

審議結果報告書

令和3年12月8日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ビンゼレックス皮下注160mgシリンジ、同皮下注160mg オートインジェクター
[一般名] ビメキズマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 令和3年2月26日

[審議結果]

令和3年12月2日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和3年11月22日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、同皮下注 160 mg オートインジェクター
[一般名] ビメキズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 令和3年2月26日
[剤形・含量] 1 シリンジ（1.0 mL）中にビメキズマブ（遺伝子組換え）160 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本質] ビメキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、ラット抗ヒトインターロイキン-17A（IL-17A）及びIL-17F 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなる。ビメキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ビメキズマブは、455 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。

Bimekizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-human interleukin-17A (IL-17A) and IL-17F monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions. Bimekizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Bimekizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.150,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 455 amino acid residues each, and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]
アミノ酸配列：

L鎖 AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRADESVR TLMHWYQQKP GKAPKLLIYL
VSNSEIGVPD RFSGSGSGTD FRLTISSLQP EDFATYYCQQ TWSDPWTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

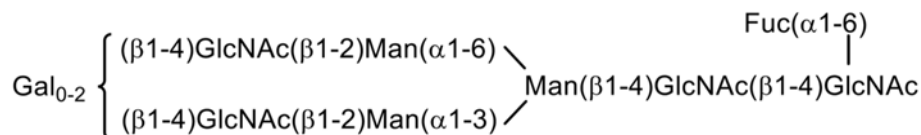
H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYNMAWVRQA PGKGLEWVAT
 ITYEGRNTYY RDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCASPP
 QYYEGSIYRL WFAHWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSST
 LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL
 FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR
 EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ
 PREPQVYTL PPSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK
 TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS
 LSPGK

糖鎖結合 : H鎖 N305、プロセシング : H鎖 K455

鎖内ジスルフィド結合 : 図中の実線

鎖間ジスルフィド結合 : L鎖 C214-H鎖 C228、H鎖 C234-H鎖 C234、H鎖 C237-H鎖 C237

主な糖鎖構造の推定構造



Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

分子式 : C₆₅₄₀H₁₀₀₈₂N₁₇₄₆O₂₀₃₀S₄₂ (タンパク質部分、4本鎖)

(H鎖) C₂₂₃₀H₃₄₃₀N₅₉₂O₆₈₀S₁₅

(L鎖) C₁₀₄₀H₁₆₁₅N₂₈₁O₃₃₅S₆

分子量 : 約 150,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、本剤では感染症等の重篤な事象が発現することが考えられるため、乾癬に対して使用される既存の生物製剤と同様の安全対策を講じる必要がある。また、本剤による重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現リスクについて、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

[用法及び用量]

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回 320 mg を初回から 16 週までは 4 週間隔で皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。
なお、患者の状態に応じて 16 週以降も 4 週間隔で皮下注射できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和3年11月5日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、同皮下注 160 mg オートインジェクター
- [一般名] ビメキズマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] ユーシービージャパン株式会社
- [申請年月日] 令和3年2月26日
- [剤形・含量] 1シリンジ（1.0 mL）中にビメキズマブ（遺伝子組換え）160 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- [申請時の用法・用量] 通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回 320 mg を初回から16週までは4週間隔で皮下注射し、以降は8週間隔で皮下注射する。
なお、患者の状態に応じて16週以降も4週間隔で皮下注射できる。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	15
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	22
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	51
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	52
10. その他.....	53

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、同皮下注 160 mg オートインジェクター」の有効成分であるビメキズマブ（遺伝子組換え）は、英国 UCB Celltech により創製されたヒト IL-17A 及び IL-17F に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。

乾癬は慢性の炎症性皮膚疾患であり、2010 年度のレセプトデータベース研究から国内での患者数は 43 万人と推定されている（BMJ Open 2015; 5: e006450）。乾癬は紅斑局面、表皮の肥厚及び鱗屑を特徴とし、臨床症状から国内乾癬患者の約 90%を占める尋常性乾癬のほか、全身性の炎症性関節炎を合併する関節症性乾癬、全身性の無菌性膿疱、発熱等の全身症状を伴う膿疱性乾癬（GPP）、全身性の皮疹、びまん性の潮紅及び落屑を伴う乾癬性紅皮症（EP）、並びに小型の皮疹が全身に多発する滴状乾癬に分類される。

乾癬治療は、皮膚病変の範囲や重症度に応じて、副腎皮質ステロイド、ビタミン D₃ 誘導体等の外用療法、光線療法又はシクロスポリン、エトレチナート等による全身療法が施行される。また、これらの治療に効果不十分な場合に全身投与型の生物製剤が用いられ、本邦では、抗 TNF α 製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ ペゴル）、抗 IL-12/23 製剤（ウスチキヌマブ）、抗 IL-17A 製剤（セクキヌマブ、イクセキズマブ）、抗 IL-17 受容体 A 製剤（プロダルマブ）及び抗 IL-23 p19 製剤（グセルクマブ、リサンキズマブ、チルドラキズマブ）が承認されている。

IL-17 ファミリーは IL-17A～F の 6 種類が存在し、このうち IL-17A と IL-17F は約 50%のアミノ酸配列の相同性を有し、ファミリーの中で最も類似している。また、IL-17A と IL-17F は、IL-17 受容体 A 及び IL-17 受容体 C から構成される同一の受容体を介してシグナルが伝達される。これまでに、遺伝子発現パターン（J Invest Dermatol 2011; 131: 677-87）や抗 IL-17A 抗体の臨床試験成績（N Engl J Med 2014; 371: 326-38、Lancet 2015; 386: 541-51）から IL-17A が乾癬の病態に関与することが示されているが、病変部位での発現等から IL-17F もまた乾癬の病態に関与すると考えられている（J Invest Dermatol 2009; 129: 650-6、Front Immunol 2018; 9: 1682 等）。本薬は、IL-17A 及び IL-17F に結合し、その生物活性を中和することから、乾癬に対する治療効果を期待して開発が進められた。

海外では、本剤の乾癬に対する臨床開発は 20 年 月より開始され、2021 年 8 月に欧州で承認され、2021 年 9 月現在、米国において審査中である。

本邦においては、本剤の乾癬に対する臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

組換えヒト IL-17A で免疫したラットから採取した を用いて、 及び を指標に選択された 細胞から得られた重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子を CHO 細胞に導入し、産生された抗体の 、 に基づき親抗体が選択された。当該親抗体をヒト化し、さらに を保持しながら を高めることを目的に を行い、得られた重鎖及び軽鎖の遺伝子断片を用いて本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び PPCB に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、ICH Q5B 及び ICH Q5D ガ

イドラインに従って実施された。その結果、いずれも製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB の解凍・種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXX ウイルス不活化、XXXXXX、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、XXXXXX 及びXXXXXX・ろ過・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及びXXXXXXとされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び PPCB について純度試験が実施されている（2.1.1 項参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、バイオーバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除くハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小 ウイルス
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXX ウイルス不活化	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
ウイルス除去ろ過	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
総ウイルスクリアランス指数	≥21.36	≥22.14	≥16.72	14.50

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A～E 及び申請製法とする）。なお、PS0010 試験では製法 D の原薬を用いて製造された製剤が、PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験では製法 E の原薬を用いて製造された製剤が、PS0014 試験では製法 E 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が、DV0006 試験では申請製法の原薬を用いて製造された製剤がそれぞれ使用された。

- 製法 A から製法 B : [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 工程の [REDACTED]、有効成分濃度、[REDACTED] の変更等
- 製法 B から製法 C : [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 工程の [REDACTED] の変更等
- 製法 C から製法 D : [REDACTED]、[REDACTED] 工程の [REDACTED] 及び有効成分濃度を含めた処方の変更
- 製法 D から製法 E : [REDACTED] の導入及び [REDACTED] 工程の [REDACTED] の変更
- 製法 E から申請製法 : [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 工程の [REDACTED] 及び [REDACTED] の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。また、UP0033 試験において製法 E と申請製法の原薬を用いて製造された製剤の薬物動態が比較され、両製剤は生物学的に同等であると判断されている (6.1.3 項参照)。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 項参照)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、[REDACTED] ([REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED]、脱アミド化、糖化、酸化、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED])、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、[REDACTED] バリエント、[REDACTED] バリエント
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、[REDACTED]
生物学的性質	IL-17A 結合活性及び結合親和性、IL-17F 結合活性及び結合親和性
	IL-17A 中和活性、IL-17F 中和活性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質について検討が行われ、主なものは以下のとおりであった。なお、本薬は ADCC 活性又は CDC 活性を有さないことが示されている (3.2.1 項参照)。

- IL-17A 及び IL-17F に対する結合活性は [REDACTED] [REDACTED] により、結合親和性は [REDACTED] [REDACTED] により、それぞれ確認された。
- IL-17A 及び IL-17F に対する中和活性は、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 細胞を用いて、[REDACTED] [REDACTED] を測定することにより評価された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 項における特性解析結果等に基づき、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] ([REDACTED])、脱アミド体 (非 CDR 又は非 FcRn 接触領域)、糖化体及び [REDACTED] ([REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED])、酸化体 (非 CDR 又は非 FcRn 接触領域)、[REDACTED] [REDACTED] ([REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED])、[REDACTED] [REDACTED]、鎖内ジスルフィド結合切断体及び [REDACTED] [REDACTED] 並びに [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が目的物質関連物質とされた。不純物 A* 及び 不純物 B* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理されている。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.5.3 製造工程由来不純物

不純物C*、不純物D*、HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物E*、不純物F*、不純物G* 及び不純物H* が製造工程由来不純物とされた。不純物C*、不純物D*、HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物E*、不純物F* 及び不純物G* は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、純度試験（SEC、CE-SDS []）、エンドトキシン、微生物限度、相対力価（IL-17A 中和活性、IL-17F 中和活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	-70±℃	カ月 ^{a)}	スクリーキャップ付き 容器
		3		カ月 ^{a)}	スクリーキャップ付き 容器
加速試験		3	5±3℃	12 カ月	スクリーキャップ付き 容器
苛酷試験		3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	スクリーキャップ付き 容器

a) カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、におけるの減少傾向並びにの増加傾向が認められた。

苛酷試験では、におけるの減少傾向、の増加及びの増加傾向、（）におけるの減少及びの増加、（）におけるの減少傾向並びににおけるの減少傾向、及びの増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、スクリーキャップ付き容器を一次容器とし、で保存するとき、カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1.0 mL 中に本薬 160 mg を含有する水性注射剤で、針付きガラス製シリンジに薬液を充填し安全装置を装着した PFS 製剤と、薬液を充填した同シリンジにペン型注入器を取り付けた AI 製剤であり、いずれもコンビネーション製品である。製剤には、グリシン、酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、
、
、無菌ろ過、
、外観検査、保管、最終製剤の組立て・表示、最終包装及び試験・保管工程からなる。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を、製法Ⅰ～Ⅲ及び申請製法とする）。

- 製法Ⅰから製法Ⅱ：有効成分濃度を含めた処方の変更
- 製法Ⅱから製法Ⅲ：XXXXXXXXXXの変更等
- 製法Ⅲから申請製法：XXXXXXXXXXの変更、XXXXXXXXXXの追加等

PS0010 試験では製法Ⅱの製剤が、PS0008、PS0009 及び PS0013 試験では製法Ⅲの製剤が、PS0014 試験では製法Ⅲ及び申請製法の製剤が、DV0006 試験では申請製法の製剤がそれぞれ使用された。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 項参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（SEC、CE-SDS [XXXXXXXXXX]）、エンドトキシン、無菌、不溶性異物、不溶性微粒子、採取容量、相対力価（IL-17A 中和活性、IL-17F 中和活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	7	5±3℃	36 カ月 ^{b)}	ステンレススチール製針付きガラス製シリンジ及びプロモプチルゴム製プランジャーストッパー
加速試験	7	25±2℃/60±5%RH	12 カ月	
苛酷試験	4	30±2℃/75±5%RH	6 カ月	
	3	40±2℃/75±5%RH		
光安定性	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上、25±2℃/60±5%RH		

a) 申請製法で製造された原薬を用いて、申請製法で製造された製剤

b) XXXXロットについては、XXXXカ月まで実施

長期保存試験では、XXXXにおけるXXXXXXXXXXの減少傾向及びXXXXXXXXXXの増加傾向が認められたが、実施期間を通してその他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、XXXXにおけるXXXXXXXXXXの減少、XXXXXXXXXXの増加及びXXXXXXXXXXの増加傾向、XXXX（XXXX）におけるXXXXXXXXXXの減少及びXXXXXXXXXXの増加、XXXX（XXXX）におけるXXXXXXXXXXの減少傾向、XXXXによるXXXXXXXXXXの減少傾向、XXXX及びXXXXXXXXXXの増加傾向並びにXXXXXXXXXXの増加傾向が認められた。

苛酷試験では、XXXXで認められたXXXXXXXXXXがより顕著に認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、PFS 製剤及び AI 製剤ともに、一次容器としてステンレススチール製針付きガラス製シリンジ及びプロモブチルゴム製プランジャーストッパーを用いて、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関する品質について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

➤ CQA : ██████████、██████████ (████████████████████)、██████████、無菌、エンドトキシン、外来性及び内在性ウイルス、マイコプラズマ、██████████、██████████、██████████、不純物H*、██████████、██████████、不純物D*、不純物C*、pH、力価、██████████、性状、採取容量、タンパク質濃度、浸透圧、██████████、██████████及び██████████、確認試験¹⁾、純度¹⁾、不純物B*、不純物A*、██████████ (████████████████████)、██████████及び██████████ (████████████████████)、██████████、██████████、██████████ (████████████████████)、██████████、██████████

- 工程の特性解析

リスクアセスメントによって CQA 及び工程性能に影響する工程パラメータを選定し、工程の特性解析により許容範囲が設定された。

- 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程パラメータ、工程内管理、規格及び試験方法、安定性試験等の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 項参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、IL-17A 及び IL-17F に対する結合、IL-17 刺激によるサイトカイン産生に対する作用、並びに好中球及び単球の遊走に対する作用を検討した *in vitro* 試験成績が提出された。本薬はマウス IL-17A 及び IL-17F に結合せず（3.1.1 項参照）、また IL-17A 及び IL-17F と IL-17 受容体 A 及び IL-17 受容体 C の結合能や発現する機能の大きさがヒトとマウスで異なる（*J Immunol* 2007; 179: 5462-73、*Clin Exp Immunol* 2014; 177: 652-61）こと等が考慮され、*in vivo* 試験は実施されていない。なお、本薬のマウス相同抗体の作製を試みたものの、作製には至らなかった。

副次的薬理試験として、Fc エフェクター機能を検討した試験成績が提出された。安全性薬理試験として個別の試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系、

¹⁾CQA ではないが、規格試験により管理される。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 IL-17A 及び IL-17F に対する結合 (CTD 4.2.1.1.3~4、4.2.1.1.8)

SPR 法により、ヒト及びカニクイザルの IL-17A 及び IL-17F に対する本薬の結合が検討され、その K_D は IL-17A ホモ二量体に対して 3.5 pmol/L (ヒト)、12 pmol/L (カニクイザル)、IL-17F ホモ二量体に対して 28 pmol/L (ヒト)、345 pmol/L (カニクイザル)、IL-17A/F ヘテロ二量体に対して 26 pmol/L (ヒト) であった。また、本薬濃度 50 nmol/L までの検討において、マウスの IL-17A ホモ二量体、IL-17F ホモ二量体及び IL-17A/F ヘテロ二量体のいずれにも結合活性を示さなかった。

3.1.2 IL-17 刺激によるサイトカイン産生に対する作用 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.4~5)

NIH-3T3 マウス胎児線維芽細胞を用いて、ヒト TNF α (1 ng/mL) 存在下でヒト IL-17 刺激により誘導される IL-6 産生に対する本薬の阻害作用が検討され、その IC₅₀ は表 5 のとおりであった。ヒト皮膚線維芽初代培養細胞を用いた試験でも、本薬による同様の阻害作用が認められた。

表 5 ヒト IL-17 刺激により誘導される IL-6 産生に対する本薬の阻害作用

刺激サイトカイン・濃度 (ng/mL)	IC ₅₀ (ng/mL)	刺激サイトカイン・濃度 (ng/mL)	IC ₅₀ (ng/mL)
IL-17A	0.55	IL-17A+IL-17F	0.55 (A)+7.25 (F)
	1.10		1.10 (A)+14.5 (F)
	2.20		2.20 (A)+29.0 (F)
IL-17F	7.25	Th17 細胞培養上清#1	0.42 (A)+5.75 (F)
	14.5	Th17 細胞培養上清#2	0.47 (A)+9.35 (F)
	29.0		

また、NIH-3T3 細胞におけるヒト又はカニクイザルの IL-17A 又は IL-17F 刺激により誘導される IL-6 産生に対して、本薬は阻害作用を示し、IL-17A に対する K_D は 8 pmol/L (ヒト)、5 pmol/L (カニクイザル)、IL-17F に対しては 310 pmol/L (ヒト)、640 pmol/L (カニクイザル) であった。他に、ヒト表皮ケラチノサイト及びヒト皮膚線維芽細胞の初代培養細胞において、本薬 (50 μ g/mL) は、Th17 細胞培養上清による刺激で誘導される CXCL1 の産生を阻害した。

3.1.3 好中球及び単球の遊走に対する作用 (CTD 4.2.1.1.7)

ヒト皮膚線維芽初代培養細胞において、本薬 (10 μ g/mL) は、Th17 細胞培養上清による刺激で誘導される好中球及び単球の遊走を阻害した。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 Fc エフェクター機能 (CTD 4.2.1.2.1)

ヒト IL-17A 又は IL-17F で刺激したヒト皮膚線維芽細胞に、本薬 (1~100 μ g/mL) 又は陽性対照のセツキシマブ (1~100 μ g/mL) を NK 細胞とともに添加したとき、セツキシマブによる ADCC 活性は認められたが、本薬による ADCC 活性は認められなかった。

ヒト IL-17A 又は IL-17F で刺激した末梢血単核細胞を、ヒト血清存在下で本薬 (1~100 μ g/mL) 又は陽性対照のアレムツズマブ (1~100 μ g/mL) とともに培養したとき、アレムツズマブによる CDC 活性は認められたが、本薬による CDC 活性は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.3.2.1、4.2.3.2.3)

カニクイザルを用いた 8 週間及び 26 週間反復投与と毒性試験 (5.2 項参照) において、本薬 20~200 mg/kg (静脈内投与) 若しくは 50~200 mg/kg (皮下投与) を週 1 回 8 週間、又は本薬 50~200 mg/kg (皮下投与) を週 1 回 26 週間投与したとき、一般状態観察から中枢神経系及び呼吸系に対する影響は示唆されず、心血管系パラメータ (血圧、心拍数、心電図) についても、本薬投与に関連した変化は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本薬による IL-17A 及び IL-17F の生理活性抑制作用は示されており、IL-17A 及び IL-17F が病態形成に関与すると考えられる乾癬に対する本薬の効果は期待し得ると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収及び分布に関する資料として、カニクイザルを用いた本薬の皮下及び静脈内投与試験成績、並びに拡充型の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験成績が提出された。血漿中本薬濃度は電気化学発光法 (定量下限: 69.0 又は 150 ng/mL) により、血漿中 ADA は電気化学発光法 (検出感度: 250 ng/mL) により測定された。本薬はモノクローナル抗体であり、ペプチド及びアミノ酸へと分解され再利用又は排泄されると考えられることから、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (トキシコキネティクス) (CTD 4.2.3.1.1)

雌雄カニクイザルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。静脈内投与時には、検討用量範囲において C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。皮下投与時には、検討用量範囲において C_{max} は用量に比例して増加したが、AUC は用量比を下回る増加が認められた。

表 6 本薬単回投与時の薬物動態パラメータ (雌雄カニクイザル)

投与方法	投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	$t_{max}^{a)}$ (day)	$V_z^{b)}$ (mL/kg)	CL ^{b)} (mL/day/kg)	$t_{1/2}$ (day)
静脈内	1	4	25.1±3.8	187±30.1	0.04 [0.00, 0.17]	94.2±11.1	5.47±0.99	12.1±1.91
	10	4	263±40.5	2,268±560	0.02 [0.00, 0.04]	101.1±12.7	4.68±1.45	15.7±3.41
	200	3 ^{c)}	4,231±221	36,321±1,159	0.00 [0.00, 0.04]	109.3±10.2	5.51±0.17	13.7±1.02
皮下	10	4	93.2±4.1	2,034±320	2.50 [2.00, 3.00]	103.4±12.3	5.01±0.79	14.7±3.52
	200	4	1,538±248	25,713±5,631	2.00 [1.00, 3.00]	140.8±36.4	8.10±1.99	12.3±3.37

平均値±標準偏差、a) 中央値 [範囲]、b) 皮下投与時は V_z/F 又は CL/F

c) ADA の発現に起因する可能性のある迅速な $t_{1/2}$ を認めた雄 1 例については解析から除外された。

4.1.2 反復投与試験 (トキシコキネティクス) (CTD 4.2.3.2.1、4.2.3.2.3)

カニクイザルを用いた 8 週間及び 26 週間反復投与と毒性試験 (5.2 項参照) において、本薬を週 1 回静脈内又は皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。本薬を静脈内又は皮下投与したときの薬物動態に性差は認められず、反復投与による蓄積傾向が認められた。8 週間反復投与毒性試験では、いずれの投与方法でも、検討用量範囲において概

ね用量に比例した増加を示し、26 週間反復投与毒性試験では、 C_{max} 及び AUC に用量比を下回る増加が認められた。また、8 週間反復投与毒性試験の 20 mg/kg 静脈内投与群の雌 1 例において、ADA の発現に起因すると考えられる²⁾本薬の曝露量の低下が認められた。

表 7 カニクイザルに本薬を週 1 回反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg)	投与回数	性別	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-7\text{days}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	t_{max} ^{a)} (day)	$t_{1/2}$ (day)
8 週間	静脈内	20	8 回目	雄	5	902±90	3,638±423	42 [28, 49] ^{d)}	11.8, 18.9 ^{e)}
				雌	5	970±76	2,893±790	35 [28, 42] ^{d)}	10.9, 14.0 ^{e)}
		200	8 回目	雄	5	7,477±1,372	53,296±33,076	28 [14, 35] ^{d)}	15.0, 16.0 ^{e)}
				雌	5	8,714±1,553	42,395±26,022	28 [14, 42] ^{d)}	10.1, 12.2 ^{e)}
	皮下	50	8 回目	雄	5	1,209±316	6,903±1,804	54 [52, 55] ^{d)}	14.1, 14.4 ^{e)}
				雌	5	910±272	5,348±1,554	24 [17, 54] ^{d)}	11.4, 13.0 ^{e)}
		200	8 回目	雄	5	3,845±630	40,344±29,301	45 [31, 52] ^{d)}	14.8, 15.5 ^{e)}
				雌	5	3,865±469	45,612±35,119	49 [45, 54] ^{d)}	11.6, 17.9 ^{e)}
26 週間	皮下	50	26 回目	雄	6	1,485±276	8,543±2,129	1.0 [1.0, 3.0] ^{e)}	10, 43 ^{e)}
				雌	6	1,462±243 ^{b)}	7,814±1,119 ^{b)}	1.0 [1.0, 1.0] ^{b)} e)	11, 34 ^{e)}
				雄	6	4,505±1,165	25,217±7,486	2.0 [0.17, 3.0] ^{e)}	—
		200	26 回目	雄	6	4,102±899	22,717±5,090	1.0 [1.0, 3.0] ^{e)}	—
				雌	6				
				雌	6				

平均値±標準偏差又は個別値 (2 例以下の場合)、—: 算出なし

a) 中央値 [範囲]、b) 5 例、c) 2 例、d) 8 週間にわたる t_{max} 、e) 最終投与後の t_{max}

4.2 分布

4.2.1 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.3.1)

妊娠期/授乳期のカニクイザルを用いた拡充型の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (5.5 項参照) において、妊娠 20 日目から分娩まで本薬 20 又は 50 mg/kg を週 1 回反復皮下投与したとき、出産後の母動物及び出生児の血漿中本薬濃度は表 8 のとおりであり、本薬は胎盤を通過して胎児に移行することが示唆された。また、検討した母動物及び出生児の全例で ADA の発現が認められた。

表 8 母動物及び出生児の血漿中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

投与量 (mg/kg)	対象	分娩後							
		1 日目	7 日目	21 日目	42 日目	84 日目	112 日目	140 日目	175 日目
20	母動物	310±86.4 (13)	194±75.7 (13)	77.3±41.3 (12)	21.9±16.9 (12)	2.54±3.15 (12)	0.62±1.34 (12)	0.11±0.37 (12)	0 (12)
	出生児	—	178±66.1 (11)	113±37.8 (11)	40.3±12.7 (12)	7.06±4.20 (12)	1.54±1.53 (12)	0.16±0.33 (12)	0 (12)
50	母動物	673±223 (12)	381±168 (12)	130±64.4 (12)	44.5±34.6 (12)	4.09±4.59 (12)	0.84±1.59 (12)	0.16±0.49 (12)	0.02±0.08 (12)
	出生児	—	288±120 (12)	193±99.4 (12)	77.5±48.5 (12)	17.1±12.3 (12)	4.31±3.94 (12)	0.74±0.96 (12)	0 (12)

平均値±標準偏差 (例数)、—: 算出なし、定量下限 (150 ng/mL) 未満は 0 ng/mL として取り扱われた。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。なお、妊娠カニクイザルに本薬を投与したとき、胎盤を介した胎児への本薬の移行が認められていることから、本薬の胎盤通過性について、添付文書において注意喚起する必要があると考える。また、カニクイザルを用いた非臨床試験において、本薬投与により ADA の発現が認められ、ADA 発現に起因する可能性のある本薬の曝露量の低下が認められていることから、ヒトに本薬を投与したときの ADA 発現による薬物動態、有効性及び安全性への影響については、臨床試験成績を踏まえて判断したいと考える (6.R.2 項参照)。

²⁾ カニクイザルを用いた本薬の単独投与又はアダリムマブとの併用投与による 8 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.2) のアダリムマブ併用投与群において ADA の発現が評価され、2 mg/kg 群の 3/5 例、20 mg/kg 群の 1/5 例で ADA の発現が認められ、全ての ADA 陽性例で本薬の曝露量の低下が認められている。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（組織交差反応性試験、溶血性試験）が実施された。本薬は、カニクイザルの IL-17A 及び IL-17F に対して結合親和性及び中和能を有することから（3.1.1～2 項参照）、本薬の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。

5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた単回静脈内及び皮下投与毒性試験が実施された。急性症状は認められなかった。10 mg/kg 静脈内投与群の 1/4 例で投与 50 日目に慢性的な下痢による体重減少及び脱水による一般状態悪化が認められ、切迫屠殺された（表 9）。これらの所見は本薬の IL-17A 及び IL-17F 中和活性による消化管粘膜における免疫抑制に伴う日和見感染が原因とされ、単回投与直後の急性期の死亡ではないことから概略の致死量評価に対する意義は低く、静脈内又は皮下投与時の概略の致死量は 200 mg/kg 超と判断されている。

表 9 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	0 ^{a)} 、1、 10、200	10：切迫屠殺、体重減少、液状便、脱水、肝細胞空胞化（雌 1/2 例） [生存例] ≥1：液状便（雌雄）、脱水（雌） 10：脱水（雄）	>200	4.2.3.1.1
	皮下	0 ^{a)} 、10、 200	≥10：液状便、脱水（雌雄）	>200	

a) ■ mmol/L ■、■ mmol/L ■、■ %ポリソルベート 80 (pH ■)

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 8 週間反復投与毒性試験（皮下又は静脈内）及び 26 週間反復皮下投与毒性試験が実施された（表 10）。本薬投与による主な異常所見として、グラム陽性球菌増加による表在性皮膚炎、日和見感染に伴う大腸の陰窩細胞壊死・潰瘍形成及び炎症性変化に伴うリンパ節の腫大が認められ、回復期間中には細菌感染による下顎の膿瘍形成が認められた。これらの所見は、本薬の IL-17A 及び IL-17F 中和活性による免疫抑制に関連した所見と判断されている。26 週間反復皮下投与毒性試験では、本薬の免疫抑制に関連した消化管病変に伴う切迫屠殺が最低用量で認められたことから、無毒性量は求められていない。

本薬とアダリムマブとの併用投与時の影響が 8 週間反復静脈内投与毒性試験において検討され、IgG 産生能の低下が認められた。

表 10 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	8 週間 (1 回/週) + 回復 12 週間	0 ^{a)} 、20、200	≥20：大腸粘膜関連リンパ組織壊死・大腸陰窩細胞壊死・壊死細胞 残屑（雄） [回復期間] 投与期間中の異常所見：回復性あり	200	4.2.3.2.1
	皮下		0 ^{a)} 、50、200	≥50：大腸陰窩細胞壊死・壊死細胞残屑（雌） 200：大腸粘膜関連リンパ組織壊死・大腸陰窩細胞壊死・壊死細胞 残屑（雄） [回復期間] 投与期間中の異常所見：回復性あり 200：下顎膿瘍 ^{b)} （雌）		
雄 カニクイザル	静脈内	8 週間 (1 回/週) + 回復 12 週間	0 ^{c)} 、2、20、 2、20 + アダリム マブ 2	なし 20：大腸内の原虫の増加 TDAR 評価 20：抗 KLH IgG 抗体価低下 [回復期間] 抗 KLH IgG 抗体価低下以外の所見：回復性あり ^{d)}	20	4.2.3.2.2
雌雄 カニクイザル	皮下	26 週間 (1 回/週) + 回復 21 週間	0 ^{e)} 、50、200	50：切迫屠殺、活動性低下、臥位、下痢、脱水、体重減少、皮膚発疹、 大腸内半流動性緑色異物、大腸陰窩微小膿瘍、皮膚潰瘍・炎症性細胞 浸潤（雌 1/3 例） [生存例] ≥50：皮膚グラム陽性菌増加、皮膚紅斑・鱗状化・表皮肥厚・線維化・ 細胞浸潤（雌雄）、皮膚鱗状化・エクソサイトーシス・錯角化・ 海綿状変化、腸間膜・腋窩・単径リンパ節腫大、腋窩・単径リン パ節リンパ球増加（雄）、皮下組織小水疱（雌） 200：皮膚痂皮形成、消化管関連リンパ組織過形成（雌雄）、皮下組織 小水疱・潰瘍、盲腸潰瘍（雄）、単径リンパ節腫大・リンパ球増 加、皮膚エクソサイトーシス・錯角化・海綿状変化・潰瘍、下顎 リンパ節膿瘍（雌） [回復期間 ^{f)}] 50 mg/kg 群異常所見：回復傾向あり 50：切迫屠殺、下痢、脱水、体重減少、題腸内液状緑色異物、大腸慢 性炎症、大腸微小膿瘍・潰瘍、腎臓尿管空胞化・拡張（雄 1/3 例）	—	4.2.3.2.3

a) ■ mmol/L ■、■ mmol/L ■、■ %ポリソルベート 80 含有脱イオン水 (pH ■)

b) 回復期間中に認められ、膿瘍の排出及び抗生物質による治療が実施された。

c) 0.9 %塩化ナトリウム溶液

d) TDAR 評価は回復期間には実施されていない。

e) ■ mmol/L ■、■ mmol/L ■、■ %ポリソルベート 80 (pH ■)

f) 回復期間は 0 及び 50mg/kg 投与群のみ設定された。

5.3 遺伝毒性試験

本薬はモノクローナル抗体であり、核膜を通過せず、細胞内の DNA 及び他の染色体成分に直接作用しないと考えられることから、遺伝毒性の懸念は低いと判断され、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はげっ歯類に対し薬理作用を示さない（3.1.1 項参照）ことから、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていない。申請者は、以下の観点から、本薬投与による発がんリスクは低い旨を説明している。

- IL-17A 及び IL-17F には、腫瘍増殖抑制作用が報告されているが（J Immunol 2009; 183: 4169-75、PLoS ONE 2012; 7: e34959 等）、血管新生作用（J Immunol 2005; 175: 6177-89、Int J Mol Sci 2016; 17: 1433 等）、炎症反応誘導作用（J Immunol 2009; 183: 4169-75、Int J Mol Sci 2016; 17: 1433）、腫瘍組織への免疫抑制系細胞の誘導作用（Mediators Inflamm 2014; 2014: 623759）等を介した腫瘍増殖促進の可能性も報告されている。

- 本薬のカニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験（5.2 項参照）において、がん原性を示唆する増殖性・前がん病変は認められていない。
- 乾癬患者において、IL-17A 又は IL-17 受容体 A を標的とする抗体製剤（セクキヌマブ、イキセキズマブ及びプロダルマブ）の長期投与時における腫瘍発生リスクの上昇は示されていないとの報告がある（*Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9: 5-21、*Dermatol Ther* 2020; 10: 133-50 等）。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の生殖発生毒性試験として、カニクイザルを用いた拡充型の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 11）。

母動物において妊娠期間中に細菌感染による表在性皮膚炎及び出生児において口唇の赤変が認められたが、その他の関連する所見は認められなかったこと、また、50 mg/kg 投与群の出生児の雄における TDAR 評価で IgG 産生能の低下が認められたが、試験実施施設の背景値範囲内であること等から、いずれの所見についても毒性学的意義は低いと判断されている。以上より、母動物及び出生児に対する無毒性量は 50 mg/kg と判断され、このときの $AUC_{0-7days}$ (5,958 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) は、乾癬患者に本剤 320 mg を 4 週間隔で皮下投与したときの AUC_{ss} (PPK 解析 [6.2.3.2 項参照] による推定値 : 878 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) の約 6.8 倍であった。

雌雄受胎能については、カニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験（5.2 項参照）において雌雄生殖器官、精子形成ステージ及び月経周期に影響は認められなかったことから、雌雄受胎能への影響は小さいと判断されている。

表 11 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 カニクイザル	皮下	母動物 : 妊娠 20 日 ～分娩 (1回/週)	0 ^{a)} 、 20、50	母動物 : 50 : 妊娠期間中の皮膚変色、魚鱗状皮膚、 斑点及び膨疹の発現頻度高値 出生児 : ≥20 : 片方・両口唇赤変 (雌雄)、 血中好中球数低値 ^{b)} (雄) TDAR 評価 50 : 抗 KLH IgG 抗体価低下 (雄)	母動物 (一般毒性、生殖能) : 50 F ₁ 出生児の発生 : 50	4.2.3.5.3.1

a) \square mmol/L 酢酸ナトリウム、220 mmol/L グリシン、0.04%ポリソルベート 80 (pH 5.0)

b) 当該所見は出生 35 日目に認められたが、出生 126 及び 180 日目では認められず、試験実施施設背景値の範囲内であること等から毒性学的意義は低いと判断されている。

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性は、カニクイザルを用いた 8 週間皮下及び静脈内投与毒性試験並びに 26 週間反復皮下投与毒性試験（5.2 項参照）における投与部位の病理組織学的検査により評価され、局所刺激性の懸念は低いと判断されている。

5.7 その他の試験

5.7.1 組織交差反応性試験

カニクイザル及びヒト正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施され（表 12）、いずれの組織においても本薬の交差反応性は認められなかった。

表 12 組織交差反応性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
カニクイザル及びヒト正常組織	凍結切片に本薬 (0.1~5 µg/mL) を処理し、酵素抗体法 (間接法) により、組織への結合を検出	本薬の結合は認められなかった。	4.2.3.7.7.1

5.7.2 溶血性試験

カニクイザル及びヒト全血を用いた *in vitro* 溶血性試験が実施され (表 13)、いずれにおいても溶血性は認められなかった。

表 13 溶血性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
カニクイザル及びヒト全血	本薬 (9 mg/mL) で 1 時間処理し、血清中ヘモグロビン量を分光光度法で測定	溶血性は認められなかった。	4.2.3.7.7.2

5.7.3 免疫毒性評価

本薬のカニクイザルを用いた反復静脈内及び皮下投与毒性試験 (表 10) 並びに生殖発生毒性試験 (表 11) において TDAR 又はイムノフェノタイピングが評価され、本薬投与による影響は認められなかった。8 週間反復静脈内投与毒性試験において、本薬とアダリムマブとの併用投与時に IgG 産生能の低下が認められたことから、本薬とアダリムマブとの併用投与は抗体産生能に影響を及ぼすと判断されている。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 免疫抑制による影響について

申請者は、本薬の免疫系への影響について、以下の点を踏まえると、本薬をヒトへ投与した場合に感染症発現のリスク上昇が考えられる旨を説明している。

- IL-17A 及び IL-17F には、粘膜表皮免疫への関与が知られており (Cytokine Growth Factor Rev 2010; 21: 413-23)、先天性の欠損例では、慢性カンジダ症及びブドウ球菌皮膚炎の発現が報告されている (Science 2011; 332: 65-8、Nat Rev Immunol 2013; 13: 635-648)。
- IL-17A 及び IL-17F ダブルノックアウトマウスでは、粘膜及び皮膚で易感染性を示す報告がある (Immunity 2009; 30: 108-19)。
- カニクイザルへの本薬反復投与時に、免疫抑制に関連した細菌又は大腸菌増殖に伴う皮膚及び大腸における炎症性変化が認められている (5.2 項参照)。

機構は、毒性試験で免疫抑制に伴う易感染性に関連する一般状態悪化による切迫屠殺等の重篤な変化が認められていることから、本薬の免疫抑制作用に起因する感染症発現リスク及び感染症を発現している患者に対する注意喚起については、臨床試験成績も踏まえて慎重に検討する必要があると考える (7.R.2 項参照)。

5.R.2 腫瘍増殖への影響について

機構は、本薬が阻害する IL-17A 及び IL-17F による腫瘍増殖への影響は明確ではなく、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクについては、臨床試験成績も踏まえて慎重に検討する必要があると考える (7.R.2 項参照)。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験に係る資料として、絶対的バイオアベイラビリティ試験、相対的バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験の成績が提出された。

本剤の臨床開発では、5種類の製剤³⁾（製剤①〔製法Bの原薬、製法Iの製剤〕、製剤②〔製法Cの原薬、製法Iの製剤〕、製剤③〔製法Dの原薬、製法IIの製剤〕、製剤④〔製法Eの原薬、製法II〔PS0018試験のみ〕又はIIIの製剤〕、市販予定製剤〔申請製法の原薬、申請製法の製剤〕）が用いられた。PPK解析（6.2.3項参照）や相対的バイオアベイラビリティ試験（6.1.2項参照）の結果等から、製剤①～④の製造工程の違いによる薬物動態への明らかな影響は認められず、製剤④及び市販予定製剤の生物学的同等性を検討した試験（6.1.3項参照）の結果、両製剤の生物学的同等性が示された。

血漿中本薬濃度は電気化学発光免疫法（定量下限：150又は250 ng/mL）により、血漿中ADA及び中和抗体は電気化学発光法（検出感度：13.7～350 ng/mL〔ADA〕、50.6又は52.2 ng/mL〔中和抗体〕）により測定された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ試験（CTD 5.3.1.1.1: RA0124 試験〔2014年11月～2015年5月〕）

外国人健康被験者を対象とした無作為化非盲検並行群間試験において、製剤②80又は160 mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティが検討され、本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表14のとおりであった。

表14 本薬単回投与時の薬物動態パラメータ

製剤	投与量 (mg)	投与経路	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (mg·h/mL)	AUC _{inf} (mg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	絶対的 BA [95%CI]
製剤②	80	皮下	10	7.43±1.67	7.28±1.60	7.59±1.63	144 [96, 312]	590±90.4	0.66 [0.54, 0.80]
	160		10	14.1±5.60	14.2±3.29	14.7±3.36	144 [96, 312]	653±148	0.63 [0.51, 0.78]
	160	静脈内	10	59.0±19.3	22.3±4.30	23.1±4.52	1.5 [1.0, 5.0]	705±79.6	—

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値〔範囲〕、BA：バイオアベイラビリティ

6.1.2 相対的バイオアベイラビリティ試験（CTD 5.3.1.2.1: UP0031 試験〔2016年3月～2016年6月〕）

外国人健康被験者を対象とした無作為化非盲検並行群間試験において、製剤②80 mgを同時に2回又は製剤③160 mgを1回皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティが検討され、結果は表15のとおりであった。

表15 本薬皮下投与時の薬物動態パラメータ

製剤	投与量	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·day/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	製剤②に対する相対的 BA [95%CI]
製剤②	80 mg×2回	6	21.6±4.07	628±123	669±151	4.0 [2.0, 6.0]	19.2±6.76	—
製剤③	160 mg×1回	6	18.4±2.75	588±93.4	636±107	5.9 [4.0, 6.0]	21.5±1.51	0.96 [0.73, 1.27]

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値〔範囲〕、BA：バイオアベイラビリティ

³⁾ 各製剤を用いた臨床試験は次のとおり。製剤①：第I相試験（UP0008及びPA0007試験）、製剤②：第I相試験（RA0124及びUP0031試験）、製剤③：第I相試験（UP0031及びUP0042試験）及び第II相試験（PS0010、PS0011及びPS0016試験）、製剤④：第I相試験（UP0033及びUP0034試験）、第II相試験（PS0018試験）及び第III相試験（PS0008、PS0009、PS0013、PS0014及びPS0015試験）、市販予定製剤：第I相試験（UP0033試験）、第III相試験（PS0014、DV0002及びDV0006試験）

6.1.3 生物学的同等性試験 (CTD 5.3.1.2.2 : UP0033 試験 [2018年10月~2019年6月])

外国人健康被験者を対象とした無作為化非盲検並行群間試験において、製剤④又は市販予定製剤を単回皮下投与したときの生物学的同等性が検討され、結果は表 16 のとおりであった。製剤④に対する市販予定製剤投与時の C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値比の 95%CI は、PFS 製剤及び AI 製剤のいずれも事前に規定した生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であった。

表 16 本薬単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

製剤	投与量 (mg)	例数	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg·day/mL)	AUC_{inf} (µg·day/mL)	製剤④投与時に対する 最小二乗幾何平均値比 [95%CI]		
						C_{max}	AUC_{last}	AUC_{inf}
製剤④	160	63	32.5±9.53	1,130±334	1,159±344	—	—	—
市販予定製剤 (PFS 製剤)	160	63	31.2±8.71	1,102±328 ^{a)}	1,132±342 ^{a)}	0.97 [0.87, 1.07]	0.98 [0.88, 1.09]	0.98 [0.88, 1.09]
市販予定製剤 (AI 製剤)	160	63	31.4±6.68	1,142±326	1,178±357	0.98 [0.90, 1.08]	1.02 [0.92, 1.13]	1.02 [0.92, 1.14]

平均値±標準偏差、a) 62 例

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、健康成人及び乾癬患者を対象とした臨床試験成績、PPK 解析、曝露量—反応解析等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : UP0042 試験 [2017年1月~2017年7月])

日本人及び白人健康被験者に本剤 80、160 又は 320 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 17 のとおりであり、検討用量範囲において、本薬の薬物動態は線形性を示した。日本人被験者 3 例 (80 mg 群 1 例、320 mg 群 2 例) 及び白人被験者 2 例 (80 mg 群 2 例) で本剤投与後に ADA の発現が認められた。

表 17 本剤単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与群	人種	例数	C_{max} (µg/mL)	AUC_{inf} (µg·day/mL)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	V_z/F (L)	CL/F (L/day)
80 mg	日本人	5	9.41±1.77	354±107	4.0 [4.0, 6.1]	22.5±4.34	7.33±1.57	0.232±0.065
	白人	6	8.96±1.91	287±39.7	5.0 [4.0, 6.1]	22.8±7.08	8.58±1.73	0.269±0.044
160 mg	日本人	6	19.9±1.76	689±125	6.0 [4.0, 6.2]	22.2±1.80	7.46±1.14	0.235±0.046
	白人	6	17.5±3.48	687±148	6.1 [4.0, 6.1]	25.8±4.67	8.74±1.96	0.238±0.056
320 mg	日本人	6	41.8±7.02	1,295±237	6.0 [4.0, 6.0]	20.5±5.44	7.24±1.36	0.250±0.043
	白人	6	34.2±6.94	1,460±196	6.0 [4.0, 6.1]	26.7±3.61	8.37±1.26	0.219±0.028

平均値±標準偏差、 t_{max} : 中央値 [範囲]

6.2.2 乾癬患者における検討

6.2.2.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : PS0010 試験 [2016年8月~2017年7月])

日本人及び外国人乾癬患者に本剤 64、160、320 若しくは 480 mg を Q4W で、又は初回に本剤 320 mg、以降 160 mg を Q4W で反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度は表 18 のとおりであり、検討用量範囲において、本薬の薬物動態は線形性を示した。投与期間中、64 mg Q4W 群の 4 例で本剤投与後に ADA の発現が認められた。

表 18 本剤反復皮下投与時の血漿中本薬濃度 (µg/mL)

投与群	対象集団	投与 1 週時	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時
64 mg Q4W	全体集団	5.04±2.52 (39)	3.79±1.63 (39)	2.34±1.02 (39)	2.78±1.25 (38)	3.13±1.53 (38)
	日本人部分集団	6.37, 7.54 (2)	4.73, 5.50 (2)	2.43, 2.57 (2)	BLQ, 3.11 (2)	BLQ, 3.64 (2)
160 mg Q4W	全体集団	11.3±5.42 (42)	9.51±3.93 (41)	6.10±3.01 (41)	8.76±4.55 (38)	10.8±5.66 (38)
	日本人部分集団	10.0 (1)	9.40 (1)	7.64 (1)	10.4 (1)	31.4 (1)
320 mg LD+ 160 mg Q4W	全体集団	25.8±11.4 (40)	20.4±6.65 (39)	12.4±4.21 (39)	11.1±4.36 (37)	11.3±4.81 (33)
	日本人部分集団	27.0, 33.0 (2)	17.9, 21.9 (2)	7.34, 10.4 (2)	4.17, 8.70 (2)	5.30, 7.46 (2)
320 mg Q4W	全体集団	27.1±14.2 (43)	20.3±6.91 (42)	12.8±4.42 (41)	18.0±7.92 (40)	21.7±14.0 (40)
	日本人部分集団	18.3, 21.2 (2)	14.3, 17.2 (2)	7.22, 14.9 (2)	8.76, 11.1 (2)	9.60, 14.5 (2)
480 mg Q4W	全体集団	37.9±14.2 (43)	30.0±10.9 (42)	18.9±7.92 (40)	26.2±12.8 (40)	32.5±17.1 (39)
	日本人部分集団	41.5±15.6 (3)	31.3±15.3 (3)	12.1, 31.4 (2)	19.5, 40.0 (2)	20.9, 47.0 (2)

平均値±標準偏差又は個別値 (例数)

6.2.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.5 : PS0009 試験 [2017 年 12 月～継続中 [20 年 月データカットオフ]])

日本人及び外国人乾癬患者に本剤 320 mg を Q4W で反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度は表 19 のとおりであり、反復投与により蓄積傾向が認められ、投与 12～16 週で定常状態に達した。投与期間中、320 mg Q4W 群 32.1% (103/321 例) で本剤投与後に ADA の発現が認められた。

表 19 本剤反復皮下投与時の血漿中本薬濃度 (µg/mL)

投与群	対象集団	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 28 週時	投与 52 週時
320 mg Q4W	全体集団	13.2±5.52 (317)	19.1±8.96 (315)	21.7±10.1 (304)	22.3±11.1 (294)	20.9±10.4 (281)	20.6±10.9 (272)
	日本人部分集団	14.5±5.83 (62)	19.8±9.50 (61)	22.8±10.1 (60)	23.0±10.8 (59)	20.7±9.79 (56)	20.9±11.1 (52)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.4 : PS0008 試験 [2018 年 1 月～継続中 [20 年 月データカットオフ]])

外国人乾癬患者に本剤 320 mg を Q4W で 16 週間皮下投与し、以降、本剤 320 mg を Q4W 又は Q8W で皮下投与したときの血漿中本薬濃度は表 20 のとおりであった。投与期間中、320 mg Q4W 群 36.7% (58/158 例) 及び 320 mg Q4W→Q8W 群 37.9% (61/161 例) で本剤投与後に ADA の発現が認められた。

表 20 本剤反復皮下投与時の血漿中本薬濃度 (µg/mL)

投与群	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 48 週時	投与 56 週時
320 mg Q4W	12.9±6.00 (148)	18.6±9.17 (148)	20.6±10.5 (148)	21.5±12.5 (146)	20.2±10.5 (143)	20.8±11.2 (136)	22.7±13.9 (135)
320 mg Q4W→Q8W	12.5±5.46 (149)	17.8±8.21 (151)	19.7±8.90 (150)	20.3±10.4 (144)	11.0±8.63 (139)	7.02±4.34 (132)	6.68±4.37 (131)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.2.4 長期投与試験 (コホート B) (CTD 5.3.5.2.2 : PS0014 試験 [2018 年 8 月～継続中 [20 年 月データカットオフ]])

日本人乾癬患者に本剤 320 mg を Q4W で 16 週間皮下投与し、以降、本剤 320 mg を Q4W 又は Q8W で皮下投与したときの血漿中本薬濃度は表 21 のとおりであり、乾癬の病型間で明らかな違いは認められなかった。本剤投与例の 40.9% (27/66 例 [Q4W→Q4W 群 6/14 例、Q4W→Q8W 群 : 21/52 例]) で本剤投与後に ADA の発現が認められた。

表 21 本剤反復皮下投与時の血漿中本薬濃度 (µg/mL)

対象集団	投与群	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 28 週時	投与 40 週時	投与 48 週時
PsO	320 mg Q4W→Q8W	14.1±5.63 (44)	18.7±7.45 (45)	20.1±8.77 (45)	22.0±10.9 (44)	16.8±7.96 (42)	6.68±4.90 (41)	5.88±3.79 (39)
GPP	320 mg Q4W→Q4W	12.7±4.65 (10)	17.2±8.94 (10)	19.0±10.8 (10)	18.9±10.5 (10)	19.1±13.1 (4)	25.4±7.67 (4)	20.5±9.64 (4)
	320 mg Q4W→Q8W					23.6±16.6 (5)	9.35±4.55 (5)	8.62±7.24 (5)
EP	320 mg Q4W→Q4W	9.32±2.34 (11)	12.7±3.69 (10)	14.7±4.77 (10)	15.3±5.84 (10)	16.9±6.48 (8)	16.6±6.95 (7)	18.1±6.61 (6)
	320 mg Q4W→Q8W					11.3 (1)	2.95 (1)	3.08 (1)

平均値±標準偏差又は個別値 (例数)、PsO：局面型皮疹を有する乾癬

6.2.3 PPK 解析及び曝露量－反応解析

6.2.3.1 健康被験者及び乾癬患者を対象とした第 I 相試験データを用いた PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.2)

健康被験者及び乾癬患者を対象とした第 I 相試験 4 試験⁴⁾から得られた血漿中本薬濃度データ (104 例、1,721 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.4.3) が実施された。本薬の薬物動態は 2-コンパートメントモデルにより記述され、共変量探索⁵⁾の結果、CL 及び中央コンパートメントの分布容積 (V2) に対してベースライン時の体重を共変量としたモデルが最終モデルとされた。

最終モデルにより推定された皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 70.1%であった。また、皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティに製剤 (①～③) の違いによる影響は認められなかった。

6.2.3.2 乾癬患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験データを用いた PPK 解析及び有効性に係る曝露量－反応解析 (CTD 5.3.3.5.3)

乾癬患者を対象とした国内外の臨床試験 5 試験⁶⁾から得られた血漿中本薬濃度データ (999 例 [9,183 測定点]) 及び有効性データ (PASI スコア：1,013 例 [15,865 測定点]、IGA スコア：1,013 例 [15,864 測定点]) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.3) 及び有効性に係る曝露量－反応解析が実施された。

本薬の薬物動態は、CL/F 及び V/F に対してベースライン時の体重を共変量とした 1 次吸収過程を有する 1-コンパートメントモデルにより記述され、さらなる共変量探索⁷⁾の結果、CL/F に対して性別、人種及び ADA の有無を共変量としたモデルが最終モデルとされた。ベースライン時の体重が本薬の薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼす共変量であることが示唆され、典型的な体重 (87 kg) の患者と比較して、体重 120 又は 200 kg の患者では C_{av} が約 30%又は 40%低く、体重 60 kg の患者では C_{av} が約 50%高くなることが推定された。

有効性に係る曝露量－反応解析について、PASI スコア及び IGA スコアの最終モデルに基づく投与 16 週及び 56 週時の本薬の C_{av} に対する PASI 90、PASI 100 及び IGA (0/1) 達成率のシミュレーションの結果は図 1 のとおりであり、多くの患者において、導入投与期 (投与 16 週まで) では 320 mg Q4W が、維持投与期 (投与 16 週以降) では 320 mg Q8W が、本剤の適切な用法・用量であることが示唆された。

⁴⁾ 健康被験者を対象とした第 I 相試験 (UP0031、UP0042 及び RA0124 試験) 及び乾癬患者を対象とした第 I 相試験 (UP0008 試験)

⁵⁾ 共変量として、CL 及び中央コンパートメント (V2) に対してベースライン時の体重、体表面積、BMI、性別及び人種が、バイオアベイラビリティ及び吸収速度に対して製剤処方及び原薬製造工程が検討された。

⁶⁾ 第 II 相試験 (PS0010、PS0011 及び PS0016 試験) 及び第 III 相試験 (PS0008 及び PS0009 試験)

⁷⁾ 共変量として、CL/F に対して年齢、人種、性別、ADA の有無、ADA の抗体価、生物製剤の使用歴の有無、地域及び肝機能 (ベースライン時の ALT 及びビリルビン) が、V/F に対して年齢、人種、性別、生物製剤の使用歴の有無及び地域が検討された。

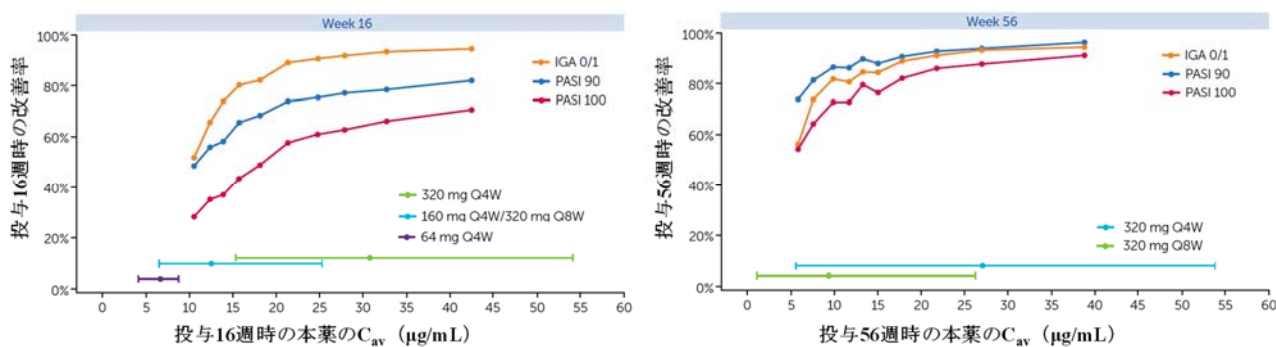


図1 C_{av}と本剤の有効性に係る曝露－反応解析

(折れ線: C_{av}の十分位ごとの予測改善率
 水平線: 各用量における血漿中本薬濃度の中央値 [5パーセンタイル値、95パーセンタイル値])

また、体重カテゴリー別の PASI 100 及び IGA (0) 達成率のシミュレーションの結果 (表 22) から、高体重の患者では維持投与期に Q4W を継続することでベネフィットが得られることが示唆された。

表 22 投与 56 週時における有効性の体重カテゴリー別の推定値 (%)

評価項目	投与群	60 kg	80 kg	100 kg	120 kg	140 kg	160 kg	180 kg	200 kg
PASI 100 達成率	320 mg Q4W	92.0	89.6	86.4	82.7	76.9	69.6	62.0	54.3
	320 mg Q4W→Q8W	91.8	88.5	84.8	79.6	72.8	65.0	58.0	50.7
IGA (0) 達成率	320 mg Q4W	76.8	74.8	71.3	66.7	60.3	53.4	45.9	39.1
	320 mg Q4W→Q8W	76.0	73.2	68.8	62.1	54.1	46.5	37.3	30.4

Q4W→Q8W: 投与 16 週まで Q4W、以降 Q8W

6.2.3.3 乾癬患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データを用いた安全性に係る曝露量－反応解析 (CTD 5.3.5.3.3)

乾癬患者を対象とした国内外の臨床試験 8 試験⁸⁾から得られたデータを用いて安全性に係る曝露量－反応解析が実施された。全有害事象及びカンジダ感染 (HLT) の血漿中本薬トラフ濃度の四分位別の発現状況は表 23 のとおりであり、320 mg Q4W 投与例及び 320 mg Q4W→Q8W 投与例ともに、血漿中本薬トラフ濃度の増加に伴い、カンジダ感染の発現割合が高まる傾向が認められた。

表 23 血漿中本薬トラフ濃度の四分位別の有害事象の発現状況 (第Ⅲ相試験 [PS0008、PS0009、PS0013 試験] 併合集団)

320 mg Q4W 投与例	投与 52/56 週時 ^{a)} における血漿中本薬トラフ濃度 (µg/mL)				全体集団
	12.6 未満	12.6 以上 19 未満	19 以上 27.8 未満	27.8 以上	
全有害事象	80.6 (100/124)	81.5 (101/124)	81.5 (101/124)	84.0 (105/125)	81.9 (407/497)
カンジダ感染 (HLT)	16.1 (20/124)	19.4 (24/124)	20.2 (25/124)	20.0 (25/125)	18.9 (94/497)
320 mg Q4W→Q8W 投与例	投与 52/56 週時 ^{a)} における血漿中本薬トラフ濃度 (µg/mL)				全体集団
全有害事象	75.9 (41/54)	89.1 (49/55)	90.7 (49/54)	85.5 (47/55)	
カンジダ感染 (HLT)	11.1 (6/54)	12.7 (7/55)	24.1 (13/54)	16.4 (9/55)	16.1 (35/218)

% (例数)、Q4W→Q8W: 投与 16 週まで Q4W、以降 Q8W

a) 320 mg Q4W 投与例: 投与 52 週時、320 mg Q4W→Q8W 投与例: 投与 56 週時

6.2.4 薬物相互作用

薬物相互作用を検討する試験は実施されていない。申請者は、以下に示す、本剤と類似の薬理作用を有する薬剤における知見から、CYP450 酵素で代謝される薬剤の曝露量に対する本剤投与による影響は限定的である旨を説明している。

⁸⁾ 乾癬患者を対象とした第Ⅱ相試験 (PS0010、PS0011、PS0016 及び PS0018 試験) 及び第Ⅲ相試験 (PS0008、PS0009、PS0013 及び PS0014 試験)

- 抗 IL-17A 阻害薬であるセクキヌマブを乾癬患者に投与したとき、ミダゾラムの曝露量に対して臨床的に意味のある影響は認められていない (Clin Pharmacol Ther 2019; 106: 1380-8)。
- 抗 IL-17 受容体 A 抗体であるプロダルマブの投与によるミダゾラムの曝露量の増加は 24%であり、その影響は小さかった (Basic Clin Pharmacol Toxicol 2019; 125: 16-25)。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の民族差について

申請者は、本薬の薬物動態における民族差について、以下のように説明している。

健康被験者を対象とした UP0042 試験 (6.2.1.1 項参照) において、日本人と白人の薬物動態パラメータに明らかな違いは認められず、乾癬患者を対象とした PS0010 試験 (6.2.2.1 項参照) 及び PS0009 試験 (6.2.2.2 項参照) においても、全体集団と日本人部分集団で血漿中本薬濃度の推移に明らかな違いは認められていない。乾癬患者を対象とした臨床試験データを用いた PPK 解析 (6.2.3.2 項参照) では、日本人を含むアジア人患者では、アジア人以外の患者と比較して CL/F が約 22%高かったものの、乾癬患者に本剤 320 mg を 4 週間隔で皮下投与した時の体重区分別の薬物動態パラメータの推定値は表 24 のとおりであり、民族間に臨床的に意義のある差は認められなかった。

以上より、本薬の薬物動態に明らかな民族差はないものとする。

表 24 乾癬患者における薬物動態パラメータの推定値

体重区分	人種	性別	AUC _{ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	C _{max,ss} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
80 kg 未満	日本人を含むアジア人	男	1,110 \pm 399	54.9 \pm 18.0
		女	1,150 \pm 458	57.5 \pm 20.9
	アジア人以外	男	1,220 \pm 428	57.5 \pm 18.6
		女	1,300 \pm 472	62.0 \pm 20.7
80 kg 以上 140 kg 未満	日本人を含むアジア人	男	740 \pm 275	37.9 \pm 12.8
		女	746 \pm 257	39.1 \pm 12.4
	アジア人以外	男	877 \pm 324	42.4 \pm 14.4
		女	799 \pm 301	39.7 \pm 13.7
140 kg 以上	アジア人以外	男	465 \pm 160	23.8 \pm 7.40
		女	486 \pm 173	25.4 \pm 7.92

平均値 \pm 標準偏差、ADA 陰性の場合の薬物動態パラメータを示す。

機構は、以上の説明を了承し、薬物動態の観点からは、本邦から参加した国際共同試験成績を本剤の有効性及び安全性の根拠として用いることは可能と判断した。

6.R.2 ADA について

申請者は ADA の発現状況⁹⁾並びに ADA が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験併合集団 (PS0008、PS0009 及び PS0013 試験の併合データ) において、ADA 陽性例は 320 mg Q4W 投与群 37.7% (235/623 例)、320 mg Q4W→Q8W 投与群 45.1% (116/257 例) であり、このうち本剤投与後に ADA の発現が認められた患者 (TE-ADA 陽性例) は、320 mg Q4W 投与群 224 例、320 mg Q4W→Q8W 投与群 110 例であった。中和抗体陽性例は、320 mg Q4W 投与群 91 例、320 mg Q4W→Q8W 投与群 40 例であった。

⁹⁾ ADA 陽性例は投与期間中に 1 回以上 ADA が検出された被験者、ADA 陰性例は投与期間中に ADA が検出されなかった被験者と定義された。中和抗体の測定は、ベースライン時を含む試験期間中に ADA が検出された被験者に対して実施され、中和抗体陽性例は試験期間中に 1 回以上中和抗体が検出された被験者、中和抗体陰性例は試験期間中に中和抗体が検出されなかった被験者と定義された。

ADA 発現区分別の血漿中本薬濃度は表 25、有効性評価項目の成績は表 26、有害事象の発現状況は表 27 のとおりであった。ADA 又は中和抗体の陽性例では、陰性例と比較して血漿中本薬濃度が低下する傾向が認められ、中和抗体による影響は ADA による影響よりも大きかった。ADA 及び中和抗体の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、これまでに得られている成績からは ADA 及び中和抗体の発現による本剤の有効性及び安全性に対する明らかな影響は認められていない。

表 25 ADA 発現区分別の血漿中本薬濃度（第Ⅲ相試験併合集団）

投与群	ADA 発現区分		投与 16 週時	投与 56 週時
320 mg Q4W	ADA	陰性	22.7±11.2 (339)	24.3±13.1 (124)
		陽性	20.0±11.3 (228)	20.0±11.8 (101)
		TE-ADA 陽性	20.0±11.4 (218)	19.9±11.9 (98)
	中和抗体	陰性	22.4±12.3 (145)	21.9±12.8 (67)
		陽性	15.7±7.60 (85)	16.3±8.64 (34)
320 mg Q4W→Q8W	ADA	陰性	22.6±10.5 (134)	7.38±4.93 (120)
		陽性	19.6±10.6 (109)	6.43±3.85 (98)
		TE-ADA 陽性	19.7±10.7 (104)	6.52±3.86 (95)
	中和抗体	陰性	20.9±10.1 (72)	6.74±3.75 (64)
		陽性	17.2±11.0 (38)	5.88±3.97 (35)

µg/mL、平均値±標準偏差（例数）、Q4W→Q8W：投与 16 週まで Q4W、以降 Q8W

表 26 ADA 発現区分別の本剤の有効性（第Ⅲ相試験併合集団）

投与群	発現区分	PASI 75 達成率		PASI 90 達成率		PASI 100 達成率		IGA (0/1) 達成率		
		投与 16 週時	投与 52/56 週時	投与 16 週時	投与 52/56 週時	投与 16 週時	投与 52/56 週時	投与 16 週時	投与 52/56 週時	
320 mg Q4W	ADA	陰性	90.3 (438/485)	79.1 (307/388)	83.5 (405/485)	76.0 (295/388)	56.9 (276/485)	61.9 (240/388)	83.1 (403/485)	73.7 (286/388)
		陽性	92.8 (128/138)	84.7 (199/235)	82.6 (114/138)	82.1 (193/235)	59.4 (82/138)	66.0 (155/235)	87.7 (121/138)	79.1 (186/235)
		TE-ADA 陽性	93.7 (119/127)	85.7 (192/224)	85.0 (108/127)	83.0 (186/224)	60.6 (77/127)	66.5 (149/224)	89.0 (113/127)	79.9 (179/224)
	中和抗体	陰性	96.5 (82/85)	84.4 (124/147)	84.7 (72/85)	81.6 (120/147)	67.1 (57/85)	69.4 (102/147)	94.1 (80/85)	79.6 (117/147)
		陽性	86.0 (49/57)	84.6 (77/91)	78.9 (45/57)	82.4 (75/91)	49.1 (28/57)	60.4 (55/91)	77.2 (44/57)	78.0 (71/91)
320 mg Q4W→ Q8W	ADA	陰性	98.0 (196/200)	91.5 (129/141)	94.5 (189/200)	89.4 (126/141)	73.0 (146/200)	80.9 (114/141)	93.0 (186/200)	90.1 (127/141)
		陽性	96.5 (55/57)	87.1 (101/116)	87.7 (50/57)	84.5 (98/116)	64.9 (37/57)	70.7 (82/116)	87.7 (50/57)	83.6 (97/116)
		TE-ADA 陽性	96.2 (50/52)	89.1 (98/110)	86.5 (45/52)	86.4 (95/110)	63.5 (33/52)	73.6 (81/110)	86.5 (45/52)	85.5 (94/110)
	中和抗体	陰性	95.7 (44/46)	85.7 (66/77)	91.3 (42/46)	84.4 (65/77)	65.2 (30/46)	71.4 (55/77)	91.3 (42/46)	85.7 (66/77)
		陽性	100 (14/14)	90.0 (36/40)	71.4 (10/14)	85.0 (34/40)	50.0 (7/14)	67.5 (27/40)	71.4 (10/14)	80.0 (32/40)

%（例数）、Q4W→Q8W：投与 16 週まで Q4W、以降 Q8W

投与 52/56 週時の有効性評価時点は次のとおり。320 mg Q4W 投与群：投与 52 週時、320 mg Q4W→Q8W 投与群：投与 56 週時

表 27 ADA 発現区分別の本剤の安全性（第Ⅲ相試験併合集団）

	ADA 陰性	ADA 陽性	TE-ADA 陽性	中和抗体陰性	中和抗体陽性
例数	926	406	382	262	150
総曝露期間（人・年）	769	389	369	252	141
全有害事象	726 (78.4) 241.8	341 (84.0) 291.3	322 (84.3) 294.3	215 (82.1) 229.0	131 (87.3) 277.6
過敏症（SMQ）	73 (7.9) 9.9	40 (9.9) 11.0	35 (9.2) 10.2	29 (11.1) 12.2	12 (8.0) 9.0
注射部位反応（HLT）	27 (2.9) 3.6	9 (2.2) 2.4	9 (2.4) 2.5	4 (1.5) 1.6	5 (3.3) 3.7

上段：例数（%）、下段：総曝露期間^{a)}で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった症例については投与期間）の集計

機構は、以下のように考える。

限られた ADA 陽性例の成績から、ADA や中和抗体の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であるが、乾癬患者を対象とした臨床試験データを用いた PPK 解析(6.2.3.2 項参照)において、ADA の有無が CL/F に対する共変量として特定されており、ADA の発現により本薬の曝露量の低下傾向が認められている。また、中和抗体陽性例では PASI 100 達成率や IGA (0/1) 達成

率の数値が陰性例に比べて低いことも考慮すると、ADA の発現が本薬の薬物動態及び有効性に影響を及ぼす可能性は否定できない。本剤の臨床試験における ADA の発現状況並びに ADA 発現による血漿中本薬濃度、有効性及び安全性に対する影響について添付文書等で適切に情報提供するとともに、製造販売後においても ADA の発現による影響について引き続き注視し、得られた情報を速やかに医療現場へ提供する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 28 に示す 5 試験の成績が提出された。

表 28 有効性及び安全性に関する主な評価資料

相	試験名	実施地域	対象患者	被験者数	用法・用量の概略（全て皮下投与）	主な評価項目 【主要評価項目】
II	PS0010	国際共同	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者	①39 ②43 ③40 ④43 ⑤43 ⑥42	①本剤 64 mg Q4W ②本剤 160 mg Q4W ③本剤 320 mg を 0 週時、以降、160 mg Q4W ④本剤 320 mg Q4W ⑤本剤 480 mg Q4W ⑥プラセボ	有効性 安全性 【投与 12 週時における PASI 90 達成率】
III	PS0009	国際共同	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者	①321 ②163 ③83	①本剤 320 mg Q4W ②ウステキヌマブ 45 又は 90 mg ^{a)} を 0, 4 週時、以降 Q12W ③プラセボ、16 週以降は本剤 320 mg Q4W	有効性 安全性 【投与 16 週時における PASI 90 達成率及び IGA (0/1) 達成率】
	PS0008	海外	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者	①161 ②158 ③159	①本剤 320 mg Q4W、16 週以降は Q8W ②本剤 320 mg Q4W ③アダリムマブ 80 mg を 0 週時、1~23 週時は 40 mg Q2W、24 週以降は本剤 320 mg Q4W	
	PS0013	海外	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者	①349 ②86	①本剤 320 mg Q4W、16 週以降は Q4W、Q8W 又はプラセボ ②プラセボ	
	PS0014 コホート B	国際共同	①中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 ②GPP 患者 ③EP 患者	①45 ②10 ③11	①本剤 320 mg Q4W、16 週以降は Q8W ②本剤 320 mg Q4W、16 週以降は Q4W 又は Q8W ③本剤 320 mg Q4W、16 週以降は Q4W 又は Q8W	有効性 安全性

a) ベースラインの体重が100 kg以下の被験者は45 mg、100 kgを超える被験者は90 mg

7.1 第II相試験

7.1.1 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同試験（CTD 5.3.5.1.2：PS0010 試験〔2016年8月～2017年7月〕）

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（表 29）（目標例数 240 例〔各群 40 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、ポーランド、米国、カナダ、チェコ共和国及びハンガリーで実施された。

表 29 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. スクリーニング前 6 カ月以上、慢性の局面型皮疹を有する乾癬である。 2. PASI スコア 12 以上 3. IGA スコア 3 以上 4. 乾癬病変が体表面積の 10%以上 5. 乾癬に対する光線療法、光化学療法又は全身療法の対象となり得る。 6. 18 歳以上 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. GPP、EP、滴状乾癬又は薬剤誘発性乾癬の患者
--

用法・用量は、本剤 64、160、320、480 mg 若しくはプラセボを 4 週間隔、又は 0 週時に本剤 320 mg を皮下投与（LD）した後、本剤 160 mg を 4 週間隔で 12 週間皮下投与することとされた。

無作為化¹⁰⁾された 250 例（64 mg 群 39 例、160 mg 群 43 例、320 mg LD+160 mg 群 40 例、320 mg 群 43 例、480 mg 群 43 例、プラセボ群 42 例）全例が治験薬を 1 回以上投与され安全性解析対象集団とされた。また、全例がベースラインの主要評価項目の測定値を有し FAS とされ、FAS が有効性解析対象とされた。

中止例は、64 mg 群 7.7%（3/39 例）、160 mg 群 11.6%（5/43 例）、320 mg LD+160 mg 群 15.0%（6/40 例）、320 mg 群 7.0%（3/43 例）、480 mg 群 9.3%（4/43 例）、プラセボ群 11.9%（5/42 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（64 mg 群 2.6%〔1/39 例〕、160 mg 群 2.3%〔1/43 例〕、320 mg LD+160 mg 群 2.5%〔1/40 例〕、480 mg 群 2.3%〔1/43 例〕、プラセボ群 2.4%〔1/42 例〕）、同意撤回（160 mg 群 2.3%〔1/43 例〕、320 mg LD+160 mg 群 2.5%〔1/40 例〕、480 mg 群 2.3%〔1/43 例〕）等であった。

無作為化された 250 例のうち日本人は 12 例（64 mg 群 2 例、160 mg 群 1 例、320 mg LD+160 mg 群 2 例、320 mg 群 2 例、480 mg 群 3 例、プラセボ群 2 例）であり、中止例は 480 mg 群に 1 例（有害事象）認められた。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時における PASI 90 達成率は表 30 のとおりであった。また、日本人部分集団における成績は表 30 のとおりであった。

表 30 投与 12 週時の PASI 90 達成率（FAS、NRI）

	64 mg 群	160 mg 群	320 mg LD+ 160 mg 群	320mg 群	480 mg 群	プラセボ群
全体集団	46.2 (18/39)	67.4 (29/43)	75.0 (30/40)	79.1 (34/43)	72.1 (31/43)	0 (0/42)
日本人部分集団	50.0 (1/2)	100 (1/1)	100 (2/2)	100 (2/2)	66.7 (2/3)	0 (0/2)

%（例数）

有害事象は、64 mg 群 69.2%（27/39 例）、160 mg 群 55.8%（24/43 例）、320 mg LD+160 mg 群 60.0%（24/40 例）、320 mg 群 60.5%（26/43 例）、480 mg 群 58.1%（25/43 例）、プラセボ群 35.7%（15/42 例）に認められ、主な事象は表 31 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象¹¹⁾は、480 mg 群 2.3%（1/43 例〔大腸ポリープ/結腸癌〕）、プラセボ群 2.4%（1/42 例〔ウイルス性髄膜炎〕）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、64 mg 群 2.6%（1/39 例）、160 mg 群 7.0%（3/43 例）、320 mg LD+160 mg 群 7.5%（3/40 例）、320 mg 群 2.3%（1/43 例）、480 mg 群 4.7%（2/43 例）、プラセボ群 2.4%（1/42 例）に認められた。

副作用は、64 mg 群 15.4%（6/39 例）、160 mg 群 7.0%（3/43 例）、320 mg LD+160 mg 群 15.0%（6/40 例）、320 mg 群 23.3%（10/43 例）、480 mg 群 11.6%（5/43 例）、プラセボ群 7.1%（3/42 例）に認められた。

¹⁰⁾ 地域（北米、欧州/アジア）及び生物製剤使用歴の有無が層別因子とされた。

¹¹⁾ 継続投与試験（PS0011 試験）に組み入れられなかった 64 mg 群 1 例で追跡調査期間に心筋梗塞が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

表 31 いずれかの群で 5%超認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	64 mg 群 (39 例)	160 mg 群 (43 例)	320 mg LD+ 160 mg 群 (40 例)	320 mg 群 (43 例)	480 mg 群 (43 例)	プラセボ群 (42 例)
鼻咽頭炎	5 (12.8)	3 (7.0)	3 (7.5)	6 (14.0)	4 (9.3)	2 (4.8)
関節痛	2 (5.1)	0	1 (2.5)	1 (2.3)	3 (7.0)	0
高血圧	1 (2.6)	1 (2.3)	1 (2.5)	0	1 (2.3)	3 (7.1)
鼻炎	2 (5.1)	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)
頭痛	2 (5.1)	0	0	0	1 (2.3)	0
白血球減少症	2 (5.1)	0	0	0	1 (2.3)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (2.5)	3 (7.0)	0	0
上気道感染	5 (12.8)	2 (4.7)	3 (7.5)	2 (4.7)	0	1 (2.4)
好中球減少症	2 (5.1)	0	1 (2.5)	2 (4.7)	0	0
γ-GTP 増加	0	3 (7.0)	2 (5.0)	1 (2.3)	0	1 (2.4)
気道感染	2 (5.1)	1 (2.3)	1 (2.5)	1 (2.3)	0	1 (2.4)
扁桃炎	2 (5.1)	2 (4.7)	0	0	0	0
嘔吐	2 (5.1)	0	0	0	0	0

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、64 mg 群 100% (2/2 例 [4 型過敏症/鼻咽頭炎、鼻咽頭炎])、160 mg 群 100% (1/1 例 [足部白癬/ざ瘡/接触性皮膚炎])、320 mg LD+160 mg 群 100% (2/2 例 [口腔カンジダ症/足部白癬、背部痛/接触性皮膚炎])、320 mg 群 100% (2/2 例 [乾癬、下痢/鼻咽頭炎])、480 mg 群 100% (3/3 例 [白内障、足部白癬、大腸ポリープ/結腸癌]) に認められた。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、480 mg 群 33.3% (1/3 例 [大腸ポリープ/結腸癌]) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、480 mg 群 33.3% (1/3 例) に認められた。

副作用は、64 mg 群 100% (2/2 例)、320 mg LD+160 mg 群 50.0% (1/2 例)、320 mg 群 50.0% (1/2 例) に認められた。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1.5 : PS0009 試験 [2017 年 12 月～継続中 [20██ 年 █ 月データカットオフ、投与 52 週までのデータ]])

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 (表 32) (目標例数 560 例 [320 mg Q4W 群 320 例、ウステキヌマブ群 160 例、プラセボ群 80 例]¹²⁾) を対象に、プラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、ポーランド、米国等の 11 の国又は地域で実施された。

¹²⁾ 主要評価項目である投与 16 週時における PASI90 達成率の 320 mg Q4W 群、ウステキヌマブ群、プラセボ群の期待値はそれぞれ 75%、58%、2%と仮定され、投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率の 320 mg Q4W 群、ウステキヌマブ群、プラセボ群の期待値はそれぞれ 85%、68%、5%と仮定された。以上の仮定の下、320 mg Q4W 群とプラセボ群の比較において、それぞれの目標例数を 320 例、80 例とした場合、有意水準両側 5%の下、両主要評価項目で共に統計的に有意となる確率は 99%超であった。

表 32 主な選択・除外基準

<主な選択基準> 1. スクリーニング前 6 カ月以上、慢性の局面型皮疹を有する乾癬である。 2. PASI スコア 12 以上 3. IGA スコア 3 以上 4. 乾癬病変が体表面積の 10%以上 5. 乾癬に対する光線療法又は全身療法の対象となり得る。 6. 18 歳以上 <主な除外基準> 1. GPP、EP、滴状乾癬又は薬剤誘発性乾癬の患者

本試験は投与 16 週までの導入投与期と投与 16 週～52 週までの維持投与期の 2 期から構成され、以下の用法・用量で 52 週間投与することとされた。

- 320 mg Q4W 群 : 本剤 320 mg を 4 週間隔で皮下投与
- ウステキヌマブ群 : ウステキヌマブ 45 mg (ベースラインの体重 100 kg 以下) 又は 90 mg (ベースラインの体重 100 kg 超) を、0 及び 4 週に皮下投与し、以降は 12 週間隔で皮下投与
- プラセボ群 : 導入投与期はプラセボ、維持投与期は本剤 320 mg を 4 週間隔で皮下投与

無作為化¹³⁾された 567 例 (320 mg Q4W 群 321 例、ウステキヌマブ群 163 例、プラセボ群 83 例) が無作為化解析対象集団とされ、無作為化解析対象集団が有効性解析対象集団とされた。無作為化解析対象集団の全例が治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

導入投与期における中止例は、320 mg Q4W 群 4.7% (15/321 例)、ウステキヌマブ群 3.7% (6/163 例)、プラセボ群 10.8% (9/83 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (320 mg Q4W 群 1.9% [6/321 例]、ウステキヌマブ群 1.8% [3/163 例]、プラセボ群 7.2% [6/83 例])、同意撤回 (320 mg Q4W 群 0.6% [2/321 例]、ウステキヌマブ群 0.6% [1/163 例]、プラセボ群 1.2% [1/83 例]) 等であった。

無作為化解析対象集団のうち日本人部分集団は 108 例 (320 mg Q4W 群 62 例、ウステキヌマブ群 29 例、プラセボ群 17 例) であり、導入投与期における中止例は、320 mg Q4W 群 3.2% (2/62 例 [有害事象、同意撤回])、ウステキヌマブ群 6.9% (2/29 例 [有害事象、同意撤回])、プラセボ群 11.8% (2/17 例 [有害事象、有効性欠如]) に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における PASI 90 達成率及び IGA (0/1) 達成率は表 33 のとおりであり、プラセボ群と 320 mg Q4W 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 320 mg Q4W 群の優越性が検証された。日本人部分集団における成績は表 33 のとおりであった。

¹³⁾ 地域 (北米、西欧、中欧/東欧、アジア/オーストラリア) 及び生物製剤使用歴の有無が層別因子とされた。

表 33 主要評価項目の成績（無作為化解析対象集団、NRI）

集団 投与群	全体集団			日本人部分集団		
	320 mg Q4W 群	ウステキヌマブ群	プラセボ群	320 mg Q4W 群	ウステキヌマブ群	プラセボ群
投与 16 週時における PASI 90 達成率	85.0 (273/321)	49.7 (81/163)	4.8 (4/83)	85.5 (53/62)	51.7 (15/29)	5.9 (1/17)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{b)}	79.9 [74.0, 85.9] <0.001			79.7 [65.6, 93.7] —		
ウステキヌマブ群との差 [95%CI] ^{a)}	35.2 [27.0, 43.4]			33.2 [13.3, 53.1]		
投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率	84.1 (270/321)	53.4 (87/163)	4.8 (4/83)	82.3 (51/62)	48.3 (14/29)	0 (0/17)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{b)}	78.9 [72.9, 84.8] <0.001			82.4 [73.0, 91.9] —		
ウステキヌマブ群との差 [95%CI] ^{a)}	30.4 [22.2, 38.7]			34.3 [13.7, 54.8]		

% (例数)

a) 無作為化時の層別因子を用いたMantel-Haenszelの方法、b) 有意水準両側5%、無作為化時の層別因子を用いたCochran-Mantel-Haenszel検定

導入投与期における有害事象は、320 mg Q4W 群 56.4% (181/321 例)、ウステキヌマブ群 50.9% (83/163 例)、プラセボ群 47.0% (39/83 例) に認められ、主な事象は表 34 のとおりであった。

死亡は、320 mg Q4W 群 1 例 (心停止)、ウステキヌマブ群 1 例 (心停止/心臓損傷/脳損傷)、プラセボ群 1 例 (食道腺癌) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、320 mg Q4W 群 1.6% (5/321 例)、ウステキヌマブ群 3.1% (5/163 例)、プラセボ群 2.4% (2/83 例) に認められ、このうち 320 mg Q4W 群 1 例 (潰瘍性大腸炎) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、320 mg Q4W 群 1.9% (6/321 例)、ウステキヌマブ群 1.8% (3/163 例)、プラセボ群 7.2% (6/83 例) に認められた。

副作用は、320 mg Q4W 群 24.6% (79/321 例)、ウステキヌマブ群 11.7% (19/163 例)、プラセボ群 9.6% (8/83 例) に認められた。

表 34 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（導入投与期、安全性解析対象集団）

事象名	320 mg Q4W 群 (321 例)	ウステキヌマブ群 (163 例)	プラセボ群 (83 例)
鼻咽頭炎	30 (9.3)	14 (8.6)	7 (8.4)
口腔カンジダ症	28 (8.7)	0	0
頭痛	11 (3.4)	7 (4.3)	0
下痢	10 (3.1)	1 (0.6)	3 (3.6)
上気道感染	9 (2.8)	5 (3.1)	2 (2.4)
高血圧	7 (2.2)	5 (3.1)	1 (1.2)
関節痛	6 (1.9)	6 (3.7)	4 (4.8)
尿路感染	6 (1.9)	2 (1.2)	5 (6.0)
乾癬	3 (0.9)	2 (1.2)	5 (6.0)
乾癬性関節症	0	1 (0.6)	3 (3.6)

例数 (%)

日本人部分集団での導入投与期における有害事象は、320 mg Q4W 群 64.5% (40/62 例)、ウステキヌマブ群 58.6% (17/29 例)、プラセボ群 41.2% (7/17 例) に認められ、主な事象は表 35 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、320 mg Q4W 群 1.6% (1/62 例 [頭蓋内動脈瘤])、ウステキヌマブ群 3.4% (1/29 例 [黄斑円孔]) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、320 mg Q4W 群 1.6% (1/62 例)、ウステキヌマブ群 3.4% (1/29 例)、プラセボ群 5.9% (1/17 例) に認められた。

副作用は、320 mg Q4W 群 30.6% (19/62 例)、ウステキヌマブ群 17.2% (5/29 例)、プラセボ群 5.9% (1/17 例) に認められた。

表 35 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象 (導入投与期、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	320 mg Q4W 群 (62 例)	ウステキヌマブ群 (29 例)	プラセボ群 (17 例)
鼻咽頭炎	8 (12.9)	2 (6.9)	1 (5.9)
口腔カンジダ症	6 (9.7)	0	0
ざ瘡	4 (6.5)	0	0
咽頭炎	3 (4.8)	0	0
足部白癬	3 (4.8)	0	0
異汗性湿疹	3 (4.8)	0	0
湿疹	2 (3.2)	1 (3.4)	0
下痢	2 (3.2)	0	0
熱傷	2 (3.2)	0	0
口角口唇炎	2 (3.2)	0	0
毛包炎	2 (3.2)	0	0
爪囲炎	2 (3.2)	0	0
肝酵素上昇	2 (3.2)	0	0
皮膚乾燥	2 (3.2)	0	0
接触性皮膚炎	2 (3.2)	0	0
全身性そう痒症	2 (3.2)	0	0
乾癬	1 (1.6)	1 (3.4)	2 (11.8)
筋肉痛	0	2 (6.9)	0
口腔咽頭痛	0	2 (6.9)	0

例数 (%)

全投与期間 (導入投与期及び維持投与期) における有害事象は、320 mg Q4W 投与例¹⁴⁾ 81.8% (323/395 例)、ウステキヌマブ群 79.8% (130/163 例) に認められ、主な事象は表 36 のとおりであった。

死亡は、320 mg Q4W 投与例 2 例 (心停止、死亡)、ウステキヌマブ群 1 例 (心停止/心臓損傷/脳損傷) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、320 mg Q4W 投与例 6.1% (24/395 例)、ウステキヌマブ群 7.4% (12/163 例) に認められ、このうち 320 mg Q4W 投与例 3 例 (潰瘍性大腸炎、食道カンジダ症、声門下喉頭炎/声帯不全麻痺)、ウステキヌマブ群 2 例 (糖尿病、乳様突起炎/外耳炎/急性中耳炎) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、320 mg Q4W 投与例 5.3% (21/395 例)、ウステキヌマブ群 4.3% (7/163 例) に認められた。

副作用は、320 mg Q4W 投与例 37.2% (147/395 例)、ウステキヌマブ群 20.2% (33/163 例) に認められた。

¹⁴⁾ プラセボからの切替え例を含む。

表 36 いずれかの投与例で 3%以上認められた有害事象（全投与期間、安全性解析対象集団）

事象名	320 mg Q4W 投与例 (395 例)	ウステキヌマブ群 (163 例)
鼻咽頭炎	86 (21.8)	36 (22.1)
口腔カンジダ症	60 (15.2)	1 (0.6)
上気道感染	36 (9.1)	18 (11.0)
関節痛	19 (4.8)	8 (4.9)
毛包炎	19 (4.8)	1 (0.6)
頭痛	16 (4.1)	9 (5.5)
咽頭炎	16 (4.1)	5 (3.1)
高血圧	14 (3.5)	10 (6.1)
下痢	14 (3.5)	4 (2.5)
湿疹	14 (3.5)	2 (1.2)
副鼻腔炎	14 (3.5)	2 (1.2)
尿路感染	12 (3.0)	7 (4.3)
咳嗽	12 (3.0)	4 (2.5)
結膜炎	12 (3.0)	2 (1.2)
背部痛	10 (2.5)	9 (5.5)
インフルエンザ	9 (2.3)	7 (4.3)
そう痒症	8 (2.0)	5 (3.1)
口腔ヘルペス	8 (2.0)	5 (3.1)
歯痛	4 (1.0)	6 (3.7)
節足動物咬傷	4 (1.0)	5 (3.1)

例数 (%)

日本人部分集団での全投与期間における有害事象は、320 mg Q4W 投与例 84.4% (65/77 例)、ウステキヌマブ群 79.3% (23/29 例) に認められ、主な事象は表 37 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、320 mg Q4W 投与例 6.5% (5/77 例 [鼻出血、上腕骨骨折、頭蓋内動脈瘤、アルコール症、食道カンジダ症])、ウステキヌマブ群 6.9% (2/29 例 [黄斑円孔、糖尿病]) に認められ、このうち 320 mg Q4W 投与例 1 例 (食道カンジダ症)、ウステキヌマブ群 1 例 (糖尿病) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、320 mg Q4W 投与例 7.8% (6/77 例)、ウステキヌマブ群 6.9% (2/29 例) に認められた。

副作用は、320 mg Q4W 投与例 42.9% (33/77 例)、ウステキヌマブ群 27.6% (8/29 例) に認められた。

表 37 いずれかの投与例で 5%超認められた有害事象（全投与期間、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	320 mg Q4W 投与例 (77 例)	ウステキヌマブ群 (29 例)	事象名	320 mg Q4W 投与例 (77 例)	ウステキヌマブ群 (29 例)
鼻咽頭炎	20 (26.0)	7 (24.1)	関節痛	5 (6.5)	0
口腔カンジダ症	13 (16.9)	0	背部痛	4 (5.2)	1 (3.4)
湿疹	9 (11.7)	1 (3.4)	ざ瘡	4 (5.2)	0
毛包炎	7 (9.1)	0	皮膚乾燥	4 (5.2)	0
咽頭炎	6 (7.8)	2 (6.9)	皮脂欠乏性湿疹	2 (2.6)	2 (6.9)
足部白癬	6 (7.8)	1 (3.4)	口腔咽頭痛	0	2 (6.9)
接触性皮膚炎	6 (7.8)	1 (3.4)	筋肉痛	0	2 (6.9)
インフルエンザ	5 (6.5)	3 (10.3)	節足動物咬傷	0	2 (6.9)
齲歯	5 (6.5)	1 (3.4)	例数 (%)		

7.2.2 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外試験（CTD 5.3.5.1.4：PS0008 試験〔2018年1月～継続中〔20██年██月データカットオフ、投与56週までのデータ〕〕）

中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者（表 32）（目標例数 450 例〔各群 150 例〕¹⁵⁾）を対象に、アダリムマブに対する本剤の非劣性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、ポーランド、カナダ等の 9 の国又は地域で実施された。

本試験は投与 16 週までの導入投与期と投与 16～56 週までの維持投与期の 2 期から構成され、以下の用法・用量で 56 週間投与することとされた。

- 320 mg Q4W→Q8W 群：本剤 320 mg を 16 週まで 4 週間隔、以降は 8 週間隔で皮下投与
- 320 mg Q4W 群：本剤 320 mg を 4 週間隔で皮下投与
- アダリムマブ群：アダリムマブ 80 mg を 0 週時に、1 週時以降 23 週時まで 40 mg を隔週で皮下投与し、24 週時以降は本剤 320 mg を 4 週間隔で皮下投与

無作為化¹⁵⁾された 478 例（320 mg Q4W→Q8W 群 161 例、320 mg Q4W 群 158 例、アダリムマブ群 159 例）が無作為化解析対象集団とされ、無作為化解析対象集団が有効性解析対象集団とされた。無作為化解析対象集団の全例が治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

導入投与期における中止例は、320 mg Q4W→Q8W 群 4.3%（7/161 例）、320 mg Q4W 群 3.2%（5/158 例）、アダリムマブ群 5.7%（9/159 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（320 mg Q4W→Q8W 群 1.2%〔2/161 例〕、320 mg Q4W 群 1.3%〔2/158 例〕、アダリムマブ群 2.5%〔4/159 例〕）、同意撤回（320 mg Q4W→Q8W 群 2.5%〔4/161 例〕、320 mg Q4W 群 0.6%〔1/158 例〕、アダリムマブ群 0.6%〔1/159 例〕）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における PASI 90 達成率及び IGA（0/1）達成率は表 38 のとおりであり、320 mg Q4W 併合群とアダリムマブ群との群間差の 95%CI の下限値が、いずれの主要評価項目についても非劣性マージンとして事前に設定した -10%¹⁶⁾を上回ったことから、アダリムマブ群に対する 320 mg Q4W 併合群の非劣性が検証された。

表 38 主要評価項目の成績（無作為化解析対象集団、NRI）

	320 mg Q4W 併合群	アダリムマブ群
投与 16 週時における PASI 90 達成率	86.2 (275/319)	47.2 (75/159)
アダリムマブ群との差 [95%CI] ^{a)}	39.3 [30.9, 47.7]	
投与 16 週時における IGA（0/1）達成率	85.3 (272/319)	57.2 (91/159)
アダリムマブ群との差 [95%CI] ^{a)}	28.2 [19.7, 36.7]	

%（例数）

a) 無作為化時の層別因子を用いたMantel-Haenszelの方法

投与 24 週時までの有害事象は、320 mg Q4W→Q8W 群 72.0%（116/161 例）、320 mg Q4W 群 70.9%（112/158 例）、アダリムマブ群 69.8%（111/159 例）に認められ、主な事象は表 39 のとおりであった。

死亡は、アダリムマブ群 1 例（舌扁平上皮癌）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

¹⁵⁾ 主要評価項目である投与 16 週時における PASI 90 達成率の 320 mg Q4W 併合群とアダリムマブ群の期待値はそれぞれ 75%、50%と仮定され、投与 16 週時における IGA（0/1）達成率の 320 mg Q4W 併合群とアダリムマブ群の期待値はそれぞれ 85%、68%と仮定された。以上の仮定の下、320 mg Q4W 併合群とアダリムマブ群の比較において、それぞれの目標例数を 300 例、150 例とした場合、両主要評価項目に対する 320 mg Q4W 併合群とアダリムマブ群との非劣性における検出力は、片側有意水準 2.5%と非劣性マージン 10%に基づいて、99%超であった。

¹⁶⁾ 実薬との比較における臨床許容可能な最大の効果差から非劣性マージンは 10%と設定された。

重篤な有害事象は、320 mg Q4W→Q8W 群 0.6% (1/161 例)、320 mg Q4W 群 2.5% (4/158 例)、アダリムマブ群 3.1% (5/159 例) に認められ、このうち 320 mg Q4W→Q8W 群 1 例 (蜂巣炎) 及びアダリムマブ群 1 例 (感染性皮膚膿腫) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、320 mg Q4W→Q8W 群 3.7% (6/161 例)、320 mg Q4W 群 1.9% (3/158 例)、アダリムマブ群 3.1% (5/159 例) に認められた。

副作用は、320 mg Q4W→Q8W 群 28.6% (46/161 例)、320 mg Q4W 群 25.9% (41/158 例)、アダリムマブ群 23.9% (38/159 例) に認められた。

表 39 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (投与 24 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	320 mg Q4W→Q8W 群 (161 例)	320 mg Q4W 群 (158 例)	アダリムマブ群 (159 例)	事象名	320 mg Q4W→Q8W 群 (161 例)	320 mg Q4W 群 (158 例)	アダリムマブ群 (159 例)
鼻咽頭炎	27 (16.8)	32 (20.3)	38 (23.9)	足部白癬	5 (3.1)	3 (1.9)	0
口腔カンジダ症	19 (11.8)	15 (9.5)	0	口腔咽頭痛	5 (3.1)	2 (1.3)	5 (3.1)
上気道感染	12 (7.5)	7 (4.4)	15 (9.4)	筋肉痛	5 (3.1)	1 (0.6)	2 (1.3)
高血圧	9 (5.6)	6 (3.8)	13 (8.2)	気管支炎	5 (3.1)	1 (0.6)	3 (1.9)
ウイルス性上気道感染	7 (4.3)	4 (2.5)	4 (2.5)	頭痛	4 (2.5)	6 (3.8)	6 (3.8)
下痢	5 (3.1)	8 (5.1)	4 (2.5)	咳嗽	2 (1.2)	5 (3.2)	3 (1.9)
尿路感染	5 (3.1)	4 (2.5)	5 (3.1)	悪心	2 (1.2)	5 (3.2)	1 (0.6)
咽頭炎	5 (3.1)	4 (2.5)	1 (0.6)	胃腸炎	2 (1.2)	1 (0.6)	5 (3.1)
関節痛	5 (3.1)	3 (1.9)	5 (3.1)	背部痛	0	6 (3.8)	4 (2.5)
血圧上昇	5 (3.1)	3 (1.9)	1 (0.6)	ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.6)	5 (3.1)

例数 (%)

全試験期間 (導入投与期及び維持投与期) において、本剤が 1 回以上投与された 468 例のうち 81.4% (381/468 例) に有害事象が認められ、主な事象は表 40 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は 5.1% (24/468 例) に認められ、このうち 2 例 (蜂巣炎、皮下組織膿瘍) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、4.1% (19/468 例) に認められた。

副作用は、35.7% (167/468 例) に認められた。

表 40 3%以上認められた有害事象 (全試験期間、安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (468 例)	事象名	本剤投与例 (468 例)
鼻咽頭炎	98 (20.9)	下痢	19 (4.1)
口腔カンジダ症	76 (16.2)	関節痛	18 (3.8)
上気道感染	42 (9.0)	気管支炎	17 (3.6)
咽頭炎	23 (4.9)	頭痛	17 (3.6)
尿路感染	22 (4.7)	口腔咽頭痛	16 (3.4)
高血圧	22 (4.7)	ウイルス性上気道感染	14 (3.0)
結膜炎	21 (4.5)	鼻炎	14 (3.0)

例数 (%)

7.2.3 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外試験（CTD 5.3.5.1.6：PS0013 試験〔2018年2月～継続中〔2019年12月データカットオフ、投与56週までのデータ〕〕）

中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者（表32）（目標例数400例〔本剤群320例、プラセボ群80例〕¹⁷⁾）を対象に、プラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がポーランド、カナダ、米国等の9の国又は地域で実施された。

本試験は投与16週までの導入投与期と投与16～56週までの維持投与期の2期から構成され、表41の用法・用量で56週間投与することとされた。

表41 PS0013試験における用法・用量

導入投与期		維持投与期		
		投与16週のPASI 90	投与20週以降にPASI 75非達成となった場合はEscape投与へ移行	
無作為化	<本剤群> 本剤320mgを 4週間隔で皮下投与	達成	無作為化 (1:1:1)	<320mg Q4W→Q4W群> 本剤320mgを4週間隔で皮下投与 <320mg Q4W→Q8W群> 本剤320mgを8週間隔で皮下投与 <320mg Q4W→プラセボ群> プラセボを4週間隔で皮下投与
		非達成	本剤320mgを4週間隔で12週間、非盲検下で皮下投与 (Escape投与)	
	<プラセボ群> プラセボを 4週間隔で皮下投与	達成	プラセボを4週間隔で皮下投与	
		非達成	本剤320mgを4週間隔で12週間、非盲検下で皮下投与 (Escape投与)	

無作為化¹³⁾された435例（本剤群349例、プラセボ群86例）が無作為化解析対象集団とされ、無作為化解析対象集団が有効性解析対象集団とされた。無作為化解析対象集団の全例が治験薬を1回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

導入投与期における中止例は、本剤群2.6% (9/349例)、プラセボ群4.7% (4/86例)に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤群1.4% [5/349例]）、追跡不能（本剤群0.9% [3/349例]）、プラセボ群1.2% [1/86例]）等であった。

有効性の主要評価項目である投与16週時におけるPASI 90達成率及びIGA (0/1)達成率は表42のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

表42 主要評価項目の成績（無作為化解析対象集団、NRI）

	本剤群	プラセボ群
投与16週時におけるPASI 90達成率	90.8 (317/349)	1.2 (1/86)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%CI] ^{a)} p値 ^{b)}	496.3 [82.8, 2,975.1] <0.001	
投与16週時におけるIGA (0/1)達成率	92.6 (323/349)	1.2 (1/86)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%CI] ^{a)} p値 ^{b)}	657.3 [105.8, 4,083.3] <0.001	

% (例数)

a) 無作為化時の層別因子を用いたMantel-Haenszelの方法

b) 有意水準両側5%、無作為化時の層別因子を用いたCochran-Mantel-Haenszel検定

導入投与期における有害事象は、本剤群61.0% (213/349例)、プラセボ群40.7% (35/86例)に認められ、主な事象は表43のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

¹⁷⁾ 主要評価項目である投与16週時におけるPASI 90達成率の本剤群とプラセボ群の期待値はそれぞれ75%、2%と仮定され、投与16週時におけるIGA (0/1)達成率の本剤群とプラセボ群の期待値はそれぞれ85%、5%と仮定された。以上の仮定の下、本剤群とプラセボ群の比較において、それぞれの目標例数を320例、80例とした場合、有意水準両側5%の下、両主要評価項目で共に統計的に有意となる確率は99%超であった。

重篤な有害事象は、本剤群 1.7% (6/349 例)、プラセボ群 2.3% (2/86 例) に認められ、このうち本剤群 2 例 (肺炎、小腸炎) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤群 1.1% (4/349 例)、プラセボ群 1.2% (1/86 例) に認められた。

副作用は、本剤群 18.6% (65/349 例)、プラセボ群 8.1% (7/86 例) に認められた。

表 43 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (導入投与期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (349 例)	プラセボ群 (86 例)
鼻咽頭炎	23 (6.6)	4 (4.7)
口腔カンジダ症	21 (6.0)	0 (0)
上気道感染	14 (4.0)	7 (8.1)
頭痛	11 (3.2)	0 (0)
関節痛	4 (1.1)	3 (3.5)
乾癬	1 (0.3)	4 (4.7)
乾癬性関節症	1 (0.3)	3 (3.5)

例数 (%)

投与 16 週時に PASI 90 を達成し、維持投与期に治験薬が 1 回以上投与された 312 例 (320 mg Q4W→Q8W 群 100 例、320 mg Q4W→Q4W 群 106 例、320 mg Q4W→プラセボ群 105 例、プラセボ群 1 例) において、維持投与期における有害事象は、320 mg Q4W→Q8W 群 77.0% (77/100 例)、320 mg Q4W→Q4W 群 73.6% (78/106 例)、320 mg Q4W→プラセボ群 68.6% (72/105 例)、プラセボ群 100% (1/1 例) に認められ、主な事象は表 44 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、320 mg Q4W→Q8W 群 3.0% (3/100 例)、320 mg Q4W→Q4W 群 4.7% (5/106 例)、320 mg Q4W→プラセボ群 3.8% (4/105 例) に認められ、このうち 320 mg Q4W→プラセボ群の 1 例 (乾癬性紅皮症) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、320 mg Q4W→Q8W 群 2.0% (2/100 例)、320 mg Q4W→プラセボ群 2.9% (3/105 例) に認められた。

副作用は、320 mg Q4W→Q8W 群 23.0% (23/100 例)、320 mg Q4W→Q4W 群 26.4% (28/106 例)、320 mg Q4W→プラセボ群 21.9% (23/105 例) に認められた。

表 44 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (維持投与期、安全性解析対象集団)

事象名	320 mg Q4W→Q8W 群 (100 例)	320 mg Q4W→Q4W 群 (106 例)	320 mg Q4W→プラセボ群 (105 例)
鼻咽頭炎	23 (23.0)	11 (10.4)	20 (19.0)
口腔カンジダ症	9 (9.0)	12 (11.3)	6 (5.7)
上気道感染	8 (8.0)	12 (11.3)	5 (4.8)
関節痛	5 (5.0)	3 (2.8)	1 (1.0)
副鼻腔炎	4 (4.0)	2 (1.9)	2 (1.9)
下痢	4 (4.0)	2 (1.9)	0
高血圧	3 (3.0)	4 (3.8)	1 (1.0)
結膜炎	3 (3.0)	3 (2.8)	0
尿路感染	3 (3.0)	2 (1.9)	1 (1.0)
歯痛	3 (3.0)	1 (0.9)	2 (1.9)
背部痛	3 (3.0)	0	2 (1.9)
頭痛	2 (2.0)	1 (0.9)	4 (3.8)
咳嗽	1 (1.0)	5 (4.7)	1 (1.0)
乾癬性関節症	0	4 (3.8)	1 (1.0)

例数 (%)

プラセボ群 1 例では、上気道感染が認められた。

7.2.4 長期投与試験における日本人乾癬患者を対象としたコホート（CTD 5.3.5.2.2：PS0014 試験コホート B [2018年8月～継続中 [20██年██月カットオフ、コホート B 投与 48 週までのデータ]]）PS0014 試験¹⁸⁾において、中等症から重症の局面型皮疹を有する日本人乾癬患者（表 32）、日本人 GPP 及び EP 患者（表 45）を対象とするコホートが設定され、非盲検下で本剤の有効性及び安全性が検討された。

表 45 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 乾癬に対する光線療法又は全身療法の対象となり得る。 2. 18 歳以上 3. GPP 患者については以下を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 日本皮膚科学会の GPP 診断基準に基づき、スクリーニング時点で GPP と診断されている。 ▶ 日本皮膚科学会の GPP 重症度分類スコアの合計スコアが 14 未満 4. EP 患者については以下を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> ▶ スクリーニング時点で EP と診断されている。 ▶ 局面型皮疹を有する乾癬の既往歴があり、乾癬病変が体表面積の 80%以上 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 滴状乾癬又は薬剤誘発性乾癬の患者 2. EP 以外の紅皮症（リンパ腫・薬剤性発疹による紅皮症等）の患者
--

本コホートは投与 16 週までの導入投与期と投与 16～144 週までの維持投与期の 2 期から構成され、以下の用法・用量で 144 週間投与することとされた。

- 局面型皮疹を有する乾癬：本剤320 mgを16週まで4週間隔、以降は8週間隔で皮下投与（48週時に PASI 90を達成しなかった場合、以降は4週間隔で投与）
- GPP及びEP：本剤320 mgを16週まで4週間隔、以降は4週間隔（16週時にIGA（0/1）非達成の場合）又は8週間隔（16週時にIGA（0/1）達成の場合）で皮下投与（8週間隔で投与され、48週時にIGA（0/1）非達成の場合、以降は4週間隔で投与）

同意取得された 66 例（局面型皮疹を有する乾癬患者 45 例、GPP 患者 10 例、EP 患者 11 例）全例が治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。また、全例がベースライン時の PASI スコアを有し FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、局面型皮疹を有する乾癬患者 8.9% (4/45 例、有害事象 2 例、同意撤回、有効性欠如各 1 例)、GPP 患者 10.0% (1/10 例、有害事象)、EP 患者 9.1% (1/11 例、有害事象) に認められた。

PS0014 試験コホート B における有効性評価項目の成績は表 46 のとおりであり、いずれの病型及び評価項目においても投与期間を通じた改善が認められた。

¹⁸⁾ PS0014 試験では、先行試験（PS0008、PS0009 又は PS0013 試験）を完了した被験者を対象としたコホート A と、新たに本剤の臨床試験に参加する日本人乾癬患者を対象としたコホート B が設定された。

表 46 PS0014 試験コホート B における有効性評価項目の成績 (FAS、NRI [PsO] / OC [GPP 及び EP])

評価項目	評価時点/維持投与期の投与間隔	PsO (45 例)	GPP (10 例)	EP (11 例)	
PASI 90 達成率	投与 16 週時	91.1 (41/45)	77.8 (7/9)	72.7 (8/11)	
	投与 48 週時	Q8W	75.6 (34/45)	60.0 (3/5)	100 (1/1)
		Q4W	—	75.0 (3/4)	100 (9/9)
IGA (0/1) 達成率	投与 16 週時	82.2 (37/45)	60.0 (6/10)	9.1 (1/11)	
	投与 48 週時	Q8W	71.1 (32/45)	60.0 (3/5)	100 (1/1)
		Q4W	—	25.0 (1/4)	66.7 (6/9)
JDA 重症度 分類スコアの ベースライン からの変化量	ベースライン時	/	3.3±2.0 (10)	/	
	投与 16 週時		-2.2±1.9 (10)		
	投与 48 週時		Q8W		-2.2±3.0 (5)
			Q4W		-3.3±1.0 (4)
CGI-I	投与 16 週時	/	寛解：50.0 (5/10) 改善：40.0 (4/10)	寛解：0 (0/11) 改善：100 (11/11)	
	投与 48 週時		Q8W	寛解：60.0 (3/5) 改善：40.0 (2/5)	寛解：0 (0/1) 改善：100 (1/1)
			Q4W	寛解：0 (0/4) 改善：100 (4/4)	寛解：11.1 (1/9) 改善：88.9 (8/9)

% (例数)、—：設定なし、PsO：局面型皮疹を有する乾癬

有害事象は、局面型皮疹を有する乾癬患者 91.1% (41/45 例)、GPP 患者 90.0% (9/10 例)、EP 患者 90.9% (10/11 例) に認められ、主な事象は表 47 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、局面型皮疹を有する乾癬患者 2.2% (1/45 例 [薬物性肝障害])、GPP 患者 10.0% (1/10 例 [薬物性肝障害/自己免疫性肝炎])、EP 患者 27.3% (3/11 例 [細菌性肺炎/胸膜炎、心室性頻脈、筋力低下/末梢性浮腫]) に認められ、このうち EP 患者で認められた心室性頻脈を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、局面型皮疹を有する乾癬患者 4.4% (2/45 例)、GPP 患者 10.0% (1/10 例)、EP 患者 9.1% (1/11 例) に認められた。

副作用は、局面型皮疹を有する乾癬患者 55.6% (25/45 例)、GPP 患者 30.0% (3/10 例)、EP 患者 54.5% (6/11 例) に認められた。

表 47 主な有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	PsO 患者 (45 例)	事象名	GPP 患者 (10 例)	事象名	EP 患者 (11 例)
鼻咽頭炎	15 (33.3)	口腔カンジダ症	2 (20.0)	鼻咽頭炎	6 (54.5)
湿疹	10 (22.2)	ざ瘡	2 (20.0)	口腔カンジダ症	3 (27.3)
口腔カンジダ症	9 (20.0)	/	/	蜂巣炎	2 (18.2)
毛包炎	4 (8.9)			湿疹	2 (18.2)
インフルエンザ	4 (8.9)			回転性めまい	2 (18.2)
舌炎	4 (8.9)			/	/
接触皮膚炎	4 (8.9)				
足部白癬	3 (6.7)				
口腔咽頭痛	3 (6.7)				
下痢	3 (6.7)				

例数 (%)、PsO：局面型皮疹を有する乾癬

PsO 患者は 3 例以上、GPP 及び EP 患者は 2 例以上認められた有害事象を記載した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、日本人乾癬患者に対する本剤の有効性を評価するにあたり、乾癬は銀白色の鱗屑を伴う隆起した境界明瞭な紅斑状で楕円形のプラークを特徴とする皮膚症状等により診断されることは国内外で共通しており、本邦における治療も海外のガイドラインに準じた形で実施されている (日皮会誌 2019; 129: 1845-64、J Am Acad Dermatol 2019; 80: 1029-72 等) ことから、外因性民族的要因について国内外で

臨床的に重要な差は認められないこと、本剤の薬物動態に明らかな民族差は認められないこと（6.R.1 項参照）から、本邦から参加した国際共同試験（PS0009 試験、7.2.1 項参照）の成績を中心に検討する旨を説明している。

7.R.1.1 局面型皮疹に対する有効性について

申請者は、日本人の尋常性乾癬患者における局面型皮疹に対する本剤の有効性について、以下のよう
に説明している。

PS0009 試験では、主要評価項目である投与 16 週時における PASI 90 達成率及び IGA（0/1）達成率について、プラセボ群と 320 mg Q4W 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 320 mg Q4W 群の優越性が検証された（7.2.1 項参照）。また、副次評価項目及びその他の有効性評価項目についても、320 mg Q4W 群でプラセボ群及びウステキヌマブ群を上回る改善傾向が認められ（投与 16 週時）、また 52 週までの投与期間を通じて有効性の維持が認められた（表 48）。また、PS0009 試験において全体集団及び日本人部分集団の有効性に差異は認められず（表 48）、患者背景別の部分集団解析においても本剤の有効性に明確な差異は認められなかった（表 49）。

表 48 PS0009 試験における有効性評価項目の成績（NRI）

		全体集団			日本人部分集団		
		320 mg Q4W 群	ウステキヌマブ群	プラセボ→ 320 mg Q4W 群	320 mg Q4W 群	ウステキヌマブ群	プラセボ→ 320 mg Q4W 群
PASI 75 達成率	投与 16 週時	92.2 (296/321)	73.0 (119/163)	7.2 (6/83)	95.2 (59/62)	72.4 (21/29)	11.8 (2/17)
	投与 52 週時	85.0 (273/321)	73.6 (120/163)	80.7 (67/83)	85.5 (53/62)	69.0 (20/29)	76.5 (13/17)
PASI 90 達成率	投与 16 週時	85.0 (273/321)	49.7 (81/163)	4.8 (4/83)	85.5 (53/62)	51.7 (15/29)	5.9 (1/17)
	投与 52 週時	81.6 (262/321)	55.8 (91/163)	75.9 (63/83)	80.6 (50/62)	48.3 (14/29)	64.7 (11/17)
PASI 100 達成率	投与 16 週時	58.6 (188/321)	20.9 (34/163)	0 (0/83)	51.6 (32/62)	13.8 (4/29)	0 (0/17)
	投与 52 週時	64.2 (206/321)	38.0 (62/163)	60.2 (50/83)	50.0 (31/62)	27.6 (8/29)	52.9 (9/17)
IGA（0/1）達成率	投与 16 週時	84.1 (270/321)	53.4 (87/163)	4.8 (4/83)	82.3 (51/62)	48.3 (14/29)	0 (0/17)
	投与 52 週時	77.9 (250/321)	60.7 (99/163)	77.1 (64/83)	74.2 (46/62)	44.8 (13/29)	64.7 (11/17)
IGA（0）達成率	投与 16 週時	58.6 (188/321)	22.1 (36/163)	0 (0/83)	51.6 (32/62)	17.2 (5/29)	0 (0/17)
	投与 52 週時	64.8 (208/321)	39.3 (64/163)	60.2 (50/83)	51.6 (32/62)	27.6 (8/29)	52.9 (9/17)

%（例数）、下線：主要評価項目

表 49 患者背景別の主要評価項目の成績 (PS0009 試験、無作為化解析対象集団、NRI)

		PASI 90 達成率			IGA (0/1) 達成率		
		320 mg Q4W 群	ウステキヌマブ群	プラセボ群	320 mg Q4W 群	ウステキヌマブ群	プラセボ群
全体集団		85.0 (273/321)	49.7 (81/163)	4.8 (4/83)	84.1 (270/321)	53.4 (87/163)	4.8 (4/83)
性別	男性	85.2 (195/229)	49.6 (58/117)	6.7 (4/60)	85.2 (195/229)	52.1 (61/117)	5.0 (3/60)
	女性	84.8 (78/92)	50.0 (23/46)	0 (0/23)	81.5 (75/92)	56.5 (26/46)	4.3 (1/23)
年齢	40 歳未満	88.6 (109/123)	59.6 (34/57)	0 (0/19)	89.4 (110/123)	59.6 (34/57)	5.3 (1/19)
	40 歳以上 65 歳未満	84.8 (139/164)	44.3 (39/88)	7.4 (4/54)	82.9 (136/164)	52.3 (46/88)	5.6 (3/54)
	65 歳以上	73.5 (25/34)	44.4 (8/18)	0 (0/10)	70.6 (24/34)	38.9 (7/18)	0 (0/10)
体重	100 kg 未満	85.8 (193/225)	49.2 (59/120)	5.0 (3/60)	85.8 (193/225)	55.0 (66/120)	5.0 (3/60)
	100 kg 以上	83.3 (80/96)	51.2 (22/43)	4.3 (1/23)	80.2 (77/96)	48.8 (21/43)	4.3 (1/23)
BMI	25 未満	89.0 (89/100)	53.1 (26/49)	0 (0/19)	87.0 (87/100)	55.1 (27/49)	0 (0/10)
	25 以上 30 未満	81.5 (66/81)	60.0 (30/50)	3.2 (1/31)	84.0 (68/81)	66.0 (33/50)	6.5 (2/31)
	30 以上	84.3 (118/140)	39.1 (25/64)	9.1 (3/33)	82.1 (115/140)	42.2 (27/64)	6.1 (2/33)
罹患歴	14.66 年未満	86.0 (148/172)	51.4 (38/74)	8.3 (3/36)	84.3 (145/172)	54.1 (40/74)	8.3 (3/36)
	14.66 年以上	83.9 (125/149)	48.3 (43/89)	2.1 (1/47)	83.9 (125/149)	52.8 (47/89)	2.1 (1/47)
ベースライン時の PASI スコア	20 未満	79.4 (135/170)	46.1 (47/102)	5.6 (3/54)	81.2 (138/170)	52.0 (53/102)	7.4 (4/54)
	20 以上	91.4 (138/151)	56.7 (34/60)	3.4 (1/29)	87.4 (132/151)	55.0 (33/60)	0 (0/29)
全身療法 ^{a)} による治療歴	あり	85.4 (228/267)	49.2 (65/132)	3.1 (2/64)	83.9 (224/267)	51.5 (68/132)	1.6 (1/64)
	なし	83.3 (45/54)	51.6 (16/31)	10.5 (2/19)	85.2 (46/54)	61.3 (19/31)	15.8 (3/19)
生物製剤による治療歴	あり	84.8 (106/125)	42.9 (27/63)	0 (0/33)	81.6 (102/125)	49.2 (31/63)	0 (0/33)
	なし	85.2 (167/196)	54.0 (54/100)	8.0 (4/50)	85.7 (168/196)	56.0 (56/100)	8.0 (4/50)

% (例数)、a) 生物製剤及び光線療法を含む

以上より、日本人尋常性乾癬患者の局面型皮疹に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、日本人尋常性乾癬患者の局面型皮疹に対する本剤の有効性は示されていると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.1.2 膿疱性乾癬 (GPP) 及び乾癬性紅皮症 (EP) に対する有効性について

申請者は、GPP 及び EP に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

本邦における GPP 及び EP 患者数は非常に限られていることからプラセボ対照比較試験を実施することは困難であり、長期投与試験に GPP 及び EP 患者を含むコホートを設定し、GPP 及び EP に対する本剤の有効性を評価する計画とした (PS0014 試験コホート B、7.2.4 項参照)。

PS0014 試験コホート B においていずれの病型及び評価項目においても投与期間を通じた改善が認められた (表 46) ことから、GPP 及び EP に対する本剤の有効性は期待できると判断した。なお、同時期に開発を実施した米国、欧州においては、医療実態として、局面型皮疹を有する乾癬に係る効能・効果を有する薬剤が GPP 及び EP 患者に使用されており、尋常性乾癬の局面型皮疹に対する有効性及び安全性を確認するための PS0009 試験に加えて、GPP 及び EP の効能・効果を標榜するための臨床試験を実施する必要度合いは高くなく、国際共同開発は困難と判断した。

機構は、以下のように考える。

本邦における GPP 及び EP の患者数は極めて限られていること、また、海外を含めた開発計画の立案は困難であったことを踏まえると、PS0014 試験を限られた例数の非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ず、PS0014 試験では大部分の GPP 及び EP 患者で複数の有効性評価項目に改善傾向が認められており、GPP 及び EP と同様の皮膚症状を主症状とする尋常性乾癬の局面型皮疹に対する有効性が検

証されていること（7.R.1.1 項参照）を勘案すれば、PS0014 試験成績に基づき、日本人 GPP 及び EP 患者に対する本剤の有効性は一定程度期待できると判断した。ただし、評価例数は非常に限られていることから、GPP 及び EP に対する本剤の有効性について、製造販売後も可能な限り情報収集に努めることが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、乾癬患者を対象としたすべての第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（第Ⅱ相試験〔PS0010、PS0011、PS0016 及び PS0018 試験〕、第Ⅲ相試験〔PS0008、PS0009、PS0013 及び PS0014 試験〕）の併合データ（8 試験併合集団）に基づき、以下のように説明している。

8 試験併合集団における投与 16 週時までの安全性の概要は表 50、投与 16 週時以降の安全性の概要は表 51 のとおりであり、投与群間及び全体集団と日本人部分集団との間に明らかな差異は認められなかった。

表 50 安全性の概要（投与 16 週時まで、8 試験併合集団）

	320 mg Q4W 群	本剤投与例 ^{a)}	プラセボ群	ウステキヌマブ群	アダリムマブ群
全体集団					
例数	1,098	1,312	211	163	159
総曝露期間（人・年）	336	389	61	50	49
全有害事象	665 (60.6) 324.5	806 (61.4) 346.5	89 (42.2) 206.1	83 (50.9) 247.6	96 (60.4) 329.0
重篤な有害事象	17 (1.5) 5.1	20 (1.5) 5.2	5 (2.4) 8.2	5 (3.1) 10.1	3 (1.9) 6.2
死亡	1 (<0.1) 0.3	1 (<0.1) 0.3	1 (0.5) 1.6	1 (0.6) 2.0	1 (0.6) 2.1
中止に至った有害事象	19 (1.7) 5.7	30 (2.3) 7.8	8 (3.8) 13.3	3 (1.8) 6.0	4 (2.5) 8.3
副作用	243 (22.1) 83.4	284 (21.6) 84.4	19 (9.0) 32.8	19 (11.7) 40.6	32 (20.1) 74.3
日本人部分集団（日本人被験者にアダリムマブは投与されていない）					
例数	130	138	19	29	/
総曝露期間（人・年）	40	42	6	9	
全有害事象	88 (67.7) 381.1	96 (69.6) 405.4	7 (36.8) 170.7	17 (58.6) 301.6	
重篤な有害事象	3 (2.3) 7.5	4 (2.9) 9.6	0	1 (3.4) 11.6	
死亡	0	0	0	0	
中止に至った有害事象	3 (2.3) 7.5	4 (2.9) 9.6	1 (5.3) 18.4	1 (3.4) 11.5	
副作用	41 (31.5) 124.6	44 (31.9) 128.4	1 (5.3) 18.4	5 (17.2) 60.5	

上段：例数（%）、下段：総曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 用法・用量によらず、本剤が投与されたすべての被験者

b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった症例については投与期間）の集計

表 51 安全性の概要 (投与 16 週時以降、8 試験併合集団)

	320 mg Q8W 群	320 mg Q4W 群	本剤投与例 ^{a)}	ウステキヌマブ群	アダリムマブ群
全体集団					
例数	510	1,238	1,675	157	149
総曝露期間 (人・年)	296	942	1,388	106	24
全有害事象	312 (61.2) 222.0	899 (72.6) 218.5	1,267 (75.6) 218.3	105 (66.9) 175.1	61 (40.9) 325.9
重篤な有害事象	18 (3.5) 6.2	69 (5.6) 7.5	97 (5.8) 7.2	7 (4.5) 6.8	3 (2.0) 12.8
死亡	0	4 (0.3) 0.4	4 (0.2) 0.3	0	0
中止に至った有害事象	11 (2.2) 3.8	40 (3.2) 4.3	58 (3.5) 4.2	4 (2.5) 3.8	1 (0.7) 4.2
副作用	112 (22.0) 46.4	380 (30.7) 50.7	510 (30.4) 46.1	24 (15.3) 25.0	22 (14.8) 100.8
日本人部分集団 (日本人被験者にアダリムマブは投与されていない)					
例数	66	113	171	27	
総曝露期間 (人・年)	20	89	115	19	
全有害事象	34 (51.5) 288.1	87 (77.0) 246.1	122 (71.3) 259.1	17 (63.0) 164.4	
重篤な有害事象	2 (3.0) 10.2	10 (8.8) 11.7	12 (7.0) 10.8	1 (3.7) 5.5	
死亡	0	0	0	0	
中止に至った有害事象	2 (3.0) 10.2	6 (5.3) 6.9	8 (4.7) 7.1	1 (3.7) 5.5	
副作用	13 (19.7) 74.6	42 (37.2) 62.3	57 (33.3) 65.0	3 (11.1) 17.4	

上段：例数 (%), 下段：総曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 用法・用量によらず、本剤が投与されたすべての被験者

b) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった症例については投与期間) の集計

8 試験併合集団において認められた主な有害事象は表 52 のとおりであった。

全期間における死亡は、本剤投与例 5 例 (呼吸困難/呼吸不全/循環虚脱、血液量減少性ショック、心停止、死亡、心肺不全)、プラセボ群 1 例 (食道腺癌)、ウステキヌマブ群 1 例 (心停止/心臓損傷/脳損傷)、アダリムマブ群 1 例 (舌扁平上皮癌) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

全期間における重篤な有害事象のうち、本剤投与例で 3 例以上認められた事象は、急性心筋梗塞、心筋梗塞、蜂巣炎、上腕骨骨折及び 2 型糖尿病 (各 3 例) であった。日本人部分集団の本剤投与例で認められた重篤な有害事象は、大腸ポリープ/結腸癌、上腕骨骨折、頭蓋内動脈瘤、アルコール症、鼻出血、食道カンジダ症、薬剤性肝障害、自己免疫性肝炎/薬物性肝障害、心室性頻脈、末梢性浮腫/筋力低下、細菌性肺炎/胸膜炎、狭心症、副鼻腔炎、封入体筋炎、変形性関節症、結腸癌、脊椎炎性脊髄症、肺塞栓症/深部静脈血栓症、小腸炎/喉頭潰瘍/咽頭潰瘍であり¹⁹⁾、このうち、食道カンジダ症、薬剤性肝障害、自己免疫性肝炎/薬物性肝障害、末梢性浮腫/筋力低下、細菌性肺炎/胸膜炎、小腸炎/喉頭潰瘍/咽頭潰瘍については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

¹⁹⁾ PS0014 試験について、20 年 月 日カットオフデータに基づき記載したため、表 50 及び表 51 に記載した併合データとは発現例数が異なる。

表 52 いずれかの本剤投与群/投与例で2%以上認められた有害事象 (8 試験併合集団)

	投与 16 週時まで					投与 16 週時以降				
	320 mg Q4W 群	本剤 投与例 ^{a)}	プラセボ 群	ウステキヌ マブ群	アダリム マブ群	320 mg Q8W 群	320 mg Q4W 群	本剤 投与例 ^{a)}	ウステキヌ マブ群	アダリム マブ群
例数	1,098	1,312	211	163	159	510	1,238	1,675	157	149
総曝露期間 (人・年)	336	389	61	50	49	296	942	1,388	106	24
鼻咽喉炎	104 (9.5) 32.5	122 (9.3) 33.1	13 (6.2) 22.1	14 (8.6) 29.0	29 (18.2) 65.1	73 (14.3) 28.1	204 (16.5) 24.3	290 (17.3) 23.7	26 (16.6) 27.6	16 (10.7) 71.0
口腔カンジダ症	86 (7.8) 26.5	89 (6.8) 23.6	0	0	0	39 (7.6) 14.1	178 (14.4) 20.8	225 (13.4) 17.8	1 (0.6) 0.9	0
上気道感染	37 (3.4) 11.2	56 (4.3) 14.7	10 (4.7) 16.8	5 (3.1) 10.2	11 (6.9) 23.5	32 (6.3) 11.4	99 (8.0) 11.2	143 (8.5) 11.0	13 (8.3) 12.9	7 (4.7) 30.5
咽頭炎	20 (1.8) 6.0	21 (1.6) 5.4	1 (0.5) 1.6	2 (1.2) 4.0	1 (0.6) 2.1	17 (3.3) 5.9	34 (2.7) 3.7	56 (3.3) 4.1	3 (1.9) 2.9	0
高血圧	25 (2.3) 7.5	31 (2.4) 8.1	5 (2.4) 8.3	5 (3.1) 10.2	10 (6.3) 21.2	12 (2.4) 4.1	34 (2.7) 3.7	53 (3.2) 3.9	6 (3.8) 5.8	3 (2.0) 12.9
結膜炎	9 (0.8) 2.7	11 (0.8) 2.8	0	0	0	9 (1.8) 3.1	41 (3.3) 4.4	52 (3.1) 3.8	2 (1.3) 1.9	0
関節痛	18 (1.6) 5.4	26 (2.0) 6.8	7 (3.3) 11.7	6 (3.7) 12.3	3 (1.9) 6.2	13 (2.5) 4.5	36 (2.9) 3.9	50 (3.0) 3.7	3 (1.9) 2.9	2 (1.3) 8.5
尿路感染	14 (1.3) 4.2	19 (1.4) 4.9	6 (2.8) 10.0	2 (1.2) 4.0	2 (1.3) 4.1	10 (2.0) 3.4	34 (2.7) 3.7	48 (2.9) 3.5	5 (3.2) 4.8	4 (2.7) 17.1
毛包炎	18 (1.6) 5.4	19 (1.4) 4.9	0	0	2 (1.3) 4.1	7 (1.4) 2.4	34 (2.7) 3.7	43 (2.6) 3.1	1 (0.6) 0.9	0
口腔咽頭痛	15 (1.4) 4.5	19 (1.4) 4.9	3 (1.4) 5.0	2 (1.2) 4.0	2 (1.3) 4.1	8 (1.6) 2.7	25 (2.0) 2.7	38 (2.3) 2.8	1 (0.6) 0.9	4 (2.7) 17.1
接触性皮膚炎	11 (1.0) 3.3	14 (1.1) 3.6	0	2 (1.2) 4.0	1 (0.6) 2.1	3 (0.6) 1.0	28 (2.3) 3.0	36 (2.1) 2.6	2 (1.3) 1.9	0
副鼻腔炎	6 (0.5) 1.8	7 (0.5) 1.8	0	0	2 (1.3) 4.1	8 (1.6) 2.7	27 (2.2) 2.9	35 (2.1) 2.6	2 (1.3) 1.9	2 (1.3) 8.6
頭痛	31 (2.8) 9.4	37 (2.8) 9.7	0	7 (4.3) 14.3	5 (3.1) 10.4	8 (1.6) 2.7	24 (1.9) 2.6	35 (2.1) 2.5	3 (1.9) 2.9	1 (0.7) 4.3
湿疹	11 (1.0) 3.3	11 (0.8) 2.8	0	1 (0.6) 2.0	0	12 (2.4) 4.1	21 (1.7) 2.3	34 (2.0) 2.5	1 (0.6) 0.9	0
乾癬	8 (0.7) 2.4	9 (0.7) 2.3	11 (5.2) 18.6	2 (1.2) 4.0	2 (1.3) 4.1	6 (1.2) 2.0	21 (1.7) 2.2	34 (2.0) 2.5	0	0
背部痛	13 (1.2) 3.9	15 (1.1) 3.9	2 (0.9) 3.3	4 (2.5) 8.1	4 (2.5) 8.3	10 (2.0) 3.4	21 (1.7) 2.3	33 (2.0) 2.4	5 (3.2) 4.8	1 (0.7) 4.3
下痢	29 (2.6) 8.8	32 (2.4) 8.4	4 (1.9) 6.6	1 (0.6) 2.0	2 (1.3) 4.1	13 (2.5) 4.5	19 (1.5) 2.0	33 (2.0) 2.4	3 (1.9) 2.9	2 (1.3) 8.5
ウイルス性上気道感染	11 (1.0) 3.3	20 (1.5) 5.2	2 (0.9) 3.3	0	4 (2.5) 8.3	9 (1.8) 3.1	17 (1.4) 1.8	33 (2.0) 2.4	4 (2.5) 3.8	0
口腔真菌感染	6 (0.5) 1.8	7 (0.5) 1.8	0	0	0	5 (1.0) 1.7	25 (2.0) 2.7	30 (1.8) 2.2	0	0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 用法・用量によらず、本剤が投与されたすべての被験者

b) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった症例については投与期間) の集計

機構は、本剤の薬理作用、乾癬患者における疾患特性等を踏まえて、以下に示す有害事象について詳細に検討を行った。

7.R.2.1 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現状況について、以下のように説明している。

8 試験併合解析における感染症の発現状況は表 53 のとおりであり、全体集団と日本人部分集団における重篤な感染症を含む感染症の発現状況は同程度であり、本剤投与群とプラセボ群及び実薬群における発現状況についても、真菌感染症 (7.R.2.2 項参照) を除き、明確な差異は認められなかった。

表 53 感染症の発現状況 (8 試験併合集団)

	投与 16 週時まで					投与 16 週時以降				
	320 mg Q4W 群	本剤 投与例 ^{a)}	プラセボ 群	ウステキヌ マブ群	アダリム マブ群	320 mg Q8W 群	320 mg Q4W 群	本剤 投与例 ^{a)}	ウステキヌ マブ群	アダリム マブ群
全体集団										
例数	1,098	1,312	211	163	159	510	1,238	1,675	157	149
総曝露期間 (人・年)	336	389	61	50	49	296	942	1,388	106	24
感染症	417 (38.0) 154.6	500 (38.1) 161.4	47 (22.3) 88.7	34 (20.9) 75.2	62 (39.0) 162.0	218 (42.7) 118.8	684 (55.3) 120.7	949 (56.7) 116.4	65 (41.4) 83.1	41 (27.5) 200.1
重篤な感染症	4 (0.4) 1.2	4 (0.3) 1.0	1 (0.5) 1.6	2 (1.2) 4.0	0	2 (0.4) 0.7	18 (1.5) 1.9	21 (1.3) 1.5	2 (1.3) 1.9	1 (0.7) 4.3
結核 (潜在結核を除く)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
日本人部分集団 (日本人被験者にアダリムマブは投与されていない)										
例数	130	138	19	29		66	113	171	27	
総曝露期間 (人・年)	40	42	6	9		20	89	115	19	
感染症	57 (43.8) 186.9	62 (44.9) 195.6	2 (10.5) 38.1	5 (17.2) 59.3		18 (27.3) 110.6	58 (51.3) 101.5	78 (45.6) 102.6	9 (33.3) 62.7	
重篤な感染症	1 (0.8) 2.5	1 (0.7) 2.4	0	0		0	2 (1.8) 2.3	2 (1.2) 1.7	0	
結核 (潜在結核を除く)	0	0	0	0		0	0	0	0	

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 用法・用量によらず、本剤が投与されたすべての被験者

b) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった症例については投与期間) の集計

以上より、真菌感染症を除く感染症について、臨床試験では本剤投与による特段の安全性上の懸念は認められなかったが、本剤の作用機序を考慮すると本剤投与により感染症が引き起こされる可能性を完全には否定できない。また、乾癬患者集団では一般集団と比較して感染症リスクが高いとされており (J Am Acad Dermatol 2017; 76: 393-403)、免疫調節作用を有する生物製剤は感染症の潜在的リスクと関連していると考えられることから、重篤な感染症の発現について注意喚起を行うとともに、製造販売後の調査等により本剤投与時における感染症の発現リスクについて、引き続き検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点では、本剤投与と真菌感染症を除く感染症の発現との明確な関連は示唆されていないものの、臨床試験では本剤投与群において重篤な感染症の発現が認められていること、本剤投与群における重篤な感染症の発現は、ウステキヌマブ群及びアダリムマブ群と同程度であったことを踏まえると、乾癬に対する既承認の生物製剤と同様に、重篤な感染症又は活動性結核の患者については本剤の投与を避ける旨を含め、本剤投与時の重篤な感染症等の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、感染症の早期発見等に必要な対策を製造販売業者として講ずる必要がある。また、製造販売後の調査等において、本剤投与時の重篤な感染症の発現リスクについて引き続き検討することが必要である。

7.R.2.2 真菌感染症

申請者は、本剤投与時の真菌感染症の発現状況について、以下のように説明している。

IL-17 は細胞外細菌、寄生虫及び真菌による感染症に対する免疫応答において重要なサイトカインであり、IL-17 免疫に先天的に異常のある患者では、慢性粘膜皮膚カンジダ症に対する高い感受性を示すことが知られていることを踏まえると、特に *Candida albicans* に対する防御に重要な役割を果たしていると考えられる (Infect Immun 2010; 78: 32-8、Science 2011; 332: 65-8 等)。IL-17A は、炎症性サイトカイン、抗菌ペプチド、ケモカイン等を誘導することにより抗菌免疫の調節に関与しており、既承認の IL-17 阻害薬でもカンジダ症を含む真菌感染症が添付文書に副作用として記載されている。IL-17F が単独で果

たす役割は大きくないと考えられているが、IL-17A 及び IL-17F の阻害は、IL-17A の単独阻害と比較して特定の粘膜及び表皮の感染症発現が高まる傾向が報告され (Immunity. 2009; 30: 108-19)、本剤の臨床試験でも本剤投与群で IL-17A のみに対する抗体であるセクキヌマブ群を上回る口腔カンジダ症の発現が認められている²⁰⁾。

8 試験併合集団における真菌感染症の発現状況は表 54 のとおりであり、口腔カンジダ症をはじめとした真菌感染症の発現が本剤投与群で高かったが、大部分の事象は非重篤、重症度は軽度又は中等度で、本剤の投与が継続され転帰は回復であった。また、深在性真菌感染の発現は認められなかった。以上より、本剤投与により真菌感染症の発現リスクは上昇するが、本剤投与によるベネフィットを上回るものではないと考える。真菌感染症の発現については、添付文書等において注意喚起する予定である。

表 54 真菌感染症の発現状況 (8 試験併合集団)

	投与 16 週時まで					投与 16 週時以降				
	320 mg Q4W 群	本剤 投与例 ^{a)}	プラセボ 群	ウステキヌ マブ群	アダリム マブ群	320 mg Q8W 群	320 mg Q4W 群	本剤 投与例 ^{a)}	ウステキヌ マブ群	アダリム マブ群
全体集団										
例数	1,098	1,312	211	163	159	510	1,238	1,675	157	149
総曝露期間 (人・年)	336	389	61	50	49	296	942	1,388	106	24
真菌感染症	140 (12.8) 44.2	149 (11.4) 40.5	2 (0.9) 3.3	1 (0.6) 2.0	1 (0.6) 2.1	61 (12.0) 22.9	256 (20.7) 31.3	329 (19.6) 27.1	3 (1.9) 2.8	0
カンジダ感染	102 (9.3) 31.6	107 (8.2) 28.6	0	0	0	41 (8.0) 14.9	197 (15.9) 23.3	248 (14.8) 19.8	2 (1.3) 1.9	0
口腔カンジダ症	86 (7.8) 26.5	89 (6.8) 23.6	0	0	0	39 (7.6) 14.1	178 (14.4) 20.8	225 (13.4) 17.8	1 (0.6) 0.9	0
食道カンジダ症	1 (<0.1) 0.3	1 (<0.1) 0.3	0	0	0	0	4 (0.3) 0.4	4 (0.2) 0.3	0	0
真菌感染 NEC	18 (1.6) 5.4	20 (1.5) 5.2	2 (0.9) 3.3	1 (0.6) 2.0	0	8 (1.6) 2.7	48 (3.9) 5.2	58 (3.5) 4.3	1 (0.6) 0.9	0
白癬感染	23 (2.1) 6.9	26 (2.0) 6.8	0	0	1 (0.6) 2.1	14 (2.7) 4.8	25 (2.0) 2.7	40 (2.4) 2.9	1 (0.6) 0.9	0
足部白癬	14 (1.3) 4.2	17 (1.3) 4.4	0	0	0	8 (1.6) 2.7	12 (1.0) 1.3	20 (1.2) 1.5	1 (0.6) 0.9	0
日本人部分集団 (日本人被験者にアダリムマブは投与されていない)										
例数	130	138	19	29		66	113	171	27	
総曝露期間 (人・年)	40	42	6	9		20	89	115	19	
真菌感染症	21 (16.2) 56.6	24 (17.4) 62.0	0	0		6 (9.1) 32.1	21 (18.6) 26.4	27 (15.8) 25.9	1 (3.7) 5.5	
カンジダ感染	16 (12.3) 42.1	17 (12.3) 42.7	0	0		3 (4.5) 15.6	16 (14.2) 19.6	19 (11.1) 17.8	0	
口腔カンジダ症	14 (10.8) 36.3	15 (10.9) 37.1	0	0		3 (4.5) 15.6	14 (12.4) 16.9	17 (9.9) 15.7	0	
食道カンジダ症	1 (0.8) 2.5	1 (0.7) 2.4	0	0		0	3 (2.7) 3.4	3 (1.8) 2.7	0	
真菌感染 NEC	0	0	0	0		0	0	0	0	
白癬感染	5 (3.8) 12.7	8 (5.8) 19.5	0	0		3 (4.5) 15.4	6 (5.3) 7.0	9 (5.3) 8.1	1 (3.7) 5.5	
足部白癬	4 (3.1) 10.1	7 (5.1) 17.0	0	0		2 (3.0) 10.2	4 (3.5) 4.6	6 (3.5) 5.3	1 (3.7) 5.5	

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 用法・用量によらず、本剤が投与されたすべての被験者

b) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった症例については投与期間) の集計

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、真菌感染症はプラセボ群、並びにウステキヌマブ群及びアダリムマブ群と比較して本剤投与群で多く認められており、申請者が説明するとおり、IL-17A 及び IL-17F の両者を阻害する

²⁰⁾ 乾癬患者を対象に、本剤 320 mg Q4W→Q4W/Q8W 投与とセクキヌマブ 300 mg Q4W 投与を比較した海外第Ⅲ相試験である PS0015 試験 (投与 48 週までの中間データ) において、口腔カンジダ症の発現割合は、本剤投与例 19.3% (72/373 例)、セクキヌマブ群 3.0% (11/370 例) であった。

本剤の薬理作用による可能性が高い。本剤投与時にはカンジダ感染をはじめとする真菌感染症の発現に十分に注意する必要がある、添付文書等において真菌感染症の発現について注意喚起する必要がある。

7.R.2.3 悪性腫瘍

申請者は、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

8 試験併合集団における悪性腫瘍の発現状況は表 55 のとおりであり、投与群間に明確な差異は認められず、発現したすべての事象で治験薬との因果関係は否定された。乾癬患者において推定される悪性腫瘍の発現率は 0.5~2.9/100 人・年と報告されており (J Am Acad Dermatol 2017; 76: 393-403)、現時点では本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクの上昇は示唆されていないと考える。ただし、悪性腫瘍の発現頻度は低く、悪性腫瘍の発現を検出するための曝露期間を考慮すると臨床試験成績は限定的であることから、製造販売後の調査等により本剤投与時における悪性腫瘍の発現リスクを引き続き検討する予定である。

表 55 悪性腫瘍の発現状況 (8 試験併合集団)

	投与 16 週時まで					投与 16 週時以降				
	320 mg Q4W 群	本剤投与例 ^{a)}	プラセボ群	ウステキヌマブ群	アダリムマブ群	320 mg Q8W 群	320 mg Q4W 群	本剤投与例 ^{a)}	ウステキヌマブ群	アダリムマブ群
全体集団										
例数	1,098	1,312	211	163	159	510	1,238	1,675	157	149
総曝露期間 (人・年)	336	389	61	50	49	296	942	1,388	106	24
悪性腫瘍	4 (0.4) 1.2	5 (0.4) 1.3	1 (0.5) 1.6	0	1 (0.6) 2.1	3 (0.6) 1.0	5 (0.4) 0.5	10 (0.6) 0.7	1 (0.6) 0.9	0
NMSC	3 (0.3) 0.9	3 (0.2) 0.8	0	0	0	1 (0.2) 0.3	3 (0.2) 0.3	5 (0.3) 0.4	1 (0.6) 0.9	0
NMSC を除く悪性腫瘍	1 (<0.1) 0.3	2 (0.2) 0.5	1 (0.5) 1.6	0	1 (0.6) 2.1	2 (0.4) 0.7	2 (0.2) 0.2	5 (0.3) 0.4	0	0
基底細胞癌	3 (0.3) 0.9	3 (0.2) 0.8	0	0	0	1 (0.2) 0.3	3 (0.2) 0.3	4 (0.2) 0.3	1 (0.6) 0.9	0
結腸癌	0	1 (<0.1) 0.3	0	0	0	1 (0.2) 0.3	0	1 (<0.1) 0.1	0	0
日本人部分集団 (日本人被験者にアダリムマブは投与されていない)										
例数	130	138	19	29		66	113	171	27	
総曝露期間 (人・年)	40	42	6	9		20	89	115	19	
悪性腫瘍	0	1 (0.7) 2.4	0	0		0	0	0	0	
NMSC	0	0	0	0		0	0	0	0	
NMSC を除く悪性腫瘍	0	1 (0.7) 2.4	0	0		0	0	0	0	
基底細胞癌	0	0	0	0		0	0	0	0	
結腸癌	0	1 (0.7) 2.4	0	0		0	0	0	0	

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 用法・用量によらず、本剤が投与されたすべての被験者

b) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった症例については投与期間) の集計

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている臨床試験成績からは、本剤投与と悪性腫瘍発現との関係は明らかではないものの、本剤投与群での悪性腫瘍の発現率はウステキヌマブ群及びアダリムマブ群と概ね同程度であり、本薬の作用機序を踏まえると、悪性腫瘍発現のリスク上昇の可能性を否定できないことから、乾癬に対する他の生物製剤と同様に、添付文書等で悪性腫瘍の発現リスクについて注意喚起するとともに、製造販売後の調査等により本剤投与時における悪性腫瘍の発現リスクについて引き続き検討する必要がある。

7.R.2.4 炎症性腸疾患

申請者は、本剤投与時の炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）の発現状況について、以下のように説明している。

炎症性腸疾患は、8試験併合集団の本剤 320 mg Q4W 群 1 例（投与 16 週時までの全体集団：<0.1%、0.3/100 人・年）に潰瘍性大腸炎が認められた。また、併合データのデータカットオフ後に 320 mg Q8W 群 1 例にクローン病が、併合対象外の海外第Ⅲ相試験（PS0015 試験）の本剤投与例 1 例（0.3% [1/373 例]）及びセクキヌマブ群 1 例（0.3% [1/370 例]）に潰瘍性大腸炎が認められた。臨床試験における炎症性腸疾患の発現率は低いが、炎症性腸疾患の病態に IL-17 が関与する可能性がある（ISRN Inflamm 2014; 2014: 928461）こと等を踏まえると、本剤投与により炎症性腸疾患の発現リスクが上昇する可能性は否定できない。

以上より、添付文書等において、炎症性腸疾患の発現リスクに関する注意喚起を行う予定である。

機構は、以下の理由も考慮し、炎症性腸疾患の発現リスクについて類薬と同様の注意喚起を行うとともに、本剤投与と炎症性腸疾患の悪化又は新規発現との関連について、製造販売後も公表文献等を含め情報収集に努めるとともに、得られた情報を速やかに臨床現場へ提供する必要があると考える。

- 本剤投与例における炎症性腸疾患の発現割合は、乾癬患者を対象とした試験で報告されている数値（0.7～1.6%、Ann Rheum Dis 2013; 72: 1200-5、Inflamm Bowel Dis 2017; 23: 1783-9）を上回るものではないものの、本剤投与例で認められた潰瘍性大腸炎 2 例はいずれも重篤な事象で治験薬との因果関係は否定されず、治験薬の投与中止に至っている。
- PS0015 試験では、本剤投与例とセクキヌマブ群で同程度の炎症性腸疾患の発現が認められている。
- IL-17 阻害剤が投与された乾癬患者で、炎症性腸疾患の増悪又は新規発症が報告されている（Drugs Context 2020; 9: 2020-2-1）。

7.R.2.5 心血管系事象

申請者は、本剤投与時の心血管系事象の発現状況について、以下のように説明している。

8 試験併合集団における重大な心血管系事象（MACE）の発現状況は表 56 のとおりであり、その内訳は、投与 16 週時まで：320 mg Q4W 群 1 例（心停止 [死亡例]）、投与 16 週時以降：160 mg Q4W 群 1 例（急性心筋梗塞）、320 mg Q8W 群 1 例（急性心筋梗塞）、320 mg Q4W 群 8 例（心筋梗塞 3 例、脳梗塞 2 例、急性心筋梗塞、一過性脳虚血発作、心肺不全 [死亡例] 各 1 例）であった。MACE を発現した全被験者で複数の心血管系リスク因子が認められ、発現したすべての事象について治験薬との因果関係は否定された。また、本剤投与群における MACE の発現率は、既承認の IL-17 阻害薬の臨床試験における発現率と同程度（セクキヌマブ：0.37/100 人・年、イクセキズマブ：0.72/100 人・年）であったことも踏まえると、本剤投与による心血管系事象の発現リスクの上昇は認められていないと考える。

表56 MACEの発現状況（8試験併合集団）

	投与16週時まで					投与16週時以降				
	320 mg Q4W 群	本剤 投与例 ^{a)}	プラセボ 群	ウステキヌ マブ群	アダリム マブ群	320 mg Q8W 群	320 mg Q4W 群	本剤 投与例 ^{a)}	ウステキヌ マブ群	アダリム マブ群
全体集団										
例数	1,098	1,312	211	163	159	510	1,238	1,675	157	149
総曝露期間（人・年）	336	389	61	50	49	296	942	1,388	106	24
MACE	1 (<0.1) 0.3	1 (<0.1) 0.3	0	0	0	1 (0.2) 0.3	8 (0.6) 0.9	10 (0.6) 0.7	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.3	4 (0.3) 0.4	6 (0.4) 0.4	0	0
脳血管発作 (虚血性)	0	0	0	0	0	0	3 (0.2) 0.3	3 (0.2) 0.2	0	0
心血管系死亡	1 (<0.1) 0.3	1 (<0.1) 0.3	0	0	0	0	1 (<0.1) 0.1	1 (<0.1) 0.1	0	0
日本人部分集団（日本人被験者にアダリムマブは投与されていない）										
例数	130	138	19	29		66	113	171	27	
総曝露期間（人・年）	40	42	6	9		20	89	115	19	
MACE	0	0	0	0		0	0	0	0	
心筋梗塞	0	0	0	0		0	0	0	0	
脳血管発作 (虚血性)	0	0	0	0		0	0	0	0	
心血管系死亡	0	0	0	0		0	0	0	0	

上段：例数（%）、下段：総曝露期間^{b)}で調整した100人・年当たりの発現例数

a) 用法・用量によらず、本剤が投与されたすべての被験者

b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった症例については投与期間）の集計

機構は、現時点では本剤投与と心血管系事象の発現との明らかな関連は示唆されていないが、本剤投与と心血管系事象の発現との関連について、製造販売後も公表文献等を含め情報収集に努めるとともに、得られた情報を速やかに臨床現場へ提供する必要があると考える。

7.R.2.6 過敏症及び注射部位反応

申請者は、本剤投与時の過敏症及び注射部位反応の発現状況について、以下のように説明している。

8 試験併合集団における過敏症及び注射部位反応の発現状況は表 57 のとおりであった。本剤投与例に重篤な過敏症としてアナフィラキシーショックが認められたが、節足動物刺傷に伴う事象であり、当該事象も含め発現した重篤な過敏症事象については、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 57 過敏症及び注射部位反応の発現状況 (8 試験併合集団)

	投与 16 週時まで					投与 16 週時以降				
	320 mg Q4W 群	本剤 投与例 ^{a)}	プラセボ 群	ウステキヌ マブ群	アダリム マブ群	320 mg Q8W 群	320 mg Q4W 群	本剤 投与例 ^{a)}	ウステキヌ マブ群	アダリム マブ群
全体集団										
例数	1,098	1,312	211	163	159	510	1,238	1,675	157	149
総曝露期間 (人・年)	336	389	61	50	49	296	942	1,388	106	24
過敏症	47 (4.3) 14.3	53 (4.0) 14.0	1 (0.5) 1.6	10 (6.1) 20.6	4 (2.5) 8.4	33 (6.5) 11.6	96 (7.8) 10.8	139 (8.3) 10.6	7 (4.5) 6.7	1 (0.7) 4.3
重篤な過敏症	0	0	0	0	0	0	3 (0.2) 0.2	3 (0.2) 0.2	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	29 (2.6) 8.8	30 (2.3) 7.9	2 (0.9) 3.3	2 (1.2) 4.0	3 (1.9) 6.1	9 (1.8) 3.1	22 (1.8) 2.4	33 (2.0) 2.4	1 (0.6) 0.9	1 (0.7) 4.3
日本人部分集団 (日本人被験者にアダリムマブは投与されていない)										
例数	130	138	19	29		66	113	171	27	
総曝露期間 (人・年)	40	42	6	9		20	89	115	19	
過敏症	11 (8.5) 28.8	14 (10.1) 35.3	0	5 (17.2) 61.3		10 (15.2) 56.4	23 (20.4) 31.0	36 (21.1) 38.6	4 (14.8) 23.4	
重篤な過敏症	0	0	0	0		0	0	0	0	
アナフィラキシー反応	0	0	0	0		0	0	0	0	
注射部位反応	2 (1.5) 5.0	2 (1.4) 4.8	0	0		0	5 (4.4) 5.7	5 (2.9) 4.4	1 (3.7) 5.5	

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 用法・用量によらず、本剤が投与されたすべての被験者

b) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった症例については投与期間) の集計

機構は、臨床試験では本剤投与と関連がある重篤な過敏症の発現は認められていないが、本剤は生物製剤であること、本剤投与により注射部位反応及び過敏症関連事象が認められていることを踏まえると、既承認の生物製剤と同様の注意喚起を行うとともに、注射部位反応や過敏症関連事象の発現状況について、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を速やかに臨床現場へ提供する必要があると考える。

7.R.2.7 うつ病及び自殺/自傷関連事象

申請者は、本剤投与時のうつ病及び自殺/自傷関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

8 試験併合集団におけるうつ病及び自殺/自傷関連事象の発現状況は表 58 のとおりであり、本剤投与例で認められたうつ病はいずれも軽度から中等度で、非重篤であった。また、本剤投与群 1 例にコロンビア自殺評価スケール異常 (非重篤) がみられ、治験薬との因果関係は否定されなかったものの、後日診断された双極型統合失調感情障害との関連が考えられた。ウステキヌマブ群 1 例に自殺企図が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。また、併合対象外の海外第Ⅲ相試験 (PS0015 試験) の本剤投与例 1 例に自殺企図が認められ、重篤な事象であったが、精神疾患の既往と事象発現時に生活ストレスを有していたことから、治験薬との因果関係は否定された。乾癬患者では、一般集団と比較してうつ病、不安及び自殺傾向のリスク上昇が認められる (Arch Dermatol 2010; 146: 891-5) ことを踏まえると、本剤投与によるうつ病及び自殺/事象関連事象の発現リスク上昇は示唆されていないと考える。

表 58 うつ病及び自殺/自傷関連事象の発現状況 (8 試験併合集団)

	投与 16 週時まで					投与 16 週時以降				
	320 mg Q4W 群	本剤 投与例 ^{a)}	プラセボ 群	ウステキヌ マブ群	アダリム マブ群	320 mg Q8W 群	320 mg Q4W 群	本剤 投与例 ^{a)}	ウステキヌ マブ群	アダリム マブ群
全体集団										
例数	1,098	1,312	211	163	159	510	1,238	1,675	157	149
総曝露期間 (人・年)	336	389	61	50	49	296	942	1,388	106	24
自殺及び自傷行動 関連事象	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1) 0.1	1 (<0.1) 0.1	1 (0.6) 0.9	0
うつ病	2 (0.2) 0.6	2 (0.2) 0.5	0	1 (0.6) 2.0	0	1 (0.2) 0.3	3 (0.2) 0.3	4 (0.2) 0.3	1 (0.6) 0.9	0
日本人部分集団 (日本人被験者にアダリムマブは投与されていない)										
例数	130	138	19	29		66	113	171	27	
総曝露期間 (人・年)	40	42	6	9		20	89	115	19	
自殺及び自傷行動 関連事象	0	0	0	0		0	1 (0.9) 1.1	1 (0.6) 0.9	0	
うつ病	1 (0.8) 2.5	1 (0.7) 2.4	0	0		0	0	0	0	

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 用法・用量によらず、本剤が投与されたすべての被験者

b) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった症例については投与期間) の集計

機構は、現時点までに得られている臨床試験成績からは、本剤投与と精神神経系事象の発現との関係は明らかではないものの、乾癬患者ではうつ病等の精神疾患の合併例が多いとの報告 (Arch Dermatol 2010; 146: 891-5、J Am Acad Dermatol 2017; 77: 425-40) に加え、本剤投与例で自殺企図を含めた自殺及び自傷行動関連事象が認められていることから、本剤がうつ病及び自殺/自傷関連事象の発現に及ぼす影響について、製造販売後も公表文献等を含め情報収集に努めるとともに、得られた情報を速やかに臨床現場へ提供する必要があると考える。

7.R.2.8 好中球減少症

申請者は、本剤投与時の好中球減少症の発現状況について、以下のように説明している。

8 試験併合集団における好中球減少症の発現状況は表 59 のとおりであった。本剤投与例に認められた好中球減少症はすべて非重篤な事象で、大部分の事象の転帰は回復であった。また、CTCAE グレード 3 以上の好中球数低値が認められた被験者において、当該事象発現後 30 日以内に重篤な感染症の発現は認められなかったことから、本剤による好中球数減少と感染症発現との関連は示唆されていないと考える。

表 59 好中球減少症の発現状況 (8 試験併合集団)

	投与 16 週時まで					投与 16 週時以降				
	320 mg Q4W 群	本剤 投与例 ^{a)}	プラセボ 群	ウステキヌ マブ群	アダリム マブ群	320 mg Q8W 群	320 mg Q4W 群	本剤 投与例 ^{a)}	ウステキヌ マブ群	アダリム マブ群
全体集団										
例数	1,098	1,312	211	163	159	510	1,238	1,675	157	149
総曝露期間 (人・年)	336	389	61	50	49	296	942	1,388	106	24
好中球減少症	10 (0.9) 3.0	17 (1.3) 4.4	0	0	4 (2.5) 8.3	1 (0.2) 0.3	4 (0.3) 0.4	5 (0.3) 0.4	1 (0.6) 0.9	1 (0.7) 4.3
好中球数低値 (Grade 3 以上)	6 (0.5) 1.8	6 (0.5) 1.5	1 (0.5) 1.6	0	1 (0.6) 2.1	5 (1.0) 1.7	6 (0.5) 0.6	12 (0.7) 0.9	1 (0.6) 0.9	2 (1.3) 8.5
好中球数低値 (Grade 4)	0	0	0	0	0	2 (0.4) 0.7	0	2 (0.1) 0.1	0	0
日本人部分集団 (日本人被験者にアダリムマブは投与されていない)										
例数	130	138	19	29		66	113	171	27	
総曝露期間 (人・年)	40	42	6	9		20	89	115	19	
好中球減少症	1 (0.8) 2.5	1 (0.7) 2.4	0	0		0	0	0	0	
好中球数低値 (Grade 3 以上)	2 (1.5) 5.0	2 (1.4) 4.8	0	0		0	2 (1.8) 2.3	2 (1.2) 1.8	0	
好中球数低値 (Grade 4)	0	0	0	0		0	0	0	0	

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 用法・用量によらず、本剤が投与されたすべての被験者

b) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった症例については投与期間) の集計

機構は、好中球数減少は本剤の薬理作用から想定される事象であり、臨床試験では好中球数が顕著に低下する被験者も認められていること、本剤投与による好中球数減少の発現に伴い感染症が惹起される可能性も否定できないことから、本剤投与時の好中球数減少の発現について添付文書等において注意喚起を行うとともに、製造販売後も感染症の発現との関連も含め引き続き検討する必要があると考える。

以上の 7.R.2.1～8 における検討を含め、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び本剤の薬理作用等を踏まえると、乾癬患者における本剤の安全性上の重大な懸念は示されておらず、また、日本人部分集団の安全性情報からも、日本人乾癬患者で特に留意すべき事象は示唆されていないことから、認められた有害事象は既承認の生物製剤と同様の注意喚起を行うことで管理可能であると判断した。しかしながら、臨床試験において重篤な感染症を含む重篤な有害事象の発現も認められていること、本剤は長期投与が想定される薬剤であり、長期間にわたり IL-17 のシグナル伝達を抑制することによる感染症及び悪性腫瘍の発現リスクは現時点では明確ではないことから、製造販売後の調査等により、本剤長期投与時におけるこれらの事象の発現リスクについて検討する必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 用法・用量について

申請者は、提出された臨床試験²¹⁾の結果から、申請用法・用量について、以下のように説明している。

²¹⁾ PS0010 試験成績より 320 mg Q4W が選択され、本剤投与完了後の有効性の推移を検討した海外第 II 相試験 (PS0016 試験) の成績から本剤の投与間隔が 8 週間隔を超えると有効性が低下することが示唆されたことから、第 III 相試験の用法・用量として、導入投与期では 320 mg Q4W、維持投与期では 320 mg Q4W 又は Q8W が設定された。

<開始期（投与 16 週まで）の用法・用量について>

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした PS0009 及び PS0013 試験では、プラセボ群に対する本剤 320 mg Q4W 群の優越性が検証され（表 33 及び表 42）、PS0008 試験では、アダリムマブ群に対する本剤 320 mg Q4W 群の非劣性が検証された（表 38）。

GPP 及び EP については、本剤 320 mg の Q4W 投与により、投与 16 週時に半数以上の被験者が PASI 90 又は IGA (0/1) を達成し、JDA 重症度分類スコアや CGI-I についても改善傾向が認められた（表 46）。

以上より、投与 16 週までの本剤の用法・用量は、いずれの病型についても 320 mg を 4 週間隔で皮下投与とすることが適切と考える。

<維持期（投与 16 週以降）の用法・用量について>

PS0008 試験における投与 16 週以降の本剤投与群の成績は表 60 のとおりであり、投与 16 週以降も Q4W を継続した集団と Q8W に変更した集団の有効性に明確な違いは認められなかった。なお、PPK 解析から本薬の薬物動態は体重により影響を受けることが示唆されている（6.2.3 項参照）ことから、PS0008 試験の体重区分別の部分集団解析を実施した結果、体重 100 kg を超える患者では、Q8W への変更により有効性が低下する傾向が示唆された（表 61）。

表 60 維持投与期における本剤の有効性（PS0008 試験、無作為化解析対象集団、NRI）

	PASI 90 達成率		IGA (0/1) 達成率	
	320 mg Q4W→Q8W 群	320 mg Q4W→Q4W 群	320 mg Q4W→Q8W 群	320 mg Q4W→Q4W 群
投与 16 週時	85.1 (137/161)	87.3 (138/158)	83.2 (134/161)	87.3 (138/158)
投与 32 週時	84.5 (136/161)	88.0 (139/158)	86.3 (139/161)	87.3 (138/158)
投与 48 週時	82.6 (133/161)	88.0 (139/158)	84.5 (136/161)	86.1 (136/158)
投与 56 週時	82.6 (133/161)	84.8 (134/158)	83.2 (134/161)	82.3 (130/158)

% (例数)

表 61 体重区分別の継続投与期における本剤の有効性（PS0008 試験、無作為化解析対象集団、NRI）

		体重 100 kg 以下		体重 100 kg 超	
		320 mg Q4W→Q8W 群	320 mg Q4W→Q4W 群	320 mg Q4W→Q8W 群	320 mg Q4W→Q4W 群
PASI 90 達成率	投与 16 週時	83.3 (90/108)	88.5 (100/113)	88.7 (47/53)	84.4 (38/45)
	投与 32 週時	88.9 (96/108)	85.8 (97/113)	75.5 (40/53)	93.3 (42/45)
	投与 48 週時	84.3 (91/108)	86.7 (98/113)	79.2 (42/53)	91.1 (41/45)
	投与 56 週時	84.3 (91/108)	85.0 (96/113)	79.2 (42/53)	84.4 (38/45)
IGA (0/1) 達成率	投与 16 週時	86.1 (93/108)	85.8 (97/113)	77.4 (41/53)	91.1 (41/45)
	投与 32 週時	89.8 (97/108)	86.7 (98/113)	79.2 (42/53)	88.9 (40/45)
	投与 48 週時	86.1 (93/108)	85.0 (96/113)	81.1 (43/53)	88.9 (40/45)
	投与 56 週時	85.2 (92/108)	83.2 (94/113)	79.2 (42/53)	80.0 (36/45)

% (例数)

その他、PS0013 試験において、本剤 320 mg Q8W へ変更後に PASI 75 非達成となった 4 例に対して、非盲検下で本剤 320 mg Q4W Escape 投与が実施され、うち 3 例が再度 PASI 90 を達成し、残りの 1 例も PASI 75 を達成した等、Q8W への変更後に効果不十分となった患者に対して、Q4W へ切り替えることにより症状の改善が認められた事例がある。

また、GPP 及び EP について、PS0014 試験コホート B では、投与 16 週時の IGA (0/1) 達成の有無により投与 16 週以降の投与間隔が設定されたが（7.2.4 項参照）、Q8W 及び Q4W のいずれの投与間隔についても、その後の有効性の維持又は改善が認められた（表 46）。

以上より、投与 16 週以降は、いずれの病型についても 320 mg を 8 週間隔で皮下投与することを通常

の用法・用量とし、患者の背景や症状等の状態に応じて4週間隔でも皮下投与できるとすることが適切と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の用法・用量を申請のとおり、「通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回320 mgを初回から16週までは4週間隔で皮下注射し、以降は8週間隔で皮下注射する。なお、患者の状態に応じて16週以降も4週間隔で皮下注射できる。」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

7.R.4.1 既承認の生物製剤に対する本剤の位置付けについて

申請者は、実薬対照を設けた第Ⅲ相試験（PS0009試験〔7.2.1項参照〕、PS0008試験〔7.2.2項参照〕、PS0015試験²²⁾）の臨床成績から、本剤は乾癬に対する生物製剤の第一選択になり得ると考えている。

機構は、以下のように考える。

7.R.1項及び7.R.2項の審査を踏まえ、本剤は乾癬に対する既承認の生物製剤と同様の位置付けの薬剤であると想定され、他の生物製剤同様に日本皮膚科学会が公表している「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス」（日皮会誌2019;129:1845-64）を踏まえて使用される医薬品と考える。

なお、現時点では、他の生物製剤から本剤への切替えに特段の懸念は認められていないが、生物製剤の投与に伴う免疫調整は重篤な感染症を引き起こす可能性があり、臨床試験における検討例数は限られていることから、本剤と他の生物製剤の切替え使用時には感染症の発現に注意する旨を、乾癬に対する既承認の生物製剤と同様に添付文書等において注意喚起を行うとともに、製造販売後も情報収集に努め、得られた情報を医療現場に適切に提供する必要があると考える。加えて、これら製造販売後の情報等も踏まえて、関係学会等において本剤の臨床的位置付けが議論されていくことが期待される。

7.R.4.2 既存の治療法との併用について

申請者は、本剤と既存治療との併用時の安全性について、以下のように説明している。

臨床試験成績等を踏まえると、尋常性乾癬に対して本剤は単独で使用され、その他の全身療法及び光線療法と併用される可能性は低く、臨床試験でも全身療法及び光線療法との併用は禁止されていたことから、併用時成績は得られていない。また、本剤投与により皮膚症状の寛解が得られない等の一部の患者においては外用療法（ステロイド外用薬、活性型ビタミンD₃外用薬）が補助的に使用されることが想定され、臨床試験における外用療法の併用例においては、安全性上の懸念は認められなかった。また、GPP及びEPに対しては、生物製剤以外の全身療法（シクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、アプレミラスト等）、光線療法及び外用療法と併用される可能性があり、PS0014試験コホートBのGPP及びEP患者における併用例（外用療法21例全例、生物製剤以外の全身療法52.4%〔11/21例〕）では、安全性上の懸念は認められなかった。

²²⁾ 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、本剤投与（16週まで320 mg Q4W、それ以降Q4W又はQ8W）とセクキヌマブ300 mg Q4W投与を比較した海外第Ⅲ相試験。主要評価項目とされた投与16週時におけるPASI 100達成率は、本剤群61.7%（230/373例）及びセクキヌマブ群48.9%（181/370例）であった。

以上より、本剤と既存療法との併用に関する臨床試験成績は限られていることを踏まえると、本剤は既存の生物製剤と同様に、本剤と免疫抑制作用を有する全身療法、光線療法及び他の生物製剤と併用した場合の安全性は確立していないと考え、その旨を添付文書等において注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験において本剤と他の治療法との併用に関する情報は十分に得られておらず、特に、本剤と免疫抑制作用のある全身療法との併用時には免疫抑制作用の増強により感染症や悪性腫瘍が発現する可能性、本剤と光線療法との併用時には皮膚癌のリスクが増大する可能性が否定できないと考える。したがって、申請者の説明のとおり、他の乾癬に対する生物製剤と同様に、添付文書等において他の治療法との併用に関する注意喚起を行うとともに、併用する場合には慎重に患者の状態を観察することが適切と判断した。また、他の生物製剤との併用については、添付文書等で併用を避ける旨の注意喚起を行うことが適切と判断した。製造販売後においては、本剤と他の乾癬治療との併用時の安全性情報の収集に努め、得られた情報を臨床現場へ適切に提供すべきと判断した。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討から、光線療法・全身療法の対象となる尋常性乾癬、GPP 及び EP 患者に対する本剤の有効性及び安全性は確認されており、本剤をこれらの患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と考える。7.R.4 項における検討より、機構は、本剤は乾癬に対して使用される既承認の生物製剤と同様の位置付けの薬剤となると考えることから、本剤の効能・効果を申請のとおり「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」と設定することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 自己投与について

申請者は、PS0014 試験コホート A のサブスタディである DV0006 試験の日本人自己投与例の成績から、本剤の自己投与時の有効性及び安全性を以下のように説明している。

治験薬を自己投与する意思があり、治験実施計画を遵守できる等の適格な被験者が対象となった DV0006 試験において、参加した被験者は PFS 製剤群と AI 製剤群に無作為化され、ベースライン時と投与 8 週時に自己投与が実施された（4 週間隔投与の被験者では投与 4 週時の投与は医療従事者により実施された）。

日本人被験者 18 例（PFS 製剤群及び AI 製剤群各 9 例）全例がベースライン時及び投与 8 週時に安全かつ効果的な自己注射が可能であった²³⁾と評価された。

有効性について、DV0006 試験終了後の PASI スコア及び IGA スコアは、DV0006 試験のベースライン時と比較して全例で維持又は改善が認められ、自己投与による有効性への影響は認められなかった。

安全性について、PFS 製剤群 44.4% (4/9 例)、AI 製剤群 33.3% (3/9 例) に有害事象が認められたが、投与機器による有害作用及び注射部位反応は認められなかった。重篤な有害事象が AI 製剤群 1 例（封

²³⁾ DV0006 試験の評価項目（主要評価項目：投与 8 週時、副次評価項目：ベースライン時）であり、全用量の自己注射を完了し（投与後のシリンジ内が空になっていることが目視により明らかであること）、かつ機器による重篤な有害作用又は試験の中止に至った機器による有害作用がない場合に、安全かつ効果的な自己注射ができたと判定された。これらの評価は医療従事者により実施された。

入体筋炎)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、日本人乾癬患者に本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について特段の問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験においては、自己投与時の安全性及び有効性について現時点で特段の問題は示唆されていないが、医師がその必要性を慎重に検討し、患者自身で確実に投与できるための教育訓練を実施するとともに、本剤投与によるリスクと対処法を患者が理解した上で、自己投与を実施することが適切と判断した。また、感染症等の本剤の副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となった場合には、直ちに自己投与を中止するとともに、医師の管理下で慎重に観察する等の適切な処置を行うよう注意喚起する必要があると判断した。なお、日本人乾癬患者における自己投与時の安全性及び有効性に関する情報は限られていることから、製造販売後も情報収集に努め、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要があると考える。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

機構は、以下のように考える。

7.R.2 項における検討のとおり、現時点で得られている臨床試験成績からは本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、臨床試験において重篤な事象（重篤な感染症等）も認められていること、本剤は長期投与が想定される薬剤であり、長期間にわたり IL-17 シグナル伝達経路を抑制することによる感染症及び悪性腫瘍の発現リスクは明らかではないことから、本剤投与によるこれらの事象の発現リスクを検討する必要がある。このため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、申請者が計画している製造販売後データベース調査を実施し、本剤又は本剤以外の生物製剤処方後の重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現頻度を比較し、本剤の使用とこれらの事象の発現との関連を評価することは受入れ可能と判断した。

また、本剤の十分な知識と、乾癬の治療に精通した医師のもとで使用されること、重篤な感染症等の副作用発現時には感染症治療の知識・経験を有する医師と連携して対応することが重要である。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論することとしたい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.5、CTD 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、GPP 及び EP に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は乾癬における治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、乾癬に対して使用される他の生物製剤と同様の安全対策を講じる必要があるとあり、製造販売後の調査等において本剤による重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現リスクの検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
PASI スコア	全身を頭部、上肢、体幹、下肢の4部位に区分し、各部位について紅斑、浸潤及び鱗屑の症状を、0（なし）、1（軽度）、2（中等度）、3（高度）又は4（極めて高度）の5段階で評価し総和した症状スコアに、各部位における病変面積の占有割合に応じたスコア（0：なし、1：1～9%、2：10～29%、3：30～49%、4：50～69%、5：70～89%、6：90～100%）及び体表面積に対する各部位の割合（頭部10%、上肢20%、体幹30%、下肢40%）を乗じ、総和したスコア（最大値72.0）
PASI 75、90、100 達成率	PASI スコアがベースラインから75%若しくは90%以上、又は100%の改善を達成した被験者の割合
IGA スコア	医師による全般的な重症度の評価。皮膚全体の浸潤・肥厚、紅斑及び鱗屑を、0（なし）、1（軽微）、2（軽度）、3（中等度）又は4（重度）の5段階で評価した平均値
IGA (0/1) 達成率	IGA スコアが0又は1、かつベースラインから2以上改善した被験者の割合
IGA (0) 達成率	IGA スコアが0、かつベースラインから2以上改善した被験者の割合
JDA 重症度分類スコア	皮膚症状（紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫面積）の各項目を0～3、全身症状及び臨床検査所見（発熱、白血球数、CRP、血清アルブミン）の各項目を0～2で評価したスコア。合計スコアは0（最良）～17（最悪）であり、軽度：0～6、中等度：7～10、重度：11～17と定義されている。
CGI-I	医師による乾癬所見のベースラインからの変化に対する評価（0：寛解、1：改善、2：変化なし、3：悪化）

7.R.2.1～7.R.2.8 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
感染症	感染症および寄生虫症（SOC）
重篤な感染症	感染症および寄生虫症（SOC）に属する重篤な有害事象
結核	結核（PT）
真菌感染症	真菌感染症（HLGT）
カンジダ感染	カンジダ感染（HLT）
口腔カンジダ症	口腔カンジダ症（PT）
食道カンジダ症	食道カンジダ症（PT）
真菌感染 NEC	真菌感染 NEC（HLT）
白癬感染	白癬感染（HLT）
足部白癬	足部白癬（PT）
悪性腫瘍	悪性腫瘍（SMQ）
NMSC	悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）（HLT）
NMSC を除く悪性腫瘍	悪性腫瘍の条件を満たす有害事象から、悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）（HLT）にコードされる事象を除いたもの
基底細胞癌	基底細胞癌（PT）
結腸癌	結腸癌（PT）
炎症性腸疾患	結腸炎（感染性を除く）（HLT）
クローン病	クローン病（PT）
潰瘍性大腸炎	潰瘍性大腸炎（PT）
心血管系事象	外部判定委員会により心血管系有害事象と判定されたすべての事象
重大な心血管系事象（MACE）	外部判定委員会により MACE と判定された事象
心筋梗塞	心筋梗塞による死亡又は非致死的心筋梗塞で、外部判定委員会により心血管系有害事象と判定された事象
脳血管発作（虚血性）	非致死的心筋梗塞、虚血又は一過性脳虚血発作又は脳卒中による死亡で、外部判定委員会により心血管系有害事象と判定された事象
心血管系死亡	心突然死、その他の心血管系関連死、心筋梗塞による死亡、脳卒中による死亡又は心血管系（死因未確定）（すなわち死因不明）で、外部判定委員会により心血管系有害事象と判定された事象
過敏症	狭域の過敏症（SMQ）
重篤な過敏症	狭域の過敏症（SMQ）に属する重篤な有害事象
アナフィラキシー反応	SMQ 手引書に記載されたアルゴリズムによる検索に基づくアナフィラキシー反応
注射部位反応	投与部位反応 NEC（HLT）、注射部位反応（HLT）
自殺及び自傷行動関連事象	外部判定委員会により自殺念慮及び自殺行為（suicidal ideation and behavior）と判定された事象
うつ病	うつ病（PT）
好中球減少症	自己免疫性好中球減少症（PT）、杆状核好中球数減少（PT）、周期性好中球減少症（PT）、発熱性好中球減少症（PT）、特発性好中球減少症（PT）、好中球減少症（PT）、好中球減少性感染（PT）、好中球減少性敗血症（PT）、好中球数減少
好中球数低値（Grade 3 以上）	CTCAE Grade 3 及び4の好中球数低値
好中球数低値（Grade 4）	CTCAE Grade 4の好中球数低値

以上

審査報告 (2)

令和3年11月19日

申請品目

[販売名] ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、同皮下注 160 mg オートインジェクター
[一般名] ビメキズマブ (遺伝子組換え)
[申請者] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 令和3年2月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持され、尋常性乾癬に対する本剤の有効性は確認されており、膿疱性乾癬(GPP)及び乾癬性紅皮症(EP)に関しても、臨床試験における検討例数は限られているが、既承認の生物製剤と同程度の有効性は期待できるとの意見が出された。

1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、既承認の生物製剤と同様の注意喚起及び安全対策を行うことは重要であるとの意見が出された。

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表62に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表63に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 62 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 重篤な過敏症反応 好中球数減少 炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎） 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 重大な心血管系事象 免疫原性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 63 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 製造販売後データベース調査（重篤な感染症） 製造販売後データベース調査（悪性腫瘍） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 患者向け資材（ビンゼレックスによる乾癬治療を受けられる方へ、自己注射ガイドブック）の作成と提供 市販直後調査による情報提供 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

申請者は、乾癬患者における本剤と本剤以外の生物製剤処方後の重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現リスクを、製造販売後データベース調査により比較検討する旨を説明した。

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。なお、製造販売後データベース調査による情報収集の手法等の詳細を引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

[用法・用量]

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回320mgを初回から16週までは4週間隔で皮下注射し、以降は8週間隔で皮下注射する。
なお、患者の状態に応じて16週以降も4週間隔で皮下注射できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibodies	抗本薬抗体
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AI	Autoinjector	オートインジェクター
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
C_{av}	Average concentration	平均血漿中濃度
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDR	Complementarity determining regions	相補性決定領域
CE-SDS	Capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリーゲル電気泳動
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CXCL	Chemokine (C-X-C motif) ligand	ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド
CYP450	Cytochrome P450	シトクロム P450
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
EP	Erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
FAS	Full analysis set	最大の解析集団
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
GPP	Generalized pustular psoriasis	膿疱性乾癬
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
HLT	High level term	高位語
IC ₅₀	Concentration resulting in 50% of the maximum inhibition	50%阻害濃度
IGA	Investigator's global assessment	医師による全般的評価
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
K_D	Dissociation constant	解離定数
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LD	Loading dose	初回用量
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
NEC	Not elsewhere classified	他に分類されない
NRI	Non responder imputation	ノンレスポonder補完法
OC	Observed case	欠測値の補完を行わないデータ
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬面積・重症度指標
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PPCB	Post production cell bank	製造終了時セルバンク
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QxW	Once every x weeks	x 週間隔
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
SEAP	Secreted alkaline phosphatase	分泌型アルカリホスファターゼ

SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standerdised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
t _{1/2}	Terminal elimination half-life	終末相の半減期
TDAR	T cell-dependant antigen response	T 細胞依存性抗体産生
TE-ADA	Treatment-emergent ADA	治験薬投与後に発現した抗本薬抗体
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UF/DF	Ultrafiltration / Diafiltration	限外ろ過／透析ろ過
V _Z	Volume of distribution during terminal phase	終末相の分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、同皮下注 160 mg オートインジェクター
本薬	—	ビメキズマブ（遺伝子組換え）