

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] イコタイド錠200mg
[一 般 名] イコトロキンラ塩酸塩
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年11月 7 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 24 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、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、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

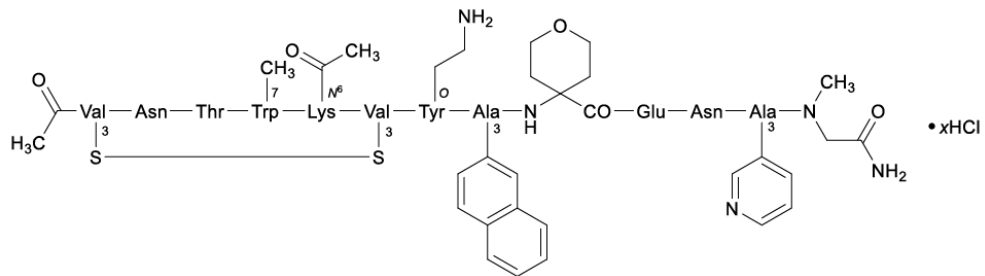
令和 8 年 8 月 12 日

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] イコタイド錠 200 mg
[一 般 名] イコトロキンラ塩酸塩
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 7 日
[剤形・含量] 1 錠中にイコトロキンラ塩酸塩をイコトロキンラとして 200 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{90}H_{120}N_{20}O_{22}S_2 \cdot xHCl$

分子量: 1,898.17 (遊離塩基として)

化学名:

(日 本 名) $S^{3,1}, S^{3,6}$ -シクロ[N-アセチル-3-スルファニル-L-バリル-L-アスパラギニル-L-トレオニル-7-メチル-L-トリプトフィル- N^6 -アセチル-L-リシル-3-スルファニル-L-バリル-O-(2-アミノエチル)-L-チロシル-3-(ナフタレン-2-イル)-L-アラニル-4-アミノオキサン-4-カルボニル-L- α -グルタミル-L-アスパラギニル-3-(ピリジン-3-イル)-L-アラニル- N^2 -メチルグリシンアミド] 塩酸塩

(英 名) $S^{3,1}, S^{3,6}$ -Cyclo[N-acetyl-3-sulfanyl-L-valyl-L-asparaginyll-L-threonyl-7-methyl-L-tryptophyl- N^6 -acetyl-L-lysyl-3-sulfanyl-L-valyl-O-(2-aminoethyl)-L-tyrosyl-3-(naphthalen-2-yl)-L-alanyl-4-aminooxan-4-carbonyl-L- α -glutamyl-L-asparaginyll-3-(pyridin-3-yl)-L-alanyl- N^2 -methylglycinamide] hydrochloride

- [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、以下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。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、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、成人及び12歳以上かつ体重40 kg以上の小児には、イコトロキンラとして1日1回200 mgを起床時に空腹の状態で経口投与する。

[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 8 年 7 月 17 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] イコタイド錠 200 mg
[一 般 名] イコトロキンラ塩酸塩
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 7 日
[剤形・含量] 1 錠中にイコトロキンラ塩酸塩をイコトロキンラとして 200 mg を含有する錠剤

[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、18 歳以上の患者及び 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の患者には、イコトロキンラとして 1 日 1 回 200 mg を起床時に空腹の状態の水にて経口投与する。服用後 30 分は食事を避けること。

[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.....	5
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.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	15
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.....	19
7. 臨床の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.....	28
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.....	65
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	65
10. その他.....	66

[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

「イコタイド錠 200 mg」（本剤）の有効成分であるイコトロキンラ塩酸塩は、Protagonist Therapeutics, Inc.により創製された IL-23R アンタゴニストである。

乾癬は紅斑、表皮の肥厚及び鱗屑を特徴とする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）。乾癬は臨床症状により、本邦の乾癬患者の約 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乾癬性関節炎、全身性の無菌性膿疱、発熱等を伴う膿疱性乾癬（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の主に 5 病型に分類されるが、経過中に他の病型に移行や合併する場合もある。

乾癬治療は、いずれの病型についても皮膚病変の範囲や重症度に応じて、コルチコステロイド、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、アプレミラス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は主に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-12/23p40 製剤（ウステキヌマブ）、抗 IL-17A 製剤（セクキヌマブ、イキセキズマブ）、抗 IL-17 受容体 A 製剤（プロダルマブ）、抗 IL-17A/F 製剤（ビメキズマブ）及び抗 IL-23p19 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。また、経口剤としては TYK2 阻害薬（デュークラバシチニブ）が承認されている。

IL-23 は Th17 の維持及び活性化により、乾癬を含む自己免疫疾患の発症に関与する炎症性サイトカインであり、乾癬皮膚病変で IL-23 が過剰発現していることが報告されている（J Exp Med 2004; 199: 125- 30、Front Immunol 2024; 15: 1331217）。本薬は IL-23R に結合し、当該受容体への IL-23 の結合を阻害することで、IL-23 シグナル伝達を阻害し、乾癬に対する治療効果を期待して開発が進められた。

本剤の臨床開発は 2020 年 11 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。なお、本剤は、米国では 2026 年 3 月に承認され、2026 年 7 月現在、欧州において審査中である。

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 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、融点、溶解性、解離定数、分配係数、吸湿性及び粒子径について検討されている。原薬には、2 種類の結晶形（XXXXXXXXXX 及び XXXXXX）が認められているが、実生産における製造方法では XXXXXXXXXX のみが生成され、安定性試験において安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、MS、XXXXXXXXXX、元素分析、赤外吸収スペクトル、¹H-NMR、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、UV-Vis、旋光度、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び粉末 X 線回折により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は 出発物質A* 1)、 出発物質B* 2)及び 出発物質C* 3)を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、単因子及び多因子実験に基づく CPP 及び CMA の特定

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	、規格及び試験方法
塩化物含量	、規格及び試験方法
残留溶媒	、規格及び試験方法
無機不純物	、規格及び試験方法
水分	、規格及び試験方法
粒子径	規格及び試験方法

重要工程として、 の合成工程及び 工程が設定されている。また、重要中間体として、 が管理されている。

2.1.3 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（LC、 ）、純度試験（類縁物質（LC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー））、塩化物含量、水分、強熱残分、粒子径及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	3 ロット			カ月
			+	カ月
加速試験	3 ロット			カ月

1) 出発物質A*

2) 出発物質B*

3) 出発物質C*

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、[REDACTED]に詰め、これを[REDACTED]に入れて [REDACTED]℃で保存するとき、[REDACTED] カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬をイコトロキンラとして 200 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、軽質無水ケイ酸、ケイ酸処理結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム及び [REDACTED] が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、打錠、コーティング液の調製、フィルムコーティング及び包装・試験・保管からなる工程により製造される。[REDACTED] 及び [REDACTED] はバッチ式で、[REDACTED] から [REDACTED] までの工程は連続生産技術により連続的に製造される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメントに基づく、CPP 及び CMA の特定
- ・ [REDACTED]
- ・ [REDACTED] の適用

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	[REDACTED]、規格及び試験方法
性状	[REDACTED]、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
分解生成物	[REDACTED]、規格及び試験方法
製剤均一性	[REDACTED]、規格及び試験方法
溶出性	[REDACTED]、規格及び試験方法
水分	[REDACTED]、規格及び試験方法
[REDACTED]	[REDACTED]

重要工程として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程が設定されており、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 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（LC、UV-Vis）、純度試験（分解生成物（LC））、製剤均一性（LC）、溶出性（LC）、水分及び定量法（LC）が設定されている。また、[REDACTED] に対して、工程内試験として実施される RTRT（[REDACTED] により実施）が製剤の出荷判定試験として設定されている。RTRT が出荷判定試験に適用できない場合には、予め定められた適合性基準及び実施手順に基づいて [REDACTED] を用いて規格試験が実施され、出荷判定が行われる。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、長期保存試験、加速試験及び光安定性試験の結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	3 ロット	℃	両面アルミニウムブリスター包装	カ月
		25℃/60%RH		12 カ月
加速試験	3 ロット	40℃/75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、両面アルミニウムブリスター（ ）を接触面とするアルミニウム製の容器フィルム／ でコーティングしたアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、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。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例を超える新添加剤であるケイ酸処理結晶セルロースが含有されている。

機構は、ケイ酸処理結晶セルロースは医薬品添加物規格適合品であり、製剤中に含まれる結晶セルロース及び軽質無水ケイ酸としての量が本剤における 1 日最大投与量を上回る経口投与医薬品での使用前例があることから、当該新添加剤の規格及び試験方法並びに安全性に問題はないと判断した。

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-23R に対する結合、IL-23 及び IL-12 によるシグナル伝達及びサイトカイン産生に対する作用を検討した *in vitro* 試験成績、並びにラット耳介炎症モデルに対する作用を検討した *in vivo* 試験等の成績が提出された。副次的薬理試験として、各酵素及び受容体等に対する作用を検討した *in vitro* 試験の成績が提出された。安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する本薬の影響を検討した試験の成績が提出された。薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。

なお、特に記載がない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。また、非臨床試験では、イコトロキンラの塩酸塩又は が用いられ、以降の項では、本薬の投与量又は投与濃度はイコトロキンラとしての用量又は濃度を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 IL-23R に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.3)

表面プラズモン共鳴法により、ヒト、サル、ラット、ウサギ及びマウス IL-23R に対する本薬の結合が検討され、 K_D はそれぞれ 2、3、12~23⁴⁾、420 及び 86,000 pmol/L であり、ヒト、サル及びラット IL-23R に対する本薬の結合親和性は同程度であった。

3.1.2 IL-23 及び IL-12 によるシグナル伝達に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.6、4.2.1.1.7)

ヒト末梢血単核球細胞を用いて、IL-23 刺激による STAT3 リン酸化及び IL-12 刺激による STAT4 リン酸化に対する本薬の作用が、ECL 法により検討された。本薬 (0.0001~10 nmol/L) は IL-23 (5 ng/mL) 刺激による STAT3 リン酸化を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} は 5.6 pmol/L であった。一方、IL-12 (5 ng/mL) 刺激による STAT4 リン酸化に対する本薬の阻害作用は、2,000 nmol/L においても認められなかった。

ヒト B 細胞性リンパ腫細胞株である CRL-2289 細胞を用いて、各固定濃度の本薬 (0~30 nmol/L) の存在下での IL-23 (0.00169~300 nmol/L) 刺激による STAT3 リン酸化に対する本薬の作用が、HTRF 法により検討され、本薬は IL-23 の IL-23R への結合を濃度依存的かつ競合的に阻害し、IL-23R に対する本薬の K_D ⁵⁾ は 15.1 pmol/L と算出された。

3.1.3 IL-23 による IFN γ 産生に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.8、4.2.1.1.9)

ヒト NK 細胞を用いて、IL-23 刺激による IFN γ 産生に対する本薬の作用が、ELISA 法により検討された。IL-18 (10 ng/mL) 及び IL-23 (3 ng/mL) でヒト NK 細胞を共刺激したとき、本薬 (0.001~50 nmol/L) は IL-23 刺激による IFN γ 産生を濃度依存的に抑制し、 IC_{50} は 18.4 pmol/L であった。

また、ヒト全血を用いて、IL-23 刺激による IFN γ 産生に対する本薬の作用が、ELISA 法により検討された。IL-2 (10 ng/mL) 及び IL-18 (20 ng/mL) 存在下で全血を IL-23 (2 ng/mL) で刺激したとき、本薬 (0.0256~10,000 pmol/L) は IL-23 刺激による IFN γ 産生を濃度依存的に抑制し、健康成人 (15 例) 及び乾癬患者 (4 例) の全血における IC_{50} (中央値) はそれぞれ 11 及び 9 pmol/L であった。

3.1.4 IL-23 による IL-17 産生に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.6、4.2.1.1.10)

In vitro 及び *ex vivo* において、IL-23 刺激による IL-17 産生に対する本薬の作用が、ELISA 法により検討された。

In vitro において、ラット全血を IL-1 β (4 ng/mL) 及び IL-23 (4 又は 20 ng/mL) で共刺激したとき、本薬 (0.1~1 $\times 10^4$ pmol/L) は IL-17 産生を濃度依存的に抑制し、 IC_{50} は、それぞれ 54 pmol/L 及び 250 pmol/L であった。低濃度と比較して高濃度の IL-23 で刺激したときの本薬の阻害活性の低下は、本薬が IL-23 の IL-23R への結合を競合的に阻害することによるものと考えられた。

ラットに本薬 (0.03~100 mg/kg) を経口投与し、投与 2 時間後又は 6 時間後に採取した全血を IL-1 β (4 ng/mL) 及び IL-23 (4、20 又は 100 ng/mL) で共刺激したとき、本薬は IL-17 産生を濃度依存的に抑制し、投与 2 時間後と比較して投与 6 時間後では IL-17 産生の抑制の程度は低下した。また、ラットに本薬 (0.03~100 mg/kg) を経口投与し、投与 2 時間後に採取した全血を IL-1 β (4 ng/mL) 及び IL-23 (4 又は 20 ng/mL) で共刺激したとき、 IC_{50} はそれぞれ、32 pmol/L 及び 270 pmol/L であった。

⁴⁾ 異なる 2 バッチのラット IL-23R を用いて試験された。

⁵⁾ K_D は Schild 回帰分析により算出された。

また、ラット IL-23R に対する本薬の交差反応性について、コンカナバリン A (8 ng/mL) 及び組換えラット IL-23 (4 ng/mL) で共刺激したラット脾細胞を用いて、IL-17A 分泌量を指標に、ELISA 法により評価された。本薬 (1~10,000 pmol/L) は IL-23 刺激による IL-17A 産生を濃度依存的に抑制し、IC₅₀ は 260 pmol/L であった。

3.1.5 ラット耳介炎症モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1.13)

組換えラット IL-23 をラット耳介に皮内投与 (1.5 µg QD、4 回投与) したラット耳介炎症モデル (各群 10 例) に、投与 1 日前から 3 日目まで本薬 1~300 mg/kg BID 経口投与又は投与 1 日前及び 3 日目に抗 IL-23 モノクローナル抗体 4 mg/kg を腹腔内投与した結果、本薬により IL-17A、IL-17F 及び IL-22 の mRNA 発現、並びに耳介の紅斑及び肥厚が用量依存的に抑制され、本薬 10 mg/kg BID 以上の用量では抗 IL-23 モノクローナル抗体と同程度の抑制作用が示された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、チャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用 (CTD 4.2.1.2.1)

27 種類の受容体、7 種類のチャネル、3 種類のトランスポーター及び 7 種類の酵素に対する本薬の作用が、結合又は酵素アッセイにより検討された。本薬 (19 µg/mL) は、いずれの受容体、チャネル及びトランスポーターに対しても結合を示さなかった。酵素については、本薬 (19 µg/mL) により COX1 及び PDE3A の酵素活性の増加が認められたが、ヒトに本薬 200 mg QD 経口投与したときの定常状態における非結合形本薬の平均 C_{max} (1.41 ng/mL) ⁹⁾を踏まえると、COX1 及び PDE3A に対する本薬の活性が臨床的な問題となる可能性は低いと考えられた。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 5 のとおりであった。hERG 導入 HEK293 細胞を用いた試験は 2 回実施され、1 回目の試験 (CTD 4.2.1.3.1) では、本薬 (14 µmol/L 及び 927 µmol/L) で hERG チャネルの阻害が認められたが、濃度依存的な阻害傾向は認められなかったことから、本薬 14 µmol/L で認められた阻害作用は非特異的作用であると判断された。ICH E14/S7B Q&A 2.1 に示されるベストプラクティスを適用して実施された 2 回目の試験 (CTD 4.2.1.3.2) の結果を踏まえ、本薬の TdP リスクは低いと判断された。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度 (投与経路)	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	SD ラット (雄各群 8 例)	Irwin 変法	0、70、200、600 mg/kg (経口)	影響なし	4.2.1.3.5
心血管系	hERG 導入 HEK293 細胞	hERG 電流	0、0.78、3.7、14、927 µmol/L	本薬 14 及び 927 µmol/L において、hERG チャネルを 44.6 及び 24.6%阻害	4.2.1.3.1
	hERG 導入 HEK293 細胞	hERG 電流	0、10、100、300 µmol/L	影響なし	4.2.1.3.2
	カニクイザル (雄 4 例)	心電図パラメータ、 血圧、呼吸数、体温	0、10、100、300 mg/kg (経口)	影響なし	4.2.1.3.3
呼吸系	SD ラット (雄各群 8 例)	換気パラメータ	0、70、200、600 mg/kg (経口)	影響なし	4.2.1.3.4

⁹⁾ 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験 (PSO3001 試験、PSO3002 試験、PSO3003 試験及び PSO3004 試験) において、本剤 200 mg QD 経口投与したときの推定平均本薬 C_{max} : 2.93 ng/mL (0.002 µmol/L) (6.3 項参照) 及び血漿タンパク非結合型分率 (平均値) : 48%に基づき算出

3.R 機構における審査の概略

申請者は、乾癬に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

乾癬の病態形成には、IL-23/Th17 経路の異常活性化が中心的な役割を担うことが知られている（Front Immunol 2024; 15: 1331217、Lancet 2021; 397: 754-66 等）。乾癬病態下では IL-23 の活性化が亢進し、乾癬の皮膚病変において IL-23R 転写物の発現の増加が認められていること（Front Immunol 2024; 15: 1331217、iScience 2025; 28: 111898）等から、本薬は IL-23R を阻害することで、IL-23R の下流シグナルを阻害し、抗炎症作用を示すと考えられる。

乾癬に適応を有する既承認の IL-23 阻害薬と本薬との作用機序の違いによる乾癬に対する薬効発現への影響について、本薬は IL-23R を標的とする一方、既承認の抗 IL-23 抗体であるグセルクマブ、リサンキズマブ、チルドラキズマブ及びウステキヌマブはリガンドである IL-23p19 又は IL-12/23p40 を標的とする。乾癬の皮膚病変で増加が認められる IL-23R 及び IL-23A 転写物について、IL-23R 転写物の発現増加は主に T 細胞等の少数の細胞種に限定されていたのに対して、IL-23p19 をコードする IL-23A 転写物の発現増加は骨髄系細胞、形質細胞、T 細胞等の広範な細胞集団で観察された（CTD 5.3.4.2.7）。したがって、より広範な細胞に発現する IL-23 を阻害する抗 IL-23 抗体とは異なり、IL-23R を標的とする本薬では、IL-23 経路の調節様式が異なる可能性がある。

本薬の薬理試験において、本薬は IL-23R に対する IL-23 の結合を選択的かつ競合的に阻害し、*in vitro* 及び *ex vivo* で本薬による炎症性サイトカイン産生抑制作用並びに IL-23 誘導耳介炎症モデルにおける本薬の抗炎症作用が認められた。

以上より、本薬は、IL-23R を阻害することで、IL-23R の下流シグナルを選択的に阻害し、既承認の抗 IL-23 抗体と同様に乾癬に対して効果を示すことが期待される。

機構は、本薬と IL-23 リガンドを標的とする既承認の抗 IL-23 抗体との標的の違いによる IL-23 経路の調節様式の異同は不明ではあるものの、提出された資料より本薬の IL-23R 阻害作用は示されており、IL-23 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できると判断した。

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、分布、代謝及び排泄に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用いた経口及び静脈内投与時の試験成績が提出された。血漿中本薬濃度は LC-MS/MS 法（定量下限：マウス及びウサギ 0.100 ng/mL、ラット 0.100 又は 0.500 ng/mL、イヌ 0.500 ng/mL、サル 0.100 又は 1.00 ng/mL）により、試料中の放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィ及び液体シンチレーションカウンターにより、血漿中 ADA はブリッジング ECLIA 法（検出感度：12.5～15.6 ng/mL）により測定された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2.2、4.2.2.2.4、4.2.2.2.7、4.2.2.2.11）

マウス、ラット、イヌ及びサルに本薬を単回経口又は静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。ラット及びサルにおける C_{max} 及び AUC_{inf} は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。

表 6 本薬単回投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (mL/kg)	t _{1/2} (h)	F (%)
マウス	静脈内	2	雄 3	6,850±2,560 ^{a)}	3,650±462	—	9.24±1.23	576±5.90	0.925±0.096	—
	経口	20		68.0±23.7	202±69.5	2 [1, 2]	—	—	1.06	0.553±0.190
ラット	静脈内	2	雄 3	6,950±919 ^{a)}	3,810±166	—	8.77±0.387	459±4.86	0.762±0.0559	—
		20		8.68±3.10	41.1、47.4	2、2	—	—	2.36	0.108、0.125
	経口	30	雄 3/ 時点	134	181	0.5	—	—	1.76	0.317
		100		76.3	317	1	—	—	—	0.167
		300		134	1,120	1	—	—	—	0.107
イヌ	静脈内	0.5	雄 3	8,160±441 ^{a)}	6,070±133	—	1.37±0.0300	402±75.5	3.4±0.67	—
	経口	10		169±76.0	785、830	0.5 [0.5, 1]	—	—	2.7、9.2	0.67
サル	静脈内	1	雄 4	10,100±1,230 ^{a)}	12,000±2,930	—	1.44±0.351	299±30.4	3.47±0.42	—
	経口	2.5		11.0±0.60	64.4、100	2 [1, 4]	—	—	2.85、8.31	0.27
		7.5		27.8±5.86	226±29.6	1 [0.5, 1]	—	—	6.41±2.09	0.25
		22.5		84.3±21.8	812±302	1.5 [1, 2]	—	—	5.60±2.02	0.30

平均値又は平均値±標準偏差（2 例以下の場合は個別値）、t_{max}：中央値〔範囲〕（2 例以下の場合は個別値）、—：該当なし又は算出なし

a) 投与直後の濃度

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.3.2.7、4.2.3.4.1.1、4.2.3.4.2.2、4.2.3.5.2.2）

マウス、ラット、ウサギ及びサルに本薬を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ及び ADA 発現例数は、表 7 のとおりであった。

いずれの動物種においても、1 日目の本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加したが、個体間変動が大きく、本薬の用量比例性を明確に評価することはできなかった。また、一貫した性差は認められなかった。反復経口投与による AUC₀₋₂₄ の累積比の最大値は、マウス、ラット、ウサギ及びサルでそれぞれ 23、292、2.1 及び 25.9 であり、マウス、ラット及びサルにおいて蓄積性が高かった。ペプチド医薬品では、ADA-薬物複合体が形成されることで薬物のクリアランスが低下することがあると報告されていること（AAPS J 2012; 14: 296-302、AAPS J 2014; 16: 488-98）、本薬の ADA 発現はマウス、ラット及びサルにおいて多く認められたが、ウサギでは認められなかった⁷⁾ ことを踏まえると、本薬の反復経口投与による高い蓄積性は、ADA 発現に起因した可能性があるとの申請者は説明している。

⁷⁾ ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（5.5 項参照）において、本薬 50、200 又は 500 mg/kg/日を妊娠 7 から 19 日目まで反復経口投与したとき、いずれの用量群でも妊娠 7 及び 19 日目に ADA は検出されなかった。

表 7 本薬反復経口投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与期間	測定時点	投与量 (mg/kg/日)	例数	C _{max} (ng/mL)		AUC ^{a)} (ng·h/mL)		t _{max} ^{b)} (h)		ADA 発現例 ^{c)}
					雄	雌	雄	雌	雄	雌	
マウス	26 週	1 日目	50	雌雄 3 例 /時点	44.9	36.2	128	107	1	1	
			150		129	73.9	506	363	1	2	
			500		238	123	1,330	836	2	2	
		182 日目	50		267	182	2,780	1,060	24	4	5/6
			150		212	549	1,360	1,930	2	2	5/5
			500		382	363	2,780	6,700	1	8	4/6
ラット	2 年	1 日目	5	雌雄 1～3 例/時点	2.12	2.94	20.4	20.8	1	0.5	
			10		4.48	9.59	33.5	40.6	2	2	
			20		6.91	30.3	43.5	83.0	2	2	
		182 日目	5		55.6	118	756	1,110	2	0.5	6/6
			10		267	122	2,570	1,840	2	8	6/6
			20		219	232	3,330	2,580	4	4	5/5
		546 日目	5		91.3	54.3	516	788	2	0.5	6/6
			10		47.4	155	514	1,660	2	1	4/4
			20		50.7	210	580	2,700	2	2	3/3
ウサギ	2 週	1 日目	50	雌 3 例		71.2±30.7		373±45.2		1 [1, 2]	
			200			124±9.24		972±32.1		2 [1, 2]	
		14 日目	50			60.7±2.90		469±49.6		1 [0.5, 2]	
			200			346±147		2,010±594		1 [1, 1]	
サル	9 カ月	1 日目	20	雌雄 4 又は 6 例	16.5±8.90	39.1±22.2	176±49.4	162±36.4	2 [2, 8]	1 [0.5, 1]	
			75		99.3±29.1	65.4±22.6	947±233	439±159	4 [2, 8]	1 [1, 2]	
			200		285±143	211±116	2,070±671	2,310±921	2 [1, 2]	2 [1, 4]	
		91 日目	20		158±86.4	140±36.7	943±485	1,320±524	1.25 [0.5, 2]	1.5 [0.5, 4]	6/8
			75		509±405	202±92.7	4,060±2,410	1,630±582	2 [2, 2]	2 [1, 4]	5/8
			200		1,760±872	2,020±1,440	17,300±17,700	15,300±10,500	2 [0, 2]	4 [1, 4]	11/12
		273 日目	20		19.5±9.20	219±201	296±128	4,080±4,840	2 [2, 8]	2 [1, 4]	6/8
			75		246±236	270±128	4,290±4,260	2,280±673	3 [2, 8]	2 [1, 4]	7/8
			200		1,030±849	1,140±199	14,400±13,800	12,900±4,490	1 [0, 4]	2 [0.5, 4]	12/12

平均値又は平均値±標準偏差

a) マウス：AUC_{last}、ラット、ウサギ及びサル：AUC₀₋₂₄

b) マウス及びラット：各測定時点で算出した平均血漿中本薬濃度に基づく t_{max}、ウサギ及びサル：中央値 [範囲]

c) ADA 発現例数/評価例数

4.1.3 *In vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.6.6)

ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞に本薬 ¹⁴C 標識体⁸⁾ 1 μmol/L を 240 分間インキュベーションしたときの P_{app} A→B 及び P_{app} B→A は、それぞれ 1.96 及び 1.98 cm/秒であり、P-gp 阻害剤である valspodar (2 μmol/L) 存在下での本薬の P_{app} A→B 及び P_{app} B→A はそれぞれ 1.67 及び 1.88 cm/秒であった。非膜透過性薬物であるイヌリン及び高膜透過性薬物であるプロプラノロールの膜透過性評価結果⁹⁾を踏まえ、本薬の膜透過性は低いことが示唆された。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3.4)

雄性の有色 Lister Hooded ラット (雄 1 例/時点) に、本薬 ¹⁴C 標識体 300 mg/kg を単回経口投与、又は本薬 ¹⁴C 標識体 2 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の組織分布¹⁰⁾が検討された。

⁸⁾ 本薬の検討濃度は、1～300 μmol/L (P-gp 阻害剤非存在下) 及び 1 又は 3 μmol/L (P-gp 阻害剤存在下) であった。

⁹⁾ イヌリンの P_{app} A→B 及び P_{app} B→A はそれぞれで 4.47 及び 4.92 cm/秒あり、プロプラノロールの P_{app} A→B 及び P_{app} B→A はそれぞれ 422 及び 259 cm/秒であった。

¹⁰⁾ 定量的全身オートラジオグラフィーでは副腎皮質、副腎髄質、副腎、膀胱壁、血液、骨髓、骨表面、脳、褐色脂肪、耳軟骨、膝関節軟骨、精巣上体、水晶体、ブドウ膜、眼、ハーダー腺、心筋、腎皮質、腎髄質、腎錐体、腎臓、涙腺、大腸壁、肝臓、肺、リンパ節、脾臓、松果体、下垂体、包皮腺、前立腺、直腸壁、唾液腺、精囊、骨格筋、皮膚 (非有色、有色)、小腸壁、脊髄、脾臓、胃壁 (腺胃部、非腺胃部)、精巣、胸腺、甲状腺、白色脂肪について、液体シンチレーションカウンターでは右眼、血漿、全血について検討された。

本薬 ^{14}C 標識体を経口投与したとき、特に小腸壁、大腸壁、胃壁（腺胃部）において高い放射能濃度が認められ、その他に、全血と比較して高い放射能濃度を示した組織（降順）は、ハーダー腺、腎皮質、骨髓、胃壁（非腺胃部）、腎臓、腎髄質、肝臓、腎錐体及び右眼であった。放射能が検出された組織の多くで、投与 24 時間後までに放射能濃度は最高濃度に達し、投与 168 時間後には検出限界未満となった。脳及び脊髄の放射能濃度は低値又は検出限界未満であった。なお、本薬 ^{14}C 標識体を静脈内投与したとき、特に腎皮質、腎臓において高い放射能濃度が認められた。脳及び脊髄の放射能濃度は低値であった。

本薬 ^{14}C 標識体を経口又は静脈内投与したときの有色皮膚及び非有色皮膚の放射能濃度は同程度であり、ブドウ膜で検出された放射能濃度は低かったことから、本薬がメラニンに特異的に結合する可能性は低いと考えられた。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性（CTD 4.2.2.3.1～3）

本薬（0.01～1 $\mu\text{mol/L}$ ）のマウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトにおける血漿タンパク結合率、ヒト血清アルブミン並びにヒト $\alpha 1$ -酸性タンパク質への結合率が平衡透析法により検討された。マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの血漿タンパク結合率（平均値、以下同様）は、それぞれ 53.4～56.0、47.9～51.2、70.3～71.9、43.7～50.7 及び 49.7～55.2%であった。また、ヒト血清アルブミン及びヒト $\alpha 1$ -酸性タンパク質への結合率は、それぞれ 25.7～35.9 及び 1.07～10.6%であった。

本薬（0.0013～0.13 $\mu\text{mol/L}$ ）のラット、イヌ、サル及びヒトにおける血液／血漿中濃度比は、それぞれ 0.49～0.85、0.60～0.86、0.43～0.80 及び 0.49～0.77 であった。

4.2.3 胎盤通過性及び乳汁移行性（CTD 4.2.3.5.3.1）

雌ラット（各群 3 例/時点）に本薬 20～200 mg/kg を妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで QD 反復経口投与したとき、授乳 4 日目及び 12 日目（いずれも投与後 4 時間）において、全ての出生児の血漿中に本薬が検出された（母動物に対する出生児の血漿中本薬濃度比は授乳 4 日目で 0.005～0.018、授乳 12 日目で 0.046～0.25）ことから、本薬は母動物の胎盤又は乳汁を介して出生児に移行する可能性が示された。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 試験（CTD 4.2.2.3.1、4.2.2.4.1～5）

本薬を各動物種の血漿、腎組織ホモジネート、肝細胞又は消化管由来マトリックスとインキュベーションしたときの本薬未変化体の残存率は、表 8 のとおりであった。

表 8 本薬の代謝安定性

検討組織		本薬検討濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	インキュベーション 条件	本薬未変化体の残存率 (%)			
				マウス	ラット	サル	ヒト
血漿		0.01、0.1、1	37°C、18 時間	100~120	109~124	89.9~98.3	108~126
腎組織ホモジネート		0.02、0.2、2	37°C、24 時間		85.6~106	57.5~62.4	85.7~126
肝細胞		1	37°C、120 分間		85.7~106	85.1~101	94.7~98.5
消化管由来 マトリックス	糞ホモジネート (好氣的条件下)	50	37°C、24 時間		81.3	75.3	76.0
	十二指腸、空腸、回腸 及び結腸の粘膜擦過物 ホモジネート				93.3~112	92.3~108	92.2~107
	ペプシンを添加した 人工胃液 (pH 1.0) ^{a)}			100			
	トリプシン、キモトリプ シン又はパンクレアチン ^{a)}			84.4~101			

a) 精製された消化管酵素のため種別なし

本薬 (200 $\mu\text{mol/L}$) をラット、サル又はヒトの糞ホモジネートと嫌氣的条件下でインキュベーションしたとき、アミド結合の加水分解により生成される 5 種類の代謝物 (M5、M6、M14、M25、M26) が検出され、このうち 3 種類の代謝物 (M6、M25、M26) はヒト糞ホモジネートでのみ認められた。また、本薬 ^{14}C 標識体 (20 $\mu\text{mol/L}$) をラット、サル又はヒトの腎組織ホモジネートとインキュベーションしたとき、すべての動物種でアミド結合の加水分解により生成される 2 種類の代謝物 (M6、M12) が検出された。

4.3.2 *In vivo* 試験 (CTD 4.2.2.4.6、4.2.2.4.8)

ラット及びサルに本薬 ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの各試料中の代謝物は表 9 のとおりであり、主に未変化体が検出された。

表 9 各動物種における代謝物プロファイル

動物種	投与量 (mg/kg)	血漿中	糞中	尿中
ラット	300	投与 24 時間まで 未変化体、M27 ^{a)}	投与 24 時間まで 未変化体、M14、M16 ^{a)}	投与 24 時間まで 未変化体
サル	300	投与 48 時間まで 未変化体	投与 4 日間まで 未変化体	投与 4 日間まで —

—：該当なし

各試料の最終測定時点までにおいて、投与放射能に対して 1%以上で認められた未変化体及び代謝物を記載。各試料中の代謝物は LC-RAD/MS に加え LC-MS/MS でも検討された。LC-RAD/MS では検出されず、LC-MS/MS でのみ検出された微量の代謝物として、ラット及びサルの血漿中ではアミド結合の加水分解及び脱アミド化により生成する代謝物が検出された。

a) ブランク検体でも検出されたため、一部は前処理により生成した可能性があるとして説明されている。

本薬の代謝経路は図 1 のとおり推定されている。

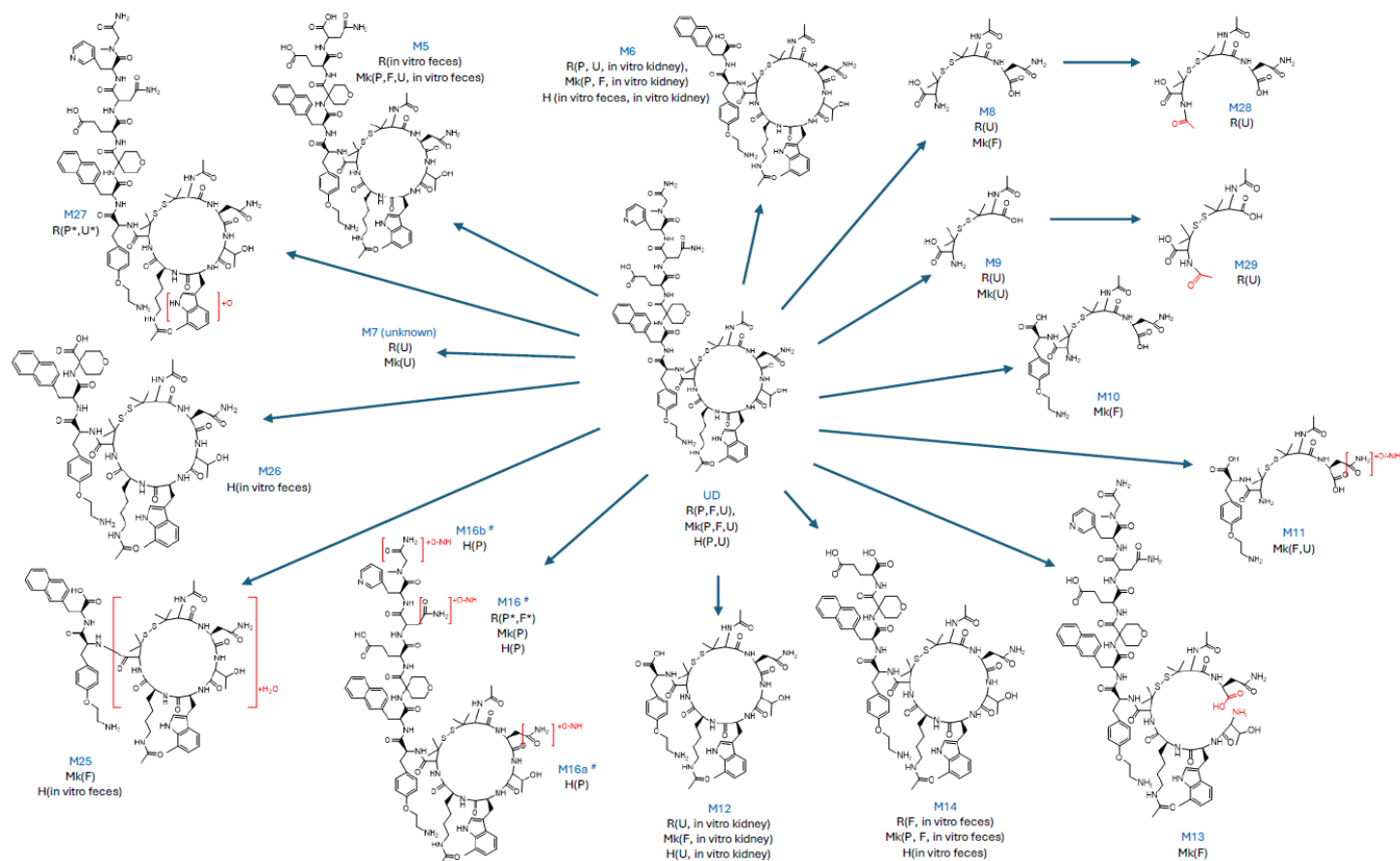


図1 本薬の推定代謝経路
(F：糞便、H：ヒト、M：代謝物、Mk：サル、P：血漿、R：ラット、U：尿、UD：未変化体)

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.3.5、4.2.2.5.1、4.2.2.4.6、4.2.2.5.3）

ラット（雄3例）に本薬 2 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 24 時間後までの尿中及び糞中における未変化体の排泄率は、それぞれ投与量の 15.5%及び 0.252%であった。なお、胆管カニューレを挿入したラット（雄4例）に本薬 2 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 8 時間後までの未変化体の尿中及び胆汁中排泄率¹¹⁾は、それぞれ投与量の約 48.6%及び約 0.493%であった。

ラット（雄3例）に本薬 ¹⁴C 標識体 300 mg/kg を単回経口投与したときの投与 96 時間後までの放射能の平均総回収率は 97.3%であり、尿中に 0.20%、糞中に 96.8%が排泄された。

サル（雄2例）に本薬 ¹⁴C 標識体 300 mg/kg を単回経口投与したときの投与 96 時間後までの放射能の総回収率（個別値）は 62.2%¹²⁾及び 84.1%であり、尿中に 1.45%及び 0.50%、糞中に 53.7%及び 80.4%が排泄された。

¹¹⁾ 尿量及び胆汁量は重量測定等ではなく目視によって測定されているため、尿中及び胆汁中排泄率は概算値である。

¹²⁾ この動物個体では下痢による尿採取容器の汚染と、ケージ外の糞が認められており、総回収率並びに尿中及び糞中排泄率の結果に影響を与えた可能性があるとして申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6.1、4.2.2.6.2、4.2.2.6.4)

凍結ヒト肝細胞を用いて CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) に対する本薬 (0.1~100 µmol/L) の可逆的阻害作用が検討¹³⁾され、いずれの分子種においても、本薬の IC₅₀ は 100 µmol/L 超であった。

凍結ヒト肝細胞を用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) に対する本薬 (0.1~90 µmol/L) の誘導作用が検討され、いずれの CYP 分子種に対する本薬の誘導作用も認められなかった。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6.6、4.2.2.6.7)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて本薬 ¹⁴C 標識体又は本薬の輸送が検討¹⁴⁾され、本薬は P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示された。

ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞及び OAT3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞を用いて本薬の輸送が検討¹⁵⁾され、本薬はこれらのトランスポーターの基質ではないことが示された。

4.5.3 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6.6、4.2.2.6.7)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞、ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞、OAT3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞、及び BSEP を発現させた膜小胞を用いて、ヒト各種トランスポーターに対する本薬の阻害作用が検討¹⁶⁾された結果、表 10 のとおりであった。

表 10 本薬の薬物トランスポーター阻害作用

細胞等	トランス ポーター	本薬検討濃度 (µmol/L)	阻害率 ^{a)}	細胞等	トランス ポーター	本薬検討濃度 (µmol/L)	阻害率 ^{a)}
LLC-PK1	P-gp	1~600	-6.5~9.4 ^{b)}	HEK293	OCT2	0.0174~22.7	-17.9~-2.42
LLC-PK1	BCRP	0.0558~24.8	-0.716~14.8 ^{b)}	MDCK II	OAT3	0.0111~26.2	-5.25~5.19
HEK293	OATP1B1	0.00856~24.7	-10.4~43.9	MDCK II	MATE1	0.00366~22.5	-11.3~0.0506
HEK293	OATP1B3	0.00855~24.2	-3.33~48.0	MDCK II	MATE2-K	0.00389~22.2	2.59~8.83
HEK293	OAT1	0.0252~22.5	-16.0~-8.08	膜小胞	BSEP	0.0977~29.7	1.38~13.9

a) IC₅₀ 値は検討した最高濃度を超えていたため算出されていない。

b) 本薬の存在/非存在下における平均 P_{app A→B} 値と P_{app B→A} 値から算出された efflux ratio に基づき算出された。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、*in vitro* での検討において本薬の薬物トランスポーターに対する阻害作用が示唆されていることについて、検討した本薬の最高濃度で、本薬による OATP1B1、OATP1B3、BCRP 及び BSEP に対する阻害作用が認められたが、ヒトに本剤 200 mg QD 経口投与したときの定常状態における非結合形本薬の平均 C_{max} (0.001 µmol/L)⁶⁾を踏まえると、本薬の臨床用量において薬物トランスポーターに対する阻害作用を引き起こす可能性は低いと考えると説明している。

¹³⁾ 各分子種の基質として、CYP1A2 : phenacetin、CYP2B6 : bupropion、CYP2C8 : amodiaquine、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : S-mephenytoin、CYP2D6 : デキストロメトトルファン、CYP2E1 : chlorzoxazone、CYP3A4 : ミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

¹⁴⁾ P-gp 阻害剤として valsopodar、BCRP 阻害薬として Ko143 が用いられた。

¹⁵⁾ 各トランスポーターの阻害薬として、OATP1B1/OATP1B3 : リファンピシン、OAT1/OAT3 : プロベネシド、OCT2 : キニジン、MATE1/MATE2-K : ビリメタミンが用いられた。

¹⁶⁾ 各トランスポーターの基質として、P-gp : ジゴキシシン ³H 標識体、BCRP : プラゾシン ³H 標識体、OATP1B1/OATP1B3 : エストラジオール 17β-グルクロニド ³H 標識体、OAT1 : p-アミノ馬尿酸 ¹⁴C 標識体、OAT3 : エストロン-3-硫酸 ³H 標識体、OCT2/MATE1/MATE2-K : メトホルミン ³H 標識体、BSEP : taurocholic acid ³H 標識体が用いられた。

機構は、申請者の説明を了承し、提出された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、授乳中のラットに本薬を経口投与したとき、授乳児の血漿中で本薬が検出された点（4.2.3 項参照）については、添付文書において情報提供することが適切と考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、光毒性試験及びその他の毒性試験（不純物に関する試験）が実施された。

本薬はラット及びサル（IL-23R）に対し結合親和性を示し、マウス及びウサギの IL-23R に対しては結合親和性が低い（3.1.1 項参照）ことから、毒性試験における薬理学的に適切な動物種としてラット及びサルが選択された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与時の急性毒性についてはマウスを用いた 1 カ月反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.4.2.1）、ラットを用いた小核試験及びコメット試験（CTD 4.2.3.3.2.1）、ラットを用いた 2 週反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.2）及びサルを用いた 17 週反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.6）における初回投与時、並びにサルを用いた単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.1.1）で評価され（表 11）、概略の致死量はマウス 1,500 mg/kg 超、ラット 600 mg/kg 超、サル 600 mg/kg 超と判断された。

表 11 急性毒性評価の概要

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
雌雄マウス (野生型 rasH2-Wt)	経口	0 ^{a)} 、150、500、1,500	死亡なし	1,500 超	4.2.3.4.2.1 (参考)
雄ラット (SD)	経口	0 ^{a)} 、250、500、1,000、2,000	死亡なし	2,000 超	4.2.3.3.2.1
雌雄ラット (SD)	経口	0 ^{b)} 、70、200、600	死亡なし	600 超	4.2.3.2.2 (参考)
雌雄サル (カニクイザル)	経口	雄：0 ^{a)} 、50、300、600、1,000 雌：300	死亡なし	雄：1,000 超 雌：300 超	4.2.3.1.1 (参考)
雌雄サル (カニクイザル)	経口	0 ^{b)} 、30、200、600	死亡なし	600 超	4.2.3.2.6

a) リン酸水溶液で pH 3.0 に調整した脱イオン水又は滅菌水

b) 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4 又は 7.5)

5.2 反復投与毒性試験

ラット（2 週、6 週及び 6 カ月）、サル（2 週、17 週及び 9 カ月）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 12）。ラットを用いた 6 カ月反復経口投与毒性試験での無毒性量（20 mg/kg/日）における曝露量（雌 AUC₀₋₂₄：547 ng・h/mL、雄 AUC₀₋₂₄：2,250 ng・h/mL）は、ヒトにおける臨床曝露量¹⁷⁾と比較して、雌で約 15 倍、雄で約 61 倍であった。また、サルを用いた 9 カ月反復経口投与毒性試験での無毒性量（200 mg/kg/日）における曝露量（雌 AUC₀₋₂₄：12,900 ng・h/mL、雄 AUC₀₋₂₄：14,400 ng・h/mL）は、ヒトにおける臨床曝露量¹⁷⁾と比較して、雌で約 351 倍、雄で約 392 倍であった。

なお、ラット 6 カ月反復経口投与毒性試験及びサル 9 カ月反復経口投与毒性試験の高用量群では ADA の中和活性についても検討された。ラットでは高用量群のほとんどの個体（15/16 例）において休薬期間

¹⁷⁾ 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験（PSO3001 試験、PSO3002 試験、PSO3003 試験及び PSO3004 試験）において、本剤 200 mg QD 投与したときの定常状態における AUC₀₋₂₄ は 36.7 ng・h/mL、C_{max} は 2.93 ng/mL と推定された（6.3 項参照）。

終了時に中和抗体が認められたが、本薬投与終了時点では本薬の薬理活性が確認されていた¹⁸⁾。一方、サルにおいては高用量群の全ての個体で投与 108 日以降 ADA の発現が認められたが、休薬期間終了時の中和抗体は陰性であった。

表 12 反復経口投与毒性試験の結果概要

試験系	投与経路	投与期間 (1 回/日)	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	2 週＋ 休薬 2 週	0 ^{a)} 、70、 200、600	≧200：子宮重量の低値傾向 回復性：あり	600 ^{b)}	4.2.3.2.2 (参考)
雌雄ラット (SD)	経口	6 週	0 ^{a)} 、5、 20、70	死亡：70 (雄 1/16 例、悪性リンパ腫 ^{c)})	70	4.2.3.2.3
雌雄ラット (SD)	経口	6 カ月＋ 休薬 1 カ月	0 ^{d)} 、1、 5、20	所見なし	20	4.2.3.2.4
雌雄サル (カニクイザル)	経口	2 週＋ 休薬 2 週	0 ^{a)} 、10、 100、300	所見なし	300	4.2.3.2.5 (参考)
雌雄サル (カニクイザル)	経口	17 週	0 ^{a)} 、30、 200、600	所見なし	600	4.2.3.2.6
雌雄サル (カニクイザル) ^{e)}	経口	9 カ月＋ 休薬 1 カ月	0 ^{d)} 、20、 75、200	≧20：抗 KLH IgM 減少	200 ^{f)}	4.2.3.2.7

a) 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4 又は 7.5)

b) 200 mg/kg 投与群で認められた子宮重量の減少について、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、有害でないと判断された。

c) 若齢 SD ラットにおいて悪性リンパ腫は自然発生性に稀に認められること (Toxicol Pathol 2011; 24:37-40) から、本薬投与に関連するとは判断されなかった。

d) リン酸水溶液で pH 3 に調整した脱イオン水

e) イムノフェノタイピング、T 細胞依存性抗体産生 (TDAR) 評価が実施された。

f) 20 mg/kg 以上の投与群で認められた抗 KLH IgM 減少について、免疫抑制を示唆する一般状態及び病理組織学的変化が認められなかったこと並びに抗体産生は持続しており免疫応答が認められたことから、有害でないと判断された。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験及びコメット試験が実施され、いずれも陰性であった (表 13)。

表 13 遺伝毒性試験の結果概要

試験の種類		試験系	S9 (処理)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	－/＋	0 ^{a)} 、5、16、50、 160、500、1,600、 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
			－ (3 時間)	0 ^{a)} 、200、300、 500 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2
	ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	初代培養ヒト末梢 血リンパ球	＋ (3 時間)	0 ^{a)} 、200、400、 500 µg/mL	陰性	
			－ (20 時間)	0 ^{a)} 、50、300、400、 500 µg/mL	陰性	
in vivo	ラット小核試験及び コメット試験	雄ラット (SD) 小核試験：骨髓 コメット試験： 腎臓及び結腸 ^{b)}		0 ^{c)} 、250、500、 1,000、2,000 mg/kg/日 (経口、3 日間)	陰性	4.2.3.3.2.1

a) 精製水

b) 本薬を静脈内投与及び経口投与したとき、未変化体がそれぞれ主に尿中及び糞中に排泄されることから設定された。

c) リン酸水溶液で pH 3 に調整した脱イオン水

¹⁸⁾ Ex vivo 全血アッセイにおいて IL-23 誘導性 IL-17 産生阻害が評価され、1 mg/kg/日群では産生阻害が認められず、5 及び 20 mg/kg/日群では産生阻害が認められた。

5.4 がん原性試験

Tg rasH2 マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施され、腫瘍は認められなかった（表 14）。

Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験の非発がん量（500 mg/kg/日）における曝露量（雌 AUC₀₋₂₄：6,700 ng・h/mL、雄 AUC₀₋₂₄：2,780 ng・h/mL）は、ヒトにおける臨床曝露量¹⁷⁾と比較して、雌で約 183 倍、雄で約 76 倍であった。ラットを用いたがん原性試験の非発がん量（20 mg/kg/日）における曝露量（雌 AUC₀₋₂₄：2,700 ng・h/mL、雄 AUC₀₋₂₄：580 ng・h/mL）は、ヒトにおける臨床曝露量¹⁷⁾と比較して、雌で約 74 倍、雄で約 16 倍であった。

表 14 がん原性試験の結果概要

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	例数	主な病変		非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (Tg rasH2)	経口	26 週 (1 回/日)	0 ^{a)} 、50、 150、500	雌雄 各 25	腫瘍性病変	なし	500	4.2.3.4.2.2
					非腫瘍性病変	≥50：鼻腔の浮腫 ^{b)} ≥150：鼻腔の炎症 ^{c)}		
雌雄 ラット (SD)	経口	104 週 (1 回/日)	0 ^{a)} 、5、 10、20	雌雄 各 65	腫瘍性病変	なし	20	4.2.3.4.1.1
					非腫瘍性病変	なし		

a) リン酸水溶液で pH3 に調整した脱イオン水

b) 重症度が低く限局的であり呼吸機能に影響しないことから、有害な所見とは判断されなかった。

c) 発生率が試験実施施設の背景値の範囲内であることから、本薬投与に関連するとは判断されなかった。

申請者は、本薬のがん原性評価について、以下のように説明している。

マウスは薬理学的に適切な動物種ではないことから、Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験における本薬のオンターゲット毒性評価は限定的であるが、IL-23 阻害作用が皮膚に関連した悪性腫瘍リスクの増加を示す報告（J Invest Dermatol 2012; 132: 1479-86）がある一方、多くの文献（Nat Med 2015; 21: 719-29、J Mol Signal 2016; 11: 2 等）において IL-23 阻害作用が悪性腫瘍の発生及び転移を低下させる報告があることを踏まえると、本薬のオンターゲット作用（IL-23 阻害作用）によるがん原性の懸念は低いと考える。

なお、既承認の IL-23 阻害作用を有する抗体薬（グセルクマブ、リサンキズマブ等）の最長 5 年の臨床使用において、悪性腫瘍のリスクを示す報告（J Am Acad Dermatol 2023; 89: 274-82、Br J Dermatol 2022; 186: 466-75 等）はない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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 15）。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では 500 mg/kg 投与群において流産及び胎児の肋骨癒合の発生頻度増加が認められた。本薬はウサギ IL-23R に対する結合親和性が低いこと及び薬理学的に適切な動物種であるラットにおいて同様の所見が認められなかったことから、ウサギの所見について、申請者はオフターゲット作用に関連する可能性があると考えしている。

ラット生殖能に対する無毒性量（雄 20 mg/kg、雌 70 mg/kg）における曝露量（雄 AUC₀₋₂₄：4,170 ng・h/mL、雌 AUC₀₋₂₄：12,300 ng・h/mL）、ラットの胚・胎児発生に対する無毒性量（1,000 mg/kg）における曝露量（AUC₀₋₂₄：10,900 ng・h/mL）、ウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量（200 mg/kg）における曝露量（AUC₀₋₂₄：975 ng・h/mL）、ラットの母動物及び出生児の発生に対する無毒性量（200 mg/kg）における

母動物の曝露量（AUC₀₋₂₄：4,660 ng・h/mL）は、ヒトにおける臨床曝露量¹⁷⁾と比較して、それぞれ約 114 倍以上、297 倍、27 倍及び 127 倍であった。

表 15 生殖発生毒性試験の結果概要

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雄ラット (SD)	経口	交配前 9 週～交配期間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、1、5、20	なし	生殖能：20	4.2.3.2.4
	雌ラット (SD)	経口	交配 21 日前～妊娠 7 日目 (1 回/日)	0 ^{a)} 、5、20、70	なし	生殖能：70	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日目 (1 回/日)	0 ^{b)} 、70、200、1,000	母動物 ≥200：体重増加量低値 ^{c)} 胎児 所見なし	母動物（一般毒性）：1,000 胚・胎児発生：1,000	4.2.3.5.2.1
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～19 日目 (1 回/日)	0 ^{b)} 、50、200、500	母動物 500：体重増加量低値、摂餌量低値、流産、流産個体における体重低値 胎児 500：肋骨癒合の発生頻度増加 ^{d)}	母動物（一般毒性）：200 胚・胎児発生：200	4.2.3.5.2.3
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	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～授乳 20 日目 (1 回/日)	0 ^{a)} 、20、70、200	切迫と殺：200（母動物 1/21 例及びその F1 出生児） ^{e)} 母動物 所見なし F1 出生児 200：平均生存率の低値 ^{f)}	母動物：200 F1 出生児の発生：200	4.2.3.5.3.1

a) リン酸水溶液で pH 3 に調整した脱イオン水

b) 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.5）

c) 変化が軽微であること、平均体重に影響が認められていないことから、毒性とは判断されなかった。

d) 肋骨癒合の発生頻度は試験実施施設の背景値を上回っており、本薬に関連した毒性と判断された。

e) 母動物の瀕死により、母動物及び当該母動物の出生児 11 例を安楽死させた。母動物の死因は心臓及び肺の病理組織学的所見より投与過誤又は誤嚥に起因し、本薬に関連しないと判断された。

f) 母動物 1 例の瀕死に伴い出生児 11 例を安楽死させたことに起因し、本薬に関連しないと判断された。

5.6 光毒性試験

マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3）を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され（表 16）、光毒性を示唆する所見は認められなかった。

表 16 光毒性試験の結果概要

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3）	1.78、3.16、5.62、10.0、17.8、31.6、56.2、100 µg/mL UV-A（5 J/cm ² ）及び UV-B（19 mJ/cm ² ）照射	光毒性なし ^{a)}	4.2.3.7.7.1

a) 細胞毒性が認められず、本薬の IC₅₀ 値及び光毒性係数は算出されなかった。

5.7 その他の試験

5.7.1 幼若動物を用いた評価について

申請者は、以下の点等から、幼若動物を用いた試験の実施は不要と判断した旨を説明している。

- ・ 本薬のラットを用いた反復投与毒性試験（5.2 項参照）において毒性所見は認められず、本薬のサルを用いた反復投与毒性試験（5.2 項参照）では抗 KLH IgM 減少が認められたものの抗体産生は持続

しており、本薬について毒性の標的器官は認められないと考えること。また、既承認の抗 IL-12/23p40 製剤であるウステキヌマブのサルを用いた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において、出生児においてウステキヌマブの曝露が認められたが、免疫系の機能及び発達に影響は認められていないこと（平成 22 年 11 月 10 日付け審査報告書「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」参照、Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2010; 89: 351-63）。

- ・ 本薬のラットを用いた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（CTD 4.2.3.5.3.1）では、生後 12 日目の出生児において、ヒトにおける臨床曝露量（ C_{max} ）¹⁹⁾を超える血漿中本薬濃度（投与 4 時間後の血漿中本薬濃度：13.2～118 ng/mL）が認められたが、出生児に影響が認められなかったことから、本薬は発生段階の器官に影響しないと考えられること。なお、IL-23p19 欠損マウスは明らかな表現型の異常を示さないとの報告（J Immunol 2004; 172: 2827-33）があることから、IL-23 は発生過程の器官に影響しないと考えられる。

5.7.2 不純物の評価

個別の規格値が設定されている原薬又は製剤由来の不純物の一般毒性については、ラットを用いた 1 カ月反復経口投与試験（CTD 4.2.3.7.6.1）の無毒性量において、本剤の臨床用量及び規格上限値から算出される各不純物の 1 日投与量を上回る量の不純物が投与されたことから、安全性上の懸念は低いと判断された。また、当該不純物の遺伝毒性については、各不純物に含有される非天然アミノ酸は本薬と同じであり、本薬の遺伝毒性試験は陰性であること（5.3 項参照）から、いずれの不純物についても遺伝毒性の懸念は低いと判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本薬の臨床使用にあたり毒性学的観点からは特段の問題はないと考えるが、ヒトでの悪性腫瘍の発現に対する影響については、臨床試験における安全性評価も踏まえて 7.R.2.2 項で引き続き検討する。

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

生物薬剤学試験として、食事の影響を検討した試験等が提出された。

本剤の臨床開発では、液剤¹⁹⁾ (0.33～33 mg/mL 含有) 及びフィルムコート錠（本薬 25 mg 錠及び 100 mg 錠²⁰⁾並びに本剤 200 mg 錠（申請製剤））が用いられた²¹⁾。なお、液剤にはイコトロキンラ[■]、フィルムコート錠にはイコトロキンラ塩酸塩が用いられた。

¹⁹⁾ 外国人健康成人を対象として、本薬（液剤）100 mg と本薬 100 mg 錠 1 錠を単回経口投与したときの、本薬（液剤）100 mg に対する本薬 100 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティが検討され、 C_{max} 及び AUC_{last} （最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]）はそれぞれ、1.06 [0.840, 1.35] 及び 1.06 [0.906, 1.23] であった。

²⁰⁾ 本薬 25 mg 錠及び 100 mg 錠は申請製剤と処方異なる。外国人健康成人を対象として、本薬 100 mg 錠 2 錠と本剤 200 mg 錠 1 錠を単回経口投与したときの、本薬 100 mg 錠に対する本剤 200 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティが検討され、 C_{max} 及び AUC_{last} （最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]）はそれぞれ、0.881 [0.743, 1.05] 及び 0.942 [0.851, 1.04] であった。

²¹⁾ 各製剤を用いた臨床試験は以下のとおり。

液剤：第 I 相試験（PN-235-01 試験及び PSO1003 試験）、本薬 25 mg 錠及び 100 mg 錠：第 I 相試験（PSO1002 試験、PSO1003 試験、PSO1004 試験及び PSO1006 試験）及び第 II 相試験（PSO2001 試験及び PSO2002 試験）、本剤 200 mg 錠：第 I 相試験（PSO1006 試験、PSO1007 試験及び PSO1009 試験）及び第 III 相試験（PSO3001 試験、PSO3002 試験、PSO3003 試験、PSO3004 試験及び PSO3005 試験）

血漿中本薬濃度は、LC-MS/MS 法（定量下限：0.0185～0.020 ng/mL）により、血清中 ADA は ECLIA 法（検出感度：53.0 ng/mL）により、血清中中和抗体は ECL 法（検出感度：236 ng/mL）により測定された。

なお、以降の項では、各製剤の投与量又は本薬濃度はイコトロキンラとしての用量又は濃度を示す。

6.1.2 食事の影響試験

6.1.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2.1：PSO1003 試験（20 年 月～20 年 月））

外国人健康成人を対象として無作為化非盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験により、本薬 100 mg 錠を 240 mL の水で単回経口投与したときの本薬の薬物動態に対する食事の影響（空腹時、高脂肪食後²²⁾又は低脂肪食後²³⁾）及び食事のタイミングの影響が検討され、薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。また、空腹時に 240 mL の水で服用したときに対する 480 mL の水で服用したときの $C_{\max}$ 及び AUC_{last} （最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]）は、1.15 [0.95, 1.39] 及び 1.09 [0.92, 1.29] であった。

表 17 本薬 100 mg 錠を単回投与したときの薬物動態パラメータ

食事の種類	投与タイミング	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{\max}$ (h)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (各種条件／空腹時)	
						$C_{\max}$	AUC_{last}
なし	空腹時	13	1.73±0.607	21.5±7.25	1.00 [0.50, 6.00]		
高脂肪食	食後 10 分以内 ^{a)}	13	0.698±0.255	10.0±3.10	5.00 [2.00, 6.00]	0.410 [0.330, 0.510]	0.478 [0.415, 0.551]
低脂肪食	食後 10 分以内 ^{a)}	13	0.833±0.298	11.0±2.88	4.00 [2.00, 6.00]	0.483 [0.389, 0.600]	0.527 [0.457, 0.607]
高脂肪食	食前 30 分	13	1.54±0.986	13.2±5.09	1.00 [0.25, 3.00]	0.815 [0.656, 1.01]	0.607 [0.527, 0.699]
なし	空腹時	14	1.94±0.884	20.0±8.60	1.00 [0.25, 8.00]		
高脂肪食	食後 2 時間	14	0.945±0.297	11.5±3.81	5.00 [1.00, 6.00]	0.507 [0.418, 0.614]	0.591 [0.498, 0.701]
高脂肪食	食後 1 時間	15	0.775±0.304	9.64±3.40	5.00 [3.00, 8.00]	0.412 [0.339, 0.499] ^{b)}	0.498 [0.419, 0.591] ^{b)}

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ ：中央値 [範囲]

a) 食事を開始してから 30 分以内、b) 14 例

6.1.2.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2.2：PSO1006 試験（2023 年 7 月～2023 年 9 月））

外国人健康成人を対象に、本剤 200 mg 錠を空腹時又は高脂肪食後²²⁾に単回経口投与したときの本薬の薬物動態に対する食事の影響が検討され、薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 本剤 200 mg 錠を単回投与したときの薬物動態パラメータ

食事の種類及び 本薬の投与タイミング	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{\max}$ (h)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (高脂肪食後／空腹時)	
					$C_{\max}$	AUC_{last}
空腹時	24	3.62±1.48	42.0±10.7 ^{a)}	2.00 [0.25, 8.00]		
高脂肪食後	23	1.51±0.753	22.7±7.02	5.00 [3.00, 6.00]	0.408 [0.344, 0.484]	0.535 [0.483, 0.592]

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ ：中央値 [範囲]

a) 23 例

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、健康成人、腎機能障害を有する治験参加者、局面型皮疹を有する乾癬患者、GPP 患者及び EP 患者を対象とした臨床試験成績、母集団薬物動態解析結果等が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は 4.2.2 項及び 4.3.1 項に記載した。

²²⁾ 脂質として 500～600 kcal、炭水化物として 250 kcal、タンパク質として 150 kcal を含む総エネルギー900～1,000 kcal の食事

²³⁾ 脂質として 100～125 kcal を含む総エネルギー400～500 kcal の食事

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.2 : PN-235-01 試験 (2020 年 11 月～2021 年 10 月))

外国人健康成人に本薬 (液剤) 10～1,000 mg を単回又は QD 反復経口投与したときの薬物動態パラメータは、表 19 及び表 20 のとおりであった。本薬の単回及び QD 反復経口投与において、 $C_{\max}$ 及び AUC は用量に比例して増加した。反復経口投与したときの投与 1 日目に対する投与 10 日目の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の比は、それぞれ 0.7～1.6 及び 0.9～1.5 であった。

また、外国人健康成人に本薬 (液剤) 10～1,000 mg を QD 反復経口投与したとき、未変化体の尿中及び糞中排泄率は投与量の 0.001%未満及び 37～81%であり、用量の増加に伴い増加した。血漿中に本薬の代謝物は検出されなかった。

表 19 本薬を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{\max}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
10	6	0.165±0.0878	1.30±0.744	2.50 [1.00, 5.00]	7,420±2,630	52,500±18,900	4.95±0.542
25	6	0.785±0.547	6.10±2.88	1.50 [0.50, 5.00]	4,530±1,950	59,900±43,600	8.54±2.36
100	5	1.48±0.407	19.3±5.17	3.00 [2.00, 6.00]	5,230±1,690	84,300±30,800	11.7±5.43
300	6	3.97±1.87	49.5±20.1	4.00 [3.00, 8.00]	7,070±3,690	95,600±43,400	9.64±1.34
1,000	6	12.2±5.66	152±24.0	3.50 [1.00, 6.00]	6,530±1,050	83,400±23,500	8.73±1.26

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ ：中央値 [範囲]

表 20 本薬を QD 反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定時点	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{\max}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
10	8	1 日目	0.141±0.0585	1.42±0.410 ^{a)}	4.00 [1.00, 8.00]	—	—	—
	7	10 日目	0.185±0.0621	1.96±0.448	4.00 [0.50, 5.00]	5,380±1,450	83,900±59,400	10.6±5.0
25	4	1 日目	0.573±0.284	4.74±0.899	1.50 [0.50, 5.00]	—	—	—
	4	10 日目	0.547±0.227	5.19±1.50	1.00 [0.50, 1.00]	5,210±1,830	132,000±116,000	15.7±7.7
100	8	1 日目	3.34±3.78	21.8±13.9	1.50 [0.25, 8.00]	—	—	—
	7	10 日目	1.62±0.77	17.7±5.76	6.00 [2.00, 8.00]	6,320±2,490	88,900±32,300	9.9±2.1
300	8	1 日目	5.81±5.61	52.1±33.7	3.50 [1.00, 8.00]	—	—	—
	8	10 日目	5.28±2.07	53.4±14.6	1.00 [0.50, 6.00]	6,100±2,100	76,300±24,500	8.9±1.7
1,000 ^{b)}	8	1 日目	16.6±26.3	145±162	5.00 [0.50, 6.00]	—	—	—

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ ：中央値 [範囲]、—：算出なし

a) 7 例

b) 本薬 1,000 mg 投与群は、投与 8 日目に投与が中止された。

6.2.1.2 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : PSO1002 試験 (2021 年 10 月～2022 年 9 月))

日本人健康成人に本薬 100 mg 錠を用いて本薬 100 又は 300 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表 21 のとおりであった。

表 21 本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{\max}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
100	6	3.17±1.03	27.0±8.09	2.00 [0.25, 5.00]	3,900±1,090	47,100±26,300	8.0±2.4
300	6	4.61±2.38	49.6±19.0	4.00 [0.25, 6.00]	6,390±1,520	86,100±26,700	9.2±1.6

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ ：中央値 [範囲]

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験（CTD 5.3.3.3.1 : PSO1007 試験（2024 年 6 月～2025 年 3 月））

腎機能障害を有する外国人成人（中等度（eGFR：30 以上 60 mL/min 未満）及び重度（eGFR：15 以上 30 mL/min 未満））及び正常な腎機能を有する外国人成人に、本剤 200 mg 錠を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表 22 のとおりであった。正常な腎機能を有する者と比較して、中等度又は重度の腎機能障害者では本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の増加が認められた。

表 22 本剤 200 mg 錠を単回投与したときの薬物動態パラメータ

腎機能障害の 程度	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (腎機能障害／腎機能正常)	
						C_{max}	AUC_{last}
正常	5	2.72±0.490	36.5±8.68	5,620±1,210	10.7±1.8		
中等度	5	5.61±3.82	95.0±51.7	2,420±1,010	16.3±3.9	1.79 [1.07, 3.00]	2.41 [1.55, 3.75]
正常	8	3.29±1.47	37.9±9.36	5,460±1,390	10.6±1.7		
重度	8	4.84±3.21	116±75.5	2,400±1,630	21.1±5.1	1.27 [0.736, 2.19]	2.61 [1.67, 4.09]

平均値±標準偏差、 t_{max} ：中央値 [範囲]

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3 : PSO3001 試験（2023 年 10 月～継続中（2024 年 1 月データカットオフ））

中等症から重症の局面型皮疹を有する 12 歳以上の乾癬患者に、本剤 200 mg 錠を起床時に空腹の状態 で QD 反復経口投与したときの投与 52 週までの血漿中本薬トラフ濃度の推移は、表 23 のとおりであった。

本剤投与後の ADA の発現は、12.0%（80/664 例）に認められたが、中和抗体陽性例は認められなかった。

表 23 本剤 200 mg 錠を QD 反復経口投与したときの血漿中本薬トラフ濃度の推移（ng/mL）

集団	例数	体重 (kg)	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 16 週時
18 歳以上	408	86.9±21.2	0.48±0.61 (367)	0.60±0.83 (201)	0.62±0.88 (363)
12 歳以上 18 歳未満	44	75.5±20.9	0.99±2.49 (40)	2.13±4.93 (18)	1.51±3.95 (36)

平均値±標準偏差（例数）

6.2.3.2 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.4-1、5.3.5.1.4-2 : PSO3002 試験（2024 年 1 月～継続中（2024 年 1 月データカットオフ））

中等症から重症の局面型皮疹を有する成人乾癬患者に、本剤 200 mg 錠を起床時に空腹の状態 で QD 反復経口投与したときの投与 52 週までの血漿中本薬トラフ濃度の推移は、表 24 のとおりであった。

本剤投与後の ADA の発現は 12.4%（91/733 例）に認められたが、中和抗体陽性例は認められなかった。全体集団と日本人集団で血漿中本薬トラフ濃度の推移に明らかな違いは認められなかった

表 24 本剤 200 mg 錠を QD 反復経口投与したときの血漿中本薬トラフ濃度の推移（ng/mL）

対象集団	例数	体重 (kg)	投与 4 週時	投与 16 週時	投与 52 週時
全体集団	308	86.8±21.2	0.60±1.08 (271)	0.63±0.91 (269)	0.69±0.91 (179)
日本人集団	23	73.5±14.6	0.55±0.38 (21)	0.66±0.62 (21)	0.76±0.72 (10)

平均値±標準偏差（例数）

6.2.3.3 GPP 患者及び EP 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1-1、5.3.5.2.1-2：PSO3005 試験（2024 年 2 月～継続中（2024 年 12 月データカットオフ）））

12 歳以上の GPP 患者又は EP 患者に、本剤 200 mg 錠を起床時に空腹の状態での QD 反復経口投与したときの投与 16 週までの血漿中本薬トラフ濃度の推移は、表 25 のとおりであった。GPP 患者と EP 患者における血漿中本薬トラフ濃度は、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした PSO3001 試験及び PSO3002 試験（6.2.3.1 及び 6.2.3.2 項参照）における血漿中本薬トラフ濃度と大きく異ならなかった。

本剤投与後の ADA の発現は、GPP 患者で 22.2%（2/9 例）、EP 患者で 10.0%（1/10 例）に認められたが、中和抗体陽性例は認められなかった。

表 25 本剤 200 mg 錠を QD 反復経口投与したときの血漿中本薬トラフ濃度の推移（ng/mL）

対象集団	例数	体重 (kg)	投与 4 週時	投与 16 週時
GPP 患者	9	59.5±8.31	1.25±1.55 (9)	0.730±0.566 (8)
EP 患者	10	70.2±14.8	0.638±0.606 (10)	0.606±0.310 (10)

平均値±標準偏差（例数）

6.3 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5.2）

健康成人及び局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした臨床試験 10 試験²⁴⁾から得られた血漿中本薬濃度データ（2,551 例、12,299 測定点）²⁵⁾を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.5.1）が実施された。

本薬の薬物動態は、一次吸収及び一次消失過程を伴う 1 コンパートメントモデルにより記述され、CL/F 及び V/F に対する体重²⁶⁾、F に対する食事の有無及び食事と本剤投与のタイミング、並びに k_a に対する食事の有無を考慮したモデルが基本モデルとされた。共変量探索の結果²⁷⁾、CL/F に対する ADA 抗体価及び eGFR が新たに共変量として選択され、最終モデルとされた。

最終モデルを用いて共変量の影響を検討した結果、定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比の点推定値 [90%CI] は、ADA 陰性集団に対して ADA 陽性集団で 1.24 [1.13, 1.34] 及び 1.37 [1.26, 1.49]、ADA 陰性又は最大抗体価 100 未満の集団に対して最大抗体価 100 以上の集団で 1.57 [1.35, 1.83] 及び 2.07 [1.78, 2.41]、並びに体重 90 kg 以下の集団に対して体重 90 kg 以上の集団で 0.791 [0.766, 0.817] 及び 0.814 [0.789, 0.841] であった。また、中等度及び重度の腎機能障害患者における投与 1 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比の点推定値 [90%CI] は、腎機能が正常な集団に対する中等度の腎機能障害患者集団で 1.10 [1.05, 1.14] 及び 1.15 [1.11, 1.19]、重度の腎機能障害患者集団で 1.20 [1.01, 1.43] 及び 1.31 [1.13, 1.53] であった。

最終モデルにより推定された、局面型皮疹を有する乾癬患者に本剤 200 mg QD を経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは表 26 のとおりであり、本薬の曝露量は外国人集団と日本人集団、18 歳以上の集団と 12 歳以上 18 歳未満の集団で大きな違いは認められなかった。

²⁴⁾ 健康成人を対象とした PSO1002 試験、PSO1003 試験、PSO1004 試験及び PSO1006 試験並びに局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした PSO2001 試験、PSO2002 試験、PSO3001 試験、PSO3002 試験、PSO3003 試験及び PSO3004 試験

²⁵⁾ PSO3001 試験、PSO3002 試験及び PSO3004 試験は投与 24 週まで、PSO3003 試験は投与 16 週までのデータが用いられた。

²⁶⁾ 体重 90 kg を基準に CL/F には 0.75、V/F には 1 を指数とするアロメトリックスケーリングが組み込まれた。

²⁷⁾ 共変量として、対象集団（18 歳以上/12 歳以上 18 歳未満）、性別、民族、人種（白人/黒人/アジア人/その他/不明又は報告なし、日本人/日本人以外、中国人/中国人以外、東アジア地域/東アジア地域以外）、ベースライン時の年齢、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、eGFR、アルブミン、AST、ALT、ALP、総ビリルビン、総タンパク、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、LDH、クレアチンキナーゼ、食事条件、既往歴又は現病歴の有無（糖尿病、乾癬、乾癬性関節炎）、ADA（ADA 陰性/ADA 陽性/ADA 陽性かつ中和抗体陽性、ADA 陰性例/ADA 陽性例、ADA 陰性又は最大抗体価 100 未満/最大抗体価 100 以上）、中和抗体（中和抗体陰性例/中和抗体陽性例）及び薬物動態用サンプル測定施設（5 施設）の影響が評価された。

表 26 最終モデルにより推定された局面型皮疹を有する乾癬患者に
本剤 200 mg 錠を QD 経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

集団	例数	体重 (kg)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)
全体集団	2,112	87.1±21.6	2.93±1.82	0.628±0.722	36.7±25.2
外国人集団	2,065	87.5±21.6	2.92±1.82	0.628±0.728	36.6±25.4
日本人集団	47	71.9±15.7	3.45±1.52	0.645±0.378	41.5±17.6
18 歳以上	2,043	87.7±21.4	2.92±1.77	0.619±0.651	36.4±23.5
12 歳以上 18 歳未満	69	71.6±21.9	3.37±2.95	0.913±1.84	45.6±56.2

平均値±標準偏差

6.4 曝露－反応解析 (CTD 5.3.3.5.2)

本剤の第 I 相及び第 II 相試験 3 試験²⁸⁾の成績に基づき実施された有効性に係る曝露－反応解析²⁹⁾において、PSO2001 試験で検討された最高用量である本薬 100 mg BID の曝露量で有効性（投与 16 週時における PASI90 達成率及び IGA (0/1) 達成率）はプラトーに達すると予測された。また、当該曝露－反応解析モデルから得られた結果に、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 III 相試験 3 試験³⁰⁾の成績を重ね合わせた結果、図 2 のとおりであった。

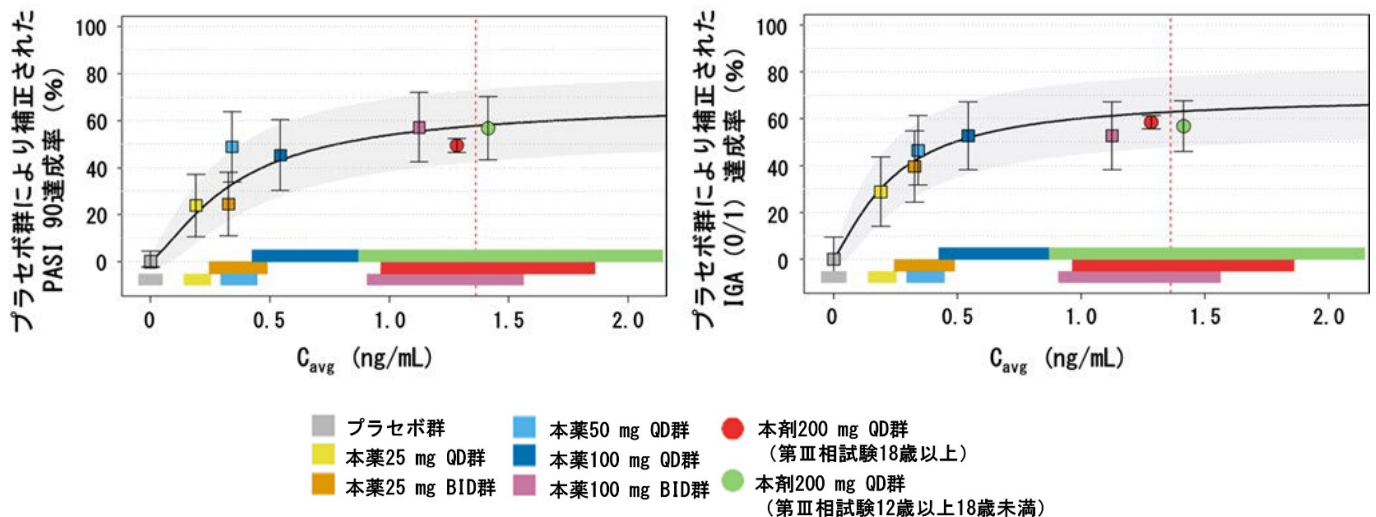


図 2 本薬の C_{avg} に対する投与 16 週時における PASI 90 達成率（左図）及び IGA (0/1) 達成率（右図）

²⁸⁾ 健康成人を対象とした PSO1003 試験並びに局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした PSO2001 試験及び PSO2002 試験

²⁹⁾ 3 試験（脚注 28）の血漿中本薬濃度データ（279 例、3,260 測定点）を用いて実施された母集団薬物動態解析の最終モデルから推定された定常状態における C_{avg} 及び局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした PSO2001 試験の投与 16 週時における PASI 90 達成率及び IGA (0/1) 達成率を用いてモデルが構築された。

³⁰⁾ 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした PSO3001 試験、PSO3002 試験及び PSO3004 試験

また、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験³¹⁾における成績及び母集団薬物動態解析(6.3 項参照)に基づく曝露量³²⁾を用いて、有効性(投与 16 週時における PASI90 達成率及び IGA (0/1) 達成率)及び安全性(有害事象、重篤な有害事象、感染症等の発現割合)に係る曝露－反応解析を行った結果、曝露量の四分位群間で有効性及び安全性に大きな違いは認められなかった。

6.5 QT/QTc 間隔延長リスクの評価 (CTD 5.3.4.1.2-2)

外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験(PN-235-01 試験)のデータに基づき、線形混合効果モデルに基づく曝露－反応解析が実施された結果、本薬 1,000 mg を単回経口投与したときの平均 $C_{\max}$ (16.6 ng/mL) における予測 $\Delta\Delta QTcP$ の 90%CI の上限 (5.638 ms) は 10 ms の閾値を超えなかった。

申請者は、臨床使用において想定される最大の平均 $C_{\max}$ (14.5 ng/mL³³⁾) における予測 $\Delta\Delta QTcP$ の 90%CI の上限は 10 ms の閾値を超えていないこと、サルを用いた *in vivo* 試験において心血管系への影響は認められていないこと等から、臨床用量で本剤を投与したときの QT 間隔延長リスクは低いと説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

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。

日本人又は外国人健康成人を対象とした PSO1002 試験(6.2.1.2 項参照)、PN-235-01 試験(6.2.1.1 項参照)及び PSO1003 試験(6.1.2.1 項参照)において、本薬 100 mg 又は 300 mg を空腹時に単回経口投与したときの $C_{\max}$ 及び AUC_{last} に日本人と外国人で大きな違いは認められなかった。また、母集団薬物動態解析(6.3 項参照)において、人種(日本人/日本人以外)は CL/F に影響を及ぼさず、最終モデルにより推定された日本人と外国人の乾癬患者に本剤 200 mg QD を経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった(表 26)。

以上より、本薬の薬物動態について、日本人と外国人で臨床的に意味のある差は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 第Ⅲ相試験の用法・用量及び本剤の投与方法について

6.R.2.1 第Ⅲ相試験の用法・用量について

申請者は、第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

第Ⅱ相試験(PSO2001 試験)の結果に基づく曝露－反応解析の結果から、PSO2001 試験で検討された用法・用量のうち最も高い有効性を示すのは本薬 100 mg BID であり、本薬 100 mg BID と本剤 200 mg QD で同程度の C_{avg} と有効性が得られると予測された(6.4 項参照)。また、本薬 100 mg BID 投与時の安全性に懸念は認められなかった(7.1.1 項参照)。したがって、患者の利便性等を考慮し、第Ⅲ相試験の用法・用量は、本剤 200 mg QD と設定した。

³¹⁾ 有効性に係る曝露－反応解析では第Ⅲ相試験 3 試験(PSO3001 試験、PSO3002 試験及び PSO3004 試験)、安全性に係る曝露－反応解析では第Ⅲ相試験 4 試験(PSO3001 試験、PSO3002 試験、PSO3003 試験及び PSO3004 試験)で得られた成績が用いられた。

³²⁾ 有効性に係る曝露－反応解析では定常状態における C_{avg} 、安全性に係る曝露－反応解析では定常状態における C_{avg} 及び $C_{\max}$ を用いて検討された。

³³⁾ 重度の腎機能障害を有する体重 40 kg の患者に本剤 200 mg 錠を QD 経口投与した場合が想定された。

6.R.2.2 本剤の投与方法について

申請者は、本薬の薬物動態に対する食事の影響を踏まえ、本剤投与と食事のタイミング等の本剤の投与方法について、以下のように説明している。

PSO1003 試験及び PSO1006 試験の結果（6.1.2.1 項及び 6.1.2.2 項参照）から、空腹時投与と比較して、食事の内容によらず食後投与では本薬の曝露量の低下が認められた。また、本剤投与と食事のタイミングについて、食後 2 時間、食後 1 時間又は食前 30 分のいずれであっても、空腹時と比較して本薬の曝露量の低下が認められた（6.1.2.1 項参照）。一方、服用時の飲水量は本薬の曝露量に大きな影響を及ぼさなかった（6.1.2.1 項参照）。これらの結果から、第Ⅲ相試験の投与方法は、本剤 200 mg を起床時に空腹の状態の水にて服用し、投与後の 30 分間は絶食とした。

機構は、第Ⅲ相試験の用法・用量の設定について、申請者の説明を了承した。なお、本剤の用法・用量については、第Ⅲ相試験の有効性及び安全性の結果も踏まえて 7.R.5 項で議論する。

6.R.3 腎機能障害を有する患者に対する本剤投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

腎機能障害者を対象とした PSO1007 試験（6.2.2.1 項参照）において、中等度及び重度の腎機能障害者では、正常な腎機能を有する者と比較し、本薬の曝露量の増加が認められた。PSO1007 試験から得られた血漿中本薬濃度データに基づくノンコンパートメントモデル解析の結果、中等度及び重度の腎機能障害者に本剤 200 mg QD を経口投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値〔範囲〕は、それぞれ 6.64 [3.86, 13.0] ng/mL 及び 98.4 [52.5, 190.1] ng·h/mL、7.52 [2.05, 14.1] ng/mL 及び 141 [39.4, 268] ng·h/mL と推定され、本剤の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験で認められた定常状態における曝露量の範囲内（ C_{max} : 0.596~31.1 ng/mL、 AUC_{0-24} : 7.80~408 ng·h/mL）であった。また、曝露－反応解析（6.4 項参照）において、第Ⅲ相試験における曝露範囲で有効性及び安全性に特段の影響は認められなかったことを踏まえると、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者で想定される曝露量の増加が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低く、中等度又は重度腎機能障害を有する患者に対する本剤の用量調節は必要ないと考える。

なお、末期腎不全者における本薬の薬物動態は検討されておらず、末期腎不全を有する患者に本剤を投与した成績は得られていないが、現時点で得られている本剤の臨床試験成績からは、用量又は曝露量の増加に関連した安全性の懸念は認められていないこと（6.4 項参照）から、当該患者も本剤の投与対象になり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られている臨床試験成績を踏まえると、中等度又は重度の腎機能障害患者に対して本剤の用量調節は不要とする申請者の説明は概ね了承可能であるが、現時点では中等度又は重度の腎機能障害を有する患者における本剤の投与経験は限られていること、また、本薬の曝露量の増加が副作用の発現に影響を及ぼす可能性は否定できないことを踏まえると、中等度以上の腎機能障害を有する患者に本剤を投与する際は、副作用の発現に注意する必要がある旨を注意喚起する必要がある。

6.R.4 ADA について

申請者は、ADA の発現状況並びに ADA の発現による本薬の薬物動態、有効性及び安全性への影響について、以下のように説明している。

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験 4 試験（PSO3001 試験、PSO3002 試験、PSO3003 試験及び PSO3004 試験）の併合データ³⁴⁾において、ADA 陽性例は 9.6%（199/2,083 例）に認められ、ADA 陽性例のうち最大抗体価 50 以上 100 未満の患者は 59.8%（119/199 例）、最大抗体価 1,000 以上の患者は 3%（6/199 例）であった。なお、いずれの ADA 陽性例においても、中和抗体陽性例は認められなかった。

母集団薬物動態解析から、ADA 陰性例と比較して ADA 陽性例で本薬の曝露量の増加が予測された³⁵⁾が、ADA 発現区分別の有効性評価項目の成績は表 27、過敏症の発現状況は表 28 のとおりであり、特に最大抗体価 1,000 以上の患者数は少ないことから評価に限界はあるものの、ADA の発現の有無による本薬の有効性及び安全性に臨床的に意義のある差異は認められなかった。

表 27 ADA 発現区分別の主要評価項目の成績（第Ⅲ相試験 3 試験（PSO3001 試験、PSO3002 試験及び PSO3004 試験）併合データ）

	ADA 陰性		ADA 陽性 ^{a)}		
			最大抗体価		
			50 以上 100 未満	100 以上 1,000 未満	1,000 以上
例数	1,020	60	42	17	1
PASI 90 達成率	53.5 (546)	58.3 (35)	64.3 (27)	41.2 (7)	100 (1)
IGA (0/1) 達成率	67.9 (693)	70.0 (42)	76.2 (32)	52.9 (9)	100 (1)

%（例数）

a) 1 回以上 ADA 陽性であった患者。なお、ベースライン時に ADA 陽性だった患者は、本剤投与後の最大抗体価がベースライン時の 4 倍以上となった場合に ADA 陽性とされた。

表 28 ADA 発現区分別の過敏症反応の発現割合（第Ⅲ相試験 3 試験（PSO3001 試験、PSO3002 試験及び PSO3004 試験）併合データ）

	ADA 陰性		ADA 陽性 ^{a)}		
			最大抗体価		
			50 以上 100 未満	100 以上 1,000 未満	1,000 以上
例数	1,884	199	119	74	6
平均追跡期間（週）	38.2	40.7	40.4	41.0	42.7
過敏症	3.1 (58)	5.5 (11)	5.0 (6)	5.4 (4)	16.7 (1)

%（例数）

a) 1 回以上 ADA 陽性であった患者。なお、ベースライン時に ADA 陽性だった患者は、本剤投与後の最大抗体価がベースライン時の 4 倍以上となった場合に ADA 陽性とされた。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている試験成績からは、ADA の発現に伴う臨床上的懸念は認められていないが、ADA の発現により本薬の曝露量の増加が予想されることから、ADA の発現による有効性及び安全性の影響について、製造販売後も公表文献等を含め情報収集に努めることが重要である。また、本剤の臨床試験における ADA の発現状況等について添付文書において情報提供することが適切である。

³⁴⁾ 併合データに含まれる各試験のデータカットオフは次のとおり。PSO3001 試験及び PSO3003 試験：全例が投与 52 週に到達した時点、PSO3002 試験：全例が投与 44 週に到達した時点、PSO3004 試験：全例が投与 24 週に到達した時点

³⁵⁾ 第Ⅲ相試験 4 試験の脚注 34) のデータカットオフ時点のデータを含めて母集団薬物動態モデル（6.3 項参照）を更新し、共変量の影響を検討した結果、定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比の点推定値 [90%CI] は、ADA 陰性集団に対して ADA 陽性集団で 1.24 [1.16, 1.32] 及び 1.34 [1.25, 1.43] であった。

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 29 に示す 6 試験の成績が提出された。なお、本剤の投与量はイコトロキンラとしての用量を示す。

表 29 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

相	試験名 (jRCT 番号等)	実施 地域	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
II b	PSO2001 試験 (jRCT2011210074)	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 (成人)	①43 ②43 ③41 ④43 ⑤42 ⑥43	①本剤 25 mg QD ②本剤 50 mg QD ③本剤 25 mg BID ④本剤 100 mg QD ⑤本剤 100 mg BID ⑥プラセボ	有効性・安全性 【投与 16 週時の PASI 75 達成率】
II b	PSO2002 試験 (jRCT2031220202)	国際 共同	PSO2001 試験を 完了した患者 (成人)	①35 ②39 ③40 ④40 ⑤38 ⑥35	①本剤 25 mg QD ②本剤 50 mg QD ③本剤 25 mg BID ④本剤 100 mg QD ⑤本剤 100 mg BID ⑥本剤 100 mg QD	有効性・安全性 【投与 36 週時の PASI 75 達成率】
III	PSO3001 試験 (jRCT2031230434)	国際 共同	中等症から重症の 尋常性乾癬患者 (12 歳以上)	①456 ②228	①本剤 200 mg QD ②プラセボ	有効性・安全性 【投与 16 週時の PASI 90 達成率及び IGA (0/1) 達成率】
III	PSO3002 試験 (jRCT2031230594)	国際 共同	中等症から重症の 尋常性乾癬患者 (成人)	①311 ②307 ③156	①本剤 200 mg QD ②デュークラバシチ ニブ 6 mg QD ③プラセボ	有効性・安全性 【投与 16 週時の PASI 90 達成率及び IGA (0/1) 達成率】
III	PSO3003 試験 (NCT06095102)	海外	特定部位に症状を有する 尋常性乾癬患者 (12 歳以上)	①208 ②103	①本剤 200 mg QD ②プラセボ	有効性・安全性 【投与 16 週時の IGA (0/1) 達成率】
III	PSO3005 試験 (jRCT2071230104)	国内	①GPP 患者 ②EP 患者 (12 歳以上)	①9 ②10	本剤 200 mg QD	有効性・安全性 【投与 16 週時の CGI による評価が 軽度改善以上の患者の割合】

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第Ⅱb 相試験（CTD 5.3.5.1.1：PSO2001 試験（2022 年 2 月～2022 年 12 月））

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（表 30）（目標症例数 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、米国等の 10 の国又は地域で実施された。

表 30 主な選択・除外基準

<主な選択基準> 1. 18 歳以上 2. 治験薬の初回投与 6 カ月以上前に局面型皮疹を有する乾癬と診断されている 3. 乾癬病変が BSA の 10%以上 4. PASI スコア 12 以上 5. IGA スコア 3 以上 6. 乾癬に対する光線療法又は全身療法の対象となり得る <主な除外基準> 1. 局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬（GPP、EP、滴状乾癬）又は薬剤誘発性乾癬を有する患者 2. IL-23 阻害薬（グセルクマブ、チルドラキズマブ、リサンキズマブ等）による治療歴のある患者
--

用法・用量は、本剤 25 mg QD、50 mg QD、25 mg BID、100 mg QD 若しくは 100 mg BID 又はプラセボを 16 週間、空腹時³⁶⁾に経口投与することとされた³⁷⁾。

無作為化³⁸⁾された 255 例（本剤 25 mg QD 群 43 例、50 mg QD 群 43 例、25 mg BID 群 41 例、100 mg QD 群 43 例、100 mg BID 群 42 例、プラセボ群 43 例）の全例に治験薬が 1 回以上投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS が有効性解析対象集団とされた。

投与中止例は、本剤 25 mg QD 群 16.3% (7/43 例)、50 mg QD 群 7.0% (3/43 例)、25 mg BID 群 2.4% (1/41 例)、100 mg QD 群 4.7% (2/43 例)、100 mg BID 群 9.5% (4/42 例)、プラセボ群 16.3% (7/43 例) に認められ、中止理由は、同意撤回（本剤 25 mg QD 群 2.3% (1/43 例)、50 mg QD 群 2.3% (1/43 例)、25 mg BID 群 2.4% (1/41 例)、100 mg QD 群 2.3% (1/43 例)、100 mg BID 群 4.8% (2/42 例)、プラセボ群 4.7% (2/43 例))、有効性の欠如（本剤 25 mg QD 群 2.3% (1/43 例)、プラセボ群 9.3% (4/43 例))、追跡不能（本剤 25 mg QD 群 7.0% (3/43 例)、100 mg BID 群 2.4% (1/42 例)、プラセボ群 2.3% (1/43 例)) 及び有害事象（本剤 25 mg QD 群 4.7% (2/43 例)、50 mg QD 群 4.7% (2/43 例)、100 mg QD 群 2.3% (1/43 例)、100 mg BID 群 2.4% (1/42 例)) であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 20 例（本剤 25 mg QD 群 3 例、50 mg QD 群 3 例、25 mg BID 群 3 例、100 mg QD 群 4 例、100 mg BID 群 4 例、プラセボ群 3 例）であり、投与中止例は本剤 25 mg QD 群 1 例（同意撤回）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 75 達成率は表 31 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 31 のとおりであった。

表 31 投与 16 週時における PASI 75 達成率 (FAS)

	本剤 25 mg QD 群	本剤 50 mg QD 群	本剤 25 mg BID 群	本剤 100 mg QD 群	本剤 100 mg BID 群	プラセボ群
全体集団	37.2 (16/43)	58.1 (25/43)	51.2 (21/41)	65.1 (28/43)	78.6 (33/42)	9.3 (4/43)
日本人部分集団	33.3(1/3)	100 (3/3)	33.3 (1/3)	100 (4/4)	75.0 (3/4)	33.3 (1/3)

% (例数)

中間事象として、有効性の欠如又は乾癬悪化の有害事象による治験薬の投与中止、及び乾癬を改善し得る禁止薬又は禁止療法の使用開始はノンレスポonderとされ、その他の理由による治験薬の投与中止に対しては観察されたデータが使用された。欠測はノンレスポonderとされた。

有害事象は、本剤 25 mg QD 群 46.5% (20/43 例)、50 mg QD 群 60.5% (26/43 例)、25 mg BID 群 48.8% (20/41 例)、100 mg QD 群 44.2% (19/43 例)、100 mg BID 群 61.9% (26/42 例)、プラセボ群 51.2% (22/43 例) に認められ、主な事象は表 32 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、本剤 50 mg QD 群 2.3% (1/43 例、感染性嚢腫)、100 mg QD 群 4.7% (2/43 例、COVID-19 及び自殺企図各 1 例) 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。

投与中止に至った有害事象は、本剤 25 mg QD 群 4.7% (2/43 例、体重増加及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例)、50 mg QD 群 4.7% (2/43 例、腹痛及び悪心各 1 例)、100 mg QD 群 2.3% (1/43 例、自殺企図)、100 mg BID 群 2.4% (1/42 例、腹部不快感) に認められ、このうち 100 mg QD 群の自殺企図を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

³⁶⁾ 治験薬投与前 2 時間以上及び治験薬投与後 30 分は絶食とされた。

³⁷⁾ 試験期間中、局所保湿剤及びサリチル酸を含むシャンプーを除き、乾癬に影響を及ぼす局所療法、光線療法及び全身療法の併用は禁止された。乾癬以外の治療目的での全身性コルチコステロイドの使用は許容されたが、可能な限り 2 週間以内の短期使用とすることとされた。

³⁸⁾ 施設及びベースライン時の体重 (90 kg 以下/90 kg 超) が層別因子とされた。ただし、日本の施設は無作為化の過程において 1 つの施設として取り扱うこととされた。

副作用は、本剤 25 mg QD 群 11.6% (5/43 例)、50 mg QD 群 9.3% (4/43 例)、25 mg BID 群 14.6% (6/41 例)、100 mg QD 群 2.3% (1/43 例)、100 mg BID 群 11.9% (5/42 例)、プラセボ群 11.6% (5/43 例) に認められた。

表 32 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤 25 mg QD 群 (43 例)	本剤 50 mg QD 群 (43 例)	本剤 25 mg BID 群 (41 例)	本剤 100 mg QD 群 (43 例)	本剤 100 mg BID 群 (42 例)	プラセボ群 (43 例)
COVID-19	5 (11.6)	3 (7.0)	8 (19.5)	3 (7.0)	4 (9.5)	5 (11.6)
鼻咽頭炎	1 (2.3)	8 (18.6)	3 (7.3)	1 (2.3)	2 (4.8)	2 (4.7)
上気道感染	3 (7.0)	0	0	0	2 (4.8)	1 (2.3)
下痢	2 (4.7)	4 (9.3)	2 (4.9)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.3)
頭痛	0	1 (2.3)	1 (2.4)	3 (7.0)	1 (2.4)	1 (2.3)
咳嗽	1 (2.3)	1 (2.3)	0	3 (7.0)	1 (2.4)	0

例数 (%)

MedDRA Ver. 27.0

日本人部分集団における有害事象は、本剤 25 mg QD 群 1/3 例（COVID-19/発熱）、50 mg QD 群 3/3 例（上咽頭炎、歯肉炎/咽頭炎及び咳嗽各 1 例）、25 mg BID 群 1/3 例（上咽頭炎/下痢）、100 mg QD 群 1/4 例（末梢性浮腫）、100 mg BID 群 3/4 例（COVID-19/咳嗽、COVID-19/乾癬及び乾癬各 1 例）、プラセボ群 2/3 例（末梢性浮腫/乾癬/高血圧及び肝障害各 1 例）に認められた。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、本剤 25 mg BID 群 1/3 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第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3 : PSO3001 試験（2023 年 10 月～継続中（2023 年 12 月データカットオフ³⁹⁾））

中等症から重症の局面型皮疹を有する 12 歳以上の乾癬患者（表 33）（目標症例数 600 例⁴⁰⁾（本剤群 400 例、プラセボ群 200 例）、うち、12 歳以上 18 歳未満の患者約 60 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、米国等の 15 の国又は地域で実施された。

表 33 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

1. 18 歳以上又は 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上
2. 治験薬の初回投与 26 週間以上前に局面型皮疹を有する乾癬と診断されていること
3. 乾癬病変が BSA の 10%以上
4. PASI 12 以上
5. IGA 3 以上
6. 乾癬に対する光線療法又は全身療法の対象となり得る

<主な除外基準>

1. 局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬（GPP、EP、滴状乾癬）又は薬剤誘発性乾癬を有する患者

本試験は、プラセボ対照期（16 週間）、実薬投与期（8 週間）、ランダム化治療中止期（28 週間）及び継続投与期（104 週間）から構成された。

³⁹⁾ 全例が投与 52 週に到達した時点

⁴⁰⁾ 他剤の乾癬患者を対象にした臨床試験成績及び本剤の第Ⅱ相試験の成績に基づき、投与 16 週時における PASI90 達成率及び IGA (0/1) 達成率を本剤群でそれぞれ 59%及び 64%、プラセボ群でそれぞれ 5%及び 8%と仮定したとき、両側有意水準 5%の下、各評価項目に対する検出力はいずれも 99%超と計算された。

18 歳以上の患者に対する用法・用量は、投与 16 週までのプラセボ対照期では、本剤 200 mg QD 又はプラセボ QD を経口投与することとされた。実薬投与期以降の期間では、プラセボ対照期でプラセボ群に割り付けられた患者は、本剤 200 mg QD を経口投与することとされ、本剤群に割り付けられた患者は、投与 24 週まで本剤投与を継続し、投与 24 週時に PASI 75 及び IGA スコア (0/1) のいずれも達成しなかった患者は、以降の期間、本剤投与を継続することとされ、投与 24 週時に PASI 75 又は IGA (0/1) を達成した患者は、1 : 1 で再無作為化され、本剤 200 mg QD 又はプラセボ QD を経口投与することとされた。当該無作為化によりプラセボ群に割り付けられた患者は、投与 24 週時の PASI 改善率から 50%以上低下した時点又は投与 52 週時点のいずれか早い時点から、本剤 200 mg QD を経口投与することとされた⁴¹⁾。

12 歳以上 18 歳未満の患者に対する用法・用量は、投与 16 週までのプラセボ対照期では、本剤 200 mg QD 又はプラセボ QD を、以降の期間は本剤 200 mg QD を経口投与することとされた⁴¹⁾。

なお、いずれも起床時に空腹の状態³⁶⁾で経口投与することとされた。

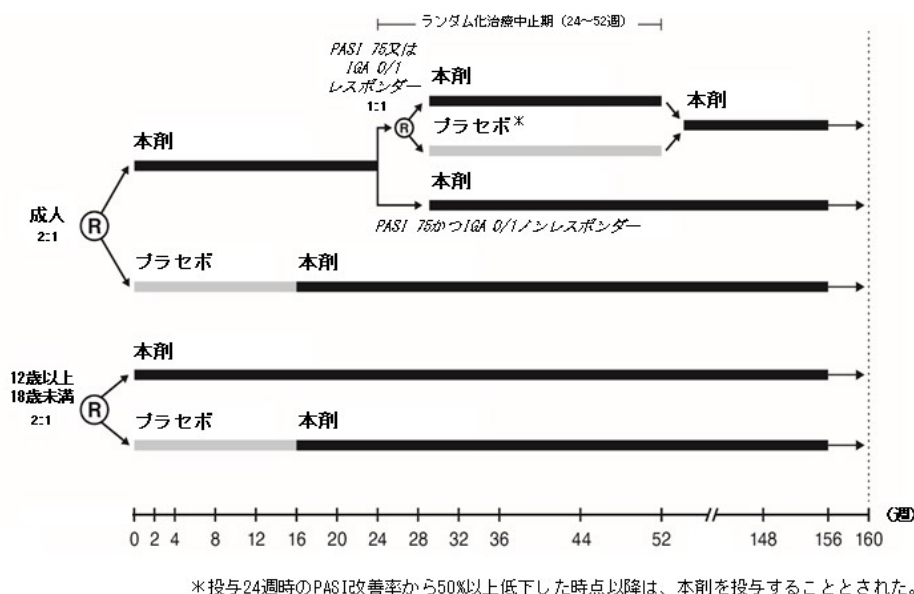


図 3 試験デザイン (PSO3001 試験)

無作為化された 684 例⁴²⁾ (本剤群 456 例、プラセボ群 228 例) の全例に治験薬が 1 回以上投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS が有効性解析対象集団とされた。

プラセボ対照期 (投与 16 週) における投与中止例は、本剤群 4.2% (19/456 例)、プラセボ群 6.1% (14/228 例) に認められ、主な中止理由は、同意撤回 (本剤群 1.8% (8/456 例)、プラセボ群 1.3% (3/228 例))、有害事象 (本剤群 1.1% (5/456 例)、プラセボ群 0.4% (1/228 例))、有効性の欠如 (本剤群 0.2% (1/456 例)、プラセボ群 3.5% (8/228 例)) であった。実薬投与期及びランダム化治療中止期 (投

⁴¹⁾ 投与 52 週までは、局所保湿剤及びサリチル酸を含むシャンプーを除き、その他の乾癬に影響を及ぼす局所療法の使用は禁止された。投与 52 週以降は極めて強力な局所コルチコステロイド薬及び局所 JAK 阻害薬以外の局所療法の使用は許容された。試験期間を通じ、光線療法及び全身療法の使用は禁止された。乾癬以外の治療目的での全身性コルチコステロイドの使用は許容されたが、可能な限り 2 週間以内の短期使用とすることとされた。乾癬に対するレスキュー治療は禁止された。

⁴²⁾ 年齢 (18 歳未満/18 歳以上) ごとに無作為化され、18 歳以上の患者に対してはベースライン時の体重 (90 kg 以下/90 kg 超) 及び地理的地域 (北米及び南米/欧州/アジア太平洋地域) が層別因子とされ、18 歳未満の患者に対しては地理的地域 (北米及び南米/欧州/アジア太平洋地域) が層別因子とされた。

与 16 週～52 週）における試験中止例は、本剤群 6.6% (30/456 例)、プラセボ/本剤群 6.6% (14/213 例) に認められ、主な中止理由は、同意撤回（本剤群 1.1% (5/456 例)、プラセボ/本剤群 0.9% (2/213 例)）、有害事象（本剤群 1.8% (8/456 例)、プラセボ/本剤群 1.9% (4/213 例)）、有効性の欠如（本剤群 2.9% (13/456 例)、プラセボ/本剤群 3.3% (7/213 例)）であった。継続投与期（投与 52 週以降）における試験中止例は、本剤群 0.9% (4/456 例)、プラセボ/本剤群 1.9% (2/213 例) に認められ、中止理由は、医師の判断（本剤群 0.4% (2/456 例)）、死亡（本剤群 0.2% (1/456 例)）、有効性の欠如（本剤群 0.2% (1/456 例)、プラセボ/本剤群 0.5% (1/213 例)）、有害事象（プラセボ/本剤群 0.5% (1/213 例)）であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 7 例（本剤群 2 例、プラセボ群 5 例）であり、投与中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目は、投与 16 週時における PASI 90 達成率及び IGA (0/1) 達成率とされ、両主要評価項目においてプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた場合に試験は成功とされた。結果は表 34 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いずれも統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 34 のとおりであった。

表 34 投与 16 週時における主要評価項目の結果 (FAS)

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (456 例)	プラセボ群 (228 例)	本剤群 (2 例)	プラセボ群 (5 例)
PASI 90 達成率	49.6 (226)	4.4 (10)	50.0 (1)	20.0 (1)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{b)}	45.1 [39.5, 50.4] <0.001		30.0 —	
IGA (0/1) 達成率	64.7 (295)	8.3 (19)	100 (2)	0
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{b)}	56.4 [50.4, 61.7] <0.001		100 —	

% (例数)

中間事象として、有効性の欠如又は乾癬悪化の有害事象による治験薬の投与中止、及び乾癬を改善し得る禁止薬又は禁止療法の使用開始はノンレスポnderとされ、その他の理由による治験薬の投与中止に対しては観察されたデータが使用された。欠測はノンレスポnderとされた。

a) 全体集団について、年齢 (18 歳未満/18 歳以上)、ベースライン時の体重 (90 kg 以下/90 kg 超) 及び地理的地域 (北米及び南米/欧州/アジア太平洋地域) を層別因子とし、Mantel-Haenszel の重みを用いた Miettinen-Nurminen 法

b) 年齢 (18 歳未満/18 歳以上)、ベースライン時の体重 (90 kg 以下/90 kg 超) 及び地理的地域 (北米及び南米/欧州/アジア太平洋地域) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

プラセボ対照期（投与 16 週まで）の有害事象は本剤群 49.6% (226/456 例)、プラセボ群 49.1% (112/228 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、本剤群 1.3% (6/456 例、結腸腺癌、前立腺癌、膵炎、細菌性胃腸炎、関節痛及びくも膜下出血各 1 例)、プラセボ群 2.6% (6/228 例、急性胆嚢炎、脳振盪、頭蓋顔面骨折、骨盤骨折、乾癬及び高血圧切迫症各 1 例) に認められ、このうちプラセボ群の急性胆嚢炎を除き、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 1.3% (6/456 例、結腸腺癌、前立腺癌、高トリグリセリド血症、くも膜下出血、勃起不全及び乾癬各 1 例)、プラセボ群 0.4% (1/228 例、血中ブドウ糖増加) に認められ、このうち本剤群の 2 例 (高トリグリセリド血症及び乾癬各 1 例) は治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤群 15.4% (70/456 例)、プラセボ群 11.8% (27/333 例) に認められた。

表 35 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象 (プラセボ対照期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (456 例)	プラセボ群 (228 例)
上咽頭炎	31 (6.8)	15 (6.6)
上気道感染	30 (6.6)	16 (7.0)
頭痛	19 (4.2)	2 (0.9)
尿中蛋白陽性	9 (2.0)	4 (1.8)
乾癬	3 (0.7)	6 (2.6)

例数 (%)

MedDRA Ver. 27.0

日本人部分集団におけるプラセボ対照期 (投与 16 週まで) の有害事象は本剤群 50.0% (1/2 例、齲齒/上咽頭炎)、プラセボ群 80.0% (4/5 例、上咽頭炎、喘息、血中トリグリセリド増加/上咽頭炎及び頭蓋顔面骨折/乾癬/創傷各 1 例) に認められた。

死亡、投与中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 20.0% (1/5 例、頭蓋顔面骨折) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

全投与期間の有害事象⁴³⁾は、本剤群 69.7% (318/456 例)、プラセボ/本剤群 63.8% (136/213 例) に認められ、主な事象は表 36 のとおりであった。

死亡は、本剤群 1 例 (胃腸出血)、プラセボ/本剤群に 1 例 (肺扁平上皮癌) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 4.2% (19/456 例、膵炎、前立腺癌、結腸腺癌、くも膜下出血、失神、失神/関節痛、細菌性胃腸炎、背部痛、末梢循環不良、静脈瘤、痔瘻、急性壊死性胆嚢、B 細胞性小リンパ球性リンパ腫、鎖骨骨折、関節炎、心房細動/大動脈瘤、胃腸出血、心筋炎及び高血圧各 1 例)、プラセボ/本剤群 2.3% (5/213 例、片頭痛発作重積、肺扁平上皮癌、憩室炎、腰椎骨折及び乾癬各 1 例) に認められ、このうち本剤群の 2 例 (急性胆嚢炎及び失神各 1 例)、プラセボ/本剤群の 1 例 (憩室炎) は治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 2.4% (11/456 例、乾癬 2 例、高トリグリセリド血症、前立腺癌、勃起不全、結腸腺癌、くも膜下出血、B 細胞性小リンパ球性リンパ腫、異常体重減少、上咽頭炎及び乾癬性関節症各 1 例)、プラセボ/本剤群 2.3% (5/213 例、憩室炎、膿痂疹、気管支炎、乾癬及び肺扁平上皮癌各 1 例) に認められ、このうち本剤群の 3 例 (乾癬、高トリグリセリド血症及び異常体重減少各 1 例) 及びプラセボ/本剤群の 2 例 (憩室炎及び膿痂疹各 1 例) は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤群 22.6% (103/456 例)、プラセボ/本剤群 16.9% (36/213 例) に認められた。

⁴³⁾ 本剤群では、ランダム化治療中止期のプラセボ投与下に発現した事象は集計対象外とされ、プラセボ/本剤群では、実薬投与期以降 (投与 16 週以降) に発現した事象が集計対象とされた。

表 36 いずれかの群で2%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	本剤群 ^{a)} (213 例)	プラセボ/ 本剤群 ^{b)} (456 例)	事象名	本剤群 ^{a)} (213 例)	プラセボ/ 本剤群 ^{b)} (456 例)
上咽頭炎	65 (14.3)	25 (11.7)	尿路感染	12 (2.6)	7 (3.3)
上気道感染	55 (12.1)	25 (11.7)	咽頭炎	11 (2.4)	1 (0.5)
頭痛	27 (5.9)	4 (1.9)	血中ブドウ糖増加	11 (2.4)	1 (0.5)
尿中蛋白陽性	18 (3.9)	3 (1.4)	血中 CPK 増加	10 (2.2)	6 (2.8)
高血圧	17 (3.7)	4 (1.9)	悪心	10 (2.2)	1 (0.5)
関節痛	16 (3.5)	7 (3.3)	ALT 増加	9 (2.0)	3 (1.4)
咳嗽	15 (3.3)	1 (0.5)	高尿酸血症	8 (1.8)	5 (2.3)
COVID-19	13 (2.9)	2 (0.9)	インフルエンザ	5 (1.1)	6 (2.8)
高トリグリセリド血症	13 (2.9)	8 (3.8)	例数 (%)	MedDRA Ver. 27.0	

a) ランダム化治療中止期のプラセボ投与時に発現した事象は集計対象外とされた。

b) 実薬投与期以降（投与 16 週以降）に発現した事象が集計対象とされた。

日本人部分集団における全投与期間の有害事象は、本剤群 100%（2/2 例、上咽頭炎/齦歯及び上顎炎/歯牙破折各 1 例）、プラセボ/本剤群 100%（5/5 例、接触皮膚炎/春季カタル、上咽頭炎、節足動物咬傷/ほてり/上咽頭炎/不快気分、肝機能検査異常/上咽頭炎及び細菌性結膜炎/ウイルス性咽頭炎/皮膚乾燥各 1 例）に認められた。

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

7.2.2 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.4-1、5.3.5.1.4-2 : PSO3002 試験（2024 年 1 月～継続中（2024 年 1 月データカットオフ³⁹⁾））

中等症から重症の局面型皮疹を有する成人乾癬患者（表 37）（目標症例数 750 例⁴⁴⁾（本剤群 300 例、プラセボ群 150 例、デュークラバシチニブ群 300 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 13 の国又は地域で実施された。

表 37 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

1. 18 歳以上
2. 治験薬の初回投与 26 週間以上前に局面型皮疹を有する乾癬と診断されている
3. 乾癬病変が BSA の 10%以上
4. PASI 12 以上
5. IGA 3 以上
6. 乾癬に対する光線療法又は全身療法の対象となり得る

<主な除外基準>

1. 局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬（GPP、EP、滴状乾癬）又は薬剤誘発性乾癬を有する患者
2. デュークラバシチニブによる治療歴を有する

本試験は、プラセボ対照期（16 週間）、実薬投与期（8 週間）及び継続投与期（132 週間）から構成された。

用法・用量は、投与 16 週までのプラセボ対照期では、本剤 200 mg QD、プラセボ QD 又はデュークラバシチニブ 6 mg QD を経口投与することとされた。実薬投与期以降の期間では、プラセボ対照期で本剤

⁴⁴⁾ 他剤の乾癬患者を対象にした臨床試験成績、本剤の第Ⅱ相試験の成績及びデュークラバシチニブの尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験成績に基づき、投与 16 週時における PASI 90 達成率及び IGA（0/1）達成率を本剤群でそれぞれ 59%及び 64%、プラセボ群でそれぞれ 5%及び 8%と仮定したとき、両側有意水準 5%の下、本剤群とプラセボ群の対比較において各評価項目に対する検出力はいずれも 99%超と計算された。また、デュークラバシチニブ群の投与 16 週時における IGA（0/1）達成率を 51%と仮定したとき、本剤群とデュークラバシチニブ群の対比較において投与 16 週時における IGA（0/1）達成率に対する検出力は約 90%超と計算された。

群に割り付けられた患者は本剤投与を継続することとされ、プラセボ群に割り付けられた患者は投与 16 週以降本剤 200 mg QD を経口投与することとされ、デュークラバシチニブ群に割り付けられた患者は投与 24 週まではデュークラバシチニブを継続投与し、投与 24 週以降は本剤 200 mg QD を経口投与することとされた⁴¹⁾。なお、いずれも起床時に空腹の状態³⁶⁾で経口投与することとされた。

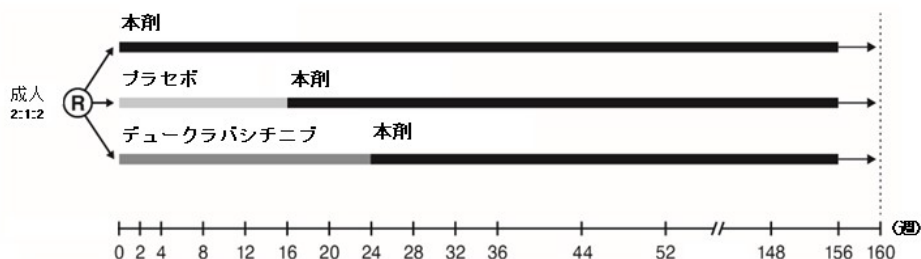


図 4 試験デザイン (PSO3002 試験)

無作為化された 774 例⁴⁵⁾ (本剤群 311 例、プラセボ群 156 例、デュークラバシチニブ群 307 例) が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。このうち、治験薬を 1 回以上投与された 772 例 (本剤群 310 例、プラセボ群 155 例、デュークラバシチニブ群 307 例) が安全性解析対象集団とされた。

プラセボ対照期 (投与 16 週まで) における投与中止例は、本剤群 4.5% (14/311 例)、プラセボ群 9.6% (15/156 例)、デュークラバシチニブ群 6.8% (21/307 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (本剤群 1.6% (5/311 例)、プラセボ群 5.8% (9/156 例)、デュークラバシチニブ群 2.6% (8/307 例))、同意撤回 (本剤群 1.6% (5/311 例)、プラセボ群 0.6% (1/156 例)、デュークラバシチニブ群 1.3% (4/307 例)) であった。実薬対照期及び継続投与期 (投与 16 週以降) における投与中止例は、本剤継続群 7.7% (24/311 例)、プラセボ/本剤群 7.7% (12/156 例)、デュークラバシチニブ/本剤群 7.2% (22/307 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (本剤継続群 1.9% (6/311 例)、プラセボ/本剤群 1.9% (3/156 例)、デュークラバシチニブ/本剤群 2.0% (6/307 例))、同意撤回 (本剤継続群 3.5% (11/311 例)、プラセボ/本剤群 2.6% (4/156 例)、デュークラバシチニブ/本剤群 2.0% (6/307 例)) であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 59 例 (本剤群 23 例、プラセボ群 11 例、デュークラバシチニブ群 25 例) であり、全例が安全性解析対象集団に含まれた。プラセボ対照期 (投与 16 週まで) における投与中止例は、本剤群 4.3% (1/23 例、有害事象)、デュークラバシチニブ群 4.0% (1/25 例、有効性の欠如)、実薬対照期及び継続投与期 (投与 16 週以降) における投与中止例は、プラセボ/本剤群 9.1% (1/11 例、有害事象) であった。

有効性の主要評価項目は、投与 16 週時における PASI 90 達成率及び IGA (0/1) 達成率とされ、両主要評価項目においてプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた場合に試験は成功とされた。結果は表 38 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いずれも統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、日本人部分集団の成績は表 38 のとおりであった。

⁴⁵⁾ ベースライン時の体重 (90 kg 以下/90 kg 超) 及び地理的地域 (北米及び南米/欧州/アジア太平洋地域) が層別因子とされた。

表 38 投与 16 週時における主要評価項目の結果 (FAS)

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤群 (311 例)	プラセボ群 (156 例)	デュークラバシチ ニブ群 (307 例)	本剤群 (23 例)	プラセボ群 (11 例)	デュークラバシチ ニブ群 (25 例)
PASI 90 達成率	55.0 (171)	3.8 (6)	29.6 (91)	47.8 (11)	0 (0)	68.0 (17)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{b)}	51.2 [44.5, 57.3] <0.001			47.8 [17.9, 67.3] —		
IGA (0/1) 達成率	68.5 (213)			69.6 (16)	18.2 (2)	84.0 (21)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{b)}	57.6 [49.9, 64.2] <0.001			51.4 [15.3, 73.9] —		

% (例数)

中間事象として、有効性の欠如又は乾癬悪化の有害事象による治験薬の投与中止、及び乾癬を改善し得る禁止薬又は禁止療法の使用開始はノンレスポnderとされ、その他の理由による治験薬の投与中止に対しては観察されたデータが使用された。欠測はノンレスポnderとされた。

a) 全体集団については、ベースライン時の体重 (90 kg 以下/90 kg 超) 及び地理的地域 (北米及び南米/欧州/アジア太平洋地域) を層別因子とし、Mantel-Haenszel の重みを用いた Miettinen-Nurminen 法。日本人部分集団については、Miettinen-Nurminen 法。

b) ベースライン時の体重 (90 kg 以下/90 kg 超) 及び地理的地域 (北米及び南米/欧州/アジア太平洋地域) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

プラセボ対照期 (投与 16 週まで) の有害事象は本剤群 47.1% (146/310 例)、プラセボ群 60.0% (93/155 例)、デュークラバシチニブ群 56.4% (173/307 例) に認められ、主な事象は表 39 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、本剤群 1.6% (5/310 例、胆管拡張、高トランスアミナーゼ血症、四肢損傷、肺癌/肺塞栓症/急性心筋梗塞及び糖尿病性足病変各 1 例)、プラセボ群 2.6% (4/155 例、腱断裂、浸潤性乳管癌、頸部痛及び細菌性関節炎/表在性静脈炎各 1 例)、デュークラバシチニブ群 2.3% (7/307 例、全身性炎症反応症候群、冠動脈バイパス/創離開/創傷感染、ウイルス感染、潰瘍性大腸炎、カンピロバクター大腸炎、一過性全健忘及び口腔内扁平上皮癌各 1 例) に認められ、このうちプラセボ群の 1 例 (細菌性関節炎) を除き、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 2.3% (7/310 例、便秘、悪心、乾癬性紅皮症、蕁麻疹、高カリウム血症、肝転移及び不安各 1 例)、プラセボ群 6.5% (10/155 例、乾癬 5 例、発疹、浸潤性乳管癌、細菌性関節炎、ALT 増加/AST 増加/γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び頭痛各 1 例)、デュークラバシチニブ群 3.3% (10/307 例、悪心/腹痛、上腹部痛、乾癬、口腔内扁平上皮癌、不安、疲労、非心臓性胸痛、全身性炎症反応症候群、創傷感染及び ALT 増加各 1 例) に認められ、このうち本剤の 2 例 (蕁麻疹及び不安各 1 例)、プラセボ群の 4 例 (発疹、細菌性関節炎、ALT 増加/AST 増加/γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び頭痛各 1 例) 及びデュークラバシチニブ群の 3 例 (悪心/腹痛、疲労及び上腹部痛各 1 例) は治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤群 10.3% (32/310 例)、プラセボ群 10.3% (16/155 例)、デュークラバシチニブ群 13.4% (41/307 例) に認められた。

表 39 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象（プラセボ対照期、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (310 例)	プラセボ群 (155 例)	デュークラバシチニブ群 (307 例)
上咽頭炎	18 (5.8)	7 (4.5)	25 (8.1)
頭痛	17 (5.5)	9 (5.8)	10 (3.3)
上気道感染	15 (4.8)	5 (3.2)	13 (4.2)
関節痛	8 (2.6)	1 (0.6)	4 (1.3)
下痢	7 (2.3)	3 (1.9)	4 (1.3)
COVID-19	3 (1.0)	3 (1.9)	9 (2.9)
乾癬	3 (1.0)	9 (5.8)	2 (0.7)
発熱	3 (1.0)	1 (0.6)	6 (2.0)
咽頭炎	2 (0.6)	4 (2.6)	3 (1.0)
尿路感染	2 (0.6)	7 (4.5)	4 (1.3)
口腔ヘルペス	1 (0.3)	3 (1.9)	6 (2.0)
ざ瘡	1 (0.3)	0	17 (5.5)
ウイルス性胃腸炎	0	5 (3.2)	2 (0.7)

例数 (%)

MedDRA Ver. 27.0

日本人部分集団におけるプラセボ対照期（投与 16 週まで）の有害事象は、本剤群 52.2%（12/23 例）、プラセボ群 45.5%（5/11 例）、デュークラバシチニブ群 76.0%（19/25 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は表 40 のとおりであった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 4.3%（1/23 例、乾癬性紅皮症）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 8.7%（2/23 例）に認められた。

表 40 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（日本人部分集団、プラセボ対照期、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (23 例)	プラセボ群 (11 例)	デュークラバシチニブ群 (25 例)
COVID-19	1 (4.3)	1 (9.1)	2 (8.0)
上咽頭炎	1 (4.3)	1 (9.1)	5 (20.0)
乾癬	0	2 (18.2)	0
発熱	0	0	4 (16.0)

例数 (%)

MedDRA Ver. 27.0

全投与期間の有害事象⁴⁶⁾は、本剤継続群 77.4%（240/310 例）、プラセボ/本剤群 65.2%（92/141 例）、デュークラバシチニブ/本剤群 58.3%（165/283 例）に認められ、主な事象は表 41 のとおりであった。

死亡は、本剤継続群 0.3%（1/311 例、肺炎）、プラセボ/本剤群 0.7%（1/141 例、突然心臓死）に認められ、このうち本剤継続群の肺炎は治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、本剤継続群 6.1%（19/310 例、脛骨骨折及び肺炎各 2 例、一過性脳虚血発作、高トランスアミナーゼ血症、憩室炎、変形性関節症/人工関節周囲骨折/処置後合併/医療機器関連感染、ヘモフィルス性肺炎、上肢骨折、靱帯断裂、半月板損傷、四肢損傷、穿孔性胃潰瘍、胆管拡張、頸髄神経根障害、膵癌/肺塞栓症/急性心筋梗塞、椎間板突出及び糖尿病性足病変各 1 例）、プラセボ/本剤群 4.3%（6/141 例、不安定狭心症、腎結石症、ガス中毒、不処置による疼痛、各種物質毒性及び椎間板突出各 1 例）、デュークラバシチニブ/本剤群 3.5%（10/283 例、憩室炎 2 例、肺炎、原発性アルドステロン症、前立腺癌/骨転移、椎間板突出、髄膜腫、腹部ヘルニア、E 型肝炎及び胸痛各 1 例）に認められ、このうち

⁴⁶⁾ プラセボ/本剤群では、実薬投与期以降（投与 16 週以降）に発現した事象が集計対象とされ、デュークラバシチニブ/本剤群では、継続投与期以降（投与 24 週以降）に発現した事象が集計対象とされた。

本剤継続群の2例（肺炎及びヘモフィルス性肺炎各1例）、デュークラバシチニブ/本剤群の1例（肺炎）は治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤継続群 3.5%（11/311 例、便秘、穿孔性胃潰瘍、悪心、肺炎、皮下組織膿瘍、肝転移、皮膚有棘細胞癌、乾癬性紅皮症、蕁麻疹、高カリウム血症及び不安各1例）、プラセボ/本剤群 1.4%（2/141 例、肺炎及び各種物質毒性各1例）、デュークラバシチニブ/本剤群 1.4%（4/283 例、便通不規則、E 型肝炎、髄膜腫及び前立腺癌/骨転移）に認められ、このうち本剤継続群の2例（蕁麻疹及び不安各1例）、プラセボ/本剤群の1例（肺炎）及びデュークラバシチニブ/本剤群の1例（便通不規則）は治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤継続群 14.8%（46/310 例）、プラセボ/本剤群 14.2%（20/141 例）、デュークラバシチニブ/本剤群 10.6%（30/283 例）に認められた。

表 41 いずれかの群で2%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	本剤継続群 (310 例)	プラセボ/本剤群 ^{a)} (141 例)	デュークラバシチ ニブ/本剤群 ^{b)} (283 例)
上咽頭炎	50 (16.1)	16 (11.3)	40 (14.1)
上気道感染	40 (12.9)	19 (13.5)	16 (5.7)
頭痛	25 (8.1)	3 (2.1)	9 (3.2)
関節痛	14 (4.5)	3 (2.1)	6 (2.1)
高血圧	13 (4.2)	4 (2.8)	5 (1.8)
咳嗽	13 (4.2)	0	4 (1.4)
下痢	11 (3.5)	0	7 (2.5)
インフルエンザ	8 (2.6)	8 (5.7)	3 (1.1)
COVID-19	8 (2.6)	3 (2.1)	3 (1.1)
ALT 増加	8 (2.6)	3 (2.1)	0
AST 増加	8 (2.6)	0	1 (0.4)
気管支炎	7 (2.3)	2 (1.4)	7 (2.5)
胃腸炎	7 (2.3)	2 (1.4)	4 (1.4)
尿路感染	7 (2.3)	2 (1.4)	3 (1.1)
背部痛	7 (2.3)	3 (2.1)	4 (1.4)
副鼻腔炎	4 (1.3)	3 (2.1)	5 (1.8)
口腔ヘルペス	3 (1.0)	4 (2.8)	2 (0.7)
不安	1 (0.3)	3 (2.1)	1 (0.4)
湿疹	0	3 (2.1)	5 (1.8)

例数 (%)

MedDRA Ver. 27.0

a) 実薬投与期以降（投与 16 週以降）に発現した事象が集計対象とされた。

b) 継続投与期以降（投与 24 週以降）に発現した事象が集計対象とされた。

日本人部分集団における全投与期間の有害事象は、本剤継続群 95.7%（22/23 例）、プラセボ/本剤群 81.8%（9/11 例）、デュークラバシチニブ/本剤群 62.5%（15/24 例）に認められ、いずれかの群で2例以上認められた事象は表 42 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、本剤継続群 4.3%（1/23 例、ヘモフィルス性肺炎）、デュークラバシチニブ/本剤群 4.2%（1/24 例、椎間板突出）に認められ、このうち本剤継続群の1例（ヘモフィルス性肺炎）は治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤継続群 4.3%（1/23 例、乾癬性紅皮症）、プラセボ/本剤群 9.1%（1/11 例、肺炎）に認められ、このうちプラセボ/本剤群の肺炎は治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤継続群 17.4%（4/23 例）、プラセボ/本剤群 36.4%（4/11 例）、デュークラバシチニブ/本剤群 4.2%（1/24 例）に認められた。

表 42 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（日本人部分集団、全投与期間、安全性解析対象集団）

事象名	本剤継続群 (11 例)	プラセボ/本剤群 ^{a)} (23 例)	デュークラバシチ ニブ/本剤群 ^{b)} (24 例)
上咽頭炎	3 (27.3)	7 (30.4)	5 (20.8)
皮膚乳頭腫	1 (9.1)	4 (17.4)	1 (4.2)
頭痛	1 (9.1)	2 (8.7)	0
筋肉痛	0	2 (8.7)	1 (4.2)
爪の皮膚糸状菌症	0	2 (8.7)	0
歯周炎	0	2 (8.7)	0
皮膚囊腫	0	2 (8.7)	0
腹痛	0	2 (8.7)	0
便秘	0	2 (8.7)	0
下痢	0	2 (8.7)	0
湿疹	2 (18.2)	0	2 (8.3)
肺炎	2 (18.2)	0	0
そう痒症	0	0	2 (8.3)
椎間板突出	0	0	2 (8.3)

例数 (%)

MedDRA Ver. 27.0

a) 実薬投与期以降（投与 16 週以降）に発現した事象が集計対象とされた。

b) 継続投与期以降（投与 24 週以降）に発現した事象が集計対象とされた。

7.2.3 GPP 患者及び EP 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1-1、5.3.5.2.1-2：PSO3005 試験（2024 年 2 月～継続中（20 年 月データカットオフ³⁹⁾））

12 歳以上の GPP 患者又は EP 患者（表 43）（目標症例数 16 例（GPP 患者 8 例、EP 患者 8 例））を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が日本国内で実施された。

表 43 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- 18 歳以上又は 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上
- 乾癬に対する光線療法又は全身療法の対象となり得る
- GPP 患者については、以下の基準を満たす。
 - 日本皮膚科学会による GPP 診断基準（日皮会誌 2015; 125: 2211-57）に基づき診断されている
 - JDA 重症度指標スコアが 14 未満
- EP 患者については、以下の基準を満たす。
 - 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る
 - BSA の 80%以上の病変を有する

<主な除外基準>

- EP 以外の紅皮症（リンパ腫又は薬疹による紅皮症等）と診断されている

本試験は、主要投与期（52 週間）及び継続投与期（最長 104 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤 200 mg QD を起床時に空腹の状態³⁶⁾で経口投与することとされた⁴⁷⁾。

組み入れられた 19 例（GPP 患者 9 例、EP 患者 10 例）の全例に治験薬が 1 回以上投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS が有効性解析対象集団とされた。

⁴⁷⁾ 投与 52 週までは、局所保湿剤及びサリチル酸を含むシャンプーの使用は許容されたが、その他の乾癬に影響を及ぼす局所療法、光線療法及び全身療法の併用は禁止された。乾癬以外の適応での全身性コルチコステロイドの使用は許容されたが、可能な限り 2 週間以内の短期使用とすることとされた。投与 52 週以降は GPP 又は EP に対する局所療法の使用は許容された。レチノイドを治験薬投与開始 2 週間以上前から一定用量で投与されている場合は、投与 52 週までは用量変更を避けることとされたが、減量は可能とされた。投与 52 週以降、レチノイドに関する制限は設定されなかった。MTX（20 mg/週未満）及びシクロスポリン（5 mg/kg/日以下）を治験薬投与開始 2 週間以上前から一定用量で投与されている場合は、投与 16 週まで同一用量で投与を継続することとされた。シクロスポリンは投与 16 週以降漸減し、投与 32 週までに中止することとされた。また、MTX は投与 16 週以降漸減し、投与 32 週までに中止を試みることとされたが、中止できない場合は最小用量での投与を継続することとされた。なお、MTX とシクロスポリンの併用は許容されなかった。乾癬以外の適応での全身性コルチコステロイドの使用は代替治療がない場合は許容されたが、可能な限り 2 週間以内の短期使用とすることとされた。

投与中止例は、26.3%（5/19 例、いずれも有害事象）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 CGI⁴⁸⁾による評価が軽度改善以上の患者の割合は、GPP 患者で 88.9%（8/9 例）、EP 患者で 100%（10/10 例）であった⁴⁹⁾。

有害事象は、GPP 患者 77.8%（7/9 例）、EP 患者 90.0%（9/10 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、GPP 患者で 33.3%（3/9 例、後天性血友病、白内障及び汎発性膿疱性乾癬各 1 例）、EP 患者で 20.0%（2/10 例、そう痒症及び乾癬性紅皮症各 1 例）に認められ、このうち EP 患者のそう痒症を除き、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、GPP 患者で 22.2%（2/9 例、汎発性膿疱性乾癬及び後天性血友病各 1 例）、EP 患者で 30.0%（3/10 例、乾癬性紅皮症、そう痒症及び発熱各 1 例）に認められ、このうち EP 患者のそう痒症及び発熱各 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、GPP 患者 11.1%（1/9 例）、EP 患者 30.0%（3/10 例）に認められた。

表 44 GPP 患者又は EP 患者のいずれかで 2 例以上認められた有害事象（主要投与期、安全性解析対象集団）

事象名	GPP 患者 (9 例)	EP 患者 (10 例)
上咽頭炎	3 (33.3)	3 (30.0)
そう痒症	2 (22.2)	1 (10.0)
上気道感染	2 (22.2)	0
COVID-19	1 (11.1)	2 (20.0)
インフルエンザ	1 (11.1)	2 (20.0)
うつ病	0	2 (20.0)

%（例数）

MedDRA Ver. 27.0

⁴⁸⁾ GPP 患者の評価では、JDA 重症度指標に基づく CGI スコアが用いられた。

⁴⁹⁾ 中間事象として治験薬の投与中止に対して観察されたデータが使用された。欠測はノンレスポnderとされた。

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、尋常性乾癬の病態及び診断は国内外で同様であり（Front Genet 2019; 10: 395、J Dermatol 2018; 45: 264-72 等）、国内では乾癬治療を包括する診療ガイドラインは存在しないが、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こと（J Am Acad Dermatol 2019; 80: 1029-72、J Visual Dermatol 2017; 16: 850-1 等）、日本人と外国人で本剤の薬物動態に明らかな違いは認められていないこと（6.R.1 項参照）等を踏まえ、局面型皮疹を有する日本人乾癬患者を含む国際共同試験成績を中心に検討できる旨を説明している。

また、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PSO3001 試験）は、成人及び 12 歳以上で体重 40 kg 以上の小児患者（青少年患者）を対象に実施されている。小児患者では、成人患者と比較し鱗屑が少ないことが多く、顔面及び屈曲領域の病変が多いが、臨床徴候及び組織学的所見は成人患者と類似しており、小児患者の治療は概ね成人と同様であること（J Am Acad Dermatol 2020; 82: 161-201、J Dermatol 2024; 51: 185-95）、成人患者と青少年患者で本剤の薬物動態に明らかな違いは認められていないこと（6.2.3.1 項及び 6.3 項参照）等を踏まえ、成人患者及び青少年患者を 1 つの集団として本剤の有効性を評価でき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。

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした PSO3001 試験及び PSO3002 試験では、主要評価項目とされた投与 16 週時における PASI 90 達成率及び IGA（0/1）達成率のいずれにおいても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、プラセボに対する本剤の優越性が検証され（表 34 及び表 38）、その他の主な有効性評価項目についても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた（表 45 及び表 46）。日本人部分集団の例数は限られているものの、プラセボ群と本剤群との比較において、全体集団と日本人部分集団の有効性に顕著な差異は認められなかった（表 45 及び表 46）。また、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 47 及び表 48）。なお、PSO3002 試験において副次的に実施された本剤群とデュークラバシチニブ群との各有効性評価項目の比較において、本剤群はデュークラバシチニブ群を上回る改善傾向が認められた（表 38）。

表 45 投与 16 週時における主な有効性評価項目の成績 (PSO3001 試験、FAS)

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
PASI 75 達成率	69.1 (315/456)	11.0 (25/228)	100 (2/2)	20.0 (1/5)
PASI 90 達成率	49.6 (226/456)	4.4 (10/228)	50.0 (1/2)	20.0 (1/5)
PASI 100 達成率	27.0 (123/456)	0.4 (1/228)	0 (0/2)	0 (0/5)
IGA (0/1) 達成率	64.7 (295/456)	8.3 (19/228)	100 (2/2)	0 (0/5)
IGA (0) 達成率	33.3 (152/456)	1.3 (3/228)	0 (0/2)	0 (0/5)
ss-IGA (0/1) 達成率	72.3 (293/405)	15.0 (30/200)	100 (2/2)	0 (0/4)
PSSD 症状スコア (0) 達成率	20.1 (82/408)	1.0 (2/208)	0 (0/2)	0 (0/5)
PSSD かゆみスコア 4≧改善達成率	58.0 (203/350)	13.1 (23/176)	0 (0/2)	25.0 (1/4)
DLQI (0/1) 達成率 (成人患者)	52.0 (207/398)	11.0 (22/200)	50.0 (1/2)	0 (0/4)
CDLQI (0/1) 達成率 (青少年患者)	67.5 (27/40)	10.5 (2/19)	—	— ^{a)}

% (例数)、—: 該当なし

中間事象として、有効性の欠如又は乾癬悪化の有害事象による治験薬の投与中止、及び乾癬を改善し得る禁止薬又は禁止療法の使用開始はノンレスポnderとされ、その他の理由による治験薬の投与中止に対しては観察されたデータが使用された。欠測はノンレスポnderとされた。

a) 18 歳未満の日本人患者が 1 例割り付けられたが、当該患者のベースライン時の CDLQI スコアは 1 以下であったことから、評価対象とされなかった。

表 46 主な有効性評価項目の成績 (PSO3002 試験、FAS)

		全体集団			日本人部分集団		
		本剤継続群	プラセボ /本剤群 ^{a)}	デュークラバシチ ニブ/本剤群 ^{b)}	本剤継続群	プラセボ /本剤群 ^{a)}	デュークラバシチ ニブ/本剤群 ^{b)}
PASI 75 達成率	投与 16 週時	74.3 (231/311)	11.5 (18/156)	57.3 (176/307)	69.6 (16/23)	0 (0/11)	84.0 (21/25)
	投与 24 週時	81.7 (254/311)	63.1 (89/141)	63.8 (196/307)	87.0 (20/23)	63.6 (7/11)	88.0 (22/25)
	投与 52 週時	82.3 (256/311)	84.4 (119/141)	86.6 (245/283)	95.7 (22/23)	72.7 (8/11)	100 (24/24)
PASI 90 達成率	投与 16 週時	55.0 (171/311)	3.8 (6/156)	29.6 (91/307)	47.8 (11/23)	0 (0/11)	68.0 (17/25)
	投与 24 週時	65.9 (205/311)	37.6 (53/141)	41.4 (127/307)	56.5 (13/23)	45.5 (5/11)	80.0 (20/25)
	投与 52 週時	69.5 (216/311)	70.9 (100/141)	71.0 (201/283)	69.6 (16/23)	54.5 (6/11)	91.7 (22/24)
PASI 100 達成率	投与 16 週時	31.2 (97/311)	1.3 (2/156)	11.1 (34/307)	21.7 (5/23)	0 (0/11)	20.0 (5/25)
	投与 24 週時	41.5 (129/311)	12.8 (18/141)	16.0 (49/307)	30.4 (7/23)	18.2 (2/11)	32.0 (8/25)
	投与 52 週時	48.9 (152/311)	50.4 (71/141)	42.0 (119/283)	39.1 (9/23)	45.5 (5/11)	50.0 (12/24)
IGA (0/1) 達成率	投与 16 週時	68.5 (213/311)	10.9 (17/156)	50.2 (154/307)	69.6 (16/23)	18.2 (2/11)	84.0 (21/25)
	投与 24 週時	74.0 (230/311)	66.0 (93/141)	52.4 (161/307)	78.3 (18/23)	54.5 (6/11)	80.0 (20/25)
	投与 52 週時	74.0 (230/311)	75.2 (106/141)	74.9 (212/283)	78.3 (18/23)	63.6 (7/11)	95.8 (23/24)
IGA (0) 達成率	投与 16 週時	36.7 (114/311)	1.9 (3/156)	15.6 (48/307)	34.8 (8/23)	0 (0/11)	40.0 (10/25)
	投与 24 週時	48.2 (150/311)	17.0 (24/141)	20.5 (63/307)	43.5 (10/23)	27.3 (3/11)	44.0 (11/25)
	投与 52 週時	52.4 (163/311)	56.0 (79/141)	45.2 (128/283)	43.5 (10/23)	45.5 (5/11)	62.5 (15/24)
ss-IGA (0/1) 達成率	投与 16 週時	72.4 (189/261)	21.1 (28/133)	57.1 (153/268)	78.9 (15/19)	12.5 (1/8)	70.0 (14/20)
	投与 24 週時	77.8 (203/261)	73.6 (89/121)	66.8 (179/268)	84.2 (16/19)	50.0 (4/8)	75.0 (15/20)
	投与 52 週時	78.9 (206/261)	76.9 (93/121)	80.6 (199/247)	94.7 (18/19)	62.5 (5/8)	89.5 (17/19)
PSSD 症状 スコア (0) 達成率	投与 16 週時	23.8 (68/286)	2.8 (4/142)	9.2 (25/272)	8.7 (2/23)	0 (0/11)	20.8 (5/24)
	投与 24 週時	28.7 (82/286)	14.0 (18/129)	13.6 (37/272)	13.0 (3/23)	0 (0/11)	33.3 (8/24)
	投与 52 週時	43.4 (124/286)	44.2 (57/129)	35.3 (89/252)	39.1 (9/23)	27.3 (3/11)	56.5 (13/23)
PSSD かゆみ スコア 4≧ 改善達成率	投与 16 週時	61.8 (155/251)	16.5 (19/115)	53.8 (127/236)	50.0 (9/18)	11.1 (1/9)	65.0 (13/20)
	投与 24 週時	62.5 (157/251)	54.7 (58/106)	57.2 (135/236)	50.0 (9/18)	44.4 (4/9)	85.0 (17/20)
	投与 52 週時	73.3 (184/251)	76.4 (81/106)	81.2 (177/218)	61.1 (11/18)	55.6 (5/9)	100 (19/19)
DLQI (0/1) 達成率	投与 16 週時	56.6 (172/304)	11.4 (17/149)	41.2 (121/294)	50.0 (11/22)	0 (0/9)	62.5 (15/24)
	投与 24 週時	65.8 (200/304)	49.3 (66/134)	52.0 (153/294)	77.3 (17/22)	33.3 (3/9)	79.2 (19/24)
	投与 52 週時	69.7 (212/304)	66.4 (89/134)	70.0 (189/270)	72.7 (16/22)	44.4 (4/9)	91.3 (21/23)

% (例数)

中間事象の取扱いは表 45 と同じ。

a) 投与 16 週時にプラセボから本剤に切り替えられた。

b) 投与 24 週時にデュークラバシチニブから本剤に切り替えられた。

表 47 患者背景別の主要評価項目の成績 (PSO3001 試験、FAS)

		PASI 90 達成率		IGA (0/1) 達成率	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
全体集団		49.6 (226/456)	4.4 (10/228)	64.7 (295/456)	8.3 (19/228)
性別	男性	47.1 (137/291)	1.9 (3/156)	62.5 (182/291)	5.8 (9/156)
	女性	53.9 (89/165)	9.7 (7/72)	68.5 (113/165)	13.9 (10/72)
年齢	18 歳未満	70.5 (31/44)	13.6 (3/22)	84.1 (37/44)	27.3 (6/22)
	18 歳以上 45 歳未満	50.5 (105/208)	3.3 (3/92)	62.0 (129/208)	8.7 (8/92)
	45 歳以上 65 歳未満	43.9 (72/164)	4.5 (4/89)	61.0 (100/164)	4.5 (4/89)
	65 歳以上	45.0 (18/40)	0 (0/25)	72.5 (29/40)	4.0 (1/25)
体重	90 kg 以下	55.8 (153/274)	6.6 (9/136)	69.0 (189/274)	9.6 (13/136)
	90 kg 超	40.1 (73/182)	1.1 (1/92)	58.2 (106/182)	6.5 (6/92)
BMI (kg/m ²)	25 未満	62.4 (78/125)	12.5 (7/56)	76.0 (95/125)	17.9 (10/56)
	25 以上 30 未満	49.7 (75/151)	2.4 (2/83)	62.9 (95/151)	6.0 (5/83)
	30 以上	40.8 (73/179)	1.1 (1/88)	58.7 (105/179)	4.5 (4/88)
罹患歴 (成人患者)	16 年未満	47.5 (96/202)	4.7 (5/106)	61.4 (124/202)	7.5 (8/106)
	16 年以上	47.1 (99/210)	2.0 (2/100)	63.8 (134/210)	5.0 (5/100)
罹患歴 (青少年患者)	5 年未満	87.5 (21/24)	12.5 (1/8)	91.7 (22/24)	37.5 (3/8)
	5 年以上	50.0 (10/20)	14.3 (2/14)	75.0 (15/20)	21.4 (3/14)
ベースライン時の PASI スコア	20 未満	43.5 (134/308)	5.7 (8/141)	60.7 (187/308)	10.6 (15/141)
	20 以上	62.2 (92/148)	2.3 (2/87)	73.0 (108/148)	4.6 (4/87)
ベースライン時の IGA スコア	4	42.6 (49/115)	1.8 (1/55)	57.4 (66/115)	1.8 (1/55)
	3 以下	51.9 (177/341)	5.2 (9/173)	67.2 (229/341)	10.4 (18/173)
ベースライン時の BSA スコア	20 未満	40.1 (87/217)	6.9 (7/101)	56.2 (122/217)	9.9 (10/101)
	20 以上	58.2 (139/239)	2.4 (3/127)	72.4 (173/239)	7.1 (9/127)
全身療法 ^{a)} による治療歴	あり	48.3 (158/327)	3.7 (6/163)	63.3 (207/327)	6.7 (11/163)
	なし	52.7 (68/129)	6.2 (4/65)	68.2 (88/129)	12.3 (8/65)
光線療法による治療歴	あり	54.4 (74/136)	1.5 (1/67)	64.7 (88/136)	9.0 (6/67)
	なし	47.5 (152/320)	5.6 (9/161)	64.7 (207/320)	8.1 (13/161)
生物製剤による治療歴	あり	46.6 (69/148)	4.7 (4/85)	55.4 (82/148)	7.1 (6/85)
	なし	51.0 (157/308)	4.2 (6/143)	69.2 (213/308)	9.1 (13/143)

% (例数) 中間事象の取扱いとは表 45 と同じ。 a) 光線療法及び生物製剤を含む

表 48 患者背景別の主要評価項目の成績 (PSO3002 試験、FAS)

		PASI 90 達成率			IGA (0/1) 達成率		
		本剤群	プラセボ群	デュークラバシチニブ群	本剤群	プラセボ群	デュークラバシチニブ群
全体集団		55.0 (171/311)	3.8 (6/156)	29.6 (91/307)	68.5 (213/311)	10.9 (17/156)	50.2 (154/307)
性別	男性	50.7 (113/223)	1.9 (2/105)	29.5 (59/200)	65.5 (146/223)	11.4 (12/105)	46.0 (92/200)
	女性	65.9 (58/88)	7.8 (4/51)	29.9 (32/107)	76.1 (67/88)	9.8 (5/51)	57.9 (62/107)
年齢	45 歳未満	59.7 (83/139)	1.4 (1/69)	29.4 (40/136)	76.3 (106/139)	8.7 (6/69)	47.8 (65/136)
	45 歳以上 65 歳未満	49.3 (69/140)	5.8 (4/69)	28.5 (39/137)	58.6 (82/140)	11.6 (8/69)	47.4 (65/137)
	65 歳以上	59.4 (19/32)	5.6 (1/18)	35.3 (12/34)	78.1 (25/32)	16.7 (3/18)	70.6 (24/34)
体重	90 kg 以下	59.8 (113/189)	4.3 (4/92)	33.5 (62/185)	70.4 (133/189)	12.0 (11/92)	54.6 (101/185)
	90 kg 超	47.5 (58/122)	3.1 (2/64)	23.8 (29/122)	65.6 (80/122)	9.4 (6/64)	43.4 (53/122)
BMI (kg/m ²)	25 未満	62.5 (50/80)	4.8 (2/42)	42.5 (34/80)	72.5 (58/80)	16.7 (7/42)	55.0 (44/80)
	25 以上 30 未満	56.5 (65/115)	3.8 (2/53)	29.0 (29/100)	70.4 (81/115)	9.4 (5/53)	52.0 (52/100)
	30 以上	48.3 (56/116)	3.3 (2/61)	22.0 (28/127)	63.8 (74/116)	8.2 (5/61)	45.7 (58/127)
罹患歴	15 年未満	47.6 (70/147)	7.0 (5/71)	33.5 (55/164)	65.3 (96/147)	15.5 (11/71)	53.7 (88/164)
	15 年以上	61.6 (101/164)	1.2 (1/85)	25.2 (36/143)	71.3 (117/164)	7.1 (6/85)	46.2 (66/143)
ベースライン時の PASI スコア	20 未満	53.9 (97/180)	2.8 (3/106)	27.8 (54/194)	69.4 (125/180)	12.3 (13/106)	52.6 (102/194)
	20 以上	56.5 (74/131)	6.0 (3/50)	32.7 (37/113)	67.2 (88/131)	8.0 (4/50)	46.0 (52/113)
ベースライン時の IGA スコア	4	50.0 (30/60)	3.0 (1/33)	24.6 (16/65)	58.3 (35/60)	6.1 (2/33)	35.4 (23/65)
	3 以下	56.2 (141/251)	4.1 (5/123)	31.0 (75/242)	70.9 (178/251)	12.2 (15/123)	54.1 (131/242)
ベースライン時の BSA スコア	20 未満	53.5 (77/144)	4.1 (3/74)	25.9 (37/143)	65.3 (94/144)	13.5 (10/74)	49.7 (71/143)
	20 以上	56.3 (94/167)	3.7 (3/82)	32.9 (54/164)	71.3 (119/167)	8.5 (7/82)	50.6 (83/164)
全身療法 ^{a)} による治療歴	あり	55.5 (131/236)	2.7 (3/110)	32.4 (73/225)	68.6 (162/236)	9.1 (10/110)	51.6 (116/225)
	なし	53.3 (40/75)	6.5 (3/46)	22.0 (18/82)	68.0 (51/75)	15.2 (7/46)	46.3 (38/82)
光線療法による治療歴	あり	66.1 (74/112)	0 (0/53)	42.3 (41/97)	78.6 (88/112)	9.4 (5/53)	56.7 (55/97)
	なし	48.7 (97/199)	5.8 (6/103)	23.8 (50/210)	62.8 (125/199)	11.7 (12/103)	47.1 (99/210)
生物製剤による治療歴	あり	55.8 (48/86)	0 (0/42)	21.3 (17/80)	64.0 (55/86)	4.8 (2/42)	43.8 (35/80)
	なし	54.7 (123/225)	5.3 (6/114)	32.6 (74/227)	70.2 (158/225)	13.2 (15/114)	52.4 (119/227)

% (例数) 中間事象の取扱いとは表 45 と同じ。 a) 生物製剤及び光線療法を含む

長期投与時の有効性について、PSO3002 試験における投与 52 週までの PASI 90 達成率及び IGA (0/1) 達成率の経時推移は図 5 のとおりであり、本剤群では投与 52 週まで有効性が概ね維持される傾向が認められた。

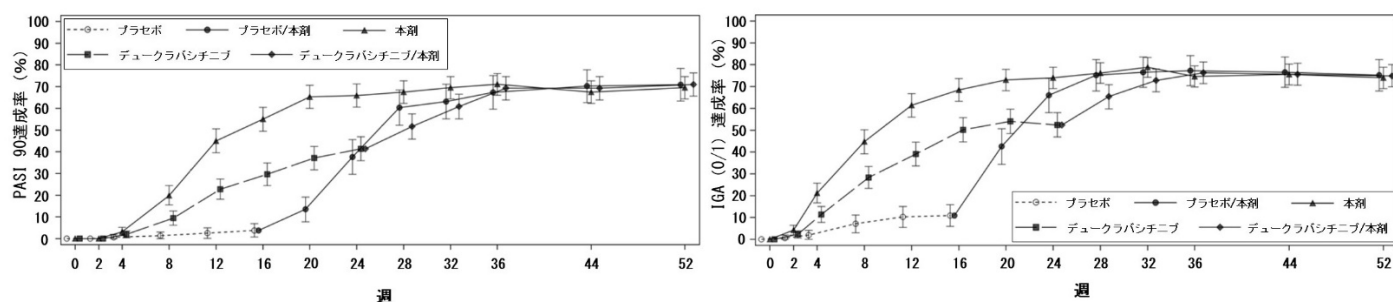


図 5 PASI 90 達成率（左図）及び IGA (0/1) 達成率（右図）の経時推移（PSO3002 試験、FAS、点推定値 [95%CI]）

青少年患者における有効性について、PSO3001 試験の青少年部分集団における各有効性評価項目の成績は表 49 のとおりであり、いずれの評価項目も全体集団と同様に、本剤群ではプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

表 49 投与 16 週時における主な有効性評価項目の成績（PSO3001 試験（青少年部分集団）、FAS）

	本剤群	プラセボ群
PASI 75 達成率	86.4 (38/44)	22.7 (5/22)
PASI 90 達成率	70.5 (31/44)	13.6 (3/22)
PASI 100 達成率	29.5 (13/44)	4.5 (1/22)
IGA (0/1) 達成率	84.1 (37/44)	27.3 (6/22)
IGA (0) 達成率	40.9 (18/44)	4.5 (1/22)
ss-IGA (0/1) 達成率	81.4 (35/43)	14.3 (3/21)
PSSD 症状スコア (0) 達成率	35.1 (13/37)	0
PSSD かゆみスコア 4≧改善達成率	55.6 (15/27)	11.8 (2/17)
CDLQI (0/1) 達成率	67.5 (27/40)	10.5 (2/19)

%（例数）

中間事象の取扱い表 45 と同じ。

また、長期投与時の有効性について、PSO3001 試験の青少年部分集団における PASI 90 達成率及び IGA (0/1) 達成率の経時推移は図 6 のとおりであり、本剤群では投与 52 週まで有効性が概ね維持される傾向が認められた。

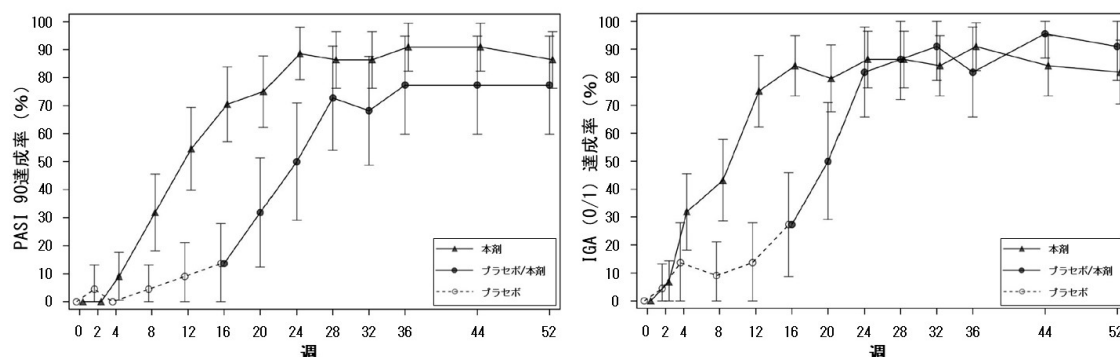


図 6 PASI 90 達成率（左図）及び IGA (0/1) 達成率（右図）の経時推移（PSO3001 試験（青少年部分集団）、FAS、点推定値 [95%CI]）

日本人青少年患者はプラセボ群に 1 例が組み入れられた。当該患者は、投与 16 週時から本剤投与を受け、投与 20 週時に PASI 90 及び IGA スコア 1 を、投与 52 週時に PASI 100 及び IGA スコア 0 を達成し、投与 24 週時に PSSD 症状スコア 0 を達成した。検討例数が限られているため結果解釈には注意が必要であるものの、全体集団と日本人部分集団の有効性に明確な差異は認められなかったことを踏まえると、日本人青少年患者においても本剤の有効性は期待できると考える。

以上より、12 歳以上の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、以下のように考える。

PSO3001 試験及び PSO3002 試験において、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に対する本剤の優越性が検証され、その他の有効性評価項目においても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められており、投与 52 週までの本剤投与継続時にも有効性が維持されていることが確認されている。また、患者背景別の主要評価項目の成績から、患者背景によって本剤の有効性に明確な差異は認められておらず、プラセボ群と本剤群との比較において、全体集団と日本人部分集団及び全体集団と青少年部分集団で有効性に大きな違いは認められていないことを踏まえると、12 歳以上の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、専門協議で議論したい。

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。

GPP 及び EP は重症度の高い病型である。患者数はいずれも非常に限られており、海外では両疾患に対する開発計画がなかったことから、プラセボ対照比較試験を実施することが困難であった。そのため、GPP 患者及び EP 患者を対象とした非盲検非対照試験である国内第Ⅲ相試験 (PSO3005 試験) を実施し、GPP 及び EP に対する本剤の有効性を評価することとした。

PSO3005 試験における主な有効評価項目の結果は表 50 のとおりであり、検討例数は限られているものの、GPP 患者及び EP 患者のいずれにおいても、GPP 患者の 1 例を除き投与 16 週時において CGI による評価が軽度改善以上を達成し、投与 52 週まで有効性が概ね維持される傾向が認められたこと、その他の有効性評価項目についても経時的な改善が認められたことから、局面型皮疹を有する乾癬患者に対する有効性が確認されていることも踏まえると、GPP 及び EP に対する本剤の有効性は期待できると考える。

表 50 有効性評価項目の成績 (PSO3005 試験、FAS)

評価項目／評価時期		GPP 患者 (9 例)	EP 患者 (10 例)
CGI による評価が軽度改善以上の患者の割合	投与 16 週時	100 (8/8)	100 (10/10)
	投与 52 週時	85.7 (6/7)	100 (7/7)
PASI スコアのベースラインからの変化量	ベースライン	17.1±11.1 (9)	40.9±11.6 (10)
	投与 16 週時	3.0±3.9 (8)	3.9±5.0 (10)
	投与 52 週時	2.0±3.3 (7)	2.3±4.2 (7)
PASI 75 達成率	投与 16 週時	75.0 (6/8)	100 (10/10)
	投与 52 週時	71.4 (5/7)	100 (7/7)
PASI 90 達成率	投与 16 週時	62.5 (5/8)	70.0 (7/10)
	投与 52 週時	71.4 (5/7)	71.4 (5/7)
IGA (0/1) 達成率	投与 16 週時	87.5 (7/8)	80.0 (8/10)
	投与 52 週時	85.7 (6/7)	71.4 (5/7)
IGA (0) 達成率	投与 16 週時	50.0 (4/8)	40.0 (4/10)
	投与 52 週時	71.4 (5/7)	57.1 (4/7)
DLQI (0/1) 達成率	投与 16 週時	62.5 (5/8)	50.0 (5/10)
	投与 52 週時	100 (7/7)	85.7 (6/7)
BSA に占める病変面積の割合 (EP のみ)	ベースライン		85.5±5.4 (10)
	投与 16 週時		18.9±23.0 (10)
	投与 52 週時		6.1±15.0 (7)
JDA 重症度分類スコア (GPP のみ)	ベースライン	4.9±2.0 (9)	
	投与 16 週時	0.9±0.6 (8)	
	投与 52 週時	1.1±1.1 (7)	

% (例数) 又は平均値±標準偏差 (例数)

なお、PSO3005 試験では、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした PSO3001 試験と同様に、成人及び 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の小児患者（青少年患者）を対象としていたが、18 歳未満の患者は組み入れられなかった。GPP は遺伝学的背景から病態生理も成人と小児で大きな違いはないと考えられており（Br J Dermatol 2012; 167: 699-701）、EP は尋常性乾癬と免疫学的基盤を共有する連続的な病態と考えられている（J Invest Dermatol 2022; 142: 1778-85、Psoriasis (Auckl) 2016; 6: 93-104）。また、小児の GPP 及び EP の治療は、概ね成人と同様である（日皮会誌 2015; 125: 2211-57、J Dermatol 2024; 51: 185-95）。PSO 3005 試験で成人の GPP 及び EP に対して本剤の有効性が期待できる成績が得られたことに加え、成人の尋常性乾癬と GPP 及び EP の病型間、並びに尋常性乾癬の成人患者と青少年患者の間で本剤の薬物動態や有効性に明確な違いは認められていないこと（6.2.3.1 項、6.2.3.3 項、6.3 項及び 7.R.1.1 項参照）を踏まえると、GPP 又は EP の青少年患者に対しても本剤の有効性は期待できると考える。

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、海外を含めた本剤の GPP 及び EP に対する開発計画の立案は困難であったことを踏まえると、PSO3005 試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ない。PSO3005 試験において、GPP 患者及び EP 患者のいずれにおいても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本剤の有効性が検証されていること、並びに局面型皮疹を有する青少年患者においても成人患者と同様に本剤の有効性が期待できること（7.R.1.1 項参照）を踏まえると、PSO3005 試験成績に基づき、12 歳以上の日本人 GPP 患者及び EP 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

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.2 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、尋常性乾癬の局面型皮疹を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験（PSO3001 試験、PSO3002 試験、PSO3003 試験⁵⁰⁾及び PSO3004 試験⁵¹⁾）並びに GPP 患者及び EP 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（PSO3005 試験）に基づき、以下のように説明している。

PSO3001 試験、PSO3002 試験、PSO3003 試験及び PSO3004 試験の併合データにおける本剤の安全性の概要は表 51、主な有害事象は表 52 のとおりであった。当該 4 試験の 4 試験併合集団（プラセボ対照期間）について、本剤群とプラセボ群で、有害事象、重篤な有害事象等の発現状況に明らかな違いは認められなかった。また、PSO3002 試験及び PSO3004 試験の 2 試験併合集団（実薬対照期間）について、有害事象及び副作用の発現割合は、デュークラバシチニブ群と比較して本剤群で低く、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は同程度であった。4 試験併合集団（データカットオフ）において、長期投与に伴う有害事象の明らかな増加傾向は認められなかった。

日本人部分集団について、2 試験併合集団（実薬対照期間）の有害事象の発現割合を除き、いずれの併合集団においても、全体集団と日本人部分集団で有害事象、重篤な有害事象等の発現状況に大きな違いは認められなかった。2 試験併合集団（実薬対照期間）において、全体集団と比較して日本人部分集団で有害事象の発現割合が高かったが、デュークラバシチニブ群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が低い傾向は、全体集団と日本人部分集団で同様であった。

⁵⁰⁾ 特定部位（頭皮、性器又は手足）に局面型皮疹を有する 12 歳以上の乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験）。投与 16 週までのプラセボ対照期では、本剤 200 mg QD 又はプラセボ QD を経口投与することとされ、継続投与期（最長 140 週間）では、本剤 200 mg QD を経口投与することとされた。データカットオフは全例が投与 52 週に到達した時点とされた。

⁵¹⁾ PSO3002 試験と同様の試験デザインの海外第Ⅲ相試験。データカットオフは全例が投与 52 週に到達した時点とされた。

表 51 尋常性乾癬の局面型皮疹を有する患者を対象とした臨床試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	4 試験併合集団 (プラセボ対照期間) ^{a)}		2 試験併合集団 (実薬対照期間) ^{b)}		4 試験併合集団 (データカット オフ) ^{c)}
	本剤群	プラセボ群	本剤群	デュークラバシ チニブ群	本剤投与例 ^{d)}
全体集団					
例数	1,296	568	632	634	2,400
総曝露期間 (人・年)	395.3	170.1	285.3	283.0	2,065.8
有害事象	639 (49.3) 232.89	295 (51.9) 265.58	368 (58.2) 207.46	417 (65.8) 269.23	1,621 (67.5) 157.27
重篤な有害事象	21 (1.6) 5.35	12 (2.1) 7.15	18 (2.8) 6.40	20 (3.2) 7.18	95 (4.0) 4.68
死亡	2 (0.2) 0.51	0	2 (0.3) 0.70	0	6 (0.3) 0.29
投与中止に至った有害事象	26 (2.0) 6.63	17 (3.0) 10.11	17 (2.7) 6.01	19 (3.0) 6.76	57 (2.4) 2.78
副作用	157 (12.1) 43.10	57 (10.0) 35.57	79 (12.5) 30.31	109 (17.2) 43.84	343 (14.3) 18.53
日本人部分集団					
例数	25	16	23	25	65
総曝露期間 (人・年)	7.5	4.9	10.3	11.2	60.6
有害事象	13 (52.0) 246.15	9 (56.3) 292.72	18 (78.3) 293.90	22 (88.0) 429.25	53 (81.5) 217.46
重篤な有害事象	0	1 (6.3) 21.05	0	0	2 (3.1) 3.34
死亡	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (4.0) 13.46	0	1 (4.3) 9.78	0	2 (3.1) 3.31
副作用	2 (8.0) 28.13	0	3 (13.0) 31.40	3 (12.0) 28.59	9 (13.8) 16.28

上段：例数（%）、下段：初回発現イベント発生までの曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数

a) PSO3001 試験、PSO3002 試験、PSO3003 試験及び PSO3004 試験の投与 16 週までの併合解析

b) PSO3002 試験及び PSO3004 試験の投与 24 週までの併合解析

c) PSO3001 試験、PSO3002 試験、PSO3003 試験及び PSO3004 試験のデータカットオフまでの併合解析

d) プラセボ又はデュークラバシチニブからの切替え例を含む

表 52 4 試験併合集団（データカットオフ）の本剤投与例で 2%以上認められた有害事象

	4 試験併合集団 (プラセボ対照期間) ^{a)}		2 試験併合集団 (実薬対照期間) ^{b)}		4 試験併合集団 (データカット オフ) ^{c)}
	本剤群	プラセボ群	本剤群	デュークラバシ チニブ群	本剤投与例 ^{d)}
例数	1,296	568	632	634	2,400
総曝露期間 (人・年)	395.3	170.1	285.3	283.0	2,065.8
上咽頭炎	94 (7.3)	39 (6.9)	56 (8.9)	77 (12.1)	368 (15.3)
上気道感染	62 (4.8)	29 (5.1)	34 (5.4)	49 (7.7)	253 (10.5)
頭痛	51 (3.9)	19 (3.3)	28 (4.4)	20 (3.2)	103 (4.3)
下痢	27 (2.1)	11 (1.9)	18 (2.8)	16 (2.5)	53 (2.2)
高血圧	22 (1.7)	7 (1.2)	15 (2.4)	14 (2.2)	70 (2.9)
関節痛	19 (1.5)	7 (1.2)	19 (3.0)	18 (2.8)	79 (3.3)
COVID-19	18 (1.4)	8 (1.4)	17 (2.7)	22 (3.5)	61 (2.5)
尿路感染	16 (1.2)	10 (1.8)	11 (1.7)	13 (2.1)	60 (2.5)
背部痛	16 (1.2)	4 (0.7)	13 (2.1)	11 (1.7)	54 (2.3)
咳嗽	15 (1.2)	1 (0.2)	11 (1.7)	9 (1.4)	49 (2.0)
インフルエンザ	13 (1.0)	7 (1.2)	12 (1.9)	12 (1.9)	70 (2.9)
胃腸炎	12 (0.9)	2 (0.4)	9 (1.4)	10 (1.6)	48 (2.0)

例数（%）

a)～d) 表 51 の脚注 a)～d)と同じ

4 試験併合集団（データカットオフ）において、死亡は、本剤投与例 6 例（吐血、心筋梗塞、肺扁平上皮癌、胃腸出血、各種物質毒性及び肺炎各 1 例）に認められ、吐血及び肺炎各 1 例は治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された（各症例の詳細は、吐血は 7.R.2.7 項及び肺炎は 7.R.2.1 項を参照）。

重篤な有害事象のうち、本剤投与例で2例以上認められた事象は、憩室炎及び肺炎各4例、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪及び椎間板突出各3例、頭蓋顔面骨折、半月板損傷、脛骨骨折、前立腺癌、心房細動、失神、変形性関節症及び腎結石症各2例であった。また、副作用と判断された重篤な有害事象は8例（肺炎2例、憩室炎、ヘモフィルス性肺炎、急性壊死性胆嚢炎、肝炎、失神及び振戦/吐血各1例）に認められた。

青少年患者における安全性について、年齢別の本剤の安全性の概要は表53のとおりであり、全体集団と青少年部分集団で、有害事象、重篤な有害事象等の発現状況に明らかな違いは認められなかった。青少年部分集団において、重篤な有害事象は4例認められ、失神1例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。青少年部分集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

表 53 全体集団及び青少年部分集団における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	全体集団			青少年部分集団		
	4 試験併合集団 (プラセボ対照期間) ^{a)}		4 試験併合集団 (データカット オフ) ^{b)}	4 試験併合集団 (プラセボ対照期間) ^{a)}		4 試験併合集団 (データカット オフ) ^{b)}
	本剤群	プラセボ群	本剤投与例 ^{c)}	本剤群	プラセボ群	本剤投与例 ^{c)}
例数	1,296	568	2,400	47	25	72
総曝露期間 (人・年)	395.3	170.1	2,065.8	14.6	7.8	64.4
有害事象	639 (49.3) 232.89	295 (51.9) 265.58	1,621 (67.5) 157.27	22 (46.8) 216.65	18 (72.0) 518.09	50 (69.4) 160.11
重篤な有害事象	21 (1.6) 5.35	12 (2.1) 7.15	95 (4.0) 4.68	2 (4.3) 14.02	0	4 (5.6) 6.41
死亡	2 (0.2) 0.51	0	6 (0.3) 0.29	0	0	0
投与中止に至った有害 事象	26 (2.0) 6.63	17 (3.0) 10.11	57 (2.4) 2.78	0	0	0
副作用	157 (12.1) 43.10	57 (10.0) 35.57	343 (14.3) 18.53	5 (10.6) 35.84	4 (16.0) 57.82	16 (22.2) 29.08
感染症	312 (24.1) 91.32	148 (26.1) 103.84	1,052 (43.8) 71.60	14 (29.8) 119.81	8 (32.0) 143.38	34 (47.2) 78.54
悪性腫瘍	6 (0.5) 1.52	1 (0.2) 0.59	13 (0.5) 0.63	0	0	0
心血管イベント	5 (0.4) 1.27	1 (0.2) 0.59	16 (0.7) 0.78	0	0	0
過敏症	28 (2.2) 7.16	7 (1.2) 4.15	88 (3.7) 4.36	2 (4.3) 13.97	0	5 (6.9) 8.19
自殺念慮及び自殺行為	1 (0.1) 0.25	0	4 (0.2) 0.19	0	0	0
うつ病（自殺念慮及び 自殺行為を除く）	3 (0.2) 0.76	1 (0.2) 0.59	16 (0.7) 0.78	0	0	1 (1.4) 1.56
好中球数減少関連事象	7 (0.5) 1.77	3 (0.5) 1.77	21 (0.9) 1.02	0	0	0
胃腸障害関連事象	7 (0.5) 1.77	2 (0.4) 1.18	24 (1.0) 1.17	0	0	0
肝障害関連事象	27 (2.1) 6.91	15 (2.6) 8.95	97 (4.0) 4.81	1 (2.1) 6.99	1 (4.0) 13.43	4 (5.6) 6.38

上段：例数（%）、下段：初回発現イベント発生までの曝露期間で調整した100人・年あたりの発現例数

a) 表51の脚注a)と同じ PSO3001 試験、PSO3002 試験、PSO3003 試験及び PSO3004 試験の投与16週までの併合解析

b)及びc) 表51の脚注c)及びd)と同じ

GPP患者及びEP患者を対象としたPSO3005試験における安全性の概要は7.2.3項に示すとおりであり、重篤な有害事象のうち、EP患者のそう痒症は治験薬との因果関係は否定されなかったものの、抗ヒスタミン薬による治療により、転帰は消失であった。検討例数に限りがあるため結果解釈に注意が必要であるものの、尋常性乾癬の局面型皮疹を有する患者を対象とした本剤の臨床試験での安全性プロファイルと比較して、GPP患者及びEP患者において特有の安全性上の懸念は認められなかった。

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況、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、尋常性乾癬の局面型皮疹を有する患者を対象とした臨床試験成績から、以下に示す事象について重点的に検討を行った。

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。

各併合集団における感染症の発現状況は表 54 のとおりであり、感染症及び重篤な感染症の発現割合は、本剤群とプラセボ群とで同程度であった。また、デュークラバシチニブ群と比較して、本剤群では感染症の発現割合は低く、重篤な感染症の発現割合は同程度であった。4 試験併合集団（データカットオフ）における本剤投与例の感染症の発現割合は 43.8%（1,052/2,400 例）と、プラセボ対照期間及び実薬対照期間における発現割合と比べて高かったが、総曝露期間を考慮すると、本剤の長期投与に伴って発現リスクが増加する傾向は認められなかった。全体集団と日本人部分集団における感染症及び重篤な感染症の発現状況に大きな違いは認められなかった。

表 54 感染症の発現状況（安全性解析対象集団）

	4 試験併合集団 (プラセボ対照期間) ^{a)}		2 試験併合集団 (実薬対照期間) ^{b)}		4 試験併合集団 (データカット オフ) ^{c)}
	本剤群	プラセボ群	本剤群	デュークラバシ チニブ群	本剤投与例 ^{d)}
全体集団					
例数	1,296	568	632	634	2,400
総曝露期間（人・年）	395.3	170.1	285.3	283.0	2,065.8
感染症	312 (24.1) 91.32	148 (26.1) 103.84	193 (30.5) 81.76	254 (40.1) 119.06	1,052 (43.8) 71.60
カテゴリー別					
重篤な感染症	2 (0.2) 0.51	2 (0.4) 1.18	3 (0.5) 1.05	5 (0.8) 1.78	14 (0.6) 0.68
活動性結核	0	0	0	0	0
潜在性結核感染症	0	0	0	0	0
日和見感染（結核以外）	1 (0.1) 0.25	0	0	1 (0.2) 0.35	1 (<0.1) 0.05
真菌感染症	14 (1.1) 3.56	0	12 (1.9) 4.23	14 (2.2) 5.02	57 (2.4) 2.80
主な有害事象（PT）					
上咽頭炎	94 (7.3) 24.68	39 (6.9) 24.06	56 (8.9) 20.50	77 (12.1) 29.23	368 (15.3) 19.69
上気道感染	62 (4.8) 16.10	29 (5.1) 17.62	34 (5.4) 12.24	49 (7.7) 18.02	253 (10.5) 13.08
インフルエンザ	13 (1.0) 3.31	7 (1.2) 4.14	12 (1.9) 4.26	12 (1.9) 4.30	70 (2.9) 3.44
COVID-19	18 (1.4) 4.59	8 (1.4) 4.73	17 (2.7) 6.05	22 (3.5) 7.90	61 (2.5) 3.01
尿路感染	16 (1.2) 4.08	10 (1.8) 5.95	11 (1.7) 3.90	13 (2.1) 4.66	60 (2.5) 2.95
胃腸炎	12 (0.9) 3.05	2 (0.4) 1.18	9 (1.4) 3.18	10 (1.6) 3.57	48 (2.0) 2.35
日本人部分集団					
例数	25	16	23	25	65
総曝露期間（人・年）	7.5	4.9	10.3	11.2	60.6
感染症	4 (16.0) 56.89	4 (25.0) 87.91	6 (26.1) 65.15	16 (64.0) 224.94	32 (49.2) 74.06
カテゴリー別 ^{e)}					
重篤な感染症	0	0	0	0	1 (1.5) 1.66
真菌感染症	1 (4.0) 13.48	0	1 (4.3) 9.95	1 (4.0) 9.01	4 (6.2) 6.89
主な有害事象（PT）					
上咽頭炎	2 (8.0) 27.25	3 (18.8) 65.15	2 (8.7) 19.98	7 (28.0) 72.66	19 (29.2) 37.16
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	2 (3.1) 3.35
インフルエンザ	0	0	0	0	2 (3.1) 3.36
歯周炎	1 (4.0) 13.41	0	1 (4.3) 9.92	1 (4.0) 9.24	2 (3.1) 3.39
肺炎	0	0	0	1 (4.0) 8.94	2 (3.1) 3.34

上段：例数（%）、下段：初回発現イベント発生までの曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数

a)～d) 表 51 の脚注 a)～d) と同じ

e) 日本人部分集団において、活動性結核、潜在性結核感染症及び日和見感染（結核以外）は認められなかった。

4 試験併合集団（データカットオフ）において重篤な感染症は 14 例に認められ、2 例以上で認められた事象は、憩室炎及び肺炎 4 例、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 3 例であった。また、副作用と判断された重篤な感染症は、肺炎 2 例、憩室炎及びヘモフィルス性肺炎各 1 例であった。このうち、肺炎を発現した 1 例は、死亡に至ったが、当該事象について、治験依頼者は当該事象の発現状況から、本

剤との関連はないと評価している⁵²⁾。残り3例はいずれも標準的な医学的処置により回復したが、憩室炎の1例は投与中止に至った。日和見感染（結核以外）は1例（真菌性喉頭炎）で認められ、2回目に発現した当該事象により投与中止に至った。当該事象は治験薬との因果関係は否定されなかった。真菌感染症について、主に認められた事象は足部白癬0.7%（16/2,400例）であり、重篤な事象は認められなかった。

結核について、本剤の第Ⅲ相試験のうち、PSO3002試験及びPSO3004試験では、既承認のIL-23阻害薬と同様、活動性結核の既往を有する患者又は活動性結核が疑われる患者、及び抗結核治療を受けていない潜在性結核の患者は組み入れずに実施したが、PSO3001試験及びPSO3003試験では、活動性結核の既往を有する患者又は活動性結核が疑われる患者は組み入れられない一方、潜在性結核が確認された患者であっても、再活性化リスクが低いと判断された場合は、抗結核治療を受けていなくとも組み入れ可能とされた⁵³⁾。その結果、第Ⅲ相試験において未治療の潜在性結核の患者30例が本剤の投与を受けたが、4試験併合集団（データカットオフ）において活動性結核及び潜在性結核感染症は認められなかった（表54）。乾癬に対するIL-23阻害薬として抗IL-23p19製剤及び抗IL-12/23p40製剤が承認されており、これらの薬剤では乾癬に対するその他の生物製剤と同様に、事前の結核スクリーニング、潜在性結核に対する事前の治療及び投与中のモニタリングについて注意喚起されているが、これまでに実施されたこれらの製剤の臨床試験成績及び市販後の情報から、既承認のIL-23阻害薬が結核の再活性化リスクを増加させるとする報告はない（J Eur Acad Dermatol Venereol 2021; 35: 824-34、Am J Clin Dermatol 2024; 25: 333-42）。また、国際乾癬評議会（International Psoriasis Council）及び全米乾癬財団（National Psoriasis Foundation）より、既承認のIL-17阻害薬及びIL-23阻害薬における結核リスクは低く、潜在性結核に対するこれらの薬剤の投与前及び投与中の定期的な検査は不要とする提言がなされている（J Am Acad Dermatol 2026; 94: 802-9）。当該提言において、結核蔓延国や免疫抑制薬の併用患者では、例外として継続した注意を求めているが、本邦は既に低蔓延国に分類されていることから、当該提言は本邦にも適用し得ると考える。

以上より、本剤はIL-23経路に影響を及ぼすため、感染症の発現リスクは理論的には考えられるものの、本剤の臨床試験における結核を含む感染症の発現割合は、本剤群とプラセボ群で同程度であり、重篤な感染症の発現リスクの上昇も認められていない。広範な細胞に発現するIL-23リガンドを標的とする既承認のIL-23阻害薬と比較し、本剤の標的であるIL-23Rの発現はT細胞等に限定される。したがって、既承認のIL-23阻害薬と比較して本剤の感染症の発現リスクは低いと考えられ、添付文書において、既承認のIL-23阻害薬と同様の感染症の発現リスクに対する注意喚起は不要と考える。また、結核の再活性化について、既承認のIL-23阻害薬の臨床試験成績及び市販後における報告並びに海外の関係団体からの提言を踏まえると、感染症の発現リスクが低い本剤について、本剤投与のみを理由に一律の結核スクリーニング及び投与中の定期的な観察を義務づけるのではなく、通常診療の一環として実施されるべきと考える。したがって、本剤の添付文書における結核に関する注意喚起も、既承認のIL-23阻害薬と同様とするのではなく、患者の活動性結核及び潜在性結核再活性化のリスクに応じて結核スクリーニングを実施する旨を注意喚起し、定期的な検査は結核に関する通常診療の一環として実施することが適切と考える。ただし、理論上、IL-23経路の阻害による感染症の発現リスクは想定されることから、RMP

⁵²⁾ 当該患者は、投与446日目にインフルエンザA感染による肺炎により死亡に至った。治験責任医師は治験薬との関連ありと判定したが、治験依頼者は、当該患者が肺炎の発症又は重篤化の既知のリスク因子である高度肥満（BMI 44.1 kg/m²）を有していたこと等から、肺炎による死亡は治験薬との関連はないと評価した。

⁵³⁾ PSO3001試験及びPSO3002試験について、本邦から参加する患者で潜在性結核が認められた場合は、治験薬の投与開始3週間以上前に潜在性結核に対する治療を開始することとされた。

の重要な潜在的リスクに重篤な感染症を設定した上で、製造販売後においても本剤投与時における重篤な感染症の発現状況を引き続き情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

申請者は、本剤群の感染症の発現割合はデュークラバシチニブ群と比較して低く、臨床試験での感染症の発現状況及び本剤の作用機序を踏まえ、既承認の IL-23 阻害薬と比較して本剤の感染症の発現リスクは低いと考える旨を説明している。しかしながら、本剤と既承認の IL-23 阻害薬と比較した臨床試験成績等は得られておらず、本剤の臨床試験におけるプラセボ対照期間は 16 週間及び実薬対照期間は 24 週間と限られていること、発現例数は限られているものの、因果関係が否定できない重篤な感染症が認められていること等を踏まえると、現時点で得られている臨床試験成績から、本剤の感染症の発現リスクは、既承認の IL-23 阻害薬又はデュークラバシチニブと比較して低いと判断することは困難である。また、結核について、海外では IL-23 阻害薬における結核スクリーニング及び投与中の定期的な検査に関して提言がなされているものの、現時点では、本邦の既承認の IL-23 阻害薬を含む乾癬に対する生物製剤及びデュークラバシチニブの添付文書において、投与前の結核スクリーニングを含めた結核に対する注意喚起がなされている。また、PSO3001 試験及び PSO3003 試験において、未治療の潜在性結核を有する患者 30 例が本剤の投与を受け、4 試験併合集団（データカットオフ）において活動性結核及び潜在性結核感染症は認められなかったものの、検討された例数は限られていることから、当該結果をもって本剤の結核発症のリスクは低いと判断することも困難と考える。

以上を踏まえると、本剤は IL-23 経路を阻害する薬剤であり、既承認の IL-23 阻害薬と同様に重篤な感染症の発現リスクが懸念されること、提示された試験成績から、既承認の IL-23 阻害薬と比較して重篤な感染症の発現リスク及び結核発症のリスクが低いとは判断できないことから、本剤についても、既承認の IL-23 阻害薬と同様に、添付文書等において投与前の結核スクリーニングも含め、重篤な感染症の発現リスクについて注意喚起する必要がある。なお、乾癬に対する IL-23 阻害薬等における結核検査の必要性については、IL-23 阻害薬等の市販後の安全性情報、本邦における結核検査や治療を取り巻く最新の医療環境等も考慮して、改めて検討する必要がある。また、製造販売後においても重篤な感染症の発現状況を引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適切に情報提供することが適切である。

7.R.2.2 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。

各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、悪性腫瘍の発現割合は、本剤群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群とで同程度であり、発現した全ての事象で治験薬との因果関係は否定された。また、本剤の長期投与に伴い発現割合が増加する傾向は認められなかった。なお、日本人部分集団においては悪性腫瘍の発現は認められなかった。臨床試験における悪性腫瘍の発現例数は少なく、曝露期間にも限りがあるため、結果解釈には注意が必要であるものの、米国国立衛生研究所の SEER データベース（表皮子宮頸癌及び非黒色腫皮膚癌を除く）を用いて算出した本剤の標準化罹患比（SIR）[95%CI] は 1.07 [0.46, 2.10] であり、悪性腫瘍の発現リスクの増加は示唆されなかった。現時点では本剤と悪性腫瘍の発現リスクの関連は認められていないが、IL-23 経路の阻害は悪性腫瘍の発現を促進する理論上のリスクがあることから、RMP の重要な潜在的リスクに悪性腫瘍を設定した上で、製造販売後においても本剤投与時における悪性腫瘍の発現状況を引き続き情報収集する予定である。

表 55 悪性腫瘍の発現状況（安全性解析対象集団）

	4 試験併合集団 (プラセボ対照期間) ^{a)}		2 試験併合集団 (実薬対照期間) ^{b)}		4 試験併合集団 (データカット オフ) ^{c)}
	本剤群	プラセボ群	本剤群	デュークラバシ チニブ群	本剤投与例 ^{d)}
例数	1,296	568	632	634	2,400
総曝露期間 (人・年)	395.3	170.1	285.3	283.0	2,065.8
悪性腫瘍	6 (0.5) 1.52	1 (0.2) 0.59	3 (0.5) 1.05	2 (0.3) 0.71	13 (0.5) 0.63
非黒色腫皮膚癌	1 (0.1) 0.25	0	1 (0.2) 0.35	0	3 (0.1) 0.15
非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍	5 (0.4) 1.27	1 (0.2) 0.59	2 (0.3) 0.70	2 (0.3) 0.71	10 (0.4) 0.48

上段：例数（%）、下段：初回発現イベント発生までの曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数

a)～d) 表 51 の脚注 a)～d)と同じ

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の発現との関係は明らかではないものの、臨床試験における評価例数及び評価期間は悪性腫瘍の発現リスクを評価する上では十分とは言えず、本薬の作用機序を踏まえると、本剤による長期間の免疫抑制状態が悪性腫瘍の発現のリスクを上昇させる可能性は否定できないことから、乾癬に対する既承認の IL-23 阻害薬と同様に、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、公表文献等も含めて製造販売後においても悪性腫瘍の発現状況について引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.2.3 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。

各併合集団における心血管系事象の発現状況は表 56 のとおりであり、心血管イベントの発現割合は、本剤群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群とで同程度であり、発現した全ての事象で治験薬との因果関係は否定された。また、本剤の長期投与に伴い発現割合が増加する傾向は認められなかった。なお、日本人部分集団において心血管イベントの発現は認められなかった。

4 試験併合集団（データカットオフ）の本剤投与例において、心血管系事象は 16 例認められ、その内訳（重複あり）は、MACE 5 例（非致死性の脳卒中及び心血管死各 2 例、非致死性の心筋梗塞 1 例）、その他の非重篤な心血管イベント 12 例（介入を要する不整脈及び静脈血栓塞栓各 4 例、介入を要する不整脈/静脈血栓塞栓、一過性脳虚血発作/入院に至った重度・加速型高血圧、一過性脳虚血発作及び入院に至った重度・加速型高血圧各 1 例）であった。曝露期間で調整した MACE の発現率は 0.24 であり、文献で報告されている乾癬患者における曝露期間で調整した MACE の発現率（0.26～0.72/100 人・年）（J Am Acad Dermatol 2025; 93: 104-14、Drug Saf 2024; 47: 39-57）と同程度であったことから、現時点では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 心血管イベントの発現状況（安全性解析対象集団）

	4 試験併合集団 (プラセボ対照期間) ^{a)}		2 試験併合集団 (実薬対照期間) ^{b)}		4 試験併合集団 (データカット オフ) ^{c)}
	本剤群	プラセボ群	本剤群	デュークラバシ チニブ群	本剤投与例 ^{d)}
例数	1,296	568	632	634	2,400
総曝露期間 (人・年)	395.3	170.1	285.3	283.0	2,065.8
心血管イベント	5 (0.4) 1.27	1 (0.2) 0.59	5 (0.8) 1.76	7 (1.1) 2.48	16 (0.7) 0.78
MACE	3 (0.2) 0.76	0	2 (0.3) 0.70	3 (0.5) 1.06	5 (0.2) 0.24
Extended MACE	3 (0.2) 0.76	0	2 (0.3) 0.70	4 (0.6) 1.42	5 (0.2) 0.24
その他の心血管イベント	3 (0.2) 0.76	1 (0.2) 0.59	4 (0.6) 1.41	3 (0.5) 1.06	12 (0.5) 0.58

上段：例数（%）、下段：初回発現イベント発生までの曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数

a)～d) 表 51 の脚注 a)～d)と同じ

機構は、以下のように考える。

臨床試験において心血管系事象を発現した症例数は限られており、現時点では本剤投与と心血管系事象の発現との関係は明らかではないものの、乾癬患者では心筋梗塞、脳卒中等の心血管イベントの発現リスクが高いことが報告されており、乾癬に対する既承認の IL-23 阻害薬では、心血管系事象が重要な潜在的リスクに設定されていることから、IL-23 経路を阻害する本剤においても同様に、心血管系事象を重要な潜在的リスクに設定した上で、公表文献等を含めて製造販売後においても心血管系事象の発現状況について引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.2.4 過敏症

申請者は、本剤投与時の過敏症の発現状況について、以下のように説明している。

各併合集団における過敏症の発現状況は表 57 のとおりであり、過敏症の発現割合は、本剤群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群とで同程度であった。重篤な事象やアナフィラキシー反応は認められず、本剤の長期投与に伴い過敏症の発現割合が増加する傾向も認められなかった。なお、日本人部分集団において、4 試験併合集団（データカットオフ）の本剤投与例における過敏症の発現割合は 9.2%（6/65 例）であり、全体集団と比較して高い傾向が認められたが、全ての事象で治験薬との因果関係は否定された。また、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

本剤の臨床試験において重篤な過敏症は認められなかったものの、本剤においても他の薬剤と同様に重篤な過敏症反応が発現する可能性があることから、RMP の重要な潜在的リスクに重篤な過敏症を設定した上で、製造販売後においても本剤投与時における重篤な過敏症の発現状況を引き続き情報収集する予定である。

表 57 過敏症の発現状況（安全性解析対象集団）

	4 試験併合集団 (プラセボ対照期間) ^{a)}		2 試験併合集団 (実薬対照期間) ^{b)}		4 試験併合集団 (データカット オフ) ^{c)}
	本剤群	プラセボ群	本剤群	デュークラバシ チニブ群	本剤投与例 ^{d)}
例数	1,296	568	632	634	2,400
総曝露期間 (人・年)	395.3	170.1	285.3	283.0	2,065.8
過敏症	28 (2.2) 7.16	7 (1.2) 4.15	18 (2.8) 6.42	27 (4.3) 9.83	88 (3.7) 4.36
主な有害事象 (PT)					
湿疹	3 (0.2) 0.76	0	0	4 (0.6) 1.42	15 (0.6) 0.73
蕁麻疹	3 (0.2) 0.76	0	2 (0.3) 0.70	5 (0.8) 1.78	15 (0.6) 0.73
接触皮膚炎	0	0	0	4 (0.6) 1.42	11 (0.5) 0.53
アトピー性皮膚炎	1 (0.1) 0.25	0	1 (0.2) 0.35	2 (0.3) 0.71	6 (0.3) 0.29
アレルギー性鼻炎	5 (0.4) 1.27	1 (0.2) 0.59	2 (0.3) 0.70	1 (0.2) 0.35	8 (0.3) 0.39

上段：例数（%）、下段：初回発現イベント発生までの曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数

a)～d) 表 51 の脚注 a)～d)と同じ

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、本剤群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群とで過敏症の発現割合に大きな違いは認められていない。重篤な過敏症の発現は認められていないものの、本剤投与により過敏症の発現が認められていること等を踏まえると、添付文書等において過敏症の発現について情報提供するとともに、重篤な過敏症を RMP の重要な潜在的リスクに設定した上で、製造販売後においても重篤な過敏症の発現状況を引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適切に情報提供することは適切である。

7.R.2.5 精神神経系事象

申請者は、本剤投与時のうつ病並びに自殺念慮及び自殺行為の発現状況について、以下のように説明している。

各併合集団におけるうつ病並びに自殺念慮及び自殺行為の発現状況は表 58 のとおりであり、各事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群とで発現割合に明らかな違いは認められなかった。また、本剤の長期投与に伴い発現割合が増加する傾向は認められなかった。自殺念慮及び自殺行為として報告された事象は、いずれも自殺念慮であり、自殺既遂の報告はなかった。うつ病（自殺念慮及び自殺行為を除く）について、4 試験併合集団（データカットオフ）の本剤投与例で認められた全ての事象で治験薬との因果関係は否定され、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。なお、日本人部分集団において、自殺念慮及び自殺行為は報告されず、1 例で不快気分が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。したがって、現時点では本剤投与によるうつ病並びに自殺念慮及び自殺行為の発現リスクの上昇は認められていないと考える。

表 58 精神神経系事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	4 試験併合集団 (プラセボ対照期間) ^{a)}		2 試験併合集団 (実薬対照期間) ^{b)}		4 試験併合集団 (データカット オフ) ^{c)}
	本剤群	プラセボ群	本剤群	デュークラバシ チニブ群	本剤投与例 ^{d)}
例数	1,296	568	632	634	2,400
総曝露期間 (人・年)	395.3	170.1	285.3	283.0	2,065.8
自殺念慮及び自殺行為	1 (0.1) 0.25	0	1 (0.2) 0.35	1 (0.2) 0.35	4 (0.2) 0.19
うつ病 (自殺念慮及び自殺行為を除く)	3 (0.2) 0.76	1 (0.2) 0.59	1 (0.2) 0.35	1 (0.2) 0.35	16 (0.7) 0.78

上段：例数（%）、下段：初回発現イベント発生までの曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数

a)～d) 表 51 の脚注 a)～d)と同じ

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、本剤群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群とでうつ病並びに自殺念慮及び自殺行為の発現割合に大きな違いは認められていないものの、乾癬患者ではうつ病、自殺念慮、不安等の有病率が高く、乾癬はこれらの精神神経系事象の発現リスクの上昇と関連があるとされていること（Dermatologic Ther 2019; 32: e12771）から、本剤がうつ病並びに自殺念慮及び自殺行為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ことが重要である。

7.R.2.6 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。

各併合集団における好中球数減少関連事象の発現状況は表 59 のとおりであり、好中球数減少関連事象及び Grade 3 以上の好中球数減少（血液学的検査値、以下同様）の発現割合は、本剤群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群とで同程度であった。4 試験併合集団（データカットオフ）において、本剤の長期投与に伴い好中球数減少関連事象及び Grade 3 以上の好中球数減少の発現割合も増加する傾向は認められず、重篤な事象又は投与中止に至った事象は認められなかった。なお、日本人部分集団において、好中球数減少関連事象は 1 例（白血球数減少/好中球数減少）に認められたが、Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった。当該患者の白血球数減少/好中球数減少は治験薬との因果関係は否定されなかったが、非重篤で転帰は回復であり、治験薬の投与は継続された。したがって、現時点では本剤投与による好中球数減少の発現リスクの上昇は認められていないと考える。

表 59 好中球数減少関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	4 試験併合集団 (プラセボ対照期間) ^{a)}		2 試験併合集団 (実薬対照期間) ^{b)}		4 試験併合集団 (データカット オフ) ^{c)}
	本剤群	プラセボ群	本剤群	デュークラバシ チニブ群	本剤投与例 ^{d)}
例数	1,296	568	632	634	2,400
総曝露期間 (人・年)	395.3	170.1	285.3	283.0	2,065.8
好中球数減少関連事象	7 (0.5) 1.77	3 (0.5) 1.77	4 (0.6) 1.41	1 (0.2) 0.35	21 (0.9) 1.02
うち重篤な事象	0	0	0	0	0
主な有害事象 (PT)					
好中球減少症	2 (0.2) 0.51	3 (0.5) 1.77	1 (0.2) 0.35	1 (0.2) 0.35	10 (0.4) 0.49
白血球減少症	1 (0.1) 0.25	0	2 (0.3) 0.70	0	5 (0.2) 0.24
好中球数減少	2 (0.2) 0.51	0	0	0	5 (0.2) 0.24
白血球数減少	3 (0.2) 0.76	1 (0.2) 0.59	1 (0.2) 0.35	0	6 (0.3) 0.29
血液学的検査値					
Grade 3 以上の好中球数減少	1 (0.1) —	0	0	1 (0.2) —	7 (0.3) —

上段：例数（%）、下段：初回発現イベント発生までの曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数、—：未算出

a)～d) 表 51 の脚注 a)～d)と同じ

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、本剤群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群とで好中球数減少関連事象及び血液学的検査値異常の発現割合に大きな違いは認められていないことを確認した。本剤投与による好中球数減少の発現リスクの上昇は認められていないが、本剤は IL-23 経路を阻害することから、IL-17 産生 T 細胞の増殖と維持に影響を及ぼす可能性があり、IL-17 の薬理作用を踏まえると好中球数の減少が生じる可能性は否定できないことから、既承認の IL-23 阻害薬と同様に、好中球数減少を重要な潜在的リスクに設定した上で、公表文献等を含めて製造販売後においても好中球数減少と関連する副作用の発現状況について引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.2.7 胃腸障害

申請者は、本剤の臨床試験において、重篤な胃腸障害の事象が認められたことを踏まえ、本剤投与時の胃腸障害の発現状況について、以下のように説明している。

各併合集団における胃腸障害関連事象の発現状況は表 60 のとおりであり、当該事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群とで同程度であった。また、本剤の長期投与に伴い発現割合が増加する傾向は認められなかった。4 試験併合集団（データカットオフ）の本剤投与例において重篤な事象は 3 例（吐血、胃腸出血及び穿孔性胃潰瘍各 1 例）に認められ、吐血の 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかったが、治験依頼者は当該事象の発現状況から、本剤との関連はないと評価している ⁵⁴⁾。なお、日本人部分集団において、胃腸障害関連事象は 1 例（逆流性胃炎）に認められたが、非重篤で、治験薬との因果関係は否定された。

⁵⁴⁾ 当該患者は、パーキンソン病の既往を有し、投与 3 日目の重篤な振戦の発現により投与 12 日目に治験薬投与が中止された。その後、投与 17 日目に吐血し、死亡に至った。治験担当医師は本事象を治験薬との関連ありと判定したが、治験依頼者は、その後の追加情報で死因として上部消化管出血及び胃食道静脈瘤破裂が挙げられており、胃食道静脈瘤の形成に要する時間を考慮すると本剤投与前から当該病態が存在していた可能性が高く、本剤との明確な時間的関連性は認められないことから、治験薬との関連はないと評価した。

本剤の臨床試験において、重篤な胃腸障害関連事象が認められているものの、乾癬患者では炎症性腸疾患のリスクが高い可能性が報告されていること、及び本剤群とデュークラバシチニブ群とで胃腸障害関連事象の発現割合は同程度であったことを踏まえると、現時点では本剤投与による重篤な胃腸障害の発現リスクの上昇は認められていないと考える。

表 60 胃腸障害関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	4 試験併合集団 (プラセボ対照期間) ^{a)}		2 試験併合集団 (実薬対照期間) ^{b)}		4 試験併合集団 (データカット オフ) ^{c)}
	本剤群	プラセボ群	本剤群	デュークラバシ チニブ群	本剤投与例 ^{d)}
例数	1,296	568	632	634	2,400
総曝露期間 (人・年)	395.3	170.1	285.3	283.0	2,065.8
胃腸障害関連事象	7 (0.5) 1.77	2 (0.4) 1.18	7 (1.1) 2.46	6 (0.9) 2.13	24 (1.0) 1.17
うち重篤な事象	1 (0.1) 0.25	0	1 (0.2) 0.35	1 (0.2) 0.35	3 (0.1) 0.15
主な有害事象 (PT)					
胃炎	4 (0.3) 1.01	0	2 (0.3) 0.70	2 (0.3) 0.71	10 (0.4) 0.49
慢性胃炎	1 (0.1) 0.25	1 (0.2) 0.59	1 (0.2) 0.35	0	4 (0.2) 0.19
大腸炎	1 (0.1) 0.25	1 (0.2) 0.59	1 (0.2) 0.35	1 (0.2) 0.35	3 (0.1) 0.15

上段：例数 (%), 下段：初回発現イベント発生までの曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数

a)~d) 表 51 の脚注 a)~d) と同じ

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、本剤群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群とで胃腸障害関連事象の発現割合に明確な差異は認められていないことを確認した。本剤投与と重篤な胃腸障害の発現との明らかな関連は示唆されていないが、本剤投与例において治験薬と関連ありと判断された事象も認められていることから、本剤が重篤な胃腸障害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ことが重要である。

7.R.2.8 肝障害

申請者は、本剤投与時の肝障害の発現状況について、以下のように説明している。

各併合集団における肝障害関連事象の発現状況は表 61 のとおりであり、肝障害関連事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群とで同程度であった。Hy's Law の基準に該当する患者は認められず、本剤の長期投与に伴い肝障害関連事象の発現割合が増加する傾向も認められなかった。4 試験併合集団（データカットオフ）の本剤投与例において重篤な有害事象は 2 例（肝炎及び高トランスアミナーゼ血症各 1 例）に認められ、肝炎の 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかったが、申請者は当該事象の発現状況から、本剤との関連はないと評価している ⁵⁵⁾。また、日本人部分集団において、肝障害関連事象は 2 例（AST 増加/ALT 増加及び肝機能検査異常各 1 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

⁵⁵⁾ 当該患者は、投与 57 日目に肝炎が発現し投与中止に至った。ALT 及び AST の高度な上昇並びに総ビリルビンの上昇が認められたものの、ALP 上昇を伴っていたことから Hy's Law の基準には該当しなかった。経口コルチコステロイド薬投与により改善が認められたものの、データカットオフ時の転帰は未回復であった。申請者は、当該患者はイソニアジドを併用していたこと及び治験薬投与開始前から軽度の肝機能検査値異常が認められていたことから、治験薬との関連はないと評価した。

本剤の臨床試験において、重篤な肝障害関連事象が認められているが、原疾患や併用薬による影響も考えられ、本剤群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群とで肝障害関連事象の発現割合は同程度であったことを踏まえると、現時点では本剤投与による肝障害関連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 61 肝障害関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	4 試験併合集団 (プラセボ対照期間) ^{a)}		2 試験併合集団 (実薬対照期間) ^{b)}		4 試験併合集団 (データカット オフ) ^{c)}
	本剤群	プラセボ群	本剤群	デュークラバシチニブ群	本剤投与例 ^{d)}
例数	1,296	568	632	634	2,400
総曝露期間 (人・年)	395.3	170.1	285.3	283.0	2,065.8
肝障害関連事象	27 (2.1) 6.91	15 (2.6) 8.95	15 (2.4) 5.35	19 (3.0) 6.79	97 (4.0) 4.81
うち重篤な事象	2 (0.2) 0.51	0	1 (0.2) 0.35	0	2 (0.1) 0.10

上段：例数 (%), 下段：初回発現イベント発生までの曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数

a)～d) 表 51 の脚注 a)～d)と同じ

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、本剤群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群とで肝障害関連事象の発現割合に大きな違いは認められていないことを確認した。本剤投与と肝障害の発現との明らかな関連は示唆されていないが、本剤投与例において治験薬と関連ありと判断された重篤な事象も認められていることから、本剤が肝障害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ことが重要である。

以上の 7.R.2.1～7.R.2.8 項における検討を踏まえ、機構は、本剤の乾癬患者における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、デュークラバシチニブ群と比較して本剤群で安全性上の懸念となる事象や日本人部分集団及び青少年部分集団で特に留意すべき事象は示唆されていない。IL-23 阻害薬である本剤で認められた有害事象については、本剤に関する十分な知識と乾癬の治療に精通する医師のもとで使用するとともに、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を含め、既承認の IL-23 阻害薬と同様の注意喚起を行うことで管理可能と考える。

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.3 臨床的位置付けについて

7.R.3.1 本剤の臨床的位置付け

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本剤の投与対象について、PSO3001 試験及び PSO3002 試験に組み入れられた患者の約 70%は 1 剤以上の外用療法に効果不十分であり、過去に何らかの全身療法を受けていた。外用療法 1 剤以上で効果不十分かつ全身療法未治療の患者の割合は、PSO3001 試験で 17.7% (121/684 例)、PSO3002 試験で 18.1% (140/774 例) であり、当該部分集団と全体集団において、投与 16 週時の PASI90 達成率及び IGA (0/1)

達成率のプラセボ群に対する本剤群の傾向に大きな違いは認められなかった。臨床試験で示された安全性プロファイルを踏まえると、本剤は既承認の IL-23 阻害薬の投与対象である光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で効果不十分な患者に加えて、局所療法で効果不十分な患者も投与対象になり得ると考える。

光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で効果不十分な患者における本剤の臨床的位置付けについて、PSO3002 試験等の結果から、本剤群はデュークラバシチニブ群を上回る有効性を示し、安全性についてもデュークラバシチニブ群と比較して本剤群で有害事象の発現割合は低かった。また、生物製剤との比較について、試験間比較は結果解釈に注意が必要であるが、本剤の臨床試験で示された有効性は、IL-23 阻害薬を含む既承認の生物製剤と同程度以上（J Cosmet Dermatol 2026; 25: e70662）と想定され、安全性について、既承認の IL-23 阻害薬と比較して本剤で新たな安全性上の懸念は認められておらず、本剤は既承認の IL-23 阻害薬と比較して感染症の発現リスクは低いと考えられる（7.R.2.1 項参照）。

以上より本剤は、尋常性乾癬において IL-23 阻害薬を含む生物製剤の投与対象である、光線療法を含む既存の全身療法で効果不十分な患者に対する新たな治療選択肢となるとともに、アプレミラストの投与対象である、局所療法で効果不十分な患者に対する治療選択肢にもなり得ると考える。また、GPP 及び EP に対する本剤の臨床的位置付けは、尋常性乾癬に対する本剤の臨床的位置付けと同様と考える。なお、本剤は 12 歳以上の小児の尋常性乾癬患者、GPP 患者及び EP 患者に対しては初めての経口投与可能な分子標的薬となる。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明のとおり、国際共同第Ⅲ相試験（PSO3001 試験及び PSO3002 試験）では、外用療法 1 剤以上で効果不十分で全身療法歴のない患者も組み入れられ、当該部分集団において有効性及び安全性に関する特段の問題は認められていない。しかしながら、既承認の IL-23 阻害薬であるグセルクマブ等においても、本剤と同様に、第Ⅲ相試験の対象は、乾癬病変が BSA の 10%以上の中等症から重症の局面型皮疹を有し、光線療法又は全身療法の対象となる患者とされていたこと、現時点で得られている臨床試験成績から、既承認の IL-23 阻害薬と比較して重篤な感染症の発現リスクが低いと判断することは困難であり、既承認の IL-23 阻害薬と同様の注意喚起とすることが適切であること（7.R.2.1 項参照）等を踏まえると、本剤は、IL-23 阻害薬を含む生物製剤及び TYK2 阻害薬の投与対象である、光線療法を含む既存の全身療法で十分な効果が得られない尋常性乾癬患者に対する治療選択肢の一つになると考える。また、GPP 患者及び EP 患者に対しても、治療選択肢の一つになると考える。

また、既承認の生物製剤との位置付けに関して、IL-23 阻害薬を含む既承認の生物製剤と直接比較した臨床試験成績は得られていないことから、本剤が生物製剤と同程度以上の有効性を有するかどうかを判断することはできず、安全性についても、本剤が既承認の IL-23 阻害薬と差別化される安全性プロファイルの有するかどうかは現時点では判断できない。医療現場においては、デュークラバシチニブとの比較を行った PSO3002 試験成績を含め、各薬剤の有効性及び安全性を考慮し、患者の状態等に応じて使い分けがなされるものとする。本剤は乾癬に対する IL-23R を標的とする初めての経口製剤であり、既存の乾癬治療薬等との使い分けについては、今後、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。

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.3.2 既存の治療薬との併用について

申請者は、既存治療との併用について、以下のように説明している。

尋常性乾癬の局面型皮疹を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験（PSO3001 試験、PSO3002 試験、PSO3003 試験及び PSO3004 試験）では、生物製剤、免疫抑制薬及び光線療法を含む全身療法の併用は禁止されたが、外用 JAK 阻害薬等を除く局所療法は、投与 52 週以降、併用可能とされた⁴¹⁾。また、GPP 患者及び EP 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（PSO3005 試験）では、治験薬投与 2 週間前からレチノイド、MTX (20 mg/週未満) 及びシクロスポリン (5 mg/kg/日以下) を一定用量で投与されている患者は、治験期間中の増量を除き治験薬と併用可能とされた⁴⁷⁾が、これらの全身療法薬を併用した患者で特有の安全性上の懸念は確認されなかった。

分子標的薬とされる生物製剤及び TYK2 阻害薬と本剤を併用した臨床試験成績は得られておらず、製造販売後においてもこれらの薬剤との併用は想定されないことから、添付文書において、これらの薬剤との併用は避ける旨を注意喚起する。また、光線療法及び免疫抑制薬との併用について、本邦の乾癬に対する生物製剤の使用ガイダンス（日皮会誌 2022; 132: 2271-96）では、光線療法又は免疫抑制薬との併用は否定されていないものの、有効性と安全性は確立されておらずリスク・ベネフィットに留意することが求められていること、並びに現時点での本剤の臨床試験成績から本剤投与による感染症及び悪性腫瘍の発現リスクの上昇は認められていないことを踏まえると、本剤についても、生物製剤と同様に、光線療法及び免疫抑制薬との併用が禁止されるものではないと考えるが、現時点では免疫抑制薬又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していないため、添付文書においてその旨を注意喚起する。なお、外用薬との併用について、生物製剤では、外用薬との併用では問題となる副作用は認められていないとされており（日皮会誌 2022; 132: 2271-96）、本剤についても同様に、外用薬との併用は可能と考える。

機構は、以下のように考える。

尋常性乾癬の局面型皮疹を有する患者を対象とした臨床試験において、生物製剤、免疫抑制薬及び光線療法を含む全身療法との併用に関する情報は得られておらず、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る感染症や悪性腫瘍が発現する可能性、及び本剤と光線療法との併用時には皮膚癌の発現リスクが増大する可能性は否定できない。したがって、既承認の乾癬に対する生物製剤及び TYK2 阻害薬と同様に、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ことが適切と判断した。また、本剤と生物製剤又は TYK2 阻害薬との併用について、関節リウマチ患者においては生物製剤同士の併用で重篤な感染症の発現率が高まったとの報告があり、乾癬に対して承認された生物製剤及び TYK2 阻害薬においても他の生物製剤との併用は避けるよう注意喚起されていることを踏まえると、重篤な感染症の発現が懸念される本剤についても、生物製剤及び TYK2 阻害薬との併用は避けるよう、添付文書等で注意喚起を行うことは適切である。

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 効能・効果について

機構は、提出された資料並びに 7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討から、光線療法又は全身療法の対象となる中等症から重症の尋常性乾癬患者、GPP 患者及び EP 患者に対する本剤の有効性及び安全性は確認されている。7.R.3 項における検討から、本剤は乾癬に対して使用される既承認の生物製剤及び TYK2 阻害薬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であり、効能・効果に関連する注意において、既承認の生物製剤及び TYK2 阻害薬と同様の注意喚起を行う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.5 用法・用量について

7.R.5.1 用法・用量及び投与方法について

機構は、以下のように考える。

提出された資料並びに 7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討から、本剤の用法・用量を、本剤の第Ⅲ相試験で乾癬患者に対する有効性及び安全性が検討された本剤 200 mg QD と設定することは可能と判断した。また、第Ⅲ相試験における本剤の投与方法は、食事の影響試験の成績を踏まえ、起床時に空腹の状態で水にて経口投与し、服用後 30 分は食事をしないこととされたことから（6.R.2.2 項参照）、同様の規定を設定することが適切と判断した。

7.R.5.2 投与継続の判断時期について

申請者は、本剤投与継続の判断時期について、以下のように説明している。

PSO3001 試験及び PSO3002 試験において、本剤群の PASI 50 達成率の推移は表 62 のとおりであり、PASI 50 達成率は投与 24 週時まで増加し、PSO3002 試験の本剤継続群では投与 24 週時以降も同程度に推移した。また、PSO3002 試験において、投与 24 週時に PASI 50 超 PASI 75 未満の患者 25 例のうち、投与 36 週時点では 14 例（56.0%）及び投与 52 週時点では 11 例（44.0%）が PASI 75 を達成する等、投与 24 週時までに部分的反応が認められた患者で本剤の投与継続による改善例が認められた。したがって、本剤投与継続の判断時期について、本剤の乾癬に対する治療反応が得られる標準的な時期を投与開始から 24 週以内とし、治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考する旨を添付文書において注意喚起することとする。

表 62 PASI 50 達成率の推移 (FAS)

	PSO3001 試験 本剤群 (456 例)	PSO3002 試験 本剤継続群 (311 例)
投与 2 週時	13.2 (60)	14.1 (44)
投与 4 週時	42.1 (192)	43.7 (136)
投与 8 週時	70.2 (320)	70.7 (220)
投与 12 週時	80.7 (368)	81.4 (253)
投与 16 週時	82.7 (377)	85.2 (265)
投与 20 週時	87.1 (397)	88.4 (275)
投与 24 週時	91.0 (415)	89.7 (279)
投与 28 週時		87.8 (273)
投与 32 週時		91.0 (283)
投与 36 週時		90.0 (280)
投与 44 週時		89.1 (277)
投与 52 週時		87.1 (271)

% (例数)

機構は、以下のように考える。

申請者は、PASI 50 達成率の推移及び投与 24 週時に PASI 75 を達成していなかった患者におけるその後の推移を踏まえ、本剤の乾癬に対する治療反応が得られる標準的な時期を投与開始から 24 週以内とすることが適切と考える旨を説明している。しかしながら、PSO3001 試験及び PSO3002 試験では、概ね投与 8 週時までに PASI 50 達成率が大きく上昇し、投与 12～16 週時において大部分の患者で PASI 50 を達成している。投与 16 週時より後に初めて PASI 50 を達成した患者も存在するものの、提示された PASI 50 達成率の結果を踏まえると、そのような患者は限定的と考えられる。PSO3001 試験及び PSO3002 試験の主要評価項目の 1 つである PASI 90 達成率は投与 16 週時で評価されていることも考慮すると、本剤投与により臨床的改善が得られる患者では、概ね投与 16 週までに本剤による治療反応が認められると考えられることから、本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる旨及び治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考する旨を添付文書において注意喚起することが適切である。

以上の 7.R.5.1 項及び 7.R.5.2 項における検討を踏まえ、以下のように申請用法・用量を整備し、本剤の用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、イコトロキンラとして 1 日 1 回 200 mg を起床時に空腹の状態で経口投与する。

<用法・用量に関連する注意>

- ・ 本剤の吸収は食事による影響を受けることから、本剤は起床時に空腹の状態の水にて服用すること。また、服用後 30 分は食事を避けること。
- ・ 本剤と適応疾患の分子標的薬との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。
- ・ 本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

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 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。

本剤の安全性検討事項として、悪性腫瘍、重篤な感染症及び重篤な過敏症を設定した。本剤は IL-23 経路を阻害する薬剤であり、肝障害関連事象、胃腸の炎症、潰瘍及び出血性の事象を含め、本剤において既承認の IL-23 阻害薬と比較して安全性上の懸念は認められていないことから、現時点では市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により安全性情報を収集及び評価し、新たな懸念が認められた場合には、追加の安全対策及び追加の医薬品安全性監視活動の実施の必要性を速やかに検討する。

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り、本剤投与前の感染症のスクリーニング等を十分に行い、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する等の既承認の IL-23 阻害薬と同様の安全対策を講じることで本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。現時点では、既承認の IL-23 阻害薬の安全性プロファイルと比較して本剤で新たな安全性上の懸念は示されていないことから、製造販売後においては、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集し、得られた情報に基づき、追加の医薬品安全性監視活動の必要性を継続的に検討していくことが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

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 5.3.5.1.3）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に対する有効性は示され、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性は期待できると考える。また、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。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当と判断する。本品目は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おける治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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／肥厚及び鱗屑の症状を、0（無症状）、1（軽度）、2（中等度）、3（重度）又は4（極めて重度）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 50、75、90、100 達成率	PASI スコアがベースラインから 50%以上、75%以上、90%以上又は 100%改善した患者の割合
IGA スコア	医師による全般的評価。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以上改善した患者の割合
IGA（0）達成率	IGA スコアが0となった患者の割合
ss-IGA	医師による頭皮の全般的評価。頭皮の浸潤・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段階で評価したスコア
ss-IGA（0/1）達成率	ss-IGA スコアが0又は1、かつベースラインから2以上改善した患者の割合
ss-IGA（0）達成率	ベースラインの ss-IGA スコアが0を超えていた患者を対象に、ss-IGA スコアが0となった患者の割合
PSSD 症状スコア	患者が5つの症状（かゆみ、痛み、刺痛感、灼熱感、皮膚のつっぱり感）の過去24時間の重症度を0（症状なし）から10（想像し得る最悪の症状）のスケールで毎日評価し、過去7日間の各症状の平均スコアを10倍したスコア（最大値 100）
PSSD 症状スコア（0）達成率	ベースラインの PSSD 症状スコアが0を超えていた患者を対象に、PSSD 症状スコアが0を達成した患者の割合
PSSD かゆみスコア 4≧改善達成率	PSSD のかゆみスコアが4以上の患者を対象に、PSSD のかゆみスコアがベースラインから4以上改善した患者の割合
DLQI スコア	患者本人による、過去1週間の症状及び感情、日常活動、レジャー、仕事又は学校、人間関係並びに治療に関する10の質問票。各項目を0（全くない）～3（非常に）の4段階で評価し、点数を合計したスコア（最大値 30）。
DLQI（0/1）達成率	ベースラインの DLQI スコアが1を超えていた患者を対象に、DLQI スコアが0又は1となった患者の割合
CDLQI スコア	患者が過去1週間の QOL の状態を踏まえ、10の質問に「0（ぜんぜん）、1（すこし）、2（かなり）、3（ものすごく又は学校に行けなかった）」の4段階で評価し、点数を合計したスコア（最高値 30）。
CDLQI（0/1）達成率	ベースラインの CDLQI スコアが1を超えていた患者を対象に、CDLQI スコアが0又は1となった患者の割合
BSA スコア	皮疹が体表面積に占める割合
CGI	医師が評価する簡易尺度であり、ベースラインの症状と比較して1（著明改善）、2（中等度改善）、3（軽度改善）、4（不変）、5（悪化）の5段階で評価
JDA 総スコア	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、総和したスコア（範囲：0～17）。

7.R.2 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	SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象
重篤な感染症	SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象のうち、重篤な有害事象
活動性結核	HLT「結核感染」及び「マイコバクテリア同定検査および血清学的検査」に該当する事象を対象に、治験薬投与後に発現した活動性結核を外部委員会が判定した事象
潜在性結核感染症	HLT「結核感染」及び「マイコバクテリア同定検査および血清学的検査」に該当する事象を対象に、治験薬投与後に発現した潜在性結核感染症を外部委員会が判定した事象
日和見感染	SMQ「日和見感染」（狭域）等に該当する事象を対象に、日和見感染陽性と外部委員会が判定した事象
真菌感染症	FDA の Office of New Drugs Custom Medical Queries が定義する「Fungal Infection」（狭域）に該当する事象
悪性腫瘍	SMQ「悪性腫瘍」（狭域）に該当する事象
非黒色腫皮膚癌	HLT「悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）」に該当する事象
心血管イベント	SMQ「虚血性心疾患」、「心筋梗塞」、「その他の虚血性心疾患」、「不整脈」、「心不全」、「塞栓および血栓」（SMQ「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」を含む）、「ショック」、「トルサード ド ポアント／QT 延長」、「中枢神経系血管障害」、

項目	定義
	「中枢神経系出血および脳血管疾患」、「血管炎」、「心筋症」、「血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷」、「高血圧」、「肺高血圧症」、「腎血管障害」等に該当する事象を対象に、心血管イベントと外部委員会が判定した事象
MACE	心血管イベントと判定された事象のうち、心血管死、非致死性の心筋梗塞又は非致死性の脳卒中に分類された事象
Extended MACE	心血管イベントと判定された事象のうち、心血管死、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、不安定狭心症による入院又は冠動脈血行再建（経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術）に分類された事象
その他の心血管イベント	心血管イベントと判定された事象のうち、一過性脳虚血発作、静脈血栓塞栓、末梢動脈血栓、心不全、介入を要する不整脈、心血管系に起因する失神、入院に至った重度／加速型高血圧等、Extended MACE に分類されない事象
過敏症	SMQ「過敏症」（狭域）に該当する事象
アナフィラキシー反応	SMQ「アナフィラキシー反応」（狭域）に該当する事象
自殺念慮及び自殺行為	コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）の結果を用いて治験担当医師が特定した事象
うつ病（自殺念慮及び自殺行為を除く）	SMQ「うつ病（自殺／自傷を除く）」（狭域）に該当する事象
胃腸障害関連事象	SMQ「消化管の非特異的炎症」（狭域）、「消化管の潰瘍」（狭域）又は「消化管の出血」（狭域）に該当する事象
肝障害関連事象	SMQ「薬剤に関連する肝障害一包括的検索」（狭域）に該当する事象
好中球減少関連事象	以下の PT に該当する事象 再生不良性貧血、自己免疫性再生不良性貧血、二血球減少症、骨髓機能不全、血球減少症、有熱性骨髓無形成、全血球数減少、汎血球減少症、全血球数異常、血液障害、骨髓障害、先天性再生不良性貧血、血液毒性、骨髓異形成症候群、無顆粒球症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少、周期性好中球減少症、発熱性好中球減少症、顆粒球数減少、顆粒球成熟停止、顆粒球減少症、特発性好中球減少症、白血球減少症、後骨髓球数減少、骨髓芽球数減少、骨髓球数減少、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数減少、前骨髓球数減少、放射線性白血球減少症、白血球数減少、白血球百分率数異常、顆粒球異常、新生児顆粒球減少症、新生児白血球減少症、骨髓芽球百分率減少、骨髓球百分率減少、新生児好中球減少症、好中球数異常、好中球百分率減少、白血球検査異常、白血球数異常、白血球障害、免疫性血球減少症、骨髓抑制
Grade 3 以上の好中球数減少	CTCAE Grade 3 以上の好中球数減少（血液学的検査値）

以上

審査報告（2）

令和 8 年 8 月 12 日

申請品目

〔販 売 名〕	イコタイド錠 200 mg
〔一 般 名〕	イコトロキンラ塩酸塩
〔申 請 者〕	ヤンセンファーマ株式会社
〔申請年月日〕	令和 7 年 11 月 7 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、臨床的位置付け、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、臨床的位置付け、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た。

1.2 安全性、製造販売後の検討事項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検討事項に対する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、感染症に関する注意喚起（審査報告（1）の 7.R.2.1 項参照）について以下の意見が出された。

- ・ これまでに得られているデータからは、既承認の IL-23 阻害薬と比較して本剤の感染症リスクが低いと結論づけることはできず、既承認の IL-23 阻害薬と同様の注意喚起とすることが妥当である。
- ・ 乾癬に対する既承認の IL-17 阻害薬及び IL-23 阻害薬では結核の発現リスクは低く、薬剤投与前及び投与中の結核に関する定期的な検査は不要との提言（J Am Acad Dermatol 2026; 94: 802-9）は医療費の削減及び X 線被曝の低減の観点からも重要である。今後、本邦においても既承認の生物製剤も含め、結核検査の必要性について今後検討していくことが望まれる。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 63 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 64 に示す追加の医薬品安全性監視活動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た。

なお、好中球数減少（審査報告（1）の 7.R.2.6 項参照）について、申請者からの以下の追加の説明等を踏まえ、機構は、現時点では好中球数減少を重要な潜在的リスクに設定する必要性は低く、製造販売後も公表文献等を含め情報収集に努め、今後得られた情報を踏まえて安全性検討事項への追加の可否等を継続的に検討することが適切と判断した。

- ・ ウステキヌマブについて、尋常性乾癬又は乾癬性関節炎の患者を対象とした特定使用成績調査（観察期間：52 週間）において、好中球数減少の副作用を発現した患者は 2/1,670 例（0.1%）であり、いずれも非重篤で、臨床的に重要な症例の集積はなかった（令和 2 年 8 月 6 日付け再審査報告書「ステラーラ皮下注 45 mg」参照）。
- ・ グセルクマブの尋常性乾癬、乾癬性関節炎、GPP 又は EP の患者を対象とした特定使用成績調査（観察期間：52 週間）において、安全性解析対象症例 416 例のうち、好中球数減少の副作用を発現した患者は認められなかった。

以上より、機構は、上述の点に対応するように申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

表 63 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
・ 重篤な感染症	・ 悪性腫瘍 ・ 重篤な過敏症 ・ 心血管系事象	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 64 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
・ 市販直後調査	該当なし	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。また、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

（申請時より変更なし）

[用法・用量]

通常、成人 18 歳以上の患者及び 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の小児患者には、イコトロキンラとして 1 日 1 回 200 mg を起床時に空腹の状態で水にて経口投与する。服用後 30 分は食事を避けること。

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[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	抗薬物抗体
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC from time 0 to infinity	投与 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from time 0 to the last measurable time	投与 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{0-t}	AUC from time 0 to time t	投与 0 時間から t 時間までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body surface area	体表面積
BSEP	Bile salt export pump	－
BID	Bis in die / twice a day	1 日 2 回
C _{avg}	average drug concentration	平均濃度
CDLQI	Children's DLQI	－
CGI	Clinical global impression	臨床全般印象度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CMA	Critical material attribute	重要物質特性
COX1	Cyclooxygenase-1	シクロオキシゲナーゼ 1
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C 反応性たん白質
CTCAE	Common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
C _{trough}	Trough concentration	トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DLQI	Dermatology life quality index	－
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ECLIA	Electrochemiluminescent immunoassay	電気化学発光免疫測定
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過速度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定
EP	Erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GPP	Generalized pustular psoriasis	膿疱性乾癬
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go-関連遺伝子
HLT	High level term	高位語

HTRF	Homogeneous time-resolved fluorescence	均一系時間分解蛍光
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH E14/S7B Q&A	—	「「QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的及び非臨床的評価」に関する質疑応答集 (Q&A) について」(令和4年7月22日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
IFN γ	Interferon- γ	インターフェロン- γ
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IGA	Investigator's global assessment	医師による全般的評価
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-23R	Interleukin-23 receptor	インターロイキン-23 受容体
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JDA	Japanese dermatological association	日本皮膚科学会
k _a	First-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
K _D	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
KLH	keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LC	Liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-RAD/MS	Liquid chromatography-Radioactivity detector/ Mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-放射能検出器/質量分析
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLC-PK	Lilly laboratory culture-porcine kidney	ブタ腎由来上皮
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出タンパク
MDCK	Madin-darby canine kidney	—
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
MS/MS	Tandem mass spectrometry	タンデム質量分析法
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NIR	Near infrared spectroscopy	近赤外吸収スペクトル測定法
NK	Natural Killer	ナチュラルキラー
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P _{app A→B}	Apical-to-basolateral apparent permeability coefficient	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
P _{app B→A}	Basolateral-to-apical apparent permeability coefficient	基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬面積・重症度指標

PDE3A	Phosphodiesterase 3A	ホスホジエステラーゼ 3A
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PSSD	Psoriasis symptoms and signs diary	－
PT	Preferred term	基本語
QD	Quaque die / once a day	1 日 1 回
QOL	Quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcP	Population-specific heart rate correction for QT	母集団データに基づき心拍数補正した QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画書
RTRT	Real time release testing	リアルタイムリリース試験
SD	Sprague Dawley	－
SEER	Surveillance, epidemiology, and end results	－
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TdP	Torsades de pointes	トルサード・ド・ポワント
Tg rasH2	CByB6F1/Tg(HRAS)2Jic	－
Th17	T helper cell 17	ヘルパーT 細胞 17
t_{max}	Time to maximum observed concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TYK	Tyrosine kinase	チロシンキナーゼ
UV-A	Ultraviolet A	紫外線 A 波
UV-B	Ultraviolet B	紫外線 B 波
UV-Vis	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution in the terminal phase	終末相の見かけの分布容積

※生物製剤の一般名については、（遺伝子組換え）を省略して記載した。