目次

2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 5
2.5.1.2 開発の科学的根拠 5
2.5.1.3 臨床開発経緯 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.2.1 製剤の開発 14
2.5.2.2 生体試料分析法 14
2.5.2.3 相対的バイオアベイラビリティ 14
2.5.2.4 食事の影響 14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.3.1 薬物動態 16
2.5.3.2 薬力学 18
2.5.3.3 免疫原性 20
2.5.4 有効性の概括評価 22
2.5.4.1 試験対象集団 22
2.5.4.2 統計学的手法 24
2.5.4.3 尋常性乾癬に対する有効性 25
2.5.4.4 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性 39
2.5.5 安全性の概括評価 41
2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 41
2.5.5.2 有害事象 42
2.5.5.3 臨床検査値の評価 57
2.5.5.4 バイタルサイン，身体所見及び安全性に関する他の観察項目 57
2.5.5.5 特別な集団及び状況下における安全性 57
2.5.5.6 結核 65
2.5.5.7 その他の臨床試験 66
2.5.5.8 血漿中イコトロキンラ濃度と安全性の関連性 67
2.5.5.9 抗イコトロキンラ抗体が安全性に及ぼす影響 67
2.5.5.10 市販後データ 67
2.5.5.11 安全性更新情報 67
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 70
2.5.6.1 治療の背景 70
2.5.6.2 推奨用法・用量 70
2.5.6.3 ベネフィット 71
2.5.6.4 リスク 74
2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価 75
2.5.6.6 結論 76
2.5.6.7 付録：ベネフィット・リスク評価のデータ 82

2.5.7 参考文献 97

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ΔΔQTcP	placebo-adjusted change from baseline in QT interval corrected for heart rate using a population estimate of the exponent
ADA	antidrug antibody(ies)（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 transferase（アスパラギン酸トランスフェラーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{∞}	AUC from time 0 to infinity（0 時間から無限大時間までの AUC）
BD-2	beta-defensin 2
BID	twice daily（1 日 2 回）
BMI	body mass index（体格指数）
BSA	body surface area（体表面積）
$C_{avg,ss}$	average drug concentration at steady state（定常状態における平均濃度）
CD	cluster of differentiation（分化抗原群）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL/F	apparent total clearance（みかけのクリアランス）
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state（定常状態における C_{max}）
COVID-19	Coronavirus disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
CPK	creatine phosphokinase（クレアチンホスホキナーゼ）
C-QTc	concentration-QTc（濃度-QTc）
CXCL	CXC chemokine ligand
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DLQI	Dermatological Life Quality Index（皮膚疾患特異的 QOL 尺度）
ECG	electrocardiogram（心電図）
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体ろ過速度）
EP	erythrodermic psoriasis（乾癬性紅皮症）
E-R	exposure-response（曝露－反応）
f-PGA	Fingernail Physician's Global Assessment（医師による爪の全般的評価）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令）
GenPs-SFQ	Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire
GGT	gamma-glutamyltransferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
GPP	generalized pustular psoriasis（膿疱性乾癬）
GPSS	Genital Psoriasis Symptoms Score（性器乾癬症状スコア）
hERG	human ether-a-go-go-related gene（ヒト ether-a-go-go-関連遺伝子）
hf-PGA	Physician's Global Assessment on hands and feet（医師による手足の全般的評価）
HRQoL	Health-related Quality of Life（健康関連の生活の質）
ICE	intercurrent event（中間事象）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
IFN	interferon（インターフェロン）
IGA	Investigator Global Assessment（医師による全般的評価）
IIV	interindividual variability（個体間変動）
IL	interleukin（インターロイキン）
IL-23R	IL-23 receptor（IL-23 受容体）
INR	international normalized ratio（国際標準比）
IR	intermediate release（即放）
JDA	Japanese Dermatological Association（日本皮膚科学会）

略号又は略称	名称及び内容
K_D	equilibrium dissociation constant（平衡解離定数）
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry
MACE	major adverse cardiovascular events（主要心血管イベント）
mNAPSI	modified Nail Psoriasis Severity Index（修正版爪乾癬重症度指標）
MSD	Meso Scale Discovery
NAb	neutralized antibody(ies)（中和抗体）
NRS	numeric rating scale（数値評価スケール）
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs（非ステロイド性抗炎症薬）
PASI	Psoriasis Area and Severity Index（乾癬の面積及び重症度指標）
PASI 75	≥75% improvement in PASI score from baseline（PASI のベースラインから 75%以上改善）
PASI 90	≥90% improvement in PASI score from baseline（PASI のベースラインから 90%以上改善）
PASI 100	100% improvement in PASI score from baseline（PASI のベースラインから 100% 改善）
PD	pharmacodynamic(s)（薬力学）
PDE4	phosphodiesterase 4（ホスホジエステラーゼ 4）
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
PPD	purified protein derivative (from *M. tuberculosis* cultures)（精製ツベルクリンタンパク体）
PsA	psoriatic arthritis（乾癬性関節炎）
PSSD	Psoriasis Symptom and Sign Diary（乾癬症状・徴候日誌）
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index（頭皮乾癬重症度指標）
PT	preferred term（基本語）
PUVA	psoralen, ultraviolet A light therapy（ソラレン＋長波長紫外線療法）
QD	once daily（1 日 1 回）
QOL	quality of life（生活の質）
QTc	QT interval corrected for heart rate（補正 QT 間隔）
SD	standard deviation（標準偏差）
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SIR	standard incidence ratio（標準化罹患比）
SOC	system organ class（器官別大分類）
sPGA-G	Static Physician’s Global Assessment of Genitalia（医師による生殖器の静的全般的評価）
ss-IGA	Scalp Specific Investigator Global Assessment（医師による頭皮の全般的評価）
$t_{1/2}$	eliminated half-life（消失半減期）
Th17	T helper 17 cell
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
TRM	tissue-resident memory T cells（組織常在性記憶 T 細胞）
TYK2	tyrosine kinase 2（チロシンキナーゼ 2）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
UVB	ultraviolet B（紫外線 B 波）
V/F	apparent volume of distribution（みかけの分布容積）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1 臨床薬理学的分類

イコトロキンラ（治験成分記号 JNJ-77242113）は，Protagonist Therapeutics, Inc.が創製した，天然及び非天然アミノ酸から構成されるペプチドである。IL-23R に結合して，IL-23 と IL-23R との結合を阻害することにより，IL-23R の近位シグナル伝達と下流のエフェクター機能（サイトカイン分泌等）を阻害する経口薬である。

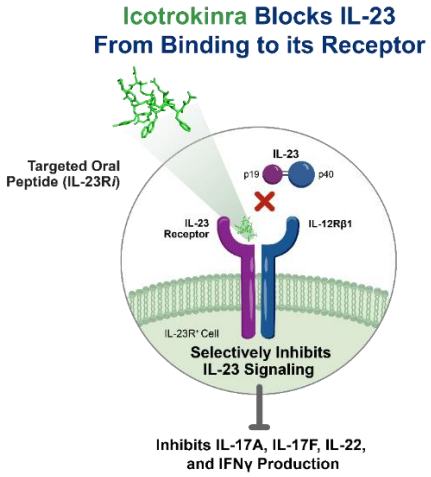


図 2.5.1-1 IL-23R へ選択的に結合し IL-23 経路の活性化を阻害するイコトロキンラの作用機序

2.5.1.1.2 申請効能・効果

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

【用法・用量】

通常，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で水にて経口投与する。服用後 30 分は食事を避けること。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 乾癬

乾癬は慢性の免疫介在性の炎症性皮膚疾患で，欧米の有病率は 1.50～1.92%，日本の有病率は 2011 年時点で 0.34%，患者数は約 43 万人と報告されている（Parisi 2020 ; Kubota 2015）。乾癬は年齢にかかわらず発症し得るが，欧米での好発年齢は小児で 15～17 歳，成人で 55～59 歳であり（Tennenbaum 2022；Armstrong 2021），国内での発症年齢は 30～39 歳が最も多い（Kamiya

2021）。乾癬の原因は明らかになっていないが，遺伝的素因に加えて環境因子も要因と考えられている（Roszkiewicz 2020；Zeng 2017）。

乾癬の病型は臨床症状に基づき，主に尋常性乾癬，PsA，GPP，EP 及び滴状乾癬の 5 つに分類される（古江 2012）。乾癬の病型の分布に国内外で大きな差異はなく，2009 年から 2012 年の日本乾癬学会による疫学調査では，日本人乾癬患者の内訳は，尋常性乾癬が 85.6%，PsA が 6.0%，滴状乾癬が 3.2%，GPP が 2.3%，EP が 1.5%であった（Ito 2018）。

尋常性乾癬は乾癬で最も多くみられる病型で，境界明瞭な紅斑局面（局面型皮疹）と鱗屑を特徴とする。乾癬病変は，頭部，肘頭，膝蓋，腰殿部などの機械刺激を受けやすい部位に好発する。治療により寛解しても再燃することがあり，慢性的に改善と増悪を繰り返す（古江 2012）。通常，尋常性乾癬が生命を脅かすことはないが，罹患部位に痛み，痒み，出血がみられることがあり，これらの症状に心理的ストレスが重なることで，日常生活の妨げや健康関連の生活の質（HRQoL）の低下につながる。さらに，尋常性乾癬患者は，心血管疾患，うつ病，炎症性腸疾患などの合併症を発現するリスクが高い。また，頭皮，性器，手足などの特定部位に乾癬病変を有する患者（それぞれ乾癬患者全体の 45～56%，30～63%，12～16%を占める）では，局所療法（外用療法）での治療が困難であり，疾患による負担がより大きい（Armstrong 2020；Merola 2018）。国内の小児の尋常性乾癬の有病率は約 0.07%と推計され（朝比奈 2019），年齢と共に有病率が増加する傾向が認められており，青少年に多く見られる（Kamiya 2021）。小児では，成人と比較して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と類似している。成人と同様，病型の大部分が尋常性乾癬である（Burden 2016；Bronckers 2015）

GPP は乾癬の最重症型であり，悪寒・戦慄を伴う発熱がみられ，皮膚潮紅が広範囲に生じ，無菌性の膿疱が出現する。皮膚以外の症状では，地図状舌，関節痛及び眼症状（結膜炎，ぶどう膜炎及び虹彩炎）が知られている（飯塚 2004；照井 2015）。GPP は再発を繰り返すことが特徴で，生命を脅かす全身炎症性疾患である（照井 2015）。GPP は国内で指定難病（平成 27 年 1 月 1 日付，厚生労働省告示第 37 号）であり，2023 年度末時点の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は 2,235 人（2024 年 10 月 29 日公表，令和 5 年度衛生行政報告例，厚生労働省）である。このうち，19 歳以下の小児の GPP は 9 人であった。

EP は乾癬の重症型の一つであり，入院の上で治療をする必要がある（飯塚 2004）。皮疹が全身に拡大し，びまん性の潮紅や落屑を伴う。皮膚以外の症状では，悪寒，発熱，全身倦怠感などの自覚症状を伴うことが多く，表在リンパ節の腫脹・浮腫を示すこともある。なお，EP の患者数は乾癬全体の 1%程度で，症例数が限られている状況である（飯塚 2004；Takahashi 2011；Ito 2018）。このうち，小児の EP に関する報告はさらに限られており，16 歳未満の小児乾癬の 1.4%が紅皮症であるとの海外報告はあるが（Fan 2007），国内の患者数に関する明らかなデータはない。

2.5.1.2.2 治療の現状及びアンメットメディカルニーズ

乾癬の治療は，局所療法及び全身療法に分類され，病型や重症度に応じて治療法が選択される。

国内の乾癬治療の基本方針は，外用療法による局所療法が第一選択であり，局所療法（外用療

法）が抵抗性の場合に全身療法（光線療法，内服療法及び生物学的製剤による治療）を行うこととしている（古江 2012）。国内では全身療法を包括する治療ガイドラインは存在しないが，日本皮膚科学会が制定している「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス」では，尋常性乾癬に対して生物学的製剤を使用する前に，原則としてまず他の全身療法を考慮すべきとされている。

全身療法として，光線療法にはPUVA（ソラレンと長波長紫外線の併用）及びナローバンドUVBや，経口薬には経口レチノイドのエトレチナート，免疫抑制剤のシクロスポリン，メトトレキサートがある。PDE4阻害剤のアプレミラスト及びTYK2阻害剤のデュークラバシチニブも尋常性乾癬の適応で近年承認されている（古江 2012；佐伯 2022）。生物学的製剤では，抗TNF-α薬（インフリキシマブ，アダリムマブ及びセルトリズマブペゴル），IL-12/IL-23阻害薬（ウステキヌマブ），IL-17阻害薬（セクキヌマブ，イキセキズマブ，ブロダルマブ及びビメキズマブ），IL-23阻害薬（グセルクマブ，チルドラキズマブ及びリサンキズマブ）が乾癬治療に対して承認されている。

現在までにGPPの適応で承認されている生物学的製剤は，インフリキシマブ，アダリムマブ，セルトリズマブペゴル，セクキヌマブ，イキセキズマブ，ブロダルマブ，ビメキズマブ，グセルクマブ，リサンキズマブ及びスペソリマブである。また，経口薬ではデュークラバシチニブもGPPの適応で承認されている。

現在までにEPの適応で承認されている生物学的製剤は，インフリキシマブ，セルトリズマブペゴル，イキセキズマブ，ブロダルマブ，ビメキズマブ，グセルクマブ及びリサンキズマブである。また，経口剤のデュークラバシチニブもEPの適応で承認されている。

乾癬治療のうち，従来の経口治療薬（エトレチナート，シクロスポリン及びメトトレキサート）は，副作用や腎毒性等の安全性上の懸念があり（ネオーラル®添付文書 2024，リウマトレックス®添付文書 2024），生物学的製剤は高い有効性が認められているが，一部で重篤な感染症等の安全性の懸念があり，免疫原性による効果の減弱などの問題も認められている（梅澤 2016）。近年承認された経口治療薬（アプレミラスト及びデュークラバシチニブ）も生物学的製剤ほどの有効性はなく，安全性についても，胃腸障害やうつ病（オテズラ®添付文書 2025），感染症や悪性腫瘍（ソーティクツ®添付文書 2023）などの懸念がある。

国内の小児乾癬に係わる治療ガイドラインは作成されていないが，国内での小児乾癬治療の実態は，成人に対する乾癬治療と同様であり，外用療法を第一選択とし，難治性の場合に光線療法・免疫抑制剤を使用する（中川 2018）。国内で，6歳以上の小児乾癬に対する適応で承認されている生物学的製剤はセクキヌマブのみである。小児のGPPの皮膚症状に対する全身療法は，日本皮膚科学会により制定されている「膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン2014年度版」において，シクロスポリン，エトレチナート，副腎皮質ステロイド，抗TNF-α薬及び顆粒球単球吸着除去療法が推奨されている。また，慢性期では光線療法が考慮されている。しかし，これらの治療には，成長障害や悪性腫瘍の発現率が高まる等，安全性の懸念が残されている（照井 2015；Komine 2021；FDA 2009）。また，現在までに小児GPP患者に対する適応で承認されているのはセクキヌマブのみであり，小児EP患者に対する適応で承認されている生物学的製剤はなく，使用可能な治療薬が限られている。

以上より，全身療法を要する成人及び小児の乾癬患者に対して良好なリスクベネフィットプロファイルを有する新たな治療選択肢，特に利便性の高い経口治療薬に対するニーズは依然として大きい。

2.5.1.2.3 乾癬の治療にイコトロキンラを用いる科学的根拠

IL-23 経路は，慢性免疫媒介炎症性疾患の病因において重要な役割を果たす。IL-23 は正常な炎症反応及び免疫反応に関与する内因性サイトカインであるが，過剰に産生されると免疫介在性疾患に関連する慢性炎症を引き起こす。IL-23 リガンドの p19 サブユニットをモノクローナル抗体で選択的に標的化することで，中等症から重症の尋常性乾癬患者に対する持続的な有効性が認められている（Blauvelt 2017; Gordon 2018; Reich 2017; Teng 2015）。

IL-23R は，健常人の免疫細胞上でも発現しているが，乾癬皮膚病変では IL-23R の発現増加を伴い IL-23 経路の活性化が起きている（Camard 2025, Krueger 2024）。*IL-23R* は乾癬プラークの T 細胞に主に発現しているが，*IL-23A*（IL-23p19 サブユニットをコードする遺伝子）はより広範に発現している。IL-23R 阻害による IL-23 経路調節は，既承認の IL-23 阻害薬が広範囲に存在するリガンドに作用して IL-23 経路を阻害する機序とは大きく異なる可能性がある【2.4.1.1】。

イコトロキンラは IL-23R に結合して IL-23 の結合に競合的に拮抗し，IL-23 経路の活性化を阻害することで，局所の皮膚及び全身の炎症を正常化する。

イコトロキンラのバイオアベイラビリティは 1%未満と低いものの，IL-23R への親和性結合が高いこと(K_D 7.1±2.5 pmol/L)，及び IL-23 経路シグナル伝達に対して高い有効性を示すことから，イコトロキンラ 200 mg の投与で乾癬に対してほぼ最大の有効性が得られることが E-R モデルで示されている【2.7.2】。

臨床試験でも，イコトロキンラ 200 mg の投与により，尋常性乾癬患者，GPP 患者及び EP 患者に対する有効性が認められ，16 週までの安全性プロファイルはプラセボと同等であり，安全性データカットオフ日まで維持された【2.7.3，2.7.4】。

以上から，経口薬であるイコトロキンラが乾癬患者に対する適応を取得することで，全身療法を要する乾癬患者に対して良好なリスクベネフィットプロファイルを有する新たな治療選択肢を提供できると考えた。

2.5.1.3 臨床開発経緯

2.5.1.3.1 国内外での臨床開発

第 3 相用量を決定するために，国内外で健康成人及び腎機能障害患者を対象とした第 1 相試験 7 試験を実施し，薬物動態及び忍容性を確認したのち【2.7.6 試験一覧】，成人の尋常性乾癬患者を対象として，5 つの用量を最長 1 年間投与した第 2b 相用量設定試験 2 試験［77242113PSO2001 試験（以下，PSO2001 試験。以降，77242113 から始まる全ての試験は PSOXXXX 試験とする。）及び PSO2002 試験］を実施した。また，徐放性錠を用いた第 2a 相試験（PSO2003 試験）も実施した。第 3 相試験 4 試験（PSO3001 試験，PSO3002 試験，PSO3003 試験及び PSO3004 試験）は，光線療法又は全身療法が適応となる中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象に実施中である。国内第 3 相試験（PSO3005 試験）は GPP 患者及び EP 患者を対象に実施中である。

尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験 4 試験では，イコトロキンラの安全性，有効性，薬物動態及び免疫原性を評価し，いずれの試験でも Week 16 でプラセボに対するイコトロキンラの有効性及び忍容性が認められた。さらに，PSO3001 試験では 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の青少年を含む尋常性乾癬患者を対象とし，成人に対してはイコトロキンラに対する効果持続性を検証するためにランダム化中止期を設けた。PSO3002 試験及び PSO3004 試験は成人のみを対象とし，デュークラバシチニブに対する優越性が認められた。PSO3003 試験では，12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の少なくとも中等症から重症の特定部位を含む尋常性乾癬患者を対象とし，特定部位に対するイコトロキンラの有効性が認められた。

PSO3005 試験では，日本人の GPP 患者及び EP 患者に対する Week 24 のイコトロキンラの有効性と安全性が認められた。

臨床データパッケージのうち，イコトロキンラの乾癬患者に対する開発として実施した第 2 相試験及び第 3 相試験を以下に示す（表 2.5.1-1）。

表 2.5.1-1 尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験

試験番号 開発相 実施地域 （実施状況）	目的	対象	被験薬及び対照薬 用法・用量被験者数 被験者数（日本人）	評価/ 参考
77242113PSO2001 /第 2b 相/国際共同 （完了）	中等症から重症の尋常性乾癬被験者における Week 16 の本薬の用量反応性を評価する	中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人患者	255 例（20 例） 本薬（QD） 25 mg：43 例（3 例） 50 mg：43 例（3 例） 100 mg：43 例（4 例） 本薬（BID） 25 mg：41 例（3 例） 100 mg：42 例（4 例） プラセボ 43 例（3 例）	評価
77242113PSO2002 /第 2b 相/国際共同 （完了）	中等症から重症の尋常性乾癬被験者における本薬の長期臨床効果を評価する	中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人患者	227 例（19 例） 本薬（QD） 25 mg：35 例（2 例） 50 mg：39 例（3 例） 100 mg：40 例（4 例） 本薬（BID） 25 mg：40 例（3 例） 100 mg：38 例（4 例） プラセボ→本薬 100 mg QD 35 例（3 例）	評価
77242113PSO3001 /第 3 相/国際共同 （実施中）	中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象に，本薬の有効性をプラセボと比較して評価する	中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人及び青少年患者	684 例（7 例） ・本薬 200 mg：456 例（2 例） ・プラセボ：228 例（5 例） うち，青少年 1 例 ・本薬 200 mg：44 例（0 例） ・プラセボ：22 例（1 例）	評価

77242113PSO3002/第 3 相/国際共同（実施中）	中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象に，本薬の有効性をプラセボと比較して評価する	中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人患者	774 例（59 例） ・本薬 200 mg：311 例（23 例） ・デュークラバシチニブ：307 例（25 例） ・プラセボ：156 例（11 例）	評価
77242113PSO3003/第 3 相/海外（実施中）	特定部位に尋常性乾癬を有する患者を対象に，全身及び特定部位の乾癬に対する本薬の有効性を評価する	特定部位（頭皮，性器又は手足）に及ぶ中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人及び青少年患者	311 例 ・本薬 200 mg：208 例，うち青少年 3 例 ・プラセボ：103 例，うち青少年 3 例	評価
77242113PSO3004/第 3 相/海外（実施中）	中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象に，本薬の有効性をプラセボと比較して評価する	中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人患者	731 例 ・本薬 200 mg：322 例 ・デュークラバシチニブ：327 例 ・プラセボ：82 例	参考
77242113PSO3005/第 3 相/国内（実施中）	GPP 又は EP を有する患者を対象に本薬の有効性を評価する	GPP 又は EP を有する日本人成人及び青少年患者	・本薬 200 mg：成人 19 例（GPP 9 例，EP 10 例）	評価

本申請資料に含まれる全ての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の倫理的原則，ICH GCP ガイドライン及び適用される規制要件に従い，各治験実施計画書を遵守して実施された。

2.5.1.3.2　規制当局によるガイダンス及び助言

日本における本剤の開発に際し，独立行政法人医薬品医療機器総合機構と 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号[redacted]及び[redacted]）を実施した。本相談で得た助言を踏まえ，[redacted]とした。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）（受付番号[redacted]）を実施した。本相談では，[redacted]について相談した。この助言を踏まえ，[redacted]とした。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号[redacted]）を実施し，[redacted]について相談した。

参考文献

Armstrong AW et al. Psoriasis Prevalence in Adults in the United States. JAMA Dermatol Published online June 30, 2021.E1-E7

Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA 2020;323:1945-60.

Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):405-417.

Bronckers IMGJ. et al. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. Pediatr Drugs (2015) 17:373–384

Burden-Teh E, Thomas KS, Ratib S, et al. The epidemiology of childhood psoriasis: a scoping review. Br J Dermatol. 2016;174(6):1242-57.

Camard L, Stephen T, Yahia-Cherbal H, et al. IL-23 tunes inflammatory functions of human mucosal-associated invariant T cells. iScience. 2025;28(2):111898.

Fan X, Xiao FL, Yang S, et al. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from China. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(6):762-765.

FDA. Follow-up to the June 4, 2008 Early Communication about the ongoing safety review of tumor necro sis factor (TNF) blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi), August 4, 20 09. https://wayback.archive-it.org/7993/20170112032013/http:/www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postm arketDrugSafetyInformationf orPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals /ucm174449.htm.

Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet. 2018;392(10148):650-661.

Ito T, Takahashi H, Kawada A, et al. Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research, J Dermatol. 2018;45:293-301

Kamiya K, Oiso N, Kawada A et al. Epidemiological survey of the psoriasis patients in the Japanese Society for Psoriasis Research from 2013 to 2018. J Dermatol. 2021;48(6):864-875.

Komine M, Morita A. Generalized pustular psoriasis: current management status and unmet medical needs in Japan. Expert Rev Clin Immunol. 2021;17(9):1015-1027.

Krueger JG, Eyerich K, Kuchroo VK, et al. IL-23 past, present, and future: a roadmap to advancing IL-23 science and therapy. Front Immunol. 2024;15:1331217.

Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015;5:e006450.

Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. Dermatol Ther. 2018;31(3):e12589.

Parisi R et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. BMJ 2020;369:m1590

Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. Lancet. 2017;390(10091):276-288.

Roszkiewicz M, et al. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. Ann Agric Environ Med. 2020; 27(3): 335–342. doi: 10.26444/aaem/112107

Takahashi H, et al. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. J Dermatol. 2011 Dec;38(12):1125-9.

Tannenbaum R, Strunk A, Garg A. Age- and sex-adjusted prevalence estimates among paediatric patients with psoriasis in the United States. The British journal of dermatology. 2022;187(2):270-271

Teng MWL, Bowman EP, McElwee JJ, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. Nat Med. 2015;21(7):719-729.

Zeng J et al. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. Journal of Dermatology 2017; 44: 863–872

朝比奈昭彦，梅澤慶紀，大槻マミ太郎，他 日本皮膚科学会ガイドライン 乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019. 日本皮膚科学会雑誌; 2019;129(13):2675-733

アムジェン株式会社 オテズラ®錠 10 mg／オテズラ®錠 20 mg／オテズラ®錠 30 mg 添付文書 2025 年 3 月改訂

飯塚一，宮地良樹，瀧川雅浩 皮膚科診療プラクティス 16. 乾癬にせまる. 東京 真興社. 2004.

梅澤慶紀，朝比奈昭彦，中川秀己.インフリキシマブ（レミケード®）,アダリムマブ（ヒュミラ®）,ウステキヌマブ（ステラーラ®）.皮膚臨床. 2016;58(6):813-25.

佐伯秀久，馬渕智生，朝比奈昭彦，他 乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022 年版）. 日本皮膚科学会雑誌;2022;132(10):2271-96.

照井正，秋山真志，池田志斈，他 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版. 日本皮膚科学会雑誌; 2015;125(12):2211-57.

中川秀己. 患者さんから学ぶ慈恵の診察室 病気を診ずして病人を診よ. Visual Dermatology, 2018;17(3)

ノバルティスファーマ株式会社 ネオーラル®内服液 10%／ネオーラル®10 mg カプセル／ネオーラル®25 mg カプセル／ネオーラル®50 mg カプセル 添付文書 2024 年 6 月改訂

ファイザー株式会社 リウマトレックス®カプセル 2 mg 添付文書 2024 年 2 月改訂

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 ソーティクツ®錠 6 mg 添付文書 2023 年 12 月改訂

古江増隆. 皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 東京.中山書店. 2012

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤の開発

イコトロキンラの開発過程において様々な製剤を検討した。第 1 相試験で用いた最初の製剤は経口液剤であった。その後，フィルムコーティング IR 錠を開発した。第 2b 相試験（PSO2001 及びその長期投与試験 PSO2002 試験）では，2 含量（25 及び 100 mg）の IR 錠を 1 日 1 回（QD）及び 1 日 2 回（BID）投与した。200 mg QD 投与の用量選択【2.5.4.1】に対応し，患者の服薬負担を軽減するため，第 3 相試験用製剤として 200 mg IR 錠を開発した。市販予定製剤は 200 mg IR 錠であり，刻印を除き，第 3 相試験で用いた製剤からの変更はない。

2.5.2.2 生体試料分析法

臨床試験で用いた生体試料分析法の概要を【2.7.1.1.3】に示す。

生体試料中のイコトロキンラ濃度及び血清中の免疫原性を評価するために，分析法を開発し，バリデート又は適格性を確認した。血漿，尿，糞便及び結腸組織ホモジネート中のイコトロキンラを定量するために LC-MS/MS 法を用いた。また，免疫原性を評価するため 2 種類の ECLIA 法を用いた。1 つは抗薬物抗体（ADA）検出用の MSD プラットフォームを用いた ECLIA 法，もう 1 つは中和抗体（NAb）測定用の noncell-based ECLIA 法であった。さらに，臨床プログラムをサポートするため，血清バイオマーカーを測定するための分析法を開発し，適格性を確認した。

2.5.2.3 相対的バイオアベイラビリティ

相対的バイオアベイラビリティ試験の結果，第 1 相試験（PN-235-01 試験）で用いたイコトロキンラの経口液剤 100 mg と第 2b 相試験で用いた 100 mg IR 錠の PK プロファイルは同様であった（PSO1003 試験）。第 2b 相試験で用いた 100 mg IR 錠 2 錠（200 mg）と第 3 相試験で用いた 200 mg IR 錠 1 錠の PK プロファイルも同様であった（PSO1006 試験）。

2.5.2.4 食事の影響

イコトロキンラ IR 錠を食事とともに投与したとき，バイオアベイラビリティが低下した。PSO1006 試験の結果，200 mg IR 錠を食後投与したとき，血漿中イコトロキンラの C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ 59%及び 43%低下した。イコトロキンラ IR 錠は起床時の空腹時に，食事の 30 分以上前に水とともに投与することが推奨される。

参考文献

該当なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

イコトロキンラの臨床薬理特性（薬物動態，薬力学，PK/PD 及び免疫原性）の要約を本項に示す。有効性及び安全性に関する E-R 解析結果をそれぞれ【2.5.4.3.6】及び【2.5.5.8】に，有効性及び安全性に対する免疫原性の影響をそれぞれ【2.5.4.3.7】及び【2.5.5.9】に要約する。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 薬物動態特性

吸収，分布，代謝及び排泄

- 健康被験者にイコトロキンラ 200 mg IR 錠を空腹時に単回経口投与したときの血漿中イコトロキンラの t_{max} の中央値（範囲）は 2.00 (0.25～8.00) 時間であった。C_{max} 及び AUC_{∞} の平均値（SD）は，それぞれ 3.62 (1.48) ng/mL 及び 44.8 (11.4) ng*h/mL であった（PSO1006 試験）【2.7.2.3.1.2】。
- イコトロキンラ 200 mg IR 錠を食後（高脂肪食）投与したとき，空腹時投与と比較して，血漿中イコトロキンラの C_{max} は 59%，AUC_{∞} は 43%低下した（PSO1006 試験）。200 mg IR 錠をカフェイン溶液で単回経口投与したとき，非炭酸水で投与したときと曝露量に差は認められなかった（PSO1009 試験）【2.7.2.3.1.2 (1)】。
- 健康被験者にイコトロキンラを単回経口投与したとき，10～1000 mg（臨床推奨用量の 0.05～5 倍）の範囲で，C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した【2.7.2.3.1.4】。
- 血漿中イコトロキンラの $t_{1/2}$ の中央値は 12 時間であった（PSO1006 試験）。イコトロキンラを 1 日 1 回反復経口投与したとき，3 日以内に定常状態に達し，顕著な蓄積は認められなかった【2.7.2.3.1.1 (2)】。
- イコトロキンラの血漿タンパク結合率は 52%であった。母集団 PK 解析に基づくと，みかけの分布容積（V/F）の典型値は 92,800 L（IIV：61.6%），みかけのクリアランス（CL/F）は 6,550 L/h（IIV：52.6%）であった【2.7.2.3.1.2】。
- イコトロキンラの経口バイオアベイラビリティは低く，1%未満と推定された【2.7.2.3.1.2】。
- イコトロキンラはペプチドであり，CYP により代謝されず，異化経路により小さなペプチドに代謝されると予想される。血漿中の薬物関連物質は主に未変化体であった【2.7.2.3.1.2】。
- PN-235-01 試験の結果，投与後 24 時間までに投与量の 37～81%が糞中に回収された。未変化体の尿中排泄は投与量の 0.001%未満であった。吸収された薬物の主な消失経路は腎クリアランスである。吸収された薬物の大部分は腎でろ過され，未変化体又はより小さなペプチドとして尿中に排泄される【2.7.2.3.1.2 (4)】。

健康被験者と患者における PK の比較

第 1 相，第 2b 相及び第 3 相試験の併合データを用いて実施した母集団 PK 解析に基づくと，尋常性乾癬患者と健康被験者でイコトロキンラの PK に明らかな差は認められなかった。また，GPP 及び EP 患者と尋常性乾癬患者でイコトロキンラの血漿中濃度に大きな差はなかった【2.7.2.3.1.3】。

2.5.3.1.2 特殊集団

腎機能障害者

腎機能障害を有する被験者を対象とした試験（PSO1007 試験）及び母集団 PK 解析の結果に基づくと，軽度の腎機能障害は曝露量に影響を及ぼさなかったが，中等度及び重度の腎機能障害はイコトロキンラの曝露量を約 2 倍増加させた。しかしながら，中等度及び重度の腎機能障害者で予測された曝露量は第 3 相試験で認められた曝露量の範囲内であった。第 3 相試験で認められたイコトロキンラの安全性の結果及びイコトロキンラの曝露量の四分位群別の安全性の検討結果に基づき，腎機能障害を有する患者において用量調節は必要ないと考える【2.7.2.3.2.5】。

肝機能障害者

肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。イコトロキンラは肝経路を介して代謝されないため，肝機能の変化がイコトロキンラの消失に影響を及ぼす可能性は低い。したがって，肝機能障害を有する患者において用量調節は必要ないと考える【2.7.2.3.2.4】。

母集団 PK 解析において，ベースラインの肝機能に関連する臨床検査値（AST，ALT，ALP，総ビリルビン，アルブミン，GGT）はイコトロキンラの曝露量に意味のある影響を及ぼさないことが示された【2.7.2.2.4】。なお，第 3 相試験では，スクリーニング時の ALT 又は AST の臨床検査値が ULN の 2 倍超の被験者，並びに重度，進行性又はコントロール不良の肝障害を有する被験者を除外した。

人種/民族

イコトロキンラを経口投与したときの PK は，日本人と外国人健康成人被験者，及び日本人と外国人患者間でおおむね同様であった。母集団 PK 解析において，人種，民族，中国人対非中国人，日本人対非日本人，東アジア地域対非東アジア地域は，イコトロキンラの曝露量に影響を及ぼさないことが示された【2.7.2.2.4】。

年齢

12～87 歳（中央値：45 歳）の尋常性乾癬患者から得られたデータを用いた母集団 PK 解析において，イコトロキンラの曝露量に年齢は影響を及ぼさないことが示された。また，青少年患者におけるイコトロキンラの曝露量に，成人患者と比較して意味のある差は認められなかった【2.7.2.3.2.1】。

性別

母集団 PK 解析において，性別はイコトロキンラの曝露量に影響を及ぼさないことが示された【2.7.2.2.4】。

体重

母集団 PK 解析から，イコトロキンラの CL/F 及び V/F は体重増加に伴って増加することが示されたが，曝露量に対する体重の影響は臨床的に意味のあるものではなかった。

曝露量の四分位群間での臨床反応（PASI 90 及び IGA スコア 0/1 反応率）を視覚的に比較した結果，成人患者において，体重 90 kg 以上及び 90 kg 未満ともに，曝露量の四分位群間で臨床反応は同程度であった。各体重サブグループで明らかな E-R 関係が認められなかったことに基づき，体重に基づく用量調節は必要ないと考える【2.7.2.3.2.3】。

2.5.3.1.3 母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析

第 2b 相試験データを用いた母集団 PK 及び有効性に関する E-R モデリングにより，検討した最高用量である 100 mg BID 又はその付近でプラトーに達する頑健な E-R 関係が示された。E-R 解析において，$C_{avg,ss}$ は E-R 関係をより良好に説明する有効性のドライバーであることが示された。PK シミュレーションで予測した 200 mg QD 投与時の $C_{avg,ss}$ は，第 2b 相試験で検討した 100 mg BID 投与の推定値と同程度であるため，100 mg BID 投与時と同程度の有効性を示すと考えられた。よって，第 3 相試験の用法・用量として 200 mg QD 投与を選択した【2.7.2.2.5.1】。

第 3 相試験において，200 mg QD 投与により，プラセボ群と比較して曝露量の四分位群のすべてで一貫して高い臨床反応率が得られた。PSO3001，PSO3002 及び PSO3004 試験の Week 16 の有効性評価項目（PASI 90 及び IGA スコア 0/1 反応率）は曝露量の四分位群のいずれも同程度であり，反応率が E-R 曲線のプラトー部分にあることが示された。また，PSO3003 試験についても IGA スコア 0/1 反応率は曝露量の四分位群すべてで一貫して高かった【2.7.2.2.5.2】。

2.5.3.1.4 薬物相互作用の可能性

In vitro 試験に基づき，臨床的に意味のある濃度において，イコトロキンラは CYP の阻害薬又は誘導薬ではなく，P 糖蛋白質又はその他の主要な薬物トランスポーターの基質又は阻害薬ではない。また，イコトロキンラは肝細胞中で安定であることから CYP の基質ではないと考えられる。したがって，臨床的に重要な薬物動態学的薬物相互作用は予想されない【2.7.2.1.2】。

2.5.3.2 薬力学

2.5.3.2.1 バイオマーカー

イコトロキンラ 200 mg QD 投与により，疾患関連及び作用機序関連の血清バイオマーカーが低下した。IL-17A，IL-17F，IL-22，IL-19 及び BD-2 の血清中濃度は，ベースラインと比較して

Week 4 及び Week 16 に有意に低下した。Week 16 における IL-17A，IL-17F，IL-22 及び IL-19 の血清中濃度は健康被験者の血清中濃度と同程度であった【2.7.2.2.3.1】。

皮膚生検の解析に基づくと，イコトロキンラ 200 mg QD 投与により，Week 16 及び Week 24 における IL-23/Th17 経路の遺伝子発現量及び疾患関連遺伝子発現量が減少した。Week 24 の *IL17A*，*IL17F*，*IL19*，*IL22* 及び *DEFB4A* 遺伝子の発現レベル並びに疾患及び IL-23/Th17 関連遺伝子セットの発現量は非病変皮膚と同程度であった【2.7.2.2.3.1 及び 2.7.2.2.3.2】。

イコトロキンラ 200 mg QD 投与により，Week 24 及び Week 52 における表皮の厚さ，T 細胞密度及び CD8 TRM 密度の減少を含め，病変部皮膚の組織学的特徴の改善が認められた【2.7.2.2.3.1】。

2.5.3.2.2 QT 延長リスク評価

非臨床試験及び臨床試験における QT/QTc の統合的リスク評価の結果から，イコトロキンラ 200 mg QD 投与は，再分極遅延による催不整脈作用を生じる可能性が低いと考えられる【2.7.2.3.4.2】。

- イコトロキンラがペプチドであることを考慮すると，イコトロキンラはイオンチャネルと相互作用する可能性は低い。
- PN-235-01 試験（検討用量：10～1000 mg）のデータに基づいて E-R 解析（C-QTc 解析）を実施し，血漿中イコトロキンラ濃度と QTc 間隔の関係を検討した結果，正の相関は認められなかった。1000 mg 投与時の C_{max}（16.6 ng/mL）におけるモデルから予測した ΔΔQTcP の 90% CI の上限は 10 msec の閾値を超えないことが示された。当該曝露量は，高い臨床曝露量（重度腎機能障害者における 200 mg QD 投与時の $C_{max,ss}$：7.52 ng/mL）の 2 倍をカバーしていた。
- ベストプラクティスの考慮事項に従って実施した *in vitro* hERG 試験において，ヒトに 1000 mg を経口投与したときの C_{max}（16.6 ng/mL）の非結合型濃度（7.97 ng/mL）に対し，約 71,000 倍の濃度まで影響は認められなかった【2.6.2.4.1.1】。また，サルを用いた心血管系安全性薬理試験において，ヒトに 1000 mg を投与したときの C_{max} の 10 倍の曝露量で，ECG パラメータ，呼吸数又は体温への影響を含む心血管系機能に対する薬物投与に関連する所見は認められなかった【2.6.2.4.1.2】。
- これまでに認められた臨床安全性プロファイルは良好で，QTc 延長傾向は認められていない。心血管系の安全性データベースにおいて，催不整脈作用の可能性を示す有害事象の発現率上昇が示唆されていない。
- 母集団 PK 解析により，曝露量に影響を及ぼす内因性要因として体重が特定されたことから，重度腎機能障害を有する低体重（40 kg）の尋常性乾癬患者にイコトロキンラを 200 mg QD 投与したときの $C_{max.ss}$ を推定した。推定 $C_{max.ss}$（14.5 ng/mL）におけるモデルから予測した ΔΔQTc の 90%信頼区間の上限は 10 msec を超えなかった。

2.5.3.3 免疫原性

尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験 4 試験において，Week 52 までの抗イコトロキンラ抗体（ADA）陽性の発現割合は 9.6%（199/2,083 例）であった。そのうち，抗体価が 1:50（測定可能な最低値）の被験者は 60%（119/199 例）であり，抗体価が 1:1,000 を超えた被験者は 3.0%（6/199 例）であった。ADA 陽性被験者のうち，中和抗体（NAb）陽性の被験者はいなかった【2.7.2.4.1】。

Week 52 までの併合データを用いた母集団 PK 解析より，ADA 陽性被験者では ADA 陰性被験者と比較して，C_{max} 及び AUC がそれぞれ 1.2 倍及び 1.3 倍高値であった。これらは臨床的に意味のある変化ではなく，52 週間の投与期間中，イコトロキンラの免疫原性は，成人及び青少年患者におけるイコトロキンラの有効性又は安全性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった【2.7.2.4.1.2】。

参考文献

該当なし

2.5.4 有効性の概括評価

尋常性乾癬患者に対するイコトロキンラの有効性は，主に国際共同第 3 相臨床試験 2 試験（PSO3001 試験及び PSO3002 試験）並びに海外第 3 相試験 2 試験（PSO3003 試験及び PSO3004 試験）の結果に基づいて評価した。特定部位（頭皮，性器，手足）の病変に対する有効性は主に PSO3003 試験の結果，青少年患者に対する有効性は主に PSO3001 試験の結果を用いて評価した。また，GPP 患者及び EP 患者に対するイコトロキンラの有効性を，国内非盲検第 3 相臨床試験（PSO3005 試験）の結果を用いて評価した。

いずれの第 3 相試験もイコトロキンラを同一レジメン（200 mg QD）で投与した。各試験の試験デザインの詳細は【2.7.3.1.1】に示した。PSO3001 試験はランダム化治療中止デザインで，Week 24 レスポンダー（イコトロキンラ群にランダム化された成人被験者のうち，Week 24 に PASI 75 を達成，若しくは IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 グレード以上の改善を達成した被験者）を，イコトロキンラ又はプラセボ投与に再ランダム化した。

2.5.4.1 試験対象集団

PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験は，いずれも IGA スコアが 3 以上，PASI スコアが 12 以上，並びに BSA に占める病変の割合が 10%以上の尋常性乾癬患者を対象とした。PSO3003 試験は，IGA スコアが 2 以上，BSA に占める病変の割合が 1%以上で，特定部位（頭皮，性器，手足）に病変を有する尋常性乾癬患者を対象とした。PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験でも，特定部位に病変を有する被験者が組み入れられた。PSO3005 試験は，JDA 重症度指標の総スコアが 14 未満の GPP 患者又は BSA に占める病変の割合が 80%以上の EP 患者を対象とした。PSO3001 試験，PSO3003 試験及び PSO3005 試験では，12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の青少年被験者も対象とした。第 3 相試験の有効性解析対象被験者数を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 第 3 相試験の有効性解析対象被験者数

試験	地域	投与群又は治験薬	有効性解析対象被験者数（青少年被験者数）
PSO3001 試験	国際共同	イコトロキンラ群	全体集団 456 例（44 例） 日本人集団 2 例（0 例）
		プラセボ群	全体集団 228 例（22 例） 日本人集団 5 例（1 例）
		イコトロキンラ投与（再ランダム化後）	全体集団 169 例 日本人集団 2 例
		プラセボ投与（再ランダム化後）	全体集団 172 例 日本人集団 0 例
PSO3002 試験	国際共同	イコトロキンラ群	全体集団 311 例 日本人集団 23 例
		プラセボ群	全体集団 156 例 日本人集団 11 例
		デュークラバシチニブ群	全体集団 307 例 日本人集団 25 例

試験	地域	投与群又は治験薬	有効性解析対象被験者数 （青少年被験者数）
PSO3003 試験	海外	イコトロキンラ群 プラセボ群	208 例（3 例） 103 例（3 例）
PSO3004 試験	海外	イコトロキンラ群 プラセボ群 デュークラバシチニブ群	322 例 82 例 327 例
PSO3005 試験	国内	イコトロキンラ	GPP 患者　9 例（0 例） EP 患者　10 例（0 例）

2.5.4.1.1　試験対象集団の特性

(1) 尋常性乾癬患者を対象とした試験

1) 全体集団

【2.7.3.3.1】【2.7.3.3.3 (4)】

尋常性乾癬を対象とした第 3 相試験 4 試験（PSO3001 試験，PSO3002 試験，PSO3003 試験及び PSO3004 試験）で組み入れられた被験者のベースラインの人口統計学的特性，疾患特性及び乾癬に対する前治療状況は，中等症から重症の尋常性乾癬患者の特性を表すものであり，選択基準による差が認められた項目はあるものの，試験間並びに投与群間でおおむね類似していた。

- PSO3003 試験では，IGA スコアが 2 の被験者が 5.5%組み入れられた。PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験は，いずれも IGA スコア 3 以上を組入れ対象とした。
- ベースラインの PASI 総スコア及び BSA に占める病変の割合の平均値は，PSO3003 試験（それぞれ 14.41 及び 16.0%，以降同順）と比較して，その他の 3 試験で高かった（3 試験併合でそれぞれ 19.94 及び 25.8%）。
- 乾癬に対する前治療歴は，試験間でおおむね類似していた。
  - PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験では，3 試験併合で 87.1%の被験者が過去に局所療法（外用療法）を受けていた。PSO3003 試験は，局所療法（外用療法）で効果不十分の被験者を組入れ対象とした。PSO3001 試験及び PSO3002 試験に組み入れられた被験者の約 70%が既存の外用療法 1 剤以上で効果不十分であった。当該 2 試験で既存の外用療法 1 剤以上で効果不十分かつ全身療法未治療の被験者の割合は，それぞれ 17.7%及び 18.1%であった。
  - 過去に全身療法（非生物学的製剤及び生物学的製剤を含む）を受けていた被験者の割合は 70.2～73.8%であり，生物学的製剤の使用割合は 24.8～34.1%，光線療法の使用割合は 29.7～38.9%であった。

2) 日本人集団

【2.7.3.2.1 (1) 2)】【2.7.3.2.2 (1) 2)】

PSO3001 試験及び PSO3002 試験ともに，日本人集団のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は，全体集団とおおむね同様であり，中等症から重症の尋常性乾癬患者の特性を表すものであった。

(2) 膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者を対象とした試験

【2.7.3.2.5 (1)】

PSO3005 試験の被験者は全例が日本人であり，GPP 患者 9 例（男性 4 例，女性 5 例）の年齢の中央値（範囲）は 59.0（44～83）歳であった。GPP 患者の JDA 重症度指標の総スコアの中央値（範囲）は，4.0（2～8）で，重症度分類では軽度が 77.8%（7/9 例），中等度が 22.2%（2/9 例）であった。EP 患者 10 例（男性 9 例，女性 1 例）の年齢の中央値（範囲）は 59.5（26～76）歳で，BSA に占める病変の割合の中央値（範囲）は，84.0（80～94）%であった。

2.5.4.2 統計学的手法

【2.7.3.1.2】

尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験 4 試験（PSO3001 試験，PSO3002 試験，PSO3003 試験，PSO3004 試験）は，いずれも十分な検出力を有するため，併合解析は実施しなかった。PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験では，Week 16 の IGA スコア 0/1 反応率（IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 グレード以上改善した被験者の割合）及び Week 16 の PASI 90 反応率（PASI 90 を達成した被験者の割合）を共主要評価項目とした。PSO3003 試験では，Week 16 の IGA スコア 0/1 反応率（定義は前述の 3 試験と同一）を主要評価項目とした。

いずれの試験も，主要／共主要評価項目及び主な副次評価項目に対して，第一種の過誤確率を 0.05（両側）でコントロールするため，graphical approach を用いて多重性を調整し，p 値が 0.05 以下の場合に有意性ありとみなした。その他の有効性評価項目の解析では，多重性を調整せず，名目上の p 値を示した。

主要／共主要評価項目の primary estimand 及び主な副次評価項目の main estimand に対して，ICE 及び対応するストラテジーを定義した。2 値変数の評価項目では，ICE を考慮した上で，評価時点のデータが欠測となる被験者はノンレスポンダーとみなした。PSO3001 試験の time-to-event の欠測データは補完しなかった。

部分集団解析では，推定値の精度を高めるため，PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験のデータを併合して解析した。特定部位の評価項目に関しては，PSO3003 試験も含めた 4 試験全てのデータを併合して解析した。

GPP 患者又は EP 患者を対象とした PSO3005 試験の統計学的手法の概要は【2.7.3.1.2.1 (2)】に示した。

2.5.4.3 尋常性乾癬に対する有効性

2.5.4.3.1 全身症状に対する有効性

(1) 医師報告アウトカム

1) 全体集団

【2.7.3.2】【2.7.3.3.2.1】

プラセボ又はデュークラバシチニブとの比較

尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験 4 試験全てで，主要評価項目及び主な副次評価項目が達成され，PSO3003 試験の hf-PGA スコア 0/1 反応率以外の全ての項目で統計学的有意差が認められた（表 2.5.4-2 及び表 2.5.4-3）。PASI 75，PASI 90 及び IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合（以降，反応率）は，プラセボ群又はデュークラバシチニブ群と比較して，イコトロキンラ群で統計学的に有意に高かった。さらに，皮膚病変の消失を達成した被験者の割合（PASI 100 反応率及び IGA スコア 0 反応率）でも，プラセボ群又はデュークラバシチニブ群との統計学的有意差が認められた。Week 16 及び Week 24 でのイコトロキンラ群の PASI 100 反応率及び IGA スコア 0 反応率は，デュークラバシチニブ群の約 2 倍であった。投与群間の差は試験間で同程度であり，これらの結果の頑健性が示された。

イコトロキンラの有効性は早期から認められ，イコトロキンラ群の IGA スコア及び PASI 反応率は経時的に上昇した。また，Week 4 からプラセボ及びデュークラバシチニブとの差が認められ，この群間差はプラセボ対照期（Week 16）又は実薬対照期（Week 24）終了時まで認められた（図 2.7.3-6～図 2.7.3-10）。

Week 44 又は Week 52 までの有効性

イコトロキンラの有効性は，Week 44（PSO3002 試験）又は Week 52（PSO3003 試験）まで一貫して維持された（図 2.7.3-6～図 2.7.3-10）。いずれの試験も，Week 16 にプラセボからイコトロキンラ投与に切り替えた被験者で，イコトロキンラ投与開始後に PASI 及び IGA スコア反応率が上昇し，Week 0 にイコトロキンラ群にランダム化された被験者と同程度まで上昇した。PSO3002 試験で Week 24 にデュークラバシチニブからイコトロキンラに切り替えた被験者でも，Week 24 時点のノンレスポンダーを含め，イコトロキンラ投与開始後に PASI 及び IGA スコア反応率が上昇し，Week 0 でイコトロキンラ群にランダム化された被験者と同程度まで上昇した。

PSO3001 試験の Week 24 レスポンダーのうち，イコトロキンラ投与に再ランダム化された被験者でも，Week 52 まで継続して有効性が認められた。

表 2.5.4-2 Summary of Efficacy Endpoints for Psoriasis Improvement at or Prior to Week 16; Full Analysis Set (Studies 77242113PSO3001, 77242113PSO3002, 77242113PSO3003, and 77242113PSO3004)

	Moderate to Severe Plaque Psoriasis Studies						Plaque Psoriasis Involving Special Areas Study	
	77242113PSO3001		77242113PSO3002		77242113PSO3004		77242113PSO3003	
	Placebo	JNJ-77242113	Placebo	JNJ-77242113	Placebo	JNJ-77242113	Placebo	JNJ-77242113
Analysis set: Full analysis set	228	456	156	311	82	322	103	208
IGA 0 or 1 and ≥2-grade improvement from baseline at Week 16[a,b]	19 (8.3%)	295 (64.7%)	17 (10.9%)	213 (68.5%)	7 (8.5%)	227 (70.5%)	6 (5.8%)	118 (56.7%)
Treatment difference		56.4%		57.6%		62.1%		51.1%
(95% CI)		(50.4%, 61.7%)		(49.9%, 64.2%)		(52.9%, 69.1%)		(42.1%, 58.8%)
p-value		< 0.001		< 0.001		< 0.001		< 0.001
IGA 0 at Week 16[a]	3 (1.3%)	152 (33.3%)	3 (1.9%)	114 (36.7%)	1 (1.2%)	118 (36.6%)	1 (1.0%)	53 (25.5%)
Treatment difference		31.9%		34.8%		35.6%		24.8%
(95% CI)		(27.2%, 36.6%)		(28.7%, 40.7%)		(28.5%, 41.7%)		(17.4%, 31.5%)
p-value[d]		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)
PASI 100 at Week 16[a]	1 (0.4%)	123 (27.0%)	2 (1.3%)	97 (31.2%)	1 (1.2%)	102 (31.7%)	1 (1.0%)	50 (24.0%)
Treatment difference		26.5%		29.9%		30.4%		23.3%
(95% CI)		(22.4%, 30.8%)		(24.2%, 35.7%)		(23.6%, 36.0%)		(16.0%, 30.0%)
p-value[d]		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		< 0.001
PASI 90 at Week 16[a,c]	10 (4.4%)	226 (49.6%)	6 (3.8%)	171 (55.0%)	1 (1.2%)	184 (57.1%)	2 (1.9%)	88 (42.3%)
Treatment difference		45.1%		51.2%		56.0%		40.6%
(95% CI)		(39.5%, 50.4%)		(44.5%, 57.3%)		(48.5%, 62.0%)		(32.2%, 48.2%)
p-value		< 0.001		< 0.001		< 0.001		< 0.001
PASI 75 at Week 16[a]	25 (11.0%)	315 (69.1%)	18 (11.5%)	231 (74.3%)	8 (9.8%)	249 (77.3%)	6 (5.8%)	134 (64.4%)
Treatment difference		58.1%		62.7%		67.7%		58.9%
(95% CI)		(51.9%, 63.6%)		(55.1%, 69.1%)		(58.3%, 74.5%)		(49.8%, 66.4%)
p-value[d]		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		< 0.001
PASI 90 at Week 8[a]	3 (1.3%)	98 (21.5%)	2 (1.3%)	62 (19.9%)	0	81 (25.2%)	1 (1.0%)	29 (13.9%)
Treatment difference		20.1%		18.6%		25.1%		13.0%
(95% CI)		(15.9%, 24.5%)		(13.5%, 23.5%)		(19.5%, 30.2%)		(6.9%, 18.6%)
p-value[d]		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		0.004 (<0.001)		NC

	Moderate to Severe Plaque Psoriasis Studies						Plaque Psoriasis Involving Special Areas Study	
	77242113PSO3001		77242113PSO3002		77242113PSO3004		77242113PSO3003	
	Placebo	JNJ-77242113	Placebo	JNJ-77242113	Placebo	JNJ-77242113	Placebo	JNJ-77242113
PASI 75 at Week 4[a]	5 (2.2%)	68 (14.9%)	4 (2.6%)	38 (12.2%)	3 (3.7%)	52 (16.1%)	3 (2.9%)	13 (6.3%)
Treatment difference		12.7%		9.6%		12.5%		3.3%
(95% CI)		(8.8%, 16.6%)		(4.8%, 14.3%)		(5.2%, 18.0%)		(-2.7%, 8.2%)
p-value[d]		0.002 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		0.004 (0.003)		NC

Key: NC = Not calculated since comparison was not pre-specified.
[a] Subjects with ICE 1-2 were assumed to be non-responders after the event. Observed data were used for subjects with ICE 3. After accounting for the ICEs, subjects with missing data were considered as non-responders.
[b] (Co-) primary endpoint.
[c] Co-primary endpoint for 77242113PSO3001, 77242113PSO3002, and 77242113PSO3004.
[d] For key secondary endpoints, multiplicity-adjusted (unadjusted) p-values are provided. For other secondary endpoints, p-values are not adjusted for multiplicity.

[tefpi01.rtf] [PROD/xcp_immunology/jnj-77242113_sce/dbr_pso_2025/re_nda_week_24/tefpi01.sas] 15APR2025, 09:00

表 2.5.4-3 Summary of Efficacy Endpoints for Psoriasis Improvement at Week 16 and Week 24 Comparing JNJ-77242113 and Deucravacitinib; Full Analysis Set (Studies 77242113PSO3002 and 77242113PSO3004)

	Week 16				Week 24			
	77242113PSO3002		77242113PSO3004		77242113PSO3002		77242113PSO3004	
	JNJ-77242113	Deucravacitinib	JNJ-77242113	Deucravacitinib	JNJ-77242113	Deucravacitinib	JNJ-77242113	Deucravacitinib
Analysis set: Full analysis set	311	307	322	327	311	307	322	327
IGA 0 or 1 and ≥2-grade improvement from baseline[a]	213 (68.5%)	154 (50.2%)	227 (70.5%)	177 (54.1%)	230 (74.0%)	161 (52.4%)	220 (68.3%)	179 (54.7%)
Treatment difference	18.3%		16.5%		21.5%		13.7%	
(95% CI)	(10.7%, 25.8%)		(9.3%, 23.6%)		(14.2%, 28.7%)		(6.4%, 20.9%)	
p-value[b]	<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)	
IGA 0[a]	114 (36.7%)	48 (15.6%)	118 (36.6%)	57 (17.4%)	150 (48.2%)	63 (20.5%)	128 (39.8%)	68 (20.8%)
Treatment difference	21.0%		19.3%		27.7%		19.0%	
(95% CI)	(14.3%, 27.6%)		(12.6%, 25.9%)		(20.5%, 34.6%)		(12.1%, 25.8%)	
p-value[b]	<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)	
PASI 100[a]	97 (31.2%)	34 (11.1%)	102 (31.7%)	46 (14.1%)	129 (41.5%)	49 (16.0%)	107 (33.2%)	52 (15.9%)

	Week 16				Week 24			
	77242113PSO3002		77242113PSO3004		77242113PSO3002		77242113PSO3004	
	JNJ-77242113	Deucravacitinib	JNJ-77242113	Deucravacitinib	JNJ-77242113	Deucravacitinib	JNJ-77242113	Deucravacitinib
Treatment difference	20.1%		17.6%		25.5%		17.3%	
(95% CI)	(13.8%, 26.4%)		(11.3%, 23.9%)		(18.6%, 32.2%)		(10.8%, 23.8%)	
p-value[b]	<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)	
PASI 90[a]	171 (55.0%)	91 (29.6%)	184 (57.1%)	111 (33.9%)	205 (65.9%)	127 (41.4%)	208 (64.6%)	141 (43.1%)
Treatment difference	25.3%		23.2%		24.5%		21.5%	
(95% CI)	(17.7%, 32.6%)		(15.9%, 30.4%)		(16.8%, 32.0%)		(14.1%, 28.8%)	
p-value[b]	<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)	
PASI 75[a]	231 (74.3%)	176 (57.3%)	249 (77.3%)	198 (60.6%)	254 (81.7%)	196 (63.8%)	266 (82.6%)	216 (66.1%)
Treatment difference	17.0%		16.9%		17.8%		16.6%	
(95% CI)	(9.6%, 24.2%)		(9.9%, 23.8%)		(11.0%, 24.6%)		(10.0%, 23.2%)	
p-value[b]	<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)	

[a] Subjects with ICE 1-2 were assumed to be non-responders after the event. Observed data were used for subjects with ICE 3. After accounting for the ICEs, subjects with missing data were considered as non-responders.
[b] For key secondary endpoints, multiplicity-adjusted (unadjusted) p-values are provided.

[tefpi02.rtf] [PROD/xcp_immunology/jnj-77242113_sce/dbr_pso_2025/re_nda_week_24/tefpi02.sas] 15APR2025, 09:00

2) 日本人集団

【2.7.3.2.1】【2.7.3.2.2】

PSO3001 試験の有効性主要解析集団の日本人例数は 7 例と限られているが，PSO3001 試験及び PSO3002 試験ともに，共主要評価項目を達成した被験者の割合は，全体集団と同様，プラセボ群と比較してイコトロキンラ群で高かった。PSO3002 試験では，主な副次評価項目を達成した日本人被験者の割合も，10 項目全てでプラセボ群よりイコトロキンラ群で高く，概して全体集団と同様の傾向が認められた【表 2.7.3-15】。

共主要評価項目を達成した日本人被験者の割合は，以下のとおりであった。

Week 16 の IGA スコア 0/1 反応率

- PSO3001 試験：プラセボ群 0%（0/5 例），イコトロキンラ群 100.0%（2/2 例）
- PSO3002 試験：プラセボ群 18.2%（2/11 例），イコトロキンラ群 69.6%（16/23 例）

Week 16 の PASI 90 反応率

- PSO3001 試験：プラセボ群 20.0%（1/5 例），イコトロキンラ群 50.0%（1/2 例）
- PSO3002 試験：プラセボ群 0%（0/11 例），イコトロキンラ群 47.8%（11/23 例）

PSO3002 試験の日本人被験者に対するイコトロキンラの有効性は，全体集団と同様，Week 44 まで一貫して維持された。Week 16 にプラセボからイコトロキンラ投与に切り替えた日本人被験者では，その後 PASI 及び IGA スコア反応率が上昇し，乾癬症状の改善が認められた。Week 24 にデュークラバシチニブからイコトロキンラに切り替えた日本人被験者では，Week 24 ノンレスポンダーを含め，イコトロキンラ投与開始後も PASI 及び IGA スコア反応率が上昇し，PASI 90 反応率及び IGA スコア 0 反応率は Week 44 で最も高かった。

PSO3001 試験の日本人被験者の Week 24 レスポンダーの 2 例は，いずれもイコトロキンラ投与に再ランダム化された。当該 2 例ともに Week 52 まで有効性が維持され，Week 52 の PASI 75 反応率は 100.0%（2/2 例），PASI 90 反応率は 50.0%（1/2 例）であった。

(2) 患者報告アウトカム

1) 全体集団

【2.7.3.2】【2.7.3.3.2.3】

プラセボ又はデュークラバシチニブとの比較

そう痒は，乾癬で最もよくみられる厄介な症状の一つである（Elewski 2019）。尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験 4 試験全てで，患者報告アウトカム関連の主な副次評価項目（PSSD 症状スコアが 0，PSSD そう痒スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善）を達成した被験者の割合は，いずれもプラセボ群と比較してイコトロキンラ群で統計学的に有意に高かった（表 2.5.4-4）。PSSD そう痒スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は

Week 4 から，PSSD 症状スコアが 0 を達成した被験者の割合は Week 8 からプラセボ群との統計学的有意差が認められた。

また，PSO3002 試験及び PSO3004 試験ともに，Week 16 に PSSD 症状スコアが 0 を達成した被験者の割合は，デュークラバシチニブ群（PSO3002：9.2%，PSO3004：12.5%）と比較して，イコトロキンラ群（PSO3002：23.8%，PSO3004：21.5%）で統計学的に有意に高く（PSO3002：$p < 0.001$，PSO3004：$p = 0.004$），Week 24 でも同様に統計学的有意差が認められた。

Week 44 又は Week 52 までの有効性

イコトロキンラ群では，Week 44（PSO3002 試験）又は Week 52（PSO3003 試験）まで継続して有効性が認められた。いずれの試験も，Week 16 にプラセボからイコトロキンラ投与に切り替えた被験者で，イコトロキンラ投与開始後に PSSD 症状スコアが 0 又は PSSD そう痒スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善を達成した被験者の割合が増加し，Week 44 又は Week 52 では，Week 0 にイコトロキンラ群にランダム化された被験者との明らかな差はなくなった。
PSO3002 試験で Week 24 にデュークラバシチニブからイコトロキンラに切り替えた被験者でも，イコトロキンラ投与開始後に PSSD 症状スコアが 0 又は PSSD そう痒スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善を達成した被験者の割合が増加し，Week 0 でイコトロキンラ群にランダム化された被験者と同程度まで改善した。

表 2.5.4-4 Summary of Efficacy Endpoints for Patient-Reported Outcomes at or Prior to Week 16; Full Analysis Set (Studies 77242113PSO3001, 77242113PSO3002, 77242113PSO3003, and 77242113PSO3004)

	Moderate to Severe Plaque Psoriasis Studies						Plaque Psoriasis Involving Special Areas Study	
	77242113PSO3001		77242113PSO3002		77242113PSO3004		77242113PSO3003	
	Placebo	JNJ-77242113	Placebo	JNJ-77242113	Placebo	JNJ-77242113	Placebo	JNJ-77242113
Analysis set: Full analysis set	228	456	156	311	82	322	103	208
PSSD symptom score >0 at baseline	208	408	142	286	71	298	87	191
PSSD symptom score of 0 at Week 8[a]	3 (1.4%)	29 (7.1%)	3 (2.1%)	24 (8.4%)	1 (1.4%)	27 (9.1%)	0	9 (4.7%)
Treatment difference		5.7%		6.3%		7.7%		4.7%
(95% CI)		(2.0%, 8.9%)		(0.7%, 10.5%)		(-0.5%, 12.0%)		(-0.2%, 8.9%)
p-value[b]		0.002 (0.002)		0.011 (0.011)		0.025 (0.025)		0.061
PSSD symptom score of 0 at Week 16[a]	2 (1.0%)	82 (20.1%)	4 (2.8%)	68 (23.8%)	0	64 (21.5%)	3 (3.4%)	31 (16.2%)
Treatment difference		19.2%		21.3%		21.5%		12.8%
(95% CI)		(15.0%, 23.6%)		(15.3%, 27.2%)		(15.1%, 26.6%)		(5.5%, 19.4%)
p-value[b]		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		0.008 (0.003)
PSSD itch score ≥4 at baseline	176	350	115	251	61	258	74	168
≥4-point improvement from baseline in PSSD itch score at Week 4[a]	9 (5.1%)	67 (19.1%)	8 (7.0%)	56 (22.3%)	3 (4.9%)	54 (20.9%)	4 (5.4%)	22 (13.1%)
Treatment difference		14.1%		15.2%		15.7%		7.5%
(95% CI)		(8.6%, 19.3%)		(7.6%, 22.1%)		(6.3%, 22.3%)		(-1.1%, 14.6%)
p-value[b]		0.002 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		0.008 (0.004)		0.081
≥4-point improvement from baseline in PSSD itch score at Week 16[a]	23 (13.1%)	203 (58.0%)	19 (16.5%)	155 (61.8%)	9 (14.8%)	155 (60.1%)	10 (13.5%)	100 (59.5%)
Treatment difference		45.2%		45.1%		46.3%		45.2%
(95% CI)		(37.5%, 52.0%)		(35.2%, 53.5%)		(34.2%, 55.6%)		(33.4%, 55.3%)
p-value[b]		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)		<0.001 (<0.001)
GenPs SFQ Item 2 score ≥2 at baseline[c] and a baseline sPGA-G score ≥3	13	37	20	31	12	37	25	55

	Moderate to Severe Plaque Psoriasis Studies						Plaque Psoriasis Involving Special Areas Study	
	77242113PSO3001		77242113PSO3002		77242113PSO3004		77242113PSO3003	
	Placebo	JNJ-77242113	Placebo	JNJ-77242113	Placebo	JNJ-77242113	Placebo	JNJ-77242113
GenPs SFQ Item 2 score of 0 or 1 at Week 16[a]	6 (46.2%)	21 (56.8%)	5 (25.0%)	19 (61.3%)	3 (25.0%)	26 (70.3%)	9 (36.0%)	44 (80.0%)
Treatment difference (95% CI)		10.4% (-20.2%, 39.3%)		38.0% (9.6%, 58.5%)		47.8% (14.7%, 69.9%)		43.2% (20.2%, 62.4%)
p-value[b]		0.525		0.009		0.005		0.008 (<0.001)

[a] Subjects with ICE 1-2 were assumed to be non-responders after the event. Observed data were used for subjects with ICE 3. After accounting for the ICEs, subjects with missing data were considered as non-responders.
[b] For key secondary endpoints, multiplicity-adjusted (unadjusted) p-values are provided. For other secondary endpoints, p-values are not adjusted for multiplicity.
[c] Adults only

[tefpro01co.rtf] [PROD/xcp_immunology/jnj-77242113_sce/dbr_pso_2025/re_nda_week_24_co/tefpro01co.sas] 03JUN2025, 14:26

2) 日本人集団

【2.7.3.2.1】【2.7.3.2.2】

PSO3001 試験のイコトロキンラ群（2 例）で患者報告アウトカム関連の主な副次評価項目（PSSD 症状スコアが 0，PSSD そう痒スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善）を達成した被験者はいなかったが，PSO3002 試験では全体集団と同様，これらの評価項目を達成した被験者の割合は，いずれもプラセボ群と比較してイコトロキンラ群で高かった。

PSO3002 試験で患者報告アウトカム関連の主な副次評価項目を達成した日本人被験者の割合は，以下のとおりであった。

- Week 16 の PSSD 症状スコア 0 反応率：プラセボ群 0%（0/11 例），イコトロキンラ群 8.7%（2/23 例）
- Week 16 の PSSD そう痒スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善：プラセボ群 11.1%（1/9 例），イコトロキンラ群 50.0%（9/18 例）

PSO3002 試験のイコトロキンラ群の日本人被験者では，全体集団と同様に，Week 44 まで継続して有効性が認められた。Week 16 にプラセボからイコトロキンラ投与に切り替えた日本人被験者では，その後 PSSD 症状スコアが 0 又は PSSD そう痒スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善を達成した被験者の割合が増加した（5.3.5.4.4/GEFPSSD11JPN，GEFPSSD22JPN）。Week 24 にデュークラバシチニブからイコトロキンラに切り替えた日本人被験者では，イコトロキンラ投与開始後も PSSD 症状スコアが 0 又は PSSD そう痒スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善を達成した被験者の割合が増加し，Week 44 ではこれらの評価項目を達成した被験者の割合が最も高くなった（5.3.5.4.4/TEFPSSD24AJPN，TEFPSSD26AJPN）。

2.5.4.3.2 特定部位に対する有効性

【2.7.3.2.3】【2.7.3.3.2.2】

(1) 頭皮

PSO3003 試験で，ベースラインに中等度（ss-IGA スコアが 3）以上の頭皮乾癬を有していた被験者の Week 16 の ss-IGA スコア 0/1 反応率，PSSI 90 反応率，並びに頭皮そう痒 NRS スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は，いずれもプラセボ群と比較してイコトロキンラ群で統計学的に有意に高かった【表 2.7.3-18】。プラセボ群との差はいずれも Week 4 から認められ，イコトロキンラ群での ss-IGA スコア 0/1 反応率，PSSI 90 反応率，並びに頭皮そう痒 NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は Week 16 まで経時的に増加し，臨床的に意味のある改善が認められた。

イコトロキンラの頭皮乾癬に対する有効性は，Week 52 まで維持された。Week 16 にプラセボからイコトロキンラ投与に切り替えた被験者でも，イコトロキンラ投与開始後に頭皮乾癬が改善した被験者の割合が増加し，Week 0 にイコトロキンラ群にランダム化された被験者と同程度まで改善した。PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験でも，プラセボ群との群間差も含

めて PSO3003 試験と同様の結果が認められ，頭皮乾癬に対するイコトロキンラの有効性が一貫して示された【図 2.7.3-11】。

(2) 性器

PSO3003 試験で，ベースラインに中等度（sPGA-G スコアが 3）以上の性器乾癬を有していた被験者の Week 16 の sPGA-G スコア 0/1 反応率，GPSS 陰部そう痒 NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合，並びに GenPs-SFQ の項目 2（性交渉頻度に及ぼす影響）のスコア 0/1 反応率は，いずれもプラセボ群と比較してイコトロキンラ群で統計学的に有意に高かった【表 2.7.3-18】。sPGA-G スコア 0/1 反応率，sPGA-G スコア 0 反応率，GPSS 陰部そう痒 NRS スコアのベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合，並びに GenPs-SFQ Item 2 のスコア 0/1 反応率は，いずれも Week 8 からプラセボ群との差が認められた。イコトロキンラ群では，これらの評価項目はいずれも Week 16 まで経時的に上昇し，臨床的に意味のある改善が認められた。

イコトロキンラの性器乾癬に対する有効性は，Week 52 まで維持された。Week 16 にプラセボからイコトロキンラ投与に切り替えた被験者でも，イコトロキンラ投与開始後に性器乾癬が改善した被験者の割合が増加し，Week 0 にイコトロキンラ群にランダム化された被験者と同程度まで改善した。PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験でも，プラセボ群との群間差も含めて PSO3003 試験と同様の結果が認められ，性器乾癬に対するイコトロキンラの有効性が一貫して示された【図 2.7.3-12】。

(3) 手足

PSO3003 試験で，ベースラインに中等度（hf-PGA スコアが 3）以上の手足乾癬を有していた被験者の Week 16 の hf-PGA スコア 0/1 反応率は，プラセボ群（26.1%，6/23 例）と比較してイコトロキンラ群（41.7%，20/48 例）で数値的に高かった【表 2.7.3-18】。プラセボ群との差は Week 12 から認められ，イコトロキンラ群での hf-PGA スコア 0/1 反応率は Week 16 まで継続して上昇した。プラセボ群との統計学的有意差が認められなかった理由として，PSO3003 試験では，ベースラインに重度（hf-PGA スコアが 4）以上の手足乾癬を有していた被験者の割合がプラセボ群（17.4%，4/23 例）と比較してイコトロキンラ群（35.4%，17/48 例）で高く，より難治性の手足乾癬を有する被験者が組み入れられたことが一因と考えられた。

イコトロキンラの手足乾癬に対する有効性は，Week 52 まで維持された。Week 16 にプラセボからイコトロキンラ投与に切り替えた被験者でも，イコトロキンラ投与開始後に手足乾癬が改善した被験者の割合が増加し，Week 0 にイコトロキンラ群にランダム化された被験者と同程度まで改善した。PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験での hf-PGA スコア 0/1 反応率は，いずれの試験もプラセボ群と比較してイコトロキンラ群で高く，その群間差は PSO3003 試験より大きかった（図 2.7.3-13）。当該 4 試験の併合解析では，イコトロキンラ群とプラセボ群の Week 16 の hf-PGA スコア 0/1 反応率の差は 42.0%であった【表 2.7.3-21】。

(4) 爪

尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験 4 試験全てで，ベースラインの f-PGA スコアが 2 以上の爪乾癬を有していた被験者の Week 16 の f-PGA スコア 0/1 反応率は，プラセボ群と比較してイコトロキンラ群で高く，ベースラインに mNAPSI スコアが 0 超の爪乾癬を有していた被験者の Week 16 の mNAPSI スコアの平均変化量でも，プラセボ群と比較してイコトロキンラ群でより改善（減少）が認められた（表 2.7.3-付録-5，表 2.7.3-付録-6）。イコトロキンラ群とプラセボ群の f-PGA スコア 0/1 反応率の差は Week 8 から認められ，イコトロキンラ群での f-PGA スコア 0/1 反応率は Week 16 まで経時的に上昇した。

2.5.4.3.3 効果の持続

【2.7.3.5】【2.7.3.6】

(1) 継続投与による効果の持続

PSO3002 試験及び PSO3003 試験のイコトロキンラ群では，Week 52 まで，全身症状及び特定部位に対する有効性が維持された。PSO3001 試験の青少年被験者並びに Week 24 レスポンダーのうち，イコトロキンラ投与に再ランダム化された（Week 0 からイコトロキンラ投与を継続した）成人被験者でも，Week 52 まで有効性が維持された。Week 52 の IGA スコア 0/1 反応率，PASI 75 反応率，PASI 90 反応率及び PASI 100 反応率は，プラセボ投与に再ランダム化された被験者と比較して，イコトロキンラ投与を継続した被験者で統計学的に有意に高かった（【表 2.7.3-8】，5.3.5.1.3/CSR/TEFIGA24，TEFPASI21）。

PSO3002 試験及び PSO3003 試験で Week 16 に有効性評価項目を達成した被験者，並びに PSO3001 試験の青少年被験者及び Week 24 レスポンダーのうち，Week 52 まで有効性が維持されていた被験者の割合を以下に示す。

- IGA スコア 0/1 反応率：87.8%（PSO3002 試験），87.3%（PSO3003 試験），82.0%（PSO3001 試験，Week 24 レスポンダー），89.5%（PSO3001 試験，青少年）
- PASI 90 反応率：90.1%（PSO3002 試験），84.4%（PSO3001 試験，Week 24 レスポンダー），92.3%（PSO3001 試験，青少年）
- PASI 75 反応率：100.0%（PSO3001 試験，青少年）

(2) 投与中止後の効果の持続

PSO3001 試験で，Week 24 にプラセボ投与に再ランダム化された（イコトロキンラ投与を中止した）被験者の IGA スコア 0/1 反応率，IGA スコア 0 反応率，PASI 75 反応率及び PASI 90 反応率は，経時的に低下した。PASI 75，PASI 90 及び IGA スコア 0/1 の消失までの期間の中央値は，それぞれ 16.9 週間，10.1 週間及び 10.1 週間であった。

2.5.4.3.4 12 歳以上の青少年被験者での有効性

【2.7.3.3.3 (2)】

PSO3001 試験には，12～17 歳の青少年被験者 66 例（プラセボ群 22 例，イコトロキンラ群 44 例）が組み入れられた。当該青少年被験者のベースラインの人口統計学的特性，疾患特性及び乾癬に対する前治療状況は，年齢，体重，罹病期間，前治療を受けていた被験者の割合等，成人と青少年で違いが想定される項目を除き，全体集団と概して同様であった。

(1) 医師報告アウトカム

青少年被験者の Week 16 の PASI 75 反応率，PASI 90 反応率及び IGA スコア 0/1 反応率は，プラセボ群と比較してイコトロキンラ群で高く，臨床的に意味のある改善が認められた（表 2.5.4-5）。更に，Week 16 の PASI 100 反応率及び IGA スコア 0 反応率，並びに ss-IGA スコア 0/1 反応率も，プラセボ群と比較してイコトロキンラ群で高かった。青少年被験者でもイコトロキンラの有効性は早期から認められ，PASI 75 反応率は Week 4 から，PASI 90 反応率は Week 8 からプラセボ群との差が認められた。イコトロキンラ群の IGA スコア及び PASI 反応率は Week 16 又は Week 24 まで経時的に上昇し，Week 52 まで維持された（5.3.5.1.3/CSR/GEFIGA31，GEFIGA32，GEFPASI31，GEFPASI32，GEFPASI33）。

表 2.5.4-5 Summary of Efficacy Endpoints for Psoriasis Improvement at or Prior to Week 16 Among Adolescent Subjects; Full Analysis Set (Study 77242113PSO3001)

	Placebo	JNJ-77242113
Analysis set: Full analysis set	228	456
Adolescent subjects	22	44
IGA 0 or 1 and ≥2-grade improvement from baseline at Week 16[a]	6 (27.3%)	37 (84.1%)
Treatment difference (95% CI)		56.2% (33.2%, 74.1%)
p-value[b]		< 0.001
IGA 0 at Week 16[a]	1 (4.5%)	18 (40.9%)
Treatment difference (95% CI)		35.7% (14.6%, 51.9%)
p-value[b]		0.002
PASI 100 at Week 16[a]	1 (4.5%)	13 (29.5%)
Treatment difference (95% CI)		24.4% (4.9%, 40.6%)
p-value[b]		0.021
PASI 90 at Week 16[a]	3 (13.6%)	31 (70.5%)
Treatment difference (95% CI)		56.3% (32.5%, 73.0%)
p-value[b]		< 0.001
PASI 75 at Week 16[a]	5 (22.7%)	38 (86.4%)
Treatment difference (95% CI)		63.3% (39.7%, 79.7%)
p-value[b]		< 0.001
PASI 90 at Week 8[a]	1 (4.5%)	14 (31.8%)
Treatment difference (95% CI)		26.7% (6.9%, 43.1%)
p-value[b]		0.014
PASI 75 at Week 4[a]	2 (9.1%)	10 (22.7%)
Treatment difference (95% CI)		13.6% (-9.4%, 30.8%)
p-value[b]		0.310

	Placebo	JNJ-77242113
Adolescent subjects with ss-IGA ≥2 at baseline	21	43
ss-IGA 0 or 1 and ≥2 grade improvement from baseline at Week 16[a]	3 (14.3%)	35 (81.4%)
Treatment difference (95% CI)		65.0% (42.6%, 80.5%)
p-value[b]		< 0.001

[a] Subjects with ICE 1-2 were assumed to be non-responders after the event. Observed data were used for subjects with ICE 3. After accounting for the ICEs, subjects with missing data were considered as non-responders.
[b] P-values are not adjusted for multiplicity.

[tefpi03.rtf] [PROD/xcp_immunology/jnj-77242113_sce/dbr_pso_2025/re_nda_week_24/tefpi03.sas] 15APR2025, 09:00

(2) 患者報告アウトカム

青少年被験者の Week 16 の患者報告アウトカム関連の評価項目では，いずれもプラセボ群と比較してイコトロキンラ群で改善が認められた【表 2.7.3-24】。患者報告アウトカムでも，イコトロキンラの有効性は早期から認められ，PSSD そう痒スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は Week 4 から，PSSD 症状スコアが 0 を達成した被験者の割合は Week 8 からプラセボ群との差が認められた。イコトロキンラ群で PSSD そう痒スコア又は PSSD 症状スコアが改善した被験者の割合は Week 24 まで経時的に増加し，Week 52 まで維持された（5.3.5.1.3/CSR/TEFPSSD43，TEFPSSD41AEXG）。

(3) 日本人青少年に対する有効性の検討

イコトロキンラ群にランダム化された日本人青少年被験者はいなかったが，Week 16 にプラセボからイコトロキンラ投与に切り替えた日本人青少年被験者 1 例で，イコトロキンラ投与開始後に有効性が認められた（Week 20 に IGA スコア 1 及び PASI 90 達成，Week 24 に PSSD 症状スコア 0 達成，Week 44 に IGA スコア 0 及び PASI 100 達成）。また，全体集団と日本人集団及び東アジア人集団でイコトロキンラの一貫した有効性が認められ（【2.7.3.2.1】），青少年被験者でも全体集団と同様にイコトロキンラの有効性が認められた（【2.7.3.3.3 (2)】）。さらに，日本人と民族的に類似している東アジア人集団と東アジア人青少年被験者でも同様の有効性が認められたことから（【2.7.3.3.3 (2)】），日本人の青少年患者に対しても同様の有効性が期待できると考える。また，部分集団解析の結果からも，年齢別，人種別，地域別，体重別で特定の因子による有効性への影響は認められなかった（【2.7.3.3.3 (1)】）。

2.5.4.3.5　その他の部分集団での有効性

【2.7.3.3.3 (1)】【2.7.3.3.3 (3)】【2.7.3.3.3 (4)】

PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験の併合データを用いて，Week 16 の IGA スコア 0/1 反応率，IGA スコア 0 反応率，PASI 100 反応率，PASI 90 反応率及び PASI 75 反応率に対して，以下の部分集団解析を実施した結果，いずれの部分集団でも，プラセボ群と比較してイコトロキンラ群で高い有効性が認められた。また，PSO3002 試験及び PSO3004 試験の併合解析の結果，いずれの部分集団でも，デュークラバシチニブ群と比較してイコトロキンラ群で高い有効性が認められた。いずれの部分集団も，集団間で明らかな傾向は認められず，年齢別，人種別，地域別，体重別等の特定の因子による有効性への影響は認められなかった。

・ ベースラインの人口統計学的特性：性別，人種，年齢（18 歳未満の青少年，65 歳以上の高齢者等），体重，BMI，地域

・ ベースラインの疾患特性：乾癬診断時の年齢，罹病期間，ベースラインの PASI，IGA 及び DLQI スコア，BSA に占める病変面積，乾癬性関節炎の有無

・ 乾癬に対する前治療歴の有無：光線療法，既存及び新規の非生物学的製剤を含む全身療法，生物学的製剤，抗 TNF-α 薬，IL-12/23 阻害薬，IL-23 阻害薬，IL-17 阻害薬

PSO3001 試験及び PSO3002 試験ともに，既存の外用療法 1 剤以上で効果不十分であった集団で，Week 16 の IGA スコア 0/1 反応率，IGA スコア 0 反応率，PASI 100 反応率，PASI 90 反応率及び PASI 75 反応率の全てに対して，プラセボ群と比較してイコトロキンラ群で高い有効性が認められた。いずれの試験も，既存の外用療法 1 剤以上で効果不十分かつ全身療法未治療の集団でも，プラセボ群と比較してイコトロキンラ群で高い有効性が認められた。

2.5.4.3.6 有効性と薬物動態

【2.7.2.2.5】

国際共同第 2b 相試験（77242113PSO2001 試験）で得られたデータ（PK 並びに Week 16 の PASI 及び IGA）を用いた E-R 解析及び母集団 PK 解析の結果，イコトロキンラの有効性は当該試験で検討した最高用量（100 mg BID）でプラトーに達しており，イコトロキンラ 100 mg BID と 200 mg QD で同程度の有効性が期待できることが示された。

尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験では，イコトロキンラ 200mg QD 投与により，曝露量を四分位で分けた群（四分位群）全てでプラセボ群と比較して有効性評価項目（Week 16 の PASI 90 及び IGA スコア 0/1）を達成した被験者の割合が高かった。PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験の併合解析の結果，Week 16 の IGA スコア 0/1 反応率及び PASI 90 反応率は曝露量にかかわらず一定で，E-R 曲線のプラトー部分にあることが示唆された。PSO3003 試験でも，イコトロキンラの曝露量の四分位群全てで，Week 16 の IGA スコア 0/1 反応率がプラセボ群と比較して高かった。

2.5.4.3.7 有効性と免疫原性

【2.7.3.3.2.5】

抗イコトロキンラ抗体の発現又は抗体価は，IGA スコア及び PASI 反応率（IGA スコア 0/1 反応率，IGA スコア 0 反応率，PASI 100 反応率，PASI 90 反応率及び PASI 75 反応率）に明らかな影響を及ぼさなかった。尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験で，抗イコトロキンラ抗体陽性であった被験者のうち，中和抗体が認められた被験者はいなかった。

2.5.4.4 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性

【2.7.3.2.5】

PSO3005 試験の結果から，GPP 又は EP を有する日本人患者に対するイコトロキンラの有効性が示された。GPP 被験者の 1 例を除く全ての被験者［GPP 被験者 88.9%（8/9 例）及び EP 被験者 100.0%（10/10 例）］が，Week 16 に主要評価項目である治療奏効を達成し，その他の有効性評価項目でも GPP 被験者及び EP 被験者の双方でイコトロキンラ投与による有効性が認められた。その後の評価でも，Week 52 までイコトロキンラの有効性は継続して認められた。

PSO3005 試験は 12 歳以上の GPP 又は EP 患者を対象としていたが，当該試験に組み入れられた被験者はいずれも 18 歳以上であった。18 歳未満の青少年被験者は組み入れられなかったものの，2.5.4.3.4 及び 2.5.4.3.5 に示したとおり，年齢によるイコトロキンラの有効性への影響はないと考えられるため，GPP 又は EP を有する青少年患者に対してもイコトロキンラの有効性は期待できると考える。

参考文献

Elewski B, et al. Itch: an under-recognized problem in psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(8):1465-76.

2.5.5 安全性の概括評価

尋常性乾癬患者に対するイコトロキンラの安全性は，国際共同第 3 相試験 2 試験（PSO3001 試験及び PSO3002 試験）並びに海外第 3 相試験 2 試験（PSO3003 試験及び PSO3004 試験）の併合解析の結果を用いて評価した【2.7.4.1.1】。本項では，以下 3 つの主な併合解析の結果について述べる。

- PSO3001 試験，PSO3002 試験，PSO3003 試験及び PSO3004 試験の Week 16 までの併合解析を用いたイコトロキンラ群とプラセボ群の比較（以降，Week 16 までの併合解析）
- PSO3002 試験及び PSO3004 試験の Week 24 までの併合解析を用いたイコトロキンラ群とデュークラバシチニブ群の比較（以降，Week 24 までの併合解析）
- 安全性データのカットオフ日（PSO3001 試験：最後の被験者の Week 52 来院日，PSO3002 試験：最後の被験者の Week 44 来院日，PSO3003 試験：最後の被験者の Week 52 来院日及び PSO3004 試験：最後の被験者の Week 24 来院日）までの全イコトロキンラ群（各試験の Week 0 時点でイコトロキンラ群に割り付けられた被験者の全期間，プラセボ群からイコトロキンラ群に切り替えた被験者の Week 16 以降の期間及びデュークラバシチニブ群からイコトロキンラ群に切り替えた被験者の Week 24 以降の期間）の併合解析（以降，安全性のデータカットオフ日までの併合解析）

また，GPP 患者及び EP 患者に対するイコトロキンラの安全性を，国内第 3 相試験である PSO3005 試験の結果を用いて評価した。

安全性の評価項目及び解析方法は【2.7.4.1.1.2(2)】に示した。

尋常性乾癬患者を対象とした第 2b 相試験である PSO2001 試験及び PSO2002 試験の結果は，イコトロキンラの用法用量が異なるため第 3 相試験とは併合せず，予備的な安全性データとして扱った。また，健康成人及び腎機能障害患者を対象とした第 1 相試験 7 試験及び徐放性錠を用いた第 2a 相試験である PSO2003 試験でも安全性を評価した。さらに，PSO3002 試験及び PSO3004 試験について，最後の被験者の Week 52 来院日をカットオフ日とした安全性更新情報をそれぞれ記載した。

2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度

【2.7.4.1.1.2】【2.7.4.1.2】【2.7.4.1.4】

PSO3001 試験，PSO3002 試験，PSO3003 試験及び PSO3004 試験の安全性解析対象集団は，各試験で 1 つ以上の治験薬（プラセボ，イコトロキンラ又はデュークラバシチニブ）を 1 回以上投与された 2498 例が含まれた。そのうちイコトロキンラ 200 mg を投与された 12 歳以上の尋常性乾癬被験者は 2367 例であった。全ての被験者のベースライン時の人口統計学的特性は，各試験の対象集団で予測されるものと同様であり，投与群間で大きな差がなかった。安全性のデータカ

ットオフ時点でイコトロキンラを 6 カ月以上投与された被験者は 1849 例，1 年以上投与された被験者は 648 例であった。

12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者は，PSO3001 試験に 684 例中 66 例（9.6%），PSO3003 試験に 311 例中 6 例（1.9%）の合計 72 例が組み入れられた。安全性のデータカットオフ時点でイコトロキンラを 6 カ月以上投与された青少年被験者は 71 例，1 年以上投与された青少年被験者は 45 例であった。

安全性のデータカットオフ日までにイコトロキンラの投与を受けた 2367 例の 1 日投与量の平均値（SD）は 196.1（10.28）mg，総投与期間の平均値（SD）は 37.4（17.15）週間であった。1 日投与量の平均値と投与期間の平均値は，各年齢層［青少年（72 例），65 歳以上（240 例）及び 75 歳以上（36 例）］において同様であった。

PSO3005 試験では，GPP 患者が 9 例，EP 患者が 10 例組み入れられ，全例がイコトロキンラ 200 mg の投与を受けた。イコトロキンラの 1 日投与量の平均値は 194.37 mg，総投与期間の平均値は 23.02 週間であり，GPP 患者と EP 患者で同程度であった。人口統計学的特性及びその他の特性は【2.7.4.1.4.2】に示した。

2.5.5.2 有害事象

尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験（PSO3001 試験，PSO3002 試験，PSO3003 試験及び PSO3004 試験）で認められた有害事象の主な併合解析の結果を示す。GPP 患者及び EP 患者を対象とした第 3 相試験で認められた有害事象の結果は 2.5.5.5.5.4 に示す。

2.5.5.2.1 全ての有害事象

【2.7.4.2.1】【2.7.4.2.2】【2.7.4.2.3】

2.5.5.2.1.1 Week 16 までの併合解析（プラセボとの比較）

有害事象及び感染症の発現割合は，イコトロキンラ群及びプラセボ群で同程度であった。大部分の有害事象の重症度は，軽度又は中等度であった。高度の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較してイコトロキンラ群で同程度又は低かった。死亡は，PSO3004 試験のイコトロキンラ群で 2 例に認められ，プラセボ群では認められなかった（表 2.5.5-1）。イコトロキンラ群で認められた吐血（1 例）を除き，医師判断による治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

最も発現割合が高かった SOC は，いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」で，イコトロキンラ群で 24.0%，プラセボ群で 26.1%であった。発現割合の高かった PT は上咽頭炎（イコトロキンラ群 7.3%，プラセボ群 6.9%）及び上気道感染（イコトロキンラ群 4.8%，プラセボ群 5.1%）であり，いずれの事象の発現割合も投与群間でおおむね同様であった。いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象は【2.7.4.2.2 a)】に示した。

表 2.5.5-1 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Through Week 16; Safety Analysis Set (Pooled 77242113PSO3001, 77242113PSO3002, 77242113PSO3003, and 77242113PSO3004)

	Placebo	JNJ-77242113
Analysis set: Safety analysis set	568	1296
Average duration of follow-up (weeks)	15.63	15.92
Subjects with 1 or more adverse events	295 (51.9%)	636 (49.1%)
Subjects with adverse events by maximum intensity[a]		
Mild	162 (28.5%)	364 (28.1%)
Moderate	117 (20.6%)	251 (19.4%)
Severe	16 (2.8%)	21 (1.6%)
Subjects with 1 or more serious adverse events	12 (2.1%)	21 (1.6%)
Subjects with 1 or more infections[b]	148 (26.1%)	311 (24.0%)
Subjects with 1 or more adverse events leading to discontinuation of study agent	17 (3.0%)	26 (2.0%)
Subjects who died	0	2 (0.2%)

[a] Only the maximum severity event experienced by subject is reported.
[b] Infections were defined as any adverse events which were coded to the MedDRA system organ class 'Infections and infestations'.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.0.
Note: Crude pooling method was used to calculate the proportions.
[tsfae04a1.rtf] [PROD/xcp_immunology/jnj-77242113_scs/dbr_pso_2025/re_nda/tsfae04a1.sas] 19MAY2025, 08:32

2.5.5.2.1.2 Week 24 までの併合解析（デュークラバシチニブとの比較）

有害事象の発現割合は，デュークラバシチニブ群（65.3%）と比較してイコトロキンラ群（57.6%）で低かった。高度の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，デュークラバシチニブ群と比較してイコトロキンラ群で同程度又は低かった。イコトロキンラ群で Week 16 以降に新たな死亡は認められなかった。デュークラバシチニブ群で死亡は認められなかった（表 2.5.5-2）。

発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」であり，デュークラバシチニブ群（39.9%）と比較してイコトロキンラ群（30.4%）で低かった。発現割合が高かった PT は，上咽頭炎（イコトロキンラ群 8.9%及びデュークラバシチニブ群 12.1%，以下同順）及び上気道感染（5.4%及び 7.7%）であった。いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象は【2.7.4.2.2 b)】に示した。

表 2.5.5-2 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events Through Week 24; Safety Analysis Set (Pooled 77242113PSO3002 and 77242113PSO3004)

	JNJ-77242113	Deucravacitinib
Analysis set: Safety analysis set	632	634
Average duration of follow-up (weeks)	23.54	23.28
Subjects with 1 or more adverse events	364 (57.6%)	414 (65.3%)
Subjects with adverse events by maximum intensity[a]		
Mild	197 (31.2%)	211 (33.3%)
Moderate	153 (24.2%)	185 (29.2%)
Severe	14 (2.2%)	18 (2.8%)
Subjects with 1 or more serious adverse events	18 (2.8%)	20 (3.2%)
Subjects with 1 or more infections[b]	192 (30.4%)	253 (39.9%)
Subjects with 1 or more adverse events leading to discontinuation of study agent	16 (2.5%)	19 (3.0%)
Subjects who died	2 (0.3%)	0

[a] Only the maximum severity event experienced by subject is reported.
[b] Infections were defined as any adverse events which were coded to the MedDRA system organ class 'Infections and infestations'.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 27.0.
Note: Crude pooling method was used to calculate the proportions.

[tsfae04b.rtf] [PROD/xcp_immunology/jnj-77242113_scs/dbr_pso_2025/re_nda/tsfae04b.sas] 19MAY2025, 08:32

2.5.5.2.1.3 データカットオフ日までの安全性

全イコトロキンラ群で安全性データのカットオフ日までに認められた有害事象の種類及び発現割合は Week 16 までと同様であった。全イコトロキンラ群の高度の有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。Week 16 までの結果と比較したとき，曝露期間で調整した有害事象，感染症，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率に，イコトロキンラの曝露期間の長期化に伴う増加は認められなかった（表 2.5.5-3）。Week 16 以降，全イコトロキンラ群の被験者で新たに 3 例の死亡が認められた（2.5.5.2.2）。

全イコトロキンラ群の有害事象の発現割合は 61.7%であり，曝露期間で調整した有害事象の発現率は 100 人年あたり 172.38 であった。Week 16 までのイコトロキンラ群の曝露期間で調整した有害事象の発現率は 100 人年あたり 231.42 であったことから，イコトロキンラの曝露量の増加に伴い有害事象の発現リスクが増加する傾向は認められなかった。

表 2.5.5-3 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events per Hundred Subject-years of Follow-up Through the Safety Data Cut-off Date; Safety Analysis Set (Pooled 77242113PSO3001, 77242113PSO3002, 77242113PSO3003, and 77242113PSO3004)

	Through Week 16		Through Week 24[a]		Through Safety Data Cut-off Date[b]
	Placebo	JNJ-77242113	JNJ-77242113	Deucravacitinib	JNJ-77242113
Analysis set: Safety analysis set	568	1296	632	634	2367
Average duration of follow-up (weeks)	15.63	15.92	23.54	23.28	34.58
Total subject-years of follow-up	170.1	395.3	285.2	282.8	1568.6
Subjects with events per 100 subject-years					
Adverse events	265.58 (295/111.1)	231.42 (636/274.8)	204.19 (364/178.3)	265.13 (414/156.2)	172.38 (1460/847.0)
Severe adverse events	9.53 (16/167.9)	5.35 (21/392.3)	4.96 (14/282.1)	6.46 (18/278.8)	4.20 (65/1547.7)
Serious adverse events	7.15 (12/167.8)	5.35 (21/392.3)	6.40 (18/281.3)	7.18 (20/278.5)	4.92 (76/1544.9)
Infections[c]	103.84 (148/142.5)	91.03 (311/341.6)	81.29 (192/236.2)	118.59 (253/213.3)	77.20 (910/1178.7)
Adverse events leading to discontinuation of study agent	10.11 (17/168.1)	6.63 (26/392.3)	5.66 (16/282.8)	6.77 (19/280.8)	3.08 (48/1559.7)
Death	0.00 (0/170.1)	0.51 (2/395.3)	0.70 (2/285.2)	0.00 (0/282.8)	0.32 (5/1568.5)

[a] Includes only 77242113PSO3002 and 77242113PSO3004 studies.
[b] Includes data for subjects randomized to JNJ-77242113, data after Week 16 for placebo subjects who crossed over to receive JNJ-77242113, and data after Week 24 for deucravacitinib subjects who crossed over to receive JNJ-77242113.
[c] Infections were defined as any adverse events which were coded to the MedDRA system organ class 'Infections and infestations'.
Note: For 77242113PSO3001, data that occurred during the withdrawal period (on or after Week 28 and before retreatment) were excluded for subjects who were rerandomized to placebo at Week 24.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.0.
Note: Crude pooling method was used to calculate the rates. Crude rates are calculated as (number of subjects with adverse events/total subject-years at risk)*100.

[tsfae05d.rtf] [PROD/xcp_immunology/jnj-77242113_scs/dbr_pso_2025/re_nda/tsfae05d.sas] 12JUN2025, 15:17

2.5.5.2.1.4 PSO3001 試験のランダム化中止期間（Week 24～52）

Week 24 でイコトロキンラ群からイコトロキンラ投与及びプラセボ投与に再ランダム化された被験者の Week 24 から Week 52 までの有害事象の発現割合は，イコトロキンラ投与を継続した被験者及びイコトロキンラ投与を中止した被験者で同様であった。また，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象は，イコトロキンラ投与を継続した被験者及びイコトロキンラ投与を中止した被験者ともに発現割合が少なかった。Week 24 でイコトロキンラ投与に再ランダム化された被験者の安全性プロファイルは，プラセボ投与に再ランダム化された被験者及び Week 0 でイコトロキンラ群にランダム化された被験者の Week 16 までの安全性プロファイルと同様であった（5.3.5.1.3/CSR）。

2.5.5.2.2 死亡

【2.7.4.2.3】

PSO3001 試験，PSO3002 試験，PSO3003 試験及び PSO3004 試験の安全性のデータカットオフ日までに 5 例の死亡が報告され，いずれもイコトロキンラの投与を受けていた。このうち 2 例（吐血及び心筋梗塞，各 1 例）が Week 16 までの死亡，残りの 3 例（肺扁平上皮癌，胃腸出血及び各種物質毒性，各 1 例）は Week 24 以降の死亡であった。プラセボ群及びデュークラバシチニブ群で死亡は認められなかった。

認められた死亡の概要を以下に示す（試験名，投与群，年齢，性別，人種，死亡日，死因，医師判断による治験薬との因果関係）。

Week 16 まで

- PSO3004 試験，イコトロキンラ群，49 歳，男性，[redacted]，Day 17，吐血，関連あり
- PSO3004 試験，イコトロキンラ群，63 歳，男性，[redacted]，Day 35，心筋梗塞，関連なし

Week 24 以降，安全性のデータカットオフ日まで

- PSO3001 試験，プラセボ→イコトロキンラ群，70 歳，男性，[redacted]，Day 412，肺扁平上皮癌，関連なし
- PSO3001 試験，イコトロキンラ→イコトロキンラ投与，72 歳，男性，[redacted]，Day 385，胃腸出血，関連なし
- PSO3002 試験，プラセボ→イコトロキンラ群，48 歳，男性，[redacted]，Day 252，各種物質毒性，関連なし

死亡に関する個別有害事象の詳細を 5.3.5.1.3/CSR/Narratives，5.3.5.1.4/CSR/Narratives 及び 5.3.5.1.7/CSR/Narratives に示した。治験依頼者はいずれの死亡も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

2.5.5.2.3 その他の重篤な有害事象

【2.7.4.2.4】

重篤な有害事象の発現は大部分の事象で 1 例であり，特定の傾向は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は，Week 16 までの併合解析で，イコトロキンラ群（1.6%）とプラセボ群（2.1%）で同程度であり，Week 24 までの併合解析で，イコトロキンラ群（2.8%）とデュークラバシチニブ群（3.2%）で同程度であった。安全性のデータカットオフ日までの併合解析で全イコトロキンラ群に認められた重篤な有害事象の発現割合は 3.2%で，曝露期間で調整した重篤な有害事象の発現率は 100 人年あたり 4.92 であった。Week 16 までのイコトロキンラ群の曝露期間で調整した重篤な有害事象の発現率は 100 人年あたり 5.35 であったことから，イコトロキンラの曝露量の増加に伴い重篤な有害事象の発現リスクが増加する傾向は認められなかった。

イコトロキンラは経口剤であるため，全イコトロキンラ群を対象に，消化管の潰瘍，炎症及び出血の重篤な有害事象を包括的に検討した。

- 重篤な憩室炎が 4 例に認められた。いずれの被験者も肥満，喫煙歴又は NSAIDs の使用歴があり，3 例が男性であった。これらはいずれも憩室炎のリスク因子とされている（Strate 2019）。
  - 安全性のデータカットオフ日までの併合解析の全イコトロキンラ群で認められた，曝露期間で調整した憩室炎の発現率は 100 人年あたり 0.38 であった。Week 16 までのイコトロキンラ群の曝露期間で調整した憩室炎の発現率は 100 人年あたり 0.51 であったことから，イコトロキンラの曝露量の増加に伴い憩室炎の発現リスクが増加する傾向は認められなかった。また，乾癬患者の憩室炎の発現割合（100 人年あたり 0.661）及び健常人の憩室炎の発現割合（100 人年あたり 0.538）は同程度であった（Lee 2019）。
- 死亡に至った消化管出血が 2 例（PT：吐血及び胃腸出血，各 1 件）に発現した（2.5.5.2.2）。いずれの被験者も，併用薬の使用，基礎疾患，生活習慣を含む消化管出血のリスク因子を複数有していた。
- 腹膜炎を伴う穿孔性急性胃潰瘍と痔瘻が各 1 例に認められた。いずれの被験者もリスク因子を有していた。

ラット及びサルを用いた非臨床毒性試験では，剖検及び病理組織学的検査の所見や，消化管毒性を示唆する一般状態の変化は認められなかった【2.6.6.3】。また，ラットを用いた非臨床試験では，イコトロキンラの腸管バリア機能に対する影響は認められなかった【2.6.4.3.3.2(4)】。このことから，非臨床毒性試験ではイコトロキンラと消化管の潰瘍，炎症及び出血の有害事象を関連付ける機序的経路のエビデンスは認められていない。

以上より，重篤な消化管の炎症，潰瘍又は出血事象に関して特段の懸念は認められていない。

2.5.5.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

【2.7.4.2.5】

イコトロキンラの投与を受けた被験者で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は大部分の事象で 1 例であり，特定の傾向は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，Week 16 までの併合解析では，イコトロキンラ群（2.0%）とプラセボ群（3.0%）で同程度であり，Week 24 までの併合解析で，イコトロキンラ群（2.5%）とデュークラバシチニブ群（3.0%）で同程度であった。安全性のデータカットオフ日までの全イコトロキンラ群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 2.0%であり，曝露期間で調整した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 100 人年あたり 3.08 であった。Week 16 までのイコトロキンラ群の曝露期間で調整した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 100 人年あたり 6.63 であったことから，イコトロキンラの曝露量の増加に伴い治験薬の投与中止に至った有害事象の発現リスクが増加する傾向は認められなかった。

2.5.5.2.5 高度の有害事象

【2.7.4.2.6】

イコトロキンラの投与を受けた被験者で認められた高度の有害事象の発現は大部分の事象で 1 例であり，特定の傾向は認められなかった。

高度の有害事象の発現割合は，Week 16 までの併合解析では，イコトロキンラ群（1.6%）とプラセボ群（2.8%）で同程度であり，曝露期間で調整した高度の有害事象の発現率は，イコトロキンラ群で 100 人年あたり 5.35，プラセボ群で 100 人年あたり 9.53 であった。

Week 24 までの併合解析では，高度の有害事象の発現割合は，イコトロキンラ群（2.2%）とデュークラバシチニブ群（2.8%）で同程度であり，曝露期間で調整した高度の有害事象の発現率は，イコトロキンラ群で 100 人年あたり 4.96 とデュークラバシチニブ群で 100 人年あたり 6.46 であった。

安全性のデータカットオフ日までの併合解析の全イコトロキンラ群で認められた高度の有害事象の発現割合は 2.7%であり，曝露期間で調整した高度の有害事象の発現率は 100 人年あたり 4.20 であった。Week 16 までのイコトロキンラ群の曝露期間で調整した高度の有害事象の発現率は 100 人年あたり 5.35 であったことから，イコトロキンラの曝露量の増加に伴い高度の有害事象の発現リスクが増加する傾向は認められなかった。

2.5.5.2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.5.2.6.1 感染症

【2.7.4.2.7.1】【2.7.4.2.7.3(2)】

Week 16 までの併合解析では，感染症の発現割合は，イコトロキンラ群（24.0%）とプラセボ群（26.1%）で同程度であった。曝露期間で調整した感染症の発現率は，イコトロキンラ群で 100 人年あたり 91.03，プラセボ群で 100 人年あたり 103.84 であった。多く認められた感染症（PT）は，上咽頭炎（イコトロキンラ群 7.3%，プラセボ群 6.9%）及び上気道感染（イコトロキンラ群 4.8%，プラセボ群 5.1%）であり，いずれの事象も発現割合は同程度であった。

Week 24 までの併合解析では，感染症の発現割合は，デュークラバシチニブ群（39.9%）と比較してイコトロキンラ群（30.4%）で低かった。曝露期間で調整した感染症の発現率は，イコトロキンラ群は 100 人年あたり 81.29，デュークラバシチニブ群は 100 人年あたり 118.59 であった。多く認められた感染症（PT）は，上咽頭炎（イコトロキンラ群 8.9%，デュークラバシチニ

ブ群 12.1%）及び上気道感染（イコトロキンラ群 5.4%，デュークラバシチニブ群 7.7%）であり，いずれの事象の発現割合もイコトロキンラ群で低かった。

安全性のデータカットオフ日までの併合解析の全イコトロキンラ群で認められた感染症の発現割合は 38.4%であり，曝露期間で調整した感染症の発現率は 100 人年あたり 77.20 であった。Week 16 までのイコトロキンラ群の曝露期間で調整した感染症の発現率は 100 人年あたり 91.03 であったことから，イコトロキンラの曝露量の増加に伴い感染症の発現リスクが増加する傾向は認められなかった。

重篤な感染症

Week 16 までの併合解析では，重篤な感染症の発現割合は，イコトロキンラ群（0.2%）とプラセボ群（0.4%）で同程度であった。曝露期間で調整した重篤な感染症の発現率は，イコトロキンラ群で 100 人年あたり 0.51，プラセボ群で 100 人年あたり 1.18 であった。

Week 24 までの併合解析では，重篤な感染症の発現割合は，イコトロキンラ群（0.5%）とデュークラバシチニブ群（0.8%）で同程度であった。曝露期間で調整した重篤な感染症の発現率は，イコトロキンラ群で 100 人年あたり 1.05，デュークラバシチニブ群で 100 人年あたり 1.78 であった。

安全性のデータカットオフ日までの併合解析の全イコトロキンラ群で認められた感染症の発現割合は 0.5%（12 例/2367 例）であり，曝露期間で調整した重篤な感染症の発現率は 100 人年あたり 0.77 であった。Week 16 までのイコトロキンラ群の曝露期間で調整した重篤な感染症の発現率は 100 人年あたり 0.51 であったことから，イコトロキンラの曝露量の増加に伴う重篤な感染症の発現リスクは大きく変わらなかった。

日和見感染

尋常性乾癬患者でイコトロキンラ投与による日和見感染（結核以外，外部判定で特定）のリスクの増加は認められなかった。Week 16 までの併合解析では，日和見感染に該当すると判断された事象はイコトロキンラ群の 1 例に 2 件（PT：真菌性咽頭炎）認められ，プラセボ群では認められなかった。Week 24 までの併合解析では，日和見感染は認められなかった。Week 16 までのイコトロキンラ群の曝露期間で調整した日和見感染の発現率は 100 人年あたり 0.25 である一方，全イコトロキンラ群で安全性のデータカットオフ日までに認められた曝露期間で調整した日和見感染の発現率は 100 人年あたり 0.06 であった。

2.5.5.2.7 特に注目すべき有害事象

【2.7.4.2.7.2】

特に注目すべき有害事象として悪性腫瘍，Possible Hy’s Law に該当する事象（Possible Hy’s Law case）及び活動性結核を事前に規定した。安全性のデータカットオフ日までに認められた結果を以下に示す。

悪性腫瘍の発現件数は少なく，曝露期間で調整した悪性腫瘍の発現率も，イコトロキンラの曝露量の増加に伴い発現リスクが増加する傾向は認められなかった。Possible Hy’s Law case がイコトロキンラの投与を受けた被験者 2 例及びデュークラバシチニブの投与を受けた被験者 1 例に認

められたが，いずれの被験者でも胆汁うっ血やその他の交絡因子によるものであったため，Hy's Law の基準に該当しなかった。活動性結核と判定された事象は認められなかった。安全性のデータカットオフ日までに，イコトロキンラの投与を受けた被験者における悪性腫瘍，Possible Hy's Law case 及び活動性結核の発現リスクが増加する傾向は認められなかった（表 2.5.5-4）。

表 2.5.5-4 Overall Summary of Subjects With 1 or More Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest per Hundred Subject-years of Follow-up Through the Safety Data Cut-off Date; Safety Analysis Set (Pooled 77242113PSO3001, 77242113PSO3002, 77242113PSO3003, and 77242113PSO3004)

	Through Week 16		Through Week 24[a]		Through Safety Data Cut-off Date[b]
	Placebo	JNJ-77242113	JNJ-77242113	Deucravacitinib	JNJ-77242113
Analysis set: Safety analysis set	568	1296	632	634	2367
Average duration of follow-up (weeks)	15.63	15.92	23.54	23.28	34.58
Total subject-years of follow-up	170.1	395.3	285.2	282.8	1568.6
Subjects with events per 100 subject-years					
Malignancy	0.59 (1/169.8)	1.52 (6/394.6)	1.05 (3/284.6)	0.71 (2/282.5)	0.64 (10/1567.2)
Nonmelanoma skin cancer	0.00 (0/170.1)	0.25 (1/395.1)	0.35 (1/285.0)	0.00 (0/282.8)	0.13 (2/1568.2)
Malignancy other than nonmelanoma skin cancer	0.59 (1/169.8)	1.27 (5/394.8)	0.70 (2/284.8)	0.71 (2/282.5)	0.51 (8/1567.7)
Possible Hy's Law	0.00 (0/170.1)	0.51 (2/395.1)	0.00 (0/285.2)	0.35 (1/282.5)	0.13 (2/1567.2)
Active TB events	0.00 (0/170.1)	0.00 (0/395.3)	0.00 (0/285.2)	0.00 (0/282.8)	0.00 (0/1568.6)
Positively adjudicated active TB events	0.00 (0/170.1)	0.00 (0/395.3)	0.00 (0/285.2)	0.00 (0/282.8)	0.00 (0/1568.6)

[a] Includes only 77242113PSO3002 and 77242113PSO3004 studies.
[b] Includes data for subjects randomized to JNJ-77242113, data after Week 16 for placebo subjects who crossed over to receive JNJ-77242113, and data after Week 24 for deucravacitinib subjects who crossed over to receive JNJ-77242113.
Note: For 77242113PSO3001, data that occurred during the withdrawal period (on or after Week 28 and before retreatment) were excluded for subjects who were rerandomized to placebo at Week 24.
Note: "Malignancy", "Possible Hy's Law", and "Active TB" events were identified in the eCRF through investigator assessment.
Note: Positively adjudicated active TB events were determined by infectious disease adjudication committee.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.0.
Note: Crude pooling method was used to calculate the rates. Crude rates are calculated as (number of subjects with adverse events/total subject-years at risk)*100.

[tsfaesi101d.rtf] [PROD/xcp_immunology/jnj-77242113_scs/dbr_pso_2025/re_nda/tsfaesi101d.sas] 16JUN2025, 12:13

2.5.5.2.7.1 悪性腫瘍

【2.7.4.2.7.2(1)】

悪性腫瘍に関する個別有害事象の詳細を 5.3.5.1.3/CSR/Narratives，5.3.5.1.4 1/CSR/Narratives，5.3.5.1.5/CSR/Narratives 及び 5.3.5.1.7 1/CSR/Narratives に示した。

Week 16 までの併合解析では，イコトロキンラ群で悪性腫瘍が 6 例（0.5%）に認められた。その内訳は，結腸腺癌，前立腺癌，肝転移及び膵癌，表皮内悪性黒色腫，乳癌並びにケラトアカントーマ（各 1 例）であった。上皮内悪性黒色腫（発現日：Day 110）及びケラトアカントーマ（2 件，Day 35 及び Day 66）を発現した被験者は，それぞれ同一事象の既往歴を有していた。残りの 4 例の悪性腫瘍［結腸腺癌（Day 15），前立腺癌（Day 57），乳がん（Day 14）及び同一被験者に認められた肝転移（Day 36）及び膵癌（Day 60）］は，イコトロキンラの投与開始後の早い時期（Day 14～Day 60）に報告された。プラセボ群では浸潤性乳管癌が 1 例（0.2%）に認められた。

Week 24 までの併合解析では，イコトロキンラ群で悪性腫瘍が 3 例（0.5%）に認められた。これらの悪性腫瘍（PT：乳癌，ケラトアカントーマ並びに肝転移及び膵癌）はいずれも Week 16 までに報告されたものと同一事象である。デュークラバシチニブ群で，悪性腫瘍は 2 例（0.3%）に認められ，その内訳は，口腔内扁平上皮癌及び表皮内悪性黒色腫（各 1 例）であった。

Week 16 以降，安全性のデータカットオフ日までに，全イコトロキンラ群で新たに 4 例に悪性腫瘍［PT：肺扁平上皮癌（転帰死亡，2.5.5.2.2），B 細胞性小リンパ球性リンパ腫，皮膚有棘細胞癌及び慢性リンパ性白血病］が認められた。Week 16 までにイコトロキンラ群の 6 例で認められた悪性腫瘍と合わせて，安全性のデータカットオフ日までに全イコトロキンラ群で 10 例（0.4%）に悪性腫瘍が認められた。

安全性のデータカットオフ日までの併合解析では，全イコトロキンラ群で認められた悪性腫瘍の曝露期間で調整した発現率は 100 人年あたり 0.64 であった。Week 16 までのイコトロキンラ群の曝露期間で調整した悪性腫瘍の発現率は 100 人年あたり 1.52 であったことから，イコトロキンラの曝露量の増加に伴い悪性腫瘍の発現リスクが増加する傾向は認められなかった。

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 SIR（年齢，性別及び人種で調整した米国の一般集団で悪性腫瘍の発現が予測される人数に対する，イコトロキンラの臨床試験で悪性腫瘍が認められた被験者数に基づく比）を算出した。全イコトロキンラ群での予測件数 7.51 件に対し，認められた件数は 8 件であり，SIR は 1.07（95% CI：0.46～2.10）であった。8 件中 4 件はイコトロキンラの投与開始後の早い時期に報告されたことからスクリーニング前から悪性腫瘍を有していたと考えられる。イベント数が少ないため，この解析の解釈には限界があるものの，SEER データベースと比較して悪性腫瘍の発現リスクの増加は示唆されなかった。

2.5.5.2.7.2 Hy’s Law

【2.7.4.2.7.2(2)】

Possible Hy’s Law case には，ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上，かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上又は INR が 1.5 超（測定した場合）に該当する事象を含めた。

Week 16 までの併合解析では，Possible Hy’s Law case はイコトロキンラ群の 2 例（0.2%）に認められ，プラセボ群では認められなかった。いずれの被験者でも ALP の基準には合致せず（ULN の 2 倍未満），AST 又は ALT 及びビリルビン値の上昇は交絡因子によるものであったため，Hy's Law の基準に該当しなかった。1 例は胆汁うっ滞及びウイルス感染後肝炎の有害事象が認められ，他の 1 例では胆汁うっ滞の有害事象及びイソニアジドとアルコールの使用が認められた。

Week 24 までの併合解析では，Possible Hy’s Law case がデュークラバシチニブ群の 1 例（0.2%）に認められたが，胆汁うっ滞及び伝染性単核症の有害事象が認められ，かつ ALP の基準に合致しなかったため（ULN の 2 倍未満），Hy's Law の基準に該当しなかった。イコトロキンラ群で Possible Hy’s Law の基準に該当する被験者は認められなかった。

安全性のデータカットオフ日までの併合解析では，Week 16 及び Week 24 以降に新たに Possible Hy’s Law case に該当した被験者は全イコトロキンラ群で認められなかった。

2.5.5.2.7.3 活動性結核

【2.7.4.2.7.2(3)】

安全性のデータカットオフ日までの解析では，活動性結核と判定された事象は認められなかった。したがって，PSO3001 試験，PSO3002 試験，PSO3003 試験及び PSO3004 試験で，活動性結核と判定された事象は認められなかった。

2.5.5.2.8 その他の重要な有害事象

【2.7.4.2.7.3】

その他の重要な有害事象として，治験薬投与後に発現した潜在性結核感染症，日和見感染，重篤な感染症，MACE を含む心血管イベント，治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象及び重篤な肝関連有害事象，過敏症，アナフィラキシー反応，自殺念慮及び自殺行為並びに抑うつを事前に規定した。安全性のデータカットオフ日までに潜在性結核感染症は認められなかった【2.7.4.2.7.3(1)】。日和見感染と重篤な感染症については 2.5.5.2.6.1 に示した。

尋常性乾癬患者でイコトロキンラ投与により，その他の重要な有害事象の発現リスクが増加する傾向は認められなかった。

安全性のデータカットオフ日までに認められたその他の重要な有害事象の件数は少なく，曝露期間で調整したその他の重要な有害事象の発現率は，イコトロキンラ群，プラセボ群及びデュークラバシチニブ群間で大きな差は無かった。

2.5.5.2.8.1 MACE を含む心血管系イベント

【2.7.4.2.7.3(3)】

乾癬は心血管疾患のリスク因子として知られており，心血管疾患関連の死亡，心筋梗塞及び脳卒中のリスクは一般集団と比較して乾癬の重症度に伴い増加する（Cui 2024; Garshick 2021, 2022; Liu 2022; Mehta 2011）。安全性のデータカットオフ日までのイコトロキンラの曝露期間で調整した心血管イベントの発現率は，文献で公表されている乾癬患者の曝露期間で調整した心血管イベントの発現率と一貫している。以下に示す結果より，MACE，Extended MACE 及びその他の心血管イベントの発現リスクは，イコトロキンラの投与により増加する傾向は認められなかった。

Week 16 までの併合解析では，外部判定で特定された心血管系イベントの発現割合はイコトロキンラ群（0.4%，5 例）とプラセボ群（0.2%，1 例）のいずれの投与群でも低く，同程度であった。Week 16 までのイコトロキンラ群の曝露期間で調整した発現率を以下に示す。

- 曝露期間で調整した心血管イベントの発現率は，イコトロキンラ群（100 人年あたり 1.27）とプラセボ群（100 人年あたり 0.59）のいずれの群でも低かった。
- 曝露期間で調整した MACE 及び Extended MACE の発現率は，いずれもイコトロキンラ群で 100 人年あたり 0.76 及びプラセボ群で 100 人年あたり 0.00 であった。
- 曝露期間で調整したその他の心血管イベントの発現率は，イコトロキンラ群（100 人年あたり 0.76）とプラセボ群（100 人年あたり 0.59）のいずれの群でも低かった。
- 曝露期間で調整した静脈血栓塞栓症の発現率は，イコトロキンラ群で 100 人年あたり 0.51 であり，プラセボ群で 100 人年あたり 0.00 であった。

Week 24 までの併合解析では，外部判定で特定された心血管イベントの発現割合は，イコトロキンラ群（0.6%，4 例）とデュークラバシチニブ群（0.9%，6 例）のいずれの投与群でも低く，同程度であった。Week 24 までの曝露期間で調整した発現率を以下に示す。

- 曝露期間で調整した心血管イベントの発現率は，イコトロキンラ群（100 人年あたり 1.41）とデュークラバシチニブ群（100 人年あたり 2.13）のいずれの群でも低かった。
- 曝露期間で調整した MACE の発現率は，イコトロキンラ群で 100 人年あたり 0.70，デュークラバシチニブ群で 100 人年あたり 1.06 であり，いずれの群でも低かった。曝露期間で調整した Extended MACE の発現率は，イコトロキンラ群で 100 人年あたり 0.70，デュークラバシチニブ群で 100 人年あたり 1.42 であり，いずれの群でも低かった。
- 曝露期間で調整したその他の心血管イベントの発現率は，イコトロキンラ群（100 人年あたり 1.05）とデュークラバシチニブ群（100 人年あたり 0.71）のいずれの群でも低かった。

安全性のデータカットオフ日までの併合解析では，全イコトロキンラ群で外部判定によって特定された心血管イベントの発現割合は 0.5%（11/2367 例），曝露期間で調整した発現率は 100 人年あたり 0.70 であった。Week 16 までのイコトロキンラ群の曝露期間で調整した心血管イベントの発現率は 100 人年あたり 1.27 であったことから，イコトロキンラの曝露量の増加に伴い心血管イベントの発現リスクが増加する傾向は認められなかった。安全性のデータカットオフ日までの曝露期間で調整した発現率を以下に示す。

- 曝露期間で調整した MACE 及び Extended MACE の発現率はいずれもイコトロキンラ群で 100 人年あたり 0.19 であった。なお，文献で公表されている乾癬患者集団での MACE の曝露期間で調整した発現率は 100 人年あたり 0.26～0.72 であった（Banefelt 2025; Strober 2024）。
- 曝露期間で調整したその他の心血管イベントの発現率は 100 人年あたり 0.58 であった。Week 16 までのイコトロキンラ群の曝露期間で調整したその他の心血管イベントの発現率

は 100 人年あたり 0.76 であったことから，イコトロキンラの曝露量の増加に伴いその他の心血管イベントの発現リスクが増加する傾向は認められなかった。

・ 静脈血栓塞栓症の曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり 0.26）は文献で公表されている乾癬患者集団の静脈血栓塞栓の曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり 0.12～0.37）と一貫していた（Ahlehoff 2011; Damian 2021; Mease 2020）。

2.5.5.2.8.2　治験薬の投与中止に至った肝機能異常値及び重篤な肝機能の有害事象

【2.7.4.2.7.3(4)】

Week 16 までの併合解析では，治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象又は重篤な肝関連有害事象はイコトロキンラ群で 2 例（0.2%），プラセボ群で 1 例（0.2%）に認められた。

・ イコトロキンラ群で治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象及び重篤な肝関連有害事象は 2 例に認められ，PT は肝炎（治験薬の投与中止，重篤，治験薬と関連あり）及び高トランスアミナーゼ血症（治験薬の投与中断，重篤，治験薬と関連なし）であった。高トランスアミナーゼ血症を発現した被験者で，イコトロキンラの投与再開後に肝機能異常値は認められなかった。

・ プラセボ群で治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象は，1 例で 3 件認められた（PT：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）。

・ 曝露期間で調整した重篤な肝関連有害事象の発現率は，イコトロキンラ群で 100 人年あたり 0.51，プラセボ群で 100 人年あたり 0.00 であった。曝露期間で調整した治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象の発現率は，イコトロキンラ群で 100 人年あたり 0.25，プラセボ群で 100 人年あたり 0.59 であった。

Week 24 までの併合解析では，治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象及び重篤な肝関連有害事象は，上述した Week 16 までのイコトロキンラ群で認められた 2 例のほかに，デュークラバシチニブ群で 1 例に認められた。

・ デュークラバシチニブ群で認められた治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（治験薬の投与中止，非重篤，治験薬と関連なし）であった。

・ 曝露期間で調整した重篤な肝関連有害事象の発現率は，イコトロキンラ群で 100 人年あたり 0.35，デュークラバシチニブ群で 100 人年あたり 0.00 であった。曝露期間で調整した治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象の発現率は，イコトロキンラ群で 100 人年あたり 0.00，デュークラバシチニブ群で 100 人年あたり 0.35 であった。

Week 16 以降，安全性のデータカットオフ日までの併合解析では，全イコトロキンラ群で新たな治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象又は重篤な肝関連有害事象は認められなかった。

・ 安全性のデータカットオフ日までの曝露期間で調整した全イコトロキンラ群の重篤な肝関連有害事象の発現率は 100 人年あたり 0.13 であった。Week 16 までのイコトロキンラ群の曝露期間で調整した重篤な肝関連有害事象の発現率は 100 人年あたり 0.51 であったことか

ら，イコトロキンラの曝露量の増加に伴い，曝露期間で調整した重篤な肝関連有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかった。

・ 安全性のデータカットオフ日までの曝露期間で調整した全イコトロキンラ群の治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象の発現率は 100 人年あたり 0.06 であった。Week 16 までのイコトロキンラ群の曝露期間で調整した治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象の発現率は 100 人年あたり 0.25 であったことから，イコトロキンラの曝露量の増加に伴い，曝露期間で調整した治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかった。

2.5.5.2.8.3 過敏症

【2.7.4.2.7.3(5)】

Week 16 までの併合解析では，過敏症の発現割合は，イコトロキンラ群（2.2%）とプラセボ群（1.2%）で同程度であった。曝露期間で調整した過敏症の発現率は，イコトロキンラ群で 100 人年あたり 7.16，プラセボ群で 100 人年あたり 4.15 であった。

Week 24 までの併合解析では，過敏症の発現割合は，イコトロキンラ群（2.8%）とデュークラバシチニブ群（4.1%）で同程度であった。曝露期間で調整した過敏症の発現率は，イコトロキンラ群で 100 人年あたり 6.43，デュークラバシチニブ群で 100 人年あたり 9.45 であった。

安全性のデータカットオフ日までの併合解析では，全イコトロキンラ群で認められた過敏症の発現割合は 2.9%であり，曝露期間で調整した過敏症の発現率は 100 人年あたり 4.49 であった。Week 16 までのイコトロキンラ群の曝露期間で調整した過敏症の発現率は 100 人年あたり 7.16 であったことから，イコトロキンラの曝露量の増加に伴い過敏症の発現リスクが増加する傾向は認められなかった。認められた過敏症はいずれも非重篤で，重症度はいずれも軽度又は中等度であり，治験薬の投与中断に至った過敏症は認められなかった。治験薬の投与中止に至った過敏症が 1 例（PT：蕁麻疹，Week 16 までに発現）に認められた。

安全性のデータカットオフ日までの併合解析では，全イコトロキンラ群でアナフィラキシー反応は認められなかった。

2.5.5.2.8.4 自殺念慮，自殺行為及び抑うつ

【2.7.4.2.7.3(7)】

第 3 相試験 4 試験のすべての投与群で，安全性のデータカットオフ日までに報告された自殺念慮及び自殺行為の報告はわずかであった。イコトロキンラの尋常性乾癬を対象としたすべての臨床試験で，自殺既遂の報告はなかった。安全性のデータカットオフ日までの併合解析では，すべての投与群で抑うつの有害事象の報告はわずかであった。また，PHQ-9 のベースラインからの悪化を認めた症例もわずかであった。

2.5.5.2.9 発現時期別の有害事象

【2.7.4.2.8】

PSO3001 試験，PSO3002 試験，PSO3003 試験及び PSO3004 試験の併合解析の安全性解析対象集団を対象に，0～16 週，16～24 週，24～38 週，38 週以上の 4 期間に区分して解析した。全イコトロキンラ群での有害事象の発現割合は，全期間を通して経時的に増加しなかった。

2.5.5.3 臨床検査値の評価

【2.7.4.3】

Week 16 までに認められた血液学的検査値異常及び血液生化学検査値異常の発現割合は，イコトロキンラ群とプラセボ群のいずれでも低く，同程度であった。Week 24 までのイコトロキンラ群とデュークラバシチニブ群の比較でも同様であった。安全性のデータカットオフ日までの併合解析で，血液学的検査値，血液生化学検査値及び空腹時脂質検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

安全性のデータカットオフ日までの併合解析では，ALT が ULN の 3 倍以上，AST が ULN の 3 倍以上，又は総ビリルビンが ULN の 2 倍以上であった被験者の割合に，投与群間で大きな差は認められなかった。ULN の 5 倍以上の ALT 及び／又は AST の増加は，大部分が一過性であり，治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象及び重篤な肝関連有害事象として報告されなかった。

肝機能検査値がベースラインの基準範囲内から高値へ推移した被験者の割合は，Week 16 までのイコトロキンラ群とプラセボ群及び Week 24 までのイコトロキンラ群とデュークラバシチニブ群で大きな差は認められなかった。

Grade 1 の肝機能検査値異常の発現割合に Week 16 までのイコトロキンラ群とプラセボ群，及び Week 24 までのイコトロキンラ群とデュークラバシチニブ群間で不均衡が認められたが，Grade 2 以上では大きな差は認められなかった。

Possible Hy’s Law case がイコトロキンラ群で 2 例，デュークラバシチニブ群で 1 例認められたが，いずれの症例も Hy’s Law の基準には該当しなかった（2.5.5.2.7.2）。

2.5.5.4 バイタルサイン，身体所見及び安全性に関する他の観察項目

【2.7.4.4.1】【2.7.4.4.2】

全イコトロキンラ群で安全性のデータカットオフ日までに，臨床的に意味のあるバイタルサインの変化は認められなかった。また，心電図パラメータに対する安全性上の懸念も認められなかった。

2.5.5.5 特別な集団及び状況下における安全性

【2.7.4.5】

ベースラインの人口統計学的特性，疾患特性，乾癬の治療歴及び地域に基づく各部分集団でイコトロキンラ群とプラセボ群及びデュークラバシチニブ群を比較したところ，全体集団と安全性プロファイルはおおむね一貫していた。特定部位に病変を有する被験者の安全性プロファイルも全体集団とおおむね同様であった。

2.5.5.5.1 内因性要因

【2.7.4.5.1】

人口統計学的特性に基づく部分集団（性別，人種，年齢，BMI 及び体重）及び乾癬の疾患特性に基づく部分集団（診断時の年齢，乾癬の罹病期間，総 PASI スコア，IGA スコア，BSA，ss-IGA スコア，sPGA-G スコア，hf-PGA スコア及び乾癬性関節炎）でイコトロキンラ群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群で比較した結果，有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び感染症の発現割合に意味のある傾向は認められなかった。

2.5.5.5.1.1 青少年

PSO3001 試験の 12 歳以上 18 歳未満の被験者で，イコトロキンラ群とプラセボ群を比較した結果，有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び感染症の発現割合に意味のある傾向は認められなかった。

2.5.5.5.1.2 高齢者

いずれの安全性併合解析でも，65 歳以上の被験者で，イコトロキンラ群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群と比較した結果，有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び感染症の発現割合に意味のある傾向は認められなかった。

2.5.5.5.2 外因性要因

【2.7.4.5.2】

地域及び乾癬の治療歴（光線療法，全身療法，既存の非生物製剤，新規の非生物製剤及び生物製剤の治療歴の有無）に基づく部分集団でイコトロキンラ群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群と比較した結果，有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び感染症の発現割合に意味のある傾向は認められなかった。

2.5.5.5.3 腎機能及び肝機能障害

【2.7.4.5.3】【2.7.4.5.4】

イコトロキンラの主な消失経路は肝代謝ではないため，肝機能の変化がイコトロキンラの消失に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また，軽度の腎機能障害はイコトロキンラの曝露量に影響を及ぼさず，中等度及び重度腎機能障害被験者ではイコトロキンラの曝露量が増加するが，予測される定常状態における曝露量は，第 3 相試験で認められた曝露量の範囲内であったことから，臨床試験におけるイコトロキンラの安全性結果を考慮し，腎機能障害患者及び肝機能障害患者での用量調節は不要と考える。

なお，末期腎疾患（eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する患者，透析を受けている患者，AST 又は ALT が ULN の 2 倍を超える患者，重症の進行性又はコントロール不良の腎肝機能障害と診断されている又は徴候若しくは症状を有する患者は，試験に組み入れなかったため，評価していない。

2.5.5.5.4 妊婦及び授乳婦

【2.6.6.6】【2.7.4.5.7】

ヒトにおける乳汁中への移行，授乳された乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータはない。非臨床試験において授乳中の母ラットにイコトロキンラを投与したとき，哺乳児の血漿中でイコトロキンラが検出されたが，哺乳児に対する有害な作用は認められなかった。

臨床データが限られていること，並びに非臨床試験において最大臨床推奨用量における曝露量（AUC）の 27 倍までの用量で胚・胎児発生及び出生前及び出生後の発生に対して有害な作用が認められなかったことから，妊婦及び妊娠している可能性のある女性へのイコトロキンラの使用は，治療上のベネフィットが潜在的リスクを上回る場合に検討することが必要と考える。

尋常性乾癬患者を対象とした完了及び実施中の臨床試験の 2025 年 5 月 1 日までの累積データでは，被験者の妊娠が 5 件及びパートナーの妊娠が 10 件認められた。

2.5.5.5.5　日本人集団

【2.7.4.5.5】

PSO3001 試験及び PSO3002 試験に組み入れられた日本人部分集団の安全性を評価した。その結果，全体集団と大きな差はなかった。本項では日本人部分集団の安全性の結果を示す。また，PSO3001 試験に組み入れられた日本人症例数が 7 例と限られていることから，日本人を含む東アジア人集団の安全性データを解析した結果，全体集団の安全性併合解析結果と大きな差はなかった。東アジア人集団の結果は臨床的安全性【2.7.4.5.5.2】に示した。PSO3001 試験の日本人を含む東アジア人青少年部分集団の結果を 2.5.5.5.5.2 に示した。

日本人 GPP 患者及び EP 患者を対象として実施した PSO3005 試験の結果は 2.5.5.5.5.4 に示した。

2.5.5.5.5.1　尋常性乾癬患者の被験者の内訳，曝露状況及び安全性（PSO3001 試験）

日本人 7 例が組み入れられ，そのうち 2 例がイコトロキンラ群に，5 例（うち 1 例は青少年被験者）がプラセボ群に割り付けられた。日本人集団の人口統計学的特性は【2.7.4.5.5.1(1)】に示した。

曝露状況及び有害事象発現状況を以下に示す。

Week 16 までの安全性

- イコトロキンラの 1 日投与量の平均値（SD）は 200.0（0.00）mg，総投与期間の中央値は 15.9 週間であった。治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。
- 主要な日本人集団の Week 16 までの有害事象の詳細は【2.7.4.5.5.1(1)1)】に示した。
- 有害事象の発現割合は，イコトロキンラ群で 50.0%（1/2 例），プラセボ群で 80.0%（4/5 例）であった。なお，全体集団ではイコトロキンラ群で 49.6%（226/456 例），プラセボ群で 49.1%（112/228 例）であった。東アジア人集団では，イコトロキンラ群で 70.7%（65/92 例），プラセボ群で 69.6%（32/46 例）であった。
- イコトロキンラ群で認められた有害事象（PT）は齲歯及び上咽頭炎（各 1 例）であり，2 例以上に認められた有害事象（PT）はなかった。プラセボ群で 2 例以上に認められた有害事象（PT）は上咽頭炎（40%，2/5 例）であった。
- 感染症（SOC）の発現割合は，イコトロキンラ群で 50.0%（1/2 例），プラセボ群で 40.0%（2/5 例）であった。なお，全体集団ではイコトロキンラ群で 23.5%（107/456 例），プラセボ群で 22.4%（51/228 例）であった。東アジア人集団では，イコトロキンラ群で 26.1%（24/92 例），プラセボ群で 21.7%（10/46 例）であった。
- イコトロキンラ群で，死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象は認められなかった。
- Grade 2 以上の血液学的検査，血液生化学的検査及び空腹時脂質検査値の異常は認められなかった。イコトロキンラ群の 1 例及びプラセボ群の 2 例で，呼吸数が 20 回/分以上に増加した。その他のバイタルサインに著しい変動は認められなかった。

安全性のデータカットオフ日までの安全性

・ イコトロキンラの 1 日投与量の平均値（SD）はイコトロキンラ群で 199.5（0.03）mg，プラセボ→イコトロキンラ群（イコトロキンラを投与開始した Week 16 以降）で 186.5（18.69）mg（以下同順），総投与期間の中央値は 59.8 及び 43.4 週間であった。治験薬の投与を中止した被験者はいずれの投与群にも認められなかった。

・ 主要な日本人集団の Week 52 のデータカットオフ日までの有害事象の詳細は【2.7.4.5.5.1(1)2)】に示した。

・ 有害事象の発現割合は，イコトロキンラ群で 100%（2/2 例），プラセボ→イコトロキンラ群で 100%（5/5 例）であった。なお，全体集団では，イコトロキンラ群で 69.7%（318/456 例），プラセボ→イコトロキンラ群で 63.8%（136/213 例）であった。東アジア人集団では，イコトロキンラ群で 83.7%（77/92 例），プラセボ→イコトロキンラ群で 75.0%（33/44 例）であった。

・ イコトロキンラ群で認められた有害事象（PT）は齲歯，上咽頭炎，上顎炎及び歯牙破折が各 1 例であった。プラセボ→イコトロキンラ群で認められた有害事象（PT）は上咽頭炎が 3 例，細菌性結膜炎，ウイルス性咽頭炎，節足動物咬傷，春季カタル，肝機能検査異常，不快気分，接触皮膚炎，皮膚乾燥及びほてりが各 1 例であった。

・ 感染症（SOC）の発現割合は，イコトロキンラ群で 50.0%（1/2 例），プラセボ→イコトロキンラ群で 80.0%（4/5 例）であった。なお，全体集団では，イコトロキンラ群で 41.7%（190/456 例），プラセボ→イコトロキンラ群で 36.2%（77/213 例）であった。東アジア人集団では，イコトロキンラ群で 40.2%（37/92 例），プラセボ→イコトロキンラ群で 29.5%（13/44 例）であった。

・ いずれの投与群でも死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象は認められなかった。

・ Grade 3 以上の血液学的検査，血液生化学的検査及び Week 52 の visit を完了した被験者の空腹時脂質検査値異常は認められなかった。イコトロキンラ群の 1 例及びプラセボ→イコトロキンラ群の 3 例で，呼吸数が 20 回/分以上に増加した。その他のバイタルサインは，いずれの投与群でも著しい変動は認められなかった。Possible Hy’s Law case はいずれの投与群にも認められなかった。

2.5.5.5.5.2 青少年被験者での安全性（PSO3001 試験）

日本人青少年被験者の安全性

・ 日本人青少年 1 例がプラセボ群に割り付けられた。Week 16 までに喘息が 1 件，プラセボからイコトロキンラに切替え後，安全性のデータカットオフ日までに春季カタル及び接触皮膚炎が各 1 件認められた。死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象，血液学的検査，血液生化学的検査及び肝機能検査値に臨床的に意味のある異常は認められなかった。Week 16 及びイコトロキンラに切替えた Week 16

以降に呼吸数が 20 回/分以上に増加したが，その他のバイタルサインに著しい変動は認められなかった。

東アジア人青少年被験者での安全性

日本人を含む東アジア人集団のうち青少年被験者は 15 例であった。そのうち 10 例がイコトロキンラ群に，5 例がプラセボ群に割り付けられた。日本人を含む東アジア人青少年被験者の有害事象の詳細は【2.7.4.5.5.2(1)3)】に示した。

- Week 16 までの有害事象の発現割合は，イコトロキンラ群で 70.0%（7/10 例），プラセボ群で 100.0%（5/5 例）であった。2 例以上に認められた有害事象（PT）は，イコトロキンラ群では上気道感染（4 例），プラセボ群では尿中蛋白陽性（2 例）であった。イコトロキンラ群で，死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象は認められなかった。感染症（SOC）の発現割合は，イコトロキンラ群で 40.0%（4/10 例），プラセボ群で 20.0%（1/5 例）であった。なお，全体集団の青少年被験者では，有害事象の発現割合はイコトロキンラ群で 50.0%（22/44 例），プラセボ群で 72.7%（16/22 例），感染症（SOC）の発現割合はイコトロキンラ群で 31.8%（14/44 例），プラセボ群で 27.3%（6/22 例）であった。
- 安全性のデータカットオフ日までの有害事象発現割合は，イコトロキンラ群で 80.0%（8/10 例），プラセボ→イコトロキンラ群で 80.0%（4/5 例）であった。2 例以上に認められた有害事象（PT）は，イコトロキンラ群では上気道感染及び血中尿酸増加（各 4 例）並びに血中トリグリセリド増加，尿中蛋白陽性，高尿酸血症及び洞性徐脈（各 2 例）であった。プラセボ→イコトロキンラ群では 2 例以上に認められた有害事象（PT）はなかった。なお，全体集団の青少年被験者では，有害事象の発現割合はイコトロキンラ群で 72.7%（32/44 例），プラセボ→イコトロキンラ群で 63.6%（14/22 例），感染症（SOC）の発現割合はイコトロキンラ群で 52.3%（23/44 例），プラセボ→イコトロキンラ群で 36.4%（8/22 例）であった。
- プラセボ→イコトロキンラ群で重篤な有害事象が 1 件報告された。本事象は非日本人に認められた腰椎骨折であり，重症度は中等度，消失，治験薬との関連なしと判断された。死亡，治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.5.3 尋常性乾癬患者の被験者の内訳，曝露状況及び安全性（PSO3002 試験）

日本人 59 例が組み入れられ，そのうち 23 例がイコトロキンラ群に，25 例がデュークラバシチニブ群に，11 例がプラセボ群に割り付けられた。日本人集団の人口統計学的特性は【2.7.4.5.5.1(2)】に示した。

曝露状況及び有害事象発現状況を以下に示す。

Week 16 までの安全性

- イコトロキンラの 1 日投与量の平均値（SD）は 199.4（4.46）mg，デュークラバシチニブの 1 日投与量の平均値（SD）は 6.0（0.33）mg，総投与期間の中央値はいずれの投与群でも

16.0 週間であった。イコトロキンラ群 23 例中 1 例（4.3%，理由：有害事象）及びデュークラバシチニブ群 25 例中 1 例（4.0%，理由：有効性の欠如）で治験薬の投与を中止した。

- 日本人集団の Week 16 までの有害事象の詳細は【2.7.4.5.5.1(2)1)】に示した。
- 有害事象の発現割合は，イコトロキンラ群で 52.2%（12/23 例），デュークラバシチニブ群で 76.0%（19/25 例），プラセボ群で 45.5%（5/11 例）であった。なお，全体集団ではイコトロキンラ群で 47.1%（146/310 例），デュークラバシチニブ群で 56.4%（173/307 例），プラセボ群で 60.0%（93/155 例）であった。
- いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（PT）は，デュークラバシチニブ群で上咽頭炎（5 例），発熱（4 例）及び COVID-19（2 例），プラセボ群で乾癬（2 例）であった。イコトロキンラ群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。
- 感染症（SOC）の発現割合は，イコトロキンラ群で 13.0%（3/23 例），デュークラバシチニブ群で 48.0%（12/25 例），プラセボ群で 18.2%（2/11 例）であった。なお，全体集団ではイコトロキンラ群で 21.3%（66/310 例），デュークラバシチニブ群で 27.7%（85/307 例），プラセボ群で 34.2%（53/155 例）であった。
- Week 16 時点で，全体集団と比べて日本人集団で発現割合が 10%以上高かった有害事象は，いずれの投与群でも認められなかった。
- いずれの投与群でも死亡，重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，乾癬性紅皮症がイコトロキンラ群 1 例に認められた。
- イコトロキンラ群で，Grade 3 以上の血液学的検査値，血液生化学検査値及び空腹時脂質検査値の異常は認められなかった。イコトロキンラ群の 4 例，デュークラバシチニブ群の 5 例及びプラセボ群の 2 例で，呼吸数が 20 回/分以上に増加した。その他のバイタルサインは，いずれの投与群でも著しい変動は認められなかった。

<u>Week 24 までの安全性</u>

- イコトロキンラの 1 日投与量の平均値（SD）は，イコトロキンラ群で 198.6（3.71）mg，プラセボ→イコトロキンラ群（イコトロキンラを投与開始した Week 16 以降）で 199.3（3.02）mg（以下同順），総投与期間の中央値は 24.1，8.1 週間であった。Week 24 までのデュークラバシチニブの 1 日投与量の平均値（SD）は，デュークラバシチニブ群で 5.9（0.22）mg，総投与期間の中央値は 24.0 週間であった。治験薬の投与を中止した被験者は，イコトロキンラ群で 23 例中 1 例（4.3%，理由：乾癬悪化），デュークラバシチニブ群で 25 例中 1 例（4.0%，理由：有効性の欠如）であり，プラセボ→イコトロキンラ群では認められなかった。
- 主要な日本人集団の Week 24 までの有害事象の詳細は【2.7.4.5.5.1(2)2)】に示した。
- 有害事象の発現割合は，プラセボ→イコトロキンラ群で 36.4%（4/11 例），イコトロキンラ群で 78.3%（18/23 例）及びデュークラバシチニブ群で 88.0%（22/25 例）であった。な

お，全体集団ではプラセボ→イコトロキンラ群で 29.1%（41/141 例），イコトロキンラ群で 56.5%（175/310 例）及びデュークラバシチニブ群で 64.5%（198/307 例）であった。

- 2 例以上に認められた有害事象（PT）は，イコトロキンラ群では上咽頭炎，筋肉痛，下痢及び皮膚嚢腫（各 2/23 例，8.7%），デュークラバシチニブ群では上咽頭炎（7/25 例，28.0%），発熱（4/25 例，16.0%）並びに COVID-19 及び上気道感染（各 2/25 例，8.0%）であった。プラセボ→イコトロキンラ群では 2 例以上に認められた有害事象（PT）はなかった。
- 感染症（SOC）の発現割合は，イコトロキンラ群で 26.1%（6/23 例），デュークラバシチニブ群で 64.0%（16/25 例）であった。プラセボ→イコトロキンラ群では「感染症及び寄生虫症」（SOC）は認められなかった。なお，全体集団ではプラセボ→イコトロキンラ群で 12.8%（18/141 例），イコトロキンラ群で 27.1%（84/310 例）及びデュークラバシチニブ群で 34.9%（107/307 例）であった。
- Week 24 時点で，全体集団と比べて日本人集団で発現割合が 10%以上高かった有害事象は，いずれの投与群でも認められなかった。
- いずれの投与群でも，Week 16 以降に新たに認められた死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象はなかった。
- いずれの投与群でも Grade 3 以上の血液学的検査及び血液生化学的検査の異常は認められなかった。イコトロキンラ群の 7 例，デュークラバシチニブ群の 5 例及びプラセボ→イコトロキンラ群（Week 16 以降）の 1 例で，呼吸数が 20 回/分以上に増加した。その他のバイタルサインは，いずれの投与群でも著しい変動は認められなかった。

<u>安全性データカットオフ日までの安全性</u>

- イコトロキンラの 1 日投与量の平均値（SD）は，イコトロキンラ群で 197.8（5.13）mg，プラセボ→イコトロキンラ群（イコトロキンラを投与開始した Week 16 以降）で 200.0（0.66）mg，デュークラバシチニブ→イコトロキンラ群（イコトロキンラを投与開始した Week 24 以降）で 198.9（1.52）mg（以下同順），総投与期間の中央値は 52.1，37.0，28.3 週間であった。治験薬の投与を中止した被験者は，イコトロキンラ群で 23 例中 1 例（4.3%，理由：乾癬悪化），プラセボ→イコトロキンラ群で 11 例中 1 例（9.1%，理由：その他の有害事象）であり，デュークラバシチニブ→イコトロキンラ群では認められなかった。
- 主要な日本人集団の安全性データカットオフ日までの有害事象の詳細は【2.7.4.5.5.1(2)3)】に示した。
- 有害事象の発現割合は，イコトロキンラ群では 91.3%（21/23 例），プラセボ→イコトロキンラ群では 72.7%（8/11 例），デュークラバシチニブ→イコトロキンラ群では 54.2%（13/24 例）であった。なお，全体集団ではイコトロキンラ群で 74.2%（230/310 例），プラセボ→イコトロキンラ群で 61.0%（86/141 例）及びデュークラバシチニブ→イコトロキンラ群で 50.9%（144/283 例）であった。

- 発現割合が最も高かった有害事象（PT）はいずれの群でも上咽頭炎［26.1%（6/23 例），27.3%（3/11 例）及び 20.8%（5/24 例）］であった。
- 感染症（SOC）の発現割合はイコトロキンラ群 52.2%（12/23 例），プラセボ→イコトロキンラ群 45.5%（5/11 例）及びデュークラバシチニブ→イコトロキンラ群 25.0%（6/24 例）であった。なお，全体集団ではイコトロキンラ群で 44.2%（137/310 例），プラセボ→イコトロキンラ群で 39.7%（56/141 例）及びデュークラバシチニブ→イコトロキンラ群で 30.0%（85/283 例）であった。
- 安全性データカットオフ日時点で，全体集団と比べて日本人集団で発現割合が 10%以上高かった事象は上咽頭炎と皮膚乳頭腫であった。上咽頭炎の発現割合はプラセボ→イコトロキンラ群では日本人集団 27.3%（3/11 例）及び全体集団 9.9%（14/141 例）（以下同順），イコトロキンラ群では 26.1%（6/23 例）及び 14.5%（45/310 例），デュークラバシチニブ→イコトロキンラ群では 20.8%（5/24 例）及び 11.7%（33/283 例）であった。皮膚乳頭腫の発現割合は，プラセボ→イコトロキンラ群では日本人集団 0%（0/11 例）及び全体集団 0%（0/141 例）（以下同順），イコトロキンラ群では 17.4%（4/23 例）及び 1.6%（5/310 例），デュークラバシチニブ→イコトロキンラ群では 4.2%（1/24 例）及び 0.4%（1/283 例）であった。このうち，いずれの集団でも重篤な有害事象や投与中止に至った事象はなかった。
- Week 24 以降，治験薬の投与中止に至った有害事象がプラセボ→イコトロキンラ群で新たに 1 例に認められた。中止理由は肺炎であり，本事象は非重篤，消失，治験薬と関連ありと判断された。
- Week 24 以降，重篤な有害事象が 2 例に認められ，その内訳は，イコトロキンラ群で 1 例に認められた肺炎（消失，治験薬と関連あり）と，デュークラバシチニブ→イコトロキンラ群で 1 例に認められた椎間板突出（未消失，治験薬と関連なし）であった。
- いずれの群でも，死亡及び特に注目すべき有害事象及び Possible Hy’s Law case は認められなかった。
- 血液学的検査，血液生化学的検査及び Week 52 の visit を完了した被験者の空腹時脂質検査の Grade 3 以上の異常は，イコトロキンラ群の 1 例で認められた Grade 3 の低ナトリウム血症を除き，いずれの投与群にも認められなかった。イコトロキンラ群の 8 例，デュークラバシチニブ→イコトロキンラ群の 4 例及びプラセボ→イコトロキンラ群の 4 例で，呼吸数が 20 回/分以上に増加した。その他のバイタルサインは，いずれの投与群でも著しい変動は認められなかった。

2.5.5.5.5.4　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者での安全性（PSO3005 試験）

PSO3005 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性及び曝露状況は 2.5.5.1 に示した。Week 52 までに認められた有害事象を以下に示す。

有害事象の発現割合は全体で 84.2%（16/19 例）であり，GPP 被験者で 77.8%（7/9 例），EP 被験者で 90.0%（9/10 例）であった。全体で 2 例以上に認められた有害事象（PT）は，上咽頭炎 6

例，COVID-19，インフルエンザ，そう痒症が各 3 例，並びに四肢痛，上気道感染，糖尿病及びうつ病が各 2 例であった。

大部分の有害事象の重症度は軽度であった。高度の有害事象は，GPP 被験者で認められた後天性血友病及び汎発性膿疱性乾癬（各 1 例）であり，いずれの事象も重篤な有害事象として報告された。

重篤な有害事象の発現割合は，GPP 被験者では 33.3%（3/9 例）［白内障（軽度，治験薬との関連なし，消失），後天性血友病（高度，治験薬との関連なし，未消失）及び汎発性膿疱性乾癬（報告語：GPP の悪化，高度，治験薬との関連なし，消失）］，EP 被験者では 20.0%（2/10 例）［そう痒症（中等度，治験薬との関連あり，消失）及び乾癬性紅皮症（報告語：EP の悪化，中等度，治験薬との関連なし，消失）］に認められた。投与中止に至った有害事象が GPP 被験者に 2 例（PT：後天性血友病，汎発性膿疱性乾癬）及び EP 被験者に 3 例（PT：そう痒症，乾癬性紅皮症，発熱）に認められ，発熱（軽度，治験薬との関連あり）が認められた EP 被験者以外は前述の重篤な有害事象を発現した被験者であった。日和見感染が GPP 被験者の 1 例，過敏症が GPP 被験者の 2 例に認められたが，いずれも軽度で治験薬との関連なしと判断された。重篤な感染症，死亡，特に注目すべき有害事象，心血管イベント，自殺念慮及び自殺行為は認められなかった。

血液学的検査値異常は，Grade 3 のリンパ球数減少が GPP 被験者 2 例に認められた。血液生化学検査値異常は，Grade 3 の GGT 増加が GPP 被験者 1 例に認められた。GPP 被験者 1 例及び EP 被験者 2 例で，呼吸数が 20 回/分超に増加し，GPP 被験者 1 例で収縮期血圧に一時的な顕著な低下（90 mmHg 未満及びベースラインから 30 mmHg 超の低下）が認められたが，関連する有害事象は報告されなかった。その他のバイタルサインは，いずれの患者集団でも著しい変動は認められなかった。

2.5.5.6 結核

イコトロキンラの使用に伴う潜在性結核再活性化のリスクを検討するため，以下の 6 領域で実施した調査を【5.3.5.3.4】に示す。

1. イコトロキンラの基礎研究及び薬物動態特性：乾癬皮膚病変では IL-23R の発現増加を伴う IL-23 経路の活性化が起きている。イコトロキンラは IL-23 経路を強く阻害する IL-23R 拮抗薬である。非臨床試験においてイコトロキンラの皮膚組織中濃度は血漿中濃度と同程度であり，IL-23R に対して強い阻害作用を示した。

2. 結核再活性化の非臨床モデル：潜在性結核感染症が確認された被験者の末梢血単核球において，TNF-α 阻害剤は PPD 刺激による IFN-γ 産生メモリーCD4+T 細胞の活性化を完全に阻害した一方，イコトロキンラは阻害作用を示さなかった。

3. 乾癬を対象としたイコトロキンラの臨床試験：第 3 相試験 4 試験（PSO3001，PSO3002，PSO3003 及び PSO3004 試験）で，治験薬の投与を受けた 2498 例において，活動性結核は認められなかった。173 例はベースライン時又はベースライン以前に潜在性結核感染症の既往があり，このうち 31 例は試験期間中に潜在性結核に対する治療を受けなかった。また，潜在性結核治療薬を併用した被験者では，潜在性結核治療薬を併用しなかった被験者

と比較して，Week 16 までに肝機能検査値異常及び肝関連有害事象の発現割合が高かった。

4. 炎症性バイオマーカーの測定：PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3003 試験で結核菌に対する感染予防に関連すると考えられるバイオマーカー（TNF-α，IFN-γ 及び CXCL13）を解析した結果，Week 16 においてイコトロキンラ群とプラセボ群の差はわずかであった。加えて，尋常性乾癬患者を対象とした当該 3 試験の Week 16 でのイコトロキンラ群のバイオマーカーの血清中濃度は高値のまま又は健康被験者で認められた濃度と比較して同程度であった。
5. 乾癬及び乾癬性関節炎を対象とした臨床試験及び Real World Evidence データ：乾癬及び乾癬性関節炎を対象とした臨床試験及び Real World Evidence データでは，乾癬患者に対して既承認の IL-23 阻害薬による結核感染症の発現リスク増加は示されておらず，乾癬患者での潜在性結核の再活性化に関する IL-23 阻害薬の安全性が支持されている。
6. 意思決定分析及びベネフィット・リスクモデリング：結核の罹患率が低い国では，潜在性結核検査で陽性の場合においても，潜在性結核治療薬による肝障害などのリスクが，潜在性結核再活性化を予防するベネフィットを上回っていると考える。

これまでに得られた文献，非臨床試験，臨床試験及び疫学調査の結果から，結核再活性化リスクの低い患者に対して潜在性結核に対する検査や治療を必須にすることは，結核に対する予防治療による肝障害などの潜在的な有害事象のリスクを考慮すると，利益は限定的であると考える。さらに，結核を発症するリスクが低いと考えられる患者に対して，潜在性結核に対する検査や治療を必須とすることは医療制度上の大きな負担となる。

潜在性結核再活性化のリスクがあると判断される患者，特に結核が蔓延している地域においては，各国のガイドラインに従って治療されるべきであるが，イコトロキンラで治療されていることのみを理由として，当該患者を結核のリスク集団と判断すべきではないと考える。

2.5.5.7 その他の臨床試験

【2.7.4.2.10】

用量設定試験である PSO2001 及び継続投与試験である PSO2002 試験で，イコトロキンラの忍容性は良好であり，いずれの用量群においても安全性発現割合に用量依存性は認められなかった。有害事象の種類や発現傾向は主な第 3 相試験 4 試験と同様であった。

健康成人を対象とした第 1 相試験においても，第 3 相試験と異なる安全性プロファイルは認められなかった。

2.5.5.8 血漿中イコトロキンラ濃度と安全性の関連性

【2.7.2.2.5.3】

安全性に関する E-R 解析では，有害事象，重篤な有害事象，感染症，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はイコトロキンラ曝露量の四分位群間で同程度であった。

2.5.5.9 抗イコトロキンラ抗体が安全性に及ぼす影響

抗イコトロキンラ抗体（ADA）の有無による過敏症反応の発現状況から，抗イコトロキンラ抗体の発現と過敏症反応との間に明らかな関係性は認められなかった（5.3.5.3.3）。

2.5.5.10 市販後データ

本申請時点で，イコトロキンラはいずれの地域でも製造販売承認を取得していないため，製造販売後データは得られていない。

2.5.5.11 安全性更新情報

【2.7.4.7】

PSO3002 試験及び PSO3004 試験それぞれの最新のデータカットオフ日（いずれも最後の被験者の Week 52 来院日）までの主な安全性の結果を以下に示す。いずれの試験も，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を含め，最新のデータカットオフ日までの安全性プロファイルに新たな懸念は認められなかった。

(1) PSO3002 試験

- 前回のデータカットオフ（最後の被験者の Week 44 来院日）以降，イコトロキンラ群の 1 例（5[redacted]歳，女性，[redacted]）が Day 446 にインフルエンザウイルス感染に起因する肺炎により死亡した。当該事象は，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。当該事象の詳細は 5.3.5.1.4-2/CSR/Narratives に示した。
- 重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ→イコトロキンラ群で 4.3%，イコトロキンラ群で 6.1%，デュークラバシチニブ→イコトロキンラ群で 3.5%（以下同順）で，特定の傾向は認められなかった。前回のデータカットオフ以降，新たな重篤な感染症として，イコトロキンラ群で医療機器関連感染（治験薬と関連なし）及び肺炎（上述の死亡例）が各 1 例に発現した。その他の投与群では，新たな重篤な感染症の発現はなかった。前回のデータカットオフ以降，新たな重篤な憩室炎の発現はなかった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 1.4%，3.5%，1.4%であり，前回のデータカットオフ時点と同程度であった。
- 特に注目すべき有害事象のうち，活動性結核及び possible Hy’s Law に該当する事象は認められなかった。悪性腫瘍の発現割合は，0%，0.6%（2 例），0.4%（1 例）で，前回のデー

タカットオフ以降，デュークラバシチニブ→イコトロキンラ群で 1 例に前立腺癌及び骨転移が認められた。

(2) PSO3004 試験

・ 前回のデータカットオフ（最後の被験者の Week 24 来院日）以降，新たな死亡は報告されなかった。

・ 重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ→イコトロキンラ群で 4.1%，イコトロキンラ群で 4.7%，デュークラバシチニブ→イコトロキンラ群で 3.7%（以下同順）で，特定の傾向は認められず，最新のデータカットオフ日までに重篤な憩室炎の発現はなかった。また，前回のデータカットオフ以降，新たな重篤な感染症の発現もなかった。

・ 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 0%，4.3%，1.0%であり，前回のデータカットオフ時点と同程度であった。

・ 特に注目すべき有害事象のうち，活動性結核及び possible Hy’s Law に該当する事象は認められなかった。悪性腫瘍の発現割合は，0%，0.6%（2 例），0.7%（2 例）で，前回のデータカットオフ以降，デュークラバシチニブ→イコトロキンラ群で皮膚有棘細胞癌及び前立腺癌が各 1 例に認められた。

参考文献

Ahlehoff O, Gislason GH, Lindhardsen J, et al. Psoriasis carries an increased risk of venous thromboembolism: a Danish nationwide cohort study. PloS One. 2011;6(3):e18125.

Banefelt J, Skroder H, Azzabi A, et al. Long-term cardiovascular safety of ustekinumab in psoriasis and psoriatic arthritis: Results from an observational postauthorization safety study based on Swedish national registers. J Am Acad Dermatol. 2025;93(1):104-114.

Cui P, Li D, Shi L, et al. Cardiovascular comorbidities among patients with psoriasis: a national register-based study in China. Sci Rep. 2024;14:19683.

Damian AC, Colaco K, Rohekar S, et al. The incidence and risk factors for venous thromboembolic events in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2021;51:547-552.

Garshick MS, Berger JS. Psoriasis and cardiovascular disease-an ounce of prevention is worth a pound of cure. JAMA Dermatol. 2022;158(3):239-241.

Garshick MS, Ward NL. Krueger JG, Berger JS. Cardiovascular risk in patients with psoriasis: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol. 2021;77(13):1670-1680.

Lee EB, Amin M, Duan L, et al. Risk for appendicitis, cholecystitis, or diverticulitis in patients with psoriasis. Cutis. 2019;103(3):175-179.

Liu L, Cui S, Liu M, et al. Psoriasis increased the risk of adverse cardiovascular outcomes: a new systematic review and meta-analysis of cohort study. Front Cardiovasc Med. 2022;9:829709.

Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. Ann Rheum Dis. 2020;79(11):1400-1413

Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. Am J Med. 2011;124(8):775.e1‑6.

Strate LL, Morris AM. Epidemiology pathophysiology, and treatment of diverticulitis. Gastroenterology. 2019;156:1282-1298.e1.

Strober B, Coates LC, Lebwohl MG, et al. Long-term safety of guselkumab in patients with psoriatic disease: An integrated analysis of eleven Phase II/III clinical studies in psoriasis and psoriatic arthritis. Drug Saf. 2024;47(1):39-57.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

尋常性乾癬，GPP 及び EP の概要は【2.5.1.2】に示した。

2.5.6.1.2 現行の治療

尋常性乾癬，GPP 及び EP の治療の現状は【2.5.1.2】に示した。

2.5.6.2 推奨用法・用量

第 3 相試験でのイコトロキンラの投与量は，国際共同第 2b 相試験（77242113PSO2001 試験）で得られた有効性データ（PASI 及び IGA），用量反応解析結果，母集団 PK 解析及び E-R 解析結果，第 1 相及び第 2 相試験で得られた安全性及び忍容性データ，並びに毒性の安全域に基づき設定した。非臨床試験，第 1 相及び第 2b 相試験の結果，安全性の懸念が認められず，かつ最も高い有効性を示すイコトロキンラの投与量は 100 mg BID であったが，母集団 PK 解析及び E-R 解析にて 200 mg QD と 100 mg BID は同程度の有効性が得られることが予測され，また母集団 PK モデリング＆シミュレーションにより，体重 40 kg 以上の青少年に対する 200 mg QD 投与の安全性の懸念も示されなかったため【2.7.2.3.5】，患者の服薬遵守及び簡便性の観点から，第 3 相試験でのイコトロキンラの投与量を青少年被験者（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）も含めて 200 mg QD とした。

尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験 4 試験（PSO3001 試験，PSO3002 試験，PSO3003 試験及び PSO3004 試験）の全てで，イコトロキンラを 16 週間又は 24 週間投与したときの有効性が検証され，プラセボ及びデュークラバシチニブに対する統計学的有意差が認められた【2.5.4.3.1】。日本人集団に対するイコトロキンラの有効性は全体集団とおおむね一貫しており，GPP 又は EP を有する日本人患者を対象とした国内第 3 相試験（PSO3005 試験）でも，イコトロキンラの有効性が示された【2.5.4.4】。第 3 相試験でのイコトロキンラの安全性プロファイルは良好で，長期投与による安全性の懸念は認められず，日本人特有の安全性の懸念も認められなかった【2.5.5.5.3】。用量調節を必要とする共変量は特定されなかった【2.5.3.1.2】。

いずれの第 3 相試験でも，イコトロキンラは 200 mg を 1 日 1 回，起床時のほぼ同時刻に空腹（治験薬投与前の少なくとも 2 時間及び投与後の少なくとも 30 分は絶食）の状態で，水 240 mL とともに錠剤をそのまま飲み込むこととした。青少年被験者で錠剤を飲み込むことが困難である場合は，コップ 1 杯の水に懸濁してよいこととした。77242113PSO1006 試験で食事の影響を検討した結果，食事の摂取によりイコトロキンラのバイオアベイラビリティは低下することが示された【2.5.2.4】。

以上より，イコトロキンラの推奨用法・用量は 200 mg を 1 日 1 回，起床時に空腹の状態で水にて経口投与することとした【2.5.1.1.2】。

2.5.6.3 ベネフィット

2.5.6.3.1 尋常性乾癬患者に対するベネフィット

【2.5.4.3.1】【2.5.4.3.3】

尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験 4 試験（PSO3001 試験，PSO3002 試験，PSO3003 試験及び PSO3004 試験）の主要評価項目及び主な副次評価項目のうち，PSO3003 試験の hf-PGA スコア 0/1 反応率以外の全ての評価項目で，イコトロキンラはプラセボ又はデュークラバシチニブと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。

イコトロキンラでは，Week 16 又は Week 24 に厳格な評価項目である皮膚病変の完全消失（IGA スコア 0 又は PASI 100）を達成した被験者の割合がプラセボ又はデュークラバシチニブと比較して統計学的に有意に高く，イコトロキンラ群の IGA スコア 0 反応率又は PASI 100 反応率は，デュークラバシチニブ群と比較して約 2 倍高かった。

イコトロキンラの有効性は早期から認められ，IGA スコア 0/1 反応率，IGA スコア 0 反応率，PASI 75 反応率，PASI 90 反応率及び PASI 100 反応率は，Week 4 でプラセボ及びデュークラバシチニブとの差が認められた。投与群間の差は試験間で一貫しており，結果の頑健性が示された。また，イコトロキンラ投与の有効性は，-Week 52 まで持続した。

<u>特定部位に対する有効性</u>

【2.5.4.3.2】

PSO3003 試験では，局所治療が困難な部位（頭皮，性器，手足及び爪）の病変に対してもイコトロキンラの有効性が認められた。

頭皮乾癬を有する被験者では，医師報告アウトカム（ss-IGA スコア 0/1 反応率及び PSSI 90 反応率）及び患者報告アウトカム（頭皮そう痒 NRS スコアの 4 ポイント以上の改善）でプラセボに対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験でも，頭皮乾癬に対するイコトロキンラの有効性が示された。イコトロキンラの頭皮乾癬に対する有効性は，Week 52 まで持続した。

性器乾癬を有する被験者では，医師報告アウトカム（sPGA-G スコア 0/1 反応率）及び患者報告アウトカム（GPSS 陰部そう痒 NRS スコアの 4 ポイント以上の改善及び GenPs-SFQ の項目 2 のスコア 0/1 反応率）でプラセボに対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験でも，性器乾癬に対するイコトロキンラの有効性が示された。イコトロキンラの性器乾癬に対する有効性は，Week 52 まで持続した。

手足乾癬を有する被験者の hf-PGA スコア 0/1 反応率は，プラセボ群と比較してイコトロキンラ群で高かった。難治性の手足乾癬を有する患者が組み入れられた PSO3003 試験と比較して，PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験ではイコトロキンラ群とプラセボ群の差が大きかった。イコトロキンラの手足乾癬に対する有効性は，Week 52 まで持続した。

爪乾癬を有する被験者の Week 16 の f-PGA スコア 0/1 反応率及び mNAPSI のベースラインからの変化率は，プラセボ群と比較してイコトロキンラ群でより改善が認められた。

前治療歴別，青少年被験者等の部分集団での有効性

【2.5.4.3.4】【2.5.4.3.5】

PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験の併合解析の結果，Week 16 の共主要評価項目（IGA スコア 0/1 及び PASI 90 反応率）及び主な副次評価項目（IGA スコア 0，PASI 100 及び PASI 75 反応率）を達成した被験者の割合は，ベースラインの人口統計学的特性，疾患特性及び乾癬に対する治療歴を含めた全ての部分集団で，プラセボ群と比較してイコトロキンラ群で高かった。これらの評価項目についてデュークラバシチニブ群と比較した場合も，イコトロキンラ群で一貫して高い有効性が認められた。また，PSO3001 試験及び PSO3002 試験ともに，既存の外用療法 1 剤以上で効果不十分であった集団で，Week 16 の臨床評価項目（IGA スコア 0/1 反応率，IGA スコア 0 反応率，PASI 100 反応率，PASI 90 反応率及び PASI 75 反応率）に対して，プラセボ群と比較してイコトロキンラ群で高い有効性が認められた。さらに，いずれの試験も，既存の外用療法 1 剤以上で効果不十分かつ全身療法未治療の集団でも，プラセボ群と比較してイコトロキンラ群で高い有効性が認められた。

PSO3001 試験に組み入れられた 12～17 歳の青少年被験者では，イコトロキンラ投与による有効性が早期から認められ，Week 52 まで維持された。Week 16 では，イコトロキンラ群の青少年被験者の 80%超が IGA スコア 0 又は 1 を，約 70%が PASI 90 を達成した。Week 24 では，イコトロキンラ群の青少年被験者の半数以上が，より厳格な評価項目である IGA スコア 0 及び PASI 100 を達成した。有効性の解析にはノンレスポンダー補完法を用いており，イコトロキンラ群の青少年被験者の Week 44 の PASI 75 反応率が 100%であったことから，青少年被験者でのイコトロキンラの服薬遵守率及び継続率が高いことが示された。患者報告アウトカムの結果からも，青少年患者に対するイコトロキンラの有効性が示された。

既承認薬とのベネフィットの比較

試験間での結果の比較は，対象集団，評価方法及び実薬対照有無等の違いがあるため，解釈に注意が必要であるが，乾癬治療の現状におけるイコトロキンラの潜在的ベネフィットを示すため，尋常性乾癬患者を対象としたイコトロキンラの第 3 相試験の結果を以下のとおり既承認の乾癬治療薬の第 3 相試験結果及び実臨床での投与データと比較した。その結果，イコトロキンラは，中等症から重症の尋常性乾癬に対する既承認の治療薬よりも高い又は同程度の有効性が期待できることが示唆された。

中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象とした PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は，既承認の乾癬治療薬の第 3 相試験の対象集団とおおむね類似していた（Blauvelt 2017；Gordon 2018；Langley 2014；Lebwohl 2015；Papp 2016；Reich 2017a；Reich 2017b）。中等症以上の特定部位病変を有する尋常性乾癬患者を対象とした PSO3003 試験のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は，頭皮，性器及び手足乾癬を有する患者が組み入れられた既承認の乾癬治療薬の試験の該当集団とおおむね類似していた（Bagel 2017；Gottlieb 2017；J&J 2024；Lebwohl 2024；Passeron 2023；Ryan 2018；Song 2025）。

メトトレキサート，シクロスポリン，レチノイド等の従来の経口薬は，乾癬に対する全身療法として世界的に使用されているが，これらの薬剤は安全性上の懸念があり，長期的な使用が困難

である（Maza 2011；ネオーラル®添付文書 2024；古江 2012；リウマトレックス®添付文書 2024）。一方，イコトロキンラは，これまでに得られたデータから長期投与による安全性の懸念は認められず，有効性も持続することが示されている。

デュークラバシチニブの第 3 相試験の結果，デュークラバシチニブはアプレミラストと比較して高い有効性を示した（Armstrong 2023）。PSO3002 試験及び PSO3004 試験の結果，イコトロキンラはデュークラバシチニブと比較して高い有効性を示した【2.5.4.3.1】。PSO3002 試験及び PSO3004 試験のデュークラバシチニブの有効性の結果は，医師報告アウトカム及び患者報告アウトカムともに，デュークラバシチニブの第 3 相主要試験［POETYK PSO1 試験（NCT03624127）及び POETYK PSO2 試験（NCT03611751）］の結果とおおむね一貫しており（Armstrong 2023；Strober 2023），PSO3002 試験及び PSO3004 試験の結果の妥当性が示された。

乾癬治療に用いる生物学的製剤として，抗 TNF-α 薬以降，IL-12/23 阻害薬，IL-17 阻害薬及び IL-23p19 阻害薬が承認されている。イコトロキンラの Week 24 の IGA スコア 0 反応率及び／又は PASI 100 反応率は，抗 TNF-α 薬及び IL-12/23 阻害薬よりも高く，IL-17 阻害薬及び IL-23p19 阻害薬とおおむね同程度であった（Blauvelt 2017；Gordon 2018；Langley 2014；Lebwohl 2015；Papp 2016；Siliq USPI；Tremfya USPI；Reich 2017a；Reich 2017b）。

イコトロキンラは，治療が困難な特定部位に中等症以上の乾癬病変を有する患者集団に対しても，IL-17 阻害薬や IL-23 阻害薬と同程度の有効性を示した（表 2.5.6-1）。

表 2.5.6-1 Efficacy of Advanced Biologics in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis Involving Special Areas

Class	Biologic	Scalp Week 16	Genital Week 16	Hand/Foot Week 16
IL-23 R inhibitor (Week 16)	Icotrokinra (placebo) N	66% (11%)[a] 167 (85)	77% (21%)[a] 98 (42)	42% (26%)[a] 48 (23)
IL-17 inhibitors[c]	Ixekizumab (placebo) N	-	73% (8%)[b] 75 (74)[d]	-
	Secukizumab (placebo) N	57% (6%)[b] 51 (51)	-	33% (2%) 69 (68)
IL-23 p19 inhibitors[c]	Guselkumab (placebo) N	75% (15%) 152 (76)	78% (38%) 82 (40)	35% (15%) 78 (39)
	Risankizumab (placebo) N	61% (13%) 51 (54)	69% (13%) 55 (54)	33% (16%) 87 (87)

a. Data from 5.3.5.1.5/CSR/TEFMULT01
b. Assessed at Week 12
c. Secukinumab: scalp assessed by ss-IGA 0/1; hand/foot assessed by ppIGA 0/1; ixekizumab: genital assessed by sPGA-G 0/1; guselkumab: scalp assessed by ss-IGA 0/1, genital assessed by sPGA-G 0/1, hand/foot assessed by ppIGA 0/1; Risankizumab: scalp assessed by ss-IGA 0/1, genital assessed by sPGA-G 0/1, and hand/foot by ppIGA 0/1.
d. N derived from overall study demographics as no data are available for the endpoint.
Source: Bagel 2017; Gottlieb 2017; J&J 2024; Lebwohl 2024; Passeron 2023; Ryan 2018; Song 2025

PSO3001 試験の結果から，青少年の乾癬患者に対するイコトロキンラの長期投与は，既存治療と同様の臨床的ベネフィットが期待できると考えられる（Landells 2015；Paller 2020）。

イコトロキンラは臨床的ベネフィットが期待できるだけでなく，経口投与のため利便性が高い。また，イコトロキンラは水に懸濁して服用することも可能なため，嚥下が困難な患者にも投

与可能である。なお，PSO3001 試験の青少年被験者では，イコトロキンラ群の 4 例及びプラセボ群の 2 例が Week 16 までに 1 回以上治験薬を懸濁して服用した。

2.5.6.3.2 日本人乾癬患者に対するベネフィット

【2.5.4.3.1】【2.5.4.3.4】【2.5.4.4】

PSO3001 試験及び PSO3002 試験の日本人集団でも，共主要評価項目ではイコトロキンラを投与された被験者で全体集団とおおむね同程度の有効性が認められた。PSO3002 試験では，主な副次評価項目でも全体集団とおおむね同程度の有効性が認められた。また，PSO3005 試験で GPP 又は EP を有する日本人被験者に対するイコトロキンラの有効性が確認された。日本人青少年被験者は，PSO3005 試験には組み入れられず，PSO3001 試験ではプラセボ群の 1 例のみであったが，当該青少年被験者で Week 16 にプラセボからイコトロキンラ投与に切り替えた後に有効性が認められたこと，全体集団と日本人集団・東アジア人集団並びに全体集団と青少年被験者で一貫した有効性が認められたこと，また東アジア人集団と東アジア人青少年被験者でもイコトロキンラの有効性が一貫して認められたことから，日本人の青少年患者に対する臨床的ベネフィットも期待できると考える。

2.5.6.4 リスク

2.5.6.4.1 イコトロキンラの安全性プロファイル

【2.5.5】

Week 16 までに有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，又は高度の有害事象が発現した被験者の割合は，イコトロキンラ群とプラセボ群で同程度であり，部分集団間でも明らかな傾向は認められなかった。人年法に基づく発現率から，これらの事象の発現リスクがイコトロキンラの曝露量に伴って増加する傾向は認められなかった。

イコトロキンラ投与では，既承認の IL-23 阻害薬やその他の生物学的製剤で懸念される事象（感染症，活動性結核，日和見感染，重篤な感染症，肝毒性，心血管イベント，過敏症反応，アナフィラキシー反応，自殺念慮又は自殺行為，うつ病）の発現リスクは低いと考えられた。悪性腫瘍の発現割合は，米国の一般集団での発現割合とおおむね一致しており，MACE の発現率も，公表されている乾癬患者集団での発現率とおおむね一致していた。

安全性のデータカットオフ日までにイコトロキンラを投与された被験者のうち 5 例の死亡が認められたが，うち 4 例は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され，もう 1 例は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたが，既往歴等，複数のリスク因子を有していた。当該データカットオフ以降，イコトロキンラを投与された被験者のうち新たに 1 例がインフルエンザウイルス感染に起因する肺炎により死亡し，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。当該被験者は，肺炎のリスク因子である病的肥満の状態であった。イコトロキンラ投与により，臨床検査値，バイタルサイン又は ECG への明らかな影響は認められなかった。抗イコトロキンラ抗体の発現割合は低く，中和抗体の発現はなかった。安全性又は有効性に対する抗イコトロキンラ抗体の影響は認められなかった【2.5.3.3】。

イコトロキンラの忍容性は良好であり，尋常性乾癬を対象とした第 3 相試験 4 試験の安全性データカットオフ日までに長期投与による安全性シグナルは特定されなかった。

既承認薬とのリスクの比較

メトトレキサート，シクロスポリン，レチノイド等の従来の経口治療薬は，肝臓，血液，腎臓又は代謝への影響等の安全性上の懸念があり，定期的な臨床検査値のモニタリングが必要となるため，長期的な使用は困難である（Maza 2011；Menter 2020；古江 2012）。これまでに得られたデータから，イコトロキンラ投与による肝臓，血液，腎臓又は代謝への影響は認められておらず，長期投与による安全性上の懸念も認められていない。

生物学的製剤には重大な副作用があり，抗 TNF-α 薬等の一部の薬剤は，結核を含む重篤な感染症のリスクが高く，悪性腫瘍に関する懸念もある。多くの生物学的製剤では，感染症，過敏症反応，注射部位反応の副作用がある。さらに，生物学的製剤は半減期が長いため，効果が長期間持続する可能性があり，感染症や悪性腫瘍等の有害事象の管理が困難になる可能性がある。イコトロキンラ投与では，既承認薬で懸念されている事象に関連する安全性シグナルは認められておらず，半減期が短いことから，投与中止後，IL-23 阻害を速やかに中断することができる。

新規経口薬の PDE4 阻害剤及び TYK2 阻害剤は，胃腸障害，うつ病，過敏症反応，感染症，悪性腫瘍（リンパ腫を含む），筋損傷（横紋筋融解症及び CPK 上昇）及びその他の臨床検査値異常（トリグリセリド，肝酵素値の上昇及び糸球体濾過率の低下）等の懸念がある（Otezla USPI；Sotyktu USPI）。PSO3002 試験及び PSO3004 試験の併合解析の結果，Week 24 までのイコトロキンラ群の有害事象及び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かった。また，イコトロキンラ投与では，その他の懸念される事象の発現リスクも低いと考えられる。

2.5.6.4.2 日本人乾癬患者でのリスク

【2.5.5.5.5】

PSO3001 試験及び PSO3002 試験の結果，尋常性乾癬を有する日本人集団と全体集団の有害事象の発現状況に大きな差異はなかった。また，PSO3005 試験で GPP 又は EP を有する日本人被験者に対するイコトロキンラの安全性も確認された。日本人特有の安全性上の懸念は認められず，日本人集団に対してもイコトロキンラの忍容性は良好と考えられた。

2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価

イコトロキンラ群とプラセボ群又はデュークラバシチニブ群の 100 例あたりでの被験者割合の差を算出し，イコトロキンラのベネフィット・リスクを構造化アプローチを用いて評価した。有効性の評価で投与群間差が正の値であった場合，プラセボ群又はデュークラバシチニブ群と比較して，イコトロキンラ群での有効性が高いことを示し，安全性の評価で投与群間差が負の値であった場合，プラセボ群又はデュークラバシチニブ群と比較して，イコトロキンラ群での有害事象の発現割合が低いことを示す。有効性の評価では試験間比較の妥当性を保つため，(i) PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験の併合データ，(ii) 特定部位の乾癬を対象とした PSO3003 試験のデータ，(iii) 尋常性乾癬を対象とした第 3 相試験 4 試験の併合データを用いて，それぞれ

共通の評価項目に対するベネフィット・リスクを評価した。また，PSO3002 試験及び PSO3004 試験の併合データを用いて，イコトロキンラのベネフィット・リスクをデュークラバシチニブと比較した。安全性の評価では，尋常性乾癬を対象とした第 3 相試験 4 試験の併合データを用いてイコトロキンラとプラセボを比較し，PSO3002 試験及び PSO3004 試験の併合データを用いてイコトロキンラとデュークラバシチニブを比較した。

有効性（ベネフィット）は，乾癬の治療目標とされている皮膚症状の改善（【2.5.4.3.1】及び【2.5.4.3.2】に示した評価項目）を対象に評価した。安全性（リスク）の評価対象には，特に注目すべき有害事象等，【2.5.5.2】に示した事象を含めた。有効性の評価では，最大の解析対象集団（ランダム化された全ての被験者）を対象とし，安全性の評価では，安全性解析対象集団（ランダム化され，治験薬を投与された全ての被験者）を対象とした。ベネフィット・リスク解析では仮説検定を設定しておらず，多重性の調整は行っていない。

PSO3001 試験，PSO3002 試験及び PSO3004 試験の併合データから，Week 16 に共主要評価項目及び主な副次評価項目を達成した 100 例あたりの被験者の割合は，いずれもプラセボ群と比較してイコトロキンラ群で高かった（図 2.5.6-1）。イコトロキンラ群での有効性は Week 4 から認められ，Week 8 では全ての評価項目でプラセボ群と比較してイコトロキンラ群での有効性が高いことが示された（図 2.5.6-5）。また，Week 24 に有効性評価項目を達成した 100 例あたりの被験者の割合は，いずれの項目でもデュークラバシチニブ群と比較してイコトロキンラ群で高かった（図 2.5.6-2）。さらに，PSO3003 試験で有効性評価項目を達成した 100 例あたりの被験者の割合は，いずれの項目でもプラセボ群と比較してイコトロキンラ群で高く（図 2.5.6-3），第 3 相試験 4 試験の併合データでも，特定部位に関連する有効性評価項目全てでプラセボ群と比較してイコトロキンラ群での有効性が高かった（図 2.5.6-4）。

尋常性乾癬を対象とした第 3 相試験 4 試験の併合データでは，Week 16 までに 100 例あたりで安全性の評価対象とした事象が認められた被験者の割合は，イコトロキンラ群とプラセボ群で同程度であり（表 2.5.6-7），PSO3003 試験単体でも同様の結果であった（表 2.5.6-5）。イコトロキンラ群とデュークラバシチニブ群で，Week 24 までにこれらの事象が認められた被験者の割合に明らかな差は認められなかったが，100 例あたりの感染症の発現例数は，デュークラバシチニブ群と比較して，イコトロキンラ群で 9.5（95% CI：-14.7～-4.3）例少ないことが示された（図 2.5.6-2）。評価対象期間中に，高度の過敏症反応又は活動性結核の報告はなかった。安全性カットオフ日までの全イコトロキンラ群の有害事象の発現傾向は，Week 16 までのイコトロキンラ群の結果と同様であった【2.5.5.2.1.3】。

以上より，イコトロキンラのベネフィット・リスクプロファイルは，プラセボ及びデュークラバシチニブと比較して良好であることが示された。

2.5.6.6 結論

尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験 4 試験（PSO3001 試験，PSO3002 試験，PSO3003 試験及び PSO3004 試験）でのイコトロキンラのベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。当該 4 試験全てにおいて，イコトロキンラのプラセボに対する優越性が検証され，PSO3002 試験及び PSO3004 試験の結果から，同じく乾癬治療に対する経口薬として承認されているデュ

ークラバシチニブに対する優越性も示された。イコトロキンラの安全性プロファイルは良好であり，長期投与による安全性の懸念は認められなかった。また，PSO3001 試験の結果から，12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の青少年被験者でも全体集団と同様のベネフィット・リスクプロファイルが示された。さらに，PSO3001 試験及び PSO3002 試験ともに，既存の外用療法 1 剤以上で効果不十分であった部分集団でもイコトロキンラの有効性が示された。

PSO3001 試験及び PSO3002 試験の結果から，日本人集団でも全体集団とおおむね同程度の有効性が認められた。日本人集団でのイコトロキンラの安全性及び忍容性は，全体集団と同様に良好であった。また，国内第 3 相試験（PSO3005 試験）の結果から，GPP 又は EP を有する日本人被験者に対するイコトロキンラの有効性及び安全性が確認された。さらに，東アジア人集団解析及び青少年部分集団解析，並びにその他の部分集団解析の結果から，日本人の青少年患者に対してもイコトロキンラの有効性は期待できると考えられる。

以上より，既存治療で効果不十分な尋常性乾癬，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症を有する 18 歳以上の患者及び 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の患者に対し，イコトロキンラは新たな治療選択肢となると考える。

表 2.5.6-2 ベネフィット・リスク評価の要約

	エビデンス及び不確実性	結論及び理由
疾患の特徴	【2.5.1.2.1】参照	
治療の現状	【2.5.1.2.2】参照	
ベネフィット	【2.5.4】及び 2.5.6.3 参照	中等症から重症の成人及び青少年尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験の結果，イコトロキンラのプラセボに対する頑健な有効性が示された。実薬対照試験の結果からは，デュークラバシチニブに対する優越性も示された。いずれの試験でも，ほとんどの有効性評価項目で臨床的に意味のある改善が認められ，イコトロキンラ投与のベネフィットが示された。また，PSO3003 試験及び併合解析の結果から，局所治療が困難である特定部位の病変に対する頑健な有効性も示された。PSO3005 試験の結果から，GPP 患者及び EP 患者に対する有効性も示された。
リスク	【2.5.3.3】，【2.5.5】及び 2.5.6.4 参照	本開発で検討されたイコトロキンラの安全性プロファイルは良好であり，添付文書や通常の医薬品安全監視活動によりリスク管理可能と考えられる。 抗イコトロキンラ抗体の発現による有効性又は安全性への影響は認められなかった。

ベネフィット・リスクの要約

乾癬は慢性炎症性皮膚疾患で，身体的にも精神的にも重大な影響を及ぼし，長期治療を必要とする疾患である。治療法は複数あるが，効果不十分又は安全性上の懸念等の課題が残っていることから，良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する経口治療薬に対するニーズは依然として大きい。

第 3 相試験の結果，プラセボ及びデュークラバシチニブに対するイコトロキンラの優越性が示された。12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の青少年及び治療困難な特定部位に病変を有する患者も含め，乾癬患者にイコトロキンラ 200 mg を 1 日 1 回経口投与したときのベネフィット・リスクプロファイルは良好であり，イコトロキンラは乾癬患者に対して有益な治療選択肢となると考える。

参考文献

Armstrong AW, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. J Am Acad Dermatol. 2023;88(1):29-39.

Bausch Health Companies Inc. SILIQ® USPI. Available from; https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761032. Accessed 7 October 2025.

Bagel J, et al. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. J Am Acad Dermatol. 2017;77(4):667-74.

Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):405-17.

Brystol-Myers Squibb Company. SOTYKTU® USPI. Available from; https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=214958. Accessed 7 October 2025.

Amgen Inc. OTEZLA® USPI. Available from; https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=205437. Accessed 7 October 2025.

Gordon KB, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet. 2018;392(10148):650-61.

Gottlieb A, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76(1):70-80.

Janssen Biotech, Inc. TREMFYA® USPI. Available from; https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761061. Accessed 7 October 2025.

Johnson & Johnson (J&J), New SPECTREM study findings reveal TREMFYA® (guselkumab) effectively clears overlooked and undertreated plaque psoriasis. 2024. Available at: https://www.prnewswire.com/news-releases/new-spectrem-study-findings-reveal-tremfya-guselkumab-effectively-clears-overlooked-and-undertreated-plaque-psoriasis-302287251.html. Accessed 15 October 2025.

Landells I, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. J Am Acad Dermatol. 2015;73(4):594-603.

Langley RG, et al. ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. N Engl J Med. 2014;371(4):326-38.

Lebwohl M, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. 2015;373(14):1318-28.

Lebwohl M, et al. A randomized phase 3b study evaluating the safety and efficacy of risankizumab in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis with non-pustular palmoplantar involvement. J Am Acad Dermatol. 2024;91(6):1150-57.

Maza A, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2011;25 Suppl 2:19-27.

Menter A, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. J Am Acad Dermatol. 2020;82(6):1445-86.

Paller AS, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). Br J Dermatol. 2020;183(2):231-41.

Papp KA, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2016;175(2):273-86.

Passeron T, et al. A Phase IIIb, Multicentre, Interventional, Randomised, Placebo-Controlled Clinical Trial Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Nonpustular Palmoplantar Psoriasis (G-PLUS). Dermatologic Therapy. 2023; 9967747.

Reich K (2017a), et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):418-31.

Reich K (2017b), et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. Lancet. 2017;390(10091):276-88.

Ryan C, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase IIIb study of patients with moderate-to-severe genital psoriasis. Br J Dermatol. 2018;179(4):844-52.

Song EJ, et al. Safety and efficacy of risankizumab in genital and scalp psoriasis in the UnIIMMited phase 4 randomized clinical trial at week 16. Poster presented at: Society for Investigative Dermatology Annual Meeting; May 7-10 2025; San Diego, California.

Strober B, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 program for evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. J Am Acad Dermatol. 2023;88(1):40-51.

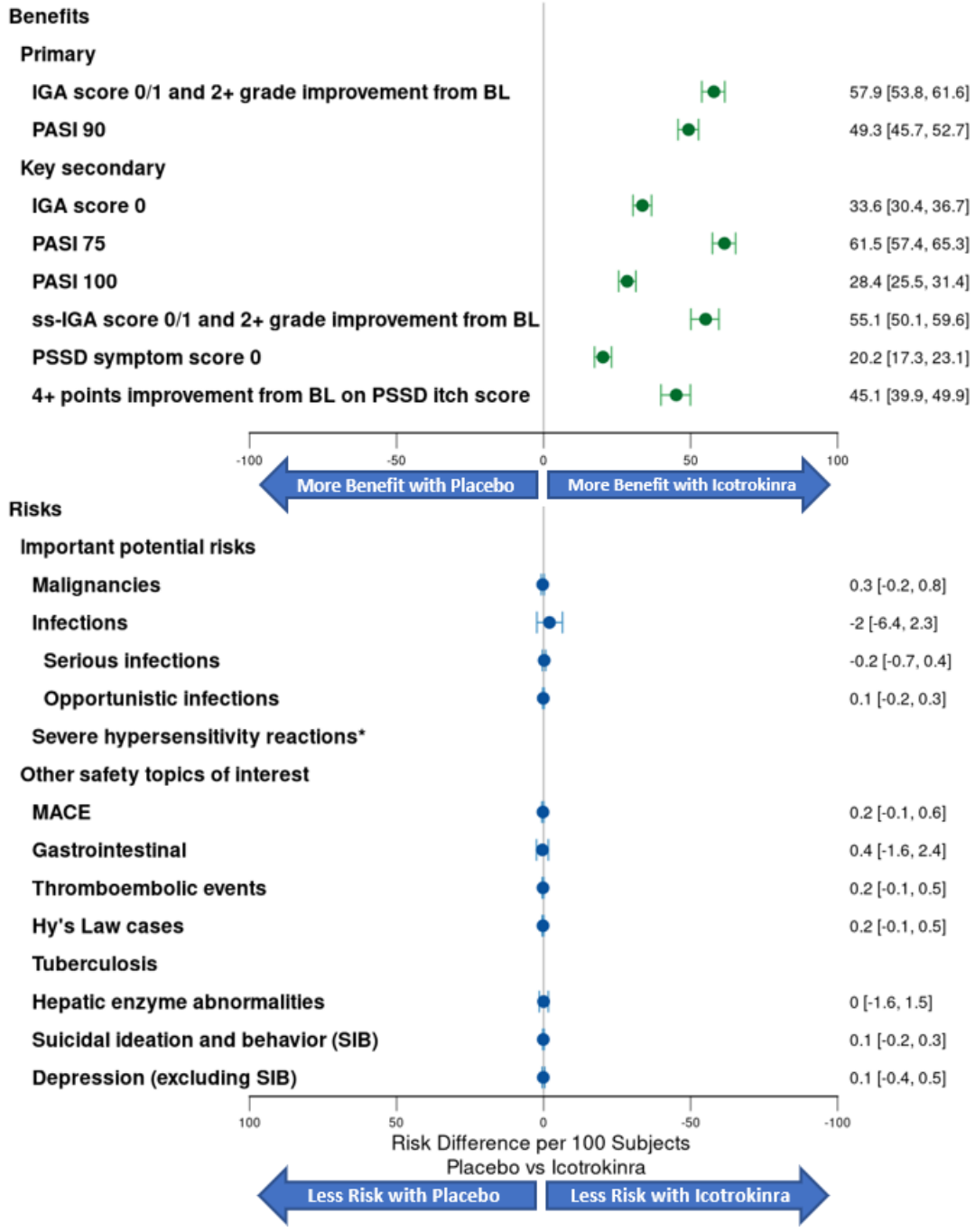
ノバルティスファーマ株式会社 ネオーラル®内用液 10%／ネオーラル®10 mg カプセル／ネオーラル®25 mg カプセル／ネオーラル®50 mg カプセル 添付文書 2024 年 6 月改訂

ファイザー株式会社 リウマトレックス®カプセル 2 mg 添付文書 2024 年 2 月改訂

古江増隆. 皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 東京.中山書店. 2012

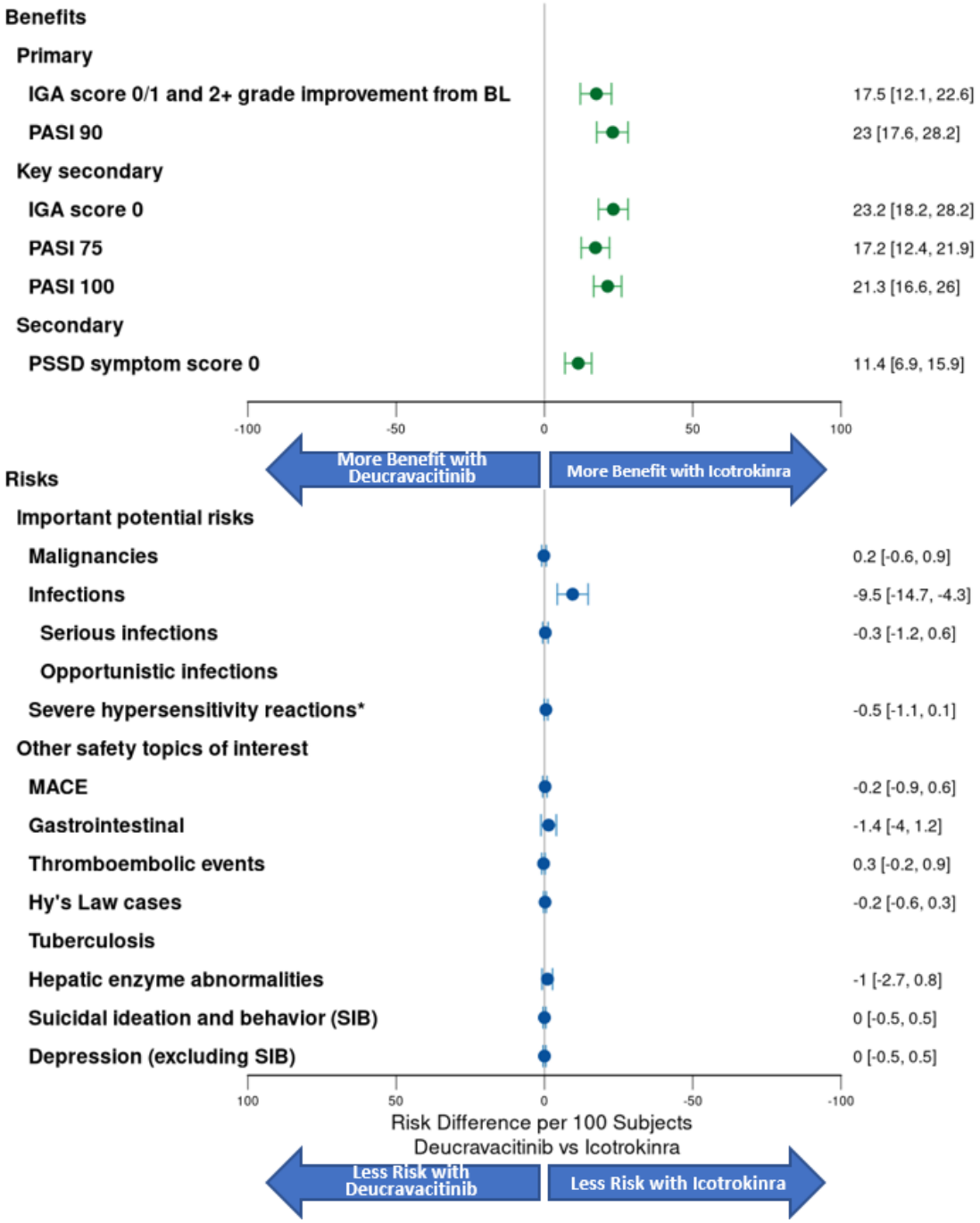
2.5.6.7 付録：ベネフィット・リスク評価のデータ

図 2.5.6-1 Treatment Comparison (Icotrokinra vs Placebo) of Key Efficacy at Week 16 (Pooled 77242113PSO3001, 77242113PSO3002 and 77242113PSO3004) and Safety Outcomes Through Week 16 Based on Incident Proportions (Pooled 77242113PSO3001, 77242113PSO3002, 77242113PSO3003 and 77242113PSO3004)



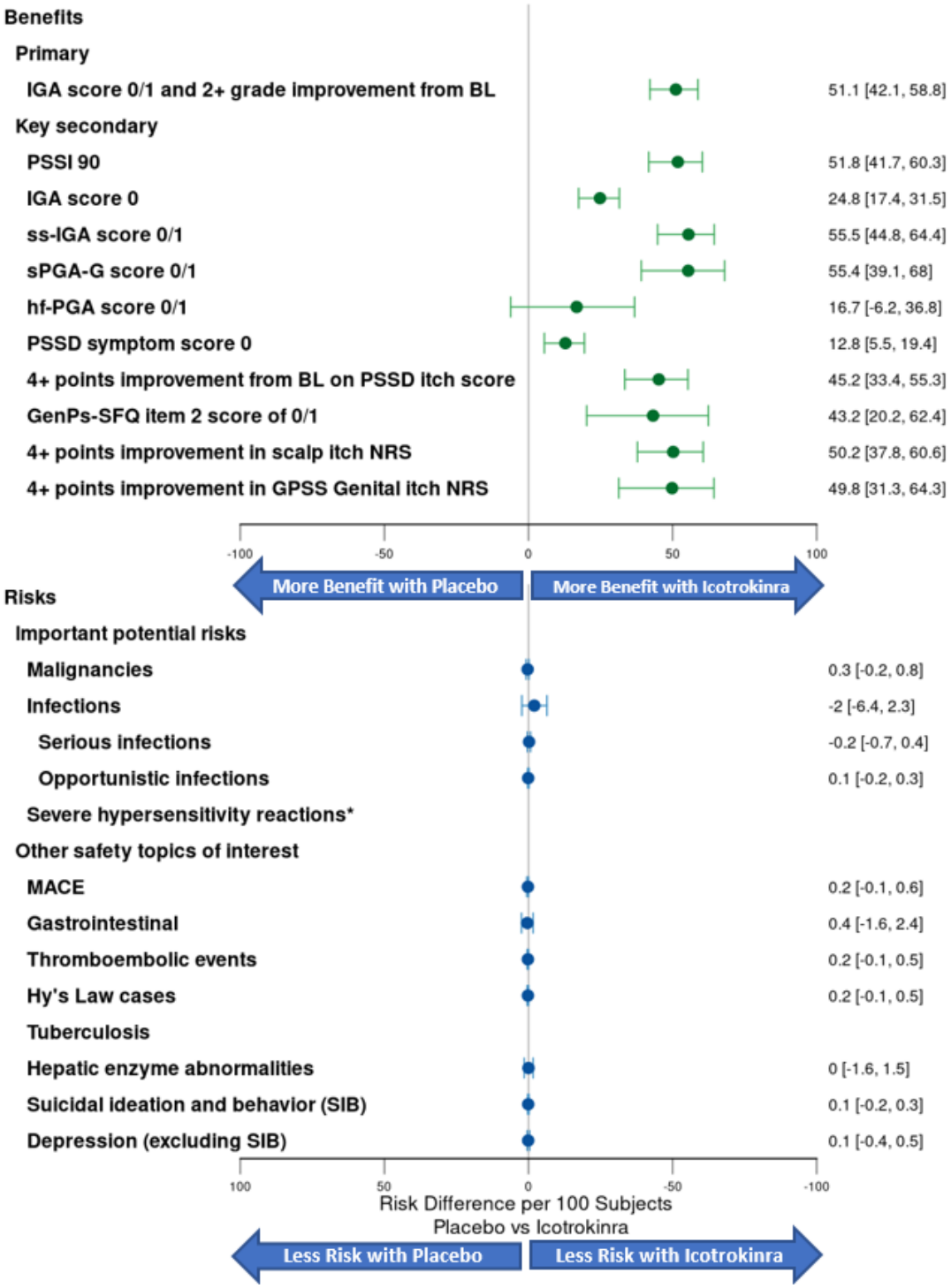
BL: Baseline; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event
*Including anaphylaxis
Note: Participants are counted only once for a given event, regardless of the number of times they experienced the event. Rows with no data indicate no events occurred.
Whiskers display 95% CIs.
Note: "Infections" were identified by MedDRA SOC "Infections and infestations", excluding the preferred term “Latent tuberculosis”.
Note: "Hypersensitivity" events identified by SMQ "Hypersensitivity" (narrow scope).
Note: "Gastrointestinal" events identified by SMQ "Gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures".
Note: "Hepatic enzyme abnormalities" were identified by SMQ "Drug related hepatic disorders – comprehensive search".

図 2.5.6-2 Treatment Comparison (Icotrokinra vs Deucravacitinib) of Key Efficacy at Week 24 and Safety Outcomes Through Week 24 Based on Incident Proportions; Pooled (77242113PSO3002 and 77242113PSO3004)



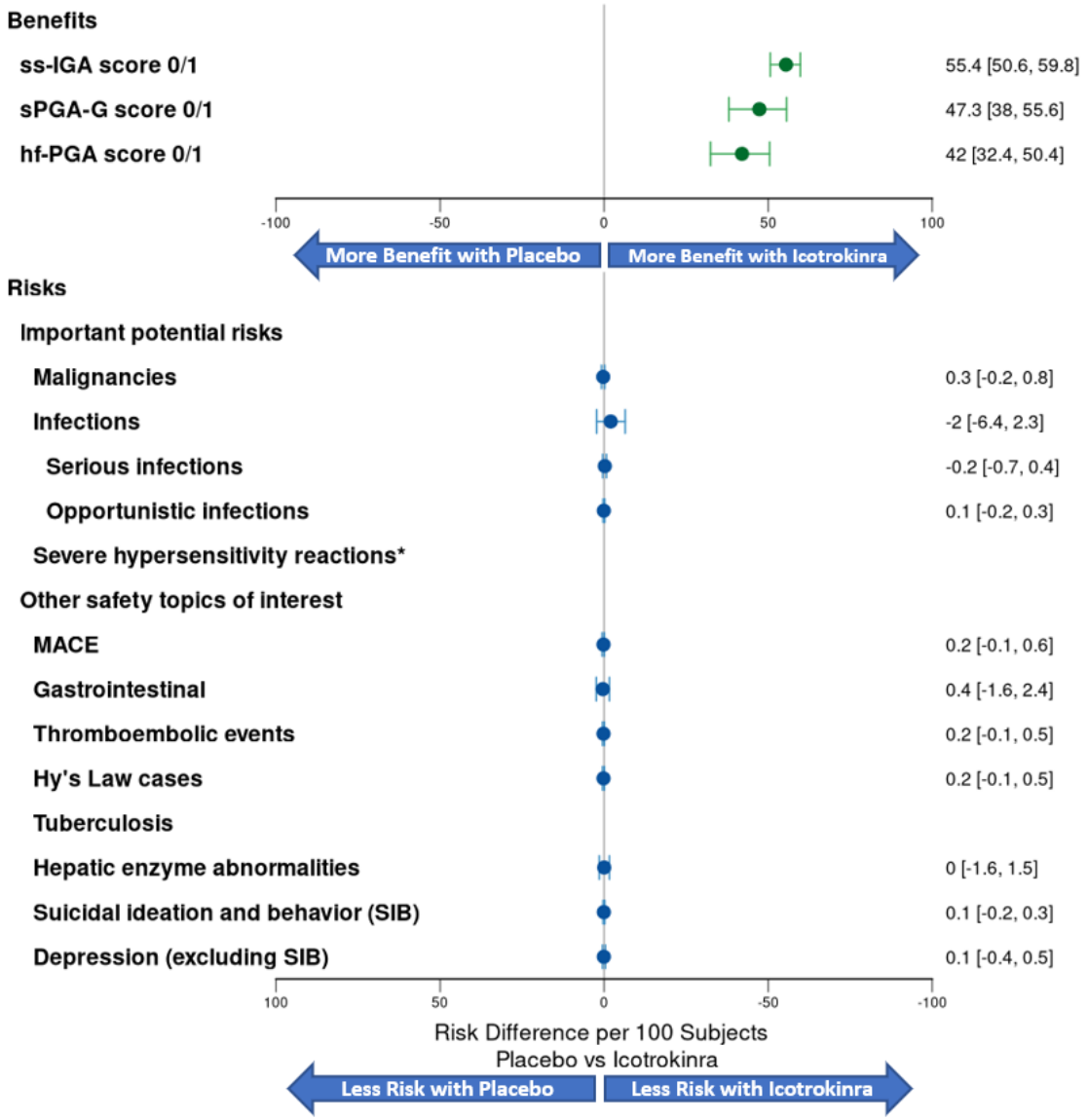
BL: Baseline; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event
*Including anaphylaxis
Note: Participants are counted only once for a given event, regardless of the number of times they experienced the event. Rows with no data indicate no events occurred.
Whiskers display 95% CIs.
Note: "Infections" were identified by MedDRA SOC "Infections and infestations", excluding the preferred term “Latent tuberculosis”.
Note: "Hypersensitivity" events identified by SMQ "Hypersensitivity" (narrow scope).
Note: "Gastrointestinal" events identified by SMQ "Gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures".
Note: "Hepatic enzyme abnormalities" were identified by SMQ "Drug related hepatic disorders – comprehensive search".

図 2.5.6-3 Treatment Comparison (Icotrokinra vs Placebo) of Key Efficacy at Week 16 (Special Areas Study 77242113PSO3003) and Safety Outcomes Through Week 16 Based on Incident Proportions (Pooled 77242113PSO3001, 77242113PSO3002, 77242113PSO3003 and 77242113PSO3004)



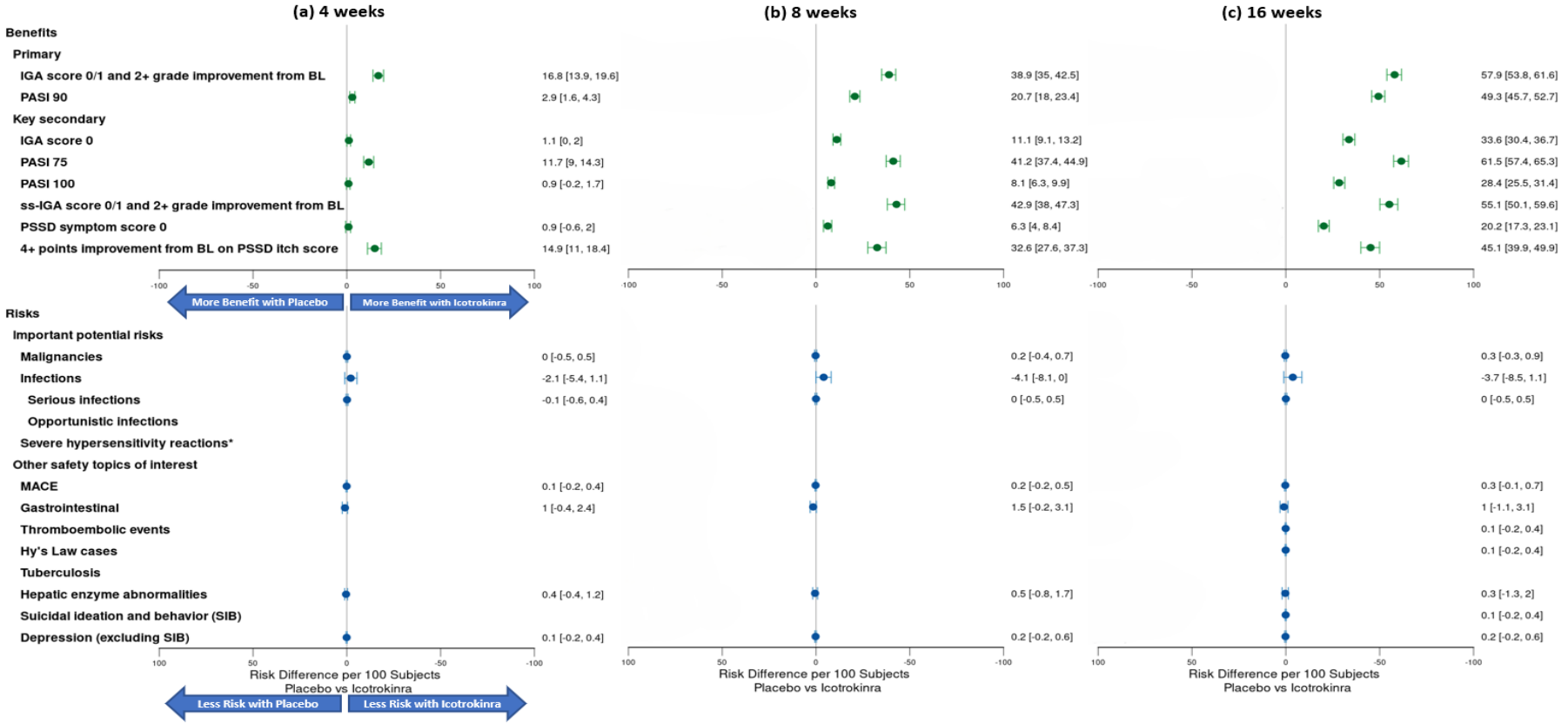
BL: Baseline; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event
*Including anaphylaxis
Notes: Subjects are counted only once for a given event, regardless of the number of times they experienced the event. Rows with no data indicate no events occurred.
Whiskers display 95% CIs.
Note: "Infections" were identified by MedDRA SOC "Infections and infestations", excluding the preferred term “Latent tuberculosis”.
Note: "Hypersensitivity" events identified by SMQ "Hypersensitivity" (narrow scope).
Note: "Gastrointestinal" events identified by SMQ "Gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures".
Note: "Hepatic enzyme abnormalities" were identified by SMQ "Drug related hepatic disorders – comprehensive search".

図 2.5.6-4 Treatment Comparison (Icotrokinra vs Placebo) of Key Efficacy at Week 16 (Pooled Special Areas 77242113PSO3001, 77242113PSO3002, 77242113PSO3003 and 77242113PSO3004) and Safety Outcomes Through Week 16 Based on Incident Proportions (Pooled 77242113PSO3001, 77242113PSO3002, 77242113PSO3003 and 77242113PSO3004)



BL: Baseline; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event
*Including anaphylaxis
Notes: Subjects are counted only once for a given event, regardless of the number of times they experienced the event. Rows with no data indicate no events occurred.
Whiskers display 95% CIs.
Note: "Infections" were identified by MedDRA SOC "Infections and infestations", excluding the preferred term “Latent tuberculosis”.
Note: "Hypersensitivity" events identified by SMQ "Hypersensitivity" (narrow scope).
Note: "Gastrointestinal" events identified by SMQ "Gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures".
Note: "Hepatic enzyme abnormalities" were identified by SMQ "Drug related hepatic disorders – comprehensive search".

図 2.5.6-5 Treatment Comparison (Icotrokinra vs Placebo) of Key Efficacy at Week 4, 8 and 16 and Safety Outcomes Through Week 4, 8 and 16 Based on Incident Proportions; Pooled 77242113PSO3001, 77242113PSO3002 and 77242113PSO3004



BL: Baseline; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event
*Including anaphylaxis
Note: Participants are counted only once for a given event, regardless of the number of times they experienced the event. Rows with no data indicate no events occurred.
Whiskers display 95% CIs.
Note: "Infections" were identified by MedDRA SOC "Infections and infestations", excluding the preferred term “Latent tuberculosis”.
Note: "Hypersensitivity" events identified by SMQ "Hypersensitivity" (narrow scope).
Note: "Gastrointestinal" events identified by SMQ "Gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures".
Note: "Hepatic enzyme abnormalities" were identified by SMQ "Drug related hepatic disorders – comprehensive search".

表 2.5.6-3 Treatment Comparison of Key Efficacy and Key Safety Outcomes Based on Incidence Proportions Through Week 16 (and Week 4 and/or Week 8 for select endpoints); Full Analysis Set and Safety Analysis Set (Pooled 77242113PSO3001, 77242113PSO3002 and 77242113PSO3004)

	Placebo		JNJ-77242113		Difference (JNJ-77242113 - Placebo)
	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects[b] (95% CI)[c]
Full Analysis set: Pooled	466		1089		
Efficacy at Week 16					
IGA score 0 or 1 and ≥2-grade improvement from BL	43/466 (9.2%)	(6.6%, 11.9%)	735/1089 (67.5%)	(64.7%, 70.3%)	57.9 (53.8, 61.6)
PASI 90	17/466 (3.6%)	(1.9%, 5.4%)	581/1089 (53.4%)	(50.4%, 56.3%)	49.3 (45.7, 52.7)
IGA score 0	7/466 (1.5%)	(0.6%, 3.1%)	384/1089 (35.3%)	(32.4%, 38.1%)	33.6 (30.4, 36.7)
PASI 75	51/466 (10.9%)	(8.1%, 13.8%)	795/1089 (73.0%)	(70.4%, 75.6%)	61.5 (57.4, 65.3)
PASI 100	4/466 (0.9%)	(0.2%, 2.2%)	322/1089 (29.6%)	(26.9%, 32.3%)	28.4 (25.5, 31.4)
ss-IGA score 0 or 1 and ≥2-grade improvement from BL among those with a BL ss-IGA score ≥2	71/405 (17.5%)	(13.8%, 21.2%)	681/936 (72.8%)	(69.9%, 75.6%)	55.1 (50.1, 59.6)
PRO: PSSD symptom score 0 among those with a BL PSSD symptom score >0	6/421 (1.4%)	(0.5%, 3.1%)	214/992 (21.6%)	(19.0%, 24.1%)	20.2 (17.3, 23.1)
PRO: ≥4-point improvement from BL in PSSD Itch score among those with a BL PSSD Itch score ≥4 points	51/352 (14.5%)	(10.8%, 18.2%)	513/859 (59.7%)	(56.4%, 63.0%)	45.1 (39.9, 49.9)
Efficacy at Week 8					
IGA score 0 or 1 and ≥2-grade improvement from BL	27/466 (5.8%)	(3.7%, 7.9%)	491/1089 (45.1%)	(42.1%, 48.0%)	38.9 (35.0, 42.5)
PASI 90	5/466 (1.1%)	(0.4%, 2.5%)	241/1089 (22.1%)	(19.7%, 24.6%)	20.7 (18.0, 23.4)
IGA score 0	1/466 (0.2%)	(0.0%, 1.2%)	125/1089 (11.5%)	(9.6%, 13.4%)	11.1 (9.1, 13.2)
PASI 75	26/466 (5.6%)	(3.5%, 7.7%)	518/1089 (47.6%)	(44.6%, 50.5%)	41.2 (37.4, 44.9)
PASI 100	1/466 (0.2%)	(0.0%, 1.2%)	93/1089 (8.5%)	(6.9%, 10.2%)	8.1 (6.3, 9.9)
ss-IGA score 0 or 1 and ≥2-grade improvement from BL among those with a BL ss-IGA score ≥2	53/405 (13.1%)	(9.8%, 16.4%)	526/936 (56.2%)	(53.0%, 59.4%)	42.9 (38.0, 47.3)
PRO: PSSD symptom score 0 among those with a BL PSSD symptom score >0	7/421 (1.7%)	(0.7%, 3.4%)	80/992 (8.1%)	(6.4%, 9.8%)	6.3 (4.0, 8.4)
PRO: ≥4-point improvement from BL in PSSD Itch score among those with a BL PSSD Itch score ≥4 points	41/352 (11.6%)	(8.3%, 15.0%)	387/859 (45.1%)	(41.7%, 48.4%)	32.6 (27.6, 37.3)
Efficacy at Week 4					
IGA score 0 or 1 and ≥2-grade improvement from BL	12/466 (2.6%)	(1.1%, 4.0%)	213/1089 (19.6%)	(17.2%, 21.9%)	16.8 (13.9, 19.6)
PASI 90	2/466 (0.4%)	(0.1%, 1.5%)	36/1089 (3.3%)	(2.2%, 4.4%)	2.9 (1.6, 4.3)
IGA score 0	1/466 (0.2%)	(0.0%, 1.2%)	15/1089 (1.4%)	(0.7%, 2.1%)	1.1 (0.0, 2.0)
PASI 75	12/466 (2.6%)	(1.1%, 4.0%)	158/1089 (14.5%)	(12.4%, 16.6%)	11.7 (9.0, 14.3)
PASI 100	1/466 (0.2%)	(0.0%, 1.2%)	11/1089 (1.0%)	(0.4%, 1.6%)	0.9 (-0.2, 1.7)
ss-IGA score 0 or 1 and ≥2-grade improvement from BL among those with a BL ss-IGA score ≥2	0/205 (0.0%)	(0.0%, 1.8%)	0/532 (0.0%)	(0.0%, 0.7%)	NC

	Placebo		JNJ-77242113		Difference (JNJ-77242113 - Placebo)
	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects[b] (95% CI)[c]
PRO: PSSD symptom score 0 among those with a BL PSSD symptom score >0	3/421 (0.7%)	(0.2%, 2.1%)	16/992 (1.6%)	(0.8%, 2.4%)	0.9 (-0.6, 2.0)
PRO: ≥4-point improvement from BL in PSSD Itch score among those with a BL PSSD Itch score ≥4 points	20/352 (5.7%)	(3.3%, 8.1%)	177/859 (20.6%)	(17.9%, 23.3%)	14.9 (11.0, 18.4)
Safety Analysis set: Pooled	465		1088		
Safety through Week 16					
Important potential risks					
Malignancies	1 (0.2%)		5 (0.5%)		0.3 (-0.3, 0.9)
Infections	125 (26.9%)		252 (23.2%)		-3.7 (-8.5, 1.1)
Serious infections	1 (0.2%)		2 (0.2%)		-0.0 (-0.5, 0.5)
Opportunistic infections	0		0		NC
Severe hypersensitivity reactions (including anaphylaxis)	0		0		NC
Other safety topics of interest					
MACE	0		3 (0.3%)		0.3 (-0.1, 0.7)
Gastrointestinal	14 (3.0%)		46 (4.2%)		1.0 (-1.1, 3.1)
Thromboembolic events	0		1 (0.1%)		0.1 (-0.2, 0.4)
TIA	0		0		NC
Hy's Law cases	0		1 (0.1%)		0.1 (-0.2, 0.4)
Tuberculosis	0		0		NC
Hepatic enzyme abnormalities	11 (2.4%)		27 (2.5%)		0.3 (-1.3, 2.0)
Suicidal ideation and behavior (SIB)	0		1 (0.1%)		0.1 (-0.2, 0.4)
Depression (excluding SIB)	0		2 (0.2%)		0.2 (-0.2, 0.6)
Immunogenicity[d]	-		60 (5.5%)		NC
Safety through Week 8					
Important potential risks					
Malignancies	1 (0.2%)		4 (0.4%)		0.2 (-0.4, 0.7)
Infections	88 (18.9%)		154 (14.2%)		-4.1 (-8.1, -0.0)
Serious infections	1 (0.2%)		2 (0.2%)		-0.0 (-0.5, 0.5)
Opportunistic infections	0		0		NC
Severe hypersensitivity reactions (including anaphylaxis)	0		0		NC
Other safety topics of interest					
MACE	0		2 (0.2%)		0.2 (-0.2, 0.5)
Gastrointestinal	9 (1.9%)		36 (3.3%)		1.5 (-0.2, 3.1)
Thromboembolic events	0		0		NC
TIA	0		0		NC

	Placebo		JNJ-77242113		Difference (JNJ-77242113 - Placebo)
	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects[b] (95% CI)[c]
Hy's Law cases	0		0		NC
Tuberculosis	0		0		NC
Hepatic enzyme abnormalities	5 (1.1%)		16 (1.5%)		0.5 (-0.8, 1.7)
Suicidal ideation and behavior (SIB)	0		0		NC
Depression (excluding SIB)	0		2 (0.2%)		0.2 (-0.2, 0.6)
Immunogenicity[d]	-		5 (0.5%)		NC
Safety through Week 4					
Important potential risks					
Malignancies	1 (0.2%)		2 (0.2%)		-0.0 (-0.5, 0.5)
Infections	52 (11.2%)		95 (8.7%)		-2.1 (-5.4, 1.1)
Serious infections	1 (0.2%)		1 (0.1%)		-0.1 (-0.6, 0.4)
Opportunistic infections	0		0		NC
Severe hypersensitivity reactions (including anaphylaxis)	0		0		NC
Other safety topics of interest					
MACE	0		1 (0.1%)		0.1 (-0.2, 0.4)
Gastrointestinal	6 (1.3%)		25 (2.3%)		1.0 (-0.4, 2.4)
Thromboembolic events	0		0		NC
TIA	0		0		NC
Hy's Law cases	0		0		NC
Tuberculosis	0		0		NC
Hepatic enzyme abnormalities	2 (0.4%)		8 (0.7%)		0.4 (-0.4, 1.2)
Suicidal ideation and behavior (SIB)	0		0		NC
Depression (excluding SIB)	0		1 (0.1%)		0.1 (-0.2, 0.4)
Immunogenicity[d]	-		5 (0.5%)		NC

	Placebo		JNJ-77242113		Difference (JNJ-77242113 - Placebo)
	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects[b] (95% CI)[c]

Key: CI=Confidence Interval, BL=Baseline, NC=Not calculated.
[a] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits. In cases of rare events, the exact confidence limits were provided.
[b] Difference = 100 * difference between event rates.
[c] For efficacy data, treatment difference and 95% CI (using Miettinen-Nurminen method) were calculated adjusting for study using Mantel-Haenszel weights. For safety data, treatment difference and 95% CI is based on study-size adjusted Wald statistics with continuity correction.
[d] Includes subjects randomized to and received at least 1 dose of JNJ-77242113 and who had at least 1 sample obtained after the first dose of JNJ-77242113 for the detection of antibodies to JNJ-77242113.
Note: Subjects are counted only once for a given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. No CI is provided if the number of events is 0 in both groups.
Note: "Infections" were identified by MedDRA SOC "Infections and infestations", excluding the preferred term “Latent tuberculosis”.
Note: "Hypersensitivity" events identified by SMQ "Hypersensitivity" (narrow scope).
Note: "Gastrointestinal" events identified by SMQ "Gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures".
Note: "Hepatic enzyme abnormalities" were identified by SMQ "Drug related hepatic disorders – comprehensive search".

[tbr01.rtf] [PROD/xcp_immunology/jnj-77242113_benefitrisk/dbr_pso_2025/re_nda_week_24/tbr01.sas] 28JUN2025, 21:01

表 2.5.6-4 Treatment Comparison of Key Efficacy and Key Safety Outcomes Based on Incidence Proportions Through Week 16 and 24; Full Analysis Set and Safety Analysis Set (Pooled 77242113PSO3002 and 77242113PSO3004)

	Deucravacitinib		JNJ-77242113		Difference (JNJ-77242113 - Deucravacitinib)
	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects[b] (95% CI)[c]
Full Analysis set: Pooled	634		633		
Efficacy at Week 16					
IGA score 0 or 1 and ≥2-grade improvement from BL	331/634 (52.2%)	(48.3%, 56.1%)	440/633 (69.5%)	(65.9%, 73.1%)	17.3 (12.0, 22.6)
PASI 90	202/634 (31.9%)	(28.2%, 35.5%)	355/633 (56.1%)	(52.2%, 59.9%)	24.2 (18.9, 29.5)
IGA score 0	105/634 (16.6%)	(13.7%, 19.5%)	232/633 (36.7%)	(32.9%, 40.4%)	20.1 (15.3, 24.8)
PASI 75	374/634 (59.0%)	(55.2%, 62.8%)	480/633 (75.8%)	(72.5%, 79.2%)	16.9 (11.7, 21.9)
PASI 100	80/634 (12.6%)	(10.0%, 15.2%)	199/633 (31.4%)	(27.8%, 35.1%)	18.8 (14.4, 23.3)
PRO: PSSD symptom score 0 among those with a BL PSSD symptom score >0	61/559 (10.9%)	(8.3%, 13.5%)	132/584 (22.6%)	(19.2%, 26.0%)	11.7 (7.4, 16.0)

	Deucravacitinib		JNJ-77242113		Difference (JNJ-77242113 - Deucravacitinib)
	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects[b] (95% CI)[c]
Efficacy at Week 24					
IGA score 0 or 1 and ≥2-grade improvement from BL	340/634 (53.6%)	(49.7%, 57.5%)	450/633 (71.1%)	(67.6%, 74.6%)	17.5 (12.1, 22.6)
PASI 90	268/634 (42.3%)	(38.4%, 46.1%)	413/633 (65.2%)	(61.5%, 69.0%)	23.0 (17.6, 28.2)
IGA score 0	131/634 (20.7%)	(17.5%, 23.8%)	278/633 (43.9%)	(40.1%, 47.8%)	23.2 (18.2, 28.2)
PASI 75	412/634 (65.0%)	(61.3%, 68.7%)	520/633 (82.1%)	(79.2%, 85.1%)	17.2 (12.4, 21.9)
PASI 100	101/634 (15.9%)	(13.1%, 18.8%)	236/633 (37.3%)	(33.5%, 41.0%)	21.3 (16.6, 26.0)
PRO: PSSD symptom score 0 among those with a BL PSSD symptom score >0	76/559 (13.6%)	(10.8%, 16.4%)	146/584 (25.0%)	(21.5%, 28.5%)	11.4 (6.9, 15.9)
Safety Analysis set: Pooled	634		632		
Safety through Week 16					
Important potential risks					
Malignancies	1 (0.2%)		3 (0.5%)		0.3 (-0.4, 1.0)
Infections	202 (31.9%)		145 (22.9%)		-8.9 (-13.7, -4.0)
Serious infections	5 (0.8%)		1 (0.2%)		-0.6 (-1.4, 0.2)
Opportunistic infections	0		0		NC
Severe hypersensitivity reactions (including anaphylaxis)	3 (0.5%)		0		-0.5 (-1.1, 0.1)
Other safety topics of interest					
MACE	1 (0.2%)		2 (0.3%)		0.2 (-0.5, 0.8)
Gastrointestinal	33 (5.2%)		30 (4.7%)		-0.5 (-2.9, 1.9)
Thromboembolic events	0		1 (0.2%)		0.2 (-0.3, 0.6)
TIA	0		0		NC
Hy's Law cases	1 (0.2%)		0		-0.2 (-0.6, 0.3)
Tuberculosis	0		0		NC
Hepatic enzyme abnormalities	9 (1.4%)		12 (1.9%)		0.5 (-1.0, 1.9)
Suicidal ideation and behavior (SIB)	0		0		NC
Depression (excluding SIB)	0		1 (0.2%)		0.2 (-0.3, 0.6)
Immunogenicity[d]	-		26 (4.1%)		NC
Safety through Week 24					
Important potential risks					
Malignancies	2 (0.3%)		3 (0.5%)		0.2 (-0.6, 0.9)
Infections	253 (39.9%)		192 (30.4%)		-9.5 (-14.7, -4.3)
Serious infections	5 (0.8%)		3 (0.5%)		-0.3 (-1.2, 0.6)
Opportunistic infections	0		0		NC
Severe hypersensitivity reactions (including anaphylaxis)	3 (0.5%)		0		-0.5 (-1.1, 0.1)
Other safety topics of interest					

	Deucravacitinib		JNJ-77242113		Difference (JNJ-77242113 - Deucravacitinib)
	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects[b] (95% CI)[c]
MACE	3 (0.5%)		2 (0.3%)		-0.2 (-0.9, 0.6)
Gastrointestinal	42 (6.6%)		33 (5.2%)		-1.4 (-4.0, 1.2)
Thromboembolic events	0		2 (0.3%)		0.3 (-0.2, 0.9)
TIA	0		0		NC
Hy's Law cases	1 (0.2%)		0		-0.2 (-0.6, 0.3)
Tuberculosis	0		0		NC
Hepatic enzyme abnormalities	19 (3.0%)		13 (2.1%)		-1.0 (-2.7, 0.8)
Suicidal ideation and behavior (SIB)	1 (0.2%)		1 (0.2%)		0.0 (-0.5, 0.5)
Depression (excluding SIB)	1 (0.2%)		1 (0.2%)		-0.0 (-0.5, 0.5)
Immunogenicity[d]	-		35 (5.5%)		NC

Key: CI=Confidence Interval, BL=Baseline, NC=Not calculated.
[a] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits. In cases of rare events, the exact confidence limits were provided.
[b] Difference = 100 * difference between event rates.
[c] For efficacy data, treatment difference and 95% CI (using Miettinen-Nurminen method) were calculated adjusting for study using Mantel-Haenszel weights. For safety data, treatment difference and 95% CI is based on study-size adjusted Wald statistics with continuity correction.
[d] Includes subjects randomized to and received at least 1 dose of JNJ-77242113 and who had at least 1 sample obtained after the first dose of JNJ-77242113 for the detection of antibodies to JNJ-77242113.
Note: Subjects are counted only once for a given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. No CI is provided if the number of events is 0 in both groups.
Note: "Infections" were identified by MedDRA SOC "Infections and infestations", excluding the preferred term “Latent tuberculosis”.
Note: "Hypersensitivity" events identified by SMQ "Hypersensitivity" (narrow scope).
Note: "Gastrointestinal" events identified by SMQ "Gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures".
Note: "Hepatic enzyme abnormalities" were identified by SMQ "Drug related hepatic disorders – comprehensive search".

[tbr02.rtf] [PROD/xcp_immunology/jnj-77242113_benefitrisk/dbr_pso_2025/re_nda_week_24/tbr02.sas] 28JUN2025, 21:01

表 2.5.6-5 Treatment Comparison of Key Efficacy and Key Safety Outcomes Based on Incidence Proportions Through Week 16; Full Analysis Set and Safety Analysis Set (Study 77242113PSO3003)

	Placebo		JNJ-77242113		Difference (JNJ-77242113 - Placebo)
	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects[b] (95% CI)[c]
Full Analysis set	103		208		
IGA score 0 or 1 and ≥2-grade improvement from BL	6/103 (5.8%)	(2.2%, 12.3%)	118/208 (56.7%)	(50.0%, 63.5%)	51.1 (42.1, 58.8)
IGA score 0	1/103 (1.0%)	(0.0%, 5.3%)	53/208 (25.5%)	(19.6%, 31.4%)	24.8 (17.4, 31.5)
ss-IGA score of 0 or 1 among those with a BL score ≥3	9/85 (10.6%)	(5.0%, 19.2%)	110/167 (65.9%)	(58.7%, 73.1%)	55.5 (44.8, 64.4)
PSSI 90 among those with a BL ss-IGA score ≥3	5/85 (5.9%)	(1.9%, 13.2%)	96/167 (57.5%)	(50.0%, 65.0%)	51.8 (41.7, 60.3)
sPGA-G score of 0 or 1 among those with a BL score ≥3	9/42 (21.4%)	(10.3%, 36.8%)	75/98 (76.5%)	(68.1%, 84.9%)	55.4 (39.1, 68.0)
hf-PGA score of 0 or 1 among those with a BL score ≥3	6/23 (26.1%)	(10.2%, 48.4%)	20/48 (41.7%)	(27.7%, 55.6%)	16.7 (-6.2, 36.8)
PRO: PSSD symptom score 0 among those with a BL PSSD symptom score >0	3/87 (3.4%)	(0.7%, 9.8%)	31/191 (16.2%)	(11.0%, 21.5%)	12.8 (5.5, 19.4)
PRO: ≥4-point improvement from BL in PSSD Itch score among those with a BL PSSD Itch score ≥4 points	10/74 (13.5%)	(5.7%, 21.3%)	100/168 (59.5%)	(52.1%, 66.9%)	45.2 (33.4, 55.3)
PRO: GenPs-SFQ item 2 score of 0 or 1 among adult subjects with a BL GenPs-SFQ item 2 score ≥2 and a BL sPGA-G score ≥3	9/25 (36.0%)	(18.0%, 57.5%)	44/55 (80.0%)	(69.4%, 90.6%)	43.2 (20.2, 62.4)
PRO: ≥4-point improvement from BL in scalp itch NRS among those with a BL scalp itch NRS score ≥4 and a BL ss-IGA score ≥3	5/58 (8.6%)	(2.9%, 19.0%)	77/131 (58.8%)	(50.3%, 67.2%)	50.2 (37.8, 60.6)
PRO: ≥4-point improvement from BL in GPSS Genital itch NRS (item 1) among those with a BL GPSS Genital Itch NRS score ≥4 and a BL sPGA-G score ≥3	4/31 (12.9%)	(3.6%, 29.8%)	44/69 (63.8%)	(52.4%, 75.1%)	49.8 (31.3, 64.3)
Safety Analysis set	103		208		
Important potential risks					
Malignancies	0		1 (0.5%)		0.5 (-1.0, 2.0)
Infections	23 (22.3%)		59 (28.4%)		6.0 (-4.1, 16.1)
Serious infections	1 (1.0%)		0		-1.0 (-3.2, 1.2)
Opportunistic infections	0		1 (0.5%)		0.5 (-1.0, 2.0)
Severe hypersensitivity reactions (including anaphylaxis)	0		0		NC
Other safety topics of interest					
MACE	0		0		NC
Gastrointestinal	8 (7.8%)		11 (5.3%)		-2.5 (-8.5, 3.6)

	Placebo		JNJ-77242113		Difference (JNJ-77242113 - Placebo)
	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects[b] (95% CI)[c]
Thromboembolic events	0		1 (0.5%)		0.5 (-1.0, 2.0)
TIA	0		0		NC
Hy's Law cases	0		1 (0.5%)		0.5 (-1.0, 2.0)
Tuberculosis	0		0		NC
Hepatic enzyme abnormalities	4 (3.9%)		4 (1.9%)		-2.0 (-6.2, 2.3)
Suicidal ideation and behavior (SIB)	0		0		NC
Depression (excluding SIB)	1 (1.0%)		1 (0.5%)		-0.5 (-2.9, 1.9)
Immunogenicity[d]	-		10 (4.8%)		NC

Key: CI=Confidence Interval, BL=Baseline, NC=Not calculated.
[a] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits. In cases of rare events, the exact confidence limits were provided.
[b] Difference = 100 * difference between event rates.
[c] For efficacy data, treatment difference and 95% CI (using Miettinen-Nurminen method) were calculated adjusting for appropriate stratification variables (geographic region, special area involvement and/or BSA category) using Mantel-Haenszel weights. For safety data, treatment difference and 95% CI is based on study-size adjusted Wald statistics with continuity correction.
[d] Includes subjects randomized to and received at least 1 dose of JNJ-77242113 and who had at least 1 sample obtained after the first dose of JNJ-77242113 for the detection of antibodies to JNJ-77242113.
Note: Subjects are counted only once for a given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. No CI is provided if the number of events is 0 in both groups.
Note: "Infections" were identified by MedDRA SOC "Infections and infestations", excluding the preferred term “Latent tuberculosis”.
Note: "Hypersensitivity" events identified by SMQ "Hypersensitivity" (narrow scope).
Note: "Gastrointestinal" events identified by SMQ "Gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures".
Note: "Hepatic enzyme abnormalities" were identified by SMQ "Drug related hepatic disorders – comprehensive search".

[tbr03.rtf] [PROD/xcp_immunology/jnj-77242113_benefitrisk/dbr_pso_2025/re_nda_week_24/tbr03.sas] 28JUN2025, 21:01

表 2.5.6-6 Treatment Comparison (Icotrokinra vs Placebo) of Key Efficacy at Week 16 (Pooled Special Areas 77242113PSO3001, 77242113PSO3002, 77242113PSO3003 and 77242113PSO3004) and Safety Outcomes Through Week 16 Based on Incident Proportions (Pooled 77242113PSO3001, 77242113PSO3002, 77242113PSO3003 and 77242113PSO3004)

	Placebo		JNJ-77242113		Difference (JNJ-77242113 - Placebo)
	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects[b] (95% CI)[c]
Full Analysis set: Pooled	569		1297		
ss-IGA score of 0 or 1 among those with a BL score ≥3	65/408 (15.9%)	(12.4%, 19.5%)	669/935 (71.6%)	(68.7%, 74.4%)	55.4 (50.6, 59.8)

	Placebo		JNJ-77242113		Difference (JNJ-77242113 - Placebo)
	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No.(%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects[b] (95% CI)[c]
sPGA-G score of 0 or 1 among those with a BL score ≥3	40/139 (28.8%)	(21.3%, 36.3%)	255/334 (76.3%)	(71.8%, 80.9%)	47.3 (38.0, 55.6)
hf-PGA score of 0 or 1 among those with a BL score ≥3	28/124 (22.6%)	(15.2%, 29.9%)	204/319 (63.9%)	(58.7%, 69.2%)	42.0 (32.4, 50.4)
Safety Analysis set: Pooled	568		1296		
Important potential risks					
Malignancies	1 (0.2%)		6 (0.5%)		0.3 (-0.2, 0.8)
Infections	148 (26.1%)		311 (24.0%)		-2.0 (-6.4, 2.3)
Serious infections	2 (0.4%)		2 (0.2%)		-0.2 (-0.7, 0.4)
Opportunistic infections	0		1 (0.1%)		0.1 (-0.2, 0.3)
Severe hypersensitivity reactions (including anaphylaxis)	0		0		NC
Other safety topics of interest					
MACE	0		3 (0.2%)		0.2 (-0.1, 0.6)
Gastrointestinal	22 (3.9%)		57 (4.4%)		0.4 (-1.6, 2.4)
Thromboembolic events	0		2 (0.2%)		0.2 (-0.1, 0.5)
TIA	0		0		NC
Hy's Law cases	0		2 (0.2%)		0.2 (-0.1, 0.5)
Tuberculosis	0		0		NC
Hepatic enzyme abnormalities	15 (2.6%)		31 (2.4%)		-0.0 (-1.6, 1.5)
Suicidal ideation and behavior (SIB)	0		1 (0.1%)		0.1 (-0.2, 0.3)
Depression (excluding SIB)	1 (0.2%)		3 (0.2%)		0.1 (-0.4, 0.5)
Immunogenicity[d]	-		70 (5.4%)		NC

Key: CI=Confidence Interval, BL=Baseline, NC=Not calculated.
[a] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits. In cases of rare events, the exact confidence limits were provided.
[b] Difference = 100 * difference between event rates.
[c] For efficacy data, treatment difference and 95% CI (using Miettinen-Nurminen method) were calculated adjusting for study using Mantel-Haenszel weights. For safety data, treatment difference and 95% CI is based on study-size adjusted Wald statistics with continuity correction.
[d] Includes subjects randomized to and received at least 1 dose of JNJ-77242113 and who had at least 1 sample obtained after the first dose of JNJ-77242113 for the detection of antibodies to JNJ-77242113.
Note: Subjects are counted only once for a given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. No CI is provided if the number of events is 0 in both groups.
Note: "Infections" were identified by MedDRA SOC "Infections and infestations", excluding the preferred term “Latent tuberculosis”.
Note: "Hypersensitivity" events identified by SMQ "Hypersensitivity" (narrow scope).
Note: "Gastrointestinal" events identified by SMQ "Gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures".
Note: "Hepatic enzyme abnormalities" were identified by SMQ "Drug related hepatic disorders – comprehensive search".

[tbr04.rtf] [PROD/xcp_immunology/jnj-77242113_benefitrisk/dbr_pso_2025/re_nda_week_24/tbr04.sas] 28JUN2025, 21:01

表 2.5.6-7 Treatment Comparison of Key Safety Outcomes Based on Incidence Proportions Through Week 16; Safety Analysis Set (Pooled 77242113PSO3001, 77242113PSO3002, 77242113PSO3003 and 77242113PSO3004)

	Placebo	JNJ-77242113	Difference (JNJ-77242113 - Placebo)
	No.(%) of Subjects With Event	No.(%) of Subjects With Event	Difference per 100 Subjects[a] (95% CI)[b]
Safety Analysis set: Pooled	568	1296	
Safety through Week 16			
Important potential risks			
Malignancies	1 (0.2%)	6 (0.5%)	0.3 (-0.2, 0.8)
Infections	148 (26.1%)	311 (24.0%)	-2.0 (-6.4, 2.3)
Serious infections	2 (0.4%)	2 (0.2%)	-0.2 (-0.7, 0.4)
Opportunistic infections	0	1 (0.1%)	0.1 (-0.2, 0.3)
Severe hypersensitivity reactions (including anaphylaxis)	0	0	NC
Other safety topics of interest			
MACE	0	3 (0.2%)	0.2 (-0.1, 0.6)
Gastrointestinal	22 (3.9%)	57 (4.4%)	0.4 (-1.6, 2.4)
Thromboembolic events	0	2 (0.2%)	0.2 (-0.1, 0.5)
TIA	0	0	NC
Hy's Law cases	0	2 (0.2%)	0.2 (-0.1, 0.5)
Tuberculosis	0	0	NC
Hepatic enzyme abnormalities	15 (2.6%)	31 (2.4%)	-0.0 (-1.6, 1.5)
Suicidal ideation and behavior (SIB)	0	1 (0.1%)	0.1 (-0.2, 0.3)
Depression (excluding SIB)	1 (0.2%)	3 (0.2%)	0.1 (-0.4, 0.5)
Immunogenicity[c]	-	70 (5.4%)	NC

Key: CI=Confidence Interval, NC=Not calculated.
[a] Difference = 100 * difference between event rates.
[b] Treatment difference and 95% CI is based on study-size adjusted Wald statistics with continuity correction.
[c] Includes subjects randomized to and received at least 1 dose of JNJ-77242113 and who had at least 1 sample obtained after the first dose of JNJ-77242113 for the detection of antibodies to JNJ-77242113.
Note: Subjects are counted only once for a given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. No CI is provided if the number of events is 0 in both groups.
Note: "Infections" were identified by MedDRA SOC "Infections and infestations", excluding the preferred term “Latent tuberculosis”.
Note: "Hypersensitivity" events identified by SMQ "Hypersensitivity" (narrow scope).
Note: "Gastrointestinal" events identified by SMQ "Gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures".
Note: "Hepatic enzyme abnormalities" were identified by SMQ "Drug related hepatic disorders – comprehensive search".

[tbr05.rtf] [PROD/xcp_immunology/jnj-77242113_benefitrisk/dbr_pso_2025/re_nda_week_24/tbr05.sas] 28JUN2025, 21:01

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：該当なし
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：該当なし
2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項