg/mL)	AUCINF dose-normalized (day*µg/mL/mg)	t1/2 (day)	CL / F (mL/day)	Vz / F (mL)
50	Caucasian (n=7)	Geom Mean	6.98	6.76	0.135	283	300	6.01	25.9	166	6220
		Geom CV%	1.97-13.0	19.5	19.5	17.9	20.2	20.2	18.2	20.2	19.9
	Chinese* (n=4)	Geom Mean	13.0	5.19	0.104	185	262	5.23	28.1	191	7750
		Geom CV%	6.06-13.1	33.7	33.7	73.9	28.0	28.0	11.5	28.0	38.9
	Japanese** (n=8)	Geom Mean	13.0	6.52	0.130	229	293	5.85	25.3	171	6240
		Geom CV%	5.98-13.3	30.4	30.4	43.6	19.1	19.1	10.6	19.1	27.3
200	Caucasian (n=6)	Geom Mean	4.46	29.8	0.149	1240	1280	6.39	26.5	157	5980
		Geom CV%	1.89-13.9	18.2	18.2	8.02	8.60	8.60	19.7	8.60	17.3
	Chinese (n=4)	Geom Mean	13.0	30.5	0.152	1230	1310	6.56	31.1***	152	4350
		Geom CV%	5.98-13.0	24.9	24.9	23.1	20.3	20.3	4.89***	20.3	90.3
	Japanese (n=6)	Geom Mean	6.01	37.9	0.19	1330	1360	6.82	27.1****	147	5210
		Geom CV%	1.97-14.0	23.5	23.5	23.0	24.6	24.6	16.0****	24.6	11.4
400	Caucasian (n=6)	Geom Mean	6.03	52.0	0.13	2560	2650	6.63	26.5	151	5780
		Geom CV%	5.97-13.0	9.73	9.73	7.2	6.83	6.83	16.1	6.83	18.6
	Chinese (n=4)	Geom Mean	9.54	51.8	0.13	2410	2480	6.21	26.2	161	6090
		Geom CV%	5.97-14.0	8.53	8.53	19.4	20.6	20.6	10.6	20.6	10.5
	Japanese (n=8)	Geom Mean	4.50	55.1	0.138	2240	2360	5.90	22.4	169	5480
		Geom CV%	2.97-27.1	16.2	16.2	9.27	11.6	11.6	10.1	11.6	10.2

Note: For Tmax the median with minimum and maximum were presented
*: n=3 for (dn-)AUC∞, t½ , CL / F and Vz / F (one subject discontinued early: terminal elimination phase was not reached)
**: n=6 for (dn-)AUC∞, t½ , CL / F and Vz / F (two subjects discontinued early: terminal elimination phase was not reached)
***: n=3 for t1/2 (one subject had an ADA response : terminal half-life could not be calculated)
****: n=5 for t1/2 (one subject had an ADA response : terminal half-life could not be calculated)
[Source: 5.3.3.3: p007: Section 11.1.1 Table 8]

Part 1 の主要な目的は，民族性（日本人と白人）の違いが，皮下投与したチルドラキズマブの PK に与える影響を評価することであった。比較のため，各投与群のデータを別々に解析した。対数変換した C_{max} と AUC_{inf} のデータを，民族を因子，体重を共変量として，ANOVA モデルで解析した。相対曝露量の幾何平均比（白人／日本人）と 90% CI を投与群ごとに示した[表 2.7.6.4-6]。さらに，全体の比較として投与群のデータを併合した。この併合解析では，まず AUC_{inf} と C_{max} を用量で調整し，同じモデルで分析した[表 2.7.6.4-6]。

表 2.7.6.4-6　日本人被験者と白人被験者の曝露量の比較

Parameter	Dose (mg)	Caucasian		Japanese		Geometric Mean Ratio (Caucasian/Japanese)		rMSE[b]
		N	Geomean[a]	N	Geomean[a]	Point Estimate	90% CI	
C_{max} (µg/mL)	50	7	6.62	8	6.64	1.00	[0.80, 1.24]	0.232
	200	6	29.83	6	37.88	0.79	[0.63, 0.99]	0.217
	400	6	51.79	8	55.20	0.94	[0.82, 1.07]	0.136
	All Dose[c]	19	0.137	22	0.148	0.93	[0.83, 1.05]	0.227
AUC_{inf} (µg.day/mL)	50	7	298.94	6	294.38	1.02	[0.83, 1.25]	0.200
	200	6	1275.24	6	1366.80	0.93	[0.77, 1.14]	0.186
	400	6	2661.80	8	2353.14	1.13	[1.04, 1.23]	0.087
	All Dose[c]	19	6.32	20	6.15	1.03	[0.94, 1.12]	0.163

a. Geometric mean computed from least squares estimate from an ANCOVA performed on the natural-log transformed values with fixed factor for ethnicity and weight as a covariate.
b. rMSE=Root Mean square error on the log-scale. When multiplied by 100, provides estimate of the pooled between-subject coefficient of variation.
c. Doses were normalized to one milligram.
[Source: 5.3.3.3: p007: Section 11.1.1 Table 11 and 12]

日本人被験者と白人被験者の間で，チルドラキズマブの曝露量に臨床的意義のある差はなかった。各投与群のデータを併合すると，幾何平均比の点推定値と 90% CI について，AUC_{inf} は 1.03（0.94，1.12），C_{max} は 0.93（0.83，1.05）であった。

2.7.6.4.5.2　用量比例性

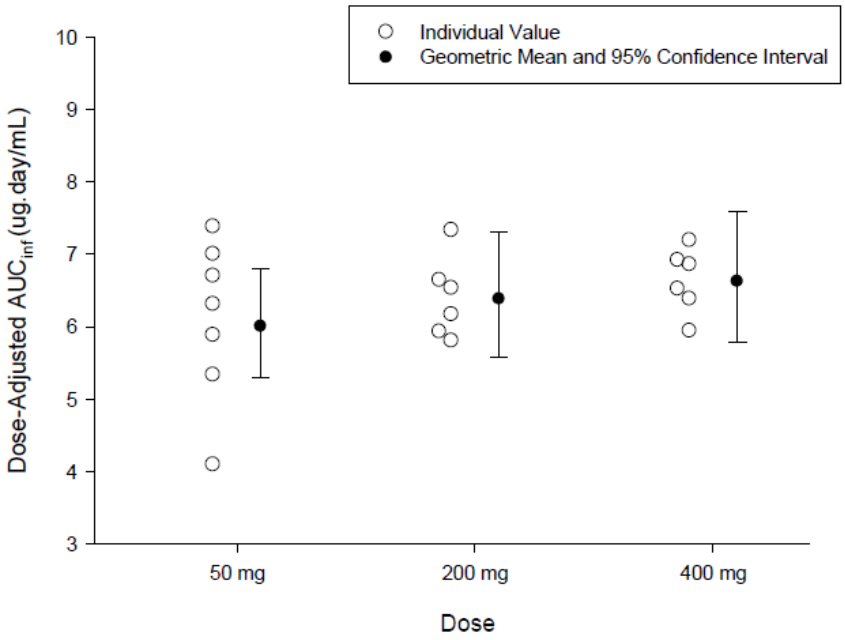
日本人と白人被験者を対象に，AUC_{inf} と C_{max} を用量で正規化し，用量比例性を別々に評価した。結果を表 2.7.6.4-7 と図 2.7.6.4-2 に示した。チルドラキズマブを皮下投与した後の曝露量は，50～400 mg の間で全般的に用量に比例していた。

表 2.7.6.4-7　モデルベースの用量比例性 AUC_{inf} 及び C_{max} （用量で正規化）

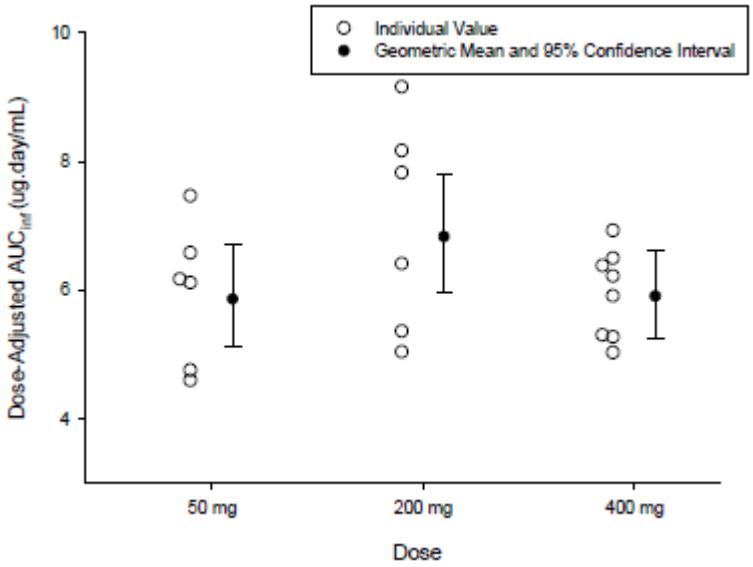
Dose and Population	AUC_{inf} (95%CI) † (µg*day/mL per mg)	C_{max} (95%CI) † (µg/mL per mg)
50 mg Pooled	5.93 (5.41, 6.50)	0.133 (0.119, 0.148)
50 mg Caucasian	6.01 (5.30, 6.81)	0.135 (0.115, 0.158)
50 mg Japanese	5.85 (5.12, 6.70)	0.130 (0.112, 0.151)
200 mg Pooled	6.60 (6.00, 7.26)	0.168 (0.149, 0.190)
200 mg Caucasian	6.39 (5.58, 7.31)	0.149 (0.125, 0.177)
200 mg Japanese	6.82 (5.96, 7.81)	0.190 (0.160, 0.225)
400 mg Pooled	6.25 (5.72, 6.84)	0.134 (0.119, 0.150)
400 mg Caucasian	6.63 (5.79, 7.58)	0.130 (0.109, 0.154)
400 mg Japanese	5.90 (5.25, 6.63)	0.138 (0.119, 0.160)
Comparison	**GMR AUC_{inf} (90% CI)**	**GMR C_{max} (90% CI)**
(200 mg / 50 mg) Pooled	1.11 (1.00, 1.24)	1.27 (1.11, 1.45)
(400 mg / 200 mg) Pooled	0.95 (0.85, 1.06)	0.80 (0.69, 0.91)
(400 mg / 50 mg) Pooled	1.05 (0.95, 1.17)	1.01 (0.88, 1.15)
(200 mg / 50 mg) Caucasian	1.06 (0.91, 1.24)	1.10 (0.91, 1.34)
(400 mg / 200 mg) Caucasian	1.04 (0.89, 1.22)	0.87 (0.71, 1.07)
(400 mg / 50 mg) Caucasian	1.10 (0.95, 1.29)	0.96 (0.79, 1.17)
(200 mg / 50 mg) Japanese	1.17 (0.99, 1.37)	1.45 (1.20, 1.76)
(400 mg / 200 mg) Japanese	0.86 (0.75, 1.00)	0.73 (0.60, 0.88)
(400 mg / 50 mg) Japanese	1.01 (0.87, 1.17)	1.06 (0.89, 1.26)

† Geometric mean back-transformed from log scale (95% CI).
¶ rMSE for AUC_{inf} = 0.162, rMSE for AUC0-last = 0.226 and rMSE for Cmax = 0.207: rMSE: Square-root of mean squared error (residual error) from the ANOVA with fixed effects for population, dose and dose-by-population interaction. rMSE*100% approximates the between-subject % CV on the raw scale.
GMR = Geometric least-squares mean ratio between doses; CI = Confidence interval.
[Source: 5.3.3.3: p007: Section 11.1.1 Table 13]

図 2.7.6.4-2　モデルベースの幾何平均及び 95% CI：用量別の AUC_{inf} (μg.day/mL/mg)（上図：白人集団，下図：日本人集団，　AUC_{inf} は用量で正規化）



[Source: 5.3.3.3: p007: Section 11.1.1 Figure 8]

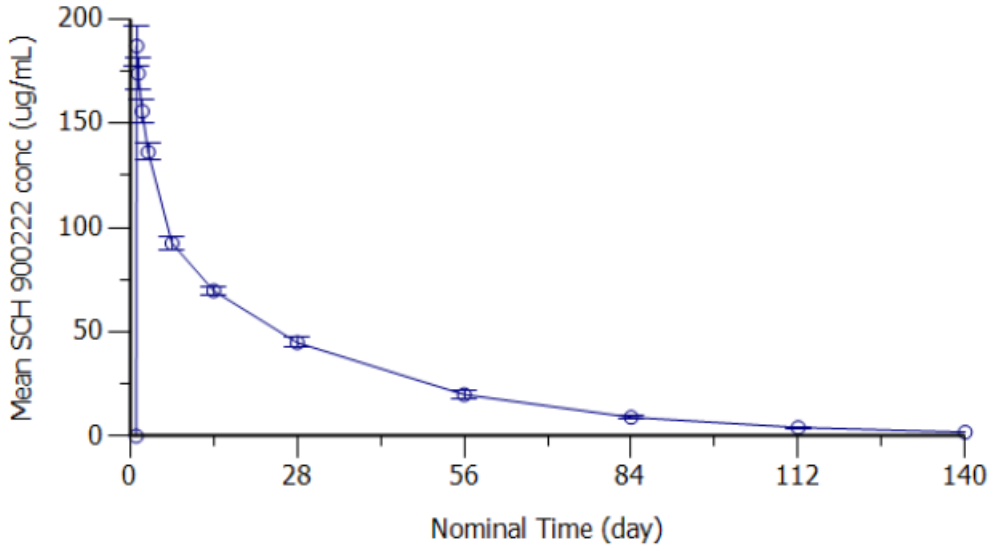


[Source: 5.3.3.3: p007: Section 11.1.1 Figure 9]

2.7.6.4.5.3　日本人被験者の薬物動態（単回静脈内投与）

Part 2 でチルドラキズマブ（10 mg/kg）を単回静脈内投与した後の平均血清中濃度の推移を図 2.7.6.4-3，PK パラメータを表 2.7.6.4-8 に示した。

図 2.7.6.4-3　日本人被験者に単回静脈内投与した後の血清中チルドラキズマブ濃度の推移，平均（SE）（Part 2）



[Source: 5.3.3.3: p007: Section 11.1.1 Figure 4]

表 2.7.6.4-8　日本人被験者にチルドラキズマブ単回静脈内投与後の薬物動態学的パラメータ（Part 2）

		C_{max} (μg/mL)	T_{max} * (day)	AUC_{last} (day*μg/mL)	AUC_{inf} (day*μg/mL)	CL (mL/day)	Vz (mL)	$t_{1/2}$ (day)	λ_z (1/day)
10 mg/kg, IV Infusion over one hour									
Japanese	N	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	187	0.0800	3610	3670	160	5260	23.2	0.0301
	SD	22.7	-	496	527	38.2	915	2.60	0.00356

***** Median for T_{max}
[Source: 5.3.3.3: p007: Section 14.2, Table 8 and 12]

日本人では皮下投与後の T_{max} 中央値は 6.03 日で，用量正規化 C_{max} は 0.147 μg/mL/mg，用量正規化 AUC_{inf} は 6.15 μg*day/mL/mg であった[Source: 5.3.3.3: p007: Section 11, Table 9]。日本人被験者では，皮下投与後［用量範囲：50～400 mg（Part 1）］及び静脈内投与後[10 mg/kg，実際の用量範囲：480～750 mg （Part 2）］の $t_{1/2}$ は同程度であった。幾何平均半減期は，皮下投与後で 24.5 日，静脈内投与後で 23.1 日であった[Source: 5.3.3.3: p007: Section 11, Table 9 and 10]。

2.7.6.4.5.4　免疫原性の結果

ADA の有無を，ECL 法を用いた ADA スクリーニングアッセイで評価した。スクリーニングアッセイで陽性であったサンプルを，チルドラキズマブとの競合阻害で評価した。チルドラキズマブを追加することによって ADA 陽性シグナルがなくなれば（検証アッセイ），サンプルは ADA 陽性とした。ADA スクリーニングと検証アッセイ（まとめて ADA アッセイと呼ぶ）の両方で陽性であったサンプルについては，さらに中和 ADA 測定で特徴を評価し，ADA がチルドラキズマブの生物学的標的（ヒト IL-23）への結合を中和するかどうかを評価した。結果を表 2.7.6.4-9 及び表 2.7.6.4-10 に要約した。

表 2.7.6.4-9　投与前試料が陰性であった被験者における ADA 陽性試料のスクリーニング，検証及び抗チルドラキズマブ中和抗体の結果

Tildrakizumab treatment	Ethnicity	Subject	Actual PK time (day)	Screening Assay (ng/mL)	Confirmation Assay	Neutralizing Assay
200 mg SC	Caucasian	[redacted]	139	Positive	Positive	Negative
		[redacted][a]	111	Positive	Positive	Negative
			139	Positive	Positive	Negative
	Chinese	[redacted]	56	171	Positive	Negative
			84	1960	Positive	Positive
			111	2590	Positive	Positive
			140	2620	Positive	Positive
	Japanese	[redacted]	83	Positive	Positive	Negative
			111	Positive	Positive	Negative
			139	834	Positive	Positive

Note: The LLOQ of the screening assay in human serum is 49.4 ng/mL.
a. Subject[redacted] had a pre-treatment sample that was not reportable rather than negative.
[Source: 5.3.3.3: p007: Section 11.2 Table 14]

表 2.7.6.4-10　投与前試料が陽性であった被験者における ADA 陽性試料のスクリーニング，検証及び抗チルドラキズマブ中和抗体の結果

Tildrakizumab treatment	Ethnicity	Subject	Actual PK time (day)	Screening Assay (ng/mL)	Confirmation Assay	Neutralizing Assay
50 mg SC	Caucasian	[redacted]	0	157	Positive	Negative
			27	66.6	Positive	Negative
			55	60.1	Positive	Negative
			83	62.8	Positive	Negative
			111	86.2	Positive	Negative
			139	115	Positive	Negative
		[redacted]	0	300	Positive	Negative
200 mg SC	Caucasian	[redacted]	0	101	Positive	Negative
	Chinese	[redacted]	0	Positive	Positive	Negative
	Japanese	[redacted]	0	127	Positive	Negative
400 mg SC	Japanese	[redacted]	0	Positive	Positive	Negative
		[redacted]	0	Positive	Positive	Negative
			83	Positive	Positive	Negative
		[redacted]	0	193	Positive	Negative

The LLOQ of the screening assay in human serum is 49.4 ng/mL
[Source: 5.3.3.3: p007: Section 11.2 Table 15]

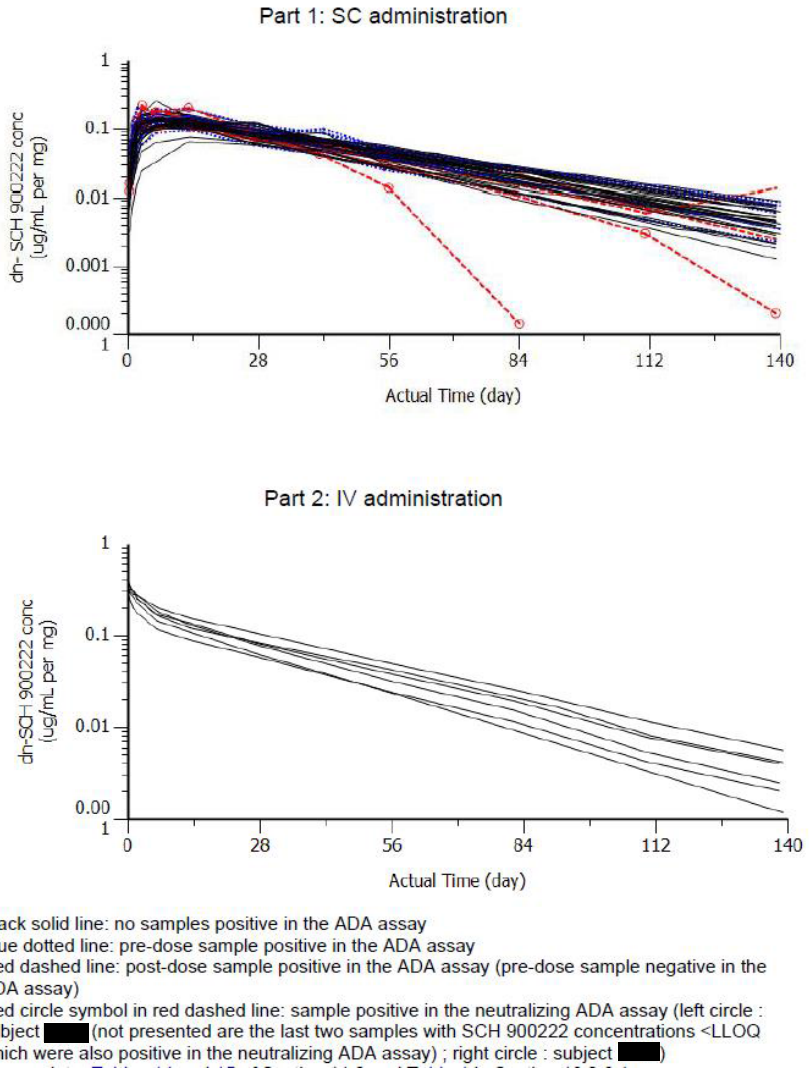
本治験の Part 1 では，治験薬投与前のサンプルと，投与後のサンプル（少なくとも 1 つ）が得られた 52 例のうち，44 例で投与前のサンプルが ADA 陰性であった。このうち 4 例では，投与後に 1 つ以上のサンプルが ADA 陽性となった。ADA 陽性となった 4 例はすべて 200 mg 群であり，内訳は白人 2 例，中国人 1 例，日本人 1 例であった。このうち 2 例（日本人 1 例，中国人 1 例）では，NAb も検出された。8 例で治験薬投与前のサンプルが ADA 陽性であった。このうち 2 例（白人 1 例と日本人 1 例）は，チルドラキズマブ投与後も ADA 陽性であった。NAb は観察されなかった。

10 mg/kg を日本人被験者に静脈内投与した Part 2 では，ADA 陽性被験者はなかった。

治験薬投与前に陰性であったか，結果が報告できなかった被験者で投与後に ADA 陽性となった 4 例で，ADA がチルドラキズマブ濃度の推移に与えた影響を図 2.7.6.4-4 に赤い線で示す。こ

のうち，NAb 測定の結果が陰性であった 2 例（いずれも白人）では，PK 推移に変化は見られなかった。被験者[redacted]（日本人女性）では，チルドラキズマブ濃度は Day 111 まで ADA 陰性被験者と同様であった。Day 139 に NAb の結果が陽性であり，チルドラキズマブの濃度は明らかに低下していた。被験者[redacted]（中国人女性）では，Day 42 後にチルドラキズマブ濃度が急に低下した。本被験者は Day 84 以降 NAb が陽性であった。治験薬投与前に ADA 陽性であった被験者の血清中チルドラキズマブ濃度推移は，ADA 陰性であった被験者と同様であった。

図 2.7.6.4-4　免疫原性の結果を含む個別のチルドラキズマブ濃度の推移（用量正規化）（ADA アッセイ）



Black solid line: no samples positive in the ADA assay
Blue dotted line: pre-dose sample positive in the ADA assay
Red dashed line: post-dose sample positive in the ADA assay (pre-dose sample negative in the ADA assay)
Red circle symbol in red dashed line: sample positive in the neutralizing ADA assay (left circle : subject [redacted] (not presented are the last two samples with SCH 900222 concentrations <LLOQ which were also positive in the neutralizing ADA assay) ; right circle : subject [redacted])

[Source: 5.3.3.3: p007: Section 11.2 Figure 14]

本治験では被験者数が限られており，また，治験薬とは実際には関連のない交差反応の可能性があるため，免疫原性を解釈する際には注意が必要である。なお，血清中にチルドラキズマブが存在すると，ADA の検出に干渉する可能性があった。

2.7.6.4.5.5　総 IL-23 の結果

ほとんどのサンプルは，総 IL-23 アッセイで検出限界未満であった（20 pg/mL 未満）。総 IL-23 レベルが LLOQ を超えていたのは 9 例のみであった。本アッセイは，標的との結合を示すのには適していなかった。

2.7.6.4.5.6　薬物動態と薬力学の結論

- 日本人で観察されたチルドラキズマブの PK 特性は，白人及び中国人で観察された特性と同様であり，50～400 mg の範囲では用量に比例していた。
- 皮下投与後と静脈内投与後の PK 推移は，免疫グロブリン IgG1 モノクローナル抗体で典型的に見られるものであり，全身クリアランスは緩徐で，中央コンパートメントを超える分布は限定されており，$t_{1/2}$ は長かった。

2.7.6.4.6　安全性の結果

2.7.6.4.6.1　治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

Part 1 では，チルドラキズマブ 50 mg を 19 例（日本人 8 例，白人 7 例，中国人 4 例），200 mg を 16 例（日本人 6 例，白人 6 例，中国人 4 例），400 mg を 18 例（日本人 8 例，白人 6 例，中国人 4 例）に単回皮下投与した。Part 2 では，日本人 6 例にチルドラキズマブ 10 mg/kg を単回静脈内投与した。

2.7.6.4.6.2　有害事象

2.7.6.4.6.2.1　有害事象の概要

本治験に登録された 59 例中 50 例（85%）で 1 件以上の有害事象が認められた。内訳は，Part 1 の白人 17 例（89%），中国人 11 例（92%），日本人 17 例（77%），Part 2 の日本人 5 例（83%）であった。有害事象を表 2.7.6.4-11 に要約した。

白人におけるチルドラキズマブ 50 mg，200 mg，400 mg 群のそれぞれ 6 例（86%），6 例（100%），5 例（83%）で有害事象が認められた。中国人におけるチルドラキズマブ 50 mg，200 mg，400 mg 群のそれぞれ 4 例（100%），4 例（100%），3 例（75%）で有害事象が認められた。日本人（Part 1）におけるチルドラキズマブ 50 mg，200 mg，400 mg 群のそれぞれ 5 例（63%），6 例（100%），6 例（75%）で有害事象が認められた。投与量と有害事象発現割合との間に相関はなかった。

本治験で最も多く認められた有害事象は，頭痛，上気道感染，注射部位血腫であり，頻度はそれぞれ 14 例（24%），11 例（19%），9 例（15%）であった。白人で最も多く認められた有害事象は，上気道感染と頭痛で，頻度はそれぞれ 7 例（37%）と 5 例（26%）であった。中国人で最も多く認められた有害事象は，口腔咽頭痛 3 例（25%）であった。日本人（Part 1）で最も多く認められた有害事象は，頭痛と注射部位血腫で，頻度はそれぞれ 5 例（23%）と 4 例（18%）であった。日本人（Part 2）で最も多く認められた有害事象は，挫傷と頭痛で，それぞれ 3 例（50%）と 2 例（33%）であった。

大半の有害事象は軽度であった。19 例（32%）で中等度，3 例（5%）で高度，1 例（2%）で生命を脅かす有害事象が認められた。3 件の中等度の有害事象が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。この 3 件の内訳は，日本人（Part 1，50 mg 群）で認められた腹痛，白人（200 mg 群）で認められた注意力障害，同様に白人（200 mg 群）で認められた嗜眠であった。高度の有害事象は白人で報告され，内訳は 1 例（400 mg 群）で下痢，嘔吐，及び頭痛，別の 1 例