（50 mg 群）でうつ病，残る 1 例（50 mg 群）で虫垂炎が報告された。虫垂炎は SAE と判断された。日本人（Part 1）1 例で生命を脅かす有害事象（自殺念慮）が認められ，中止に至った。

注射部位反応：

チルドラキズマブ皮下投与の忍容性は良好であった。注射部位の視診では，ほとんど反応は認められなかった。Day 1～4 に起きた注射部位反応（紅斑又は圧痛）は，有害事象として記録されたほか，注射部位の視診の結果としても記載された。すべての注射部位反応の有害事象は，軽度であった。規定された視診時に報告された注射部位反応は軽度であり，「紅斑のみ」，「紅斑を伴う注射部位圧痛」，もしくは「注射部位圧痛又は紅斑」のいずれかで，9 例（日本人 4 例，白人 3 例，中国人 2 例）で認められた。規定された視診時以外で，さらに 3 例（中国人 2 例，白人 1 例）で軽度の注射部位反応が報告された。また，有害事象として，軽度の注射部位血腫が 9 例（日本人 4 例，白人 3 例，中国人 2 例）で報告された。

表 2.7.6.4-11　有害事象の要約（発現頻度の降順）

	Tildrakizumab (10 mg/kg IV) Japanese Part 2 n=6		All Japanese Part 1 n=22		All Caucasian n=19		All Chinese n=12		Total n=59	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象が発現した被験者	5	(83)	17	(77)	17	(89)	11	(92)	50	(85)
頭痛	2	(33)	5	(23)	5	(26)	2	(17)	14	(24)
上気道感染	1	(17)	3	(14)	7	(37)	0		11	(19)
注射部位血腫	0		4	(18)	3	(16)	2	(17)	9	(15)
挫傷	3	(50)	3	(14)	2	(11)	0		8	(14)
注射部位疼痛	0		2	(9)	3	(16)	2	(17)	7	(12)
月経困難症	1	(17)	1	(5)	3	(16)	1	(8)	6	(10)
筋肉痛	1	(17)	2	(9)	2	(11)	1	(8)	6	(10)
下痢	0		2	(9)	3	(16)	0		5	(8)
注射部位紅斑	0		3	(14)	0		2	(17)	5	(8)
悪心	0		2	(9)	3	(16)	0		5	(8)
浮動性めまい	0		1	(5)	3	(16)	0		4	(7)
口腔咽頭痛	0		1	(5)	0		3	(25)	4	(7)
腹痛	1	(17)	2	(9)	0		0		3	(5)
片頭痛	0		0		3	(16)	0		3	(5)
発疹	0		1	(5)	1	(5)	1	(8)	3	(5)
嘔吐	0		0		3	(16)	0		3	(5)
背部痛	0		1	(5)	1	(5)	0		2	(3)
咳嗽	0		1	(5)	1	(5)	0		2	(3)
感覚鈍麻	0		1	(5)	1	(5)	0		2	(3)
注入部位血栓	1	(17)	0		1	(5)	0		2	(3)
注射部位反応	0		0		1	(5)	1	(8)	2	(3)
好中球減少症	1	(17)	0		1	(5)	0		2	(3)
上腹部痛	0		0		1	(5)	0		1	(2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(5)	0		0		1	(2)

	Tildrakizumab (10 mg/kg IV) Japanese Part 2 n=6		All Japanese Part 1 n=22		All Caucasian n=19		All Chinese n=12		Total n=59	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
虫垂炎	0		0		1	(5)	0		1	(2)
節足動物咬傷	0		0		1	(5)	0		1	(2)
血中トリグリセリド増加	0		1	(5)	0		0		1	(2)
体温上昇	1	(17)	0		0		0		1	(2)
カテーテル留置部位血腫	0		0		0		1	(8)	1	(2)
カテーテル留置部位疼痛	1	(17)	0		0		0		1	(2)
冷汗	0		0		1	(5)	0		1	(2)
うつ病	0		0		1	(5)	0		1	(2)
注意力障害	0		0		1	(5)	0		1	(2)
消化不良	0		1	(5)	0		0		1	(2)
蟯虫症	0		0		1	(5)	0		1	(2)
好酸球数増加	0		1	(5)	0		0		1	(2)
鼻出血	0		0		0		1	(8)	1	(2)
紅斑	0		0		1	(5)	0		1	(2)
擦過傷	0		0		1	(5)	0		1	(2)
顔面損傷	0		0		1	(5)	0		1	(2)
歯肉出血	0		0		0		1	(8)	1	(2)
血腫	0		1	(5)	0		0		1	(2)
多汗症	0		0		0		1	(8)	1	(2)
関節硬直	0		1	(5)	0		0		1	(2)
裂傷	0		1	(5)	0		0		1	(2)
嗜眠	0		0		1	(5)	0		1	(2)
筋骨格系胸痛	0		0		0		1	(8)	1	(2)
鼻閉	0		1	(5)	0		0		1	(2)
鼻咽頭炎	0		0		1	(5)	0		1	(2)
頚部痛	0		0		1	(5)	0		1	(2)

	Tildrakizumab (10 mg/kg IV) Japanese Part 2 n=6		All Japanese Part 1 n=22		All Caucasian n=19		All Chinese n=12		Total n=59	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
四肢痛	0		1	(5)	0		0		1	(2)
錯感覚	0		0		1	(5)	0		1	(2)
血小板数減少	0		0		0		1	(8)	1	(2)
頻尿	0		1	(5)	0		0		1	(2)
失神寸前の状態	0		0		1	(5)	0		1	(2)
そう痒症	0		1	(5)	0		0		1	(2)
紅斑性皮疹	0		1	(5)	0		0		1	(2)
斑状丘疹状皮疹	0		1	(5)	0		0		1	(2)
そう痒性皮疹	0		1	(5)	0		0		1	(2)
引っかき傷	0		1	(5)	0		0		1	(2)
季節性アレルギー	0		1	(5)	0		0		1	(2)
副鼻腔炎	0		0		1	(5)	0		1	(2)
皮膚刺激	0		0		1	(5)	0		1	(2)
傾眠	0		0		0		1	(8)	1	(2)
自殺念慮	0		1	(5)	0		0		1	(2)
顔面腫脹	0		0		1	(5)	0		1	(2)
失神	0		0		1	(5)	0		1	(2)
咽喉刺激感	1	(17)	0		0		0		1	(2)
歯痛	0		0		1	(5)	0		1	(2)
尿路感染	0		0		1	(5)	0		1	(2)
有毒性刺傷	0		1	(5)	0		0		1	(2)
血管穿刺部位血腫	0		0		0		1	(8)	1	(2)

[Source: 5.3.3.3: p007: Section 12.2.2 Table 16]

2.7.6.4.6.2.2　有害事象の解析

本治験における治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 24 例（41%）で報告された。内訳は，白人 10 例（53%），中国人 5 例（42%），日本人（Part 1）9 例（41%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.4-12 に要約した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象はチルドラキズマブ 50 mg，200 mg，400 mg 群で白人のそれぞれ 1 例（14%），5 例（83%），4 例（67%），中国人のそれぞれ 0 例，3 例（75%），2 例（50%），日本人（Part 1）のそれぞれ 3 例（38%），3 例（50%），3 例（38%）に認められた。

本治験で最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，注射部位血腫，注射部位疼痛，注射部位紅斑であり，それぞれ 9 例（15%），6 例（10%），5 例（8%）であった。白人で最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，悪心と注射部位血腫であり，各 3 例（16%）であった。中国人で最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，注射部位血腫，注射部位疼痛，注射部位紅斑であり，各 2 例（17%）であった。日本人（Part 1）で最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，注射部位血腫と注射部位紅斑であり，それぞれ 4 例（18%）と 3 例（14%）であった。Part 2 の日本人被験者で有害事象は認められなかった。

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）

	Tildrakizumab (10 mg/kg IV) Japanese Part 2 n=6		All Japanese Part 1 n=22		All Caucasian n=19		All Chinese n=12		Total n=59	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象を発現した被験者	0		9	(41)	10	(53)	5	(42)	24	(41)
注射部位血腫	0		4	(18)	3	(16)	2	(17)	9	(15)
注射部位疼痛	0		2	(9)	2	(11)	2	(17)	6	(10)
注射部位紅斑	0		3	(14)	0		2	(17)	5	(8)
頭痛	0		2	(9)	1	(5)	0		3	(5)
悪心	0		0		3	(16)	0		3	(5)
注射部位反応	0		0		1	(5)	1	(8)	2	(3)
筋肉痛	0		0		2	(11)	0		2	(3)
腹痛	0		1	(5)	0		0		1	(2)
冷汗	0		0		1	(5)	0		1	(2)
注意力障害	0		0		1	(5)	0		1	(2)
浮動性めまい	0		0		1	(5)	0		1	(2)
嗜眠	0		0		1	(5)	0		1	(2)
頚部痛	0		0		1	(5)	0		1	(2)

[Source: 5.3.3.3: p007: Section 12.2.3 Table 17]

2.7.6.4.6.2.3　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

本治験で死亡例はなかった。日本人 1 例と白人 1 例で，SAE が報告された[表 2.7.6.4.5.6-13]。

被験者[redacted]（2[redacted] 歳日本人男性）は，Part 1 でチルドラキズマブ 400 mg の単回投与を受け，Day 63（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に自殺念慮の SAE が発現した。本被験者は Day 65 に入院して精神科の診察を受け，治験が中止された。本被験者は Day 67 に退院して家族の介護を受けた。薬物療法は行わなかった。病院の退院サマリーによれば，本被験者の同居人が Day 63 に遺書を発見し，行方不明として警察に届け出た。警察が発見した時，本被験者は自殺する意図を述べた。本被験者は 2010 年 1 月から収入を得る目的でオーストラリアにいたが，就職できず，この間ギャンブルの負債が蓄積していた。過去のうつ病歴や自殺企図の病歴はなかった。関連する病歴もなく，他に有害事象の報告もなかった。この SAE は，治験薬との因果関係なしと判断された。

被験者[redacted]（2[redacted] 歳白人男性）は，Part 1 でチルドラキズマブ 50 mg が投与され，Day 86 に虫垂炎の SAE で入院した。本被験者は虫垂切除を受け，2 日後に退院した。この SAE のため，併用薬が投与された[ロピバカイン，セファゾリン，グラニセトロン，ブピバカイン，エノキサパリン，モルヒネ，オキシコドン，パラセタモール，プロポフォール，デキサメタゾン，パレコキシブ，スキサメトニウム，塩化ナトリウム（生理食塩液），フェンタニル，メトロニダゾール，ゲンタマイシン，ロクロニウム，メトクロプラミド，ミダゾラム，アモキシリン，ジクロフェナク]。また本被験者は，別の有害事象も報告していたが（節足動物咬傷，背部痛，片頭痛，咳嗽，紅斑），いずれもこの SAE とは関連がなかった。本被験者はこの SAE の発現時点では治験実施医療機関から離れたところに引っ越しており，同意を撤回していた。SAE の後，Day 109 にフォローアップ来院のために実施医療機関に戻り，治験が中止された。SAE は，治験薬との因果関係なしと判断された。

2 例で重篤ではないが高度の有害事象が発現した。被験者[redacted]（2[redacted] 歳白人女性）は，チルドラキズマブ 50 mg の単回投与を受け，Day 10 に高度のうつ病を報告した。本有害事象は治験薬と関連しないと判断された。本被験者はうつ病の治療のため，フルボキサミン 50 mg を 1 日 1 回投与された。被験者[redacted]（2[redacted] 歳白人女性）は，チルドラキズマブ 200 mg の単回投与を受け，Day 134 に高度の胃腸有害事象（下痢と嘔吐）及び頭痛を報告した。これらの有害事象は治験薬との因果関係なしと判断された。

表 2.7.6.4.5.6-13 重篤な有害事象が発現した被験者の一覧

投与	被験者ID	性別/年齢/人種	AE Term (PT)	発現日／消失日	重症度	重篤性	因果関係	措置	転帰
Japanese 400 mg	[redacted]	M/2[redacted]/アジア人	自殺念慮	Day 63/Day 67	LT	重篤	なし	入院 中止	回復
Caucasian 50 mg	[redacted]	M/2[redacted]/白人	虫垂炎	Day 86/Day 88	高度	重篤	なし	投薬 入院	回復
			節足動物咬傷	Day 1/Day 2	軽度	非重篤	なし	なし	回復
			背部痛	Day 10/Day 10	軽度	非重篤	なし	投薬	回復
			頭痛	Day 47/Day 54	中等度	非重篤	なし	投薬	回復
			咳嗽	Day 36/Day 40	軽度	非重篤	なし	投薬	回復
			紅斑	Day 28/Day 35	軽度	非重篤	なし	なし	回復

[Source: 5.3.3.3: p007-a: Section 16.2.7]

2.7.6.4.6.3　臨床検査の結果

Part 1 及び 2 で，個別の被験者で臨床検査値が正常値を逸脱することはあったが，特定の傾向は見られなかった。

2 例が好中球減少症を報告した。このうち被験者[redacted]（2[redacted] 歳白人男性）は Part 1 でチルドラキズマブ 400 mg の投与を受け，被験者[redacted]（3[redacted] 歳の日本人女性）は Part 2 でチルドラキズマブ 10 mg/kg の投与を受けていた。好中球数は，被験者[redacted] では Day 28 に 1.27×10^9/L（正常範囲：1.5～6.5×10^9/L）であった。被験者[redacted] の好中球数は，他の時点では正常であった（2.32～4.44×10^9/L）。被験者[redacted] では，Day 28 に 0.29×10^9/L，Day 30 に 0.68×10^9/L，Day 44 に 1.18×10^9/L（正常範囲は 1.5～8.0×10^9/L）であった。被験者[redacted] の好中球数は，他の時点では正常であった（1.57～4.39×10^9/L）。いずれの事象も治験薬と関連しないと判断された。他に 5 例で好中球数が 1.5×10^9/L 未満と報告された。これらの好中球数減少に関連した有害事象はなかった。IgA，IgG，IgM，IgE，及び ESR に臨床的意義のある変化や傾向はなかった。

2.7.6.4.6.4　バイタルサイン

血圧，脈拍数，体温に臨床的意義のある一貫した変化はなく，健康な男女で観察される範囲内であった。

2.7.6.4.6.5　心電図

ECG は，スクリーニング，ベースライン，Day 4，7，28，84，140 に実施した。ECG パラメータに，臨床的意義のある傾向は見られなかった。絶対 QTc 間隔と，ベースラインからの QTc の変化を表 2.7.6.4-14 に示した。

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

		Absolute QTc Interval (Number of subject (%))			
		QTcB		QTcF	
		Borderline	Prolonged	Borderline	Prolonged
Part 1	50 mg (n=19)	2 (11)	0	2 (11)	0
	200 mg (n=16)	3 (19)	0	0	0
	400 mg (n=18)	6 (33)	0	5 (28)	0
Part 2, 10 mg/kg IV (n=6)		0	0	0	0
Total (n=59)		11 (19)	0	7 (12)	0
		Change from baseline (Number of subject (%))			
		QTcB		QTcF	
		> 30 msec, ≦60 msec	> 60 msec	> 30 msec, ≦60 msec	> 60 msec
Part 1	50 mg (n=19)	4 (21)	0	0	0
	200 mg (n=16)	1 (6)	0	0	0
	400 mg (n=18)	5 (28)	0	0	0
Part 2, 10 mg/kg IV (n=6)		0	0	0	0
Total (n=59)		10 (17)	0	0	0

Borderline QTc: 430 msec < QTc < 450 msec for males, 450 msec < QTc < 470 msec for females,
Prolonged QTc: >450 msec for males; >470 msec for females
[Source: 5.3.3.3: p007: Section 14.3.6.2], [Source: 5.3.3.3: p007-a: 16.2.9.3.2]

全投与群において，59 例中 11 例（19%）で投与後の QTcB がボーダーラインであり，7 例（12%）では，投与後の QTcF がボーダーラインとなった。全投与群のうち 10 例（17%）が，ベースラインからの QTcB の変化が 30 msec を超えていた。他方，QTcF については，ベースライ

ンから 30 msec を超える変化はなかった。要約統計量では，QTc 延長の傾向は示唆されなかった。

2.7.6.4.6.6　安全性の結論

日本人，白人，中国人の健康被験者に，チルドラキズマブを単回皮下投与（最高用量は 400 mg）又は単回静脈内投与（10 mg/kg）したところ，全般的には安全で忍容性も良好であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。3 例が高度の有害事象を報告したが，いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。2 件の SAE（虫垂炎と自殺念慮）が報告されたが，これらも治験薬との因果関係なしと判断された。

投与群及び民族ごとの被験者数は少なかったが，各民族での有害事象に用量依存の増加傾向はなく，有害事象の発現割合は全民族で同程度であった。

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）

2.7.6.5.1　治験の概要

治験の概要を表 2.7.6.5-1，フローチャートを表 2.7.6.5-2 に示す。

表 2.7.6.5-1　治験の概要（P009 試験）

治験の標題	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
実施医療機関	2 施設（モルドバ共和国及びジョージア）
公表論文	Khalilieh S, et al., Br J Clin Pharmacol. 2018 Oct; 84(10):2292-2302.
治験期間	2015 年 2 月 18 日～2016 年 2 月 29 日まで
開発の相	第 I 相

目的

主要目的：

1. チルドラキズマブ投与によるチトクロム P450 酵素（CYP）3A4，2C9，2C19，2D6，1A2 を基質とするプローブ基質の PK に対する影響を検討した（$AUC_{0-\infty}$，AUC_{last}，C_{max}，T_{max} 及び見かけの $t_{1/2}$）。対象患者は中等症から重症の乾癬患者で，各プローブの単回経口投与後，チルドラキズマブ 200 mg を 2 回投与した後の PK パラメータを測定した。チルドラキズマブの各 CYP アイソザイム基質に対する効果を個別に評価した。
2. プレフィルドシリンジ（PFS）及び PFS を組み込んだオートインジェクター(AI）でチルドラキズマブを投与した場合の PK を評価した。
3. PFS 及び PFS を組み込んだオートインジェクターでチルドラキズマブを投与した場合のチルドラキズマブの相対的バイオアベイラビリティを推定した。

副次的目的：

1. チルドラキズマブによるミダゾラムの代謝物 vs.未変化体の割合に対する影響を推定した。
2. チルドラキズマブによる S-ワルファリンの代謝物 vs.未変化体の割合に対する影響を推定した。
3. チルドラキズマブによるオメプラゾールの曝露に対する影響を推定した。
4. チルドラキズマブによるデキストロメトルファンの代謝物 vs.未変化体の割合に対する影響を推定した。
5. チルドラキズマブによるカフェインの代謝物 vs.未変化体の割合に対する影響を推定した。
6. 中等症から重症の乾癬患者を対象に，CYP プローブ基質とチルドラキズマブを併用した場合の安全性及び忍容性を評価した。

治験のデザイン:

本治験は，中等症から重症の乾癬患者を対象にした無作為化，固定シーケンス，2 期投与，並行群間，多施設共同，非盲検，反復投与試験で，18～65 歳の 20 例の被験者を対象とした。Period 1 の Day 1 に最大 5 種類の CYP カクテルプローブ基質(ミダゾラム，オメプラゾール，カフェイン，デキストロメトルファン，ワルファリン + ビタミン K）とチルドラキズマブを併用投与する。モルドバで参加した被験者には，5 つ全ての CYP プローブ基質を投与した。ジョージアで参加した被験者（n=4）は，ジョージアで入手可能な CYP プローブを投与した（オメプラゾール，

カフェイン，ワルファリン + ビタミン K）。Period 1 と Period 2 の間のウォッシュアウト期間は 7 日以上とした。

Period 2 の Day 1 及び Day 29 に，治療 A 群に割付けられた被験者には，チルドラキズマブ 200 mg を，安全デバイスを装着した PFS により皮下投与した（n=10）。治療 B 群に割付けられた被験者は，チルドラキズマブ 200 mg を AI を用いて皮下投与した（n=10）。Period 2 の Day 57 では，全被験者はカクテルプローブ基質の単回投与を受けた。

治験期間中にプローブ基質とチルドラキズマブの PK を測定する血液サンプルを採取した。チルドラキズマブに対する抗薬物抗体（ADA）を測定する血液サンプルも採取した。各被験者の治験参加期間は，同意文書署名（ICF）から最終連絡確認までで，約 7.5 ヵ月であった。約 4〜6 週間のスクリーニング期間後，各被験者には約 2 ヵ月間，4 回に分けて割付けられた薬剤を投与した。投与終了後，各被験者に対して，約 4 週間のフォローアップ期間を設けた。

被験者数:

20 例

選択／除外基準:

選択基準:

被験者は，以下の組み入れ基準を満たす中等症から重症の乾癬患者とした。

1. 治験の手順を十分理解し，治験の参加について文書による同意を得られた患者。被験者は Future Biomedical Research についてこれに同意しなくても本治験に参加できる。
2. 少なくとも 6 ヵ月前に尋常性乾癬と診断され，治験の評価に影響する臨床的意義のある疾患を罹患していないこと。
   a 治療を受けていない被験者は，全身療法が適切と判断されるレベルの疾患重症度の患者（BSA ≥ 10%，PASI ≥ 12）。
   b スクリーニング時に乾癬治療を受けており，BSA ≥ 10%，PASI ≥ 10 を満たす患者。このような被験者の組み入れ前に治験依頼者と協議する。疾病の経過及び/又は解剖学的な所見から，全身療法が適切であるが，現在の治療が不十分と判断される患者。
3. 男性又は妊娠していない女性，あるいは授乳中ではない女性。スクリーニング時の年齢が 18〜65 歳の患者。
   a 妊娠可能な女性の場合：スクリーニング時の血清中 β–hCG レベルが非妊娠状態を示していること。また，スクリーニング以降，2 つの適切な避妊方法を実施することに合意すること（少なくともパートナーが使用）。これは各治療期の間のウォッシュアウト期間も含め，治験期間を通して，最終投与期間の最終投与後 2 週間まで継続すること。
   b 閉経後の女性の場合：1 年以上生理がなく，スクリーニング時の FSH 値が各施設における閉経の臨床検査基準値内である女性。
   c 避妊手術を受けた女性：子宮全摘出術，卵巣摘出術，又は卵管結紮術を受けた女性。子宮全摘出又は卵巣摘出は手術手技を含めて診療録で確認できること（あるいは超音波で確認）。被験者を除外しないのであれば卵管結紮は手技を含めて診療録を確認すること。これらの情報は各治験施設の原資料に適切に記載すること。
4. 体格指数（BMI）：≤ 32 kg/m2，BMI = 体重（kg）/身長（m）2
5. 診療録，スクリーニング及び治験薬初回投与前に実施した身体検査，バイタルサイン，ECG，臨床検査により健康状態が良好であること。検査結果は正常範囲内又は治験責任（分担）医師が適切と判断する患者。
6. 非喫煙者であること。
7. 治験の制限事項を遵守できること。
8. 次の TB スクリーニング基準を踏まえ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結核の既往歴がないこと。
   b. 病歴及び/又は身体検査により，活動性 TB を示唆する徴候や症状がないこと。

c. 直近で活動性 TB 患者と密接な接触がないこと。接触した場合には TB 専門医の紹介を受けて追加の診察を受けること。TB の曝露が疑われる場合，被験者の組み入れは不可とする場合がある。

d. 治験薬初回投与前 1 ヵ月以内に実施した TB 検査結果（QuantiFERON-TB Gold 試験）が陰性であること。

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，治験薬初回投与前 3 ヵ月以内の胸部 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 がないこと。

除外基準:

以下の基準に抵触する場合には治験から除外する。

1. 同意可能な年齢に満たない場合。
2. スクリーニング時に精神的に未熟又は法的能力の無い患者，重度の情緒不安定な患者，あるいは治験実施期間中にそのような状態に陥る可能性がある患者。過去 8 年以内に臨床的意義のある精神疾患の病歴を有する患者。適応障害を有する患者は治験責任（分担）医師の判断で除外される場合がある。
3. 乾癬以外で以下の既往歴を有する患者：臨床的意義のある内分泌系，消化器系，心血管系，血液系，肝臓，免疫，腎臓，呼吸器系，泌尿生殖器系，又は重症の神経系（脳卒中および慢性発作を含む）疾患又は障害。以下の患者は治験責任（分担）医師により組み入れを判断する：合併症を伴わない腎臓結石の既往（自然排出，過去 5 年間で再発がない），軽度から中等度の高血圧（スクリーニング時の収縮期血圧が ≤160 mm Hg，拡張期血圧が ≤95 mm Hg），又は小児喘息。
4. 悪性腫瘍の既往歴を有する患者

   例外：(1) 非メラノーマ皮膚がん又は子宮頸上皮内がんの場合，適切に治療が実施されている場合は組み入れ可能とする。 (2) その他のがんの場合，スクリーニングの 10 年以上前に治療が成功しており，スクリーニング前までに適切にフォローアップされて再発がないと治験責任（分担）医師及び担当医師が認める場合（非メラノーマ皮膚がん，子宮頸上皮内がんを除く）は組み入れ可能とする。 (3) 治験責任（分担）医師の判断で治験期間中に再発の可能性が極めて低いと考えられる場合。
5. 複数または重症のアレルギーの既往歴を有する患者（例：食物，薬物，ラテックスアレルギー）。処方医薬品，OTC 医薬品または食物に対するアナフィラキシー反応や重大な忍容性の問題を有する患者。
6. HBsAg，HCV 抗体，又は HIV 陽性の患者では，最も精度の高い検査において確定診断で陽性が確認された患者。
7. スクリーニング前 4 週間以内に，大手術，1 単位の輸血または出血（約 500 mL）を経験した患者。
8. スクリーニング前 4 週間以内に他の治験に参加した被験者。4 週間のウインドウ期間は，前の臨床試験の治験薬の最終投与，採血日，及び/又は今回の治験スクリーニング時に観察された治験薬と因果関係の否定できない有害事象の発現日から起算する。
9. プロトロンビン時間国際標準化比（PT-INR）：> 1.2。
10. ワルファリンまたはワルファリン系薬剤（例：フェンプロクモン，アセノクマロール）に対して過敏症あるいは忍容性がない患者。特に以下の状態を含む（ただし，それらに制限されるわけではない）：出血傾向，悪液質，直近の外科手術またはその予定，活動性潰瘍に伴う出血傾向，消化器，泌尿生殖器または呼吸器からの明らかな出血，脳動脈瘤，直近での脊髄穿刺またはその予定，出血管理が困難と考えられるその他の診断／治療手技。
11. 急性狭隅角緑内障または開放隅角緑内障の患者。
12. ベンゾジアゼピンに対する過敏症がある患者。
13. 出血リスクのある職業又は環境にいる場合（例：コンタクト系スポーツ，激しいまたは慣れていない重量を持ち上げる場合，ランニング，自転車等）。

14. 出血性疾患，血栓塞栓性疾患の患者個人又は家族歴，胃消化器系出血の既往歴，胃消化器系手術の経験がある患者（以下は除く：合併症のない虫垂手術，胆嚢摘出又はポリープ，非悪性腫瘍，大腸憩室に対する結腸直腸手術）。
15. 活動性の重症歯肉炎又は頻繁な鼻出血がある患者。
16. CYP プローブ基質のカクテルに含まれる薬剤が禁忌となる患者。
17. CYP 阻害剤又は誘導剤を使用が避けられない又は予定がある患者：処方医薬品，OTC 医薬品，ハーブ系製品は治験薬投与前約 4 週間または 5 半減期（いずれか長い方），及び治験期間をとおして最終来院以降まで使用してはならない（各投与期間中のウォッシュアウト期間を含める）。ただし，一部の薬剤は許容可能。
18. モノクロナール抗体医薬品の投与経験，又は治験期間中に投与予定の薬剤がある場合。
19. 治験薬投与前 1 ヵ月以内に生ワクチンを使用，又は治験期間中に生ワクチンを投与する予定がある患者。
20. 治験薬投与前 4 週間以内に免疫抑制剤の全身投与（例：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，フマル酸，サルファ剤），又はその他の乾癬治療目的の全身投与製剤（プレドニゾン，PUVA，光線療法）の使用，又は治験中に使用する予定の患者。
21. 治験薬投与前 2 週間以内に乾癬治療目的の局所製剤の使用，又は治験中に使用する予定の患者。
22. 治験薬投与前 2 週間以内にモノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）の使用，又は治験中に使用を予定する患者。
23. 1 日あたりアルコール飲料をコップ 3 杯以上飲酒している患者［コップ 1 杯分は以下の通り換算：ビール（354 mL/12 オンス），ワイン（118 mL/4 オンス），又は蒸留酒（29.5 mL/1 オンス）］。1 日 4 杯のアルコール飲料を飲酒する患者は，治験責任（分担）医師の判断で組み入れても良い。
24. 1 日あたりコーヒー，お茶，コーラ，エネルギー系飲料，その他のカフェイン含有飲料を 4 杯以上摂取する患者（1 杯：約 120 mg のカフェイン相当）。
25. 違法薬物を日常的に使用している患者（娯楽目的の使用を含む），又は過去 2 年以内に薬物乱用(アルコールを含む）の既往がある患者。
26. 治験責任（分担）医師の判断で治験の安全な実施について不適切と思われる患者，又は理由の如何を問わず治験への参加が不適切と判断される患者。
27. 治験薬投与開始前 4 週間以内に感染性疾患の既往歴を有し，治験責任（分担）医師が本治験への参加に影響を及ぼし不適切と判断する患者。
28. チルドラキズマブの使用経験を有する患者。
29. 本試験に直接関わる治験実施医療機関又は治験依頼者の関係者又は家族（配偶者または子供）。

被験薬のバッチナンバー：

Tildrakizumab,100 mg/mL, 1 mL ([redacted])

Manufacturing Lot Number: [redacted]

CYP probe cocktail

	Bulk Product Description	Manufacturer	Manufacturing Lot Number
CYP1A2	Caffeine, 200 mg/mL	[redacted]	[redacted]
CYP2C9	Warfarin, 5 mg tablet	[redacted]	[redacted]
	Vitamin K, 10 mg/mL	[redacted]	[redacted]
CYP2C19	Omeprazole, 20 mg capsule	[redacted]	[redacted]
CYP2D6	Dextromethorphan, 3 mg/mL	[redacted]	[redacted]
CYP3A4	Midazolam, 1 mg/mL	[redacted]	[redacted]

用法･用量:

治療 A 群（n=10）：

Period 1：CYP プローブ基質†（ミダゾラム 2 mg，デキストロメトルファン 30 mg，カフェイン 200 mg，ワルファリン 10 mg +ビタミン K 10 mg，オメプラゾール 40 mg）のカクテルを，Day 1 に単回経口投与。

Period 2：チルドラキズマブ 200 mg（100 mg/mL 溶液）を，Day 1 及び Day 29 に PFS を使用して皮下投与。Day 57 にプローブ基質のカクテル†を単回投与。

治療 B 群（n=10）：

Period 1：CYP プローブ基質†（ミダゾラム 2 mg，デキストロメトルファン 30 mg，カフェイン 200 mg，ワルファリン 10 mg + ビタミン K 10 mg，オメプラゾール 40 mg）のカクテルを，Day 1 に単回経口投与。

Period 2：チルドラキズマブ 200 mg（100 mg/mL 溶液）を，Day 1 及び Day 29 に PFS を格納した AI を使用して皮下投与。Day 57 にプローブ基質のカクテル†を単回投与。

†CYP プローブ基質は現地（ジョージア）で入手可能なものを用いた（ミダゾラム 2 mg 及びデキストロメトルファン 30 mg を除く）。

投与期間：単回投与× 2

評価基準：

薬物動態：

主要評価項目：

プローブ基質及びそれらの代謝物：$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-last}，C_{max}，T_{max}，及び $t_{1/2}$。オメプラゾールに関しては，主要評価項目は代謝物 $AUC_{0-\infty}$/未変化体 $AUC_{0-\infty}$比とした。

チルドラキズマブ：

初回及び 2 回目の投与後の C_{max} 及び T_{max}，$AUC_{1\text{-}28days}$，$AUC_{29\text{-}56\ days}$ 及び C_{max} 蓄積比（投与後 Day 29/投与後 Day 1）及び AUC（すなわち $AUC_{29\text{-}56\ days}/AUC_{1\text{-}28\ days}$）。追加で，$AUC_{last}$，$T_{last}$，及び可能な場合は $AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$，CL/F，Vd/F のパラメータを 2 回目投与後に報告した。

副次的評価項目：オメプラゾールに関しては，$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-last}，C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$。その他のプローブ基質の副次的評価項目は代謝物 $AUC_{0-\infty}$/未変化体 $AUC_{0-\infty}$比とした。

薬理遺伝学：CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 に関する CYP の遺伝子型判定情報を主要解析実施時に検討した。

安全性：有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン

統計手法：

薬物動態：

分析サンプル，投与群，投与日ごとに記述統計量を集計した。

チルドラキズマブ初回投与後の AUC 及び C_{max} に対する投与方法による影響（Period 2 における Day 1～28）を，投与群（AI 又は PFS）を固定因子として，線形固定モデルを用いて評価した。各投与群（AI 又は PFS）の AUC 及び C_{max} 値は対数変換した。最小二乗（LS）平均差（AI-PFS）及び AUC 及び C_{max} の対数スケール上の LS 平均の差に対応する 90%信頼区間求めた。これらの LS 平均差及び対応する信頼区間を累乗して，真の $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均比（AI/ PFS）に対する 90%信頼区間を求めた。

Period 2 の Day 57 に各プローブ投与後のミダゾラム，S-ワルファリンの $AUC_{0-\infty}$，5-ヒドロキシオメプラゾール／オメプラゾール比，デキストロメトルファン及びカフェイン（チルドラキズマブの 2 回目投与後）を，Period 1 の Day 1 後の値（チルドラキズマブ投与前）と比較した。各 $AUC_{0-\infty}$値は，対数変換し，線形混合モデルを用いて分析した。なお，各投与群は固定効果とした。不均一分散には無構造共分散行列を用いて，各被験者における 2 つの投与群測定値間の相関をモデル化した。この際には，SAS PROC MIXED の REPEATED ステートメントを使用した。Kenward and Roger の方法を用いて，固定効果に対する分母の自由度を計算した（DDFM=KR）。$AUC_{0-\infty}$に対する対数スケールでの LS 平均の差に対して，90%信頼区間を求めた。これらの信頼限界を累乗して，真の $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均比（probe analyte + tildrakizumab / probe analyte）に対する信頼区間を求めた。チルドラキズマブ 2 回目投与後の試験プローブの血漿 $AUC_{0-\infty}$が，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の 90% 信頼区間が一定の範囲内の場合（0.50，2.00），チルドラキズマブ投与前の試験プローブの値と比較して大きく変動していないという仮説が支持される。LS 幾何平均及び 95%信頼区間も，各投与群に対して求めた。各治療比，GMR 及び対応する 90%信頼区間のグラフを以下のパラメータに対して作成した：各分析物質に対する $AUC_{0-\infty}$，AUC_{last} 及び C_{max} 。副次的分析に関して，各プローブ分析物質の投与後の PK パラメータ（$AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-last}，C_{max}）を，以上のモデルを用いてオメプラゾール，1-ヒドロキシミダゾラム/ミダゾラム比，7-ヒドロキシワルファリン/S-ワルファリン比，デキストロルファンへの脱メチル化（DOR）/デキストロメトルファン比，及びパラキサンチン/カフェイン比に対して求めた。各治療比，$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-last} 及び C_{max} に対する GMR，並びに対応する 90%信頼区間のグラフを，各副次的評価項目に対して作成した。

安全性：

バイタルサイン，ECG，臨床検査についてベースラインからの変化に対する要約統計量をまとめた。安全性パラメータによっては，ベースラインからの変化をオリジナルのスケールで計算するか（ベースラインからの実変化），対数スケールで計算し逆変換した（ベースラインからの変動割合）。実数に対する要約統計量を臨床検査，ECG，及び／又はバイタルサインについて計算した。作表に加えて，ALT，アルカリフォスファターゼ（ALP），AST，直接ビリルビン，グルコースの項目ではグラフも作成した。

表 2.7.6.5-2　　治験のフローチャート

	SCR	Period 1				Period 2															
Days relative to Start of Period	-42 to -2	-1	1	2	3-6	1	2	4	7	15	29	30	32	35	43	57	58-62	85	113	141	169
Administrative Procedures																					
Informed Consent	X																				
Informed Consent for Future Biomedical Research [a]	X																				
Inclusion/Exclusion Criteria	X																				
Subject Identification Card		X																			
Medical History	X																				
Screening Number assignment	X																				
Assignment of Allocation Number			X																		
Prior and Concomitant Medication Review	X	----------																			X
Clinic Procedures/Assessments																					
Full Physical Examination	X																				X
Abbreviated Physical Examination			X			X										X					
Height	X																				
Weight	X																				
12-Lead Electrocardiogram[l]	X	X	X			X					X					X			X		X
Vital Signs (heart rate, blood pressure, oral/tympanic temperature) [l]	X		X			X					X					X					X
Vital Signs (respiratory rate)	X		X[b]													X[b]					X
Oxygen Saturation[c]			X													X					
Psoriasis Area and Severity Index (PASI) evaluations	X															X					
Standard Meals			X													X					
Inpatient confinement / stay[d]		X	X	X												X	X				
Outpatient visits	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
CYP Probe substrates cocktail Administration[e]			X													X					
Tildrakizumab Administration						X					X										
Adverse Events Monitoring	X	----------																			X

Days relative to Start of Period	SCR	Period 1				Period 2															
	-42 to -2	-1	1	2	3-6	1	2	4	7	15	29	30	32	35	43	57	58-62	85	113	141	169
Laboratory Procedures/Assessments																					
Hematology[f,l]	X		X			X			X		X			X		X			X		X
Urinalysis	X								X		X					X					X
Chemistry[f,l]	X		X			X			X		X			X		X			X		X
Serum β-Human Chorionic Gonadotropin (β-hCG) - if applicable	X	X[g]																			X
Urine Pregnancy Test[g] – if applicable						X					X					X					X
Serum Follicle Stimulating Hormone (FSH) – if applicable	X																				
Urine/Blood Drug Screen (per site SOP)	X	X				X															
HIV/Hepatitis Screen (per site SOP)	X																				
Blood for Future Biomedical Research		X																			
Whole Blood for Genotyping (CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6) [h]			X																		
TB test (QuantiFERON Gold Test)	X																				
International Normalized Ratio (INR) for prothrombin time (PT) [i]	X				X												X				
Pharmacokinetic Evaluations																					
Blood for Serum Tildrakizumab[j, l]						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Blood for Plasma Probe Substrates and metabolites[k, l]			X	X	X[i]											X	X[i]				
Pharmacodynamic Evaluations																					
Blood Samples for (hs-CRP and IL-6) [l]			X													X					
Blood Samples serum anti-drug antibodies (ADA) [l,m]						X					X					X		X	X	X	X

a. Informed consent for future biomedical research samples must be obtained before the DNA sample. DNA sample for analysis should be obtained predose, on Day 1 (or with the next scheduled blood draw) , as the last sample drawn, on randomized subjects only, or at a later date as soon as the informed consent is obtained.
b. RR will be monitored prior to midazolam administration and every 30 min post dose until 4 hours post midazolam dose. This does not need to be monitored if midazolam is not administered.
c. Oxygen saturation should be monitored continuously for 4 hrs post midazolam dosing. This does not need to be monitored if midazolam is not administered.

d. For probe administration, the subjects will be housed the evening before probe administration and up to 48hs post dose in Period 1 and housed at least the evening of study Period 2 Day 56 through the morning of Day 59. For tildrakizumab administration, subjects will arrive in the morning for tildrakizumab dosing and will remain at the site until the last PK assessment is given that day (8hrs post Tildrakizumab dose).
e. 200 mg of caffeine, 10 mg of warfarin, 10 mg of vitamin K, 40 mg of omeprazole, 30 mg of dextromethorphan are given orally as close together as possible. Midazolam 2 mg should be administered 3 hrs prior to other probe substrates orally under research staff observation. Mouth should be checked immediately post dosing. Note: The probe cocktail administered to subjects participating in Georgia may contain less than the 5 CYP probe drugs listed.
f. Complete Blood Count (CBC) and differential, and chemistry panel, collected in the fasted state (after an overnight fast for morning draws). On treatment days, safety labs should be drawn predose.
g. Need (β-hCG) -test results prior to dosing in Period 1 Day 1. Testing can be performed earlier in order to have results before Day 1 dosing. Urine pregnancy test results also required prior to dosing in Period 2 on Day 1, Day 29, and Day 57.
h. A blood sample will be collected at randomization to determine each subject's CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genotype.
i. PT/ INR at Screening and 72, 96 and 120 hours post each warfarin administration. There will be no PK collection on Period 1 Day 6 or Period 2 Day 62, this visit is only for PT/INR collection.
j. PK blood samples for tildrakizumab will be collected predose and post first dose on Period 2 Day 1 (predose and 8 hrs post dose) , 2, 4, 7, 15, 29 (predose and 8 hr post dose) , 30, 32, 35, 43, 57, 85, 113, 141 and 169.
k. PK blood samples for probe substrates that will be administered and their metabolites will be collected on Period 1 Day 1 and Period 2 Day 57 predose (T=0) and post dose at following time points for each substrate:
l. Caffeine and paraxanthine: T= 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 12 and 24 hour post caffeine administration
m. Warfarin (S-) and 7-hydroxywarfarin: T = 0, 3, 6, 12, 24, 48, 72, and 96 hours post warfarin administration
n. Omeprazole and 5hydroxyomeprazole: T = 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, and 8 hour post omeprazole administration
o. Dextromethorphan (DM and dextrorphan): T = 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, and 72 hour post dextromethorphan administration
p. Midazolam and 1-hydroxymidazolam: T = 0, 15 min, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 9 hour post midazolam administration
q. The CYP PK samples will be drawn only for the CYP drugs that will administered.
r. If the indicated procedure [vital signs, ECG, and blood draws (safety, PK, and PD)] occurs on a drug treatment day, then it should be performed prior to dosing.
s. Blood samples for anti-tildrakizumab antibodies will be collected predose on Period 2 Day 1 (prior to first tildrakizumab dose) , Day 29 (prior to second tildrakizumab dose) and on Days 57, 85, 113, 141, and 169.

[Source: 5.3.3.4: p009: Section 9.1 Table 9-1]

2.7.6.5.2　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-3 に示した。2 つの治験実施医療機関で 20 例を無作為化し，このうち[redacted] 例が治験実施計画書に従って治験を完了し，[redacted] 例が治験を中止した。[redacted] 例は同意を撤回し，このうち 1 例（治療 A 群）は，Period 1 終了後に Period 2 でチルドラキズマブの投与を受ける前，[redacted]，[redacted]に同意を撤回した。[redacted]，[redacted]，[redacted]。[redacted]，[redacted]。

表 2.7.6.5-3　被験者の内訳

Disposition of Subjects	Number of Subjects (%)		
	Treatment A Prefilled Syringe	**Treatment B Auto-injector**	**Total**
Randomized	10	10	20
Received Assigned Treatment (tildrakizumab)	9 (90)	[redacted]	[redacted]
Completed Treatment Phase	9 (90)	[redacted]	[redacted]
Discontinued Treatment Phase	1 (10)	[redacted]	[redacted]
Adverse event	0	[redacted]	[redacted]
Withdrawal by subject	1 (10)	[redacted]	[redacted]

[Source: 5.3.3.4: p009: Section 10.1 Table 10-1]

2.7.6.5.3　解析データセット

以下の集団をデータの解析対象とした。全ての被験者について，実際に受けた治療法に従ってデータを解析した。

All Subjects as Treated (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

Per-Protocol (PP)：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。治験実施計画書遵守には，治験薬投与，測定値の有用性，治験実施計画書からの重大な逸脱がないことなどが含まれる。治験終了時に，治験手順を遵守し，少なくとも 1 回の投与からデータが得られているすべての被験者を，主要解析データセットに含めた。この集団を PK 解析と探索的な PD 解析に使用した。

ASaT 集団は，安全性の解析に使用した。この集団には 20 例全員を含めた。

2.7.6.5.4　人口統計学的特性とその他のベースライン特性

人口統計学的特性と被験者の特性の一覧を表 2.7.6.5-4 に示す。

表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性の概要

	Treatment A (n=10)	Treatment B (n=10)	Total (n=20)
Sex (n, %)			
Male	7 (70.0)	[redacted]	[redacted]
Female	3 (30.0)	[redacted]	[redacted]
Age (years)			
Mean (SD)	46.4 (11.8)	[redacted]	[redacted]
Median	46.0	[redacted]	[redacted]
Range	27–63	[redacted]	[redacted]
Race (n, %)			
White	10 (100.0)	[redacted]	[redacted]
Ethnicity (n, %)			
Not Hispanic or Latino	10 (100.0)	[redacted]	[redacted]
Height (cm)			
Mean (SD)	171 (10)	[redacted]	[redacted]
Median	169	[redacted]	[redacted]
Range	157–189	[redacted]	[redacted]
Weight (kg)			
Mean (SD)	86 (10)	[redacted]	[redacted]
Median	85	[redacted]	[redacted]
Range	70–100	[redacted]	[redacted]
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	29 (3)	[redacted]	[redacted]
Median	31	[redacted]	[redacted]
Range	23–32	[redacted]	[redacted]
PASI Score			
Mean (SD)	19 (9)	[redacted]	[redacted]
Median	16	[redacted]	[redacted]
Range	12–42	[redacted]	[redacted]

[Source: 5.3.3.4: p009: Section 10.5 Table 10-4]

2.7.6.5.5　薬物動態と薬力学の結果

2.7.6.5.5.1　血清中チルドラキズマブ濃度推移

Period 2 の Day 1 及び Day29 に，PFS（治療 A 群）又は AI（治療 B 群）を使用して，チルドラキズマブ 200 mg を皮下投与した。

Day 1 及び Day29 に，チルドラキズマブ 200 mg を皮下投与した後の，平均血清中薬物濃度の推移を図 2.7.6.5-1 に，チルドラキズマブの PK パラメータを表 2.7.6.5-5 に示した。

[redacted]。皮下投与後の吸収は緩徐であり，平均血清中チルドラキズマブ濃度は，初回投与でも 2 回目の投与でも約 Day 6 までに C_{max} に達した。平均血清中チルドラキズマブ濃度は C_{max} に達した後，緩徐に低下した。ほとんどの被験者では，投与後最長 168 日間にわたり濃度が LLOQ を下回ることはなかったが，2 例では，濃度は Day 113 以降検出されなかった。

図 2.7.6.5-1　中等症～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）



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

		Cmax (μg /mL)		Tmax (day) a		$AUC_{1\text{-}28}$ (μg•day/mL)	$AUC_{29\text{-}56}$ (μg•day/mL)	AUC_{lastb} (μg•day/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty c}$ (μg•day/mL)	$t_{1/2d}$ (day)	Vdss (L)	CL/F (L/day)
		Day 1	Day 29	Day 1	Day 29							
Treatment A (PFS)	n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	Mean	15.7	23.5	6.00	5.95	336	467	1200	1230	23.2	12.2	0.393
	SD	5.5	10.4	5.95–14.0	2.95–13.98	133	211	561	596	6.89	4.29	0.183
Treatment B (AI)	[redacted]											
	[redacted]											
	[redacted]											

a. Median and Min–Max for T_{max}
b. $AUC_{1\text{-}28Days}$ + $AUC_{29\text{-}last}$
c. $AUC_{1\text{-}28Days}$ + $AUC_{29\text{-}\infty}$
d. apparent terminal $t_{1/2}$ for 2nd. dose
[Source: 5.3.3.4: p009: Section 14.2 Table 14-7 and 14-8]

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）

	Tildrakizumab via AI			Tildrakizumab via PFS			AI/PFS		rMSE[g]
	n	GM	95% CI	n	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$ (µg•day/mL)[a,f]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	9	1120	(814, 1540)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AUC_{last} (µg•day/mL)[b,f]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	9	1100	(725, 1660)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C_{max} (µg /mL)[c]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	9	14.8	(11.3, 19.5)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
T_{max} (day)[c]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	9	6.00[d]	(5.95, 14.00)[d]	-	-	-
$t_{1/2}$ (day)[e]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	9	22.3	29.6[f]	-	-	-

a. $AUC_{1\text{-}28Days} + AUC_{29\text{-}\infty}$
b. $AUC_{1\text{-}28Days} + AUC_{29\text{-}last}$
c. C_{max} and T_{max} on Day 1
d. Median (min, max) for T_{max}
e. Geometric mean and percent geometric CV for apparent terminal $t_{1/2}$
f. Back-transformed LS mean and confidence interval from fixed effects model performed on natural log-transformed values.
g. rMSE: Square root of mean squared error (residual error) from the fixed effect model. rMSE*100% approximates the % CV on the raw scale.

GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CI = Confidence interval.
[Source: 5.3.3.4: p009: Summary Section Table 1]

表 2.7.6.5-6 に PSF と AI による投与後の曝露量を統計的に比較した。[redacted]，以下に示すように，チルドラキズマブ存在下と非存在下での，CYP プローブの PK 及び親化合物に対する代謝物の比の分析では，AI 投与群と PFS 投与群から得たデータをプールして用いた。

2.7.6.5.5.2　チルドラキズマブが CYP アイソザイムに与える作用

チルドラキズマブが CYP プローブ基質の PK に与える潜在的な薬物相互作用（DDI）を 2 種類の方法で評価した。第 1 の方法では，プローブ基質曝露量（AUC）の，チルドラキズマブ投与前後の比を推定した。第 2 の方法では，CYP の活性指標を，チルドラキズマブ投与前後で比較した。CYP 活性指標は，CYP プローブの親化合物に対する代謝物の比を推定することで測定した。第 2 の方法による DDI ポテンシャルは，チルドラキズマブ投与前後の，親化合物に対する代謝物の比で測定された推定 CYP 活性の比で評価した。一次分析としては第 1 の方法を使用し，1A2，2C9，2D6，3A4 を CYP プローブとして使用してチルドラキズマブの DDI ポテンシャルを評価し，第 2 の方法は，CYP2C19 について使用した。

表 2.7.6.5-7 でカフェイン，S-ワルファリン，デキストロメトルファン，ミダゾラムの PK パラメータを比較した。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（CYP 基質 + チルドラキズマブ/CYP 基質のみ）とそれぞれの 90% 信頼区間は，カフェインで 1.14（1.01，1.28），S-ワルファリンで 1.07 (0.98, 1.17)，デキストロメトルファンで 1.20 (1.00，1.45)，ミダゾラムで 1.11 (0.94，1.32）であった。AUC_{0-last} と C_{max} の幾何平均比の 90% 信頼区間も，あらかじめ指定した限度内（0.5～2.0）であった。これらの CYP 基質の T_{max} と見かけの $t_{1/2}$ はチルドラキズマブ投与前後で同程度であった。

表 2.7.6.5-8 では，オメプラゾールと 5-ヒドロキシオメプラゾールの PK パラメータ，親化合物に対する代謝物の比を比較した。$AUC_{0-\infty}$の比（5-ヒドロキシオメプラゾール/オメプラゾール）について，幾何平均比（オメプラゾール + チルドラキズマブ/オメプラゾールのみ）と 90%信頼区間は，0.96 (0.77，1.19) であった。AUC_{0-last} と C_{max} の幾何平均比の 90% 信頼区間も，あらかじめ指定した限度内（0.5～2.0）であった。

結論として，チルドラキズマブの投与の有無にかかわらず，CYP 基質（CYP1A2，2C9，2C19，2D6，3A4）の曝露量は同程度であった。

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

		Without Tildrakizumab (Day 1)			With Tildrakizumab (Day 57)			Geometric LS mean ratio (Day 57/Day 1)	
		n	Geometric LS Mean	95% CI	n	Geometric LS Mean	95% CI	Geometric LS	90% CI
Caffeine, 200 mg (CYP1A2)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) [a]	19	33800	(27400, 41800)	17	38500	(31800, 46600)	1.14	(1.01, 1.28)
	AUC_{last} (ng•hr/mL) [a]	19	31800	(26200, 38500)	17	34900	(29100, 41900)	1.10	(0.99, 1.22)
	C_{max} (ng/mL) [a]	19	4520	(3980, 5130)	17	4340	(3830, 4920)	0.96	(0.88, 1.05)
	T_{max} (hr) [b]	19	0.98	(0.48, 1.98)	17	0.98	(0.48, 2.00)	-	-
	$t_{1/2}$ (hr) [c]	19	5.07	37.0	17	5.93	42.3	-	-
S-warfarin, 10 mg (CYP2C9)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) [a]	19	15600	(13200, 18400)	17	16700	(13900, 20100)	1.07	(0.98, 1.17)
	AUC_{last} (ng•hr/mL) [a]	19	13400	(11600, 15300)	17	14100	(12000, 16400)	1.05	(0.97, 1.14)
	C_{max} (ng/mL) [a]	19	381	(348, 418)	17	377	(344, 414)	0.99	(0.95, 1.03)
	T_{max} (hr) [b]	19	3.00	(3.00, 3.00)	17	3.00	(2.98, 3.00)	-	-
	$t_{1/2}$ (hr) [c]	19	32.4	25.8	17	34.8	22.4	-	-
Dextromethorphan, 30 mg (CYP2D6)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) [a]	15	6.85	(3.81, 12.3)	14	8.24	(4.51, 15.1)	1.20	(1.00, 1.45)
	AUC_{last} (ng•hr/mL) [a]	15	5.48	(2.94, 10.2)	14	6.74	(3.49, 13.0)	1.23	(1.01, 1.50)
	C_{max} (ng/mL) [a]	15	0.872	(0.494, 1.54)	14	1.02	(0.573, 1.82)	1.17	(0.96, 1.43)
	T_{max} (hr) [b]	15	2.00	(1.98, 3.00)	14	1.99	(1.98, 3.00)	-	-
	$t_{1/2}$ (hr) [c]	15	7.85	54.6	14	7.41	31.0	-	-
Midazolam, 2 mg (CYP3A4)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) [a]	16	24.6	(19.8, 30.7)	15	27.3	(23.4, 32.0)	1.11	(0.94, 1.32)
	AUC_{last} (ng•hr/mL) [a]	16	21.6	(17.6, 26.5)	15	23.9	(20.8, 27.5)	1.11	(0.96, 1.28)
	C_{max} (ng/mL) [a]	16	9.15	(7.51, 11.2)	15	9.66	(8.04, 11.6)	1.06	(0.86, 1.29)
	T_{max} (hr) [b]	16	0.50	(0.50, 1.00)	15	0.50	(0.50, 1.50)	-	-
	$t_{1/2}$ (hr) [c]	16	3.46	29.8	15	3.15	31.1	-	-

a. Back-transformed least squares mean and confidence interval from linear mixed effects model performed on natural log-transformed values.
b. Median (min, max) for T_{max}.
c. Geometric mean and percent geometric CV for apparent terminal $t_{1/2}$.
[Source: 5.3.3.4: p009: Section 11.1.1 Table 11-2, 11-3, 11-5 and 11-6]

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

		5-Hydroxyomeprazole/Omeprazole Without Tildrakizumab (Day 1)			5-Hydroxyomeprazole/Omeprazole With Tildrakizumab (Day 57)			Geometric LS mean ratio (Day 57/Day 1)	
		n	Geomean	95% CI	n	Geomean	95% CI	GMR	90% CI
Omeprazole, 40 mg (CYP2C19)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) [a]	16	0.591	(0.435, 0.802)	15	0.567	(0.394, 0.817)	0.96	(0.77, 1.19)
	AUC_{last} (ng•hr/mL) [a]	20	0.533	(0.398, 0.716)	18	0.508	(0.364, 0.708)	0.95	(0.81, 1.12)
	C_{max} (ng/mL) [a]	20	0.419	(0.324, 0.540)	18	0.415	(0.315, 0.547)	0.99	(0.85, 1.15)

a. Back-transformed least squares mean and confidence interval from linear mixed effects model performed on natural log-transformed values.
[Source: 5.3.3.4: p009: Section 11.1.1 Table 11-4]

2.7.6.5.5.3　抗チルドラキズマブ抗体

ADA のための血液サンプルを，表 2.7.6.5-2 に示した時点で採取した。すべてのサンプルを ADA スクリーニングと確認アッセイ（ADA 測定）で検討した。ADA 測定の結果が陽性であったサンプルは，さらに中和抗体測定で検討した。被験者の免疫原性の結果を表 2.7.6.5-9 に，ADA 陽性被験者と陰性被験者における PK パラメータを表 2.7.6.5-10 に要約した。

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

Treatment	Number of Subjects				
	Pre-dose (Day 1 in Period 2)		Post-dose		
			Negative	Positive	Positive Neutralizing ADA Assay
Treatment A (n=9)	Negative	9	8	1	1
	Positive	0	-	-	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Source: 5.3.3.4: p009: Section 11.2.2 Table 11-12, Section 14.2 14-46]

チルドラキズマブを投与した被験者[redacted]例中，治療 A 群の 1 例（5.3%）が，治験中に発現した陽性と分類された。被験者（被験者[redacted]）の Day 169 のサンプルは，中和抗体陽性であった。[redacted]。[redacted]。残りの[redacted]例（[redacted]%）は陰性であった。この陰性被験者[redacted]例については、ベースライン後に得たサンプル中でのチルドラキズマブ濃度が ADA 測定の干渉レベル未満であり、本治験で免疫原性に関する判断が出来なかった被験者はいなかった。

[redacted]。一方，投与後に陽性となった被験者[redacted]では，Day 85～113 にチルドラキズマブ濃度が減少していると考えられ，Day 169 までに LLOQ 未満となった。この時点で他の被験者ではチルドラキズマブは検出可能であった。

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

		C_{max} (μg /mL)		T_{max} (day) [a]		AUC_{1-28} (μg•day/mL)	AUC_{29-56} (μg•day/mL)	AUC_{last} [b] (μg•day/mL)	$AUC_{0-\infty}$ [c] (μg•day/mL)	$t_{1/2}$ [d] (day)	Vdss (L)	CL/F (L/day)
		Day 1	Day 29	Day 1	Day 29							
Positive (Subject [redacted])		19.7	30.2	6.00	5.98	414	547	1250	1270	16.3	7.41	0.315
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Negative (n=[redacted])	Mean	16.7	26.1 [e]	5.99	4.465	355	528 [e]	1268	1368 [e]	23.9 [e]	11.3 [e]	0.350 [e]
	SD	6.14	10.1 [e]	(1-14.05)	(1-13.98)	132	207 [e]	576	559 [e]	5.23 [e]	4.00	0.166 [e]

a. For the negative subjects, Median and Min–Max for T_{max}
b. $AUC_{1-28Days}$ + $AUC_{29-last}$
c. $AUC_{1-28Days}$ + $AUC_{29-\infty}$
d. Apparent terminal $t_{1/2}$ for 2nd. dose
e. n=[redacted]
[Source: 5.3.3.4: p009: Section 14.2 Table 14-7 and 14-8]

2.7.6.5.5.4　薬力学の結果

2.7.6.5.5.4.1　PASI スコア

PASI スコアは，スクリーニング時（ベースライン）と Period 2 の Day 57 に評価した。表 2.7.6.5-11 に，PASI スコアとそのベースラインからの変化の記述統計量を示した。PASI の平均スコアはベースラインでは 19.9 で，チルドラキズマブ投与後は 1.55 に低下した。ベースラインからの変動割合の中央値は，−92.65% (−100 – −69.00)であった。ベースラインとチルドラキズマブ投与後の PASI のベースライン中央値（範囲）はそれぞれ 16.60 (12.40 – 42.00) ， 1.20 (0.00 – 6.20) であった。

表 2.7.6.5-11　PASI スコアの要約

		Baseline (n=20)	Day 57 (n=18)
PASI Score	Mean (SE)	19.90 (1.90)	1.55 (0.41)
	Median (Min – Max)	16.6 (12.4 – 42.0)	1.2 (0.0 – 6.2)
Change from Baseline	Mean (SE)	-	-19.11 (2.05)
	Median (Min – Max)	-	-15.9 (-40.6 – -11.2)
%Change from Baseline	Mean (SE)	-	-91.94 (1.89)
	Median (Min – Max)	-	-92.65 (-100.00 – -69.00)

[Source: 5.3.3.4: p009: Section 11.3 Table 11-13]

2.7.6.5.5.4.2　IL-6

血清中 IL-6 濃度を，ベースライン（Period 1 の Day 1）と Period 2 の Day 57 に測定した。表 2.7.6.5-12 に，IL-6 とそのベースラインからの変化の記述統計量を示した。結果は大きくばらついたが，多くの被験者ではチルドラキズマブ投与後に IL-6 の濃度が低下し，変動割合の中央値（範囲）は，−20.50 (−89.88 – 164.39) であった。

表 2.7.6.5-12　血清中 IL-6 濃度の要約

		Baseline (n=20)	Day 57 (n=18)
IL-6 concentration (pg/mL)	Mean (SE)	2.57 (1.22)	1.39 (0.22)
	Median (Min – Max)	1.15 (0.44 – 25.5)	1.14 (0.36 – 3.04)
Change from Baseline	Mean (SE)	-	-1.37 (1.29)
	Median (Min – Max)	-	-0.14 (-22.92 – 1.88)
%Change from Baseline	Mean (SE)	-	2.24 (17.17)
	Median (Min – Max)	-	-20.5 (-89.88 – 164.39)

[Source: 5.3.3.4: p009: Section 11.3 Table 11-14]

2.7.6.5.5.4.3　高感度 C 反応性タンパク（hs-CRP）

血清中 hs-CRP 濃度をベースライン（Period 1 の Day 1）と，Period 2 の Day 57 に分析した。表 2.7.6.5-13 に，hs-CRP とそのベースラインからの変化の記述統計量を示した。多くの被験者では，チルドラキズマブ投与後に hs-CRP が増加し，ベースラインからの変動割合の中央値（範囲）は，62.53 (−85.31 – 296.88) であった。

表 2.7.6.5-13　　血清中 hs-CRP 濃度の概要

		Baseline (n=20)	Day 57 (n=17)
Hs-CRP concentratiom (μg/mL)	Mean (SE)	4.36 (0.92)	4.85 (0.78)
	Median (Min – Max)	3.18 (0.32 – 19.13)	3.90 (1.27 – 15.63)
Change from Baseline	Mean (SE)	-	0.34 (1.27)
	Median (Min – Max)	-	0.95 (-16.32 – 9.38)
%Change from Baseline	Mean (SE)	-	68.42 (26.15)
	Median (Min – Max)	-	62.53 (-85.31 – 296.88)

[Source: 5.3.3.4: p009: Section 11.3 Table 11-15]

2.7.6.5.5.5　薬物動態と薬力学の結論

- チルドラキズマブと CYP 基質の間には臨床的意義のある DDI はなかった。チルドラキズマブを 2 回投与した後の，CYP 基質（CYP1A2 ではカフェイン，CYP2C9 では S-ワルファリン，CYP2D6 ではデキストロメトルファン，CYP3A4 ではミダゾラム）の $AUC_{0-\infty}$ は，チルドラキズマブ投与前に CYP 基質を投与した時の AUC と同程度であった。オメプラゾール（CYP2C19 の基質）の $AUC_{0-\infty}$の比（5-ヒドロキシオメプラゾール/オメプラゾール）は，チルドラキズマブを 2 回投与後もチルドラキズマブ投与前と同程度であった。
- [redacted]，[redacted]。
- チルドラキズマブを 2 回投与すると，すべての被験者で PASI スコアが臨床的意義のある改善を示した。ベースラインから減少割合の中央値は約 93%であった。

2.7.6.5.6　安全性の結果

2.7.6.5.6.1　治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

治験を早期に中止した 3 例を除き，すべての被験者がチルドラキズマブ 200 mg を 2 回皮下投与した。治療 A 群の 1 例が初回投与を受ける前に治験を中止し，B 群の 2 例が初回投与を受けた後に治験を中止した。

モルドバで参加した 16 例には，5 種類すべての CYP プローブ基質を投与したが，ジョージアで参加した 4 例には，オメプラゾール，カフェイン，ワルファリン + ビタミン K のみを投与した。

2.7.6.5.6.2　有害事象

2.7.6.5.6.2.1　有害事象の概要

Period 1 では，20 例中 3 例（15%）に，3 件の有害事象が発現した（血中ビリルビン増加，浮動性めまい，頭痛）。

治験薬投与後に発現した有害事象 を表 2.7.6.5-14 に要約した。治療 A 群では 5 例（56%），治療 B 群では 6 例（60%）で少なくとも 1 件の有害事象が発現した。すべての有害事象は軽度から中等度であった。治療 B 群の 1 例（被験者[redacted]）では，SAE（感染性皮膚嚢腫）が発現し，治験薬との因果関係が否定できないと判断された[2.7.6.5.6.2.3 項]。この被験者は有害事象のため治験を中止した。治療 A 群 3 例と治療 B 群 2 例で，治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象が少なくとも 1 件発現した。

表 2.7.6.5-14　有害事象の概要

		Number of Subjects (%)		
		Treatment A (n=9)	Treatment B (n=10)	Total (n=19)
Any TEAE		5 (56)	6 (60)	11 (58)
Number of Events		13	14	27
Relationship	Related	3 (33)	2 (20)	5 (26)
	Unrelated	2 (22)	4 (40)	6 (32)
SAE		0	1 (10)	1 (5)
Discontinuation due to an AE		0	1 (10)	1 (5)

[Source: 5.3.3.4: p009: Section 14.3.3 Table 14-48]

2.7.6.5.6.2.2　有害事象の解析

すべての有害事象を器官別大分類，基本語，投与群ごとに表 2.7.6.5-15 に要約した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.5-16 に要約した。

表 2.7.6.5-15　すべての有害事象の概要

器官別大分類 基本語	被験者数 (%)		
	治療 A 群 (n=9)	治療 B 群 (n=10)	合計 (n=19)
有害事象が発現した被験者	5 (55.6)	6 (60.0)	11 (57.9)
胃腸障害	0	1 (10.0)	1 (5.3)
歯痛	0	1 (10.0)	1 (5.3)
肝胆道系障害	0	1 (10.0)	1 (5.3)
肝毒性	0	1 (10.0)	1 (5.3)
感染症および寄生虫症	1 (11.1)	3 (30.0)	4 (21.1)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (10.0)	1 (5.3)
鼻咽頭炎	0	1 (10.0)	1 (5.3)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (11.1)	0	1 (5.3)
外陰膣真菌感染	0	1 (10.0)	1 (5.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (11.1)	1 (10.0)	2 (10.5)
寛骨臼骨折	0	1 (10.0)	1 (5.3)
挫傷	0	1 (10.0)	1 (5.3)

器官別大分類 基本語	被験者数 (%)		
	治療 A 群 (n=9)	治療 B 群 (n=10)	合計 (n=19)
靭帯捻挫	1 (11.1)	0	1 (5.3)
臨床検査	2 (22.2)	2 (20.0)	4 (21.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	2 (20.0)	3 (15.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	1 (10.0)	2 (10.5)
血中ビリルビン増加	1 (11.1)	0	1 (5.3)
代謝および栄養障害	3 (33.3)	2 (20.0)	5 (26.3)
高血糖	3 (33.3)	2 (20.0)	5 (26.3)
2 型糖尿病	1 (11.1)	0	1 (5.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (10.0)	1 (5.3)
乳腺線維腺腫	0	1 (10.0)	1 (5.3)
神経系障害	1 (11.1)	0	1 (5.3)
浮動性めまい	0	0	0
頭痛	1 (11.1)	0	1 (5.3)

MedDRA 18.1
[Source: 5.3.3.4: p009: Section 12.2.2 Table12-4]

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

器官別大分類 基本語	被験者数 (%)		
	治療 A 群 (n=9)	治療 B 群 (n=10)	合計 (n=19)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者	3 (33.3)	2 (20.0)	5 (26.3)
感染症および寄生虫症	1 (11.1)	2 (20.0)	3 (15.8)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (10.0)	1 (5.3)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (11.1)	0	1 (5.3)
外陰膣真菌感染	0	1 (10.0)	1 (5.3)
臨床検査	2 (22.2)	1 (10.0)	3 (15.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	1 (10.0)	2 (10.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0	1 (5.3)
血中ビリルビン増加	1 (11.1)	0	1 (5.3)
神経系障害	1 (11.1)	0	1 (5.3)
頭痛	1 (11.1)	0	1 (5.3)

MedDRA 18.1
[Source: 5.3.3.4: p009: Section 12.2.2 Table 12-7]

全投与群で頻度の高い有害事象は，高血糖（5 例，26.3%）であった。このほかに 2 例以上で発現した有害事象は，ALT 増加（3 例，15.8%）と AST 増加（2 例，10.5%）であった。

チルドラキズマブ投与後に 5 例で高血糖が報告されたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された。また，高血糖はスクリーニング時に 1 例で報告された。この被験者は 2 型糖尿病の既往歴があり，メトホルミンの投与を受けていた。また，これらの 5 例中 4 例は BMI が 31 kg/ m^2 超と肥満であり，スクリーニング時及び／又はチルドラキズマブ投与前に血糖値が高かったが，治験責任（分担）医師は，高血糖値に臨床的意義はないと判断した。1 例（被験者[redacted]，2[redacted] 歳男性，BMI = 21.9 kg/m^2）は，スクリーニングとベースライン時の血糖値は正常であったが，Period 2 の Day 29 に値が 7.02 mmol/L となり（ULN = 5.83 mmol/L），次に測定した時には，値は 5.93 mmol/L に下がっていた。最終来院時（Period 2 の Day 57）に有害事象は回復したと判断された。最終来院時の血糖値は正常範囲（5.98 mmol/L）よりやや高かったが，有害事象とは判断されなかった。高血糖が発現したもう 1 例は（被験者[redacted]，5[redacted] 歳男性），のちに内分泌専門医に 2 型糖尿病と診断された。糖尿病は治験薬との因果関係は否定され，メトホルミン塩酸塩の投与が開始された。

肝酵素の異常は 2.7.6.5.6.3 項に示した。

1 例（被験者[redacted]，3[redacted] 歳女性）が膣分泌物を報告し，婦人科医に真菌性外陰部膣炎と診断され，治験薬との因果関係は否定できないと判断された。またこの被験者は，両側性びまん性線維腺腫症の疑いがあり，マンモグラフを癌専門医が確認した。本有害事象は治験薬との因果関係はないと判断された。

2.7.6.5.6.2.3　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

本治験では死亡例はなかった。治療 B 群の被験者 1 例（被験者[redacted]）で SAE が発現した[表 2.7.6.5-17]。

表 2.7.6.5-17　　重篤な有害事象が発現した被験者の一覧

Group/Treatment	Subject ID	Sex/Age/Race	AE Term (PT)	Start/End Date	Severity	Seriousness	Relationship	Action	Outcome
Treatment B	[redacted]	F/4[redacted]/W	Infected dermal cyst	Day 19/Unspecified Duration=3 weeks	Moderate	Yes	Related	Hospitalization Surgery Discontinued	Resolved

[Source: 5.3.3.4: p009: Section 12.2.4.1 Table 12-10]

被験者[redacted]（4[redacted]歳女性）が Period 2 の Day 19 に重篤な感染性皮膚嚢腫を発現し，Day 21 に入院した。入院時には，左顎下領域に，明瞭に区切られ触れると疼痛を伴う発赤と腫脹が見られた。本被験者は外科医が診察し，病変領域の超音波と血液学的検査，CRP がオーダーされた。検査値は正常範囲内であったが，白血球数（WBC）は 12.64×10^9/L（ULN = 10.0×10^9/L）に増加，CRP は 63.55 mg/L（ULN = 5.0 mg/L）に増加していた。頚部の左中央部を超音波検査で調べると，皮下脂肪組織が不均一に化膿し（3.0 × 1.8 cm），リンパうっ滞，軟組織浮腫と浸潤が観察された。同側の 2 つのリンパ節の構造は正常であり，大きいリンパ節は 1.4 × 0.7 cm であった。本被験者は，膿瘍が発現する前の感染を報告していないが，頚部をひっかく癖があると報告されていた。治験責任（分担）医師は，感染性皮膚嚢腫は中等度であり，治験薬との因果関係があると判断した。本被験者は SAE のため治験を中止した。

同日，ノボカイン（プロカイン塩酸塩）で局所麻酔して外科手術を行い，膿瘍をドレーンし，3～4 mL の膿を除去した。浸出液サンプルは培養しなかった。術後，ロセフィン（セフトリアキソンナトリウム）を 1 日 1g，5 日間処方した。被験者はフォローアップ来院のため 3 週間後に入院して外科医の診察を受け，傷は完全に治癒したと判断された。

2.7.6.5.6.3　臨床検査の結果

血液生化学検査，血液学的検査，及び尿検査を表 2.7.6.5-2 に示す時点で行った。

治験期間をとおして臨床検査の変動に臨床的意義のある傾向は見られなかった。スクリーニング時とベースラインの検査値を含め，正常範囲外の値もいくつかあったが，治験責任（分担）医師はその大部分について臨床的意義はないと判断した。

有害事象と判断された臨床検査値異常は血糖値及び肝酵素（ALT，AST，ビリルビン）の増加であった。高血糖については 2.7.6.5.6.2.2 項に記載した。

被験者 2 例（被験者[redacted] と [redacted]）で有害事象として ALT と AST が増加した。被験者[redacted]は後に肝毒性と診断された。さらに被験者[redacted] で ALT 増加が報告された。

被験者[redacted]（2[redacted]歳男性）での ALT/AST 増加は軽度であったが，中等度の無力症及び軽度の胸やけと口内乾燥が報告されたため肝毒性は中等度と判断された。超音波検査では，肝臓及び膵臓のエコー輝度の上昇と，軽度の肝腫大（右葉 15.1 cm，左葉 7.6 cm）が観察された。本事象は治験薬との因果関係はないと判断され，3 週間以内に消失した。

被験者[redacted]（3[redacted]歳女性）における ALT 増加と被験者[redacted]（3[redacted]歳男性）における ALT/AST 増加は軽度であったが，治験薬との因果関係は否定できないと判断された。これらの事象は治験終了までに回復した。

2.7.6.5.6.4　バイタルサイン

治験期間中のバイタルサインの変化に臨床的意義のある傾向は見られなかった。

2.7.6.5.6.5　心電図

評価した ECG パラメータに臨床的意義のある変化は見られなかった。

2.7.6.5.6.6　安全性の結論

- 中等症から重症の乾癬患者にチルドラキズマブ 200 mg を PFS 又は AI で皮下投与したところ，チルドラキズマブ単剤でも，また，CYP 基質カクテルの経口投与後でも忍容性は全般的に良好であった。ほとんどの有害事象は軽度で治験薬との因果関係はないと判断された。

- 頻度の高い有害事象は高血糖であったが，高血糖が発現した被験者のほとんどは肥満であり，すべて治験薬との因果関係はないと判断された。
- 臨床検査値，バイタルサイン，及び ECG パラメータは，全体として治験薬と関連する臨床的意義のある傾向は見られなかった。

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

2.7.6.6.1　治験の概略

本治験の概略を表 2.7.6.6-1，フローチャートを表 2.7.6.6-2 に示した。

表 2.7.6.6-1　治験の概略（P05495 試験）

治験の標題	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）皮下投与の無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間用量設定試験
実施医療機関	65 施設（オーストリア 4 施設，ベルギー 2 施設，カナダ 8 施設，デンマーク 3 施設，フィンランド 3 施設，フランス 3 施設，ドイツ 9 施設，ハンガリー 2 施設，日本 14 施設，ノルウェー 2 施設，英国 4 施設，米国 11 施設）
公表論文	Papp K, et al., British Journal of Dermatology 2015, Vol. 173(4): page 930-939 Blauvelt A, et al., Br J Dermatol. 2018 Sep; 179(3): page 615-622. Papp K, et al., J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Mar 5. doi: 10.1111/jdv.15400. Kimball A, et al., Br J Dermatol. 2019 Mar 27. doi: 10.1111/bjd.17918.
治験期間	2010 年 10 月 29 日～2012 年 10 月 24 日まで
開発の相	2b

目的：

主要目的：

- 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）患者を対象として，16 週の乾癬面積と重症度指標（PASI）スコアがベースラインから 75%以上改善（PASI 75）反応割合に基づくチルドラキズマブの至適用法・用量の検討
- チルドラキズマブの複数用量の安全性及び忍容性の評価

主な副次的目的：

- 12 週の有効性（PASI 75）の評価
- 16 週の有効性［医師による全般的評価（PGA）］の評価

その他の副次的目的

Part 1

- 12 及び 16 週における PASI 50,90,100 反応割合及び PGA スコアが「無症状」又は「ごく軽度」になる反応割合［PGA（0,1）反応割合］，並びにベースラインと比較した PASI の平均変化による有効性の評価
- チルドラキズマブ作用開始の評価：PASI 75 達成までの平均期間
- TNF 拮抗剤で十分な効果が得られなかった被験者における 16 週の PASI 75 反応割合による有効性の評価
- 乾癬に対する生物製剤治療歴のある被験者における 16 週の PASI 75 反応割合による有効性の評価
- 生活の質（QOL）［皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）で評価］に対する影響の評価
- 各用量における体重別の反応性の評価
- 16 週における抗チルドラキズマブ抗体（ADA）の発現割合の評価、並びに安全性及び有効性との相関関係の探索

Part 2

- 16 週での PASI 75 レスポンダーにおいて 52 週で PASI 75 を維持可能な至適用法・用量の評価
- 維持療法中（Part 2）チルドラキズマブの長期安全性及び忍容性の評価
- 16 週でのレスポンダーにおいて、40 及び 52 週における PASI 50/75/90/100 反応割合，PGA（0,1）反応割合，及び PASI のベースラインからの平均変化量により定義される有効性を維持する上で必要な用量の評価
- 52 週における QOL［DLQI 及び健康状態質問票（HAQ）による評価］に対する影響の評価

- ADA 発現割合の評価、並びに安全性及び有効性との相関関係の探索

Part 3

- チルドラキズマブの効果持続期間の評価：52 週で PASI 75 が維持された被験者のうち，52 週の PASI スコアのベースラインからの改善が 50%を超えて減少する（すなわち疾患の再発）までの時間
- 治験薬投与中止後の安全性及び忍容性の評価
- 治験薬投与中止後の有効性変化の評価：PASI 50/75/90/100 反応割合，PGA 及び PASI の平均変化量
- QOL（DLQI 及び HAQ で評価）に対する影響の評価
- ADA 発現割合の評価、並びに安全性及び有効性との相関関係の探索

探索的目的

- ベースラインと比較した 2 及び 16 週の血清バイオマーカーの変化量評価
- 2 及び 16 週の RNA（治療反応の予測因子として）の評価
- ベースラインと比較した 2 及び 16 週の皮膚生検中の皮膚遺伝子発現及びバイオマーカーの変化量評価
- ベースラインと比較した 16 週の皮膚生検における病理組織学的パラメータの変化量評価
- 関節症性乾癬の被験者における探索的有効性の評価
- 薬物動態（PK）及び薬力学（PD）／バイオマーカー間の相関関係の評価
- PASI による臨床評価と IL-23 遺伝子多型との関連性の評価

治験デザイン：

本治験は GCP に準拠して実施した。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）患者の治療において各用量のチルドラキズマブとプラセボを比較する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間用量検討のための国際共同試験である。担当者は治験期間中の盲検性を維持した。本治験は以下の 3 つの Part で構成された。

- Part 1（0～16 週）：16 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間で，有効性を達成する至適用法・用量を検討する。
- Part 2（16～52 週）：36 週間の二重盲検投与期間で，有効性を維持する至適用法・用量を検討する。
- Part 3（52～72 週）：20 週間の後観察期間。

18 歳以上の成人で治験の選択基準すべてに適合した患者が本治験に参加した。最長 4 週間のスクリーニング及びウォッシュアウト期間の後，適格な被験者は Part 1 の 0 及び 4 週に 5 群のいずれかに無作為に割り付けられた（5 mg 群：25 mg 群：100 mg 群：200 mg 群：プラセボ群=1：2：2：2：1）。無作為割付は体重で層別し（≤ 90 kg，> 90 kg），被験者がベースライン時点で乾癬治療目的の生物製剤による治療歴の有無も層別因子とした。16 週では有効性に基づいて初回に割り付けられた用量を変更した。Part 2 では被験者は 12 週ごとに治験薬を投与された（16～52 週）。Part 3 では投与終了後も各被験者に対して観察を継続し，72 週まで毎月評価した。16 週以前に治療を中止した被験者は，Part 2 への移行は不可とした。

Part 2 ではすべての被験者は実薬の投与を受け， 16 週における PASI に基づいて再割付けされた。チルドラキズマブ 5 又は 25 mg の投与を受けた PASI 75 レスポンダー（PASI 75 を達成した被験者）は，それぞれの治療を継続した。一方，チルドラキズマブ 100 又は 200 mg を投与した PASI 75 レスポンダーは，同じ用量を継続するか，減量のいずれかに再度無作為に割り付けられた（100 mg から 25 mg，200 mg から 100 mg）。プラセボの PASI 75 レスポンダーは，25 mg の投与を受けた。PASI 75 ノンレスポンダーは，プラセボ並びに 5 及び 25 mg の場合はチルドラキズマブの用量を 100 mg に増量し，チルドラキズマブ 100 mg は 200 mg に増量した。チルドラキズマブ 200 mg の PASI 75 ノンレスポンダーは，200 mg のまま試験を継続した。

Part 3 は 20 週間の後観察期間であり，被験者の観察を継続し，52 週で治験薬投与終了後，72 週まで毎月評価した（Visit 15～19）。Part 3 期間中，治験責任（分担）医師の判断で安全性の懸念から追加薬剤が必要と判断されない限りは，被験者は本治験で規定した併用薬剤の使用のみが許可された。

被験者数：280 例（予定），355 例（無作為化）

選択／除外基準：

選択基準：

1. 本治験の目的及びリスクを十分理解し，治験実施計画書の内容を遵守する意思と能力を有し，実施医療機関及び規制ガイドラインに従って自由意思による文書同意が得られる患者。また，米国施設の被験者は保護医療情報［医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律（HIPAA）］の使用を承諾する。
2. 18 歳以上の男性又は女性患者で，人種／民族は問わない。
3. 6 ヵ月以上にわたり局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）（患者への問診，及び治験責任（分担）医師による診察を介して確定診断する）
4. 光線療法又は全身療法の対象となる患者
5. ベースラインの PASI スコアが 12 以上の患者
6. ベースラインで BSA が 10%以上の患者
7. ベースライン（Visit 2）の PGA が中等症以上（3 以上）の患者
8. 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患者：
   a. スクリーニング前に未治療の潜在性又は活動性 TB の既往歴がない患者。潜在性 TB の予防治療（各国ガイドラインに基づく）を，初回治験薬投与の 4 週間以上前に開始していること。
   b. 既往歴及び／又は診察所見で活動性 TB を示唆する徴候や症状がないこと。
   c. 直近で活動性 TB 患者と密接な接触がないこと。接触した場合には TB 専門医による追加の診察を受け，必要に応じて治験薬初回投与の 4 週間以上前に潜在性 TB に対する適切な治療を実施する。
   d. 治験薬初回投与前 4 週間以内にいずれかの TB 検査の結果が陰性の患者（ツベルクリン皮膚反応検査陰性又は QuantiFERON-TB Gold 検査陰性）。
   e. ツベルクリン皮内反応検査陽性又は QuantiFERON-TB Gold 検査陽性の患者，活動性 TB 患者と密接に接触した患者，既往歴及び／又は診察で活動性 TB を示唆する徴候や症状を有する患者，あるいは標準的 TB スクリーニングの一環として各国のガイドライン又は規制で義務付けられている場合は治験薬の初回投与前 4 週間以内の胸部 X 線写真（前後及び側面像）又は胸部コンピュータ断層撮影（CT スキャン）の結果が陰性である患者。X 線写真又はスキャンは資格を有する放射線科医が判定し，現在の活動性 TB 又は過去の非活動性 TB の所見がないこと［注：ツベルクリン皮膚反応検査又は QuantiFERON-TB Gold 検査のどちらかが陽性で，胸部 X 線検査が陰性であった場合，潜在性 TB 感染（LTBI）とみなす。LTBI 患者が予防治療を受けている場合，又は各国のガイドライン又は規制に準拠した適切な予防治療コースを過去に完了し，活動性 TB に対する新規曝露がない場合には，LTBI 患者を適格と判断する。LTBI に対する治療完了後に活動性 TB の新規曝露がある場合，又は LTBI の前治療をスクリーニングの 3 ヵ月以上前に終えていた場合には，治験責任（分担）医師は予防治療を再度実施する必要性について TB 専門医の評価を得ることが強く奨励される。］
9. 被験者が以下のいずれかに該当し，妊娠の可能性がない患者：
   a. 男性
   b. 避妊手術を受けた女性患者
   c. 45 歳以上の女性で，1 年を超えて月経がみられない患者。45 歳未満の女性，又は最後の月経から 3 ヵ月を超え 1 年未満の場合，スクリーニング時に卵胞刺激ホルモン値が閉経後範囲（ > 60 mIU/mL）に上昇していること。
   d. 避妊手術を受けていない閉経前の女性は異性との性交渉を行わないこと，又は二重バリアー法を用いること［殺精子剤入りコンドーム，又はパートナーが精管切除していることに加え経口，筋注，インプラント型避妊薬，殺精子剤入りペッサリー，避妊スポンジ，子宮内避妊用具（IUD）］又は各国の規制又はガイドラインに従って適切な二重バリアー法を使用すること。
10. 妊娠可能な女性はスクリーニング時に血清妊娠検査が陰性であり，治験薬初回投与前 24 時間以内に尿妊娠検査が陰性である。

11. 被験者の治験薬初回投与前の臨床検査［完全血球算定（CBC），血液生化学検査，及び尿検査］結果が正常範囲内であること，又は治験責任（分担）医師及びメディカルモニター（又は適切な代理者）が医学的に許容範囲内であると判断すること。
12. 被験者の治験薬初回投与前の身体検査（血圧を含む）結果が正常範囲内であること，又は治験責任（分担）医師及びメディカルモニター（又は適切な担当者）が医学的に許容範囲内であると判断すること。
13. 任意の医療機関で実施するゲノム薬理学分析、皮膚生検又は全身写真撮影に参加する被験者は、これら手順ごとに文書同意が得られ、治験薬投与と来院スケジュールを遵守できる患者。注意：被験者は全手順への参加に同意せずに、一部手順への参加のみ同意してもよい。上記の手順に同意しない被験者も引き続き治験に参加可能であるが、ゲノム薬理学用検体採取、皮膚生検検体採取又は全身写真撮影を実施してはならない。

除外基準：

1. 局面型皮疹のない乾癬，特に乾癬性紅皮症，膿疱性乾癬，薬物治療により発症又は悪化した乾癬，又は新規発症の滴状乾癬患者
2. 治験期間中，経口又は注射型ステロイド剤の投与を必要とする患者
3. スクリーニング前 2 週間以内に抗生物質の全身療法を必要とする感染症患者，又はスクリーニング前 8 週間以内に入院又は抗生物質の静脈内投与による治療を必要とする重症感染症（肺炎，蜂巣炎，骨・関節感染など）患者
4. 妊婦，治験終了後 6 ヵ月以内に妊娠する意向がある女性，又は授乳中の女性。
5. HIV 検査，HBsAg 又は HCV 検査結果が陽性の患者
6. 悪性腫瘍又は悪性腫瘍合併の既往歴（ただし，治療した基底細胞癌，上皮内扁平上皮癌，奏効後 5 年以内の再発所見を伴わない扁平上皮癌，又は適切に治療された子宮頚部上皮内癌は除く）
7. ベースライン前 4 週以内にウイルス生ワクチン接種を受けた患者，又は治験期間中にウイルス生ワクチン接種を受ける予定の患者
8. IL-12 及び/又は IL-23 をターゲットとする薬剤の投与を受けたことがある患者
9. 複数の TNF 拮抗剤の投与を受けたが効果不十分で中止した患者
10. 別の介入臨床試験に現在参加している患者，又はスクリーニング前 4 週以内に介入臨床試験に参加していた患者。注：観察研究又は非介入症例登録研究に参加している患者については本治験に参加できる。
11. 患者又はその家族が，本治験に直接関係する実施医療機関職員又は治験依頼者のスタッフである場合。
12. スクリーニング前 6 ヵ月以内に、心臓、腎臓、肝臓、中枢神経系、呼吸器、血管、消化器、内分泌系、精神系、眼科系、代謝系の重大な臓器機能不全がある患者又は治験責任（分担）医師及び治験依頼者が治験参加に関してリスクがあると判断した臨床上重篤な臨床検査値異常のある患者。ただし、被験者が重大な臓器機能不全を有している場合又は下記の基準を外れていた場合は、当該被験者の治験登録に先立ち、治験責任（分担）医師がメディカルモニター（又は適切な指名された者）と協議することが必要である。
    a. 絶対好中球数 ＜1,500 /mm^3
    b. 血小板数 ＜100,000 /mm^3
    c. ヘモグロビン ＜11 g/dL
    d. クレアチニンが正常値上限の 1.5 倍以上（≥ 133 μmol/L）
    e. アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT（SGPT）］又はアスパラギン酸アミノトランスアミナーゼ［AST（SGOT）］が正常値上限の 12.5 倍以上
13. スクリーニング前 6 ヵ月以内に心筋梗塞，うっ血性心不全［ニューヨーク心臓協会（NYHA）］クラス 3 若しくは 4，コントロール不良な不整脈，心臓血管再建術，脳梗塞，コントロール不良な高血圧又はコントロール不良な糖尿病の既往歴を有する患者。
14. 治験責任（分担）医師が被験者を本治験に適さないと判断する場合。
15. 過去 2 年以内にアルコール中毒又は薬物乱用の病歴がある場合。
16. 登録前のウォッシュアウト期間に以下の表に示すの薬剤の投与を受けた場合。

禁止薬剤，サプリメント，その他の物質	無作為化前のウォッシュアウト期間
乾癬の局所製剤（クラス VI/VII 低力価局所コルチコステロイドを除く。例：プレドニカルベート 0.05%，トリアムシノロンアセトニド 0.025%，フルオシノロンアセトニド 0.01%，デソニド 0.05%，ヒドロコルチゾン 2.5%，又はヒドロコルチゾン 1%）	2 週間
従来の全身乾癬治療（シクロスポリン，メトトレキサート，アシトレチン，フマル酸エステルなど）又は光線療法［紫外線 B 波（UVB）光線療法，ソラレン-UVA 治療，日焼けサロン，又は自宅用 UVB など］	4 週間
生物製剤（モノクローナル抗体，エタネルセプト，アレファセプトなど）による治療	12 週間
生物製剤以外の治療	4 週間
生物製剤による治療	12 週間 (又は半減期の 5 倍の期間，いずれか長い方)
コルチコステロイド注射又は経口薬による治療	4 週間

被験薬，ロット番号：
チルドラキズマブ粉末，注射用（50 mg/バイアル）：
製造ロット番号：[redacted]，[redacted]
包装 ID：[redacted]，[redacted]，[redacted]

対照薬，ロット番号：
プラセボ粉末，注射用（5 ml/バイアル）：
製造ロット番号：[redacted]
包装 ID：[redacted]，[redacted]，[redacted]

用法用量：
Part 1 で被験者は初回及び 4 週に治験薬を投与する。Part 2 では，被験者は 12 週ごとに治験薬を投与する。

群	Part 1（0 及び 4 週）	Part 2（16，28，40，及び 52 週）	
A	チルドラキズマブ 5 mg	レスポンダー	チルドラキズマブ 5 mg
		ノンレスポンダー	チルドラキズマブ 100 mg
B	チルドラキズマブ 25 mg	レスポンダー	チルドラキズマブ 25 mg
		ノンレスポンダー	チルドラキズマブ 100 mg
C	チルドラキズマブ 100 mg	レスポンダー	チルドラキズマブ 100 mg 又は 25 mg
		ノンレスポンダー	チルドラキズマブ 200 mg
D	チルドラキズマブ 200 mg	レスポンダー	チルドラキズマブ 200 mg 又は 100 mg
		ノンレスポンダー	チルドラキズマブ 200 mg
E	プラセボ	レスポンダー	チルドラキズマブ 25 mg
		ノンレスポンダー	チルドラキズマブ 100 mg

レスポンダー：PASI 75 レスポンダー，ノンレスポンダー：PASI 75 ノンレスポンダー
全被験者は治験実施医療機関で治験薬を投与する。

投与期間：52 週間（Part 1 で 16 週間，Part 2 で 36 週間）

評価項目：
有効性：
主要評価項目：16 週の PASI 75 反応割合
主な副次的評価項目：12 週の PASI 75 反応割合及び 16 週の PGA（0,1）反応割合
その他の副次的評価項目：
Part 1
1. 12 及び 16 週の PASI 90 反応割合
2. PASI 75 達成までの日数
3. 12 及び 16 週の PASI 100 反応割合
4. 2，4，6，8，12 及び 16 週の PASI 75 反応割合
5. 12 週の PGA（0,1）反応割合
6. ベースラインと比較した，12 及び 16 週の PASI スコアの平均変化量
7. 12 及び 16 週の PASI 50 反応割合
8. ベースラインと比較した，16 週の DLQI の平均変化量
9. 16 週の DLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合［DLQI（0,1）反応割合］
10. 16 週で DLQI スコアが 5 ポイント低下を達成した被験者の割合［DLQI（- 5）反応割合］
11. ADA の発現割合［及び中和抗体（NAb）］

Part 2
1. 16 週で PASI 75 を達成した被験者の 52 週での PASI 75 反応割合
2. 52 週の PGA（0,1）反応割合
3. 40 週の PASI 75 反応割合
4. 40 週の PGA（0,1）反応割合
5. 40 及び 52 週の PASI 90 反応割合
6. 40 及び 52 週の PASI 100 反応割合
7. 全来院時における PASI 75 反応割合
8. 40 及び 52 週のベースラインからの PASI スコア変化量
9. 40 及び 52 週の PASI 50 反応割合
10. 52 週のベースラインからの DLQI スコア平均変化量
11. 52 週の DLQI（0,1）反応割合
12. 52 週の DLQI（- 5）反応割合
13. ADA（及び NAb）の発現割合

Part 3
1. ベースラインから 52 週の PASI スコアの改善が 50%を超える（すなわち疾患の再発）までの時間（52 週の評価で PASI 75 レスポンダーを対象として）
2. 72 週の PGA（0,1）反応割合
3. 全来院時の PASI 75 反応割合
4. 72 週の 52 週の PASI スコア平均変化量
5. 72 週の 52 週からの DLQI 平均変化量
6. 72 週の DLQI（0,1）反応割合
7. 72 週の DLQI（- 5）反応割合
8. ADA（及び NAb）の発現割合

探索的評価項目：
1. ベースラインから 2 及び 16 週の血清バイオマーカーの平均変化量（凍結試料を用いた複数のサイトカイン等）。血清バイオマーカー評価では，IL-22 及び IL-23（遊離型及び結合型）を含める。
2. 2 及び 16 週の治療反応予測因子としての RNA 解析
3. ベースラインと比較した 2 及び 16 週の生検試料中の皮膚遺伝子発現及びバイオマーカーの平均変化量を定量ポリメラーゼ連鎖反応／マイクロアレイ／IHC で測定する。IHC での皮膚バイオマーカー評価には，T 細胞数（CD3，CD4，CD8 等）及び Keratin 16 を含める。

4. ベースラインと比較した 16 週における皮膚生検中の病理組織学的パラメータの変化
5. ベースラインと比較した 16 週における HAQ，疼痛 Visual Analog Scale（VAS）及び関節症性乾癬のスクリーニングと評価［Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation（PASE）］の平均変化量。対象被験者は関節症性乾癬患者のみ（関節症性乾癬は被験者の病歴及びベースライン PASE で判定する）
6. PK 及び PD／バイオマーカー間の相関性

安全性：

安全性評価のために，身体検査，バイタルサイン，通常の臨床検査， ECG 及び有害事象のモニタリングを実施する。

統計解析方法：

主要評価項目及び主な副次的評価項目の多重比較におけるファミリーワイズ第一種過誤率は，固定順序法を用いて，主要評価項目及び主な副次的有効性評価項目に対して調整した。主な副次的評価項目の検定は，主要評価項目が統計的に有意であった場合（$p < 0.05$）に段階を踏んで実施する。チルドラキズマブ各投与量とプラセボの比較では，主要評価指標を達成した最高用量から開始する。二つの主な副次的評価項目は，連続して評価した。最初に 12 週の PASI 75 反応割合を評価し，結果が有意（$p < 0.05$）であった場合に主要評価指標である PGA を評価した。その他の有効性評価指標に対しては，多重性は調整しなかった。

データセット：

Part 1 の最大の解析対象集団（FAS）は治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン後に Part 1 にて有効性が 1 回以上評価されたすべての被験者と定義した。治験実施計画書に従った集団（PPS）に対する補助的解析は，Part 1 の主要評価項目及び主な副次的評価項目に対して実施する。PPS では重大な治験実施計画書からの逸脱により主要評価項目の結果に影響を与える可能性のある被験者は除外する。Part 2 では FAS は Part 2 に組み入れた全被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され，Part 2 期間中に有効性が 1 回以上評価された被験者とする。Part 3 では，FAS は Part 3 に組み入れた全被験者のうち，Part 3 期間中に有効性が 1 回以上評価された被験者とする。
治験薬投与期間に治験薬を 1 回以上投与された被験者，ASaT は安全性データ解析時の主な集団とする。

薬物動態：

血清チルドラキズマブ濃度及び実際のサンプリング時間を記録した。チルドラキズマブ濃度が LLOQ 未満の場合は，濃度を 0 とした。併用禁止薬を使用した被験者，治験薬投与が不完全だった被験者，及び試料採取が予定時間よりも 20%以上を超えて被験者から得られた試料は，血清チルドラキズマブ測定結果に影響を与える可能性があるため，平均値計算からは除外した。Part ごとの血清チルドラキズマブ濃度の経時変化の記述統計は，Phoenix for WinNonlin Version 6.3 を用いて計算した。

免疫原性：

ADA を測定し，1 回でも陽性となった被験者を以下のいずれかに分類した：1) 投与前陰性及び投与後陽性，2) 投与前及び投与後陽性，3) 投与前陽性及び投与後陰性。ADA 測定で陽性が確認された試料は，さらに NAb アッセイを用いて，ヒト IL-23 に対するチルドラキズマブの結合を阻害するか検討した。

有効性：

FAS はすべての有効性評価項目の主要な解析集団とした。主要及び副次的な有効性評価項目は，ベースライン時の体重（≤ 90 kg，> 90 kg）及び乾癬治療用の生物製剤の使用（有／無）で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定で解析した。チルドラキズマブの各用量とプラセボの比較は連続して実施し，D 群（200 mg）から開始し，C 群（100 mg），B 群（25 mg），A 群（5 mg）の順に実施した。高用量での比較が統計学的に有意（$p < 0.05$）な場合のみ，次に低い用量の比較を連続して実施した。

安全性：

ASaT に対して安全性解析を実施した。安全性解析は段階的に実施した。Tier 1 と事前に規定した有害事象は，重篤な感染症，悪性腫瘍（非メラノーマ皮膚癌及び子宮頸部上皮内癌を除く），重大な心臓血管系有害事象，投与部位反応及び薬剤誘発性過敏症が発現した被験者の割合とした。Part 1 での Tier 1 の事象は，統計学的有意差検定に際して推論検定を実施した。両側 p 値及び 95%

信頼区間（CI）を算出し，チルドラキズマブの各群とプラセボを比較した。用いた方法は Miettinen and Nurminen（M&N）法で，ベースライン時の体重や乾癬治療用生物製剤の使用の有／無で調整しなかった。Tier 2 事象は，Part 1 の各投与群で 4 例以上に発現した事象と定義した。M&N 法を用いて 95% CI を算出し，プラセボ群との群間差を検討した。

図 2.7.6.6-1　　治験デザイン

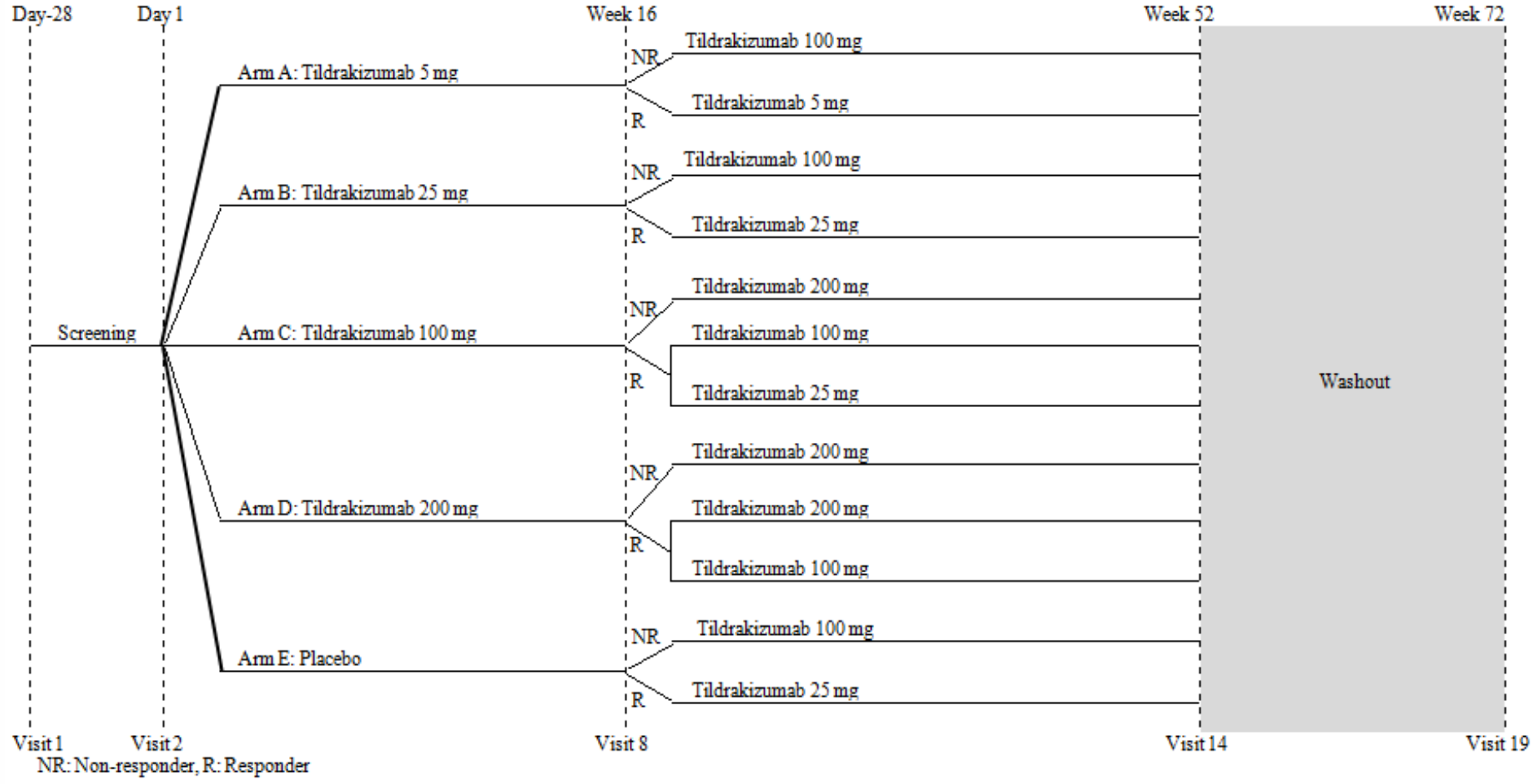


表 2.7.6.6-2　　治験のフローチャート

Screening and Part 1

Visit Title	Screening[a]	Baseline	Part 1						
Visit Number	1	2	3	4	5	6	7	8	ET
Day	-28 to -1	1	14	28	42	56	84	112	
Week	-4 to 0	0	2	4	6	8	12	16	
Visit Window (+/- Calender Days)[b]		+3	3	3	3	3	3	3	
Informed Consent[c]	X								
Informed Consent for PGx Sample Collection (Optional)[d]	X								
Subject Identification Card	X								
Medical History	X								
Review Inclusion/Exclusion Criteria	X	X							
Prior and Concomitant Medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tuberculosis Screening[e]	X								
HIV/HBV/HCV Serology	X								
Pregnancy Test (Serum)-WOCBP Only	X								
Urine Pregnancy Test-WOCBP Only[f]		X	X	X	X	X	X	X	X
Complete Physical Examination	X							X	X
Directed Physical Examination[g]		X	X	X	X	X	X		
Vital Signs (temperature, RR, HR, BP)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Body Weight (kg)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Height (cm)	X								
ECG	X			X				X	X
Safety Laboratory[h]	X	X	X	X		X		X	X
Randomization		X							
Adverse Events/Serious Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malignancy Assessment[i]		X	X	X	X	X	X	X	X
Serious Infection Assessment[i]		X	X	X	X	X	X	X	X

Visit Title	Screening[a]	Baseline	Part 1						
Visit Number	1	2	3	4	5	6	7	8	ET
Day	-28 to -1	1	14	28	42	56	84	112	
Week	-4 to 0	0	2	4	6	8	12	16	
Visit Window (+/- Calender Days)[b]		+3	3	3	3	3	3	3	
PASI		X	X	X	X	X	X	X	X
PGA		X	X	X	X	X	X	X	X
BSA		X	X	X	X	X	X	X	X
DLQI		X					X	X	X
HAQ[j]		X					X	X	X
PASE[j]		X						X	X
VAS Pain[j]		X					X	X	X
Study Medication Administration[k]		X		X					
Investigational Product Accountability		X		X				X	
Pharmacogenomics DNA Sample (Blood)[d,l]		X							
Pharmacogenomics RNA Sample (Blood)[d,l]		X	X					X	
IL-23 Genotyping Sample (Blood)[d,l]		X							
Serum Biomarkers (Cytokines)		X	X	X				X	X
Skin Biopsy at Selected Sites Only[d,l]		X	X					X	
Whole Body Photographs at Selected Sites Only[l]		X		X				X	
Serum PK Sample		X	X	X	X	X	X	X	X
Anti-Drug Antibody Sample		X	X	X		X	X	X	X

Part 2

Visit Title	Part 2						
Visit Number	9	10	11	12	13	14	ET
Day	140	196	238	280	322	365	
Week	20	28[m]	34	40	46	52	
Visit Window (+/- Calender Days)[b]	5	5	5	5	5	5	
Concomitant Medication	X	X	X	X	X	X	X
Urine Pregnancy Test-WOCBP Only[f]	X	X	X	X	X	X	X
Complete Physical Examination						X	X
Directed Physical Examination[g]	X	X	X	X	X		
Vital Signs (temperature, RR, HR, BP)	X	X	X	X	X	X	X
Body Weight (kg)	X	X	X	X	X	X	X
ECG						X	X
Safety Laboratory[h]	X	X		X		X	X
Adverse Events/Serious Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X
Malignancy Assessment[i]	X	X	X	X	X	X	X
Serious Infection Assessment[i]	X	X	X	X	X	X	X
PASI	X	X	X	X	X	X	X
PGA	X	X	X	X	X	X	X
BSA	X	X	X	X	X	X	X
DLQI						X	X
HAQ[j]						X	X
VAS Pain[j]						X	X
Study Medication Administration[k]		X		X		X	
Investigational Product Accountability		X		X		X	
Whole Body Photographs at Selected Sites Only[l]				X		X	
Serum PK Sample	X	X	X	X	X	X	X
Anti-Drug Antibody Sample	X	X	X	X	X	X	X

Part 3

Visit Title	Part 3					
Visit Number	15	16	17	18	19	ET
Day	392	420	448	476	504	
Week	56	60	64	68	72	
Visit Window (+/- Calender Days)[b]	7	7	7	7	7	
Concomitant Medication	X	X	X	X	X	X
Urine Pregnancy Test-WOCBP Only[f]					X	X
Complete Physical Examination					X	X
Directed Physical Examination[g]	X	X	X	X		
Vital Signs (temperature, RR, HR, BP)	X	X	X	X	X	X
Body Weight (kg)					X	X
ECG						X
Safety Laboratory[h]	X		X		X	X
Adverse Events/Serious Adverse Events	X	X	X	X	X	X
Malignancy Assessment[i]	X	X	X	X	X	X
Serious Infection Assessment[i]	X	X	X	X	X	X
PASI	X	X	X	X	X	X
PGA	X	X	X	X	X	X
BSA	X	X	X	X	X	X
DLQI					X	X
HAQ[j]					X	X
VAS Pain[j]					X	X
Serum PK Sample	X		X		X	X
Anti-Drug Antibody Sample	X	X	X	X	X	X

Abbreviations: BSA = Body Surface Area; BP = blood pressure; cm = centimeters; DLQI (Dermatology Life Quality Index); ECG = electrocardiogram; HAQ = Health Assessment Questionnaire; HBV = Hepatitis B Virus; HCV = Hepatitis C Virus; HIV = Human Immunodeficiency Virus; HR = heart rate; kg = kilograms; PASE= Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation;PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PGA = Physician's Global Assessment; PK = pharmacokinetic; RR = respiration rate, VAS pain = Visual Analog Scale for Pain; WOCBP = Women of Child-bearing Potential.

Early termination visit (ET): For subjects terminating the trial prior to the end of Part 2, the following procedures should be completed within 7 days of early termination. Subjects who terminate

early should be encouraged to participate in all Part 3 visits as scheduled.
Note: Subjects are not allowed to receive prohibited medications during Part 3 unless required for safety concerns in the judgment of the investigator.

a. Any subject who is started on prophylactic treatment for latent TB during the Screening Period may be randomized 4 weeks after initiation of treatment without need for rescreening.
b. In the event that a subject is not able to visit the investigational site within the visit window as stipulated in the study flowchart, the visit may be rescheduled at another time with prior agreement of the sponsor. Every attempt should be made to reschedule as close as possible to the original visit day.
c. Informed consent must be obtained before any trial procedures are performed.
d. Informed consent for pharmacogenomic samples and skin biopsies must be obtained before collection of samples for DNA, RNA, IL-23, and skin biopsy. DNA and IL-23 samples should be obtained from randomized subjects only, predose on Day 1 (or with the next scheduled blood draw), or at a later date as soon as the informed consent is obtained. Blood samples for RNA evaluation will be collected predose on Day 1, on Day 14 and predose on Day 112. The following order of collection should be followed on Day 1: IL-23, DNA, RNA.
e. An intradermal tuberculin skin test (Mantoux) or QuantIFERON gold TB test must be performed. A chest x-ray (posterior-anterior and lateral views) or a chest CT scan will be required within 4 weeks prior to first administration of study medication for any subject who has a positive intradermal skin test or positive QuantiFERON gold TB test, or who has had recent close contact with a person with active TB, or has signs or symptoms suggestive of active TB upon medical history and/or physical examination, or if required by local guidelines or regulations as part of routine TB screening.
f. If more frequent pregnancy testing is required by local law, perform the testing as required.
g. Directed PE will be focused examination on critical organ systems and to follow any abnormalities identified in specific organ systems.
h. Safety laboratory tests consists of
   Hematology: red blood cell (RBC), hematocrit, hemoglobin, platelets, white blood cell (WBC), eosinophils, neutrophils, lymphocytes, monocytes, and basophils
   Chemistry: Potassium, sodium, chloride, bicarbonate, creatinine, blood urea nitrogen (BUN), total bilirubin, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase (AST; SGOT), alanine aminotransferase (ALT; SGPT), gamma glutamyl transferase (GGT), lactate dehydrogenase (LDH), total protein, albumin, calcium, inorganic phosphorus, glucose, fasting lipid panel (lipids at Baseline, Week 16 and Week 52 only) and hsCRP
   Urinalysis dipstick: pH, specific gravity, protein, glucose, ketones, blood to be performed at the site. If the dipstick is positive (i.e. trace or above) a sample should be sent to the central lab for a microscopic exam.
i. To be performed only for randomized subjects who report a malignancy or serious infection during the trial.
j. Only completed by subjects with Psoriatic Arthritis at baseline.
k. Subjects should receive the first dose of study medication within 24 hours of randomization. All assessments and procedures must be done prior to study medication administration.
l. Only for subjects who provide written informed consent. A subject unwilling to consent to these procedures may still be included in the trial, however pharmacogenomic samples, skin biopsies, and/or whole body photography must not be obtained.
m. Any subject who does not achieve PASI 50 by Week 28 should have an ET visit performed in place of the Week 28 visit and should be withdrawn from the study.

2.7.6.6.2　被験者の内訳

合計 355 例が Part 1 で無作為化され，Part 1 を完了した 339 例が Part 2 で再度無作為化された[表 2.7.6.6-3]。合計 292 例が Part 2 を完了し，289 例が Part 3 に組み入れられた。最終的に 266 例が Part 3 を完了した。各 Part の被験者の内訳を表 2.7.6.6-4 に示した。Part 2 と 3 では各 Part で受けた治療別にデータを要約した。

表 2.7.6.6-3　Part 1 及び 2 における割付

Part 1 Dose	Number of Subjects		Response at Week 16	Part 2 Dose	Number of Subjects
	Entered	Completed			
5 mg	42	40	Responder	5 mg	13
			Non-responder	100 mg	27
25 mg	92	87	Responder	25 mg	62
			Non-responder	100 mg	25
100 mg	89	88	Responder	25 mg	30
				100 mg	31
			Non-Responder	200 mg	27
200 mg	86	84	Responder	100 mg	32
				200 mg	33
			Non-Responder	200 mg	19
Placebo	46	40	Responder	25 mg	2
			Non-responder	100 mg	38
Total	355	339	-	-	339

表 2.7.6.6-4　被験者の内訳

Part 1

Subjects Disposition	Number of Subjects (%)					
	5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Placebo	Total
Randomized	42 (100)	92 (100)	89 (100)	86 (100)	46 (100)	355 (100)
Received Assigned Treatment	42 (100)	91 (99)	89 (100)	86 (100)	45 (98)	353 (99)
Completed Part 1	40 (95)	87 (95)	88 (99)	84 (98)	40 (87)	339 (95)
Discontinued Part 1: Reasons	2 (5)	5 (5)	1 (1)	2 (2)	6 (13)	16 (5)
Adverse event	1 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (2)	6 (2)
Consent Withdrawal	0	3 (3)	0	0	4 (9)	7 (2)
Non-Compliance With Protocol	0	0	0	1 (1)	0	1 (0.3)
Did Not Meet Protocol Eligibility	1 (2)	0	0	0	1 (2)	2 (1)

Part 2

Subjects Disposition	Number of Subjects (%)				
	5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Total
Randomized	13 (100)	94 (100)	153 (100)	79 (100)	339 (100)
Completed Part 2	10 (77)	86 (91)	128 (84)	68 (86)	292 (86)
Discontinued Part 2: Reasons	3 (23)	8 (9)	25 (16)	11 (14)	47 (14)
Adverse event	0	4 (4)	4 (3)	2 (3)	10 (3)
Treatment Failure	1 (8)	0	12 (8)	3 (4)	16 (5)
Pregnancy	0	1 (1)	0	1 (1)	2 (1)
Lost to Follow-up	0	0	3 (2)	1 (1)	4 (1)
Investigator’s Decision	0	0	2 (1)	2 (3)	4 (1)
Consent Withdrawal	1 (8)	3 (3)	4 (3)	1 (1)	9 (3)
Non-Compliance With Protocol	1 (8)	0	0	1 (1)	2 (1)

Part 3

Subjects Disposition	Number of Subjects (%)				
	5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Total
Entered Part 3	10 (100)	86 (100)	126 (100)	67 (100)	289 (100)
Completed Part 3	10 (100)	80 (93)	116 (92)	60 (90)	266 (92)
Discontinued Part 3: Reasons	0	6 (7)	10 (8)	7 (10)	23 (8)
Adverse event	0	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)
Lost to Follow-up	0	1 (1)	2 (2)	1 (1)	4 (1)
Investigator’s Decision	0	0	1 (1)	2 (3)	3 (1)
Consent Withdrawal	0	4 (5)	6 (5)	4 (6)	14 (5)

One subject who was randomized to 5 mg in Part 1 and 100 mg in Part 2, one subject who was randomized to100 mg in Part 1 and 100 mg in Part 2, and one subject who was randomized to200 mg in Part 1 and 200 mg in Part 2 completed Parts 1 and 2, but did not enter Part 3.
[Source: 5.3.5.1: p003: Section 10.1 Table 10-1, 10-2 and 10-3]

2.7.6.6.3　解析対象集団

Part 1 の各解析データセットに含まれる症例数を表 2.7.6.6-5 に示した。

表 2.7.6.6-5　解析データセット

	5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Placebo	Total
Randomized	42	92	89	86	46	355
ASaT	42	91	89	86	45	353
FAS	42	90	89	86	45	352
PPS	40	87	89	85	43	347

ASaT = All Subject as Treated; FAS = Full Analysis Set; PPS = Per Protocol Set
[Source: 5.3.5.1: p003: Section 10.2 Table 10-4]

各投与群で有効性データ不十分又は併用薬剤の問題により少数例が PPS から除外された。

2.7.6.6.4　患者背景及びその他のベースライン特性

患者背景及び被験者特性の要約を表 2.7.6.6-6 に示した。

表 2.7.6.6-6　患者背景データの要約（Part 1）

	5 mg n = 42	25 mg n = 92	100 mg n = 89	200 mg n = 86	Placebo n = 46	Total n = 355
Sex (n,%)						
Male	31 (74)	60 (65)	76 (85)	65 (76)	38 (83)	270 (76)
Female	11 (26)	32 (35)	13 (15)	21 (24)	8 (17)	85 (24)
Age (years)						
Mean (SD)	43.2 (12.9)	46.3 (13.7)	45.5 (12.8)	43.2 (12.6)	45.9 (11.7)	44.9 (12.9)
Median	45.0	45.5	45.0	45.5	48.0	45.0
Range	21–73	20–82	20–69	18–71	21–67	18–82
65 or older (n,%)	2 (5)	9 (10)	6 (7)	4 (5)	4 (9)	25 (7)
Race (n,%)						
White	31 (74)	78 (85)	73 (82)	73 (85)	35 (76)	290 (82)
Non-white	11 (26)	14 (15)	16 (18)	13 (15)	11 (24)	65 (18)
Asian	10 (24)	13 (14)	14 (16)	12 (14)	11 (24)	60 (17)
Black or African American	1 (2)	1 (1)	2 (2)	0	0	4 (1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	1 (1)	0	1 (0.3)
Ethnicity (n,%)						
Hispanic or Latino	0	2 (2)	2 (2)	1 (1)	0	5 (1)
Not Hispanic or Latino	42 (100)	90 (98)	87 (98)	85 (99)	46 (100)	350 (99)
Height (cm)						
Mean (SD)	174.3 (11.2)	172.4 (10.7)	173.7 (8.0)	173.7 (9.1)	173.0 (8.5)	173.3 (9.4)
Median	173.5	173.3	175.0	175.0	173.5	174.0
Range	147.0–196.0	149.0–194.0	151.5–190.0	148.6–193.0	155.5–190.0	147.0–196.0

	5 mg n = 42	25 mg n = 92	100 mg n = 89	200 mg n = 86	Placebo n = 46	Total n = 355
Weight (kg)						
Mean (SD)	88.6 (23.1)	84.5 (18.5)	87.6 (20.9)	86.1 (20.9)	88.4 (20.5)	86.7 (20.5)
Median	87.7	83.6	84.0	84.2	85.0	84.7
Range	50.8–155.1	40.6–140.9	54.6–165.0	52.0–160.0	54.3–137.6	40.6–165.0
BMI (kg/m^2)						
Mean (SD)	28.9 (5.6)	28.5 (6.2)	29.0 (6.0)	28.5 (5.8)	29.5 (6.4)	28.8 (6.0)
Median	28.4	27.9	27.8	27.6	28.3	27.9
Range	18.6–40.5	16.7–53.4	18.1–47.1	18.8–48.8	19.8–47.1	16.7–53.4
≥ 30 (n, %)	19 (45)	31 (34)	27 (30)	27 (31)	17 (37)	121 (34)
Medical History (n,%)						
Psoriatic Arthritis	8 (19)	15 (16)	16 (18)	15 (17)	11 (24)	65 (18)
Prior Biologics Therapy	10 (24)	19 (21)	15 (17)	19 (22)	13 (28)	76 (21)
Previous Use of TNF -antagonist therapy	9 (21)	17 (18)	15 (17)	15 (17)	12 (26)	68 (19)
PASI Score						
Mean (SD)	20.7 (7.65)	19.8 (7.86)	19.6 (8.14)	19.1 (6.09)	19.2 (6.24)	19.7 (7.40)

BMI = Body Mass Index; SD = Standard Deviation
[Source: 5.3.5.1: Section 10.6 Table 10-5, Section 11.3 Table 11-21]

Part 1 の無作為化は体重（≤ 90 kg，＞ 90 kg）と乾癬治療用の生物製剤の使用（有／無）で層別化した。その他のパラメータ（性別，年齢，人種，民族，身長，BMI，病歴，ベースラインでの PASI スコア）において，臨床的意義のある差は認められなかった。Part 2 及び 3 の患者背景及びその他のベースライン特性は治験総括報告書に示した[5.5.5.1: p003: Table10-6, 10-7]。

2.7.6.6.5　有効性成績

2.7.6.6.5.1　主要有効性評価項目

本治験の主要有効性評価項目は，16 週における PASI 75 反応割合である。主要解析には FAS を用いた。PASI 75 はベースライン時の体重（≤ 90 kg，＞ 90 kg）と乾癬治療用の生物製剤の使用（有／無）で層別化した CMH 検定で解析した。

有効性の欠如若しくは消失反応があった被験者，又は 16 週のうちに併用禁止薬を使用したために 16 週前に脱落した被験者は，16 週では PASI 75 ノンレスポンダーとして扱った。16 週で PASI スコアの得られていない被験者は，ベースライン後で 16 週に最も近い時期に得られた PASI スコアを外挿して解析した。

チルドラキズマブの各投与量とプラセボの比較は，連続して実施し，D 群（200 mg），C 群（100 mg），B 群（25 mg），及び A 群（5 mg）の順に実施した。なお，高用量での比較で統計学的に有意（$p < 0.05$）な場合のみ，次に低い用量を比較した。

12 及び 16 週の PASI 75 反応割合を表 2.7.6.6-7 に示した。各チルドラキズマブ投与群は，プラセボ群と比較して，PASI 75 反応割合が統計学的に有意に高かった（12 週 PASI 75 反応割合 : 5 mg: $p = 0.009$; 25 mg, 100 mg, 200 mg: $p < 0.001$，16 週 PASI 75 反応割合 ：5 mg: $p = 0.001$; 25 mg, 100 mg, 200 mg: $p < 0.001$）。

有効性の主要評価項目の感度分析は PPS でも実施した。結果は FAS を対象とした解析結果と一致した。

表 2.7.6.6-7　PASI スコア及び PASI 75 反応割合（Part 1，FAS，LOCF）

	5 mg N = 42	25 mg N = 90	100 mg N = 89	200 mg N = 86	Placebo N = 45
PASI Score, Mean (SD)					
Baseline	20.7 (7.65)	19.8 (7.86)	19.6 (8.14)	19.1 (6.09)	19.2 (6.24)
Week 12	10.4 (6.75)	5.4 (6.40)	5.5 (6.06)	4.2 (5.08)	17.0 (7.98)
Week 16	10.6 (7.72)	5.2 (6.58)	4.7 (5.58)	3.5 (4.77)	16.8 (7.95)
PASI 75 Response (n,%)					
Week 12	10 (23.81)	53 (58.89)	54 (60.67)	62 (72.09)	2 (4.44)
Difference from placebo (%) (95% CI)	19.37 (5.15, 33.58)	54.44 (42.63, 66.26)	56.23 (44.43, 68.03)	67.65 (56.42, 78.88)	–
p-value*	0.009	< 0.001	< 0.001	< 0.001	–
Week 16	14 (33.33)	58 (64.44)	59 (66.29)	64 (74.42)	2 (4.44)
Difference from placebo (%) (95% CI)	28.89 (13.41, 44.36)	60.00 (48.42, 71.58)	61.85 (50.33, 73.37)	69.97 (58.96, 80.99)	–
p-value*	0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	–

* Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by Baseline weight (<=90 kg or >90 kg) and prior use of biologics for psoriasis
[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.2.3.1 Table1.1.1, 1.1.4 and 1.5.1]

12 及び 16 週の日本人被験者における PASI スコア及び PASI 75 反応割合を表 2.7.6.6-8 に示した。

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）

	5 mg N = 5	25 mg N = 12	100 mg N = 11	200 mg N = 10	Placebo N = 7
PASI 75 Responder, (n,%)					
Week 12	2 (40.00)	10 (83.33)	6 (54.55)	7 (70.00)	0
Difference from placebo (%) (95% CI)	40.00 (-2.94, 82.94)	83.33 (62.25, 100.0)	54.55 (25.12, 83.97)	70.00 (41.60, 98.40)	–
Week 16	2 (40.00)	10 (83.33)	6 (54.55)	7 (70.00)	0
Difference from placebo (%) (95% CI)	40.00 (-2.94, 82.94)	83.33 (62.25, 100.0)	54.55 (25.12, 83.97)	70.00 (41.60, 98.40)	–
D_{Japan}/D_{all}	1.38	1.39	0.88	1.00	–

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.2.3.1 Table 1.1.1 and 1.1.4 modified]

全体集団と日本人集団間のプラセボとの差の割合は（D_{Japan}/D_{all}）は，チルドラキズマブの全投与群で 0.5 より大きいため，試験結果は，全体集団と日本人集団間で一貫性があると判断された。

2.7.6.6.5.2　主な副次的評価項目

本治験の主な副次的評価項目は，12 週の PASI 75 反応割合と，16 週の PGA（0,1）反応割合であった。0＝ なし，1＝ ほとんど症状なし，2＝ 軽度，3＝ 中等度，4＝ 顕著，5＝ 重度で主要評価項目と同じ CMH 検定で評価を実施した。

12 週の PASI 75 反応割合は，チルドラキズマブ 5 mg：24%，25 mg：59%，100 mg：61%，200 mg：72%，及びプラセボ：4%であった[表 2.7.6.6-7]。各チルドラキズマブ投与群ではプラセボと比較して，PASI 75 反応割合が統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.009$）。

16 週の PGA（0,1）反応割合を表 2.7.6.6-9 に示した。16 週の PGA（0,1）反応割合は，チルドラキズマブ 5 mg 群で 33%，25 mg 群で 58%，100 mg 群で 62%，200 mg74%，及びプラセボ群で 2%であった。チルドラキズマブの各投与群では，プラセボと比較して PGA（0,1）反応割合で統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）。

表 2.7.6.6-9　16 週の PGA（0,1）反応割合（Part 1, FAS, LOCF）

	5 mg N = 42	25 mg N = 90	100 mg N = 89	200 mg N = 86	Placebo N = 45
PGA Responder at Week 16 (n,%)	14 (33.33)	52 (57.78)	55 (61.80)	64 (74.42)	1 (2.22)
Difference from placebo(%) (95% CI)	31.11 (16.22, 46.00)	55.56 (44.48, 66.63)	59.58 (48.60, 70.55)	72.20 (62.02, 82.37)	–
p-value*	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	–

* Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by Baseline weight (<= 90 kg or > 90 kg) and prior use of biologics for psoriasis
[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.2.3.2 Table1.1.6]

同様のプラセボ調整反応割合が PPS 解析で認められており，主な副次的有効性解析の結果と一致した。16 週の日本人被験者の PGA（0,1）反応割合を表 2.7.6.6-10 に示した。

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）

	5 mg N = 5	25 mg N = 12	100 mg N = 11	200 mg N = 10	Placebo N = 7
PGA Responder at Week 16,　n(n, %)	4 (80.00)	9 (75.00)	7 (63.64)	8 (80.00)	0
Difference from placebo(%) (95% CI)	80.00 (44.94, 100.0)	75.00 (50.50, 99.50)	63.64 (35.21, 92.06)	80.00 (55.21, 100.0)	–
DJapan/Dall	2.57	1.35	1.07	1.11	

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.2.3.2 Table 1.1.6 modified]

PASI 75 反応割合で認められたように，プラセボ群との差の割合（D_{Japan}/D_{all}）は，チルドラキズマブ投与群すべてで 1 よりも大きいため，結果は全体集団と日本人被験者間で一貫性が認められた。

2.7.6.6.5.3　その他の副次的評価項目

2.7.6.6.5.3.1　Part 1

ベースラインからの PASI スコアの変化量及び PASI 75 反応割合

ベースラインからの各来院時の PASI スコアの変化量並びに PASI 75 及び 50 反応割合を表 2.7.6.6-11 に示す。

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）

	5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Placebo
Week 2					
PASI 75 Responder n/N (%)	0/42 (0.00)	1/89 (1.12)	1/89 (1.12)	0/85 (0.00)	0/45 (0.00)
Difference (%) in PASI 75 Response (95% CI)	0.00 (0.00, 0.00)	1.12 (-1.07, 3.31)	1.12 (-1.07, 3.31)	0.00 (0.00, 0.00)	-
p-value	>0.999	0.480	0.480	>0.999	-
Week 4					
PASI 75 Responder n/N (%)	0/42 (0.00)	10/89 (11.24)	10/89 (11.24)	3/85 (3.53)	0/45 (0.00)
Difference(%)in PASI 75 Response (95% CI)	0.00 (0.00, 0.00)	11.24 (4.67, 17.80)	11.24 (4.67, 17.80)	3.53 (-0.39, 7.45)	-
p-value	>0.999	0.021	0.021	0.215	-
Week 6					
PASI 75 Responder n/N (%)	5/40 (12.50)	18/86 (20.93)	22/88 (25.00)	26/84 (30.95)	1/44 (2.27)
Difference(%)in PASI 75 Response (95% CI)	10.23 (-0.93, 21.38)	18.66 (9.00, 28.32)	22.73 (12.67, 32.79)	28.68 (17.86, 39.50)	-
p-value	0.080	0.005	0.001	<0.001	-
Week 8					
PASI 75 Responder n/N (%)	5/40 (12.50)	31/88 (35.23)	41/87 (47.13)	51/83 (61.45)	2/43 (4.65)
Difference(%)in PASI 75 Response (95% CI)	7.85 (-4.18, 19.88)	30.58 (18.78, 42.38)	42.48 (30.24, 54.71)	56.79 (44.58, 69.01)	-
p-value	0.218	<0.001	<0.001	<0.001	-
Week 12					
PASI 75 Responder n/N (%)	10/40 (25.00)	52/87 (59.77)	54/88 (61.36)	61/83 (73.49)	2/42 (4.76)
Difference(%)in PASI 75 Response (95% CI)	20.24 (5.35, 35.12)	55.01 (42.86, 67.16)	56.60 (44.56, 68.64)	68.73 (57.26, 80.21)	-
p-value	0.011	<0.001	<0.001	<0.001	-
Week 16					
PASI 75 Responder n/N (%)	14/40 (35.00)	57/87 (65.52)	59/88 (67.05)	64/84 (76.19)	2/41 (4.88)
Difference(%)in PASI 75 Response (95% CI)	30.12 (13.94, 46.31)	60.64 (48.67, 72.61)	62.17 (50.34, 74.00)	71.31 (60.07, 82.56)	-
p-value	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-

	5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Placebo
Week 12					

	5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Placebo
PASI 50 Responder n/N (%)	21/42 (50.00)	76/90 (84.44)	70/89 (78.65)	76/86 (88.37)	5/45 (11.11)
Difference(%) in PASI50 Response (95% CI)	38.89 (21.20,56.58)	73.33 (61.49, 85.18)	67.54 (55.02,80.06)	77.26 (65.85, 88.67)	-
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-
Week 16					
PASI 50 Responder n/N (%)	24/42 (57.14)	74/90 (82.22)	73/89 (82.02)	79/86 (91.86)	4/45 (8.89)
Difference(%) in PASI50 Response (95% CI)	48.25 (31.13,65.37)	73.33 (61.86, 84.80)	73.13 (61.61,84.66)	82.97 (72.85, 93.10)	-
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.2.3.3 Table 1.2.1 and 1.2.5]

PASI 75 達成までの日数

Kaplan-Meier 法を用いて，PASI 75 達成までの日数のデータを解析した。結果の要約を表 2.7.6.6-12 に示した。

表 2.7.6.6-12　　PASI 75 達成までの日数（Part 1，FAS）

	5 mg (n = 42)	25 mg (n = 90)	100 mg (n = 89)	200 mg (n = 86)
Median Time to Achieve PASI 75 Response (days, 95% CI)	NC (113, NC)	85 (85, 91)	84 (57, 86)	57 (56, 64)
Comparison with placebo Nominal p-value *	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

NC= not calculable
* Log-Rank test
[Source: 5.3.5.1: p003: Section 11.3.3.1 Table 11-18]

PASI 75 達成までの日数の中央値は，25 mg 群で 85 日，100 mg 群で 84 日，200 mg 群で 57 日であった。5 mg 群の日数の中央値は推定できなかった。これは Part 1 終了時点（16 週）で，PASI 75 を達成した被験者が半数未満であったことによる。25 mg 群を除くすべてのチルドラキズマブ投与群で，PASI 75 達成までの日数はプラセボ群よりも有意に短かった。名目上の p 値は< 0.001 であった。打ち切り例の割合はチルドラキズマブ 5 mg 群で 64.3%，25 mg 群で 30.0%，100 mg 群で 28.1%，200 mg 群で 23.3%であった。これらの被験者は，Part 1 では PASI 75 を達成しなかった。

部分集団での PASI 75 反応割合

16 週の部分集団の PASI 75 反応割合（TNF 拮抗剤で効果不十分の被験者，生物製剤使用経験のある被験者）を，表 2.7.6.6-13 に示した。

表 2.7.6.6-13　部分集団における PASI 75 反応割合（Part 1，FAS）

		PASI 75 Response at Week 16				
		5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Placebo
Overall	n	42	90	89	86	45
	PASI 75 Responder (n, %)	14 (33.33)	58 (64.44)	59 (66.29)	64 (74.42)	2 (4.44)
TNF antagonist Non-Response	n	4	7	4	9	4
	PASI 75 Responder (n, %)	2 (50.0)	4 (57.14)	1 (25.00)	7 (77.78)	0
Prior Exposure to Biologics Therapy	n	10	19	15	19	13
	PASI 75 Responder (n, %)	2 (20.00)	9 (47.37)	8 (53.33)	12 (63.16)	0

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.2.3.1 Table 1.1.1, Section 14.2.3.7 Table 1.3.4 and 1.3.5]

各投与群の被験者数は少ないが，全体集団と各部分集団間で明確な差異は認められなかった。

PGA（0,1）反応割合

12 週の PGA（0,1）反応割合を表 2.7.6.6-14 示した。

表 2.7.6.6-14　12 週の PGA（0,1）反応割合（Part 1，FAS，OC）

	5 mg N = 40	25 mg N = 87	100 mg N = 88	200 mg N = 83	Placebo N = 42
PGA Responder at Week 12 (n, %)	11 (27.50)	44 (50.57)	56 (63.34)	57 (68.67)	2 (4.76)
Difference from placebo (95% CI)	22.74 (7.48, 38.00)	45.81 (33.49, 58.14)	58.87 (46.94, 70.81)	63.91 (52.04, 75.79)	–
Nominal p-value*	0.005	< 0.001	< 0.001	< 0.001	–

* Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by Baseline weight (<=90 kg or >90 kg) and prior use of biologics for psoriasis
[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.2.3.3 Table 1.2.6]

チルドラキズマブの全投与群では，プラセボと比較して，12 週の PGA（0,1）反応割合が有意に高かった。名目上の p 値は 0.005 以下であった。

DLQI に基づく QOL 評価

DLQI とは，10 個の質問から成るバリデーション済みの簡単な質問票である。各質問に対して，被験者が 0～3 点で評価する。DLQI スコアは，以下のように解釈する：0 又は 1=被験者の生活に影響なし，2～5=被験者の生活に軽微な影響あり，6～10=被験者の生活に中等度の影響あり，11～20=被験者の生活に大きな影響あり，21～30=被験者の生活に極めて大きな影響あり。5 以上を臨床的に意味のある変化とする。

DLQI 合計スコアの平均値及びベースラインから 16 週までの変化を，制約つき経時データ解析（cLDA）モデルで解析した。16 週の DLQI（0,1）反応割合及び DLQI（- 5）反応割合を表 2.7.6.6-15 に示した。

表 2.7.6.6-15　　DLQI スコアの要約（Part 1，FAS）

	5 mg N = 40	25 mg N = 87	100 mg N = 88	200 mg N = 83	Placebo N = 42
DLQI Total Score					
Baseline (Mean, SD)	11.6 (6.00)	12.3 (6.90)	11.4 (7.04)	11.5 (6.81)	10.9 (6.54)
Week 16 (Mean, SD)	6.7 (6.73)	3.2 (4.82)	2.8 (3.53)	2.7 (4.36)	11.9 (7.33)
Change from Baseline (Mean, 95% CI)	-4.9 (-7.0, -2.8)	-9.2 (-10.6, -7.7)	-8.5 (-9.9, -7.1)	-8.8 (-10.3, -7.4)	1.0 (-1.1, 3.0)
Subjects Achieving a DLQI Total Score of 0 or 1 at Week 16					
Number of Subjects (%)	13 (32.50)	50 (57.47)	46 (52.27)	48 (57.83)	–
Difference from placebo (%) (95% CI)	32.50 (17.99, 47.01)	57.47 (47.08, 67.86)	52.27 (41.84, 62.71)	57.83 (47.21, 68.46)	–
Nominal p-value*	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	–
Subjects Achieving a ≥5 Point Reduction at Week 16					
Number of Subject (%)	21 (52.50)	61 (70.11)	57 (64.77)	61 (73.49)	8 (19.05)
Difference from placebo (%) (95% CI)	33.45 (13.95, 52.96)	51.07 (35.78, 66.35)	45.73 (30.21, 61.24)	54.45 (39.24, 69.65)	–
Nominal p-value*	0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	–

* Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by Baseline weight (<= 90 kg or > 90 kg) and prior use of biologics for psoriasis
[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.2.3.3 Table 1.5.3, 1.6.1 and 1.6.2]

全チルドラキズマブ投与群の DLQI スコアの平均値はベースラインに比べ 16 週で低下したが（–9.2～–4.9），プラセボ群ではわずかに上昇した。16 週の DLQI（0,1）反応割合及び DLQI（- 5）反応割合は，プラセボ群と比較してチルドラキズマブ投与群で有意に高かった（Cochran-Mantel-Haenszel 検定，名目上の $p \leq 0.001$）。

2.7.6.6.5.3.2　Part 2

PASI スコア及び PASI 反応割合（PASI 50/75/90/100）

40 及び 52 週における PASI スコア及び PASI 50/75/90/100 反応割合を表 2.7.6.6-16 に示した。

表 2.7.6.6-16　PASI スコア及び PASI 反応割合（Part 2, FAS, LOCF）

PASI 75 Responder at Week 16

Dose (Part 1)	5 mg	25 mg	100 mg		200 mg		Placebo
Dose (Part 2)	**5 mg**	**25 mg**	**25 mg**	**100 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**25 mg**
Number of Subjects	13	62	30	31	32	33	2
PASI Score							
Baseline (Mean, SD)	23.2 (9.94)	19.7 (8.08)	18.4 (7.13)	19.4 (7.00)	19.6 (6.47)	18.1 (5.63)	25.5 (8.77)
Week 40 (Mean, SD)	4.3 (6.03)	2.4 (2.23)	2.5 (2.96)	1.2 (2.25)	0.9 (1.19)	1.1 (1.81)	2.7 (1.27)
Week 52 (Mean, SD)	4.4 (6.86)	2.6 (2.43)	3.2 (3.47)	1.1 (1.96)	1.4 (1.89)	1.1 (1.62)	0.7 (0.42)
PASI 50 Responder							
Week 40 (n, %)	11 (84.6)	61 (98.4)	29 (96.7)	31 (100)	32 (100)	33 (100)	2 (100)
Week 52 (n, %)	11 (84.6)	62 (100)	27 (90.0)	31 (100)	32 (100)	33 (100)	2 (100)
PASI 75 Responder							
Week 40 (n, %)	10 (76.9)	51 (82.3)	22 (73.3)	30 (96.8)	30 (93.8)	31 (93.9)	2 (100)
Week 52 (n, %)	10 (76.9)	49 (79.0)	21 (70.0)	30 (96.8)	29 (90.6)	32 (97.0)	2 (100)
PASI 90 Responder							
Week 40 (n, %)	6 (46.2)	30 (48.4)	18 (60.0)	23 (74.2)	26 (81.3)	25 (75.8)	1 (50.0)
Week 52 (n, %)	6 (46.2)	29 (46.8)	13 (43.3)	25 (80.7)	25 (78.1)	24 (72.7)	2 (100)
PASI 100 Responder							
Week 40 (n, %)	3 (23.1)	15 (24.2)	8 (26.7)	11 (35.5)	12 (37.5)	17 (51.5)	0
Week 52 (n, %)	4 (30.8)	13 (21.0)	5 (16.7)	13 (41.9)	7 (21.9)	16 (48.5)	0

PASI 75 Non-responder at Week 16

Dose (Part 1)	5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Placebo
Dose (Part 2)	**100 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**200 mg**	**100 mg**
Number of Subjects	27	25	27	19	38
PASI Score					
Baseline (Mean, SD)	19.7 (6.46)	20.0 (7.56)	20.2 (9.34)	19.4 (6.21)	19.0 (6.42)
Week 40 (Mean, SD)	4.3 (4.67)	7.1 (12.12)	4.8 (4.73)	5.4 (3.15)	3.1 (3.59)
Week 52 (Mean, SD)	4.6 (5.01)	7.4 (12.38)	4.8 (4.73)	6.1 (3.58)	3.4 (4.16)
PASI 50 Responder					
Week 40 (n, %)	21 (77.8)	15 (60.0)	23 (85.2)	18 (94.7)	35 (92.1)
Week 52 (n, %)	20 (74.1)	16 (64.0)	22 (81.5)	14 (73.7)	32 (84.2)
PASI 75 Responder					
Week 40 (n, %)	16 (59.3)	11 (44.0)	14 (51.9)	6 (31.6)	28 (73.7)
Week 52 (n, %)	16 (59.3)	11 (44.0)	16 (59.3)	5 (26.3)	26 (68.4)
PASI 90 Responder					
Week 40 (n, %)	6 (22.2)	4 (16.0)	7 (25.9)	2 (10.5)	18 (47.4)
Week 52 (n, %)	7 (25.9)	4 (16.0)	6 (22.2)	2 (10.5)	20 (52.6)
PASI 100 Responder					
Week 40 (n, %)	3 (11.1)	2 (8.0)	1 (3.7)	2 (10.5)	8 (21.1)
Week 52 (n, %)	2 (7.4)	2 (8.0)	2 (7.4)	2 (10.5)	7 (18.4)

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.2.3.4 Table 2.2.2, 2.2.12, 2.2.16, 2.2.20 and 2.3.2]

16 週の PASI 75 レスポンダーを対象とした場合，Part 2 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg の投与量を維持した被験者，及び 200 から 100 mg に減量した被験者では，52 週の PASI 75 反応割合は ＞90%であった。一方，Part 2 で 100 mg から 25 mg に減量した被験者では，52 週の PASI 75 反応割合は 70.0%であった。

16 週の PASI 75 ノンレスポンダーを対象とした場合，Part 2 でチルドラキズマブ 100 mg から 200 mg に増量した被験者では，52 週での PASI 75 反応割合は 59.3%であった。一方，200 mg の投与量を維持した被験者では，52 週の PASI 75 反応割合は 26.3%であった。

各来院時での PASI 75 反応割合

PASI 75 反応割合の経時変化を表 2.7.6.6-17 に示した。

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）

PASI 75 Responder at Week 16

Dose (Part 1)	5 mg	25 mg	100 mg		200 mg		Placebo
Dose (Part 2)	**5 mg**	**25 mg**	**25 mg**	**100 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**25 mg**
Number of Subjects	13	62	30	31	32	33	2
PASI 75 Responder , n (%)							
Week 20	10/13 (76.9)	57/61 (93.4)	28/30 (93.3)	31/31 (100)	31/32 (96.9)	33/33 (100.0)	2/2 (100)
Week 28	10/12 (83.3)	54/62 (87.1)	26/30 (86.7)	29/30 (96.7)	29/32 (90.6)	31/33 (93.9)	2/2 (100)
Week 34	9/11 (81.8)	57/61 (93.4)	21/28 (75.0)	30/30 (100)	29/31 (93.6)	30/32 (93.8)	2/2 (100)
Week 40	8/11 (72.7)	48/59 (81.4)	21/28 (75.0)	29/30 (96.7)	28/30 (93.3)	30/32 (93.8)	2/2 (100)
Week 46	8/11 (72.7)	49/59 (83.1)	21/28 (75.0)	30/30 (100)	28/30 (93.3)	29/30 (96.7)	2/2 (100)
Week 52	8/11 (72.7)	44/57 (77.2)	20/27 (74.1)	28/29 (96.6)	26/29 (89.7)	30/31 (96.8)	2/2 (100)

PASI 75 Non-responder at Week 16

Dose (Part 1)	5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Placebo
Dose (Part 2)	**100 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**200 mg**	**100 mg**
Number of Subjects	27	25	27	19	38
PASI 75 Responder, n (%)					
Week 20	8/27 (29.6)	5/25 (20.0)	9/27 (33.3)	5/19 (26.3)	10/38 (26.3)
Week 28	14/26 (53.9)	7/24 (29.2)	13/27 (48.2)	8/19 (42.1)	24/38 (63.2)
Week 34	15/26 (57.7)	9/24 (37.5)	15/25 (60.0)	8/19 (42.1)	26/36 (72.2)
Week 40	16/26 (61.5)	11/24 (45.8)	13/24 (54.2)	6/19 (31.6)	26/36 (72.2)
Week 46	17/26 (65.4)	12/24 (50.0)	13/23 (56.5)	4/19 (21.1)	26/35 (74.3)
Week 52	15/25 (60.0)	11/24 (45.8)	15/23 (65.2)	5/19 (26.3)	23/34 (67.7)

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 11.3.3.2 Table 11-30]

16 週の PASI 75 レスポンダーを対象とした場合，Part 2 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg の投与量を維持した被験者，及び 200 mg から 100 mg に減量した被験者では，PASI 75 反応割合は 20 週から 52 週の間でおおむね維持された。一方，5 又は 25 mg の投与量を維持した被験者，及び 100 mg から 25 mg に減量した被験者では，PASI 75 反応割合が 20 週から 52 週の間で低下した。

16 週の PASI 75 ノンレスポンダーを対象とした場合，Part 2 における PASI 75 反応割合は，プラセボ，5 又は 25 mg から 100 mg に増量した被験者，及び 100 mg から 200 mg に増量した被験者では，経時的に増加した。一方，200 mg の投与量を維持した被験者では，PASI 75 反応割合は，28 週までは増加したが，その後は低下した。

40 及び 52 週の PGA（0,1）反応割合

40 及び 52 週の PGA（0,1）反応割合を 16 週の PASI 75 反応のカテゴリーごとに要約し，結果を表 2.7.6.6-18 に示した。

表 2.7.6.6-18　40 及び 52 週の PGA（0,1）反応割合（Part 2, FAS, LOCF）

PASI 75 Responder at Week 16

Dose (Part 1)	5 mg	25 mg	100 mg		200 mg		Placebo
Dose (Part 2)	**5 mg**	**25 mg**	**25 mg**	**100 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**25 mg**
Number of Subjects	13	62	30	31	32	33	2
PGA Responder, n (%)							
Week 40	6 (46.2)	44 (71.0)	20 (66.7)	29 (93.6)	30 (93.8)	30 (90.9)	2 (100)
Week 52	7 (53.9)	44 (71.0)	17 (56.7)	26 (83.9)	27 (84.4)	27 (81.8)	2 (100)

PASI 75 Non-responder at Week 16

Dose (Part 1)	5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Placebo
Dose (Part 2)	**100 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**200 mg**	**100 mg**
Number of Subjects	27	25	27	19	38
PGA Responder, n (%)					
Week 40	14 (51.9)	6 (24.0)	10 (37.0)	5 (26.3)	26 (68.4)
Week 52	13 (48.2)	7 (28.0)	10 (37.0)	5 (26.3)	23 (60.5)

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 11.3.3.2 Table 11-26]

DLQI に基づく QOL 評価

ベースラインからの 52 週の DLQI 平均変化量，52 週の DLQI（0,1）反応割合及び DLQI（- 5）反応割合を表 2.7.6.6-19 に示した。

表 2.7.6.6-19　DLQI スコアの要約（Part 2，FAS，LOCF）

PASI 75 Responder at Week 16

Dose (Part 1)	5 mg	25 mg	100 mg		200 mg		Placebo
Dose (Part 2)	**5 mg**	**25 mg**	**25 mg**	**100 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**25 mg**
Number of Subjects	10	56	27	29	29	30	2
DLQI Total Score							
Baseline (Mean, SD)	10.6 (6.52)	12.2 (7.10)	9.1 (6.70)	12.3 (6.70)	12.0 (6.91)	12.6 (7.13)	11.0 (2.83)
Week 52 (Mean, SD)	2.8 (4.85)	2.5 (3.25)	2.1 (3.58)	0.5 (1.06)	1.4 (1.97)	2.2 (4.32)	2.0 (2.83)
Change from baseline (95% CI)	-7.8 (-13.3, -2.3)	-9.7 (-11.6, -7.8)	-7.0 (-9.8, -4.1)	-11.8 (-14.5, -9.2)	-10.6 (-13.1, -8.1)	-10.5 (-13.0, -7.9)	-9.0 (-9.0, -9.0)
Subjects Achieving a DLQI Total Score of 0 or 1 at Week 52							
Week 52 (n, %)	5 (50.0)	33 (58.9)	17 (63.0)	26 (89.7)	21 (72.4)	20 (66.7)	1 (50.0)
Subjects Achieving a ≥5 Point Reduction at Week 52							
Week 52 (n, %)	8 (80.0)	44 (78.6)	15 (55.6)	24 (82.8)	25 (86.2)	24 (80.0)	2 (100)

PASI 75 Non-responder at Week 16

Dose (Part 1)	5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Placebo
Dose (Part 2)	**100 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**200 mg**	**100 mg**
Number of Subjects	21	17	21	18	33
DLQI Total Score					
Baseline (Mean, SD)	10.9 (5.44)	11.2 (6.45)	12.8 (6.87)	8.9 (6.40)	11.3 (6.59)
Week 52 (Mean, SD)	3.7 (5.51)	4.1 (4.76)	3.4 (4.65)	4.7 (4.80)	2.5 (4.37)
Change from Baseline (Mean, 95% CI)	-7.2 (-9.6, -4.9)	-7.2 (-11.3, -3.1)	-9.4 (-12.5, -6.3)	-4.2 (-7.3, -1.1)	-8.8 (-11.4, -6.2)
Subjects Achieving a DLQI Total Score of 0 or 1 at Week 52					
Week 52 (n, %)	12 (57.1)	8 (47.1)	11 (52.4)	5 (27.8)	19 (57.6)
Subjects Achieving a ≥5 Point Reduction at Week 52					
Week 52 (n, %)	15 (71.4)	11 (64.7)	15 (71.4)	9 (50.0)	25 (75.8)

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 11.3.3.2 Table 11-32, 11-33 and 11-34]

16 週の PASI 75 レスポンダーを対象とした場合，Part 2 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg の投与量を維持した被験者，及び 200 mg から 100 mg に減量した被験者では，52 週の DLQI スコアは，Part 2 で 5 又は 25 mg の投与を受けた被験者と比較して低下した。16 週の PASI 75 ノンレスポンダーを対象とした場合，ベースラインからの DLQI スコアの低下は，100 mg から 200 mg に増量した被験者及び 5 又は 25 mg から 100 mg に増量した被験者では，52 週で 7.2 から 9.4 の範囲であった。一方，チルドラキズマブ 200 mg の投与量を維持した被験者では，52 週での低下は 4.2 であった。

16 週の PASI 75 レスポンダーを対象とした場合，52 週の DLQI（0,1）反応割合は，Part 2 で 5 又は 25 mg の投与を受けた被験者と比較して，チルドラキズマブ 100 又は 200 mg を維持した被験者，及び 200 mg から 100 mg に減量した被験者の方が高い傾向を示した。16 週の PASI 75 ノンレスポンダーを対象とした場合，52 週の DLQI（0,1）反応割合は，チルドラキズマブ 100 mg から 200 mg に増量した被験者及び Part2 から 100 mg に増量した被験者では 47～58%の範囲であったが，200 mg を継続した被験者では，28%であった。

16 週の PASI 75 レスポンダーを対象とした場合，52 週の DLQI（- 5）反応割合は，Part 2 で 25 mg を継続した被験者（79%），及び 100 mg から 25 mg に減量した被験者（56%）では，その他の群の被験者（≥ 80%）と比較して低い傾向を示した。16 週の PASI 75 ノンレスポンダーを対象とした場合，DLQI（- 5）反応割合は，100 mg から 200 mg に増量した被験者及び Part2 から 100mg に増量した被験者では 65～76%の範囲であった。一方，200 mg の投与量を維持した被験者では 50%であった。

2.7.6.6.5.3.3　Part 3

PASI スコア及び PASI 75 反応割合

72 週の PASI スコア及び PASI 75 反応割合を表 2.7.6.6-20 に示した。

表 2.7.6.6-20　PASI スコア及び PASI 75 反応割合（Part 3, FAS, LOCF）

PASI 75 Responder at Week 16

Dose (Part 1)	5 mg	25 mg	100 mg		200 mg		Placebo
Dose (Part 2)	5 mg	25 mg	25 mg	100 mg	100 mg	200 mg	25 mg
PASI Score							
Number of Subjects	10	57	27	28	29	29	2
Week 52 (Mean, SD)	5.0 (7.42)	2.7 (2.44)	3.0 (3.57)	1.2 (2.04)	1.3 (1.95)	1.1 (1.69)	0.7 (0.42)
Week 72 (Mean, SD)	5.2 (6.56)	5.0 (4.47)	3.6 (3.96)	1.4 (1.53)	3.9 (3.66)	1.6 (2.60)	1.5 (0.92)
Change from Week 52 (Mean, 95% CI)	0.2 (-2.5, 3.0)	2.3 (1.4, 3.2)	0.6 (-0.4, 1.6)	0.2 (-0.3, 0.7)	2.6 (1.4, 3.9)	0.6 (-0.1, 1.2)	0.8 (-11.3, 12.8)
PASI 75 Responder at Week 72							
Number of Subjects	10	57	27	28	28	28	2
N (%)	7 (70.0)	36 (63.2)	16 (59.3)	27 (96.4)	19 (67.9)	26 (92.9)	2 (100)

PASI 75 Non-responder at Week 16

Dose (Part 1)	5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Placebo
Dose (Part 2)	100 mg	100 mg	200 mg	200 mg	100 mg
PASI Score					
Number of Subjects	21	18	23	17	34
Week 52 (Mean, SD)	4.3 (4.78)	7.4 (12.38)	4.5 (4.61)	6.1 (3.68)	3.2 (3.96)
Week 72 (Mean, SD)	5.5 (4.83)	6.3 (5.94)	5.3 (4.51)	7.2 (4.87)	4.2 (5.35)
Change from Week 52 (Mean, 95% CI)	1.2 (-1.4, 3.8)	-1.2 (-5.4, 3.1)	0.8 (-1.4, 3.0)	1.1 (-0.7, 3.0)	0.9 (-0.8, 2.7)
PASI 75 Responder at Week 72					
Number of Subjects	20	17	21	17	33
N (%)	11 (55.0)	9 (52.9)	12 (57.1)	3 (17.7)	21 (63.6)

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 11.3.3.3 Table 11-35 and 11-37]

16 週の PASI 75 レスポンダーを対象とした場合，Part 2 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg の投与量を維持した被験者の 90%以上は，72 週においても PASI 75 反応割合を維持した。一方，5 又は 25 mg の投与を受けた被験者（プラセボから 25 mg に変更した被験者を除く），及び 100 mg 又は 200 mg から減量した被験者では，72 週で PASI 75 反応割合は 70%以下であった。16 週の PASI 75 ノンレスポンダーを対象とした場合，PASI 75 反応割合は，Part 2 でプラセボ，チルドラキズマブ 5 又は 25 mg から 100 mg に増量した被験者，及び 100 から 200 mg に増量した被験者では，53～63%の範囲であった。一方，チルドラキズマブ 200 mg を維持した被験者では，72 週の PASI 75 反応割合は 18%であった。

52 週で PASI 75 を達成したが，Part 3 で再発した被験者は 8 例であった。4 例が Part 2 でチルドラキズマブ 25 mg の投与を受け，それぞれ 56，64，68，及び 72 週の時点で再発した。3 例は Part 2 でチルドラキズマブ 100 mg の投与を受け，それぞれ 68，72，及び 72 週の時点で再発した。1 例は Part 2 でチルドラキズマブ 200 mg の投与を受け，72 週で再発した。イベント数が少ないため正式な解析は行わなかった。

72 週の PGA（0,1）反応割合

72 週の PGA（0,1）反応割合を，16 週の PASI 75 反応のカテゴリーごとに要約し，結果を表 2.7.6.6-21 に示した。

表 2.7.6.6-21　　72 週の PGA（0,1）反応割合（Part 3, FAS, LOCF）

PASI 75 Responder at Week 16

Dose (Part 1)	**5 mg**	**25 mg**	**100 mg**		**200 mg**		**Placebo**
Dose (Part 2)	**5 mg**	**25 mg**	**25 mg**	**100 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**25 mg**
Number of Subjects	10	57	27	28	28	28	2
PGA Responder　at Week 72							
N (%)	5 (50.0)	25 (43.9)	13 (48.2)	23 (82.1)	9 (32.1)	20 (71.4)	2 (100)

PASI 75 Non-responder at Week 16

Dose (Part 1)	**5 mg**	**25 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**Placebo**
Dose (Part 2)	**100 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**200 mg**	**100 mg**
Number of Subjects	20	17	21	17	33
PGA Responder at Week 72					
N (%)	9 (45.0)	5 (29.4)	8 (38.1)	3 (17.7)	19 (57.6)

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 11.3.3.3 Table 11-36]

72 週の PGA（0,1）反応割合でも PASI 75 反応割合と同様の傾向が観察された。16 週の PASI 75 レスポンダーにおいて，Part 2 でチルドラキズマブ 5 又は 25 mg を継続した被験者，及び 100 又は 200 mg から減量した被験者（≤ 50%）と比較して，100 又は 200 mg 投与を継続した被験者の PGA（0,1）反応割合は高かった（> 71%）。16 週の PASI 75 ノンレスポンダーを対象とした場合，Part 2 でプラセボ，チルドラキズマブ 5 又は 25 mg から 100 mg に増量された被験者，及び 100 mg から 200 mg に増量された被験者の PGA（0,1）反応割合は 29～58%であった。一方，チルドラキズマブ 200 mg を維持した被験者の 72 週の PASI 75 反応割合は 18%であった。

DLQI に基づく QOL 評価

52 及び 72 週の DLQI スコア，52 週から 72 週の DLQI スコアの変化量，72 週の DLQI（0,1）反応割合，及び 72 週の DLQI（- 5）反応割合を表 2.7.6.6-22 に示した。

表 2.7.6.6-22　DLQI 合計スコアの要約（Part 3, FAS, LOCF）

PASI 75 Responder at Week 16

Dose (Part 1)	5 mg	25 mg	100 mg		200 mg		Placebo
Dose (Part 2)	**5 mg**	**25 mg**	**25 mg**	**100 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**25 mg**
DLQI Total Score							
Number of Subjects	8	50	25	25	24	28	2
Week 52 (Mean, SD)	3.0 (5.48)	2.2 (2.98)	1.8 (3.09)	0.6 (1.12)	1.2 (1.69)	2.2 (4.48)	2.0 (2.83)
Week 72 (Mean, SD)	3.8 (4.83)	4.1 (4.79)	2.2 (2.83)	1.1 (1.89)	2.8 (4.85)	2.0 (2.38)	2.5 (3.54)
Change from Week 52 (Mean, 95% CI)	0.8 (-3.0, 4.5)	1.9 (0.8, 3.0)	0.4 (-0.9, 1.7)	0.5 (-0.4, 1.4)	1.6 (0.1, 3.1)	-0.1 (-1.7, 1.5)	0.5 (-5.9, 6.9)
Subjects Achieving a DLQI Total Score of 0 or 1 at Week 72							
Number of Subjects	8	51	25	25	24	27	2
N (%)	5 (62.5)	21 (41.2)	13 (52.0)	20 (80.0)	16 (66.7)	15 (55.6)	1 (50.0)
Subjects Achieving a ≥5 Point Reduction at Week 72							
Number of Subjects	8	51	25	25	24	27	2
N (%)	5 (62.5)	33 (64.7)	13 (52.0)	20 (80.0)	16 (66.7)	18 (66.7)	2 (100)

PASI 75 Non-responder at Week 16

Dose (Part 1)	5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Placebo
Dose (Part 2)	**100 mg**	**100 mg**	**200 mg**	**200 mg**	**100 mg**
DLQI Total Score					
Number of Subjects	19	16	18	16	31
Week 52 (Mean, SD)	3.1 (4.61)	4.1 (4.91)	3.8 (4.91)	3.9 (4.58)	2.6 (4.49)
Week 72 (Mean, SD)	5.3 (7.19)	3.0 (3.01)	3.6 (4.30)	5.6 (7.38)	3.7 (5.89)
Change from Week 52 (Mean, 95% CI)	2.2 (0.3, 4.1)	-1.1 (-3.6, 1.3)	-0.2 (-3.1, 2.6)	1.7 (-0.3, 3.7)	1.1 (-0.9, 3.1)
Subjects Achieving a DLQI Total Score of 0 or 1 at Weeks 72					
Number of Subjects	19	16	18	16	31
N (%)	9 (47.4)	7 (43.8)	9 (50.0)	6 (37.5)	15 (48.4)
Subjects Achieving a ≥5 Point Reduction at Week 72					
Number of Subjects	19	16	18	16	31
N (%)	11 (57.9)	11 (68.8)	13 (72.2)	6 (37.5)	23 (74.2)

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 11.3.3.3 Table 11-38, 11-39 and 11-40]

52 週から 72 週の DLQI スコアの変化量は，16 週の PASI 75 レスポンダー及びノンレスポンダーの両者において少なかった（–1.1～2.2）。

16 週の PASI 75 レスポンダーを対象とした場合，Part 2 でチルドラキズマブ 100 mg を維持した被験者は，その他の被験者と比較して，DLQI（0,1）反応割合が高かった。16 週の PASI 75 ノンレスポンダーを対象とした場合，DLQI（0,1）反応割合，及び DLQI（-5）反応割合は，チルドラキズマブ 200 mg を維持した被験者において他の群よりも低かった。

2.7.6.6.5.4　有効性の結論

- 16 週の PASI 75 反応割合から，チルドラキズマブ（5～200 mg）は，プラセボと比較して，中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬被験者（尋常性乾癬及び関節症性乾癬など）の治療に有効であると考えられた。検討した全投与量の治療効果は，多重性制御下でプラセボと比較して統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.001$）。チルドラキズマブ 100 及び 200 mg は，臨床的意義のある効果を示した。

- チルドラキズマブの全投与量の有効性は，主な副次的評価項目である 12 週の PASI 75 反応割合及び 16 週の PGA（0,1）反応割合の統計学的に有意な結果によっても裏付けられた。
- 日本人集団における主要評価項目及び主な副次的評価項目の成績は，全体集団の成績と同様の傾向を示した。
- PASI 75 達成までの日数，ベースラインからの PASI 変化量，及び DLQI 評価を含むその他の副次的評価項目も，プラセボと比較して全投与群で 16 週での統計学的に有意な差を示した。
- 用量を 52 週まで維持した被験者では 16 週のチルドラキズマブ群の PASI 75 及び PGA（0,1）反応割合も維持された。16 週に投与量をチルドラキズマブ 100 mg から 25 mg に減量した被験者では有効性が消失した。一方，16 週でチルドラキズマブ 200 mg から 100 mg に減量した被験者では，有効性は維持された。
- チルドラキズマブを投与した被験者では，52 週に投与を中止しても 72 週までおおむね PASI 75 及び PGA（0,1）反応割合は維持された。チルドラキズマブ（100 及び 200 mg）投与を 1 年間継続した被験者で有効性は最もよく維持された。

2.7.6.6.5.5　薬物動態成績

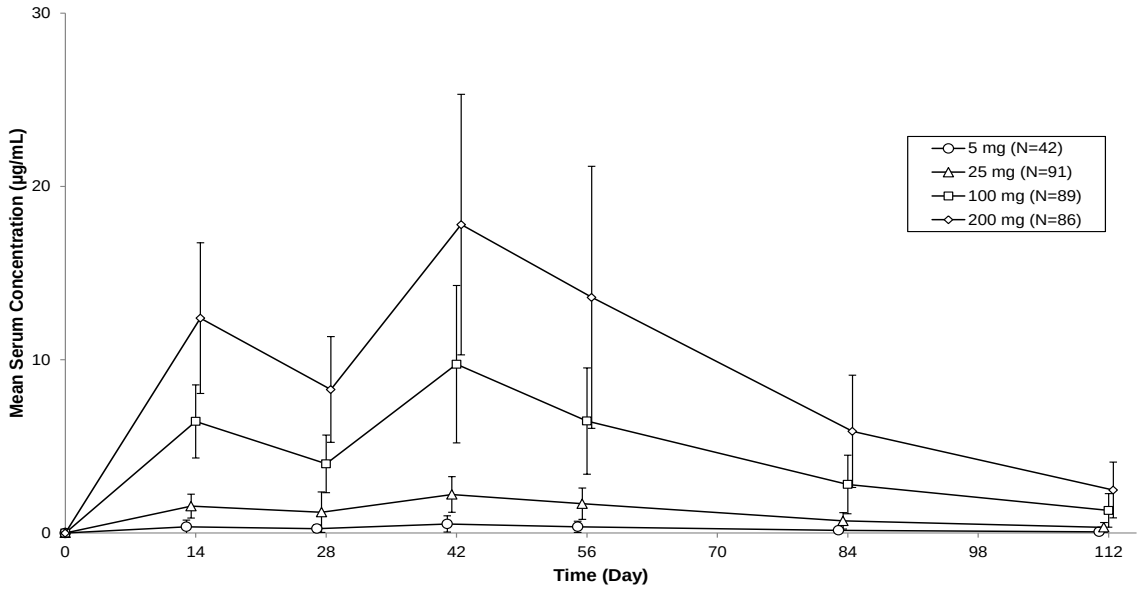
Part 1 における PK 用血清試料を初回投与前，2，4（投与前），6，8，12，及び 16 週に採取した。Part 1 でのチルドラキズマブの平均血清中チルドラキズマブ濃度を，表 2.7.6.6-23 に要約し，図 2.7.6.6-2 に図示した。

表 2.7.6.6-23　平均血清中チルドラキズマブ濃度（Part 1）

	Day	Nominal Day						
		0	**14**	**28**	**42**	**56**	**84**	**112**
5 mg	N	42	36	35	34	35	40	39
	Serum Concentration Mean(μg/mL), (SD)	0.000258 (0.00117)	0.360 (0.388)	0.250 (0.228)	0.522 (0.471)	0.360 (0.324)	0.154 (0.149)	0.0661 (0.0730)
25 mg	N	91	75	79	60	81	80	84
	Serum Concentration Mean(μg/mL), (SD)	0.00251 (0.0227)	1.55 (0.693)	1.20 (1.17)	2.22 (1.03)	1.69 (0.905)	0.700 (0.470)	0.324 (0.283)
100 mg	N	87	66	72	62	75	79	84
	Serum Concentration Mean(μg/mL), (SD)	4.54E-05 (0.000423)	6.44 (2.11)	3.99 (1.66)	9.74 (4.54)	6.46 (3.07)	2.80 (1.69)	1.30 (0.967)
200 mg	N	83	63	70	61	70	70	80
	Serum Concentration Mean(μg/mL), (SD)	0.00 (0.00)	12.4 (4.35)	8.28 (3.05)	17.8 (7.52)	13.6 (7.56)	5.87 (3.24)	2.48 (1.61)

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.2.1 Table 14-7, 14-9, 14-11 and 14-13]

図 2.7.6.6-2　　平均血清中チルドラキズマブ濃度（Part 1）



[Source: 5.3.5.1: p003: Section 11.1 Figure 11-1]

これらのデータから，PK は 5～200 mg の投与量の範囲で，おおむね用量比例性を示した。

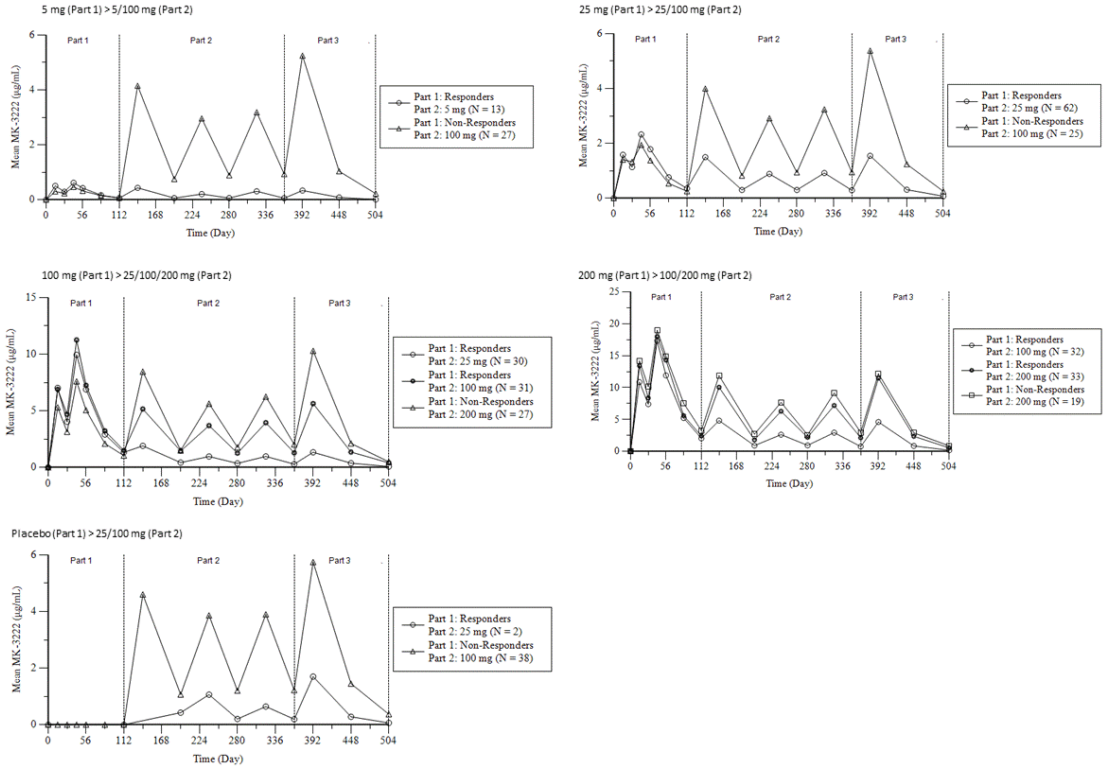
Part 2 及び 3 の血清試料は，20，28（投与前），34，40（投与前），46，52（投与前），56，64，及び 72 週に採取した。Part 2 及び 3 の平均血清中チルドラキズマブ濃度を表 2.7.6.6-24 に要約し，図 2.7.6.6-3 に示した。

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）

		Week								
		20	**28**	**34**	**40**	**46**	**52**	**56**	**64**	**72**
5 mg	N	13	11	9	7	9	9	8	8	8
	Serum Concentration Mean(µg/mL), (SD)	0.43 (0.32)	0.06 (0.05)	0.21 (0.12)	0.06 (0.06)	0.31 (0.28)	0.06 (0.04)	0.34 (0.15)	0.08 (0.08)	0.01 (0.01)
25 mg	N	80	89	82	80	79	84	59	80	78
	Serum Concentration Mean(µg/mL), (SD)	1.63 (0.85)	0.35 (0.31)	0.91 (0.42)	0.31 (0.23)	0.93 (0.50)	0.29 (0.22)	1.48 (0.69)	0.33 (0.28)	0.08 (0.08)
100 mg	N	127	141	124	123	118	123	100	116	112
	Serum Concentration Mean(µg/mL), (SD)	4.60 (1.91)	1.01 (0.85)	3.28 (1.52)	1.07 (0.72)	3.46 (1.44)	1.05 (0.69)	5.32 (2.09)	1.19 (0.81)	0.30 (0.30)
200 mg	N	63	75	69	69	62	66	46	59	52
	Serum Concentration Mean(µg/mL), (SD)	9.90 (3.94)	1.92 (1.27)	6.42 (3.45)	2.16 (1.40)	7.44 (3.62)	2.34 (1.51)	11.2 (3.59)	2.42 (1.49)	0.60 (0.56)

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.2.1 Table 14-15, 14-17, 14-19 and 14-21]

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



			Nominal Day (day)					
			0	14	28	42	56	84	112
Dose (mg)	Responders	N	Mean (µg/mL)					
5	No	29		0.304	0.228	0.464	0.322	0.149	0.0683
	Yes	13		0.505	0.292	0.616	0.425	0.165	0.0612
25	No	29		1.45	1.35	1.94	1.48	0.537	0.254
	Yes	62		1.59	1.13	2.33	1.78	0.762	0.354
100	No	28		5.33	3.12	7.59	5.06	2.10	1.04
	Yes	61		6.95	4.37	10.6	7.07	3.08	1.41
200	No	21		13.8	9.88	18.3	14.9	7.54	3.27
	Yes	65		12.1	7.87	17.6	13.2	5.41	2.24

Subjects were dosed in Part 1 on Day 0 and 28.
For Days 0 and 28, samples were taken　prior to dosing

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 11.1 Table 11-2, Figure 11-3]

2.7.6.6.5.6　薬物動態の結論

平均血清中チルドラキズマブ濃度は PASI 75 ノンレスポンダーよりも PASI 75 レスポンダーで高い傾向が認められた。このことから，チルドラキズマブ曝露と有効性が相関している可能性が示唆された。しかし，高用量群（Part 1 の 200 mg）では，PASI 75 レスポンダーと PASI 75 ノンレスポンダーの曝露量は同等であった。このことから，投与量範囲の上限近くではチルドラキズマブ曝露量のわずかな差は，臨床的意義のない可能性が示唆された。

2.7.6.6.5.7　免疫原性

ADA の発現は投与前後の複数の時点で評価した。電気化学発光（ECL）ADA スクリーニング試験により，ADA の有無を検討した。スクリーニング試験で陽性となった試料を用いてチルドラキズマブとの競合結合試験を実施した。ADA 陽性シグナルが，チルドラキズマブの添加（検証試験）により消失した場合，当該試料は ADA 陽性と報告した。陽性が確認された試料は，さらに NAb アッセイを実施して，ADA がチルドラキズマブのヒト IL-23 に対する結合を中和するか評価した。

治験薬投与前 ADA 陰性で投与後に陽転した被験者を ADA が検出された時期とともに表 2.7.6.6-25a にまとめた。治験薬投与前に ADA 陰性であった被験者は 327 例であり（Part 1 で無作為化された 355 例のうち 7 例はチルドラキズマブを投与せず，21 例は投与前に ADA が検出された），そのうち 25 例（8%）が投与後に陽転した。

25 例のうち最も早い ADA の検出は Day 53 であり，10 例（3%）は少なくとも一つの検体から Nab が検出された[表 2.7.6.6-25b]。

ADA の PK に対する影響を表 2.7.6.6-25b にまとめた。NAb の検出されたほとんどの被験者で血清中チルドラキズマブ濃度は陰性の被験者に比べて低かった。ADA 陽性の被験者全体のうち（46 例）で血清中チルドラキズマブ濃度が低下した被験者は少数（16 例）であった。16 例中 14 例は投与前 ADA 陰性，2 例は投与前後で陽性が確認された。

表 2.7.6.6-25　抗チルドラキズマブ抗体の要約

a.　投与前 ADA 陰性であり投与後に陽性となった被験者

Subject Number	Actual Sampling Time of 1st ADA Positive Sample (Days)	Dose Part 1 (mg)	Dose Part 2 (mg)	Study Part of 1st ADA Positive Sample	Confirm ADA	Titer of 1st ADA Positive Sample	Neutralizing ADA Assay of 1st ADA Positive Sample	Responder at Week 16
[redacted]	84	25	100	1	Positive	32	Negative	No
	193	25	100	2	Positive	8	Negative	No
	84	200	100	1	Positive	16	ND	Yes
	84	100	200	1	Positive	4	Negative	No
	190	placebo	100	2	Positive	32	Negative	No
	112	25	25	1	Positive	4	Negative	Yes
	114	5	5	1	Positive	8	Positive	Yes
	114	100	200	1	Positive	4	Negative	No
	84	100	200	1	Positive	16	Negative	No
	274	200	200	2	Positive	8	Negative	Yes
	56	5	100	1	Positive	256	Positive	No
	197	100	25	2	Positive	4	Negative	Yes
	112	200	100	1	Positive	16	Negative	Yes
	84	25	100	1	Positive	64	Positive	No
	194	100	25	2	Positive	4	Negative	Yes
	111	200	100	1	Positive	8	Negative	Yes
	112	100	25	1	Positive	32	Negative	Yes
	238			2	QNS[1]	QNS	QNS	
	196	placebo	100	2	Positive	2	Negative	No
	113	200	100	1	Positive	4	Negative	Yes
	110	200	200	1	Positive	32	Negative	Yes
	331	25	25	2	Positive	32	Negative	Yes
	288	100	200	2	Positive	4	Negative	No
	112	200	100	1	Positive	4	Negative	Yes
	207	100	200	2	Positive	1	Negative	No
	53	25	100	1	Positive	256	Positive	No

QNS = Quantity Not Sufficient, ND= Not Determined　Table entries are subject time points for first observed ADA positive sample after dosing with tildrakizumab. All subjects with confirmatory samples reported as QNS are also added for transparency. Tables containing additional ADA positive time points from these subjects are listed in Table 14-25.
1: Subject [redacted] had a sample (Day 238) which tested positive in the screening assay but did not have enough sample available (QNS= Quantity Not Sufficient) for additional characterization (confirmatory, titer, neutralizing ADA assays).

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 11.2 Table 11-4]

b. **ADA 陽性の薬物動態に及ぼす影響**

Subject Number	Reduced Tildrakizumab Levels	Neutralizing ADA at Any Study Time Point	Highest Reported Titer
	Only post-dose positive		
[redacted]	yes	yes	128
	yes	no	8
	yes	no	1024
	yes	yes	4096
	yes	yes	32
	yes	no	16
	yes	no	8
	yes	yes	512
	yes	yes	1024
	yes	yes	1024
	yes	yes	5120
	yes	yes	16
	yes, but only Day 147 and 196	yes	32
	yes	yes	4096
	Pre-and post-dose positive		
	yes	yes	256
	yes	no	32
	Only pre-dose positive		
	no	yes	8
	no	yes	16

[Source: 5.3.5.1: p003: Setion 11.2 Table 11-8]

治験薬投与前後で ADA 陽性の確認された被験者はチルドラキズマブを投与された被験者 348 例中 9 例（3%）であり投与前 ADA 陽性であった被験者 21 例の 43%であった[表 2.7.6.6-26]。無作為化された 355 例中 7 例はチルドラキズマブが投与されなかった。9 例のうち投与後最も早い ADA の検出は Day 84 であり，1 例で NAb が検出された。

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

Subject Number	Actual Sampling Time (Days)	Dose Part 1 (mg)	Dose Part 2 (mg)	Study Part of 1st ADA Positive Sample	ADA Positive Prior to Treatment with Tildrakizumab	ADA Confirm Assay	Titer of 1st Post-dose ADA Positive Sample	Neutralizing ADA Assay of 1st Post-dose ADA Positive Sample	Responder at Week 16
[redacted]	0	100	100	1	Yes	Positive	64	Negative	Yes
	320			2		QNS[1]	QNS	QNS	
	28	placebo	25	1	Yes, on Day 28	Positive	1	Negative	Yes
	282			2		Positive	64	Positive	
	322			2		QNS[1]	QNS	QNS	
	0	5	5	1	Yes	Positive	16	Negative	Yes
	189			2		Positive	1	Negative	
	113	placebo	100	1	Yes, on Day 113	Positive	64	Negative	No
	498			3		Positive	2	Negative	
	0	200	100	1	Yes	Positive	ND	Negative	Yes
	112			1		Positive	32	Negative	
	0	25	100	1	Yes	Positive	16	Negative	No
	84			1		Positive	4	Negative	
	0	placebo	100	1	Yes	Positive	1	Negative	No
	195			2		Positive	4	Negative	
	0	100	25	1	Counted as Yes[1]	QNS[1]	1	QNS	Yes
	112			1		Positive	1	Negative	
	-26	25	25	1	Yes	Positive	1	Negative	Yes
	112			1		Positive	QNS	QNS	

QNS = Quantity Not Sufficient　Table entries are subject time points for pre-treatment positive samples and for first incidence of ADA. Other pre-treatment and post treatment ADA positive time points are listed in Table 14-24. Subjects with confirmatory samples reported as QNS are also added for transparency, a list of all QNS samples is given in Table 14-22.

1: The following subjects had samples which tested positive in the screening assay but did not have enough sample available (QNS= Quantity Not Sufficient) for additional characterization (confirmatory, titer, neutralizing ADA assays): [redacted](Day 320), [redacted](Day 322), [redacted](Day 0), [redacted](Day -46, pre-dose). Due to the existence of the positive ADA screening data and the absence of additional characterization, these samples were considered positive for the purposes of categorizing ADA positive subjects.

2: Subject [redacted] had a sample that was confirmed ADA positive at day 28. Since this subject was on placebo in Part 1, this sample was taken prior to dosing with tildrakizumab; therefore, this subject is considered to be pre-dose positive. Subject [redacted] also had confirmed positive samples on Days 282, 365, 477, and 505 and hence was categorized as pre-and post-dose positive.

3: Subject [redacted] had a sample that was confirmed ADA positive at day 113. Since this subject was on placebo in Part 1 and the 113 day time point was taken prior to dosing with tildrakizumab, this subject was considered to be pre-dose positive. Subject [redacted] was also confirmed positive on Day 498 and hence was categorized as pre-and post-dose positive.

Note: The following subjects had samples that were only ADA positive prior to treatment (at baseline): [redacted][1]. Additional details on the ADA results from these 12 subjects can be found in Table 14-23.

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 11.2 Table 11-5]

2.7.6.6.5.8　免疫原性の結論

- ベースライン（チルドラキズマブ投与前）で ADA 陰性であった被験者のうち，投与後 25 例（8%）で少なくとも 1 回 ADA が陽性に転換した。また，全体では，約 3%の被験者（327 例中 10 例）において，少なくとも 1 回 NAb が陽性となった。
- 3%の被験者で，ベースラインが ADA 陽性（チルドラキズマブ投与前）であり，投与後においても少なくとも 1 回は ADA 陽性となった。投与前後で陽性であった 9 例のうち，1 例は少なくとも 1 回は NAb 陽性となった。
- NAb の検出されたほとんどの被験者で血清中チルドラキズマブ濃度は陰性の被験者に比べて低かった。

2.7.6.6　安全性成績

2.7.6.6.1　治験薬の曝露状況

各投与群の曝露レベルを，Part 1 及び 2 の投与回数に基づいて表 2.7.6.6-27 に示した。

表 2.7.6.6-27　曝露レベルの要約

Part 1						
	5 mg N = 42	**25 mg N = 92**	**100 mg N = 89**	**200 mg N = 86**	**Placebo N = 46**	**Total N = 355**
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of Doses (Received any Treatment)						
>=1	42 (100.0)	91 (98.9)[a]	89 (100.0)	86 (100.0)	45 (97.8)[a]	353 (99.4)
>=2[b]	40 (95.2)	88 (95.7)	89 (100.0)	85 (98.8)	44 (95.7)	346 (97.5)
Part 2						
	5 mg N = 13	**25 mg N = 94**	**100 mg N = 153**	**200 mg N = 79**	**Placebo**	**Total N = 339**
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	NA	N (%)
Number of Doses (Received any Treatment)						
>=1	13 (100.0)	94 (100.0)	153 (100.0)	79 (100.0)	NA	339 (100.0)
>=2	10 (76.9)	91 (96.8)	137 (89.5)	74 (93.7)		312 (92.0)
>=3	10 (76.9)	88 (93.6)	133 (86.9)	71 (89.9)	NA	302 (89.1)
>=4[c]	10 (76.9)	85 (90.4)	128 (83.7)	68 (86.1)	NA	291 (85.8)

a. Two subjects ([redacted] and [redacted]) were randomized but not treated.
b. Per protocol subjects were eligible to receive a maximum of 2 doses in Part 1.
c. Per protocol subjects were eligible to receive a maximum of 4 doses in Part 2.
Each subject is counted once in each applicable dosage category row.
Note that number of doses is based on the treatment beginning and ending dates and does not take into account possible dosing interruptions
[Source: 5.3.5.1: p003: Section 12.1 Table 12-1 and 12-2]

Part 1 では大部分の被験者（355 例中 346 例，全体の 97.5%）は，治験薬を 2 回以上投与した。Part 2 では大部分の被験者（85.8%）は治験薬を 4 回以上投与した。

2.7.6.6.6.2　有害事象

2.7.6.6.6.2.1　有害事象の要約

表 2.7.6.6-28　有害事象の要約（Part 1）

		Number of Subjects (%)					
		5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Placebo	Total
		N = 42	N = 91	N = 89	N = 86	N = 45	N = 353
Any TEAE		30 (71.4)	56 (61.5)	58 (65.2)	54 (62.8)	31 (68.9)	229 (64.9)
Relationship	Related	13 (31.0)	24 (26.4)	22 (24.7)	17 (19.8)	10 (22.2)	86 (24.4)
	Unrelated	17 (40.5)	32 (35.2)	36 (40.4)	37 (43.0)	21 (46.7)	143 (40.5)
Death		0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
SAE		0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	0	4 (1.1)
Discontinuation due to an AE		1 (2.4)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (2.2)	6 (1.7)

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 12.2.1 Table 12-3]

表 2.7.6.6-29　有害事象の要約（Part 2）

		Number of Subjects (%)				
		5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Total
		N = 13	N = 94	N = 153	N = 79	N = 339
Any TEAE		7 (53.8)	60 (63.8)	105 (68.6)	52 (65.8)	224 (66.1)
Relationship	Related	1 (7.7)	23 (24.5)	32 (20.9)	19 (24.1)	75 (22.1)
	Unrelated	6 (46.2)	37 (39.4)	73 (47.7)	33 (41.8)	149 (44.0)
Death		0	0	0	0	0
SAE		0	5 (5.3)	6 (3.9)	3 (3.8)	14 (4.1)
Discontinuation due to an AE		0	5 (5.3)	5 (3.3)	3 (3.8)	13 (3.8)

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 12.2.1 Table 12-4]

表 2.7.6.6-30　有害事象の要約（Part 3）

		Number of Subjects (%)				
		5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Total
		N = 10	N = 86	N = 126	N = 67	N = 289
Any TEAE		3 (30. 0)	32 (37.2)	53 (42.1)	28 (41.8)	116 (40.1)
Relationship	Related	0	4 (4.7)	9 (7.1)	3 (4.5)	16 (5.5)
	Unrelated	3 (30.0)	28 (32.6)	44 (34.9)	25 (37.3)	100 (34.6)
Death		0	0	0	0	0
SAE		0	1 (1.2)	2 (1.6)	2 (3.0)	5 (1.7)
Discontinuation due to an AE		0	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 12.2.1 Table 12-5]

2.7.6.6.6.2.2　有害事象の解析

Part 1，2，及び 3 の全有害事象を，SOC，基本語，及び投与群ごとにまとめて，それぞれを表 2.7.6.6-31，表 2.7.6.6-32，表 2.7.6.6-33 に示した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（関連あるかもしれない又はおそらく関連あり）を表 2.7.6.6-34，表 2.7.6.6-35，表 2.7.6.6-36 に示した。

表 2.7.6.6-31　全有害事象の要約（Part 1）

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 N = 42	 25 mg 群 N = 91	 100 mg 群 N = 89	 200 mg 群 N = 86	 プラセボ群 N = 45
有害事象が報告された被験者	30 (71.4)	56 (61.5)	58 (65.2)	54 (62.8)	31 (68.9)
血液およびリンパ系障害	2 (4.8)	3 (3.3)	3 (3.4)	1 (1.2)	0
白血球増加症	0 0.0	0	1 (1.1)	0	0
リンパ節症	2 (4.8)	3 (3.3)	2 (2.2)	1 (1.2)	0
心臓障害	0	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.2)	2 (4.4)
第一度房室ブロック	0	0	2 (2.2)	0	0
洞性徐脈	0	0	1 (1.1)	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (2.2)
頻脈	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (2.2)
耳および迷路障害	2 (4.8)	2 (2.2)	0	1 (1.2)	1 (2.2)
耳垢栓塞	1 (2.4)	1 (1.1)	0	0	1 (2.2)
耳漏	0	0	0	1 (1.2)	0
耳鳴	0	1 (1.1)	0	0	0
回転性めまい	1 (2.4)	1 (1.1)	0	0	0
眼障害	0	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.3)	0
調節障害	0	0	1 (1.1)	0	0
白内障	0	0	0	1 (1.2)	0
結膜炎	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
流涙増加	0	1 (1.1)	0	0	0
強膜炎	0	0	0	1 (1.2)	0
胃腸障害	6 (14.3)	11 (12.1)	9 (10.1)	10 (11.6)	6 (13.3)
腹部不快感	0	1 (1.1)	0	0	0
腹痛	0	0	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (2.2)
口唇炎	0	0	0	0	1 (2.2)
便秘	0	1 (1.1)	0	0	0
下痢	1 (2.4)	5 (5.5)	6 (6.7)	3 (3.5)	3 (6.7)
口内乾燥	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0
消化不良	2 (4.8)	1 (1.1)	2 (2.2)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (1.1)	0	0
裂孔ヘルニア	1 (2.4)	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	1 (1.1)	0	0	0
悪心	0	3 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.2)	0
歯痛	2 (4.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (2.2)
嘔吐	0	0	1 (1.1)	2 (2.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.8)	5 (5.5)	10 (11.2)	4 (4.7)	2 (4.4)
無力症	1 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
胸痛	0	0	1 (1.1)	0	0
悪寒	0	2 (2.2)	0	0	0
嚢胞	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0
死亡	0	0	1 (1.1)	0	0
疲労	0	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (2.2)

器官別大分類	被験者数（%）				
	5 mg 群	**25 mg 群**	**100 mg 群**	**200 mg 群**	**プラセボ群**
基本語	N = 42	N = 91	N = 89	N = 86	N = 45
炎症	0	1 (1.1)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.1)	0	0	0
注射部位血腫	1 (2.4)	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	1 (1.2)	0
末梢性浮腫	0	0	2 (2.2)	1 (1.2)	0
発熱	0	1 (1.1)	3 (3.4)	0	1 (2.2)
血管穿刺部位血腫	1 (2.4)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0
薬物性肝障害	0	0	1 (1.1)	0	0
肝炎	0	0	0	1 (1.2)	0
免疫系障害	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.2)
季節性アレルギー	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	19 (45.2)	25 (27.5)	30 (33.7)	26 (30.2)	15 (33.3)
四肢膿瘍	0	0	1 (1.1)	0	0
細菌性関節炎	0	1 (1.1)	0	0	0
無症候性細菌尿	0	0	0	1 (1.2)	0
気管支炎	3 (7.1)	3 (3.3)	1 (1.1)	0	2 (4.4)
癰	0	1 (1.1)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (1.2)	0
膀胱炎	0	0	1 (1.1)	0	0
耳感染	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0
膿痂疹性湿疹	0	1 (1.1)	0	0	0
遊走性紅斑	1 (2.4)	0	0	0	0
毛包炎	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (2.2)
せつ	0	0	0	0	1 (2.2)
胃腸炎	2 (4.8)	0	3 (3.4)	3 (3.5)	1 (2.2)
歯肉炎	1 (2.4)	0	0	1 (1.2)	0
ヘルペスウイルス感染	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0
麦粒腫	0	1 (1.1)	0	0	0
インフルエンザ	1 (2.4)	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (2.2)
鼻咽頭炎	7 (16.7)	12 (13.2)	13 (14.6)	11 (12.8)	9 (20.0)
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.1)	0	0
歯周炎	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
咽頭炎	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0
肺炎	1 (2.4)	0	0	0	0
歯髄炎	1 (2.4)	0	0	1 (1.2)	0
膿疱性皮疹	0	1 (1.1)	0	0	0
鼻炎	1 (2.4)	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.3)	0
副鼻腔炎	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0
皮下組織膿瘍	0	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.3)	0
足部白癬	0	1 (1.1)	2 (2.2)	0	0
癜風	1 (2.4)	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	2 (2.2)	0	0

器官別大分類	被験者数（%）				
	5 mg 群	**25 mg 群**	**100 mg 群**	**200 mg 群**	**プラセボ群**
基本語	N = 42	N = 91	N = 89	N = 86	N = 45
歯膿瘍	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
気管炎	0	0	0	1 (1.2)	0
上気道感染	2 (4.8)	0	3 (3.4)	2 (2.3)	0
尿路感染	1 (2.4)	0	1 (1.1)	0	1 (2.2)
腟感染	0	0	1 (1.1)	0	0
ウイルス感染	0	0	0	1 (1.2)	1 (2.2)
ウイルス性上気道感染	0	1 (1.1)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (2.4)	3 (3.3)	4 (4.5)	7 (8.1)	5 (11.1)
節足動物咬傷	0	0	1 (1.1)	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	0	1 (2.2)
挫傷	0	2 (2.2)	0	0	0
上顎炎	1 (2.4)	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	1 (2.2)
転倒	0	0	0	2 (2.3)	0
足骨折	0	0	0	1 (1.2)	0
関節損傷	0	0	2 (2.2)	0	0
裂傷	0	0	0	1 (1.2)	0
肉離れ	0	0	1 (1.1)	0	0
処置後血腫	0	0	0	1 (1.2)	0
処置後腫脹	0	0	0	0	1 (2.2)
処置による疼痛	0	0	0	1 (1.2)	0
熱傷	0	0	0	1 (1.2)	1 (2.2)
創傷	0	1 (1.1)	0	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0	1 (2.2)
臨床検査	1 (2.4)	3 (3.3)	8 (9.0)	3 (3.5)	5 (11.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.2)	2 (4.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.2)	0
血中クロール減少	0	0	0	1 (1.2)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (1.1)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (2.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (1.1)	0	0
血中ナトリウム減少	0	0	0	1 (1.2)	0
血中尿素増加	0	1 (1.1)	0	0	0
尿中血陽性	0	0	1 (1.1)	0	0
C-反応性蛋白増加	0	0	1 (1.1)	0	2 (4.4)
心電図異常	0	0	1 (1.1)	0	0
心電図異常 Q 波	0	0	1 (1.1)	0	0
心電図異常 QRS 群	0	0	1 (1.1)	0	0
好酸球数増加	0	0	0	1 (1.2)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (2.2)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (1.1)	0	0
好中球数増加	0	0	1 (1.1)	0	0

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 N = 42	 25 mg 群 N = 91	 100 mg 群 N = 89	 200 mg 群 N = 86	 プラセボ群 N = 45
尿中赤血球陽性	0	0	1 (1.1)	0	0
尿中白血球陽性	0	0	1 (1.1)	0	0
代謝および栄養障害	1 (2.4)	4 (4.4)	1 (1.1)	1 (1.2)	0
脱水	0	1 (1.1)	0	0	0
糖尿病	0	2 (2.2)	0	0	0
痛風	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	1 (1.2)	0
2 型糖尿病	1 (2.4)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (11.9)	13 (14.3)	6 (6.7)	12 (14.0)	3 (6.7)
関節痛	2 (4.8)	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0
関節炎	0	0	0	0	1 (2.2)
背部痛	1 (2.4)	4 (4.4)	3 (3.4)	3 (3.5)	0
関節腫脹	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0
筋痙縮	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.2)
筋力低下	0	0	0	1 (1.2)	0
筋骨格痛	1 (2.4)	4 (4.4)	1 (1.1)	2 (2.3)	0
筋肉痛	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0
筋硬化症	0	1 (1.1)	0	0	0
頚部痛	1 (2.4)	0	0	0	0
四肢痛	1 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
乾癬性関節症	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (4.4)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	1 (1.2)	0
腱炎	0	0	0	1 (1.2)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (2.4)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
基底細胞癌	0	0	1 (1.1)	0	0
皮膚乳頭腫	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0
子宮平滑筋腫	1 (2.4)	0	0	0	0
神経系障害	3 (7.1)	7 (7.7)	8 (9.0)	10 (11.6)	7 (15.6)
平衡障害	0	0	0	1 (1.2)	0
手根管症候群	1 (2.4)	1 (1.1)	0	0	1 (2.2)
頚腕症候群	1 (2.4)	0	0	1 (1.2)	0
浮動性めまい	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0
頭痛	3 (7.1)	5 (5.5)	6 (6.7)	7 (8.1)	4 (8.9)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (2.2)
肋間神経痛	0	0	1 (1.1)	0	0
意識消失	0	0	1 (1.1)	0	0
不随意性筋収縮	0	0	0	1 (1.2)	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (2.2)
失神寸前の状態	0	1 (1.1)	0	0	0
傾眠	0	0	1 (1.1)	0	1 (2.2)
精神障害	0	4 (4.4)	2 (2.2)	3 (3.5)	0
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (1.1)	0	0	0
アルコール乱用	0	0	1 (1.1)	0	0

	被験者数（%）				
器官別大分類	**5 mg 群**	**25 mg 群**	**100 mg 群**	**200 mg 群**	**プラセボ群**
基本語	N = 42	N = 91	N = 89	N = 86	N = 45
うつ病	0	0	0	1 (1.2)	0
不眠症	0	0	1 (1.1)	2 (2.3)	0
気分動揺	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0
神経過敏	0	1 (1.1)	0	0	0
ストレス	0	1 (1.1)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.4)	0	2 (2.2)	2 (2.3)	0
膀胱痛	0	0	0	1 (1.2)	0
尿管結石	0	0	1 (1.1)	0	0
血尿	0	0	1 (1.1)	0	0
亜硝酸塩尿症	0	0	1 (1.1)	0	0
蛋白尿	0	0	1 (1.1)	0	0
腎仙痛	0	0	0	1 (1.2)	0
腎嚢胞	1 (2.4)	0	0	0	0
腎臓痛	0	0	0	1 (1.2)	0
生殖系および乳房障害	1 (2.4)	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0
バルトリン嚢腫	0	0	1 (1.1)	0	0
勃起不全	1 (2.4)	0	0	0	0
卵巣嚢胞	0	0	0	1 (1.2)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (11.9)	5 (5.5)	4 (4.5)	6 (7.0)	5 (11.1)
喘息	0	1 (1.1)	0	0	0
咳嗽	3 (7.1)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.2)	2 (4.4)
鼻出血	1 (2.4)	0	0	0	0
鼻閉	1 (2.4)	1 (1.1)	0	0	1 (2.2)
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (1.2)	0
口腔咽頭痛	0	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.3)	2 (4.4)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (1.2)	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.1)	0	2 (2.3)	0
低音性連続性ラ音	0	0	1 (1.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (16.7)	7 (7.7)	6 (6.7)	8 (9.3)	9 (20.0)
ざ瘡	1 (2.4)	0	1 (1.1)	0	0
脱毛症	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (2.2)
円形脱毛症	0	0	1 (1.1)	0	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (1.1)	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (1.1)	0	0
湿疹	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
紅斑	0	0	0	1 (1.2)	0
紅色汗疹	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
多汗症	1 (2.4)	0	0	1 (1.2)	0
嵌入爪	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.2)
寝汗	0	1 (1.1)	0	0	0
丘疹	0	0	0	1 (1.2)	0
色素沈着障害	0	0	0	0	1 (2.2)
多形日光疹	0	0	0	1 (1.2)	1 (2.2)

器官別大分類	被験者数（%）				
	5 mg 群	25 mg 群	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群
基本語	N = 42	N = 91	N = 89	N = 86	N = 45
そう痒症	1 (2.4)	4 (4.4)	0	4 (4.7)	4 (8.9)
乾癬	0	0	0	0	1 (2.2)
発疹	1 (2.4)	0	1 (1.1)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (1.1)	0	0
皮膚灼熱感	0	0	0	0	1 (2.2)
皮膚熱感	0	0	0	0	1 (2.2)
蕁麻疹	2 (4.8)	0	1 (1.1)	0	0
社会環境	0	0	0	1 (1.2)	0
初経	0	0	0	1 (1.2)	0
外科および内科処置	0	0	1 (1.1)	0	0
腎結石除去	0	0	1 (1.1)	0	0
血管障害	0	4 (4.4)	3 (3.4)	7 (8.1)	1 (2.2)
血腫	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0
ほてり	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (2.2)
高血圧	0	2 (2.2)	3 (3.4)	4 (4.7)	0
低血圧	0	0	0	1 (1.2)	0
リンパ浮腫	0	0	0	1 (1.2)	0
蒼白	0	0	0	1 (1.2)	0

MedDRA 15.1
[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.3.1.1]

表 2.7.6.6-32　　全有害事象の要約（Part 2）

器官別大分類	被験者数（%）			
	5 mg 群	25 mg 群	100 mg 群	200 mg 群
基本語	N = 13	N = 94	N = 153	N = 79
有害事象が報告された被験者	7(53.8)	60(63.8)	105(68.6)	52(65.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	1(0.7)	2(2.5)
リンパ節症	0	0	0	1(1.3)
好中球減少症	0	0	1(0.7)	0
脾腫	0	0	0	1(1.3)
心臓障害	0	1(1.1)	5(3.3)	2(2.5)
狭心症	0	0	1(0.7)	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	1(0.7)	0
徐脈	0	0	0	1(1.3)
拡張機能障害	0	0	1(0.7)	0
僧帽弁石灰化	0	0	1(0.7)	0
心筋虚血	0	0	0	1(1.3)
頻脈	0	0	1(0.7)	0
心室性期外収縮	0	1(1.1)	2(1.3)	0
先天性，家族性および遺伝性障害	1(7.7)	1(1.1)	0	0
歯原性嚢胞	1(7.7)	1(1.1)	0	0
耳および迷路障害	0	1(1.1)	1(0.7)	0

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 N = 13	 25 mg 群 N = 94	 100 mg 群 N = 153	 200 mg 群 N = 79
回転性めまい	0	1(1.1)	1(0.7)	0
眼障害	0	0	3(2.0)	1(1.3)
結膜炎	0	0	2(1.3)	1(1.3)
上強膜炎	0	0	0	1(1.3)
霧視	0	0	1(0.7)	0
胃腸障害	2(15.4)	10(10.6)	21(13.7)	4(5.1)
腹痛	0	0	3(2.0)	2(2.5)
上腹部痛	0	1(1.1)	1(0.7)	1(1.3)
腹部圧痛	0	0	1(0.7)	0
結腸ポリープ	0	1(1.1)	0	0
便秘	0	1(1.1)	0	0
齲歯	0	0	3(2.0)	0
下痢	0	0	5(3.3)	3(3.8)
腸憩室	0	1(1.1)	0	0
胃潰瘍	1(7.7)	0	0	0
胃炎	0	0	1(0.7)	0
胃食道逆流性疾患	1(7.7)	3(3.2)	2(1.3)	0
血便排泄	0	1(1.1)	0	0
痔核	0	2(2.1)	0	0
裂孔ヘルニア	1(7.7)	0	0	0
過敏性腸症候群	0	2(2.1)	0	0
悪心	0	0	3(2.0)	0
歯痛	0	0	4(2.6)	0
嘔吐	0	0	2(1.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4(4.3)	10(6.5)	8(10.1)
無力症	0	0	1(0.7)	0
胸部不快感	0	0	0	1(1.3)
胸痛	0	0	1(0.7)	1(1.3)
疲労	0	4(4.3)	4(2.6)	2(2.5)
注射部位血腫	0	1(1.1)	1(0.7)	1(1.3)
注射部位反応	0	0	1(0.7)	0
末梢性浮腫	0	0	0	2(2.5)
発熱	0	0	3(2.0)	2(2.5)
ワクチン接種部位反応	0	0	0	1(1.3)
肝胆道系障害	0	2(2.1)	3(2.0)	1(1.3)
アルコール性肝疾患	0	0	1(0.7)	0
胆石症	0	0	0	1(1.3)
脂肪肝	0	2(2.1)	2(1.3)	1(1.3)
肝腫大	0	0	1(0.7)	0
免疫系障害	0	1(1.1)	1(0.7)	0

器官別大分類	被験者数（%）			
	5 mg 群	25 mg 群	100 mg 群	200 mg 群
基本語	N = 13	N = 94	N = 153	N = 79
薬物過敏症	0	0	1(0.7)	0
季節性アレルギー	0	1(1.1)	0	0
感染症および寄生虫症	5(38.5)	39(41.5)	68(44.4)	33(41.8)
急性扁桃炎	1(7.7)	1(1.1)	0	0
虫垂炎	0	0	1(0.7)	0
気管支炎	1(7.7)	0	3(2.0)	2(2.5)
癰	0	0	1(0.7)	1(1.3)
蜂巣炎	0	1(1.1)	1(0.7)	1(1.3)
クラミジア感染	0	0	1(0.7)	0
膀胱炎	0	2(2.1)	2(1.3)	1(1.3)
憩室炎	1(7.7)	0	0	0
耳感染	1(7.7)	0	0	0
喉頭蓋炎	0	0	1(0.7)	0
眼感染	0	0	1(0.7)	0
毛包炎	1(7.7)	0	1(0.7)	1(1.3)
真菌感染	0	0	1(0.7)	0
せつ	0	1(1.1)	1(0.7)	0
胃腸炎	1(7.7)	5(5.3)	4(2.6)	5(6.3)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1(1.3)
単純ヘルペス	0	1(1.1)	0	1(1.3)
ヘルペスウイルス感染	0	1(1.1)	0	0
麦粒腫	0	2(2.1)	0	1(1.3)
咬傷感染	0	0	0	1(1.3)
インフルエンザ	0	2(2.1)	3(2.0)	1(1.3)
下気道感染	0	1(1.1)	0	0
リンパ管炎	0	1(1.1)	0	0
伝染性軟属腫	0	0	1(0.7)	0
鼻咽頭炎	3(23.1)	24(25.5)	34(22.2)	13(16.5)
爪真菌症	0	0	1(0.7)	0
口腔ヘルペス	0	0	2(1.3)	1(1.3)
外耳炎	0	1(1.1)	1(0.7)	0
中耳炎	0	0	1(0.7)	0
爪囲炎	0	0	1(0.7)	0
パルボウイルス感染	0	0	1(0.7)	0
歯周炎	0	0	1(0.7)	0
咽頭炎	0	0	2(1.3)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	2(1.3)	0
肺炎	0	0	1(0.7)	0
歯髄炎	0	1(1.1)	0	0
鼻炎	1(7.7)	0	2(1.3)	3(3.8)

器官別大分類	被験者数（%）			
	5 mg 群	25 mg 群	100 mg 群	200 mg 群
基本語	N = 13	N = 94	N = 153	N = 79
副鼻腔炎	0	2(2.1)	7(4.6)	0
皮下組織膿瘍	0	0	1(0.7)	0
足部白癬	0	0	0	1(1.3)
癜風	0	1(1.1)	0	0
扁桃炎	0	0	2(1.3)	0
歯感染	0	0	0	2(2.5)
上気道感染	0	3(3.2)	6(3.9)	4(5.1)
尿道炎	0	0	1(0.7)	0
尿路感染	0	0	2(1.3)	1(1.3)
ウイルス感染	0	0	3(2.0)	1(1.3)
エルシニア感染	0	0	1(0.7)	0
傷害，中毒および処置合併症	1(7.7)	8(8.5)	13(8.5)	9(11.4)
節足動物刺傷	0	0	0	1(1.3)
背部損傷	0	0	0	1(1.3)
凍瘡	0	0	1(0.7)	0
挫傷	1(7.7)	1(1.1)	1(0.7)	2(2.5)
上顆炎	0	0	1(0.7)	1(1.3)
擦過傷	0	1(1.1)	0	0
転倒	0	0	1(0.7)	1(1.3)
足骨折	0	0	1(0.7)	0
頭部損傷	0	0	1(0.7)	0
熱中症	0	0	1(0.7)	0
創部炎症	0	1(1.1)	0	0
損傷	1(7.7)	0	0	0
関節損傷	0	0	0	1(1.3)
裂傷	0	1(1.1)	3(2.0)	0
靭帯捻挫	0	2(2.1)	0	0
四肢損傷	0	1(1.1)	0	0
下肢骨折	0	0	0	1(1.3)
肉離れ	0	0	2(1.3)	0
処置による疼痛	0	0	0	1(1.3)
交通事故	0	0	1(0.7)	0
骨格損傷	0	0	1(0.7)	0
皮膚損傷	0	1(1.1)	0	0
軟部組織損傷	0	1(1.1)	0	0
腱断裂	0	0	1(0.7)	0
熱傷	0	0	1(0.7)	1(1.3)
創傷	0	0	1(0.7)	0
臨床検査	1(7.7)	4(4.3)	10(6.5)	3(3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2(2.1)	3(2.0)	1(1.3)

器官別大分類	被験者数（%）			
	5 mg 群	25 mg 群	100 mg 群	200 mg 群
基本語	N = 13	N = 94	N = 153	N = 79
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2(2.1)	2(1.3)	0
血中ビリルビン増加	0	0	2(1.3)	0
血中クレアチニン増加	0	1(1.1)	0	0
収縮期血圧上昇	1(7.7)	0	0	0
血中尿素増加	0	1(1.1)	0	0
尿中血陽性	0	0	1(0.7)	0
C-反応性蛋白増加	0	2(2.1)	1(0.7)	0
心電図ＰＲ短縮	0	0	1(0.7)	0
心電図 QT 間隔異常	0	0	1(0.7)	0
心電図 ST 部分上昇	0	0	1(0.7)	1(1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2(2.1)	3(2.0)	1(1.3)
代謝および栄養障害	1(7.7)	3(3.2)	7(4.6)	3(3.8)
食欲減退	0	0	0	1(1.3)
糖尿病	0	1(1.1)	1(0.7)	0
痛風	0	1(1.1)	1(0.7)	0
高コレステロール血症	1(7.7)	1(1.1)	0	0
高血糖	0	0	1(0.7)	0
高脂血症	0	0	1(0.7)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1(0.7)	0
高尿酸血症	0	0	2(1.3)	0
低カリウム血症	0	0	1(0.7)	0
2 型糖尿病	0	0	0	1(1.3)
ビタミン D 欠乏	0	0	1(0.7)	1(1.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	16(17.0)	25(16.3)	13(16.5)
関節痛	0	4(4.3)	4(2.6)	2(2.5)
反応性関節炎	0	0	1(0.7)	0
背部痛	0	4(4.3)	8(5.2)	4(5.1)
滑液包炎	0	0	2(1.3)	1(1.3)
関節硬直	0	1(1.1)	0	0
関節腫脹	0	1(1.1)	0	0
筋痙縮	0	1(1.1)	0	1(1.3)
筋緊張	0	0	1(0.7)	0
筋力低下	0	0	0	1(1.3)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1(1.3)
筋骨格痛	0	1(1.1)	1(0.7)	0
筋肉痛	0	0	2(1.3)	1(1.3)
頚部痛	0	0	1(0.7)	0
変形性関節症	0	1(1.1)	0	0
骨壊死	0	1(1.1)	0	0

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 N = 13	 25 mg 群 N = 94	 100 mg 群 N = 153	 200 mg 群 N = 79
四肢痛	0	1(1.1)	1(0.7)	2(2.5)
顎痛	0	0	1(0.7)	0
関節周囲炎	0	1(1.1)	1(0.7)	0
乾癬性関節症	0	2(2.1)	2(1.3)	1(1.3)
変形性脊椎症	0	1(1.1)	0	0
腱炎	0	0	0	1(1.3)
腱鞘炎	0	0	1(0.7)	0
弾発指	0	1(1.1)	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	2(2.1)	9(5.9)	2(2.5)
肛門性器疣贅	0	0	1(0.7)	0
基底細胞癌	0	1(1.1)	1(0.7)	1(1.3)
脂肪腫	0	0	1(0.7)	0
悪性黒色腫	0	1(1.1)	0	0
表皮内悪性黒色腫	0	0	1(0.7)	0
メラノサイト性母斑	0	0	1(0.7)	0
直腸癌	0	0	1(0.7)	0
皮膚乳頭腫	0	0	3(2.0)	1(1.3)
神経系障害	0	6(6.4)	22(14.4)	5(6.3)
平衡障害	0	0	1(0.7)	0
手根管症候群	0	0	2(1.3)	0
浮動性めまい	0	1(1.1)	4(2.6)	1(1.3)
頭痛	0	3(3.2)	13(8.5)	3(3.8)
感覚鈍麻	0	1(1.1)	1(0.7)	0
虚血性脳卒中	0	1(1.1)	0	0
運動ニューロン疾患	0	0	0	1(1.3)
起立不耐性	0	0	0	1(1.3)
錯感覚	0	0	1(0.7)	0
坐骨神経痛	0	1(1.1)	1(0.7)	0
傾眠	0	0	1(0.7)	0
妊娠，産褥および周産期の状態	0	1(1.1)	0	1(1.3)
妊娠	0	1(1.1)	0	1(1.3)
精神障害	1(7.7)	4(4.3)	1(0.7)	2(2.5)
不安	0	1(1.1)	1(0.7)	0
うつ病	0	1(1.1)	0	2(2.5)
睡眠障害	1(7.7)	0	0	0
ストレス	0	2(2.1)	0	0
腎および尿路障害	0	0	3(2.0)	0
糖尿	0	0	1(0.7)	0
血尿	0	0	1(0.7)	0

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 N = 13	 25 mg 群 N = 94	 100 mg 群 N = 153	 200 mg 群 N = 79
腎結石症	0	0	1(0.7)	0
生殖系および乳房障害	0	1(1.1)	2(1.3)	2(2.5)
良性前立腺肥大症	0	1(1.1)	1(0.7)	0
不規則月経	0	0	1(0.7)	0
精巣痛	0	0	0	1(1.3)
腟病変	0	0	0	1(1.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	6(6.4)	15(9.8)	4(5.1)
喘息	0	1(1.1)	0	1(1.3)
咳嗽	0	2(2.1)	5(3.3)	0
発声障害	0	0	1(0.7)	0
呼吸困難	0	0	2(1.3)	0
鼻出血	0	0	1(0.7)	0
喉頭刺激感	0	0	1(0.7)	0
口腔咽頭痛	0	2(2.1)	4(2.6)	2(2.5)
アレルギー性鼻炎	0	0	2(1.3)	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	1(1.3)
上気道咳症候群	0	1(1.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	6(6.4)	11(7.2)	10(12.7)
ざ瘡	0	0	0	1(1.3)
嚢胞性ざ瘡	0	0	1(0.7)	0
日光性角化症	0	0	1(0.7)	0
血管浮腫	0	0	1(0.7)	0
皮膚嚢腫	0	1(1.1)	0	1(1.3)
皮膚炎	0	0	0	1(1.3)
接触性皮膚炎	0	1(1.1)	1(0.7)	0
発汗障害	0	0	1(0.7)	0
紅斑	0	0	0	1(1.3)
汗腺炎	0	1(1.1)	0	0
嵌入爪	0	0	1(0.7)	0
間擦疹	0	0	0	2(2.5)
寝汗	0	0	1(0.7)	0
光線過敏性反応	0	0	0	1(1.3)
そう痒症	0	1(1.1)	2(1.3)	3(3.8)
乾癬	0	1(1.1)	0	0
発疹	0	0	1(0.7)	0
酒さ	0	0	1(0.7)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	2(2.5)
蕁麻疹	0	1(1.1)	2(1.3)	0
外科および内科処置	0	0	1(0.7)	0
抜歯	0	0	1(0.7)	0

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 N = 13	 25 mg 群 N = 94	 100 mg 群 N = 153	 200 mg 群 N = 79
血管障害	0	5(5.3)	7(4.6)	7(8.9)
動脈硬化症	0	1(1.1)	0	0
血腫	0	1(1.1)	0	1(1.3)
ほてり	0	0	1(0.7)	0
高血圧	0	2(2.1)	3(2.0)	3(3.8)
低血圧	0	0	1(0.7)	1(1.3)
リンパ浮腫	0	0	0	2(2.5)
静脈炎	0	0	1(0.7)	0
血栓性静脈炎	0	1(1.1)	0	0
静脈閉塞	0	0	0	1(1.3)
四肢静脈血栓症	0	0	1(0.7)	0

MedDRA 15.1
[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.3.1.1]

表 2.7.6.6-33　全有害事象の要約（Part 3, Completer Population）

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 N = 10	 25 mg 群 N = 86	 100 mg 群 N = 126	 200 mg 群 N = 67
有害事象が報告された被験者	3 (30.0)	32 (37.2)	53 (42.1)	28 (41.8)
心臓障害	0	0	1 (0.8)	0
頻脈	0	0	1 (0.8)	0
耳および迷路障害	0	1 (1.2)	0	0
回転性めまい	0	1 (1.2)	0	0
眼障害	0	0	3 (2.4)	0
霰粒腫	0	0	1 (0.8)	0
眼乾燥	0	0	1 (0.8)	0
涙道の炎症	0	0	1 (0.8)	0
胃腸障害	1 (10.0)	2 (2.3)	7 (5.6)	4 (6.0)
下腹部痛	0	1 (1.2)	0	0
上腹部痛	1 (10.0)	0	0	0
口唇炎	0	0	1 (0.8)	0
齲歯	0	0	0	1 (1.5)
下痢	0	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (1.5)
口内乾燥	0	0	0	1 (1.5)
小腸炎	0	0	1 (0.8)	0
胃炎	0	0	1 (0.8)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.8)	0
痔核	0	0	0	1 (1.5)
歯痛	0	0	2 (1.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (2.3)	2 (1.6)	0
疲労	0	1 (1.2)	1 (0.8)	0
ヘルニア	0	1 (1.2)	0	0
発熱	0	0	1 (0.8)	0
免疫系障害	0	0	2 (1.6)	1 (1.5)
薬物過敏症	0	0	1 (0.8)	0
季節性アレルギー	0	0	1 (0.8)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	0	22 (25.6)	25 (19.8)	18 (26.9)
四肢膿瘍	0	0	1 (0.8)	0
カンジダ性亀頭炎	0	0	1 (0.8)	0
気管支炎	0	2 (2.3)	0	2 (3.0)
膀胱炎	0	1 (1.2)	0	0
耳感染	0	1 (1.2)	0	0
毛包炎	0	0	0	2 (3.0)
せつ	0	1 (1.2)	0	0
胃腸炎	0	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (1.5)
陰部ヘルペス	0	0	1 (0.8)	0
歯肉炎	0	1 (1.2)	0	0

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 N = 10	 25 mg 群 N = 86	 100 mg 群 N = 126	 200 mg 群 N = 67
単純ヘルペス	0	1 (1.2)	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	1 (1.2)	0	0
帯状疱疹	0	1 (1.2)	0	0
インフルエンザ	0	1 (1.2)	0	0
喉頭炎	0	1 (1.2)	0	0
鼻咽頭炎	0	6 (7.0)	12 (9.5)	5 (7.5)
口腔真菌感染	0	0	1 (0.8)	0
咽頭炎	0	0	1 (0.8)	0
肺炎	0	0	1 (0.8)	1 (1.5)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (0.8)	0
ウイルス感染後疲労症候群	0	1 (1.2)	0	0
気道感染	0	0	1 (0.8)	0
鼻炎	0	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (3.0)
副鼻腔炎	0	2 (2.3)	0	1 (1.5)
軟部組織感染	0	0	0	1 (1.5)
足部白癬	0	0	0	1 (1.5)
癜風	0	0	1 (0.8)	0
歯膿瘍	0	0	0	1 (1.5)
歯感染	0	1 (1.2)	1 (0.8)	0
上気道感染	0	2 (2.3)	3 (2.4)	3 (4.5)
尿路感染	0	0	1 (0.8)	0
傷害，中毒および処置合併症	0	2 (2.3)	3 (2.4)	0
挫傷	0	0	1 (0.8)	0
上顆炎	0	0	1 (0.8)	0
四肢損傷	0	1 (1.2)	0	0
外傷後頚部症候群	0	0	1 (0.8)	0
歯牙破折	0	1 (1.2)	0	0
臨床検査	0	4 (4.7)	6 (4.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.8)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.8)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (1.2)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (1.2)	0	0
C-反応性蛋白増加	0	0	2 (1.6)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.2)	1 (0.8)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (1.2)	0	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.8)	0
皮膚ツルゴール低下	0	1 (1.2)	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (1.2)	2 (1.6)	1 (1.5)
糖尿病	0	0	1 (0.8)	1 (1.5)

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 N = 10	 25 mg 群 N = 86	 100 mg 群 N = 126	 200 mg 群 N = 67
高血糖	0	0	1 (0.8)	0
ビタミン A 欠乏	0	1 (1.2)	0	0
ビタミン D 欠乏	0	1 (1.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	6 (7.0)	14 (11.1)	4 (6.0)
関節痛	0	1 (1.2)	3 (2.4)	1 (1.5)
関節障害	0	0	1 (0.8)	0
背部痛	1 (10.0)	3 (3.5)	5 (4.0)	1 (1.5)
滑液包炎	0	1 (1.2)	0	0
関節滲出液	0	0	0	1 (1.5)
筋緊張	0	1 (1.2)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.8)	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.8)	0
筋肉痛	0	1 (1.2)	0	0
四肢痛	0	0	0	2 (3.0)
乾癬性関節症	0	0	0	1 (1.5)
腱痛	0	0	1 (0.8)	0
腱炎	0	0	2 (1.6)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	2 (2.3)	1 (0.8)	1 (1.5)
基底細胞癌	0	0	1 (0.8)	0
線維腫	0	1 (1.2)	0	0
良性若年性黒色腫	0	1 (1.2)	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	1 (1.5)
神経系障害	0	3 (3.5)	9 (7.1)	2 (3.0)
灼熱感	0	0	0	1 (1.5)
頭痛	0	1 (1.2)	6 (4.8)	2 (3.0)
片頭痛	0	0	2 (1.6)	0
坐骨神経痛	0	1 (1.2)	0	0
胸郭出口症候群	0	1 (1.2)	0	0
血栓性脳梗塞	0	0	1 (0.8)	0
腎および尿路障害	0	0	2 (1.6)	0
血尿	0	0	1 (0.8)	0
腎結石症	0	0	1 (0.8)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.2)	0	0
外陰部出血	0	1 (1.2)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (10.0)	2 (2.3)	3 (2.4)	4 (6.0)
喘息	0	0	1 (0.8)	1 (1.5)
咳嗽	0	1 (1.2)	1 (0.8)	0
呼吸困難	1 (10.0)	0	0	0
鼻茸	0	0	0	1 (1.5)

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 N = 10	 25 mg 群 N = 86	 100 mg 群 N = 126	 200 mg 群 N = 67
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.8)	1 (1.5)
上気道咳症候群	0	0	0	1 (1.5)
喘鳴	0	1 (1.2)	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.2)	4 (3.2)	5 (7.5)
皮膚炎	0	0	0	1 (1.5)
発汗障害	0	0	0	2 (3.0)
湿疹	0	0	1 (0.8)	0
紅斑	0	1 (1.2)	0	0
多形日光疹	0	0	1 (0.8)	0
そう痒症	0	0	1 (0.8)	1 (1.5)
酒さ	0	0	0	1 (1.5)
サンバーン	0	0	1 (0.8)	0
外科および内科処置	0	0	1 (0.8)	0
抜歯	0	0	1 (0.8)	0
血管障害	0	1 (1.2)	0	1 (1.5)
動脈硬化症	0	1 (1.2)	0	0
低血圧	0	0	0	1 (1.5)

MedDRA 15.1
[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.3.1.1]

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）

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 N = 42	 25 mg 群 N = 91	 100 mg 群 N = 89	 200 mg 群 N = 86	 プラセボ群 N = 45
有害事象が報告された被験者	13 (31.0)	24 (26.4)	22 (24.7)	17 (19.8)	10 (22.2)
血液およびリンパ系障害	1 (2.4)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.2)	0
白血球増加症	0	0	1 (1.1)	0	0
リンパ節症	1 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0
耳および迷路障害	1 (2.4)	0	0	0	0
回転性めまい	1 (2.4)	0	0	0	0
眼障害	0	0	1 (1.1)	0	0
調節障害	0	0	1 (1.1)	0	0
胃腸障害	0	5 (5.5)	5 (5.6)	3 (3.5)	0
腹痛	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0
下痢	0	0	4 (4.5)	1 (1.2)	0
口内乾燥	0	1 (1.1)	0	0	0
消化不良	0	0	1 (1.1)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (1.1)	0	0
悪心	0	3 (3.3)	1 (1.1)	0	0
歯痛	0	1 (1.1)	0	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (1.2)	0

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 N = 42	 25 mg 群 N = 91	 100 mg 群 N = 89	 200 mg 群 N = 86	 プラセボ群 N = 45
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.8)	3 (3.3)	5 (5.6)	2 (2.3)	1 (2.2)
無力症	1 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
悪寒	0	1 (1.1)	0	0	0
疲労	0	0	2 (2.2)	0	1 (2.2)
注射部位血腫	1 (2.4)	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	1 (1.2)	0
末梢性浮腫	0	0	0	1 (1.2)	0
発熱	0	1 (1.1)	2 (2.2)	0	0
感染症および寄生虫症	10 (23.8)	9 (9.9)	6 (6.7)	8 (9.3)	3 (6.7)
細菌性関節炎	0	1 (1.1)	0	0	0
気管支炎	1 (2.4)	1 (1.1)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (1.2)	0
耳感染	0	1 (1.1)	0	0	0
膿痂疹性湿疹	0	1 (1.1)	0	0	0
毛包炎	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0
せつ	0	0	0	0	1 (2.2)
胃腸炎	1 (2.4)	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (1.2)	0
麦粒腫	0	1 (1.1)	0	0	0
インフルエンザ	1 (2.4)	0	1 (1.1)	0	0
鼻咽頭炎	2 (4.8)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (4.7)	2 (4.4)
肺炎	1 (2.4)	0	0	0	0
歯髄炎	1 (2.4)	0	0	0	0
鼻炎	1 (2.4)	0	1 (1.1)	0	0
副鼻腔炎	0	1 (1.1)	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0
扁桃炎	0	0	1 (1.1)	0	0
上気道感染	2 (4.8)	0	0	1 (1.2)	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (1.1)	0	0	0
臨床検査	1 (2.4)	1 (1.1)	3 (3.4)	1 (1.2)	2 (4.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (1.1)	0	0
尿中血陽性	0	0	1 (1.1)	0	0
C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	1 (2.2)
好酸球数増加	0	0	0	1 (1.2)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (2.2)
好中球数増加	0	0	1 (1.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.8)	3 (3.3)	0	3 (3.5)	2 (4.4)
関節痛	1 (2.4)	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0
筋痙縮	0	0	0	0	1 (2.2)
筋骨格痛	1 (2.4)	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 N = 42	 25 mg 群 N = 91	 100 mg 群 N = 89	 200 mg 群 N = 86	 プラセボ群 N = 45
筋肉痛	0	0	0	1 (1.2)	0
頚部痛	1 (2.4)	0	0	0	0
四肢痛	1 (2.4)	0	0	0	0
乾癬性関節症	0	0	0	0	1 (2.2)
良性，悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (1.1)	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (1.1)	0	0	0
神経系障害	1 (2.4)	3 (3.3)	3 (3.4)	0	1 (2.2)
頭痛	1 (2.4)	3 (3.3)	2 (2.2)	0	0
意識消失	0	0	1 (1.1)	0	0
傾眠	0	0	1 (1.1)	0	1 (2.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.4)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (2.2)
喘息	0	1 (1.1)	0	0	0
咳嗽	1 (2.4)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.4)	3 (3.3)	3 (3.4)	3 (3.5)	2 (4.4)
ざ瘡	0	0	1 (1.1)	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (1.1)	0	0
湿疹	0	1 (1.1)	0	0	0
多汗症	1 (2.4)	0	0	0	0
丘疹	0	0	0	1 (1.2)	0
色素沈着障害	0	0	0	0	1 (2.2)
そう痒症	0	2 (2.2)	0	2 (2.3)	1 (2.2)
発疹	0	0	1 (1.1)	0	0
血管障害	0	0	0	1 (1.2)	1 (2.2)
ほてり	0	0	0	0	1 (2.2)
リンパ浮腫	0	0	0	1 (1.2)	0

MedDRA 15.1
[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.3.1.5]

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）

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 N = 13	 25 mg 群 N = 94	 100 mg 群 N = 153	 200 mg 群 N = 79
有害事象が報告された被験者	1 (7.7)	23 (24.5)	32 (20.9)	19 (24.1)
心臓障害	0	0	0	1 (1.3)
徐脈	0	0	0	1 (1.3)
眼障害	0	0	2 (1.3)	0
結膜炎	0	0	2 (1.3)	0
胃腸障害	0	1 (1.1)	0	0
上腹部痛	0	1 (1.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (3.2)	4 (2.6)	1 (1.3)
無力症	0	0	1 (0.7)	0
疲労	0	2 (2.1)	1 (0.7)	0
注射部位血腫	0	1 (1.1)	1 (0.7)	1 (1.3)
注射部位反応	0	0	1 (0.7)	0
発熱	0	0	1 (0.7)	0
肝胆道系障害	0	1 (1.1)	0	0
脂肪肝	0	1 (1.1)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (7.7)	15 (16.0)	23 (15.0)	14 (17.7)
急性扁桃炎	0	1 (1.1)	0	0
気管支炎	0	0	1 (0.7)	2 (2.5)
癰	0	0	0	1 (1.3)
蜂巣炎	0	1 (1.1)	0	1 (1.3)
膀胱炎	0	1 (1.1)	1 (0.7)	0
喉頭蓋炎	0	0	1 (0.7)	0
毛包炎	0	0	0	1 (1.3)
真菌感染	0	0	1 (0.7)	0
胃腸炎	0	0	1 (0.7)	1 (1.3)
咬傷感染	0	0	0	1 (1.3)
インフルエンザ	0	1 (1.1)	1 (0.7)	0
下気道感染	0	1 (1.1)	0	0
伝染性軟属腫	0	0	1 (0.7)	0
鼻咽頭炎	1 (7.7)	8 (8.5)	9 (5.9)	3 (3.8)
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (1.3)
外耳炎	0	1 (1.1)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.7)	0
肺炎	0	0	1 (0.7)	0
鼻炎	0	0	0	1 (1.3)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.7)	0
扁桃炎	0	0	2 (1.3)	0
歯感染	0	0	0	1 (1.3)
上気道感染	0	2 (2.1)	3 (2.0)	2 (2.5)

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 N = 13	 25 mg 群 N = 94	 100 mg 群 N = 153	 200 mg 群 N = 79
尿路感染	0	0	1 (0.7)	1 (1.3)
ウイルス感染	0	0	1 (0.7)	1 (1.3)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	1 (0.7)	1 (1.3)
上顆炎	0	0	0	1 (1.3)
肉離れ	0	0	1 (0.7)	0
臨床検査	0	1 (1.1)	5 (3.3)	2 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	1 (0.7)	1 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	2 (1.3)	0
尿中血陽性	0	0	1 (0.7)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	1 (0.7)	1 (1.3)
代謝および栄養障害	0	0	2 (1.3)	1 (1.3)
食欲減退	0	0	0	1 (1.3)
高脂血症	0	0	1 (0.7)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.7)	0
高尿酸血症	0	0	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.1)	2 (1.3)	1 (1.3)
背部痛	0	0	1 (0.7)	0
筋痙縮	0	0	0	1 (1.3)
四肢痛	0	1 (1.1)	1 (0.7)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	2 (2.1)	1 (0.7)	0
基底細胞癌	0	1 (1.1)	0	0
悪性黒色腫	0	1 (1.1)	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.7)	0
神経系障害	0	2 (2.1)	3 (2.0)	2 (2.5)
平衡障害	0	0	1 (0.7)	0
浮動性めまい	0	1 (1.1)	0	1 (1.3)
頭痛	0	0	1 (0.7)	1 (1.3)
虚血性脳卒中	0	1 (1.1)	0	0
傾眠	0	0	1 (0.7)	0
精神障害	0	0	0	1 (1.3)
うつ病	0	0	0	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (1.3)
精巣痛	0	0	0	1 (1.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (2.1)	2 (1.3)	0
咳嗽	0	2 (2.1)	0	0
呼吸困難	0	0	1 (0.7)	0

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 N = 13	 25 mg 群 N = 94	 100 mg 群 N = 153	 200 mg 群 N = 79
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.1)	0	4 (5.1)
紅斑	0	0	0	1 (1.3)
間擦疹	0	0	0	1 (1.3)
光線過敏性反応	0	0	0	1 (1.3)
そう痒症	0	1 (1.1)	0	1 (1.3)
血管障害	0	2 (2.1)	1 (0.7)	0
動脈硬化症	0	1 (1.1)	0	0
高血圧	0	1 (1.1)	0	0
四肢静脈血栓症	0	0	1 (0.7)	0

MedDRA 15.1
[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.3.1.5]

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）

器官別大分類 基本語	被験者数（%） 5 mg 群 n = 10	 25 mg 群 N = 86	 100 mg 群 N = 126	 200 mg 群 N = 67
有害事象が報告された被験者	0	4 (4.7)	9 (7.1)	3 (4.5)
感染症および寄生虫症	0	2 (2.3)	8 (6.3)	3 (4.5)
四肢膿瘍	0	0	1 (0.8)	0
気管支炎	0	0	0	1 (1.5)
陰部ヘルペス	0	0	1 (0.8)	0
帯状疱疹	0	1 (1.2)	0	0
鼻咽頭炎	0	0	2 (1.6)	1 (1.5)
咽頭炎	0	0	1 (0.8)	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (0.8)	0
気道感染	0	0	1 (0.8)	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (1.5)
上気道感染	0	1 (1.2)	1 (0.8)	0
臨床検査	0	0	1 (0.8)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.8)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (1.2)	0	0
咳嗽	0	1 (1.2)	0	0
血管障害	0	1 (1.2)	0	0
動脈硬化症	0	1 (1.2)	0	0

MedDRA 15.1
[Source: 5.3.5.1: p003: Section 14.3.1.5]

Part 1 では 64.9%（353 例中 229 例）の被験者で，有害事象が少なくとも 1 回報告された。これらの被験者のうち 24.4%（353 例中 86 例）では，治験薬との因果関係が，「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された。有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の全体の発現割合は，全投与群でほぼ同等であった。チルドラキズマブ群で最も頻繁に認められた有害事象（発現割合：≥10%）は，鼻咽頭炎であった。鼻咽頭炎の発現割合は以下のとおりであっ

た：5 mg 群：16.7%，25 mg 群：13.2%，100 mg 群：14.6%，200 mg 群：12.8%。プラセボ群は 20.0%であった。「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は各投与群でおおむね同等であり，5 mg：45.2%，25 mg：27.5%，100 mg：33.7%，200 mg：30.2%，プラセボ：33.3%であった。いずれかのチルドラキズマブ投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎，気管支炎，咳嗽，下痢及び頭痛であった。高血圧を除いて，用量依存的に発現した有害事象はなかった。高血圧の発現割合は，以下のとおりであった：5 mg 群：0%，25 mg 群：2.2%，100 mg 群：3.4%，200 mg 群：4.7%，プラセボ：0%。

Part 2 では 66.1%（339 例中 224 例）の被験者で有害事象が 1 回以上観察され，22.1%（339 例中 75 例）の被験者で，治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象が認められた。有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，チルドラキズマブ 5 mg で比較的低かったが，25，100，200 mg では同程度であった。Part 1 で観察されたように，チルドラキズマブ群で最も頻繁に観察された有害事象（発現割合≧10%）は，鼻咽頭炎であった。各投与群の鼻咽頭炎の発現割合は以下のとおりであった：5 mg 群：23.1%，25 mg 群：25.5%，100 mg 群：22.2%，200 mg 群：16.5%。「感染症および寄生虫症」に分類された有害事象の発現割合は，各投与群でおおむね同等であり，5 mg 群：38.5%，25 mg 群：41.5%，100 mg 群：44.4%，200 mg 群：41.8%であった。チルドラキズマブ 25，100 又は 200 mg 群で発現割合が 5%以上であった有害事象，又は 5 mg 群で 2 例以上で発現した有害事象（n = 13）は，鼻咽頭炎，背部痛，胃腸炎，上気道感染及び頭痛であった。全体的に，有害事象の発現割合で用量依存性は認められなかった。上気道感染及びそう痒症の発現割合は低いが（< 5.1%），用量増加に伴って増加した。

有害事象の発現割合は Part 1 及び Part 2 に比較して Part 3 では低かった。有害事象（発現割合：≥ 5%）は，鼻咽頭炎のみであった。また，Part 3 で 5 mg 群（n = 10）で 2 例以上に発現した有害事象は認められず，Part 3 で 25，100，200 mg 群で 3 例以上（n = 67～126）に発現した有害事象は，口腔真菌感染，関節痛，背部痛，頭痛及び上気道感染であった。

2.7.6.6.6.2.3　死亡

本治験の Part 1 では 1 例に死亡が認められた。

被験者[redacted]は 6[redacted]歳の男性で，Part 1 で 100 mg 群に割り付けられた。被験者は盲検下で治験薬（チルドラキズマブ 100 mg）の投与を 20[redacted]年 3 月 29 日に開始した。 同年* 5 月，被験者は予定された来院日に治験実施医療機関を訪問せず，また被験者は電話にも応答しなかったため，この状況がかかりつけの主治医に連絡された。主治医は警察に連絡し， 同年* 5 月 13 日に警察から被験者が自宅で死亡していたとの報告を受けた。被験者の既往歴には動脈性高血圧が含まれており，スクリーニング時の併用薬剤は，1 日 2 回のカプトプリル 25 mg であった。剖検が実施され，死亡原因は同定されなかったが，血液からはアルコールが検出された（2.75%）。本事象は死亡原因不明と判定された。治験責任（分担）医師は治験薬とは関連なしと評価した[表 2.7.6.6-37]。

2.7.6.6.6.2.4　重篤な有害事象

Part 1 では合計で 5 件の重篤な有害事象（SAE）が 4 例で報告された：チルドラキズマブ 25 mg：1 例，100 mg：1 例，200 mg：2 例[表 2.7.6.6-37]。細菌性関節炎，死亡，卵巣嚢胞，リンパ浮腫（2 件の事象が 1 例で報告された）が SAE として報告された。これらの 5 件の SAE のうち，3 件（細菌性関節炎：25 mg，2 件のリンパ浮腫：200 mg）については，治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係ありと判断された。その他の 2 つの事象（死亡：100 mg，卵巣嚢胞：200 mg）については，治験責任（分担）医師は治験薬との因果関係なしと判断した。

- 被験者[redacted]は 4[redacted]歳の男性で，Part 1 で 25 mg に無作為化された。被験者の既往歴には，前十字靭帯損傷が記載されていた。被験者は盲検下で治験薬の投与を 20[redacted]年 3 月 21 日に開始した。治験責任（分担）医師は，左膝関節の蓄膿，左膝関節の関節半月板症及び左膝関節の軟骨軟化症を報告した。いずれも 同年* 5 月 11 日に発現した。被験者は同日中に左膝の関節鏡手術を受けた。滑膜組織の生検から，関節症性乾癬が示された。被験者は，左膝位の蓄

* 新薬承認情報提供時に置き換え

膿のために，同年* 5 月 18 日に入院した。左膝関節の関節鏡検査より，半月板症及び軟骨軟化症が認められた。完全に近い滑膜切除が実施され，被験者は同年* 5 月 24 日に退院した。被験者は，同年* 6 月 1 日に再入院した。これは左膝関節の持続性蓄膿のためである。同日，左膝関節に対して関節鏡で滑膜全切除を実施した。同年* 6 月 3 日に左膝関節に対して関節鏡術を再度実施し，ドレナージ及び生検を実施した。被験者は同年* 6 月 9 日に退院した。治験責任（分担）医師は，左膝関節の蓄膿が治験薬と因果関係ありと判断した。一方，左膝関節の関節半月板症及び左膝関節の軟骨軟化症は，治験薬とおそらく関連なしとした。重篤な有害事象の照合時に，本事象の基本語のコーディングは，「蓄膿」から「細菌性関節炎」に変更することになった。

- 被験者[redacted]（100 mg 群）で報告された死亡は，2.7.6.6.6.2.3 項に詳細を記載した。
- 被験者[redacted]，4[redacted] 歳の女性は Part 1 にてチルドラキズマブ 200 mg 群に割り付けられた。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年 3 月 18 日に開始した。同年* 5 月 11 日に，被験者は下腹部痛を呈し，同年* 5 月 14 日に悪心，下痢及び腹部弛緩のため緊急治療部門に来院した（虫垂炎の症状は伴っていない）。診断は右卵巣嚢胞に起因した下腹部痛とされた（3 つの嚢胞）。被験者は内視鏡（腹腔鏡）で右卵巣嚢胞除去術を受け，腸管との癒着を除去した。被験者は同年* 5 月 24 日に回復した。治験責任（分担）医師は，右卵巣嚢胞（3 つの嚢胞）に起因した下腹部痛 は治験薬との因果関係なしと判断した。本事象の用語は，「卵巣嚢胞」に変更された。
- 被験者[redacted]，4[redacted] 歳の男性で，Part 1 のチルドラキズマブ 200 mg 群に割り付けられた。被験者には以下の既往歴がある：20[redacted] 年からの中等症から重症の尋常性乾癬，20[redacted] 年に静脈怒張の手術，20[redacted] 年からの骨粗鬆症。併用薬剤は以下のとおり：アレンドロン酸 70 mg，週 1 回の経口投与（20[redacted] 年[redacted] 月から）；ビタミン D 1000 IU，1 日 1 回経口投与（20[redacted] 年[redacted] 月から）（骨粗鬆症の治療目的）；ジメチンデン 4 mg，経口，必要に応じて（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から）（そう痒症の治療目的）。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開始した。被験者は，同年* 3 月 27 日に両足の腫脹を呈し，診断目的で同年* 3 月 31 日に入院し，ECG，臨床検査，並びに左下肢及び胸部の X 線検査を受けた。同年* 4 月 1 日に再び左下肢及び胸部の X 線検査，臨床検査，腹部の超音波検査，並びに左足の深部静脈系の検査を受けた。これらの検査では，病理学的な所見は得られなかった。検査では深部静脈血栓症の可能性が除外され，炎症の進行は認められなかった。被験者は同年* 4 月 1 日に退院した。同年*4 月 21 日に乾癬及びリンパ浮腫の治療のため再入院した。同日，カラーデュプレックス超音波造影法を実施したところ，リンパ浮腫，静脈怒張及び鼠径リンパ節の腫脹が観察された。本事象の用語は，両足の腫脹から「リンパ浮腫」に変更された。入院中，リンパ浮腫は弾性ストッキングを使用することで改善した。被験者は同年* 5 月 2 日に退院した。リンパ浮腫は同年* 8 月 16 日に寛解した。治験責任（分担）医師は，リンパ浮腫と治験薬との因果関係ありと判断した。

Part 2 では，合計で 18 件の SAE が 14 例で報告された：25 mg 群：5 例，100 mg 群：6 例，200 mg 群：3 例[表 2.7.6.6-37]。4 件の SAE は，治験責任（分担）医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断した（悪性黒色腫，虚血性脳卒中，喉頭蓋炎及び蜂巣炎）。その他の 14 件の SAE は，治験薬と因果関係なしと判断された。

- 被験者[redacted] は 2[redacted] 歳の女性で，Part 1 で 25 mg 群に割り付けられた。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年 3 月 30 日に開始した。併用薬剤，既往歴及び薬剤反応又はアレルギーは得られていない。被験者は本治験の Part 1 を完了し，Part 2 で 25 mg の投与を継続した。同年* 12 月 10 日に，被験者は活動性関節症性乾癬の悪化を呈し，翌年* 1 月 9 日に入院した。治験薬の投与は継続した。被験者の活動性関節症性乾癬は改善し，同年* 1 月 17 日に退院した。同年* 1 月に治験薬の投与を中止した。被験者は，プレドニゾロンとエタネルセプトの服用を開始した。治験責任（分担）医師は本事象と治験薬との因果関係なしと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

- 被験者[redacted]は2[redacted]歳の男性で，Part 1 で 100 mg 群に割り付けられた。被験者は盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年 1 月 18 日に開始した。被験者の既往歴には，背中の色素性病変があるが，除去済みであった。併用薬剤情報はない。被験者は，本治験の Part 1 を完了し，Part 2 では減量（25 mg）を開始した。 同年* 6 月 1 日に，被験者は背中のほくろのため皮膚科に来院した。生検を実施したところ，組織学的には，軽度の異型細胞を伴う複合母斑が認められた。そのため，切除することを勧められ 同年* 6 月 30 日に切除を実施したところ，厚さ 1.1 mm の悪性の黒色腫であることが示された。 同年* 7 月 22 日に再度切除を実施した。センチネルリンパ節を検査したところ，頸部左側及び右腋窩のリンパ節が陽性であった。 同年* 8 月 12 日に頸部左側及び右腋窩のリンパ節切除を実施した。これ以外の転移は認められなかった。 同年* 8 月 2 日，被験者は本治験における投薬を中止した。治験責任（分担）医師は，本事象は治験薬と因果関係ありと判断した。

- 被験者[redacted]は5[redacted]歳の男性で，被験者の既往歴としては，皮下脂肪浮腫及び心房中隔動脈瘤があった。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年 2 月 22 日に開始した。 同年* 7 月 8 日に被験者は左腕の感覚麻痺に気がつき，複像及び左側のバランス失調を呈し，同日中に入院した。頭頸部の CT 及び血管造影を実施したが，異常は観察されなかった。カラードップラー超音波検査では，血行動態に関連する狭窄を伴う高度の動脈硬化病変が観察された（頭蓋外の血管にて，明瞭な動脈硬化病変）。深部静脈血栓症の徴候はなかった。臨床症状は，脳幹梗塞を示し，これは動脈起源と推察された。アセチルサリチル酸による長期治療が推奨された。低比重リポタンパク値が上昇しているため，シンバスタチンが推奨された。ECG を実施し，脳梗塞の診断が確定された（虚血性脳卒中）。以下の臨床検査値が正常範囲外と報告された。

	正常範囲	2011/7/8	2011/7/9	2011/7/12
糖	55-110 mg/dl	122	102	ND
CRP	<0.6 mg/dL	1.77	ND	4.13
高比重リポタンパク	>35 g/dl	ND	25	ND
トリグリセリド	<180 mg/dl	ND	207	ND
白血球	4.5-11.0/nl	10.70	ND	12.49

被験者は，構音障害，左側半麻痺，水平複像，運動失調，及び左側の平行不良不完全フォヴィル症候群の臨床症状も呈していた。虚血性脳卒中と不完全フォヴィル症候群は改善し，被験者は 同年* 7 月 12 日に退院した。治験責任（分担）医師は，本事象は治験薬と因果関係ありと判断した。不完全フォヴィル症候群は，脳梗塞の臨床症状であったため，本用語は削除された。

- 被験者[redacted]は4[redacted]歳の男性で，Part 1 のチルドラキズマブ 100 mg 群に割り付けられた。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年 3 月 1 日に開始した。 翌年* 2 月 28 日に，被験者は副鼻腔炎のために入院した。 同年* 2 月 28 日に，全身麻酔下で，被験者は鼻中隔造鼻術を受けた。被験者は事象から回復し， 同年* 3 月 1 日に退院した。本事象のために，治験薬の投与中止はなかった。治験責任（分担）医師は治験薬と事象との因果関係なしと判断した。

- 被験者[redacted]は5[redacted]歳の男性で，Part 1 のチルドラキズマブ 100 mg 群に割り付けられた。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年 12 月 14 日に開始した。同日中に，被験者は半月板の疼痛悪化のために入院した。 同年* 12 月 15 日に全身麻酔下で外科手術を実施した。SAE は消失し，被験者は 同年* 12 月 16 日に退院した。治験薬の投与は中止された。治験責任（分担）医師は治験薬と事象との因果関係なしと判断した。

- 被験者[redacted]は女性で，Part 1 のチルドラキズマブ 5 mg 群に割り付けられた。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始した。病歴及び併用薬情報は得られていない。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 8 月 20 日に被験者は，自転車事故によって右肩から転倒した。それ以降，被験者は右腕を動かす際に，軽度の疼痛を呈した。 同年* 9 月 15 日に，MRI によって右肩の腱断裂と診断され， 同年* 10 月 24 日に手術を実施した。被験者は， 同年* 10 月 26 日に退院した。治験責任（分担）医師は治験薬と事象との因果関係なしと判断した。本事象で治験薬投与は中止されなかった。

- 被験者[redacted] は 6[redacted] 歳の男性で，Part 1 のチルドラキズマブ 200 mg 群に割り付けられた。被験者の既往歴として，アルコール依存症及び栄養不良があった。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開始した。被験者は下痢，低ナトリウム血症，低クロール血症を呈し， 同年* 9 月 1 日に結腸内視鏡検査が実施された。被験者は， 同年* 9 月 7 日に直腸癌と診断され，治験薬投与を中止した。被験者は 同年* 10 月 6 日～ 同年* 11 月 3 日までの期間，化学療法（5-フルオロウラシル）を受け， 同年* 10 月 5 日～11 月 10 日まで放射線治療を受けた。 翌年* 1 月 24 日に手術を実施した（低位前方切除術）。肝臓への転移はなかった。直腸腫瘍試料による診断は，直腸基部の前方切除；通常のタイプの結腸腺癌で，組織学的に低いグレード；結腸軟部組織に腫瘍が浸潤；切除部位の近位，遠位，周辺部の組織に新生物組織は認められず；ネオアジュバント療法に対する奏功グレード 2/3；血管リンパ塞栓は認められず；神経周囲浸潤なし；腫瘍デポジットなし；その他の病変は過形成性ポリープ（3）；ステージ ypT-3n0（0/15 リンパ節）MX であった。吻合ドーナッツに関して結腸壁では組織学的変化は観察されていない。治験責任（分担）医師は治験薬と直腸癌は因果関係なしと判断した。
- 被験者[redacted] は 4[redacted] 歳の男性で，Part 1 のチルドラキズマブ 200 mg 群に割り付けられた。病歴及び併用薬情報なし。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開始した。 同年* 12 月 6 日に，被験者はハシゴから転落し，骨盤及び腰椎の打撲により，同日中に入院した。病院では MRI にて両診断が確定され，神経病理学的検査では異常はないことが示された。鎮痛薬が投与された。MRI を 翌年* 1 月 5 日に再度実施したところ，軟骨下骨及び左腸骨仙骨関節の挫傷（非重篤な有害事象）が確認された。 同年* 12 月 14 日に，被験者は治療を完了した。治験薬投与に変更はなかった。治験責任（分担）医師は治験薬と事象との関連なしと判断した。
- 被験者[redacted] は 3[redacted] 歳の男性で，Part 1 でプラセボ群に割り付けられた。被験者の病歴は，病的肥満，憩室炎のための結腸切除及び高血圧であった。併用薬剤はアセチルサリチル酸，Avalide，リスペリドン，キニン及び Avapro であった。被験者は盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開始した。 翌年* 2 月 13 日，被験者の臨床検査結果は，以下のとおりであった：WBC 17.3，平均赤血球容積（MCV） 14.6，好中球 0.874，リンパ球 0.078，AST 42，ALT 48，血糖 6.7。また，下腹部痛が認められ，体温は 38 度（ 同年* 2 月 12 日）であった。バイタルサインは正常であった。骨盤及び腹部造影 CT スキャンでは，単純急性虫垂炎症が認められた。急性虫垂炎は顕微鏡及び目視検査にて確認された。被験者は，同日中に入院し， 同年* 2 月 14 日に虫垂切除を受けた。被験者は， 同年* 2 月 15 日に退院した。治験薬に対する処置は取られなかった。治験責任（分担）医師は治験薬と事象との因果関係なしと判断した。
- 被験者[redacted] は 4[redacted] 歳の男性で，Part 1 のチルドラキズマブ 200 mg 群に割り付けられた。被験者の既往歴として連鎖球菌咽頭炎（20[redacted] 年 7 月 11 日～18 日），上顎洞炎，反復性副鼻腔感染症に対する洞手術，上気道感染症，肺炎，髄膜炎，猫アレルギー，ヒスタミンアレルギー，ハウスダストアレルギー，及び喫煙があった。併用薬剤は Biaxin が報告された。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 同年* 2 月 22 日に開始した。 同年* 8 月 25 日に，被験者は喉頭蓋炎を発症し，入院した。被験者は，抗生物質，Nasonex 及び HydraSense で副鼻腔炎の治療を受けた。喉頭蓋炎は，退院時の鼻-喉頭鏡検査後に消失した。被験者は 同年* 8 月 27 日に退院し， 同年* 9 月 11 日には回復した。治験薬は，免疫学的評価が完了するまで中断した。被験者は 同年* 9 月 14 日に免疫学的評価のために来院した。遺伝性の免疫欠損は認められなかったため，喉頭蓋炎は孤立性と判断した。治験薬は 同年* 9 月 27 日に再開した。治験責任（分担）医師は喉頭蓋炎が治験薬と因果関係ありと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

本被験者は，翌年* 1 月 24 日に上気道感染症となり，急性鼻副鼻腔炎を徐々に発現した。喉頭蓋炎の既往歴があるため，被験者は万が一のために入院した（ただし，今回の事象では喉頭蓋炎のエビデンスはなかった）。被験者に抗生物質（クリンダマイシン 900 mg：同年* 2 月 9 日～11 日，Amoxyl 750 mg：同年* 2 月 11 日～18 日）及び Solu-medrol（120 mg x 2 回投与：同年* 2 月 9 日～10 日）を投与した。被験者の状態は改善し，同年* 2 月 11 日に退院した。治験薬に対して，処置は取られなかった。治験責任（分担）医師は治験薬と事象との因果関係なしと判断した。

- 被験者[redacted]は 2[redacted] 歳の男性で，Part 1 のチルドラキズマブ 25 mg 群に割り付けられた。被験者は，複数の母斑及び尋常性乾癬の既往歴があった。被験者は，併用薬剤の投与を受けていなかった。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年 3 月 25 日に開始した　同年* 10 月 7 日に，母斑の拡大が観察され，被験者は病理組織学的検査により，表皮内悪性黒色腫と診断された。同日中に母斑は外科的に切除された。同年* 10 月 18 日に，さらにもう一つの母斑を外科的に切除した。外科切除時には局所麻酔を使用した。被験者は，過去に日焼けサロンに頻繁に通っていたと述べた。治験責任（分担）医師は治験薬と事象との因果関係なしと判断した。

- 被験者[redacted]は 2[redacted] 歳の男性で，チルドラキズマブ 200 mg 群に割り付けられた。既往歴及び併用薬情報なし。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年 12 月 29 日に開始した。。被験者は　翌年* 8 月 30 日に泥酔し，転倒した。被験者は救急車を呼び，病院に運ばれた。被験者は右下肢の血腫及び骨折と診断され，入院した。被験者は　同年* 8 月 31 日に外科手術を受け，同年* 9 月 5 日に退院した。同年* 9 月 16 日に抜糸した。同年* 10 月 12 日に，被験者は予定通り来院を行い，右脚に低グレードの腫脹を呈していたが，被験者は 1 週間前から動作に支障は無かったと述べた。外科医が確認したところ，腫脹は仮骨の形成に起因したものであった。仮骨の形成に起因した腫脹は，非重篤と判断された。治療では，Curocef，Lovenox，Dalacin，Nexium 及びボルタレンを使用した。治験責任（分担）医師は，すべての事象は治験薬と因果関係なしと判断した。

- 被験者[redacted]は 4[redacted] 歳の男性で，チルドラキズマブ 100 mg 群に割り付けられた。被験者の既往歴は尋常性乾癬（20[redacted] 年より），深部静脈血栓症後の症状，肺塞栓症後の症状，左心室肥大，及び右膝の滑液包炎（20[redacted] 年[redacted] 月）であった。被験者は，右膝の内側側副靭帯の再建術を 20 年前に受けた。併用薬剤は，血栓症の予防目的のエノキサパリン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より），胃潰瘍の予防目的のパンタプラゾール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より）であった。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年 3 月 29 日に開始した。被験者は軽度の滑液包炎を呈し，週末に悪化した（同年* 12 月 3 日～4 日）。被験者は　同年* 12 月 4 日に入院し，右膝の滑液包炎と診断され，フィトメナジオンを同日から投与した。外科手術を　同年* 12 月 6 日に実施した。セフロキシムを　同年* 12 月 6 日～　翌年* 1 月 3 日まで投与した。症状は改善し，被験者は，昨年* 12 月 16 日に退院した。治験薬に対して，処置は取られなかった。しかし，同年* 1 月 3 日に，理由不明ながら治験薬の投与を中止した。治験責任（分担）医師は治験薬と事象との因果関係なしと判断した。

  同年* 1 月 25 日に，被験者は右下肢のフレグモーネとなり，同日入院した。同年* 1 月 25 日に実施した培養検査では，*Streptococcus dysgalactiae* が検出された。同年* 1 月 26 日に右下肢の超音波検査を実施したが，病変は観察されなかった。同年* 1 月 26 日に右下肢のソノグラフを実施し，浮腫及び鼠径リンパ節の腫大が認められた。外科的デブリードマンを　同年* 1 月 30 日に実施した。被験者は陰圧閉鎖療法（V.A.C）を受け，疼痛管理にイブプロフェン，metamicil/トラマドール，及び睡眠障害に対してはフルラゼパムの投与を受けた（同年* 1 月～ 同年* 2 月まで）。被験者は，同年* 2 月 20 日に皮膚移植を受けた。被験者は　同年* 2 月 29 日に退院した。蜂巣炎は，以前 SAE として報告された滑液包炎と同じ関節（右膝）で発現した。前回報告された滑液包炎は治験薬と関連なしと判断されたが，治験責任（分担）医師は，蜂巣炎は治験薬と因果関係ありと判断した。これは，被験者が　同年* 1 月 3 日に治験薬の投与を受けているためである。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

- 被験者[redacted]は 4[redacted]歳の男性で，Part 1 のチルドラキズマブ 200 mg 群に割り付けられた。被験者の既往歴は腹側安定化 L5/8 及び後外側安定化 L5/8（20[redacted] 年[redacted] 月），慢性ニコチン中毒並びに関節症性乾癬であった。併用薬剤はイブプロフェン，メタミゾール，及びパントプラゾールであった。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年 11 月 4 日に開始した。同日中に，被験者は突然，背中に激痛を感じたが，外傷はなかった。 同年* 11 月 5 日に，被験者は腰椎部の疼痛（急性腰痛）のため入院した。被験者は，低侵襲脊椎術を受け，静注鎮痛剤の投与，及び理学療法を受けた。被験者は 同年* 11 月 9 日に退院した。事象の転帰は回復と報告された。治験薬投与の変更はなかった。治験責任（分担）医師は治験薬と背部痛との因果関係なしと判断した。

Part 3 では，合計 5 件の SAE が発現した。内訳はチルドラキズマブ 25 mg 群：1 例，100 mg 群：2 例，200 mg 群：2 例であった[表 2.7.6.6-37]。報告された SAE は，ヘルニア，軟部組織感染，関節障害，乾癬性関節症，及び血栓性脳梗塞であった。治験責任（分担）医師が治験薬と因果関係ありと判断した SAE はなかった。また，Part 1 でプラセボ群に無作為化され，AE（ALT 上昇及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）のために脱落した 1 例の被験者（[redacted]）では，経過観察期間中に SAE として乾癬が報告された。

- 被験者[redacted] は 5[redacted] 歳の男性で，Part 1 のチルドラキズマブ 25 mg 群に割り付けられた。併用薬剤は，良性前立腺肥大治療のためのデュタステリド，マルチビタミン剤，メチルセルロースサプリメント，胃食道逆流性疾患治療目的のオメプラゾール，及びビタミン D サプリメントであった。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年 3 月 29 日に開始した。 翌年* 7 月 29 日に，被験者は右下腹部の重度の疼痛を発現し，救急室に運ばれ，入院した。被験者は腹部ヘルニアと診断され， 同年* 7 月 29 日に外科修復術を受けた。 同年* 7 月 30 日に，被験者は完全に回復し，退院した。治験責任（分担）医師は治験薬とヘルニアとの因果関係なしと判断した。

- 被験者[redacted] は 5[redacted] 歳の男性で，既往歴は虫垂炎（発症時 1[redacted] 歳），乾癬（継続），脳卒中（発症時 3[redacted] 歳，治療中），尿道結石（発症時 4[redacted] 歳），心房細動＋アテローム部位の硬化（発症時 4[redacted] 歳），A 型肝炎（発症時 4[redacted] 歳），糖尿病（継続）及び高尿酸血症（発症時 5[redacted] 歳，治療中），高脂血症（発症時 5[redacted] 歳，治療中），眼底出血（発症時 5[redacted] 歳），動脈硬化症及び高血圧であった。被験者は過去に喫煙歴があり（20 本/日を 5 年間），蒸留酒を日にコップ 3 杯飲んでいた。家族歴は，父親のパーキンソン病，糖尿病，及び高血圧がある。併用薬剤は，ヘパリノイド，マキサカルシトール，ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸，白色ワセリン，グアイアズレン（ジメチルイソプロピルアズレンと報告されている），アスピリン，カンデサルタン，硝酸イソソルビド，アロプリノール，グリベンクラミド，ラノコナゾール及び酸化亜鉛であった。20[redacted] 年 9 月 6 日に，被験者は構音障害及び歩行困難を呈し，大学病院を訪問した。被験者は脳梗塞（左）と診断され，同日中に入院した。脳 CT では，両側の椎骨動脈で重度の動脈硬化が観察され，動脈 – 動脈塞栓の原因が示唆された。アルガトロバンの静注点滴投与で治療を開始した。被験者は経口アスピリンの投与を受け，イコサペント酸エチルが投与された。脳 MRI を撮影し，左前脳動脈（左前脳室）で新規の脳梗塞が観察された。脳の核磁気共鳴血管造影では，左中大脳動脈部位及び M1 部で，脳動脈瘤が観察された。 同年* 9 月 27 日に，脳血管造影を実施したところ，脳血管の内径が全般的に不規則であることが示された。各症状はリハビリで改善した。被験者には元来心房細動があったため，ワルファリンを投与した。被験者は社会復帰及び仕事復帰を強く希望したため，リハビリセンターに転院して，リハビリを行うことになった。 同年* 10 月 3 日に，被験者はアテローム性血栓性脳梗塞，心房細動，高血圧切迫症及び耳性目眩の診断で退院した。退院時の処方は，アロプリノール，ランソプラゾール，硝酸イソソルビド，イコサペント酸エチル，塩酸メトフォルミン，カンデサルタンシレキセチル，バルサルタン，ロスバスタチンカルシウム，硫酸クロピドグレル，オルメサルタンメドキソミル，及びワルファリンであった。 同年* 10 月 10 日に，被験者はリハビリ治療センターで 2 ヶ月入院するであろうことが報告された。そのため，治験責任（分担）医師は，治験薬投与中止を決定した。被験者はアテローム性血栓性脳

* 新薬承認情報提供時に置き換え

梗塞から回復し　同年* 11 月 30 日にリハビリ治療センターから退院した。治験責任（分担）医師は治験薬と事象は因果関係なしと判断した。

- 被験者[redacted]は 4[redacted] 歳の男性で，Part 1 のチルドラキズマブ 200 mg 群に割り付けられた。病歴及び併用薬情報なし。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年 2 月 22 日に開始した。 同年*12 月 6 日（Part 2）に，被験者はハシゴから転落し，骨盤及び腰椎の打撲により，同日中に入院した。

  本被験者は，　翌年* 2 月 22 日に治験薬の投与を中止した。 同年* 4 月 1 日に，被験者は重量物を持ち上げ，腰に強い痛みを感じた。被験者は入院し，左仙腸関節障害と診断された。被験者は以下の治療を受けた：ケタミン，ミダゾラム，静注鎮痛薬，仙腸関節浸潤，鍼治療，理学療法，関節の用手的可動，Xyloneural，Diprophos，Ketanest，Dormicum，ボルタレン，パントロック，パラセタモール，Mexalen，及び仙腸関節の用手的可動。 同年* 4 月 9 日に，被験者は，仙腸関節障害の事象から回復し，退院した。治験責任（分担）医師は治験薬と事象との関連なしと判断した。

- 被験者[redacted]は 4[redacted] 歳の男性で，Part 1 のチルドラキズマブ 100 mg 群に割り付けられた。被験者の既往歴には，尋常性乾癬と膝の滑液包炎がある（どちらも継続）。併用薬剤は，エノキサパリンナトリウムとパントプラゾールナトリウムであった。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年 3 月 29 日に開始した。被験者は本治験の Part 2 を完了し，最終投与は 翌年* 4 月 10 日であった。 同年* 7 月に，被験者は右膝軟部組織の感染症を呈し，入院した。被験者は静注抗生物質の治療を受けた。報告時点で，事象の転帰は改善と報告されている。治験責任（分担）医師は治験薬と事象は因果関係なしと判断した。

- 被験者[redacted]は 6[redacted] 歳の男性で，Part 1 のチルドラキズマブ 100 mg 群に割り付けられた。被験者の既往歴は乾癬と疼痛（どちらも継続）で，併用薬剤は，葉酸，パントプラゾールナトリウム及びジクロフェナクであった。被験者は，盲検下で治験薬の投与を 20[redacted] 年 3 月 22 日に開始した。被験者は Part 2 を完了し，最終投与を 翌年* 3 月 22 日に受けた。被験者は　同年* 5 月 22 日～ 同年* 7 月 13 日にメトトレキサートの投与を受けた　同年* 7 月 31 日には，被験者は関節症性乾癬となり，入院した。被験者は改善し， 同年* 8 月 14 日に退院した。治験責任（分担）医師は治験薬と事象は因果関係なしと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.6-37　　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧

群/治療	被験者 ID	性別/年齢/人種	有害事象（PT）	開始/終了日	重症度	重篤度	因果関係	対応/転帰
25 mg (Part 1)	[redacted]	M/4[redacted]/W	細菌性関節炎	Day 59（[redacted]）/Day 127（[redacted]）	重度	重篤	関連があるかもしれない	入院/治療継続
100 mg (Part 1)	[redacted]	M/6[redacted]/W	死亡（原因不明）	Day 46（[redacted]）	生命に危険あり	重篤	関連なし	投薬中止/死亡
200 mg (Part 1)	[redacted]	F/4[redacted]/W	卵巣嚢胞	Day 55（[redacted]）/Day 68（[redacted]）	中等度	重篤	関連なし	入院/治療継続
200 mg (Part 1)	[redacted]	M/4[redacted]/W	リンパ浮腫	Day 8（[redacted]）Day 9（[redacted]）	中等度	重篤	関連があるかもしれない	入院
				Day 29（[redacted]）/Day 40（[redacted]）	中等度	重篤	関連があるかもしれない	入院/投薬中止/治療継続
25 mg (Part 2)	[redacted]	F/2[redacted]W	乾癬性関節症	Day 286（[redacted]）/Day 294（[redacted]）	中等度	重篤	関連なし	入院/投薬中止
25 mg (Part 2)	[redacted]	M/2[redacted]/W	悪性黒色腫	Day 135（[redacted]）/–	生命に危険あり	重篤	関連があるかもしれない	投薬中止/治療継続
25 mg (Part 2)	[redacted]	M/5[redacted]/W	虚血性脳卒中	Day 137（[redacted]）/–	重度	重篤	関連があるかもしれない	入院/投薬中止
25 mg (Part 2)	[redacted]	M/4[redacted]/W	副鼻腔炎	Day 365（[redacted]）/Day 367（[redacted]）	中等度	重篤	関連なし	入院/治療継続
25 mg (Part 2)	[redacted]	M/5[redacted]/W	関節痛	Day 266（[redacted]）/Day 268（[redacted]）	重度	重篤	関連なし	入院/治療継続
100 mg (Part 2)	[redacted]	F/5[redacted]/W	腱断裂	Day 231（[redacted]）/Day 233（[redacted]）	中等度	重篤	関連なし	入院
100 mg (Part 2)	[redacted]	M/6[redacted]/W	直腸癌	Day 170（[redacted]）/–	重度	重篤	関連なし	入院/投薬中止/治療継続
100 mg (Part 2)	[redacted]	M/4[redacted]/W	挫傷	Day 288（[redacted]）/–	中等度	重篤	関連なし	入院/治療継続
				Day 288（[redacted]）/–	中等度	重篤	関連なし	入院/治療継続

群/治療	被験者 ID	性別/年齢/人種	有害事象（PT）	開始/終了日	重症度	重篤度	因果関係	対応/転帰
100 mg (Part 2)	[redacted]	M/3[redacted]/W	虫垂炎	Day 355（[redacted]）/Day 356（[redacted]）	重度	重篤	関連なし	入院
100 mg (Part 2)	[redacted]	M/4[redacted]/W	喉頭蓋炎	Day 185（[redacted]）/Day 202（[redacted]）	重度	重篤	関連があるかもしれない	入院/休薬
			副鼻腔炎	Day 353（[redacted]）/Day 355（[redacted]）	軽度	重篤	関連なし	入院
100 mg (Part 2)	[redacted]	M/2[redacted]/W	表皮内悪性黒色腫	Day 197（[redacted]）/Day 197（[redacted]）	不明	重篤	関連なし	投薬中止/治療継続
				Day 208（[redacted]）/Day 208（[redacted]）	不明	重篤	関連なし	投薬中止/治療継続
200 mg (Part 2)	[redacted]	M/2[redacted]/W	下肢骨折	Day 245（[redacted]）/Day 288（[redacted]）	重度	重篤	関連なし	入院/治療継続
200 mg (Part 2)	[redacted]	M/4[redacted]/W	滑液包炎 蜂巣炎	Day 250（[redacted]）/Day 263（[redacted]）	重度	重篤	関連なし	入院/治療継続
				Day 303（[redacted]）/Day 338（[redacted]）	中等度	重篤	関連があるかもしれない	入院/治療継続
200 mg (Part 2)	[redacted]	M/4[redacted]/W	背部痛	Day 235（[redacted]）/Day 240（[redacted]）	中等度	重篤	関連なし	入院
25 mg (Part 3)	[redacted]	M/5[redacted]/W	ヘルニア	Day 489（[redacted]）/Day 490（[redacted]）	重度	重篤	関連なし	入院/治療継続
100 mg (Part 3)	[redacted]	M/5[redacted]/A	血栓性脳梗塞	Day 478（[redacted]）/–	重度	重篤	関連なし	入院/投薬中止/
100 mg (Part 3)	[redacted]	M/4[redacted]/W	関節障害	Day 405（[redacted]）/Day 413（[redacted]）	中等度	重篤	関連なし	入院/治療継続
200 mg (Part 3)	[redacted]	M/4[redacted]/W	軟部組織感染	?（[redacted]）/?（[redacted]）	中等度	重篤	関連なし	入院
200 mg (Part 3)	[redacted]	M/6[redacted]/W	乾癬性関節症	Day 498（[redacted]）/Day 512（[redacted]）	重度	重篤	関連なし	入院

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 12.2.5.1 Table 12-18, 12-20 and 12-22]

2.7.6.6.6.2.5　その他の重大な有害事象

投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.6.6-38 及び表 2.7.6.6-39 に示した。

表 2.7.6.6-38　　投与中止に至った有害事象（Part 1）

器官別大分類 基本語	被験者数（%）					
	5 mg 群 n=42	**25 mg 群 n=91**	**100 mg 群 n=89**	**200 mg 群 n=86**	**プラセボ群 n=45**	**合計 n=353**
すべての有害事象	1 (2.4)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (2.2)	6 (1.7)
血液およびリンパ系障害	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (0.3)
リンパ節症	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
死亡	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
臨床検査	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
糖尿病	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
背部痛	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
血管障害	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
リンパ浮腫	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 12.2.6 Table 12-24]

表 2.7.6.6-39　　投与中止に至った有害事象（Part 2）

器官別大分類 基本語	被験者数（%）				
	5 mg 群 n=13	**25 mg 群 n=94**	**100 mg 群 n=153**	**200 mg 群 n=79**	**合計 n=339**
すべての有害事象	0	5 (5.3)	4 (2.6)	3 (3.8)	12 (3.5)
臨床検査	0	1 (1.1)	1 (0.7)	0	2 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0	0	2 (1.3)	0	2 (0.6)
高脂血症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)

器官別大分類 基本語	被験者数（%）				
	5 mg 群 n=13	**25 mg 群 n=94**	**100 mg 群 n=153**	**200 mg 群 n=79**	**合計 n=339**
乾癬性関節症	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (1.1)	1 (0.7)	0	2 (0.6)
悪性黒色腫	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
直腸癌	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
神経系障害	0	1 (1.1)	0	1 (1.3)	2 (0.6)
虚血性脳卒中	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
運動ニューロン疾患	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	1 (1.1)	0	1 (1.3)	2 (0.6)
妊娠	0	1 (1.1)	0	1 (1.3)	2 (0.6)
精神障害	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
うつ病	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)

[Source: 5.3.5.1: p003: Section 12.2.6 Table 12-26]

Part 1 では，6 例（1.7%）が有害事象を理由として投薬中止となった（チルドラキズマブ 5 mg 群：1 例，25 mg 群：2 例，100 mg 群：1 例，200 mg 群：1 例，プラセボ群：1 例）。複数例で投薬中止の原因となった有害事象はなかった。3 例の被験者の投薬中止となった 4 件の有害事象（リンパ節症，ALT 上昇，γ-GT 上昇及びリンパ浮腫）に対して，治験責任（分担）医師は治験薬との因果関係ありと判断した。

Part 2 では，12 例（3.5%）が有害事象により投薬中止となった（チルドラキズマブ 25 mg 群：5 例，100 mg 群：4 例，200 mg 群：3 例）6 例の被験者が投薬中止となった 6 件の有害事象（γ-GT 上昇，高脂血症，高トリグリセリド血症，悪性黒色腫，虚血性脳卒中，及びうつ病）に対して，治験責任（分担）医師は治験薬との因果関係ありと判断した。

本治験では，抗生物質の静注を必要とする感染症は，慎重に観察する有害事象として設定した。Part 1 では，1 例（被験者[redacted]：チルドラキズマブ 25 mg 群）が重篤な細菌性関節炎を呈した[2.7.6.6.6.2.4 項]。Part 2 では，3 例（被験者[redacted]：25 mg 群，被験者[redacted]：100 mg 群，被験者[redacted]：200 mg 群）が，それぞれ副鼻腔炎，喉頭蓋炎又は蜂巣炎の重篤な感染を呈した[2.7.6.6.6.2.4 項]。Part 3 では，1 例（被験者[redacted]）が重篤な軟部組織感染を呈した[2.7.6.6.6.2.4 項]。当該被験者は Part 2 でも重篤な蜂巣炎を呈した。さらに，2 例の被験者で非重篤な感染の有害事象が報告されており，抗生物質が静注された。

- 被験者[redacted]は 5[redacted]歳の男性であり Part 1（プラセボ）及び 2（チルドラキズマブ 100 mg）を完了し， Part 3 の Day 407 で咳嗽を示した（治験薬の最終投与後 42 日）。被験者は総合感冒薬と鎮咳薬で治療を受けた。Day 414 時点で，被験者は回復せず胸部 X 線写真が撮影された。その結果，マイコプラズマ肺炎 NOS と診断された。被験者は抗生物質と鎮咳薬の投与を受けた。2 日後，被験者は胸部 X 線検査及び血液検査を受け，他院に紹介された。Day 417 に被験者は，咳嗽と発熱を呈し病院を訪れた。3 回目の胸部 X 線写真が撮影された。被験者はマイコプラズマ肺炎と診断され，アジスロマイシン（IV）とヒドロコルチゾン（IV），アジスロマイシン，コデイン，フルチカゾン，及びキシナホ酸サルメテロールの投与を受けた。その後数週間，被験者の症状は持続し，被験者は病院を数回訪れ，追加検査及び治療を受けた。被験者は，試験の来院スケジュールに従って，実施医療機関にも来院した。72 週の来院（Day 505）時点では，被験者の症状は改善しており，治験責任（分担）医師は追加の後観察は必要

ないと判断した。治験責任（分担）医師は事象と治験薬の関連性はあるかもしれないと判断した。

- 被験者[redacted]は5[redacted]歳の男性であり Part 1（チルドラキズマブ 200 mg）及び 2（200 mg）を完了し，Part 3 の Day 454 に痰を伴う咳嗽，喉痛及び発熱を示した（治験薬最終投与後 90 日）。同日，被験者は肺炎と診断された。被験者は以下の薬剤の投与を受けた：フェキソフェナジン，L-カルボシステイン，ジヒドロコデイン，ロキソプロフェン，レバミピド，セフジトレンピボキシル，及びセフトリアキソン。咳嗽及び痰の症状発現後 6 日，症状がかなり改善したと報告されたが，セフジトレンピボキシルの副作用として下痢が報告された。被験者はジヒドロコデイン，L-カルボシステイン，アンブロキソール，酪酸菌，及び乳酸菌の投与を受けた。治験責任（分担）医師は，治験薬と事象に関連性はないと判断した。被験者は治療後に完全に回復した。

2.7.6.6.6.3　臨床検査結果

血液生化学検査, 血液検査, 及び尿検査を含む臨床検査を本治験のさまざまな時点で実施した。臨床検査項目及び検査スケジュールの要約を表 2.7.6.6-2 に示した。

投与群別の臨床検査の評価から，治験期間中の臨床検査値の平均値が臨床的意義のある変動を示すことはなかった。被験者の臨床検査値の大部分は，ベースライン後正常範囲内であり，臨床的意義のある変動は観察されなかった。

2.7.6.6.6.4　バイタルサイン

収縮期及び拡張期血圧，呼吸数，脈拍数，及び体温の評価では臨床的意義のある一貫した変動が認められることはなかった。

2.7.6.6.6.5　安全性の結論

- チルドラキズマブは，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）被験者において安全で忍容性が良好であった。有害事象の全体の発現頻度において，用量依存性及び臨床的意義のある投与群間差は認められなかった。しかし，Part 1 のチルドラキズマブ群とプラセボ群では、高血圧の発現被験者数にわずかな差が認められた。
- Part 1 のチルドラキズマブ 100 mg 群において 1 例の死亡が認められた。死亡の正確な原因は不明だが，剖検時の血中アルコール濃度は極めて高かった（2.75%）。治験責任（分担）医師は，本事象と治験薬は関連なしと判断した。
- 重篤な感染症の発現割合は低かった。チルドラキズマブの各群とプラセボ群では臨床的意義のある差は認められなかった。
- 重大な心臓血管系事象として虚血性脳卒中及び血栓性脳梗塞が認められた。
- 悪性腫瘍として直腸癌及び悪性黒色腫の報告があった。
- いずれの投与群でも，血液生化学及び血液学的パラメータ，ECG，又はバイタルサインに臨床的意義のある異常な傾向は観察されなかった。

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

2.7.6.7.1　治験概要

表 2.7.6.7-1 に治験の概要，表 2.7.6.7-2 に治験フローチャート，図 2.7.6.7-1 に治験デザインを示した。

表 2.7.6.7-1　治験の概要（P010 試験）

治験の標題	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:
実施医療機関	118 施設（米国 44 施設，カナダ 16 施設，英国 4 施設，オーストラリア 7 施設，日本 47 施設）
公表論文	Reich K et al. , Lancet 2017 Vol. 390(10091): page 276–288 Blauvelt A, et al., Br J Dermatol. 2018 Sep; 179(3): page 615-622. Papp K, et al., J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Mar 5. doi: 10.1111/jdv.15400. Kimball A, et al., Br J Dermatol. 2019 Mar 27. doi: 10.1111/bjd.17918.
治験期間	2012 年 12 月 10 日～2015 年 10 月 28 日
開発の相	第 III 相

目的：

主要目的:

- 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）反応割合に基づき，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）の治療におけるチルドラキズマブの有効性をプラセボと比較評価した。
- チルドラキズマブを投与した際の 12 週の安全性／忍容性をプラセボと比較検討した。

主な副次的目的:

- チルドラキズマブの有効性について，12 週の PASI 90 反応割合を指標として評価した。
- チルドラキズマブの有効性について，12 週の PASI 100 反応割合を指標として評価した。

その他の副次的目的

Part 1（0～12 週）

- チルドラキズマブ投与による QOL の変化量について以下の指標を用いて評価した。
  - 12 週の DLQI におけるベースラインからの変化量
  - 12 週の DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合［DLQI（0,1）反応割合］
- PASI 75 達成までの日数を指標として改善が得られた時点を評価した。
- 関節症性乾癬を有する患者における有効性について以下の指標を用いて検討する（日本の治験実施医療機関に登録し，ベースラインで関節症性乾癬を認めた患者に限定）。
  - 12 週のベースラインからの HAQ の変化量

- 12 週のベースラインからの患者による疼痛の全般的評価（PGAP）及び視覚的評価スケール（Visual Analogue Scale: VAS）の変化量
- 12 週の米国リウマチ学会の 20%改善基準（ACR 20）／50%改善基準（ACR 50）／70%改善基準（ACR70）を達成した被験者の割合

- 生物製剤の治療歴のない患者（生物製剤未使用）及び生物製剤の治療歴のある患者（生物製剤使用）で，12 週の PASI 75 反応割合，並びに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) 反応割合を指標としてチルドラキズマブの有効性を評価する。

Part 2 から Part 3（12～64 週）

- 28 週の PASI 75/90/100 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) 反応割合を用いて有効性を評価した。
- 28 週に PASI 75 レスポンダーとなり，チルドラキズマブを継続投与する被験者における反応性の維持について，40，52，及び 64 週（Part 3）の PASI 75/90/100 反応割合並びに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）反応割合を指標として評価した。
- チルドラキズマブ投与による QOL の変化量について，以下の指標を用いて検討した。
  - 28，40，52，及び 64 週のベースラインからの DLQI 変化量
  - 28，40，52，及び 64 週の DLQI（0,1）反応割合
- 28 週に PASI 75 レスポンダーとなり，チルドラキズマブによる治療（Part 3）を中止する被験者における効果の持続又は寛解について以下の指標を用いて評価した。
  - 経時的な再発（PASI の最大反応から 50%低下）した被験者の割合
  - 経時的な PASI 75 反応割合
  - 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
- チルドラキズマブ治療中止後（Part 3）にリバウンド［治療中止後 2 ヵ月以内に起きたベースライン値（PASI >125%）を超える乾癬の悪化，新規膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，又は更なる乾癬の炎症性病変］した被験者の割合を評価した。
- 再発（PASI の最大反応から 50%低下）した被験者における治療再開後のチルドラキズマブの有効性について，治療再開から 12 週間後（Part 3）における PASI 75/90/100 反応割合，並びに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）反応割合を指標として評価した。
- チルドラキズマブ 100 mg で PASI 部分レスポンダー（28 週に PASI 50 以上 PASI 75 未満）となった被験者におけるチルドラキズマブ増量（100 から 200 mg）の有効性について，52 及び 64 週の PASI 75 反応割合，並びに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）反応割合を指標として評価した。
- 関節症性乾癬を有する患者における有効性について以下の指標を用いて検討する（日本の実施医療機関に登録し，ベースラインで関節症性乾癬を認めた患者に限定）。
  - 16，28，40，及び 64 週のベースラインからの HAQ 変化量
  - 16，28，40，及び 64 週のベースラインからの PGAP 変化量
  - 16，28，40，及び 64 週の ACR 20/50/70 反応割合
- 64 週までチルドラキズマブの長期安全性及び忍容性を評価する。
- ADA 発現と，チルドラキズマブの PK，有効性，及び安全性／忍容性との相関を評価した。
- POP-PK モデルを用いてチルドラキズマブ曝露量を評価した。
- チルドラキズマブの PK に影響する共変量を特定した。

探索的目的

- 必要に応じて有効性，安全性及び忍容性の転帰，並びに PK と PD の関係を評価する。
- チルドラキズマブ投与による QOL の変化量について，以下の指標を用いて評価した。
  - 12，28，40，52，及び 64 週の DLQI スコアが 5 未満の被験者の割合

- 12，28，40，52，及び 64 週の DLQI スコアがベースラインから 5 ポイント以上改善した被験者の割合［DLQI (- 5) 反応割合］

- チルドラキズマブ投与による QOL の変化量について，以下の指標を用いて検討した。
  - Short Form（36 項目）健康調査票（SF-36）
  - European Quality of Life - 5 Dimensions（EQ-5D）

その他の目的

- 仕事及び生産性へのチルドラキズマブの影響について，労働と生産性の損失質問票（Work Productivity and Loss Questionnaire: WPLQ）を指標として評価する。

治験デザイン：

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）を対象として，チルドラキズマブ皮下投与の有効性，安全性／忍容性を評価する第 III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験と，それに続く任意参加の安全性に関する長期継続試験とする。ベース試験は以下の 3 つの Part から構成された。

- Part 1（0～12 週）：12 週間の二重盲検プラセボ対照治療期
- Part 2（12～28 週）：16 週間の二重盲検治療期
- Part 3（28～64 週）：36 週間の二重盲検プラセボ対照維持期
- 追跡調査期間：長期延長試験に参加しなかった被験者における 20 週間の追跡調査期間。

Part 1 では，Day 1 に本治験の組入れ基準に合致した被験者を，3 つの治療群（チルドラキズマブ 100 mg，200 mg，プラセボ）のいずれかに 2：2：1 の比で無作為に割付けた。無作為化は国別（北米，欧州，日本など）に実施し，体重（≤ 90 kg，> 90 kg ），並びに乾癬に対する生物製剤の治療歴（有／無）で層別に割付けた。日本人被験者については関節症性乾癬（有／無）でも層別に割付けた。有効性に関する複合評価項目（PASI 及び PGA）を 4 週ごとに評価した。

Part 2 では Part 1 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg 群に無作為に割付けられた被験者は同じ治療を継続することとした。プラセボ群に無作為に割付けられた被験者をチルドラキズマブ 100 又は 200 mg のいずれかに 1：1 の比で再度無作為に割付けた。

Part 2 終了時（28 週），全被験者で有効性（PASI 及び PGA）を評価した。Part 3 では，Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群に組入れられ，28 週の PASI におけるベースラインからの 50%以上 75%未満を達成した被験者（PASI 部分レスポンダー）には 200 mg を投与継続した。Part 1 でチルドラキズマブ 200 mg 群に組入れられ，28 週の PASI 75 レスポンダーを，チルドラキズマブ 200 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で再度割付けた。Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に組入れられた PASI 部分レスポンダーを，チルドラキズマブ 100 又は 200 mg のいずれかに 1：1 の比で再度無作為に割付けた。Part 1 でチルドラキズマブ 100 mg 群に組入れられた PASI 75 レスポンダーを，チルドラキズマブ 100 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で再度無作為に割付けた。Part 1 でプラセボ群に組入れられ，Part 2 でチルドラキズマブ 100 又は 200 mg に再度無作為に割付けた PASI 75 レスポンダー及び PASI 部分レスポンダーには同じ治療を継続した。PASI 50 を達成できなかった被験者（ノンレスポンダー）は，治験を中止した。Part 3 でプラセボに再度無作為に割付けられて再発した場合，Part 1 及び 2 と同じ用量でチルドラキズマブを再開した。

Part 1，2，3 実施中に早期中止した被験者は，早期中止の来院検査を実施し，引き続き 20 週間の追跡調査で安全性／忍容性，PK，及び ADA 反応の経過を観察した。これらの被験者は，長期安全性延長試験に参加できなかった。

被験者数：

750 例（予定被験者数），772 例（無作為化被験者数）

選択／除外基準：

選択基準：

1. 本治験の目的及びリスクを十分理解し，治験実施計画書の内容を遵守する意思と能力，実施医療機関及び規制ガイドラインに従って自由意思による文書同意が得られる患者。また，米国施設の被験者は HIPAA の使用を承諾すること。
2. 18 歳以上の男性又は女性患者で，人種／民族は問わない。
3. 6 ヵ月以上にわたり局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬及び関節症性乾癬を含む）（患者への問診，及び治験責任（分担）医師による診察を介して確定診断する）
4. 光線療法又は全身療法の対象となる患者
5. ベースライン（Visit 2）で BSA が 10%以上の患者
6. ベースライン（Visit 2）の PASI スコアが 12 以上の患者
7. ベースライン（Visit 2）の PGA が中等症以上（3 以上）の患者
8. 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患者
   a. スクリーニング前に未治療の潜在性又は活動性 TB の既往歴がない患者。潜在性 TB の予防治療（各国ガイドラインに基づく）を初回治験薬投与の 4 週間以上前に開始していること。
   b. 既往歴及び／又は診察所見で活動性 TB を示唆する徴候や症状がないこと。
   c. 直近で活動性 TB 患者と密接な接触がないこと。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の 4 週間以上前に潜在性 TB に対する適切な治療を実施する。
   d. 治験薬の初回投与前 4 週間以内にいずれかの TB 検査の結果が陰性である患者（ツベルクリン皮膚反応検査陰性又は QuantiFERON-TB Gold 検査陰性）。
   e. ツベルクリン皮内反応検査陽性又は QuantiFERON-TB Gold 検査陽性の患者，活動性 TB 患者と密接に接触した患者，既往歴及び／又は診察で活動性 TB を示唆する徴候や症状を有する患者，あるいは標準的 TB スクリーニングの一環として各国のガイドライン又は規制で義務付けられている場合は治験薬の初回投与前 4 週間以内の胸部 X 線写真（前後及び側面像）又は胸部 CT スキャンの結果が陰性であること。X 線写真又はスキャンは資格を有する放射線科医が判定し，現在の活動性 TB 又は過去の非活動性 TB の所見がないこと。［注：ツベルクリン皮膚反応検査又は QuantiFERON-TB Gold 検査のどちらかが陽性で，胸部 X 線写真又は胸部 CT スキャンが陰性であった場合，LTBI とみなす。LTBI 患者が予防治療を受けている場合，又は各国のガイドライン又は規制に準拠した適切な予防治療コースを過去に完了し，活動性 TB に対する新規曝露がない場合には，LTBI 患者を適格と判断する。LTBI に対する治療完了後に活動性 TB の新規曝露がある場合，又は LTBI の前治療をスクリーニングの 3 ヵ月以上前に終えていた場合には，治験責任（分担）医師は予防治療を再度実施する必要性について TB 専門医の評価を得ることが強く奨励される。］
9. 被験者が以下の質問に 1 つ以上「はい」と答えており，妊娠の可能性がない患者
   a. 男性患者である。
   b. 避妊手術を受けた女性患者
   c. 45 歳以上で，1 年間以上月経がみられない患者。45 歳未満の女性，もしくは最後の月経から 3 ヵ月を超え 1 年未満の場合，スクリーニング時に卵胞刺激ホルモン検査が閉経後の範囲（ > 60 mIU/mL）に測定値が上昇していること。
   d. 避妊手術を受けていない閉経前の女性は異性との性交渉を行わないこと，医学的に認められた避妊法を用いること，又は各国の規制又はガイドラインに準拠した適切で効果的な避妊法の使用に同意すること。医学的に認められた避妊法とは，殺精子剤を用いた又は用いないコンドーム（男性又は女性），殺精子剤を用いたペッサリー又は子宮頸管キャップ，処方に基づく IUD，不活性又は銅付加 IUD，ホルモン放出 IUD，全身性ホルモン避妊薬，避妊手術（子宮摘出又は卵管結紮など）などであるが，これらに限らない。
10. 妊娠可能な女性では，スクリーニングで血清妊娠検査が陰性であり，治験薬の初回投与前 24 時間以内に尿妊娠検査が陰性である。

11. 被験者は治験薬の初回投与前に臨床検査を受け，以下の基準値内である。
    a. ALT，AST，又は ALP が ULN の 1.5 倍以下
    b. クレアチニンが 1.5 mg/dL 以下（又は 133 μmol/L 未満）
    c. ヘモグロビンが 10 g/dL 以上
    d. 絶対好中球数が 1,500/mm^3 以上
    e. 血小板数が 100,000/mm^3 以上
12. 治験薬の初回投与前に理学的検査又は身体所見が正常範囲内又治験責任（分担）医師の判断で臨床的許容範囲内であること。注：治験責任（分担）医師は範囲を逸脱する検査値の意義について質問があれば，メディカルモニター（又は適切な担当者）に相談することが奨励される。
13. 指定施設での全身写真撮影に参加する被験者は，文書による同意が得られ，治験薬投与及び規定来院を遵守できること。注：全身写真撮影は目視評価にのみ使用することとし，解析には含めない。この手順に患者が同意しなくても治験に参加可能であるが，全身写真撮影をしてはならない。
14. ベースラインで関節症性乾癬を呈する患者（日本の治験実施医療機関のみ登録可能）について，現在患者が非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を使用している場合，治験薬の初回投与前 4 週間以上一定用量の NSAID の投与を受けており，試験期間中に増量の予定がないこと。
15. PGx への参加は，被験者の文書による同意が得られ，治験薬投与及び規定来院を遵守できること。注：この手順に被験者が同意しなくても本試験に参加できるが，PGx 検体は採取しないこと。

除外基準：

1. 局面型皮疹のない乾癬，特に乾癬性紅皮症，膿疱性乾癬，薬物治療により発症又は悪化した乾癬，又は新規発症の滴状乾癬患者
2. 重症の関節症性乾癬又はその既往歴があり，現行治療でコントロール良好な患者
3. 治験期間中に，乾癬に対する局所治療，光線療法，又は全身治療を必要とすることが見込まれる患者
4. 感染症を有する患者，スクリーニング前 2 週間以内に抗生物質の全身療法を必要とする感染症を呈する患者，再発性の感染症の既往歴のある患者，もしくはスクリーニング前 8 週間以内に入院又は抗生物質の静脈内投与による治療を必要とする重症感染症（肺炎，蜂巣炎，骨・関節感染等）患者
5. 妊娠中，妊娠を希望（治験終了の半年以内），又は授乳中である妊娠可能な女性
6. HIV 検査，あるいは HBsAg 又は HCV 検査結果が陽性の患者
7. 悪性腫瘍又は悪性腫瘍合併の既往歴（ただし，奏効後 5 年以内の再発所見を伴わない基底細胞癌，上皮内扁平上皮癌，又は扁平上皮癌，もしくは適切に治療された子宮頚部上皮内癌は除く）
8. ベースライン前 4 週間以内にウイルス又は細菌の生ワクチン接種を受けた患者，もしくは治験期間中にウイルス又は細菌の生ワクチン接種を受ける予定の患者
9. 別の介入臨床試験に現在参加している患者，又はスクリーニング前 4 週間以内に介入臨床試験に参加していた患者。注：観察研究又は非介入症例登録研究に参加している患者については本治験に含めてもよい。
10. 患者又はその家族が，本治験に直接関係する実施医療機関職員又は治験依頼者／業務を委託された者の一人である場合。
11. スクリーニング前 6 ヵ月以内に，重症の臓器機能不全，又は臨床的に重篤な臨床検査値異常を呈し，治験責任（分担）医師により免疫調節療法試験への参加が容認できないリスクを招くと判断された患者
12. スクリーニング前 6 ヵ月以内に，急性心血管イベント，心血管疾患，又は心血管手術のため入院した患者

13. コントロール不良の持続性高血圧（スクリーニング時の収縮期血圧 ≥ 160 mmHg 及び／又は拡張期血圧 ≥ 100 mmHg），又はコントロール不良の糖尿病を有する患者
14. 治験責任（分担）医師により本試験への参加が望ましくないと判断された患者
15. 治験責任（分担）医師により過去 1 年間にアルコール乱用又は薬物乱用の既往を有すると判断された患者
16. チルドラキズマブ又はその他の IL-23／Th-17 経路阻害薬（p40，p19，及び IL-17 拮抗薬など）の使用歴のある患者
17. 登録前のウォッシュアウト期間内に治験実施計画書に記載された治療を受けた患者（以下の表を参照）

禁止される薬剤，サプリメント，その他の治療	無作為化前のウォッシュアウト期間
乾癬の局所治療	2 週間
従来の全身乾癬治療（シクロスポリン，メトトレキサート，アシトレチン，フマル酸エステルなど）又は光線療法 ［紫外線 B 波（UVB）光線療法，ソラレン-UVA 療法，日焼けサロン又は自宅用 UVB など］	4 週間
コルチコステロイド注射又は経口薬による治療	4 週間
生物製剤（モノクローナル抗体，アレファセプトなど）による治療	12 週間 （又は半減期の 5 倍の時間，いずれか長い方）
生物製剤以外に分類される治療薬	4 週間 （又は半減期の 5 倍の時間，いずれか長い方）
生物製剤に分類される治療薬	12 週間 （又は半減期の 5 倍の時間，いずれか長い方）

治験薬の製造ロット番号：

チルドラキズマブ 100 mg/mL，1 mL（[redacted]）：

製造ロット番号：[redacted]，[redacted]

チルドラキズマブ 100 mg/mL，1 mL（[redacted]）：

製造ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]

チルドラキズマブ 100 mg/mL，1 mL（[redacted]）：

製造ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]

プラセボ，1 mL：

製造ロット番号：[redacted]

プラセボ，1 mL（[redacted]）：

製造ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]

用法・用量：

Part 1 では初回と 4 週に治験薬が投与された。Part 2 では 16 週に治験薬が投与された。Part 3 では，12 週ごとに治験薬が投与された。詳細は図 2.7.6.7-1 に示した。

群	Part 1 （ 0 から 12 週）	Part 2 （ 12 から 28 週）	Part 3 （ 28 から 64 週，4 週毎来院）	
A	チルドラキズマブ 200 mg		R	チルドラキズマブ 200 mg 又はプラセボ
			PR	チルドラキズマブ 200 mg
			NR	-
B	チルドラキズマブ 100 mg		R	チルドラキズマブ 100 mg 又はプラセボ
			PR	チルドラキズマブ 100 mg 又は 200 mg
			NR	-
C	プラセボ	チルドラキズマブ 100 mg	R	チルドラキズマブ 100 mg
			NR	-
		チルドラキズマブ 200 mg	R	チルドラキズマブ 200 mg
			NR	-

R：PASI 75 レスポンダー（PASI 75 以上の被験者），PR：PASI 部分レスポンダー（PASI 50 以上 PASI 75 未満），NR：ノンレスポンダー（PASI 50 未満）

12 週：初回にチルドラキズマブに無作為に割付けられた被験者（A 群と B 群）は，盲検性を維持するためにプラセボを投与した。

Part 3 で盲検性を維持するため，64 週まで全被験者にプラセボ又はチルドラキズマブ（PASI の改善に応じて）のいずれかを 4 週ごとに投与した。

投与期間：64 週間

評価基準：

有効性：

複合主要評価項目：

- 12 週の PASI 75 反応割合，並びに 12 週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

主な副次的評価項目：

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

その他の副次的評価項目：

Part 1（0～12 週）

- 12 週のベースラインからの DLQI 変化量
- 12 週の DLQI（0,1）反応割合
- PASI 75 達成までの日数
- 12 週の ACR 20/50/70 を達成した被験者の割合（ベースラインで関節症性乾癬の併発を認め，日本の治験実施医療機関に登録された被験者に限定）
- 12 週のベースラインからの HAQ 変化量（ベースラインで関節症性乾癬の併発を認め，日本の治験実施医療機関に登録された被験者に限定）
- 12 週のベースラインからの PGAP 変化量（ベースラインで関節症性乾癬の併発を認め，日本の治験実施医療機関に登録された被験者に限定）
- 12 週の生物製剤の未経験者及び経験者で PASI 75 反応割合，並びに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 及び Part 3（12～64 週）

- 28，40，52，及び 64 週の PASI 75/90/100 反応割合
- 28，40，52，及び 64 週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
- 28，40，52，及び 64 週のベースラインからの DLQI 変化量
- 28，40，52，及び 64 週の DLQI（0,1）反応割合
- PASI 75 レスポンダーのうち，チルドラキズマブによる治療中止後に再発した被験者の割合
- PASI 75 レスポンダーのうち，チルドラキズマブによる治療中止後の PASI 75 反応割合
- PASI 75 レスポンダーのうち，チルドラキズマブによる治療中止後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
- チルドラキズマブ治療中止後に，リバウンド［治療中止後 2 ヵ月以内に起きたベースライン値（PASI >125%）を超える乾癬の悪化，新たに膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，又は更なる乾癬の炎症性病変］した被験者の割合
- チルドラキズマブ治療中止後に再発した被験者のうち，チルドラキズマブによる治療再開から 12 週間後の PASI 75/90/100 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

- 28 週にチルドラキズマブを 100 から 200 mg へ増量後，52 と 64 週に PASI 75 を達成した PASI 部分レスポンダーの割合，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
- 16，28，40，及び 64 週の ACR 20/50/70 反応割合（ベースラインで関節症性乾癬の併発を認め，日本の治験実施医療機関に登録された被験者に限定）
- 16，28，40，及び 64 週のベースラインからの HAQ 変化量（ベースラインで関節症性乾癬の併発を認め，日本の治験実施医療機関に登録された被験者に限定）
- 16，28，40，及び 64 週のベースラインからの PGAP 変化量（ベースラインで関節症性乾癬の併発を認め，日本の治験実施医療機関に登録された被験者に限定）
- PASI スコアのベースラインからの経時的変化量及び変化率
- 64 週までのチルドラキズマブの長期安全性及び忍容性
- ADA 発現と，チルドラキズマブの PK，有効性，及び安全性／忍容性との相関
- POP-PK モデルを用いて評価したチルドラキズマブ曝露量
- チルドラキズマブ PK に影響する共変量の同定

探索的評価項目

Part 1，2，及び 3（0～64 週）

- 必要に応じて，PK と PD の関係，並びに有効性及び安全性／忍容性の転帰
- 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）に対するチルドラキズマブ投与による QOL の変化量について，以下の指標を用いて評価する。
  - 12，28，40，52，及び 64 週の DLQI スコアが 5 未満の被験者の割合
  - 12，28，40，52，及び 64 週の DLQI（- 5）反応割合
- チルドラキズマブ投与による QOL の変化量について，以下の指標を用いて評価する。
  - SF-36
  - EQ-5D

その他

仕事及び生産性へのチルドラキズマブの影響について WPLQ を指標として評価する。

安全性：

身体的診察，バイタルサイン，標準的臨床検査，ECG，有害事象のモニタリングにより，安全性を評価した。

統計解析法：

データセット：

Part 1 及び Part 2

FAS：無作為化され，Part 1 又は Part 2 で割付けられた治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。Part 2（C 群）で再度無作為化されるプラセボ群において，Part 2 の FAS は，Part 2 に参加し，Part 2 で割付けられた治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者と定義する。

Intension to Treat（ITT）：治療群に割付けられたすべての患者

PPS：主要な選択除外基準及び評価対象基準に合致した患者

ASaT：無作為化され，Part 1 又 Part 2 で割付けられた治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。Part 2（C 群）で再度無作為化されるプラセボ群において，Part 2 の ASaT は，Part 2 に参加し，割付けられた治療に基づき，Part 2 の治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者と定義する。

Part 3

FAS：Part 3 に参加し，Part 3 で割付けられた治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。

ASaT：Part 3 に参加し，Part 3 で割付けられた治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。

薬物動態：

0，4，12，16，28，36，40，52，及び 64 週と早期中止来院時に採血を実施した。各被験者の血清中チルドラキズマブ濃度を分析した。幾何平均濃度が報告できるように， LLOQ 未満の数値を LLOQ の 1/2（3.12 ng/mL）とした。経時的 PK 濃度の記述統計量を算出し，平均チルドラキズマブ濃度-時間曲線を示した。

免疫原性：

評価対象症例のうち，投与中に発現した ADA 陽性（treatment emergent positive）を示した患者の割合を，免疫原性全体の発現割合とした。また，投与以外で発現した陰性（non-treatment positive）を示した患者も同様にまとめた。ADA 陽性患者（確定測定に基づく）については，抗体価および中和能をさらに詳細に検討した。

免疫原性評価に関する定義を以下に示した。

ステータス	定義
陰性	チルドラキズマブ投与前後の検体の ADA が陰性で，最終投与後の検体すべてのチルドラキズマブ血中濃度が DTL 未満であること
不確定	チルドラキズマブ投与前後の検体の ADA が陰性で，最終投与後の検体すべてのチルドラキズマブ血中濃度が DTL と同等あるいはそれ以上であること。
投与中に発現した陽性 (Treatment-emergent Positive)	チルドラキズマブ投与前の検体の ADA が陰性で，少なくとも 1 つの投与後の検体が ADA 陽性であること（投与による ADA 誘導）
	チルドラキズマブ投与前後の検体が ADA 陽性であること。投与後の抗体価は投与前の 2 倍以上を示すこと（投与による ADA ブースト）
投与以外で発現した陽性 (Non-treatment emergent Positive)	チルドラキズマブ投与前後の検体の ADA が投与後の検体は陰性であること
	チルドラキズマブ投与前後の検体が ADA 陽性であること。投与後の抗体価は投与前の 2 倍未満であること
ADA = anti-drug antibodies; DTL = drug tolerance level.	

有効性：

FAS は別途記載のない限りすべての有効性評価項目における解析対象集団とした。有効性に関する主要評価項目及び主な副次的評価項目は，ベースラインの体重（≤ 90 kg，> 90 kg），及び乾癬に対する生物製剤の使用歴（有／無）により層別化し， CMH 検定を用いて解析した。12 週時，各用量のチルドラキズマブ群をプラセボ群と比較した。欠測データのある被験者はノンレスポンダーとして扱った。

複合主要評価項目及び主な副次的評価項目は，全体の第 1 種の過誤率を調整するため，以下の定型的な逐次検定を用いた。前回の検定が$\alpha = 0.05$ で有意であった場合に限り，各検定を実施した。

1. 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：チルドラキズマブ 200 mg 群 vs プラセボ群
2. 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：チルドラキズマブ 100 mg 群 vs プラセボ群
3. 12 週の PASI 90 反応割合：チルドラキズマブ 200 mg 群 vs プラセボ群
4. 12 週の PASI 90 反応割合：チルドラキズマブ 100 mg 群 vs プラセボ群
5. 12 週の PASI 100 反応割合：チルドラキズマブ 200 mg 群 vs プラセボ群
6. 12 週の PASI 100 反応割合：チルドラキズマブ 100 mg 群 vs プラセボ群

その他，すべての副次的な有効性評価項目について，欠測データは欠測値として扱い，観察されたデータに基づいて解析した。二値的な評価項目を，主要解析と同じ CMH 検定を用いて解析した。ただし，関節症性乾癬を呈する日本人被験者に限られた評価項目については $\chi 2$ 検定を用いて解析した。連続的な評価項目（12 週の DLQI スコア/HAQ/PGAP におけるベースラインからの変化量）は，cLDA 法を用いて解析した。12 週のベースラインからの DLQI 変化量について，解析モデルを，体重（≤ 90 kg，> 90 kg），乾癬に対する生物製剤の治療歴（有／無），時点，並びに治療と時点との交互作用で補正した。12 週のベースラインからの HAQ 変化量及び 12 週のベースラインからの

PGAP（疼痛度の VAS）変化量について，時点，並びに治療と時点との交互作用で解析モデルを補正した。いずれの場合でも，無構造型の共分散行列は，反復測定の相関モデルを用いた。

Part 2，Part 3 及びその他の探索的評価項目の解析については CSR P010 9.8.5.1 項に記載した。

安全性：

安全性及び忍容性は，ASaT に基づいてすべての関連するパラメータ（有害事象，臨床検査値，バイタルサインなど）によって評価した。

安全性評価項目における群間比較の解析は段階的（Tier）アプローチに従った。

Tier 1　被験者の割合：

- 重篤な感染症
- 悪性腫瘍（子宮頚部上皮内癌を除く）
- 非黒色腫皮膚癌
- 黒色腫皮膚癌
- 拡大 MACE（重大な心血管系有害事象）確定例
- 薬剤関連過敏症反応（アナフィラキシー，蕁麻疹，血管浮腫など）

Tier 2　被験者の割合：

- すべての有害事象
- すべての薬剤関連の有害事象
- 重篤な有害事象
- 有害事象による中止
- 薬剤関連の有害事象による中止
- 特有の有害事象（治療群のうち 1 群において 4 例以上の被験者で発現）
- 死亡
- ADA に関連するすべての有害事象
- MACE 確定例
- 血栓性／塞栓性／虚血性の心血管系有害事象（MACE や拡大 MACE など）確定例

Tier 3

- 特有の有害事象又は SOC を認める被験者の割合
- ベースラインからの変化量（臨床検査，ECG，バイタルサイン）

Tier 1 の安全性評価項目は統計的有意性の推測検定の対象であり，群間比較は P 値及び 95% CI で示した。Tier 2 のパラメータは点推定値により評価し，群間比較は 95% CI で示した。治療群別の点推定値に限り，Tier 3 の安全性パラメータを示した。これらの解析は，無条件の漸近的方法である M&N 法を用いた。持続的な安全性パラメータの記述統計は，治療群別のベースライン値，投与中の測定値，及びベースライン値からの変化量を集計した。

Part 2 及び Part 3 の解析は CSR P010 9.8.5.2 項に記載した。

症例数と検出力の計算

本治験では，選択除外基準に合致する安全性及び忍容性データベースを得られるように症例数を予め設定した［全体で約 750 例の被験者を，チルドラキズマブ 100 mg 群（n = 300），チルドラキズマブ 200 mg 群（n = 300），又はプラセボ群（n=150）のいずれかに 2：2：1 の比で無作為化した］。

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）反応割合が，プラセボ群でいずれも 10%であると仮定すると，この症例数は PASI 75 反応割合におけるチルドラキズマブ群とプラセボ群の 57%差，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）反応割合の 55%差を検知する検出力が 99%を超えた（有意水準α = 0.05 で両側検定を使用）。

図 2.7.6.7-1　　治験デザイン

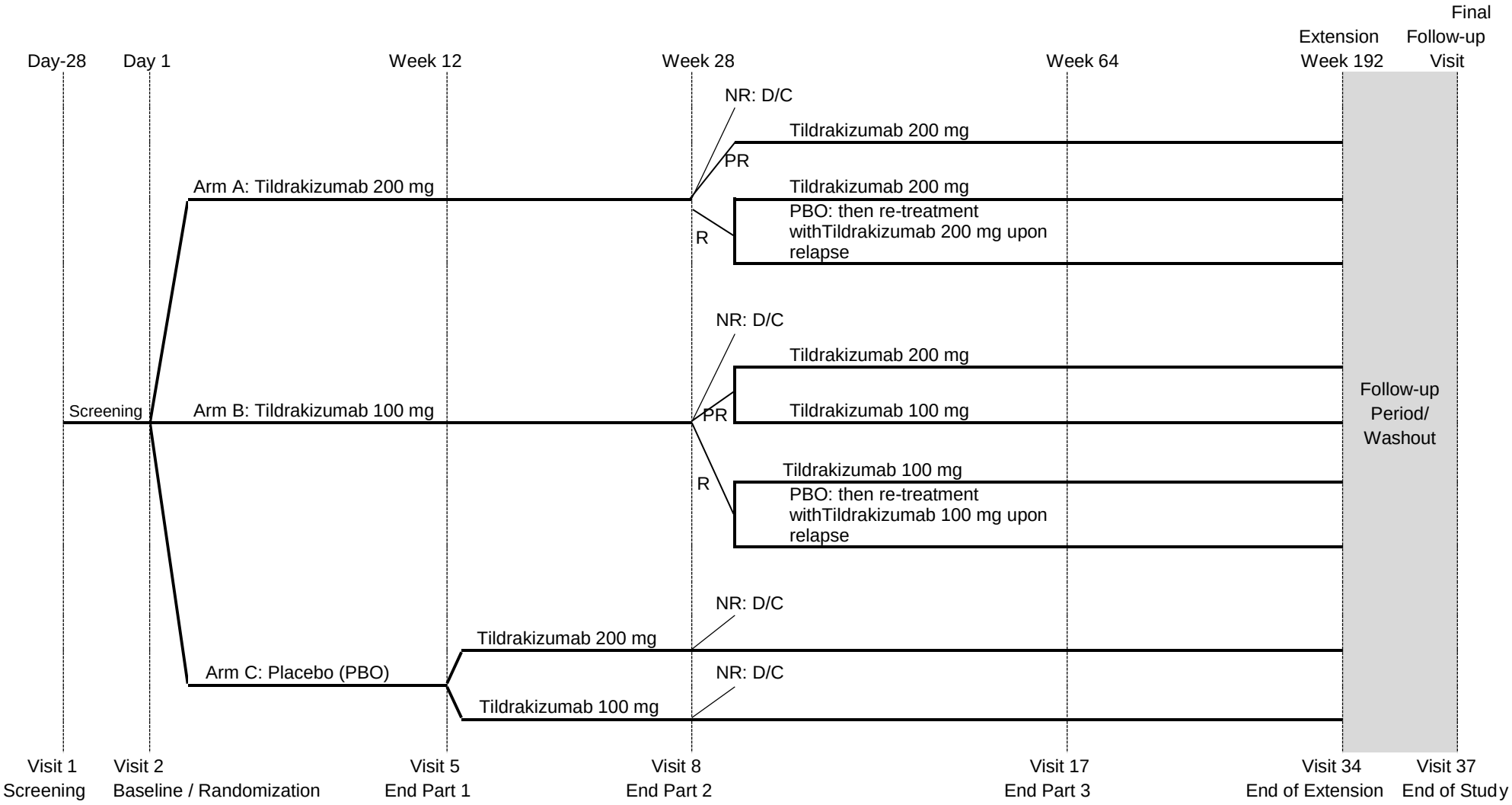


表 2.7.6.7-2　　治験のフローチャート

スクリーニング，Part 1 及び Part 2

来院	スクリーニング [a]	ベースライン	Part 1				Part 2			
来院数	1	2	3	4	5	早期中止	6	7	8	早期中止
週	–4	0	4	8	12		16	22	28[o]	
来院許容範囲 (+/–暦日)[a]		+3	3	3	3		3	3	3	
同意文書の取得 [b]	X									
PGx 検体 (任意) の同意文書の取得 [d]	X									
被験者 ID (識別) カードの配布	X									
選択基準と除外基準の確認	X	X								
病歴の確認	X									
医薬品使用歴の確認	X									
結核スクリーニング [d]	X									
HIV/HCV 血清学的検査	X									
HBs Ag/HBs Ab/HBc Ab	X									
HBV DNA の PCR 法 [e]	X		X	X	X	X	X	X	X	X
β-D グルカン検査及び KL-6 検査 [f]	X									
血清妊娠検査 [g]	X									
尿妊娠検査 [g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X
血清 FSH 検査 [h]	X									
臨床検査による安全性評価 [i]	X	X	X		X	X		X	X	X
ADA 用の血液検体採取 [j]		X	X		X				X	X
PK 用の血液検体採取 [j]		X	X		X	X	X		X	X
PGx 用の血液検体採取 [c]		X								
ECG	X		X		X	X			X	X
詳細な身体検査	X				X	X				X

来院	スクリーニング [a]	ベースライン	Part 1				Part 2			
来院数	1	2	3	4	5	早期中止	6	7	8	早期中止
週	–4	0	4	8	12		16	22	28[o]	
来院許容範囲 (+/–暦日)[a]		+3	3	3	3		3	3	3	
バイタルサイン (体温，RR，HR，BP)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重 (kg)		X			X				X	
身長 (cm)	X									
併用薬の確認		X	X	X	X	X	X	X	X	X
無作為化		X								
再無作為化					X				X	
有害事象のモニタリング	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
重症感染症の評価 [k]		X	X	X	X	X	X	X	X	X
BSA の評価		X								
PASI		X	X	X	X	X	X	X	X	X
PGA		X	X	X	X	X	X	X	X	X
DLQI		X			X	X			X	X
SF-36		X			X	X			X	X
EQ-5D		X			X	X			X	X
仕事及び生産性低下に関する質問票		X			X	X			X	X
HAQ[l] (日本限定)		X			X	X	X		X	X
PGAD[l] (日本限定)		X			X	X	X		X	X
PGAP[l] (日本限定)		X			X	X	X		X	X
関節の圧痛及び腫脹 (日本限定)[l]		X			X	X	X		X	X
IGAD[l] (日本限定)		X			X	X	X		X	X
hsCRP (日本限定)							X			
治験薬の投与 [m]		X	X		X		X		X	
治験薬管理の記録		X	X		X		X		X	

来院	スクリーニング [a]	ベースライン	Part 1				Part 2			
来院数	1	2	3	4	5	早期中止	6	7	8	早期中止
週	–4	0	4	8	12		16	22	28[o]	
来院許容範囲 (+/–暦日)[a]		+3	3	3	3		3	3	3	
全身写真撮影 [n]		X			X	X			X	X

Part 3 及び追跡期間

来院	Part 3										追跡期間	
来院数	9	10	11	12	13	14	15	16	17	早期中止		
週	32	36	40	44	48	52	56	60	64		+12	+20
来院許容範囲 (+/–暦日)[b]	3	3	3	3	3	3	3	3	3		7	7
臨床検査による安全性評価[i]		X		X		X			X	X		X
HBV DNA の PCR 法[e]			X			X			X	X		
ADA 用の血液検体採取[j]		X	X			X			X	X		X
PK 用の血液検体採取[j]		X	X			X			X	X	X	X
ECG									X	X		X
詳細な身体検査									X	X		X
バイタルサイン (体温，RR，HR，BP)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿妊娠検査[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象のモニタリング	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
重症感染症の評価[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PASI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
PGA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
DLQI			X			X			X	X		
SF-36						X			X	X		
EQ-5D						X			X	X		
HAQ[l] (日本限定)									X	X		
PGAD[l] (日本限定)			X						X	X		
PGAP[l] (日本限定)			X						X	X		
関節の圧痛及び腫脹 (日本限定)[l]			X						X	X		
IGAD[l] (日本限定)			X						X	X		
治験薬の投与[m]			X						X			
治験薬管理の記録	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
延長試験のための同意文書の取得[p]	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
延長試験のための適格性の確認									X			

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; BP=Blood Pressure; BSA=Body Surface Area; cm=centimeter; DLQI=Dermatology Life Quality Index; DNA=Deoxyribonucleic acid; ECG=electrocardiogram; EQ-5D= European Quality of Life-5 Dimensions; FSH=Follicle Stimulating Hormone; HAQ=Health Assessment Questionnaire; HBc Ab= Hepatitis B Core antibody; HBs Ab=Hepatitis B Surface Antibody; HBs Ag=Hepatitis B Surface Antigen; HBV DNA PCR= Hepatitis B Virus Di-ribonucleic Acid Polymer Chain Reaction; HCV=Hepatitis C Virus; HIV=Human Immunodeficiency Virus; HR=Heart Rate; IGAD=Investigator Global Assessment of Disease; kg=kilogram; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PFS=Pre-filled Syringe; PGA=Physician's Global Assessment; PGAD=Patient Global Assessment of Disease; PGAP=Patient Global Assessment of Pain (VAS Pain); PGx = Pharmacogenetic; PK = pharmacokinetic; RR=Respiratory Rate; SF-36=Short Form (36) Health Survey; Temp=temperature; TSJ = Tender and Swollen Joints

Early termination visit (ET): For subjects terminating the trial prior to the end of the base study or the extension study, procedures should be completed within 7 days of early termination. Subjects who terminate early will continue to participate in all follow-up period visits as scheduled.

Note: Subjects should continue on study-approved concomitant medications only during the follow-up period, but may be placed on appropriate therapies for safety concerns or significant worsening of psoriasis based on the judgment of the investigator.

a. In the event that a subject is not able to visit the investigational site within the visit window as stipulated in the study flowchart, the visit may be rescheduled at another time with prior agreement of the sponsor. Every attempt should be made to reschedule as close as possible to the original visit day.

b. Informed consent must be obtained before any trial procedures are performed.

c. Informed consent for PGx samples must be obtained before collecting the DNA sample. DNA sample for analysis should be obtained predose at baseline (or with the next scheduled blood draw), as the last sample drawn, on randomized subjects only, or at a later date as soon as the informed consent is obtained. A subject unwilling to consent to these procedures may still be included in the trial; however, PGx samples must not be obtained.

d. Any subject who is started on prophylactic treatment for latent TB during the Screening Period may be randomized 4 weeks after initiation of treatment without need for rescreening.

e. HBV DNA PCR test will be performed in subjects who test negative for HBs Ag but positive for HBs Ab and/or HBc Ab. If a subject has a history of Hepatitis B vaccination and is positive only for HBs Ab, there is no need to perform HBV DNA PCR (see Table 1 for guidance on HBV screening). Subjects who test negative for HBV DNA at screening may be enrolled; these subjects will be tested for HBV DNA during the trial as specified in Section 2.2, Study Flow Chart. Subjects with positive HBV DNA prior to randomization are not eligible to participate in the study

f. β-D Glucan and KL-6 tests will be performed at the screening visit. If either of the test results is abnormal, subjects should be excluded from the study (If β-D Glucan test result is indeterminate, a chest X-ray or chest CT scan is required. Subject should be excluded from the study if the chest X-ray or chest CT scan is abnormal).

g. Women of childbearing potential only. If more frequent pregnancy testing is required by local law, perform the testing as required; must be performed prior to administering the study medication.

h. Serum FSH test is required only for postmenopausal female subjects who are <45 years of age or cessation of menses is more than 3 months and less than 1 year.

i. Safety laboratory tests consist of:

   Hematology: red blood cell (RBC), hematocrit, hemoglobin, platelets, white blood cell (WBC), eosinophils, neutrophils, lymphocytes, monocytes, and basophils

   Chemistry: Potassium, sodium, chloride, bicarbonate, creatinine, blood urea nitrogen (BUN), total bilirubin, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase (AST; SGOT), alanine aminotransferase (ALT; SGPT), γ-glutamyl transferase (GGT), lactate dehydrogenase (LDH), total protein, albumin, calcium, inorganic phosphorus, glucose, fasting lipid panel (at Baseline, Week 12 and Week 64 only) and hsCRP

   Urinalysis dipstick: pH, specific gravity, protein, glucose, ketones, blood to be performed at the site. If the dipstick is positive (i.e. trace or above) a sample should be sent to the central lab for a microscopic exam.

j. Blood samples to be taken pre-dose at tildrakizumab dosing visits for measurement of ADA and tildrakizumab PK.

k. To be performed only for randomized subjects who report a severe infection during the trial.

l. Only completed by subjects in Japan with the diagnosis of Psoriatic Arthritis at the screening visit. The TSJ will be assessed by either a rheumatologist or the primary investigator (a dermatologist) who has undergone training with a rheumatology expert.

m. Subjects should receive the first dose of study medication within 24 hours of randomization. All assessments and procedures must be done prior to study medication administration.

n. Optional for subjects, at sites with capability of taking whole body photographs only. Whole body photographs are being used for visual evaluation only and will not be included in any analyses. A subject unwilling to consent to these procedures may still be included in the trial; however, whole body photography must not be obtained.

o. Any subject who does not achieve PASI 50 by Week 28 should have an ET visit performed in place of the Week 28 visit.

p. All subjects will enter a 20 week follow-up period to monitor safety/tolerability, PK and anti-drug antibody (ADA) response. Subjects will return for 2 visits in the follow-up period occurring at 12 and 20 weeks after the subject's last visit in the treatment period (base and extension).

q. There are only 2 visits required as part of the follow-up period (Visits 36 and 37). The Week 6 visit in the follow-up period (Visit 35) is no longer required and has been removed (grayed out) for all subjects entering the follow-up period following implementation of this amendment. Subjects will be scheduled for their first visit of the follow up period (Visit 36) at 12 weeks after the last visit in the treatment period (base or extension).

2.7.6.7.2　被験者の内訳

表 2.7.6.7-3 のとおり，合計 772 例を Part 1 で無作為化し，744 例が Part 1 を完了した。合計 743 例が Part 2 を継続し，676 例が Part 2 を完了した。Part 2 を完了した 676 例全員が，Part 3 を継続し，638 例が Part 3 を完了した。各 Part の被験者の内訳を表 2.7.6.7-4 に示した。Part 2 及び 3 において，それぞれの Part で受けた治療別にデータをまとめた。

表 2.7.6.7-3　無作為化

Part 1			Part 2			Part 3			
Dose	Number of Subjects		Dose	Number of Subjects		Dose		Number of Subjects	
	Enter	Complete		Enter	Complete			Enter	Complete
200 mg	308	298	200 mg	298	279	NR	–	–	–
						PR	200 mg	160	264
						R			
							Placebo	119	
100 mg	309	300	100 mg	299	268	NR	–	–	–
						PR	200 mg	19	18
							100 mg	135	232
						R			
							Placebo	114	
Placebo	155	146	200 mg	72	62	200 mg		62	59
			100 mg	74	67	100 mg		67	65
Total	772	744		743	676			676	638

NR=non-responder, PR=partial responder, R=responder

[Source: 5.3.5.1: p010: Section 14.1 Table 14.1.1-3 through 14.1.1-5]

表 2.7.6.7-4　被験者の内訳

Part 1

Subjects Disposition	Number of Subjects (%)			
	Placebo	100 mg	200 mg	Total
Randomized	155 (100)	309 (100)	308 (100)	772 (100)
Received Assigned Treatment	154 (99.4)	309 (100)	308 (100)	771 (99.9)
Completed Part 1	146(94.2)	300 (97.1)	298(96.8)	744(96.4)
Discontinued Part 1	9 (5.8)	9(2.9)	10(3.2)	28(3.6)
Adverse event	0	0	5(1.6)	5(0.6)
Lack of Efficacy	2(1.3)	1(0.3)	0	3(0.4)
Lost to Follow-up	1(0.6)	2(0.6)	1(0.3)	4(0.5)
Physician Decision	1(0.6)	3(1.0)	0	4(0.5)
Pregnancy	0	0	1(0.3)	1(0.1)
Progressive Disease	1(0.6)	0	0	1(0.1)
Protocol Violation	1(0.6)	0	1(0.3)	2(0.3)
Consent Withdrawal	3(1.9)	3(1.0)	2(0.6)	8(1.0)

Part 2

Subjects Disposition	Number of Subjects (%)				
	Placebo →100 mg	Placebo →200 mg	100 mg	200 mg	Total
Entered Part 2	74	72	299	298	743
Completed Part 2	67(90.5)	62(86.1)	268(89.6)	279(93.6)	676(91.0)
Discontinued Part 2	7(9.5)	10(13.9)	31(10.4)	19(6.4)	67(9.0)
Adverse event	0	1(1.4)	0	3(1.0)	4(0.5)
Lack of Efficacy	3(4.1)	3(4.2)	11(3.7)	3(1.0)	20(2.7)
Lost to Follow-up	1(1.4)	1(1.4)	3(1.0)	0	5(0.7)
Non-Compliance With Study Drug	0	0	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
Physician Decision	0	0	2(0.7)	0	2(0.3)
Pregnancy	0	1(1.4)	0	0	1(0.1)
Progressive Disease	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
Protocol Violation	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
Consent Withdrawal	2(2.7)	2(2.8)	3(1.0)	5(1.7)	12(1.6)
Other	1(1.4)	2(2.8)	10 (3.3)	6(2.0)	19(2.6)

Part 3

Subjects Disposition	Number of Subjects (%)					
	Placebo →100 mg	Placebo →200 mg	100 mg	100 mg →200 mg	200 mg	Total
Entered Part 3	67	62	249	19	279	676
Completed Part 3	65 (97.0)	59 (95.2)	232 (93.2)	18 (94.7)	264 (94.6)	638 (94.4)
Discontinued Part 3	2(3.0)	3(4.8)	17(6.8)	1(5.3)	15(5.4)	38(5.6)
Adverse event	0	0	2(0.8)	1(5.3)	2(0.7)	5(0.7)
Death	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
Lack of Efficacy	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
Lost to Follow-up	0	1(1.6)	4(1.6)	0	3(1.1)	8(1.2)
Non-Compliance With Study Drug	0	0	1(0.4)	0	0	1(0.1)
Physician Decision	1(1.5)	0	1(0.4)	0	1(0.4)	3(0.4)
Protocol Violation	0	0	1(0.4)	0	2(0.7)	3(0.4)
Consent Withdrawal	1(1.5)	2(3.2)	7(2.8)	0	4(1.4)	14 (2.1)
Other	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	2(0.3)

[Source: 5.3.5.1: p010: Section 14.1.1 Table 14.1.1-3 through 14.1.1-5]

各 Part における日本人被験者の内訳を表 2.7.6.7-5 に示した。

表 2.7.6.7-5　　日本人被験者の内訳

Part 1

Subjects Disposition	Number of Subjects (%)			
	Placebo	100 mg	200 mg	**Total**
Randomized	32 (100)	64 (100)	62(100)	158 (100)
Received Assigned Treatment	32 (100)	64 (100)	62(100)	158 (100)
Completed Part 1	29 (90.6)	62 (96.9)	60 (96.8)	151 (95.6)
Discontinued Part 1	3 (9.4)	2 (3.1)	2 (3.2)	7 (4.4)
Adverse event	0	0	1 (1.6)	1 (0.6)
Lack of Efficacy	2(6.3)	0	0	2 (1.3)
Physician Decision	0	1(1.6)	0	1(0.6)
Progressive Disease	1(3.1)	0	0	1(0.6)
Protocol Violation	0	0	1(1.6)	1(0.6)
Consent Withdrawal	0	1(1.6)	0	1(0.6)

Part 2

Subjects Disposition	Number of Subjects (%)				
	Placebo →100 mg	Placebo →200 mg	100 mg	200 mg	**Total**
Entered Part 2	15	14	62	60	151
Completed Part 2	15 (100.0)	13 (92.9)	59 (95.2)	58 (96.7)	145 (96.0)
Discontinued Part 2	0	1 (7.1)	3 (4.8)	2 (3.3)	6 (4.0)
Lack of Efficacy	0	0	1(1.6)	1(1.7)	2(1.3)
Progressive Disease	0	0	1(1.6)	0	1(0.7)
Consent Withdrawal	0	1(7.1)	0	1(1.7)	2(1.3)
Other	0	0	1 (1.6)	0	1(0.7)

Part 3

Subjects Disposition	Number of Subjects (%)					
	Placebo →100 mg	Placebo →200 mg	100 mg	100 mg →200 mg	200 mg	**Total**
Entered Part 3	15	13	50	9	58	145
Completed Part 3	15 (100.0)	13 (100.0)	47 (94.0)	9 (100.0)	58 (100.0)	142 (97.9)
Discontinued Part 3	0	0	3 (6.0)	0	0	3 (2.1)
Adverse event	0	0	1(2.0)	0	0	1(0.7)
Consent Withdrawal	0	0	2(4.0)	0	0	2 (1.4)

[Source: 5.3.5.1:p010: Section 14.1.2 Table 14.1.2-5 through 14.1.2-7]

2.7.6.7.3　解析用データセット

Part 1 の各解析用データセットに含めた被験者数を表 2.7.6.7-6 に示した。

表 2.7.6.7-6　解析用データセット

	Placebo	100 mg	200 mg	Total
Randomized	155	309	308	772
ASaT	154	309	308	771
FAS	154	309	308	771
PPS	148	302	295	745

[Source: 5.3.5.1: p010-16.2.3]

治験薬を投与しなかったプラセボ群の 1 例（被験者 [redacted]）は，ASaT 及び FAS から除外した。プラセボ群の 6 例，チルドラキズマブ 100 mg 群の 7 例，200 mg 群の 13 例が，主に併用禁止薬剤の使用により，PPS から除外した。

2.7.6.7.4　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性及び被験者の背景を以下の表 2.7.6.7-7 に示した。

表 2.7.6.7-7　人口統計学的データの要約（Part 1）：全体集団

	Placebo n=155	100 mg n=309	200 mg n=308	Total n=772
Sex (n, %)				
Male	100 (64.5)	207 (67.0)	226 (73.4)	533 (69.0)
Female	55 (35.5)	102 (33.0)	82 (26.6)	239 (31.0)
Age (years)				
Mean (SD)	47.9 (13.6)	46.4 (13.1)	46.9 (13.2)	46.9 (13.2)
Median	47.5	46.0	48.0	47.0
Range	19–76	18–82	18–76	18–82
65 or older (n, %)	18 (11.6)	28 (9.1)	29 (9.4)	75 (9.7)
Race (n, %)				
White	101 (65.2)	217 (70.2)	209 (67.9)	527 (68.3)
Non-white	54 (34.8)	92 (29.8)	99 (32.1)	245 (31.7)
Asian	42 (27.1)	70 (22.7)	83 (26.9)	195 (25.3)
Black	6 (3.9)	12 (3.9)	8 (2.6)	26 (3.4)
American Indian or Alaska Native	1 (0.6)	0	0	1 (0.1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.5)
Multi-Racial	4 (2.6)	8 (2.6)	6 (1.9)	18 (2.3)
Missing	1 (0.6)	0	0	1 (0.1)