目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発 3
2.7.1.1.2 生物薬剤学試験 3
2.7.1.1.3 生体試料分析法 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.2.1 PSO1003 試験【2.7.6.1】 7
2.7.1.2.2 PSO1006 試験【2.7.6.2】 25
2.7.1.2.3 PSO1009 試験【2.7.6.3】 29
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 35
2.7.1.3.1 相対的バイオアベイラビリティ 35
2.7.1.3.2 溶解性 39
2.7.1.4 付録 40

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	antidrug antibody(ies)（抗薬物抗体）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration（0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
BD-2	beta-defensin 2
CI	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
ECL	electrochemiluminescence（電気化学発光）
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay（電気化学発光免疫測定法）
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫測定法）
EP	erythrodermic psoriasis（乾癬性紅皮症）
FITC	fluorescein isothiocyanate
GMR	geometric mean ratio（幾何平均値の比）
GPP	generalized pustular psoriasis（膿疱性乾癬）
IL-17A	interleukin-17A
IL-17F	interleukin-17F
IL-22	interleukin-22
IL-19	interleukin-19
IL-23	interleukin-23
IL-23R	interleukin-23 receptor
IR	immediate release（即放）
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry
MSD	Meso Scale Discovery
NAb	neutralizing antibody(ies)（中和抗体）
PC	positive control（陽性対照）
PD	pharmacodynamic(s)（薬力学）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
SD	standard deviation（標準偏差）
SMC	single molecule counting
SPE	solid phase extraction（固相抽出）
t_{max}	time to reach the maximum observed plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

イコトロキンラ（JNJ-77242113 及び PN-235 と表記）は，IL-23R に選択的に結合することで，IL-23 の IL-23R への結合を阻害し，下流の炎症性サイトカイン産生を抑制する経口ペプチドである。成人及び青少年（12 歳以上 18 歳未満，体重 40 kg 以上）の中等症から重症の尋常性乾癬患者，並びに GPP 及び EP 患者に対する治療薬として開発を行っている。

本 2.7.1 項では，第 1 相試験 7 試験［PN-235-01，77242113PSO1002（以下，PSO1002，全ての試験について 77242113 を省略し，以降 PSOXXXX とする），PSO1003，PSO1004，PSO1006，PSO1007 及び PSO1009 試験）］，第 2b 相試験 2 試験（PSO2001 及び PSO2002 試験）及び第 3 相試験 5 試験（PSO3001，PSO3002，PSO3003，PSO3004 及び PSO3005 試験）で用いた生体試料中薬物濃度分析法について要約する。さらに，イコトロキンラの製剤開発の経緯，並びに生物薬剤学試験 3 試験（PSO1003，PSO1006 及び PSO1009 試験）の要約を示す。

第 3 相試験では，200 mg フィルムコーティング即放錠（以下，IR 錠）を用いた。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。

2.7.1.1.1　製剤開発

製剤の組成及び特性を含む製剤開発の概要を 3.2.P.2.2.1 に示す。

PN-235-01 試験で用いた最初の製剤は，原薬としてイコトロキンラ[redacted]を用いた 0.33～33 mg/mL の濃度範囲の経口液剤である。PN-235-01 試験以降の臨床試験に用いた製剤の開発には，原薬としてイコトロキンラ塩酸塩を選択した。IR 錠として 2 含量［25 mg（[redacted]）及び 100 mg（[redacted]）］を開発し，相対的バイオアベイラビリティ試験（PSO1003 試験）において，100 mg IR 錠（[redacted]）とイコトロキンラ[redacted] 3.33 mg/mL 濃度の経口液剤（[redacted]）を空腹時に経口投与したときの PK を比較した。第 2b 相試験［用量設定試験（PSO2001 試験）並びに長期安全性及び有効性評価試験（PSO2002 試験）］では 25 mg（[redacted]）及び 100 mg（[redacted]）IR 錠を用いた。

第 2b 相試験の結果に基づき，1 日用量として 200 mg を選択し，患者の服薬負担を軽減するために，第 3 相試験用製剤として 200 mg IR 錠（[redacted]）を開発した。第 3 相試験の投与開始前に相対的バイオアベイラビリティ試験（PSO1006 試験）を実施し，200 mg IR 錠（[redacted]）と 100 mg IR 錠（[redacted]）を 200 mg の用量で空腹時に経口投与したときの PK を比較した。

200 mg IR 錠のイコトロキンラ塩酸塩溶出試験法に関する報告書を 3.2.P.2.2.3 に示す。

2.7.1.1.2　生物薬剤学試験

2.7.1.1.2.1　試験概要及び設定根拠

生物薬剤学試験の概要を表 2.7.1-付録-1 に示す。詳細は 2.7.1.2，全臨床試験の一覧表，個々の試験のまとめ【2.7.6】及び治験総括報告書（5.3）に示す。

PN-235-01 試験では，経口液剤を用いてイコトロキンラの安全性，忍容性，PK 及び PD を評価した。その後，第 2b 相試験用に IR 錠を開発した。2 つの製剤の PK を関連づけるため，第 2b 相試験用 100 mg IR 錠と経口液剤を比較する相対的バイオアベイラビリティ試験（PSO1003 試験）

を実施した。第 3 相試験用製剤として 200 mg IR 錠を開発し，相対的バイオアベイラビリティ試験（PSO1006 試験）を実施し，第 3 相試験用 200 mg IR 錠と第 2b 相試験用 100 mg IR 錠を比較した。

第 2b 相試験用 100 mg IR 錠及び第 3 相試験用 200 mg IR 錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を PSO1003 及び PSO1006 試験で検討した。以降の試験における投与の推奨事項に関する情報を得るため，食事の種類及びタイミングを含む食事の影響を PSO1003 試験で検討した。さらに，PSO1009 試験において，第 3 相試験用 200 mg IR 錠を種々の飲料で投与したときのバイオアベイラビリティに対する影響を検討した。

2.7.1.1.2.2　試験方法

PSO1003（100 mg），PSO1006（200 mg）及び PSO1009（200 mg）試験で選択したイコトロキンラの投与量は有効性が期待できると想定された 50～400 mg の範囲である。PSO1003 試験で用いた 100 mg IR 錠は，尋常性乾癬患者を対象とした第 2b 相試験で用いた最大 1 回用量である。PSO1006 及び PSO1009 試験で用いた 200 mg IR 錠は，第 3 相試験で用いた製剤であった。市販予定製剤と第 3 相試験で用いた 200 mg IR 錠の違いは，刻印のみである（2.7.1.3.1.1(2)）。第 3 相試験用製剤を用いて食事の影響を検討した。

2.7.1.1.3　生体試料分析法

2.7.1.1.3.1　概要

イコトロキンラの血漿中濃度を定量するための分析法バリデーションは，実施した時点で有効な規制ガイダンスに準拠した。これらのガイドライン及び手順は，各生体試料分析施設の標準操作手順書に反映された。バリデートされた分析法の概要及び各臨床試験で用いた分析法を表 2.7.1-付録-2 に示す。各分析法のバリデーションパラメータの概要を，各臨床試験で適用した分析法の性能とともに表 2.7.1-付録-3 に示す。尿，糞及び結腸組織ホモジネート中のイコトロキンラの定量法は適格性を確認した（5.3.1.4/VAL447 及び 5.3.1.4/VAL446）。

イコトロキンラに対する抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）を検出する免疫測定法を開発し，バリデートした。

血清バイオマーカーを測定する免疫測定法の適格性を確認し，IL-17A，IL-17F，IL-22，IL-19 及び BD-2 濃度の測定に用いた。

2.7.1.1.3.2　イコトロキンラ濃度

(1) 血漿中濃度測定

ヒト（EDTA 添加）血漿中イコトロキンラ濃度を定量するための LC-MS/MS 法は，[redacted]（オーストラリア，[redacted]），[redacted]（中国，[redacted]）及び[redacted]（オランダ，[redacted]）により開発され，バリデートされた。

開発当初，[redacted]により分析法が開発され（ A*　分析法），バリデートされた（5.3.1.4/VAL442，表 2.7.1-付録-3-1）。分析には安定同位体標識内部標準を使用し，試料調製にはタンパク質沈殿とその後の SPE を用いた。得られた抽出液を LC-MS/MS 法で分析した。

2023 年，中国での生体試料分析をサポートするため，上述の A* 分析法は[redacted]に移管された（5.3.1.4/BA13692，表 2.7.1-付録-3-3）。移管時，処理能力を高めるためにクロマトグラフィー条件を若干変更した（ B* 分析法）。品質管理試料を用いて A* 分析法と B* 分析法がクロスバリデートされた（5.3.1.4/BA13692，表 2.7.1-付録-3-4）。

2023 年，Janssen Research & Development にイコトロキンラの開発スポンサーシップが譲渡された後， A* 分析法は[redacted]に移管され，分析法がバリデートされた（5.3.1.4/BA13914，表 2.7.1-付録-3-2）。移管時，スループットを向上させるために試料調製，装置及びクロマトグラフィー条件が変更された（ C* 分析法）。 C* ， A* 及び B* 分析法は，品質管理試料及び選択した臨床試験試料を用いてクロスバリデートされた（ A* - C* ：5.3.1.4/BA13914，表 2.7.1-付録-3-5， B* - C* ：5.3.1.4/BA13692 及び 5.3.1.4/SH-J01-R5448，表 2.7.1-付録-3-6）。

2024 年， C* 分析法を改良し，クロマトグラフィーによる分離を改善した（改良 C* 分析法）。パーシャルバリデーションを実施し，品質管理試料及び選択した臨床試験試料を用いてオリジナルの C* 分析法と改良 C* 分析法がクロスバリデートされた（パーシャルバリデーション：5.3.1.4/BA14082，表 2.7.1-付録-3-2，クロスバリデーション：5.3.1.4/BA14082，表 2.7.1-付録-3-7）。

2025 年，改良 C* 分析法を[redacted]に移管し（改良 B* 分析法），パーシャルバリデーションを実施した（5.3.1.4/BA14083，表 2.7.1-付録-3-3）。品質管理試料及び選択した臨床試験試料を用いて，オリジナルの B* 分析法と改良 B* 分析法，改良 C* 分析法と改良 B* 分析法がクロスバリデートされた（5.3.1.4/SH-J01-R5448，表 2.7.1-付録-3-8）。

(2) 他の生体試料中濃度分析法

[redacted]において，尿，糞及び結腸組織ホモジネート中のイコトロキンラの測定に適格性が確認された LC-MS/MS 法を用いた（尿：5.3.1.4/VAL446，糞：5.3.1.4/VAL447）。

2.7.1.1.3.3 免疫原性

(1) 抗薬物抗体（ADA）

1) ECLIA 法（Janssen Research & Development）

Janssen Research & Development（米国，Spring House, PA）が，ヒト血清中の抗イコトロキンラ抗体のスクリーニング，抗体価測定及び特異性確認を目的として，MSD プラットフォームを用いた ECLIA 法を開発し，バリデートした（5.3.1.4/CP2021V054，表 2.7.1-付録-4-1）。PN-235-01，PSO1002，PSO2001 及び PSO2002 試験で本分析法を用いた。

2) ECLIA 法（[redacted]）

第 3 相試験をサポートするため，Janssen Research & Development 開発の ADA 分析法を[redacted]（米国，[redacted]）に移管し，バリデートした（5.3.1.4/2329-16028，表 2.7.1-付録-4-3）。移管時，分析法の手順変更はなかった。PSO3001，PSO3002，PSO3003，PSO3004 及び PSO3005 試験で本分析法を用いた。

3) ECLIA 法（[redacted]）

第 3 相試験 PSO3001 試験の中国で得られた検体の測定をサポートするため，Janssen Research & Development 開発の ADA 分析法を [redacted] に移管し，バリデートした（5.3.1.4/SH-J01-R5061，表 2.7.1-付録-4-4）。移管時，分析法の手順変更はなかった。

4) ADA 測定方法のクロスバリデーション

3 測定施設間でクロスバリデーションを実施した（5.3.1.4/CP2021V-054，表 2.7.1-付録-4-2）。Janssen Research & Development が様々な濃度の陽性サンプル及び薬物を含む 10 サンプルを調製した。Janssen Research & Development と [redacted] で分析した結果，100%（10 検体中 10 検体）一致し判定基準を満たした。同一のサンプルセットを用いたクロスバリデーションを [redacted] でのバリデーション試験のなかで実施した結果，100%（10 検体中 10 検体）一致し判定基準を満たした。

(2) 中和抗体（NAb）

イコトロキンラに対する ADA 陽性が確認された検体については，バリデートされた NAb 分析法を用いて中和活性をさらに検討した。

1) Noncell-based ECLIA 法（Janssen Research & Development）

Janssen Research & Development が NAb の検出及び特性解析のための競合的リガンド結合アッセイ法を開発し，バリデートした（5.3.1.4/CP2023V-002，表 2.7.1-付録-5-1）。

2) Noncell-based ECLIA 法（[redacted]）

第 3 相試験をサポートするため，Janssen Research & Development 開発の NAb 分析法を [redacted] に移管し，バリデートした（5.3.1.4/2329-16070，表 2.7.1-付録-5-3）。移管時，分析法の手順変更はなかった。PSO3001，PSO3002，PSO3003，PSO3004 及び PSO3005 試験で本分析法を用いた。

3) Noncell-based ECLIA 法（[redacted]）

第 3 相試験 PSO3001 試験の中国で得られた検体の測定をサポートするため，Janssen Research & Development 開発の NAb 分析法を [redacted] に移管し，バリデートした（5.3.1.4/SH-J01-R5122，表 2.7.1-付録-5-4）。移管時，分析法の手順変更はなかった。

2.7.1.1.3.4　　バイオマーカー

血清中バイオマーカーは以下のイムノアッセイ法を用いて測定した。それぞれの分析法に関する適格性確認報告書を 5.3.4.2 に示す。

- IL-17A：[redacted]
- IL-17F：[redacted]
- IL-22：[redacted]
- IL-19：[redacted]
- BD-2：[redacted]

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

イコトロキンラの製剤間のバイオアベイラビリティを比較検討するため，生物薬剤学試験（PSO1003，PSO1006 及び PSO1009 試験）を実施した。各試験の概要を本項及び表 2.7.1-付録-1 に示す。

2.7.1.2.1 PSO1003 試験【2.7.6.1】

健康被験者を対象にイコトロキンラの経口液剤に対する IR 錠の相対的経口バイオアベイラビリティ及び IR 錠に対する食事の影響を評価する，単回投与，非盲検，ランダム化，クロスオーバー，複数パート，多施設共同試験

本試験は 4 パート（パート 1～4）で実施した。本項にはパート 1（相対的バイオアベイラビリティ）及びパート 4（食事の影響）を記載する。

目的

パート 1

主目的

- 健康被験者にイコトロキンラを IR 錠として空腹時投与したときのバイオアベイラビリティを経口液剤と比較して評価する。

副次目的

- 健康被験者にイコトロキンラを IR 錠として空腹時及び食後に投与したときの PK プロファイルに対する食事の影響を検討する。
- 健康被験者にイコトロキンラを IR 錠として空腹時及び食後に，経口液剤として空腹時に，単回経口投与したときの PK プロファイルを明らかにする。

パート 4（コホート 5 及び 6）

主目的

- 健康被験者を対象にイコトロキンラ 100 mg IR 錠のバイオアベイラビリティ及び PK に対する食事の種類，食事のタイミング及び追加の水摂取の影響を評価する。

試験デザイン

パート 1

健康被験者を対象として，イコトロキンラの経口液剤に対する IR 錠の相対的経口バイオアベイラビリティの評価，イコトロキンラ IR 錠の PK に対する食事の影響の評価，及びイコトロキンラを単回経口投与した際の安全性及び忍容性の評価を目的とした，ランダム化，非盲検，3 期クロスオーバー，単回投与，単一施設，第 1 相試験であった。連続する 3 つの投与期に，イコトロキンラ 100 mg IR 錠を空腹時及び食後（高脂肪食）に単回経口投与し，イコトロキンラ経口液剤 100 mg を空腹時に単回経口投与した。

12 例以上がパート 1 を完了するように，パート 1 に最大 18 例の健康成人（男性又は妊娠の可能性がない女性）を組み入れることを目標とした。各投与期の Day 1 に，全ての被験者に以下のいずれかを投与した。

・100 mg IR 錠 1 錠，経口投与，空腹時投与
・100 mg IR 錠 1 錠，経口投与，食後投与
・経口液剤 100 mg（3.3 mg/mL，30 mL），経口投与，空腹時投与

各被験者の治験薬投与間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。投与期の Day 1，すなわち治験薬投与日をウォッシュアウト期間の初日とした。各投与期の Day 1 の治験薬投与後 48 時間にわたり，イコトロキンラの完全な PK プロファイルを検討した。

パート 4

2 つの独立したコホートで構成された（コホート 5 及び 6）。いずれのコホートも健康成人を対象としたランダム化，非盲検，4 期クロスオーバー，単回投与，単施設，第 1 相試験であった。コホート 5 及びコホート 6 ともに，イコトロキンラ 100 mg IR 錠のバイオアベイラビリティ並びに PK に対する食事の種類（高脂肪食及び低脂肪食），食事のタイミング及び追加の水摂取の影響を評価した。

パート 4 の各コホートで 12 例以上が完了するように，最大 32 例の健康成人（男性又は妊娠の可能性のない女性）を 2 つのコホートにそれぞれ最大 16 例組み入れることを目標とした。各投与期の Day 1 に，全ての被験者に以下のいずれかを投与した。

コホート 5（最大 16 例）

・投与 JA：100 mg IR 錠を水 240 mL とともに高脂肪食後に単回経口投与
・投与 JB：100 mg IR 錠を水 240 mL とともに低脂肪食後に単回経口投与
・投与 JC：100 mg IR 錠を水 240 mL とともに高脂肪食の 30 分前に単回経口投与
・投与 JD：100 mg IR 錠を水 240 mL とともに空腹時に単回経口投与

コホート 6（最大 16 例）

・投与 JE：100 mg IR 錠を水 240 mL とともに高脂肪食の 2 時間後に単回経口投与
・投与 JF：100 mg IR 錠を水 240 mL とともに高脂肪食の 1 時間後に単回経口投与
・投与 JG：100 mg IR 錠を水 480 mL とともに空腹時に単回経口投与
・投与 JH：100 mg IR 錠を水 240 mL とともに空腹時に単回経口投与

各被験者の治験薬投与間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。各投与期の Day 1，すなわち治験薬投与日をウォッシュアウト期間の初日とした。各投与期の Day 1 の治験薬投与後 48 時間にわたり，イコトロキンラの完全な PK プロファイルを検討した。

結果

パート 1

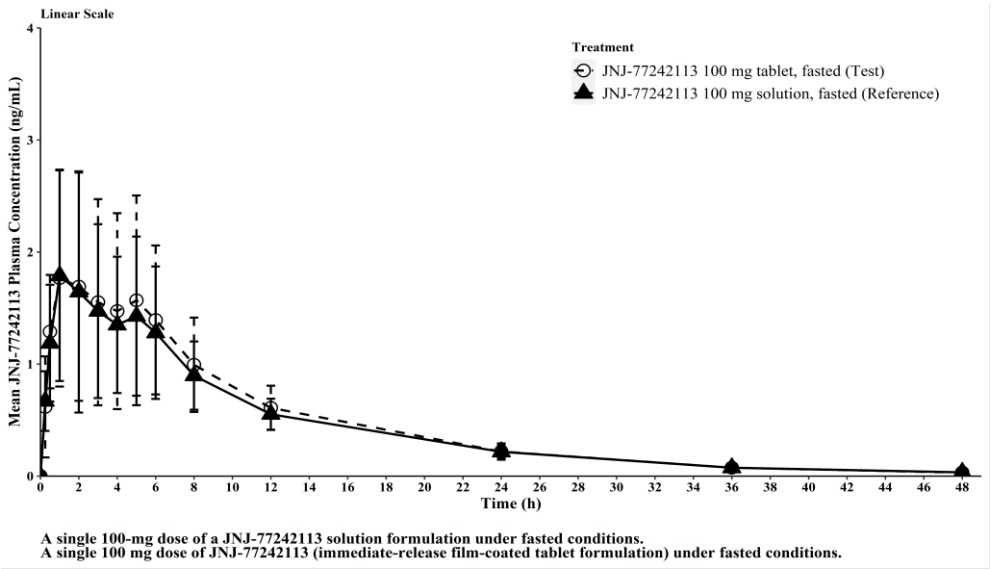
相対的バイオアベイラビリティ（IR 錠と経口液剤の比較）

各投与群における血漿中イコトロキンラの濃度推移を図 2.7.1-1 及び PK パラメータを表 2.7.1-1 に示す。100 mg IR 錠（試験製剤）を空腹時に経口投与したときの平均血漿中イコトロキンラ濃度推移は，経口液剤 100 mg（標準製剤）を空腹時に経口投与したときと同様であった。イコトロキンラは経口投与後，速やかに吸収され，血漿中イコトロキンラ濃度は最高値に達した後，単

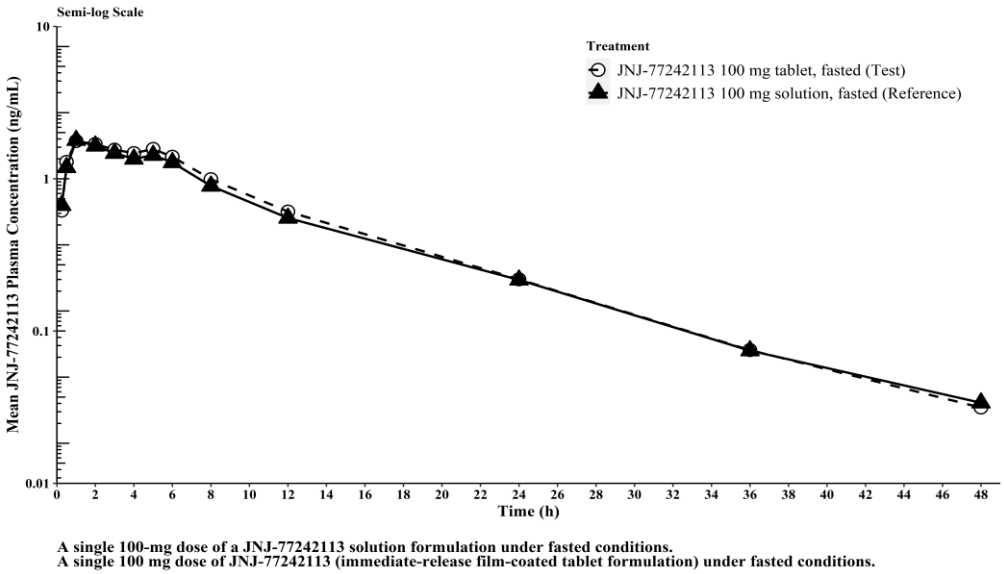
一指数関数的に低下した。IR 錠及び経口液剤の t_{max} はそれぞれ投与後 2.51 時間及び 1.01 時間（中央値）であった。

IR 錠及び経口液剤の血漿中イコトロキンラの PK パラメータの幾何平均値は同程度であった。AUC_{last} の GMR の 90% CI は生物学的同等性の範囲（80～125%）内であったが，C_{max} 及び AUC_{∞} の GMR の 90% CI は生物学的同等性の範囲（80～125%）の上限をわずかに上回った（表 2.7.1-2）。

A) **Linear Scale**



B) **Semi-logarithmic Scale**



IR=immediate release; JNJ-77242113=icotrokinra; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Fig5

図 2.7.1-1 100 mg IR 錠及び経口液剤 100 mg を空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値(SD)，PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 1）

表 2.7.1-1 100 mg IR 錠及び経口液剤 100 mg を空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータ（PK 解析対象集団，PO1003 試験パート 1）

PK Parameters of Icotrokinra (mean [SD], t_{max} and t_{lag}: median [range])	**100 mg IR tablet, fasted (Test)**	**100 mg oral solution, fasted (Reference)**
n	14	14
C_{max} (ng/mL)	2.10 (0.942)	2.04 (1.06)
t_{max} (h)	2.51 (0.25-5.00)	1.01 (0.25-5.02)
t_{lag} (h)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
AUC_{24h} (ng·h/mL)	19.5 (7.67)	18.2 (6.55)
AUC_{last} (ng·h/mL)	21.9 (8.28)	20.5 (6.77)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	22.3 (8.34)	21.0 (6.72)
λ_z (1/h)	0.080 (0.008)	0.081 (0.014)
$t_{1/2}$ (h)	8.7 (0.9)	8.9 (1.9)

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{24h}=area under the plasma analyte concentration vs time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; BQL=below quantifiable limit; C_{max}=maximum observed plasma concentration; IR=immediate release; λz=terminal rate constant; n=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviations; $t_{1/2}$=apparent elimination half-life; t_{lag}=time period between the time of dosing and the time of the first measurable (non-BQL) concentration; t_{max}=actual sampling time to reach the maximum observed plasma analyte concentration.

Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab19

表 2.7.1-2 100 mg IR 錠及び経口液剤 100 mg を空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータの統計解析（PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 1）

	N		**Geometric Means**				
PK Parameter	**100 mg IR tablet (Test)**	**100 mg oral solution (Reference)**	**100 mg IR tablet (Test)**	**100 mg oral solution (Reference)**	**GMR (%)**	**90% CI (%)**	**Intra-participant CV (%)**
C_{max} (ng/mL)	14	14	1.95	1.83	106.39	83.95-134.83	37.8
AUC_{last} (ng·h/mL)	14	14	21.0	19.9	105.59	90.57-123.10	24.0
AUC_{∞} (ng·h/mL)	13	13	21.8	19.9	109.68	94.40-127.43	22.5

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; GMR=geometric mean ratio; IR=immediate release; MSE=mean squared error; PK=pharmacokinetic(s).

Note: Log transformed PK parameters were analyzed by mixed model analysis of variance with treatment, sequence, and period as fixed effects, and participant in sequence as a random effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.

Participants who completed all treatment periods and for which an evaluable PK parameter could be obtained in all treatment periods are included in the analysis.

N: number of participants who completed the study and for which an evaluable PK parameter could be obtained.

Intra Participant CV(%)=100*(sqrt(exp(MSE)-1).

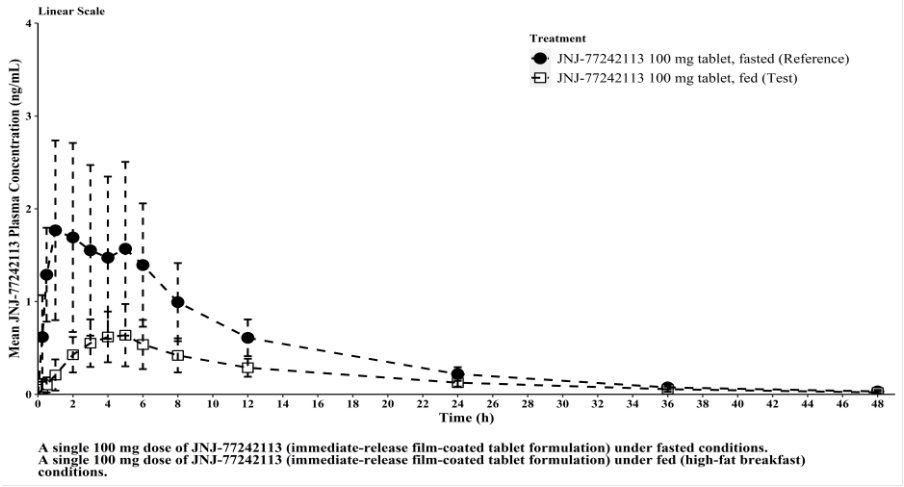
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab21

IR 錠に対する食事の影響

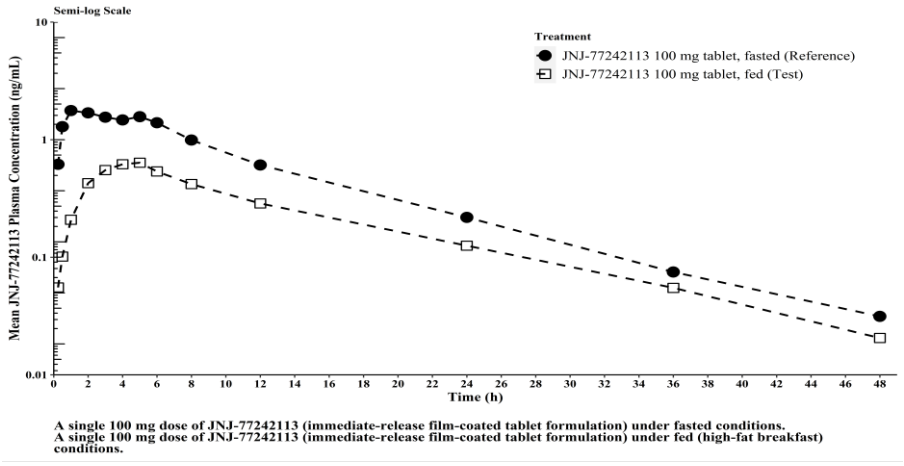
各投与群における血漿中イコトロキンラの濃度推移を図 2.7.1-2 及び PK パラメータを表 2.7.1-3 に示す。100 mg IR 錠を食後（高脂肪食）に経口投与したときの平均血漿中イコトロキンラ濃度は，空腹時投与と比較して低値であった。空腹時投与では速やかに吸収されたが，食後（高脂肪食）投与では吸収が遅延し，それぞれの t_{max} は 2.51 時間及び 4.00 時間（中央値）であった。血漿中イコトロキンラ濃度は最高値に達した後，単一指数関数的に低下した。

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}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ約 66%，58%及び 57%低下した（表 2.7.1-4）。

A) Linear Scale



B) Semi-logarithmic Scale



IR=immediate release; JNJ-77242113=icotrokinra; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Fig6

図 2.7.1-2 100 mg IR 錠を食後（高脂肪食）又は空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値(SD)，PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 1）

表 2.7.1-3 100 mg IR 錠を食後（高脂肪食）又は空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータ（PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 1）

PK Parameters of Icotrokinra (mean [SD], t_{max} and t_{lag}: median [range])	**100 mg IR tablet fed (Test)**	**100 mg IR tablet fasted (Reference)**
N	14	14
C_{max} (ng/mL)	0.713 (0.330)	2.10 (0.942)
t_{max} (h)	4.00 (2.00-6.00)	2.51 (0.25-5.00)
t_{lag} (h)	0.00 (0.00-0.50)	0.00 (0.00-0.00)
AUC_{24h} (ng·h/mL)	7.55 (2.52)	19.5 (7.67)
AUC_{last} (ng·h/mL)	8.98 (2.85)	21.9 (8.28)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	9.64 (2.87)	22.3 (8.34)
λ_z (1/h)	0.065 (0.017)	0.080 (0.008)
$t_{1/2}$ (h)	11.3 (3.0)	8.7 (0.9)

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{24h}=area under the plasma analyte concentration vs time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; BQL=below quantifiable limit; C_{max}=maximum observed plasma concentration; IR=immediate release; n=number of participants; λz=terminal rate constant; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviations; $t_{1/2}$=apparent elimination half-life; t_{lag}=time period between the time of dosing and the time of the first measurable (nonBQL) concentration; t_{max}=actual sampling time to reach the maximum observed plasma analyte concentration.

Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab20

表 2.7.1-4 100 mg IR 錠を食後（高脂肪食）又は空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータの統計解析（PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 1）

	N		**Geometric Means**				
PK Parameter	**IR tablet fasted (Reference)**	**IR tablet fed (Test)**	**IR tablet fasted (Reference)**	**IR tablet fed (Test)**	**Ratio of Geometric Means (%)**	**90% CI (%)**	**Intra-participant CV (%)**
C_{max} (ng/mL)	14	14	1.95	0.652	33.51	26.44-42.47	37.8
AUC_{last} (ng·h/mL)	14	14	21.0	8.75	41.62	35.70-48.52	24.0
AUC_{∞} (ng·h/mL)	13	13	21.8	9.42	43.29	37.26-50.29	22.5

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; IR=immediate release; MSE=mean squared error; PK=pharmacokinetic(s).

Note: Log transformed PK parameters were analyzed by mixed model analysis of variance with treatment, sequence, and period as fixed effects, and participant in sequence as a random effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.

Participants who completed all treatment periods and for which an evaluable PK parameter could be obtained in all treatment periods are included in the analysis.

N: number of participants who completed the study and for which an evaluable PK parameter could be obtained.

Intra Participant CV(%)=100*(sqrt(exp(MSE)-1).

Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab22

パート 4

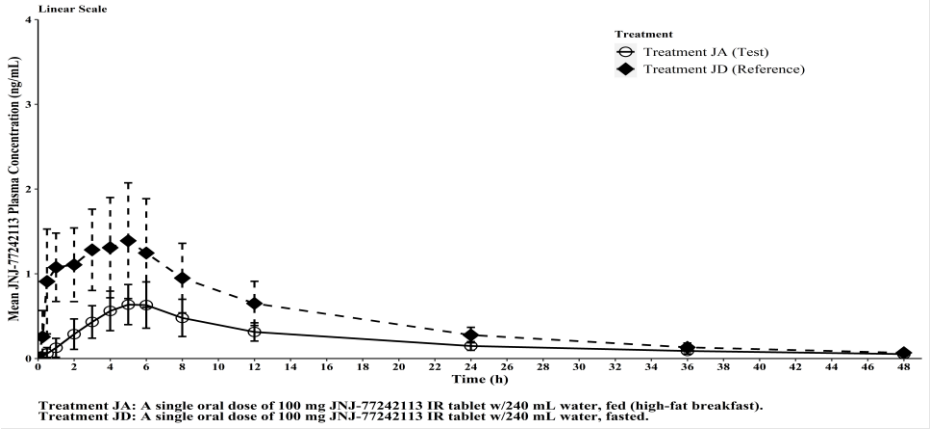
食事の種類の影響

コホート 5：高脂肪食後投与（JA）と空腹時投与（JD）の比較

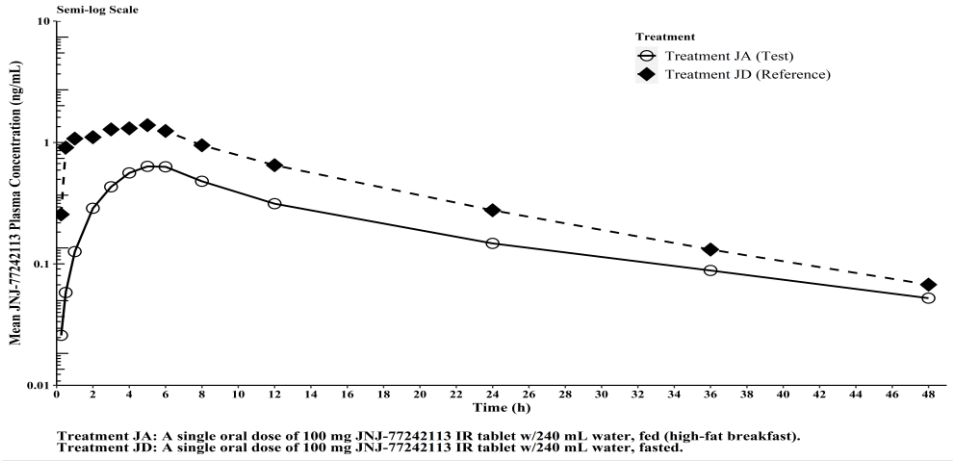
各投与群における血漿中イコトロキンラの濃度推移を図 2.7.1-3 及び PK パラメータを表 2.7.1-5 に示す。100 mg IR 錠を高脂肪食後に経口投与したときの平均血漿中イコトロキンラ濃度は，空腹時投与と比較して低値であった。空腹時投与では速やかに吸収されたが，高脂肪食後投与では吸収が遅延し，それぞれの t_{max} は 1.00 時間及び 5.00 時間（中央値）であった。血漿中イコトロキンラ濃度は最高値に達した後，単一指数関数的に低下した。

高脂肪食後投与したとき，空腹時投与と比較して，血漿中イコトロキンラの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ約 59%，52%及び 46%低下した（表 2.7.1-6）。

A) Linear Scale



B) Semi-logarithmic Scale



IR=immediate release; JNJ-77242113=icotrokinra; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; w/=with
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Fig22

図 2.7.1-3 100 mg IR 錠を食後（高脂肪食）又は空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値(SD)，PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

表 2.7.1-5 100 mg IR 錠を食後（高脂肪食）又は空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータ（PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

PK Parameters of Icotrokinra (mean [SD], t_{max} and t_{lag}: median [range])	Treatment JA (Test)	Treatment JD (Reference)
n	13	13
C_{max} (ng/mL)	0.698 (0.255)	1.73 (0.607)
t_{max} (h)	5.00 (2.00-6.00)	1.00 (0.50-6.00)
t_{lag} (h)	0.00 (0.00-0.50)	0.00 (0.00-0.00)
AUC_{24h} (ng·h/mL)	7.81 (2.48)	17.9 (6.48)
AUC_{last} (ng·h/mL)	10.0 (3.10)	21.5 (7.25)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	11.3 (3.45)[a]	22.7 (7.25)
λ_z (1/h)	0.052 (0.010)[a]	0.061 (0.017)
$t_{1/2}$ (h)	13.9 (2.7)[a]	12.0 (2.9)

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{24h}=area under the plasma analyte concentration vs time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; BQL=below quantifiable limit; C_{max}=maximum observed plasma concentration; IR=immediate release; λz=terminal rate constant; n=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviations; $t_{1/2}$=apparent elimination half-life; t_{lag}=time period between the time of dosing and the time of the first measurable (non-BQL) concentration; t_{max}=actual sampling time to reach the maximum observed plasma analyte concentration.

[a] n=10

Note: Treatment JA (Test): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, under fed (high-fat breakfast) conditions.

Note: Treatment JD (Reference): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered under fasted conditions.

Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab44

表 2.7.1-6 100 mg IR 錠を食後（高脂肪食）又は空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータの統計解析（PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

	N		Geometric Means				
PK Parameter	Treatment JD (Reference)	Treatment JA (Test)	Treatment JD (Reference)	Treatment JA (Test)	Ratio of Geometric Means (%)	90% CI (%)	Intra-participant CV (%)
C_{max} (ng/mL)	13	13	1.62	0.663	40.98	32.99-50.91	33.5
AUC_{last} (ng·h/mL)	13	13	20.2	9.65	47.77	41.45-55.05	21.6
AUC_{∞} (ng·h/mL)	10	10	19.9	10.7	53.68	45.67-63.08	20.5

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; IR=immediate release; MSE=mean squared error; PK=pharmacokinetic(s).

Note: Log transformed PK parameters were analyzed by mixed model analysis of variance with treatment, sequence, and period as fixed effects, and participant in sequence as a random effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.

Participants who completed all treatment periods and for which an evaluable PK parameter could be obtained in all treatment periods are included in the analysis.

N: number of participants who completed the study and for which an evaluable PK parameter could be obtained.

Treatment JA (Test): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, under fed (high-fat breakfast) conditions.

Treatment JD (Reference): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered under fasted conditions.

Intra-participant CV(%)=100*(sqrt(exp(MSE)-1).

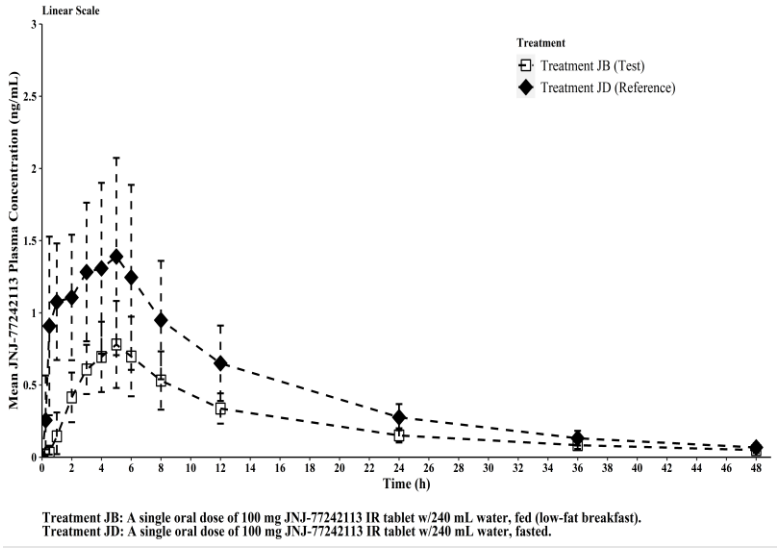
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab48

コホート 5：低脂肪食後投与（JB）と空腹時投与（JD）の比較

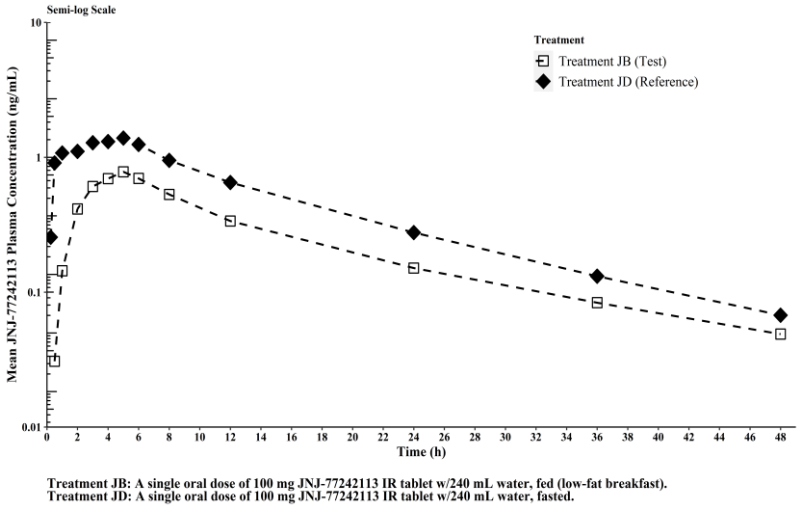
各投与群における血漿中イコトロキンラの濃度推移を図 2.7.1-4 及び PK パラメータを表 2.7.1-7 に示す。100 mg IR 錠を低脂肪食後に経口投与したときの平均血漿中イコトロキンラ濃度は，空腹時投与と比較して低値であった。空腹時投与では速やかに吸収されたが，低脂肪食後投与では吸収が遅延し，それぞれの t_{max} は 1.00 時間及び 4.00 時間（中央値）であった。血漿中イコトロキンラ濃度は最高値に達した後，単一指数関数的に低下した。

低脂肪食後投与したとき，空腹時投与と比較して，血漿中イコトロキンラの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ約 52%，47%及び 43%低下した（表 2.7.1-8）。

A) Linear Scale



B) Semi-logarithmic Scale



IR=immediate release; JNJ-77242113=icotrokinra; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; w/=with
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Fig23

図 2.7.1-4 100 mg IR 錠を食後（低脂肪食）又は空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値(SD)，PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

表 2.7.1-7 100 mg IR 錠を食後（低脂肪食）又は空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータ（PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

PK Parameters of Icotrokinra (mean [SD], t_{max} and t_{lag}: median [range])	Treatment JB (Test)	Treatment JD (Reference)
n	13	13
C_{max} (ng/mL)	0.833 (0.298)	1.73 (0.607)
t_{max} (h)	4.00 (2.00-6.00)	1.00 (0.50-6.00)
t_{lag} (h)	0.50 (0.25-1.00)	0.00 (0.00-0.00)
AUC_{24h} (ng·h/mL)	8.86 (2.38)	17.9 (6.48)
AUC_{last} (ng·h/mL)	11.0 (2.88)	21.5 (7.25)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	12.0 (3.27)[a]	22.7 (7.25)
λ_z (1/h)	0.055 (0.011)[a]	0.061 (0.017)
$t_{1/2}$ (h)	13.1 (2.7)[a]	12.0 (2.9)

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{24}=area under the plasma analyte concentration vs time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; BQL=below quantifiable limit; C_{max}=maximum observed plasma concentration; IR=immediate release; λz=terminal rate constant; n=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviations; $t_{1/2}$=apparent elimination half-life; t_{lag}=time period between the time of dosing and the time of the first measurable (non-BQL) concentration; t_{max}=actual sampling time to reach the maximum observed plasma analyte concentration.

[a] n=11

Treatment JB (Test): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, under Fed (low-fat breakfast) conditions.

Treatment JD (Reference): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered under fasted conditions.

Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab44

表 2.7.1-8 100 mg IR 錠を食後（低脂肪食）又は空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータの統計解析（PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

	N		Geometric Means				
PK Parameter	Treatment JD (Reference)	Treatment JB (Test)	Treatment JD (Reference)	Treatment JB (Test)	Ratio of Geometric Means (%)	90% CI (%)	Intra-participant CV (%)
C_{max} (ng/mL)	13	13	1.62	0.782	48.33	38.91-60.04	33.5
AUC_{last} (ng·h/mL)	13	13	20.2	10.6	52.66	45.69-60.69	21.6
AUC_{∞} (ng·h/mL)	10	10	19.9	11.4	57.26	48.81-67.18	20.5

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; IR=immediate release; MSE=mean squared error; PK=pharmacokinetic(s).

Note: Log transformed PK parameters were analyzed by mixed model analysis of variance with treatment, sequence, and period as fixed effects, and participant in sequence as a random effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.

Participants who completed all treatment periods and for which an evaluable PK parameter could be obtained in all treatment periods are included in the analysis.

N: number of participants who completed the study and for which an evaluable PK parameter could be obtained.

Treatment JB (Test): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, under Fed (low-fat breakfast) conditions.

Treatment JD (Reference): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered under fasted conditions.

Intra-participant CV(%)=100*(sqrt(exp(MSE)-1).

Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab49

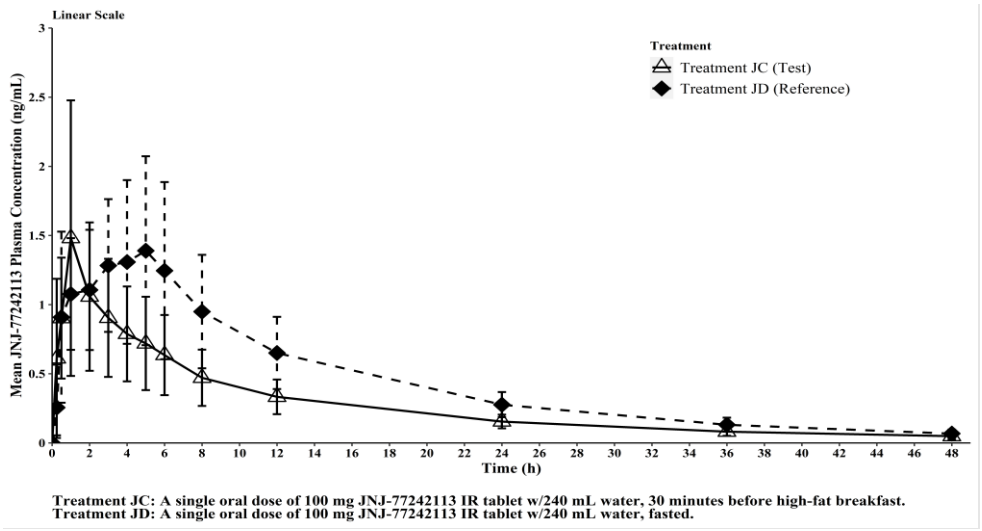
食事のタイミングの影響

コホート 5：高脂肪食の 30 分前に投与（JC）と空腹時投与（JD）の比較

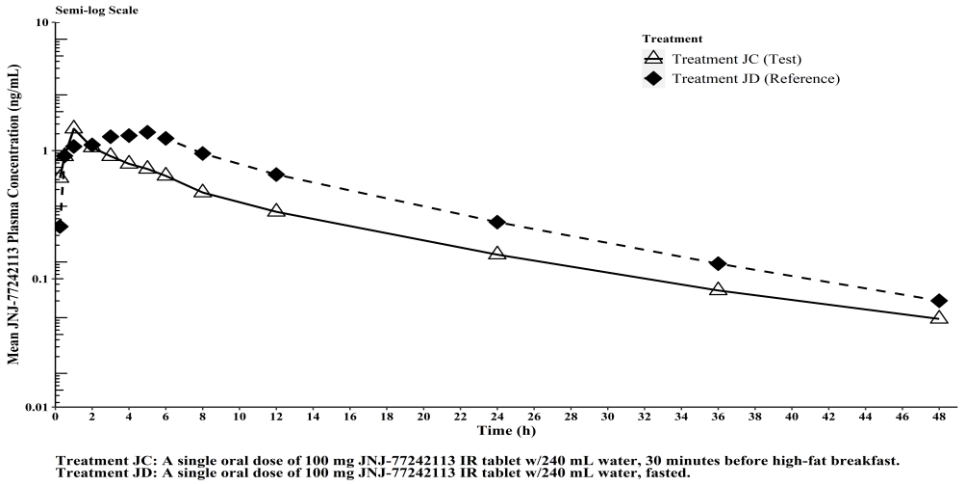
各投与群における血漿中イコトロキンラの濃度推移を図 2.7.1-5 及び PK パラメータを表 2.7.1-9 に示す。100 mg IR 錠を高脂肪食の 30 分前に経口投与したときの平均血漿中イコトロキンラ濃度は，空腹時投与と比較して低値であった。経口投与後，速やかに吸収され，両投与方法ともに t_{max} は 1.00 時間（中央値）であった。血漿中イコトロキンラ濃度は最高値に達した後，単一指数関数的に低下した。

高脂肪食の 30 分前に投与したとき，空腹時投与と比較して，血漿中イコトロキンラの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ約 19%，39%及び 37%低下した（表 2.7.1-10）。

A) Linear Scale



B) Semi-logarithmic Scale



IR=immediate release; JNJ-77242113=icotrokinra; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; w/=with
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Fig24

図 2.7.1-5 100 mg IR 錠を高脂肪食の 30 分前又は空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値(SD)，PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

表 2.7.1-9 100 mg IR 錠を高脂肪食の 30 分前又は空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータ（PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

PK Parameters of Icotrokinra (mean [SD], t_{max} and t_{lag}: median [range])	Treatment JC (Test)	Treatment JD (Reference)
n	13	13
C_{max} (ng/mL)	1.54 (0.986)	1.73 (0.607)
t_{max} (h)	1.00 (0.25-3.00)	1.00 (0.50-6.00)
t_{lag} (h)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
AUC_{24h} (ng·h/mL)	11.0 (4.65)	17.9 (6.48)
AUC_{last} (ng·h/mL)	13.2 (5.09)	21.5 (7.25)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	14.3 (5.08)	22.7 (7.25)
λ_z (1/h)	0.052 (0.014)	0.061 (0.017)
$t_{1/2}$ (h)	14.3 (3.5)	12.0 (2.9)

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{24}=area under the plasma analyte concentration vs time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; BQL=below quantifiable limit; C_{max}=maximum observed plasma concentration; IR=immediate release; λz=terminal rate constant; n=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviations; $t_{1/2}$=apparent elimination half-life; t_{lag}=time period between the time of dosing and the time of the first measurable (nonBQL) concentration; t_{max}=actual sampling time to reach the maximum observed plasma analyte concentration.

Treatment JC (Test): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered 30 minutes before high-fat breakfast conditions.

Treatment JD (Reference): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered under fasted conditions.

Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab45

表 2.7.1-10 100 mg IR 錠を高脂肪食の 30 分前又は空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータの統計解析（PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

	N		Geometric Means				
PK Parameter	Treatment JD (Reference)	Treatment JC (Test)	Treatment JD (Reference)	Treatment JC (Test)	Ratio of Geometric Means (%)	90% CI (%)	Intra-participant CV (%)
C_{max} (ng/mL)	13	13	1.62	1.32	81.46	65.58-101.20	33.5
AUC_{last} (ng·h/mL)	13	13	20.2	12.3	60.68	52.65-69.93	21.6
AUC_{∞} (ng·h/mL)	10	10	19.9	12.6	63.48	54.11-74.48	20.5

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; IR=immediate release; MSE=mean squared error; PK=pharmacokinetic(s).

Note: Log transformed PK parameters were analyzed by mixed model analysis of variance with treatment, sequence, and period as fixed effects, and participant in sequence as a random effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.

Participants who completed all treatment periods and for which an evaluable PK parameter could be obtained in all treatment periods are included in the analysis.

N: number of participants who completed the study and for which an evaluable PK parameter could be obtained.

Treatment JC (Test): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered 30 minutes before high-fat breakfast conditions.

Treatment JD (Reference): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered under fasted conditions.

Intra-participant CV(%)=100*(sqrt(exp(MSE)-1).

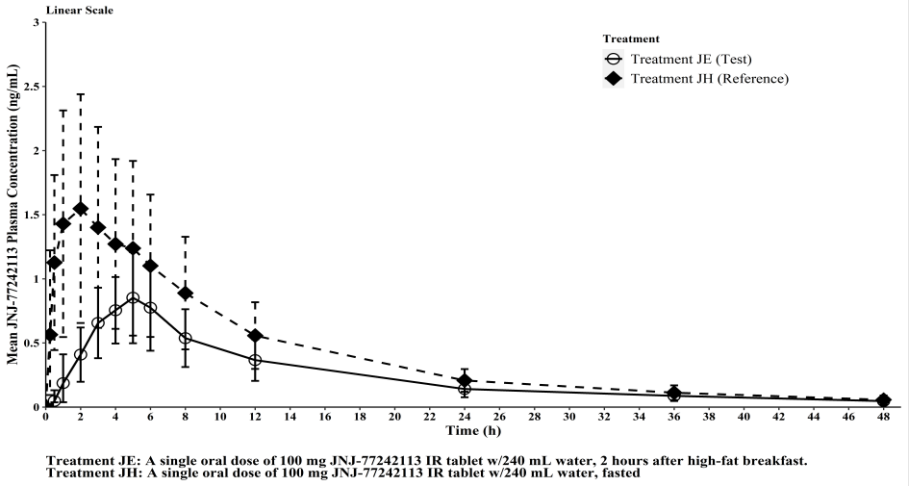
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab50

コホート 6：高脂肪食の 2 時間後に投与（JE）と空腹時投与（JH）の比較

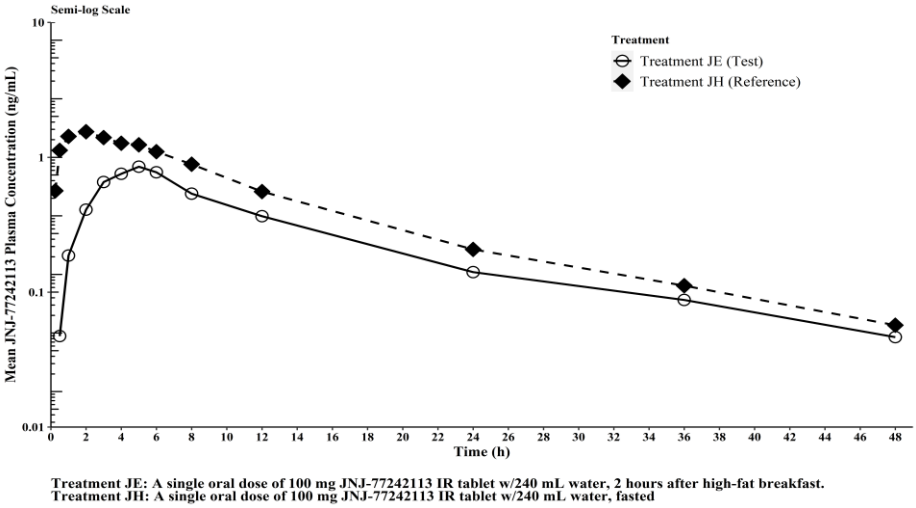
各投与群における血漿中イコトロキンラの濃度推移を図 2.7.1-6 及び PK パラメータを表 2.7.1-11 に示す。100 mg IR 錠を高脂肪食の 2 時間後に経口投与したときの平均血漿中イコトロキンラ濃度は，空腹時投与と比較して低値であった。空腹時投与では速やかに吸収されたが，高脂肪食投与では吸収が遅延し，それぞれの t_{max} は 1.00 時間及び 5.00 時間（中央値）であった。血漿中イコトロキンラ濃度は最高値に達した後，単一指数関数的に低下した。

高脂肪食の 2 時間後に投与したとき，空腹時投与と比較して，血漿中イコトロキンラの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ約 49%，41%及び 40%低下した（表 2.7.1-12）。

A) Linear Scale



B) Semi-logarithmic Scale



IR=immediate release; JNJ-77242113=icotrokinra; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; w/=with
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Fig25

図 2.7.1-6 100 mg IR 錠を高脂肪食の 2 時間後又は空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値(SD)，PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

表 2.7.1-11 100 mg IR 錠を高脂肪食の 2 時間後又は空腹時に単回投与したとき血漿中イコトロキンラの PK パラメータ（PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

PK Parameters of Icotrokinra (mean [SD], t_{max} and t_{lag}: median [range])	Treatment JE (Test)	Treatment JH (Reference)
N	14	14
C_{max} (ng/mL)	0.945 (0.297)	1.94 (0.884)
t_{max} (h)	5.00 (1.00-6.00)	1.00 (0.25-8.00)
t_{lag} (h)	0.50 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-0.25)
AUC_{24h} (ng·h/mL)	9.37 (3.01)	17.1 (7.47)
AUC_{last} (ng·h/mL)	11.5 (3.81)	20.0 (8.60)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	12.6 (4.46)[a]	21.1 (8.90)
λ_z (1/h)	0.057 (0.014)[a]	0.062 (0.016)
$t_{1/2}$ (h)	12.9 (3.1)[a]	12.0 (3.2)

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{24h}=area under the plasma analyte concentration vs time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; BQL=below quantifiable limit; C_{max}=maximum observed plasma concentration; IR=immediate release; λz=terminal rate constant; n=number of participants; SD=standard deviations; $t_{1/2}$=apparent elimination half-life; t_{lag}=time period between the time of dosing and the time of the first measurable (non-BQL) concentration; t_{max}=actual sampling time to reach the maximum observed plasma analyte concentration.

[a]n=12

Treatment JE (Test): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered 2 hours after a high-fat breakfast.

Treatment JH (Reference): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered under fasted conditions.

Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab46

表 2.7.1-12 100 mg IR 錠を高脂肪食の 2 時間後又は空腹時に単回投与したとき血漿中イコトロキンラの PK パラメータの統計解析（PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

	N		Geometric Means				
PK Parameter	Treatment JH (Reference)	Treatment JE (Test)	Treatment JH (Reference)	Treatment JE (Test)	Ratio of Geometric Means (%)	90% CI (%)	Intra-participant CV (%)
C_{max} (ng/mL)	14	14	1.79	0.904	50.65	41.79-61.38	30.8
AUC_{last} (ng·h/mL)	14	14	18.3	10.8	59.06	49.76-70.10	27.3
AUC_{∞} (ng·h/mL)	12	12	19.1	11.5	60.07	50.73-71.13	24.8

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; IR=immediate release; MSE=mean squared error; PK=pharmacokinetic(s).

Note: Log transformed PK parameters were analyzed by mixed model analysis of variance with treatment, sequence, and period as fixed effects, and participant in sequence as a random effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.

Participants who completed all treatment periods and for which an evaluable PK parameter could be obtained in all treatment periods are included in the analysis.

N: number of participants who completed the study and for which an evaluable PK parameter could be obtained.

Treatment JE (Test): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered 2 hours after a high-fat breakfast.

Treatment JH (Reference): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered under fasted conditions.

Intra-participant CV(%)=100*(sqrt(exp(MSE)-1).

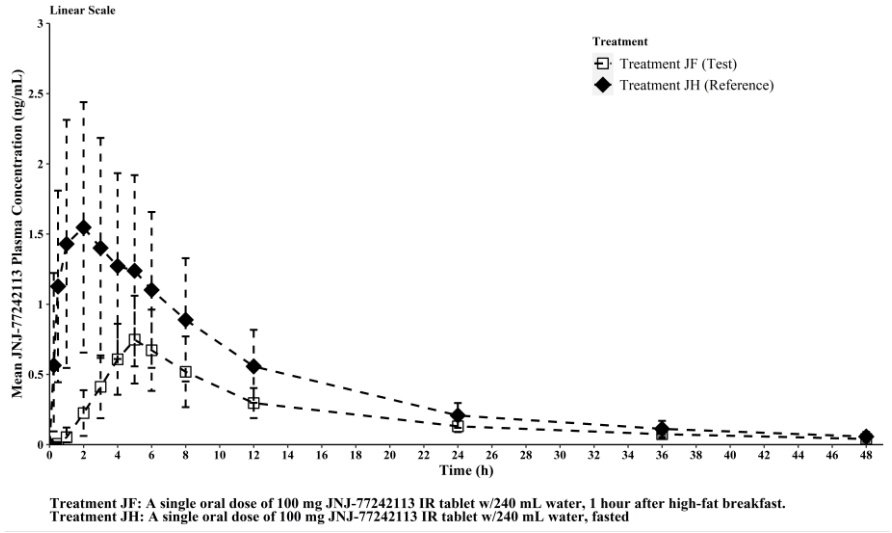
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab51

コホート 6：高脂肪食の 1 時間後に投与（JF）と空腹時投与（JH）の比較

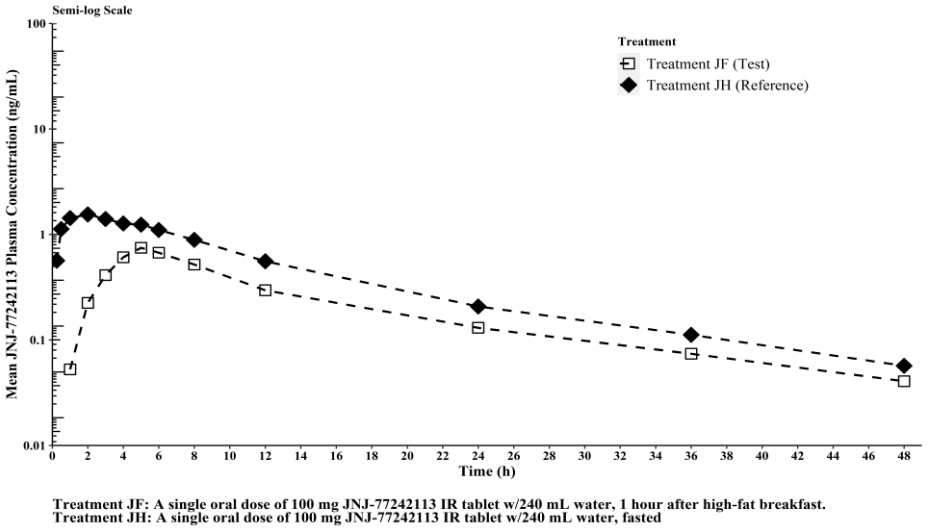
各投与群における血漿中イコトロキンラの濃度推移を図 2.7.1-7 及び PK パラメータを表 2.7.1-13 に示す。100 mg IR 錠を高脂肪食の 1 時間後に経口投与したときの平均血漿中イコトロキンラ濃度は，空腹時投与と比較して低値であった。空腹時投与では速やかに吸収されたが，高脂肪食投与では吸収が遅延し，それぞれの t_{max} は 1.00 時間及び 5.00 時間（中央値）であった。血漿中イコトロキンラ濃度は最高値に達した後，単一指数関数的に低下した。

高脂肪食の 1 時間後に投与したとき，空腹時投与と比較して，血漿中イコトロキンラの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ約 59%，50%及び 46%低下した（表 2.7.1-14）。

A) Linear Scale



B) Semi-logarithmic Scale



IR=immediate release; JNJ-77242113=icotrokinra; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; w/=with.
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Fig26

図 2.7.1-7 100 mg IR 錠を高脂肪食の 1 時間後又は空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値(SD)，PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

表 2.7.1-13 100 mg IR 錠を高脂肪食の 1 時間後又は空腹時に単回投与したときイコトロキンラの PK パラメータ（PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

PK Parameters of Icotrokinra (mean [SD], t_{max} and t_{lag}: median [range])	Treatment JF (Test)	Treatment JH (Reference)
n	15	14
C_{max} (ng/mL)	0.775 (0.304)	1.94 (0.884)
t_{max} (h)	5.00 (3.00-8.00)	1.00 (0.25-8.00)
t_{lag} (h)	0.50 (0.00-1.98)	0.00 (0.00-0.25)
AUC_{24h} (ng·h/mL)	7.74 (2.80)	17.1 (7.47)
AUC_{last} (ng·h/mL)	9.64 (3.40)	20.0 (8.60)
AUC_{∞} (ng·h /mL)	10.7 (3.65)	21.1 (8.90)
λ_z (1/h)	0.051 (0.015)	0.062 (0.016)
$t_{1/2}$ (h)	14.7 (4.2)	12.0 (3.2)

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{24}=area under the plasma analyte concentration vs time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; BQL=below quantifiable limit; C_{max}=maximum observed plasma concentration; IR=immediate release; λz=terminal rate constant; n=number of participants; SD=standard deviations; $t_{1/2}$=apparent elimination half-life; t_{lag}=time period between the time of dosing and the time of the first measurable (non-BQL) concentration; t_{max}=actual sampling time to reach the maximum observed plasma analyte concentration.

Treatment JF (Test): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered 1 hour after a high-fat breakfast.

Treatment JH (Reference): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered under fasted conditions.

Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab46

表 2.7.1-14 100 mg IR 錠を高脂肪食の 1 時間後又は空腹時に単回投与したときイコトロキンラの PK パラメータの統計解析（PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

	N		Geometric Means				
PK Parameter	Treatment JH (Reference)	Treatment JF (Test)	Treatment JH (Reference)	Treatment JF (Test)	Ratio of Geometric Means (%)	90% CI (%)	Intra-participant CV (%)
C_{max} (ng/mL)	14	14	1.79	0.735	41.16	33.92-49.93	30.8
AUC_{last} (ng·h/mL)	14	14	18.3	9.11	49.77	41.89-59.12	27.3
AUC_{∞} (ng·h /mL)	12	12	19.1	10.3	54.01	45.38-64.29	24.8

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; IR=immediate release; MSE=mean squared error; PK=pharmacokinetic(s).

Note: Log transformed PK parameters were analyzed by mixed model analysis of variance with treatment, sequence, and period as fixed effects, and participant in sequence as a random effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.

Participants who completed all treatment periods and for which an evaluable PK parameter could be obtained in all treatment periods are included in the analysis.

N: number of participants who completed the study and for which an evaluable PK parameter could be obtained.

Treatment JF (Test): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered 1 hour after a high-fat breakfast.

Treatment JH (Reference): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, under fasted conditions.

Intra-participant CV(%)=100*(sqrt(exp(MSE)-1).

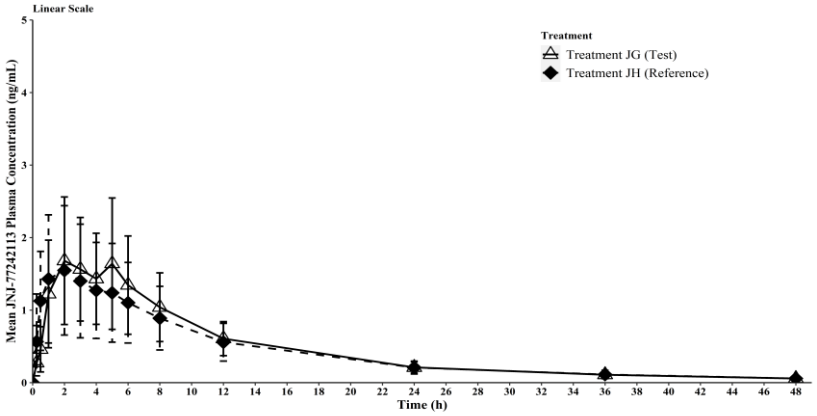
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab52

経口投与時の追加の水摂取の影響

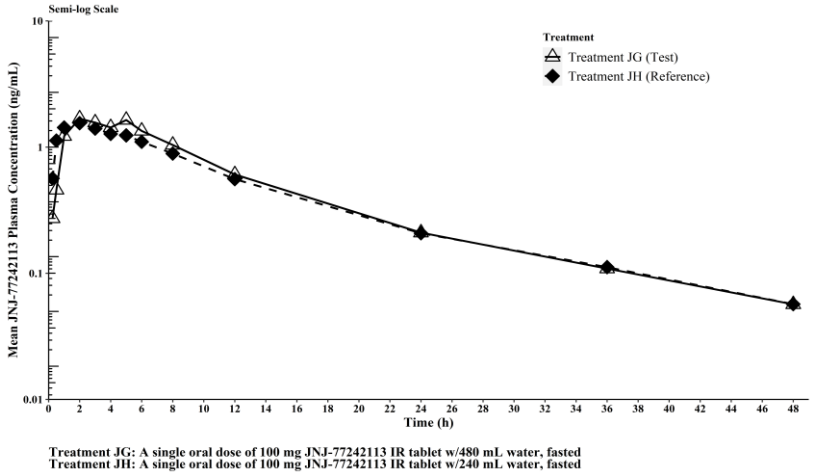
各投与群における血漿中イコトロキンラの濃度推移を図 2.7.1-8 及び PK パラメータを表 2.7.1-15 に示す。100 mg IR 錠を水 480 mL とともに空腹時投与（投与 JG）したときの平均血漿中イコトロキンラ濃度は，水 240 mL とともに空腹時投与（投与 JH）したときと同程度であった。経口投与後，速やかに吸収され，水 480 mL 及び水 240 mL とともに投与したとき，それぞれの t_{max} は 3.00 時間及び 1.00 時間（中央値）であった。血漿中イコトロキンラ濃度は最高値に達した後，単一指数関数的に低下した。

水 480 mL とともに空腹時投与したとき，水 240 mL とともに空腹時投与したときと比較して，血漿中イコトロキンラの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 15%，9%及び 14%高値であった（表 2.7.1-16）。C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の GMR の 90% CI の上限は 125%を上回ったが，下限は 100%を下回っており，GMR は 100%に近かった。

A) Linear Scale



B) Semi-logarithmic Scale



IR=immediate release; JNJ-77242113=icotrokinra; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; w/=with
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Fig27

図 2.7.1-8 100 mg IR 錠を 480 mL 又は 240 mL の水で単回投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値(SD)，PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

表 2.7.1-15 100 mg IR 錠を 480 mL 又は 240 mL の水で単回投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータ（PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

PK Parameters of Icotrokinra (mean [SD], t_{max} and t_{lag}: median [range])	Treatment JG (Test)	Treatment JH (Reference)
N	15	14
C_{max} (ng/mL)	2.24 (0.923)	1.94 (0.884)
t_{max} (h)	3.00 (0.25-8.00)	1.00 (0.25-8.00)
t_{lag} (h)	0.00 (0.00-0.25)	0.00 (0.00-0.25)
AUC_{24h} (ng·h /mL)	18.7 (7.24)	17.1 (7.47)
AUC_{last} (ng·h /mL)	21.6 (8.08)	20.0 (8.60)
AUC_{∞} (ng·h /mL)	22.5 (8.24)	21.1 (8.90)
λ_z (1/h)	0.064 (0.011)	0.062 (0.016)
$t_{1/2}$ (h)	11.1 (2.0)	12.0 (3.2)

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{24h}=area under the plasma analyte concentration vs time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; BQL=below quantifiable limit; C_{max}=maximum observed plasma concentration; IR=immediate release; λz=terminal rate constant; N=number of participants; SD=standard deviations; $t_{1/2}$=apparent elimination half-life; t_{lag}=time period between the time of dosing and the time of the first measurable (nonBQL) concentration; t_{max}=actual sampling time to reach the maximum observed plasma analyte concentration.

Treatment JG (Test): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 480 mL water, administered under fasted conditions.

Treatment JH (Reference): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered under fasted conditions.

Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab47

表 2.7.1-16 100 mg IR 錠を 480 mL 又は 240 mL の水で単回投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータの統計解析（PK 解析対象集団，PSO1003 試験パート 4）

	N		Geometric Means				
PK Parameter	Treatment JH (Reference)	Treatment JG (Test)	Treatment JH (Reference)	Treatment JG (Test)	Ratio of Geometric Means (%)	90% CI (%)	Intra-participant CV (%)
C_{max} (ng/mL)	14	14	1.79	2.05	114.88	94.69-139.36	30.8
AUC_{last} (ng·h /mL)	14	14	18.3	19.9	108.71	91.51-129.15	27.3
AUC_{∞} (ng·h /mL)	12	12	19.1	21.8	114.35	96.07-136.12	24.8

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; IR=immediate release; MSE=mean squared error; PK=pharmacokinetic(s).

Note: Log transformed PK parameters were analyzed by mixed model analysis of variance with treatment, sequence, and period as fixed effects, and participant in sequence as a random effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.

Note: Participants who completed all treatment periods and for which an evaluable PK parameter could be obtained in all treatment periods are included in the analysis.

N: number of participants who completed the study and for which an evaluable PK parameter could be obtained.

Treatment JG (Test): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 480 mL water, administered under fasted conditions.

Treatment JH (Reference): A single oral dose of 100 mg icotrokinra IR tablet with 240 mL water, administered under fasted conditions.

Intra-participant CV(%)=100*(sqrt(exp(MSE)-1).

Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab53

2.7.1.2.2 PSO1006 試験【2.7.6.2】

健康被験者を対象にイコトロキンラの第 2 相試験用 IR 錠に対する第 3 相試験用 IR 錠の相対的経口バイオアベイラビリティを評価する，及び第 3 相試験用 IR 錠に対する食事の影響を評価する単回投与，非盲検，ランダム化，クロスオーバー試験

目的

主目的

- 健康被験者にイコトロキンラを第 3 相試験用 IR 錠として空腹時投与したときの吸収速度及び吸収量，並びにバイオアベイラビリティを第 2 相試験用 IR 錠と比較して評価する。

副目的

- 健康被験者を対象に，イコトロキンラ第 3 相試験用 IR 錠のバイオアベイラビリティ及び PK に対する食事の影響を評価する。

試験デザイン

本試験は健康被験者を対象として，第 2 相試験用 100 mg IR 錠に対する第 3 相試験用 200 mg IR 錠の相対的バイオアベイラビリティを評価すること，第 3 相試験用 200 mg IR 錠のバイオアベイラビリティ及び PK に及ぼす食事の影響を評価すること，並びにイコトロキンラの単回経口投与の安全性及び忍容性を評価することを目的とした，単一施設，単回投与，非盲検，ランダム化，3 期クロスオーバー，第 1 相試験であった。

約 20 例の被験者が試験を完了するように，24 例の健康成人（男性又は妊娠の可能性がない女性）をランダムに割り付けた。連続する 3 つの投与期に，イコトロキンラ（IR 錠）を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与した。各投与期の Day 1 に，全ての被験者に以下のいずれかを投与した。

・投与 A：第 3 相試験用 200 mg IR 錠 1 錠を空腹時に単回経口投与
・投与 B：第 3 相試験用 200 mg IR 錠 1 錠を食後（高脂肪食）に単回経口投与
・投与 C：第 2 相試験用 100 mg IR 錠 2 錠を空腹時に単回経口投与

各被験者の治験薬投与間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。投与期の Day 1，すなわち治験薬投与日をウォッシュアウト期間の初日とした。各投与期の Day 1 の治験薬投与後 48 時間にわたり，イコトロキンラの完全な PK プロファイルを検討した。

結果

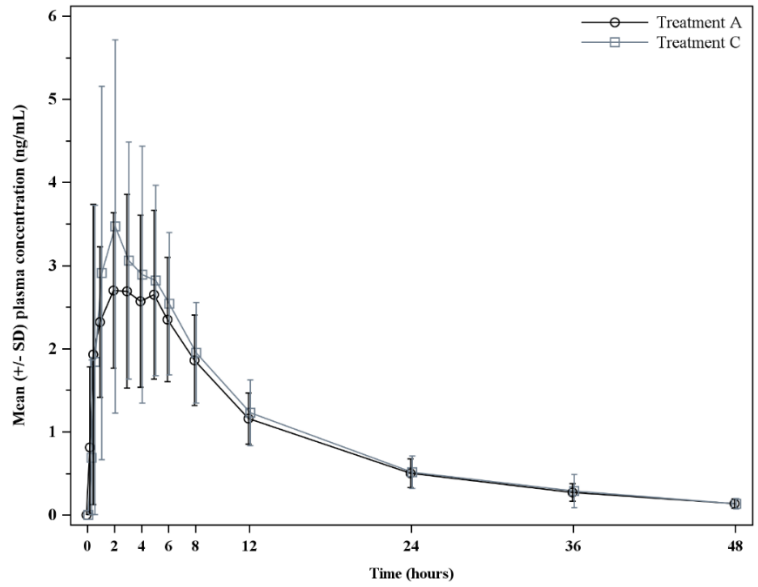
各投与群における血漿中イコトロキンラの濃度推移を図 2.7.1-9（第 2 相試験用 100 mg IR 錠と第 3 相試験用 200 mg IR 錠との比較）及び図 2.7.1-10（第 3 相試験用 200 mg IR 錠に対する食事の影響）並びに PK パラメータの要約を表 2.7.1-17，PK パラメータの統計解析を表 2.7.1-18 に示す。

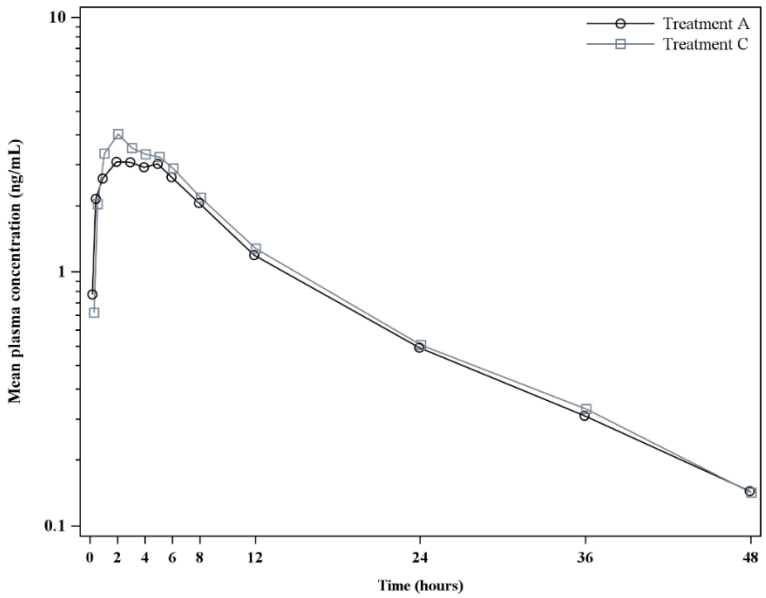
第 2 相試験用 100 mg IR 錠と第 3 相試験用 200 mg IR 錠との比較

第 2 相試験用 100 mg IR 錠投与の 1 例を除き，第 3 相試験用 IR 200 mg 錠 1 錠及び第 2 相試験用 100 mg IR 錠 2 錠を空腹時投与したとき，いずれの製剤も投与後 0.25 時間（投与後最初の採血時点）に血漿中イコトロキンラ濃度が定量可能であった。平均血漿中濃度が投与後 2 時間で最高

値に達した後，第 2 相試験用 100 mg IR 錠 2 錠では徐々に低下し，第 3 相試験用 200 mg IR 錠 1 錠では投与後 5 時間まで比較的安定していた（図 2.7.1-9）。

第 3 相試験用 200 mg IR 錠 1 錠と第 2 相試験用 100 mg IR 錠 2 錠の血漿中イコトロキンラの PK パラメータの幾何平均値は同程度であった。第 2 相試験用 IR 錠投与時と比較して第 3 相試験用 IR 錠投与時には AUC の GMR の 90% CI は生物学的同等性の基準（80～125%）の範囲内にあったが，C_{max} の GMR の 90% CI の下限は 80%を下回っていた（表 2.7.1-18）。





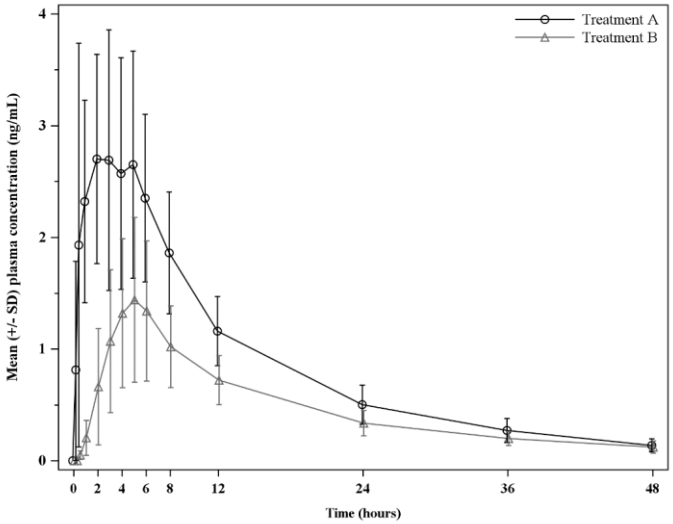
IR=immediate release; JNJ-77242113=icotrokinra; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation.
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1006/Fig2

図 2.7.1-9 第 3 相試験用 200 mg IR 錠 1 錠又は第 2 相試験用 100 mg IR 錠 2 錠を空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値(SD)，PK 解析対象集団，PSO1006 試験）

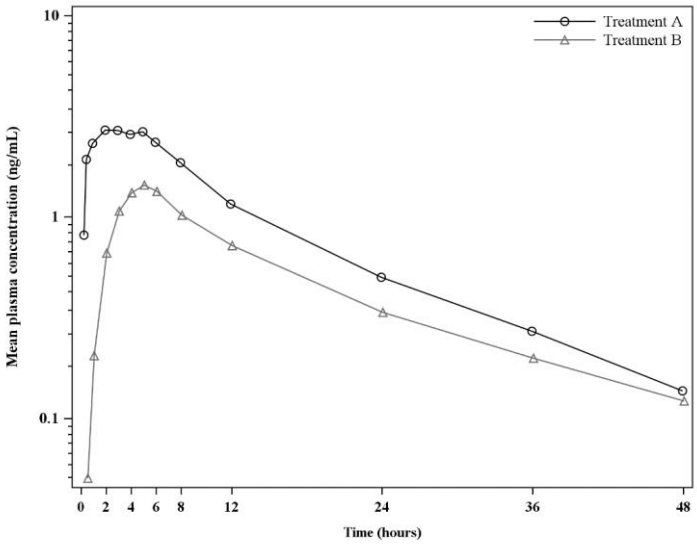
第 3 相試験用 200 mg IR 錠の空腹時投与と食後投与の比較（食事の影響）

食後（高脂肪食）に経口投与したときの平均血漿中イコトロキンラ濃度推移は，空腹時投与と比較して，低値であった（図 2.7.1-10）。空腹時投与では速やかに吸収されたが，食後（高脂肪食）投与では吸収が遅延し，それぞれの t_{max} は 2.00 時間及び 5.00 時間（中央値）であった。

第 3 相試験用 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，イコトロキンラの吸収速度及び吸収量が低下し，血漿中イコトロキンラの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ約 59%，47%及び 43%低下した（表 2.7.1-18）。



Linear Scale
Treatment A: a single oral dose of 200 mg JNJ-77242113 formulated as 1x200-mg Phase 3 IR tablet, fasted
Treatment B: a single oral dose of 200 mg JNJ-77242113 formulated as 1x200-mg Phase 3 IR tablet, fed



Semi-log Scale
Treatment A: a single oral dose of 200 mg JNJ-77242113 formulated as 1x200-mg Phase 3 IR tablet, fasted
Treatment B: a single oral dose of 200 mg JNJ-77242113 formulated as 1x200-mg Phase 3 IR tablet, fed

IR=immediate release; JNJ-77242113=icotrokinra; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation.
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1006/Fig3

図 2.7.1-10 第 3 相試験用 200 mg IR 錠を食後（高脂肪食）又は空腹時に単回投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値(SD)，PK 解析対象集団，PSO1006 試験）

表 2.7.1-17 第 3 相試験用 200 mg IR 錠 1 錠又は第 2 相試験用 100 mg IR 錠 2 錠を空腹時に単回経口投与したとき，並びに第 3 相試験用 200 mg IR 錠 1 錠を食後投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータ（PK 解析対象集団，PSO1006 試験）

PK of Icotrokinra (mean [SD], t_{max} and t_{lag}: median [range])	**Intervention A**	**Intervention B**	**Intervention C**
n	24[a]	23[b]	23
C_{max} (ng/mL)	3.62 (1.48)	1.51 (0.753)	4.56 (3.05)
t_{max} (h)	2.00 (0.25 - 8.00)	5.00 (3.00 - 6.00)	2.00 (0.25 - 5.00)
AUC_{24h} (ng.h/mL)	34.6 (9.09)	17.5 (6.05)	37.9 (12.9)
AUC_{last} (ng.h/mL)	42.0 (10.7)	22.7 (7.02)	45.3 (15.5)
AUC_{∞} (ng.h/mL)	44.8 (11.4)	26.3 (8.01)	47.9 (16.0)
$t_{1/2}$ (h)	13.0 (4.1)	14.6 (4.9)	12.4 (3.5)
t_{lag} (h)	-	0.25 (0.00 - 0.50)	-

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{24h}=area under the plasma analyte concentration vs time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; IR=immediate release; n=number of observations; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=apparent elimination half-life; t_{lag}=time period between the time of dosing and the time of the first measurable (nonBQL) concentration; t_{max}=actual sampling time to reach the maximum observed plasma analyte concentration.

A: 1×200 mg Phase 3 IR tablet, fasted

B: 1×200 mg Phase 3 IR tablet, fed

C: 2×100 mg Phase 2 IR tablet, fasted

[a] n=23 for AUC_{last} and AUC_{∞}

[b] n=19 for $t_{1/2}$ and n=18 for AUC_{∞}

Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1006/Tab3

表 2.7.1-18 第 3 相試験用 200 mg IR 錠 1 錠又は第 2 相試験用 100 mg IR 錠 2 錠を空腹時に単回経口投与したとき，並びに第 3 相試験用 200 mg IR 錠 1 錠を食後投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータの統計解析（PK 解析対象集団，PSO1006 試験）

PK Parameter	**Intervention**	**n**	**Geometric Mean**	**Comparison**	**GMR (%)**	**90% CI (%)**	**Inter-participant CV (%)**	**Intra-participant CV (%)**
C_{max} (ng/mL)	A	24	3.40	A vs. C	88.08	74.28-104.45	26.7	35.6
	B	23	1.39	B vs. A	40.79	34.39-48.37		
	C	23	3.86					
AUC_{last} (ng·h/mL)	A	23	41.1	A vs. C	94.20	85.06-104.33	21.0	20.5
	B	23	22.0	B vs. A	53.50	48.31-59.24		
	C	23	43.7					
AUC_{∞} (ng·h/mL)	A	23	43.8	A vs. C	94.90	85.59-105.21	19.6	20.7
	B	18	25.2	B vs. A	57.45	51.33-64.29		
	C	23	46.2					

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; GMR=geometric mean ratio; IR=immediate release; n=number of observations; PK=pharmacokinetic(s).

A: 1×200 mg Phase 3 IR tablet, fasted

B: 1×200 mg Phase 3 IR tablet, fed

C: 2×100 mg Phase 2 IR tablet, fasted

PK parameters were log transformed and submitted to a linear mixed effects model controlling for intervention, sequence, and period as fixed effects, and participant within sequence as a random effect. The results are presented on the original scale after anti-logarithm transformation.

Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1006/Tab4

2.7.1.2.3 PSO1009 試験【2.7.6.3】

健康被験者を対象に，イコトロキンラ IR 錠を異なる種類の飲料とともに投与したときの相対的経口バイオアベイラビリティを評価する第 1 相，非盲検，ランダム化，クロスオーバー試験

目的

健康成人被験者を対象に，イコトロキンラ IR 錠を異なる種類の飲料とともに投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。

試験デザイン

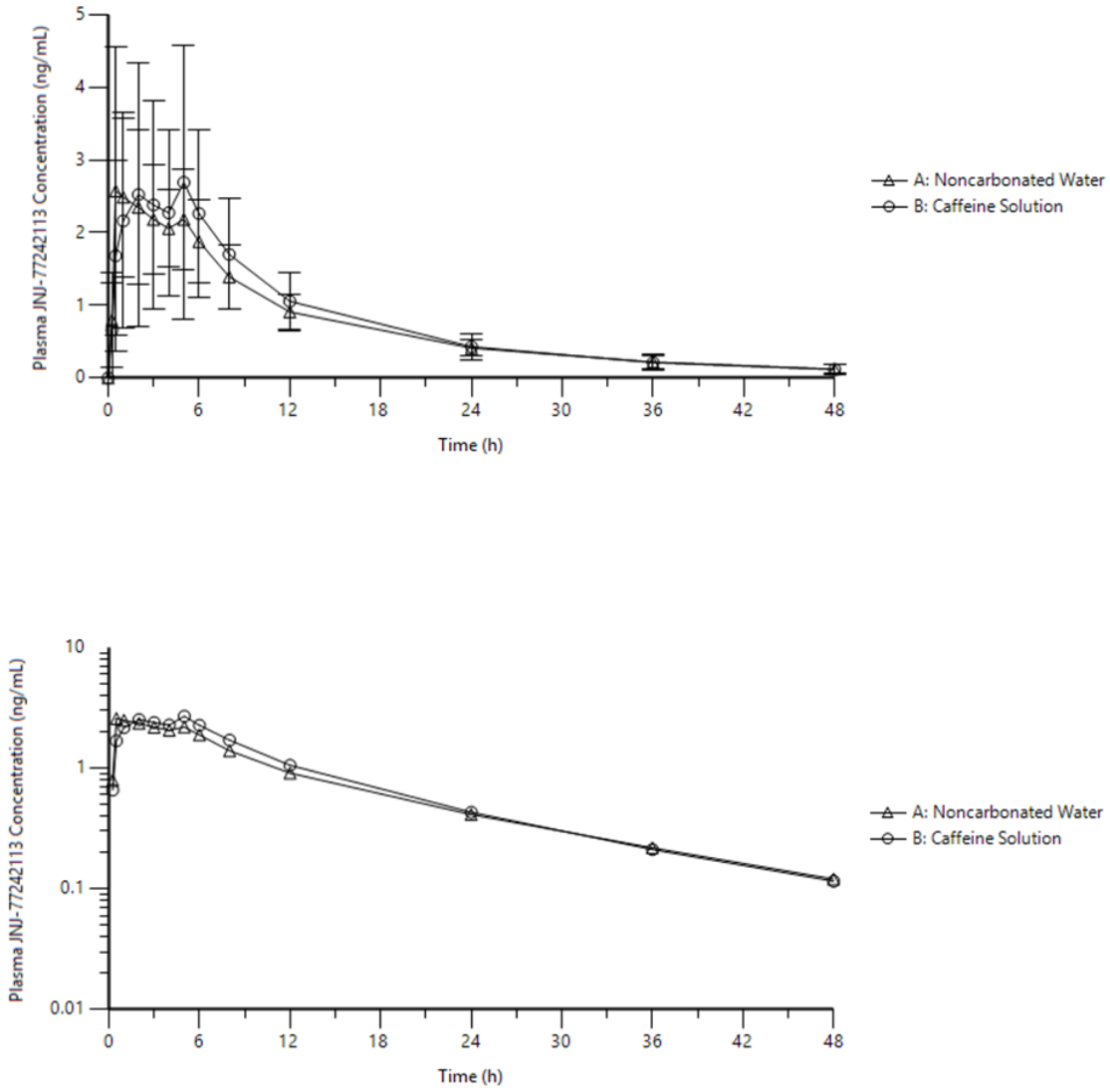
本試験は，健康被験者を対象とした第 1 相，ランダム化，非盲検，単回投与，4 期クロスオーバー試験であり，イコトロキンラの第 3 相試験用 200 mg IR 錠を異なる種類の飲料（カフェイン溶液，全乳及びショ糖溶液）とともに空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価した。約 12 例が本試験の PK 評価を完了するように，16 例の健康成人（男性又は妊娠の可能性がない女性）をランダム化した。連続する 4 つの投与期に，異なる種類の飲料とともにイコトロキンラ 200 mg IR 錠を空腹時に投与した。

・投与 A（reference）：240 mL の非炭酸水とともに 200 mg IR 錠を空腹時に単回経口投与
・投与 B（test 1）：240 mL のカフェイン溶液とともに 200 mg IR 錠を空腹時に単回経口投与
・投与 C（test 2）：240 mL の全乳とともに 200 mg IR 錠を空腹時に単回経口投与
・投与 D（test 3）：240 mL のショ糖溶液とともに 200 mg IR 錠を空腹時に単回経口投与

4 期 4 投与順序デザインに基づき，被験者を 4 つの投与順序のいずれかに 1:1:1:1 の比でランダムに割り付けた。十分なウォッシュアウト期間を確保するため，各被験者の治験薬投与の間隔は 5 日間以上とした。なお，投与期の Day 1，すなわち治験薬投与日をウォッシュアウト期間の初日とした。

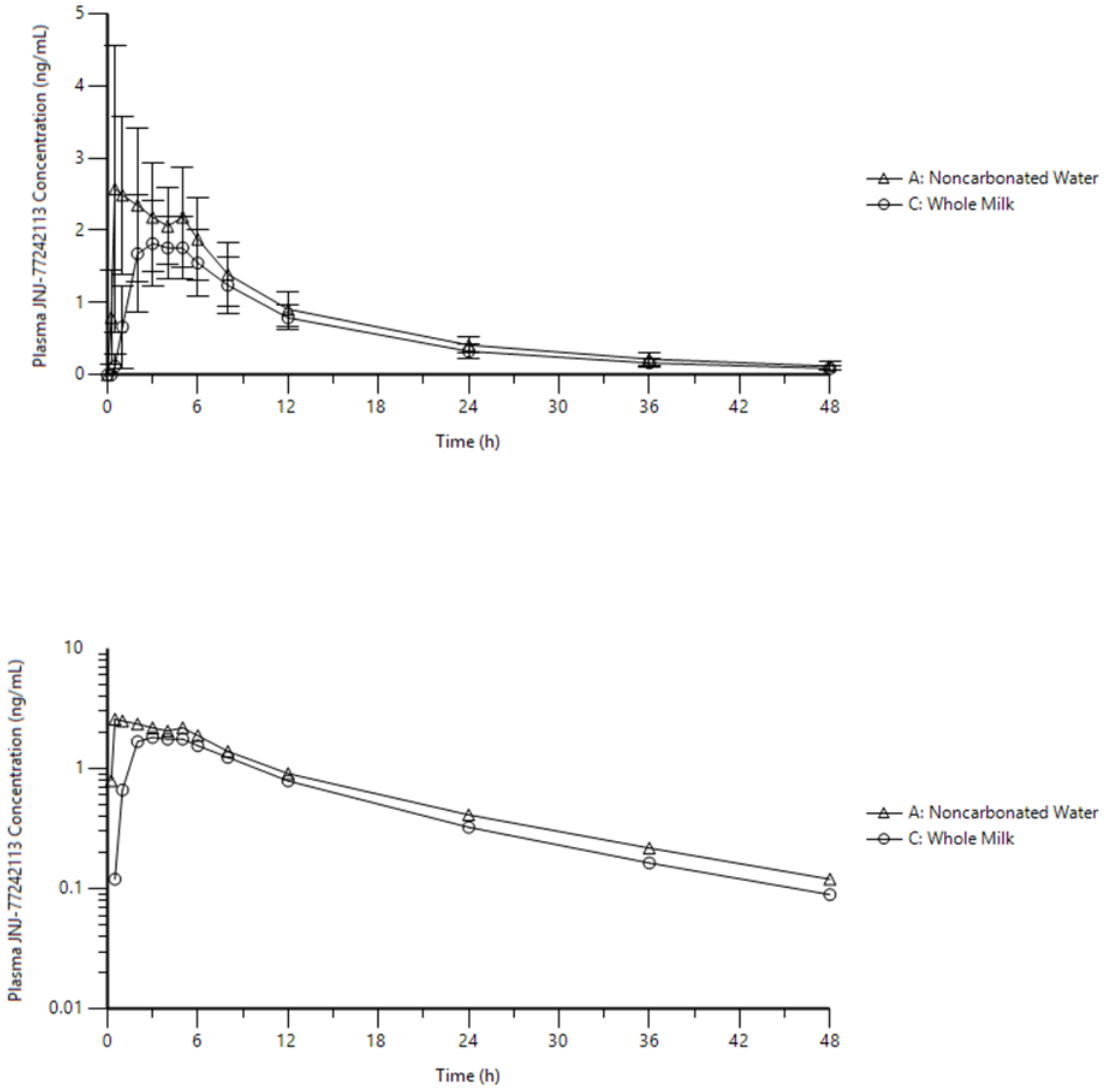
結果

各投与群における血漿中イコトロキンラの濃度推移を図 2.7.1-11（カフェイン溶液と非炭酸水の比較），図 2.7.1-12（全乳と非炭酸水の比較）及び図 2.7.1-13（ショ糖溶液と非炭酸水の比較），並びに PK パラメータを表 2.7.1-19 に示す。平均血漿中イコトロキンラ濃度はカフェイン溶液，全乳又はショ糖溶液とともに投与したときは投与後 2～5 時間，非炭酸水で投与したときは投与後約 0.5 時間に最高値に達し，その後，二相性に低下した。半減期は全ての投与群で同程度であった。



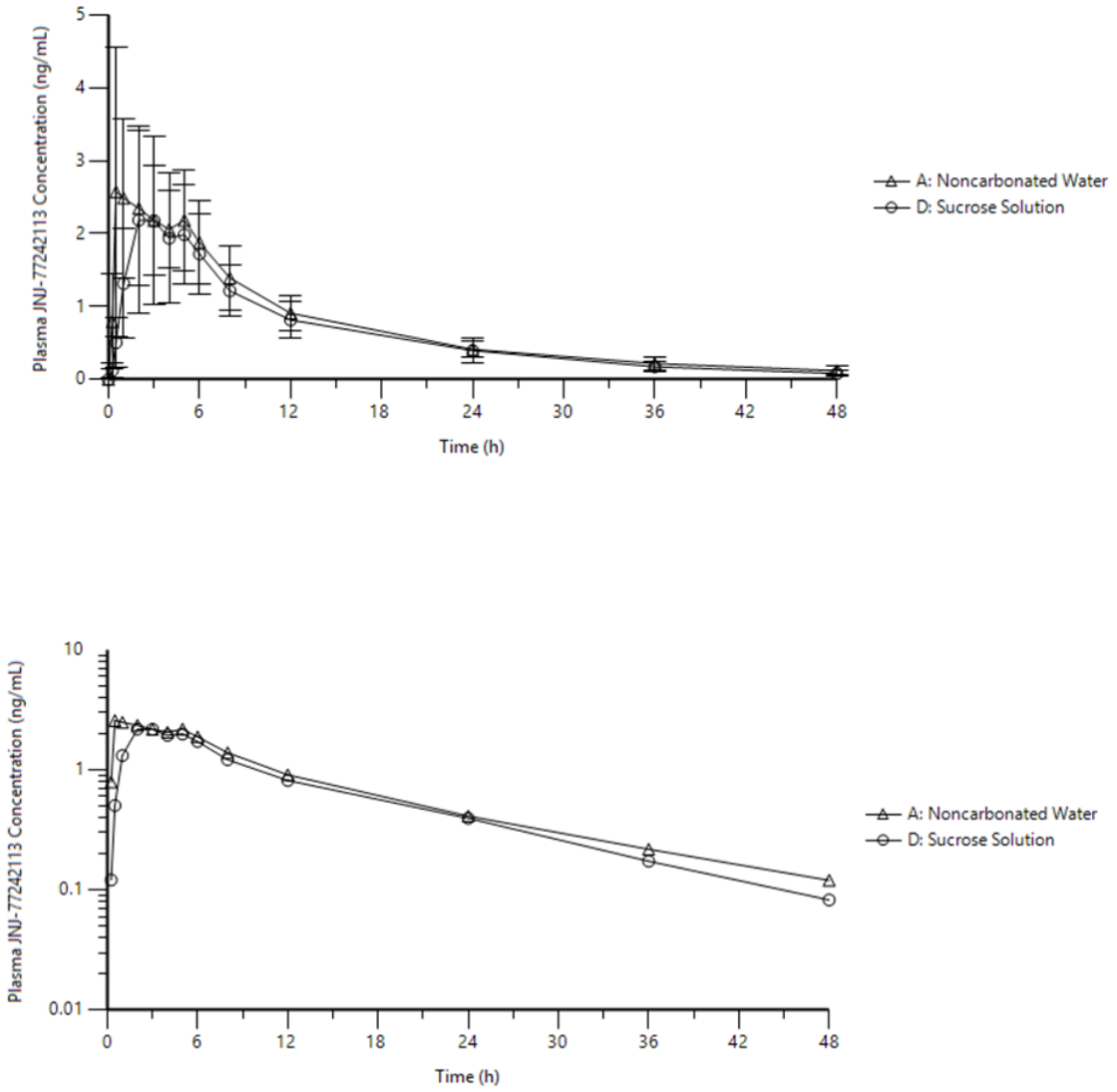
JNJ-77242113=icotrokinra
N=15 for Treatment A and 15 for Treatment B.
Treatment A (Reference): single oral dose of 200 mg icotrokinra IR tablet, fasted, with 240 mL of noncarbonated water.
Treatment B (Test 1): single oral dose of 200 mg icotrokinra IR tablet, fasted, with 240 mL of caffeine solution.
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1009/Attachment FIGPK04

図 2.7.1-11 カフェイン溶液又は非炭酸水とともに 200 mg IR 錠を単回投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値(SD)，PK 解析対象集団，PSO1009 試験）



JNJ-77242113=icotrokinra
N=15 for Treatment A and 14 for Treatment C.
Treatment A (Reference): single oral dose of 200 mg icotrokinra IR tablet, fasted, with 240 mL of noncarbonated water.
Treatment C (Test 2): single oral dose of 200 mg icotrokinra IR tablet, fasted, with 240 mL of whole milk.
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1009/Attachment FIGPK05

図 2.7.1-12 全乳又は非炭酸水とともに 200 mg IR 錠を単回投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値(SD)，PK 解析対象集団，PSO1009 試験）



JNJ-77242113=icotrokinra.
N=15 for Treatment A and 16 for Treatment D.
Treatment A (Reference): single oral dose of 200 mg icotrokinra IR tablet, fasted, with 240 mL of noncarbonated water.
Treatment D (Test 3): single oral dose of 200 mg icotrokinra IR tablet, fasted, with 240 mL of sucrose solution.
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1009/Attachment FIGPK06

図 2.7.1-13 ショ糖溶液又は非炭酸水とともに 200 mg IR 錠を単回投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値(SD)，PK 解析対象集団，PSO1009 試験）

表 2.7.1-19 非炭酸水，カフェイン溶液，全乳又はショ糖溶液とともに 200 mg IR 錠を単回投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータ（PK 解析対象集団，PSO1009 試験）

Parameter	Treatment A (Reference): With Noncarbonated Water	Treatment B (Test 1): With Caffeine Solution	Treatment C (Test 2): With Whole Milk	Treatment D (Test 3): With Sucrose Solution
n	15	15	14	16
C_{max} (ng/mL)	3.38 (1.81)	3.31 (2.12)	2.13 (0.621)	2.66 (1.38)
t_{max} (h)[a]	1.00 (0.50-6.00)	3.00 (0.25-6.00)	3.50 (1.00-6.00)	3.00 (1.00-6.00)
AUC_{last} (ng h/mL)	34.3 (7.70)	37.6 (16.2)	26.3 (4.72)	29.4 (9.70)[c]
AUC_{∞} (ng h/mL)	36.7 (9.01)[b]	39.9 (17.1)	27.9 (5.18)	30.8 (10.2)[c]
$t_{1/2}$ (h)	12.1 (3.1)[b]	12.6 (4.1)	11.9 (3.1)	10.9 (2.5)[c]
CL/F (L/h)	5,710 (1,183)[b]	5,756 (2,009)	7,438 (1,686)	7,236 (2,638)[c]
Vd_z/F (L)	96,225 (19,019)[b]	107,514 (64,199)	125,385 (33,607)	112,210 (45,666)[c]

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; IR=immediate release; n=number of observations; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half life; t_{max}=time to reach the maximum observed plasma analyte concentration; Vd_z/F=volume of distribution.
[a] Median (minimum-maximum) presented for t_{max}
[b] n=14
[c] n=15
Treatment A (Reference): single oral dose of 200 mg icotrokinra IR tablet, fasted, with 240 mL of noncarbonated water.
Treatment B (Test 1): single oral dose of 200 mg icotrokinra IR tablet, fasted, with 240 mL of caffeine solution.
Treatment C (Test 2): single oral dose of 200 mg icotrokinra IR tablet, fasted, with 240 mL of whole milk.
Treatment D (Test 3): single oral dose of 200 mg icotrokinra IR tablet, fasted, with 240 mL of sucrose solution.
Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1009/Tab4

カフェイン溶液とともに 200 mg IR 錠を空腹時に単回経口投与したとき（カフェイン溶液投与時）の PK は，非炭酸水とともに投与したとき（非炭酸水投与時）と同様であった。非炭酸水投与時に対するカフェイン溶液投与時の C_{max} の GMR の 90% CI の下限は 80%を下回ったものの，AUC の GMR の 90% CI は生物学的同等性の基準（80～125%）の範囲内にあり，吸収の程度は同程度であることが示された（表 2.7.1-20）。

非炭酸水投与時に対する全乳とともに投与したときの相対的バイオアベイラビリティは低値であった。C_{max}，AUC_{last}及び AUC_{∞}の GMR はそれぞれ 67.01%，76.40%及び 75.91%であり，GMR の 90% CI の下限は 80%を下回った（表 2.7.1-20）。

非炭酸水投与時に対するショ糖溶液とともに投与したときの相対的バイオアベイラビリティは低値であった。C_{max}，AUC_{last}及び AUC_{∞}の GMR はそれぞれ 78.06%，83.54%及び 82.02%であり，GMR の 90% CI の下限は 80%を下回った（表 2.7.1-20）。

表 2.7.1-20 非炭酸水，カフェイン溶液，全乳又はショ糖溶液とともに 200 mg IR 錠を単回投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータの統計解析（PK 解析対象集団，PSO1009 試験）

		N		Geometric Means		GMR	90% CI	CV
Parameter	**Comparison**	**Test**	**Reference**	**Test**	**Reference**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
C_{max} (ng/mL)	B vs. A	15	15	2.80	3.04	91.98	70.09 - 120.72	46.3
	C vs. A	14	15	2.04	3.04	67.01	50.80 - 88.40	
	D vs. A	16	15	2.38	3.04	78.06	59.70 - 102.06	
AUC_{last} (ng h/mL)	B vs. A	15	15	34.8	33.4	104.06	88.51 - 122.34	26.7
	C vs. A	14	15	25.5	33.4	76.40	64.77 - 90.11	
	D vs. A	15	15	27.9	33.4	83.54	71.06 - 98.22	
AUC_{∞} (ng h/mL)	B vs. A	15	14	36.9	35.6	103.80	88.39 - 121.9	25.9
	C vs. A	14	14	27.0	35.6	75.91	64.45 - 89.40	
	D vs. A	15	14	29.2	35.6	82.02	69.84 - 96.32	

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; GMR=geometric mean ratio; IR=immediate release; N=number of observations; PK=pharmacokinetic(s).

All observations for test and reference, paired and unpaired, were included in the linear mixed effects model. Intraparticipant CV is presented.

Treatment A (reference): single oral dose of 200 mg icotrokinra IR tablet, fasted, with 240 mL of noncarbonated water.

Treatment B (Test 1): single oral dose of 200 mg icotrokinra IR tablet, fasted, with 240 mL of caffeine solution.

Treatment C (Test 2): single oral dose of 200 mg icotrokinra IR tablet, fasted, with 240 mL of whole milk.

Treatment D (Test 3): single oral dose of 200 mg icotrokinra IR tablet, fasted, with 240 mL of sucrose solution.

Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1009/Tab5

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

生物薬剤学試験及び臨床薬理試験におけるバイオアベイラビリティに関するパラメータの概要表を【表 2.7.2-付録-2】に示す。

2.7.1.3.1 相対的バイオアベイラビリティ

第 3 相試験用 200 mg IR 錠，第 2 相試験用 100 mg IR 錠及び第 1 相試験用経口液剤としてイコトロキンラを経口投与したときの AUC の幾何平均値は製剤間で同程度であったことから，製剤間で吸収量は同程度であることが示された（表 2.7.1-21）。C_{max} についても，GMR の 90% CI が生物学的同等性の範囲（80～125%）を超えていたものの，製剤間でほぼ同程度であった。全体として，イコトロキンラの経口液剤 100 mg と第 2 相試験用 100 mg IR 錠，及び第 2 相試験用 100 mg IR 錠と第 3 相試験用 200 mg IR 錠を投与したときの PK が類似していることが示された。

表 2.7.1-21 イコトロキンラの製剤間比較（PSO1003 試験 Part 1 及び PSO1006 試験）

	Study PSO1003 Part 1			Study PSO1006		
	100 mg IR tablet (Test)	**100 mg oral solution (Reference)**	**GMR, % (90% CI)**	**1×200 mg Phase 3 IR tablet (Test)**	**2×100 mg Phase 2 IR tablet (Reference)**	**GMR, % (90% CI)**
C_{max}, ng/mL						
N	14	14		24	23	
Geometric mean	1.95	1.83	106.39 (83.95-134.83)	3.40	3.86	88.08 (74.28-104.45)
AUC_{last}, ng h/mL						
N	14	14		23	23	
Geometric mean	21.0	19.9	105.59 (90.57-123.10)	41.1	43.7	94.20 (85.06-104.33)
AUC_{∞}, ng h/mL						
N	13	13		23	23	
Geometric mean	21.8	19.9	109.68 (94.40-127.43)	43.8	46.2	94.90 (85.59-105.21)

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; GMR=geometric mean ratio; IR=immediate release.

Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1006/Tab4; Mod5.3.1.2/PSO1003/Tab21

2.7.1.3.1.1　製剤変更の影響

(1) 臨床試験で用いた製剤

臨床試験では，複数の製剤（0.33～33 mg/mL 経口液剤，[redacted]，[redacted]，[redacted] 及び [redacted]）を用い，第 3 相試験では [redacted]（200 mg IR 錠）を用いた。

製剤開発過程の概要を臨床開発の経緯とともに 3.2.P.2.2.1 に，本申請を裏付ける臨床試験で使用した製剤のバッチを 3.2.P.5.4 に示す。

(2) 市販予定製剤と第 3 相試験に用いた製剤の比較

第 3 相試験用製剤のバッチ及び市販予定製剤の間で，フィルムコーティング IR 錠（[redacted]）の組成に質的及び量的な変更はない。市販予定製剤は識別のため，片面に「200」，もう一方の面に「JNJ」と刻印する。刻印は錠剤の品質又は性能に影響を及ぼさない。

2.7.1.3.1.2　食事の影響

PSO1003 試験（第 2b 相試験用 100 mg IR 錠を用いた試験）及び PSO1006 試験（第 3 相試験用 200 mg IR 錠を用いた試験）において，PK に対する食事の影響を検討した（表 2.7.1-22）。

PSO1003 試験において，空腹時投与と比較して，食事（高脂肪食）により C_{max} が 66%（Part 1）及び 59%（Part 4），AUC_{last} が 58%（Part 1）及び 52%（Part 4），AUC_{∞} が 57%（Part 1）及び 46%（Part 4）低下した（2.7.1.2.1）。PSO1006 試験では，空腹時投与と比較して，食事（高脂肪食）により C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} がそれぞれ 59%，47%及び 43%低下した（2.7.1.2.2）。

PSO1003 試験において，高脂肪食後及び低脂肪食後の投与で AUC_{∞} に同程度の低下（46%及び 43%）が認められたことから，食事の種類による差はわずかであることが示された。食事のタイミングの検討では，高脂肪食 2 時間後又は高脂肪食 30 分前に投与したときの AUC_{∞} の低下は同程度（40%又は 37%）であった。高脂肪食 1 時間後に投与したとき，AUC_{∞} は 46%低下した。追加の水とともに投与したとき，AUC_{∞} が 14%高値であったが，有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えられる。以上のデータに基づき，イコトロキンラは空腹時に水とともに投与することが推奨される。

第 3 相試験（PSO3001，PSO3002，PSO3003，PSO3004 及び PSO3005 試験）では，「毎日ほぼ同じ時刻，起床時の空腹時に 240 mL の水とともに治験薬を服用すること（服用前少なくとも 2 時間及び服用後少なくとも 30 分は食事を摂取しないこと）」と被験者に指示した。

イコトロキンラ 200 mg IR 錠を全乳及びショ糖溶液とともに単回投与したとき，非炭酸水とともに投与したときと比較して，C_{max} はそれぞれ 33%及び 22%，AUC_{last} はそれぞれ 24%及び 16%，AUC_{∞} はそれぞれ 24%及び 18%低下した。カフェイン溶液とともに投与したときの曝露量は，非炭酸水とともに投与したときと同程度であった（2.7.1.2.3）。

表 2.7.1-22 100 mg 又は 200 mg IR 錠を単回経口投与したときのイコトロキンラの PK パラメータに及ぼす食事の影響に関する統計解析

（PK 解析対象集団，PSO1003 試験及び PSO1006 試験）

	C_{max}, ng/mL			AUC_{last}, ng h/mL			AUC_{∞}, ng h/mL		
	N	**Geometric Mean**	**GMR, % (90% CI)**	**N**	**Geometric Mean**	**GMR, % (90% CI)**	**N**	**Geometric Mean**	**GMR, % (90% CI)**
Study PSO1003 Part 1									
100 mg IR tablet fed (Test)	14	0.652	33.51 (26.44-42.47)	14	8.75	41.62 (35.70-48.52)	13	9.42	43.29 (37.26-50.29)
100 mg IR tablet fasted (Reference)	14	1.95		14	21.0		13	21.8	
Study PSO1003 Part 4									
Cohort 5									
100 mg IR tablet fed (HFB; Test)	13	0.663	40.98 (32.99-50.91)	13	9.65	47.77 (41.45-55.05)	10	10.7	53.68 (45.67-63.08)
100 mg IR tablet fed (LFB; Test)	13	0.782	48.33 (38.91-60.04)	13	10.6	52.66 (45.69-60.69)	10	11.4	57.26 (48.81-67.18)
100 mg IR tablet, 30 min before HFB (Test)	13	1.32	81.46 (65.58-101.20)	13	12.3	60.68 (52.65-69.93)	10	12.6	63.48 (54.11-74.48)
100 mg IR tablet fasted (Reference)	13	1.62		13	20.2		10	19.9	
Cohort 6									
100 mg IR tablet, 2 h after HFB (Test)	14	0.904	50.65 (41.79-61.38)	14	10.8	59.06 (49.76-70.10)	12	11.5	60.07 (50.73-71.13)
100 mg IR tablet, 1 h after HFB (Test)	14	0.735	41.16 (33.92-49.93)	14	9.11	49.77 (41.89-59.12)	12	10.3	54.01 (45.38-64.29)
100 mg IR tablet fasted (Reference)	14	1.79		14	18.3		12	19.1	
Study PSO1006									
1×200 mg IR tablet, fed (Test)	23	1.39	40.79 (34.39-48.37)	23	22.0	53.50 (48.31-59.24)	18	25.2	57.45 (51.33-64.29)
1×200 mg IR tablet, fasted (Reference)	24	3.40		23	41.1		23	43.8	

AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; GMR=geometric mean ratio; HFB=high-fat breakfast; IR=immediate release; PK=pharmacokinetic(s).

Source: Mod5.3.1.2/77242113PSO1006/Tab4; Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab48, Tab49, Tab50, Tab51, Tab52

2.7.1.3.2 溶解性

生物薬剤学試験（2.7.1.1.2）で用いた製剤のバッチに関するロット分析データ及び溶出プロファイルを 3.2.P.5.4 に示す。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-付録-1 Clinical Biopharmaceutic Studies

Study ID/ Location	Key Objectives	Participants	Dose Formulation	Included in PopPK	Pivotal[a]	Section in Mod2.7.2
PSO1003 Mod5.3.1.2/ 77242113PSO1003	Part 1 Primary To assess the rate and extent of bioavailability of icotrokinra when administered as IR tablet formulation relative to an oral solution formulation under fasted conditions in healthy participants. Key Secondary To determine the effect of food on the PK profile of icotrokinra when administered as IR tablet formulation under both fasted and fed conditions in healthy participants. To characterize the PK profile of icotrokinra after administration of 3 single oral doses administered as IR tablet formulation under both fasted and fed conditions and as an oral solution formulation under fasted conditions, in healthy participants. Part 4 Primary Cohorts 5 and 6: To evaluate the effect of different types of meals, the timing of a meal, and additional water intake on the bioavailability and PK of the 100 mg IR tablet formulation of icotrokinra in healthy participants.	Part 1: 18 healthy participants Part 4: 32 healthy participants	Part 1: 100 mg IR tablet or oral solution Part 4: 100 mg IR tablet	Yes	No	2.7.2.2.1.3

Study ID/ Location	Key Objectives	Participants	Dose Formulation	Included in PopPK	Pivotal[a]	Section in Mod2.7.2
PSO1006 Mod5.3.1.2/ 77242113PSO1006	Primary To assess the rate and extent of absorption and the bioavailability of icotrokinra when administered as Phase 3 IR tablet formulation relative to the Phase 2 IR tablet formulation under fasted conditions in healthy participants. Key Secondary To evaluate the effect of food on the bioavailability and PK of the Phase 3 IR tablet formulation of icotrokinra in healthy participants.	24 healthy participants	200 mg Phase 3 IR tablet (1×200 mg) or Phase 2 IR tablet (2×100 mg)	Yes	No	2.7.2.2.1.5
PSO1009 Mod5.3.1.2/ 77242113PSO1009	Primary To evaluate the effect of different types of co-administered oral liquids on the relative bioavailability of the Phase 3 200 mg IR tablet formulation of icotrokinra in healthy adult participants	16 healthy participants	200 mg Phase 3 IR tablet	No	No	2.7.2.2.1.7

DR=delayed release; ID=identifier; IR=immediate release; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s); PopPK=population pharmacokinetics.

[a] PK and/or PK/PD results described in proposed label.

表 2.7.1-付録-2 Bioanalytical Method Life Cycle Information: Validation Parameters

表 2.7.1-付録-2-1 Bioanalytical Method Life Cycle Information for VAL422

	Method Validation	**PN-235-01**	**PSO1002**
Analyte	Icotrokinra	Icotrokinra	Icotrokinra
Validation type	Full Validation	In-study	In-study
eCTD reference number	Mod5.3.1.4/VAL442	Mod5.3.1.4/VAL442	Mod5.3.1.4/VAL442
Method ID	VAL442 ([redacted]method number ALM-442)	VAL442 ([redacted]method number ALM-0000407, formerly ALM-442)	VAL442 ([redacted] method number ALM-0000407)
Duration of time method is in use	Sep 2020-current	Nov 2020-Jan 2022	Nov 2021-Mar 2023
Bioanalytical site	[redacted], Australia		
Matrix	Human Plasma (EDTA)		
Platform	LC-MS/MS		
Format	Not Applicable		
Stock reference, lot number, expiration date	PN-235, PD191116-I-1, 15 Dec 2021	PN-235, PD191116-I-1, 15 Dec 2021	PN-235 RM-0150, PD191116-I-1, 15 Dec 2021 RM-0748, 1000041258, 28 Feb 2023
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	0.0200 ng/mL to 10.0 ng/mL		
Matrix study population	Healthy	Healthy	Healthy
Synopsis of amendment history	Amendment #1: Additional data generated for long-term stability, stock and working solution stability	Not Applicable	Not Applicable

eCTD=electronic Common Technical Document; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; ID=identifier; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; ULOQ=upper limit of quantification.

	PSO1003	PSO2001	PSO2002
Analyte	Icotrokinra	Icotrokinra	Icotrokinra
Validation type	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	Mod5.3.1.4/VAL442	Mod5.3.1.4/VAL442	Mod5.3.1.4/VAL442
Method ID	VAL442 ([redacted] method number ALM-0000407)	VAL442 ([redacted] method number ALM-0000407)	VAL442 ([redacted] method number ALM-0000407)
Duration of time method is in use	Oct 2021-Feb 2023	May 2022-Jun 2023	Oct 2022-Mar 2025
Bioanalytical site	[redacted], Australia		
Matrix	Human Plasma (EDTA)		
Platform	LC-MS/MS		
Format	Not Applicable		
Stock reference, lot number, expiration date	PN-235 RM-0150, PD191116-I-1, 30 Apr 2022 RM-0748, 1000041258, 28 Feb 2023	PN-235, PD191116-I-1, 30 Apr 2022; PN-235, 1000041258, 28 Feb 2023	PN-235 RM-0748, 1000041258, 17 Nov 2023 RM-1203, A23CDC0596, 31 Mar 2025
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	0.0200 ng/mL to 10.0 ng/mL		
Matrix study population	Healthy	Diseased - Psoriasis	Diseased - Psoriasis
Synopsis of amendment history	Not applicable	Not applicable	Not applicable

eCTD=electronic Common Technical Document; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; ID=identifier; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; ULOQ=upper limit of quantification.

表 2.7.1-付録-2-2 Bioanalytical Method Life Cycle Information for BA13914 and BA14082

	Method Validation	**Method Validation**	**PSO1006**
Analyte	Icotrokinra	Icotrokinra	Icotrokinra
Validation type	Full Validation	Partial Validation	In-study
eCTD reference number	Mod5.3.1.4/BA13914	Mod5.3.1.4/BA14082	Mod5.3.1.4/BA13914
Method ID	BA13914 ([redacted] method number [redacted]-NL-SML-2789)	BA14082 ([redacted] method number [redacted]-NL-SML-2924)	BA13914 ([redacted] method number [redacted]-NL-SML-2789)
Duration of time method is in use	Jun 2023 to current	Aug 2024 to current	Sep 2023 to Mar 2024
Bioanalytical site	[redacted] The Netherlands		
Matrix	Human EDTA plasma		
Platform	LC-MS/MS		
Format	Not Applicable		
Stock reference, lot number, expiration date	A23CD0596, 17-Mar-2025	A23CD0596, 17-Mar-2025	A23CD0596, 17-Mar-2025
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	0.0185 ng/mL to 18.5 ng/mL for run IDs VA-1 through VA-12; 0.0200 ng/mL to 20.0 ng/mL, as of run ID VA-14	0.0200 to 20.0 ng/mL	0.0185 to 18.5 ng/mL
Matrix study population	Healthy	Healthy	Healthy
Synopsis of amendment history	Not Applicable	Amendment #1: correction of a cross-reference	Not Applicable

eCTD=electronic Common Technical Document; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; ID=identifier; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; ULOQ=upper limit of quantification.

	PSO1007	PSO1009	PSO3001
Analyte	Icotrokinra	Icotrokinra	Icotrokinra
Validation type	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	Mod5.3.1.4/BA14082	Mod5.3.1.4/BA14082	Mod5.3.1.4/BA13914 Mod5.3.1.4/BA14082
Method ID	BA14082 ([redacted] method number [redacted]-NL-SML-2924)	BA14082 ([redacted] method number [redacted]-NL-SML-2924)	BA13914 ([redacted]method number [redacted]-NL-SML-2789) BA14082 ([redacted] method number [redacted]-NL-SML-2924)
Duration of time method is in use	Sep 2024 to Mar 2025	Nov 2024 to Feb 2025	Feb 2024 - ongoing
Bioanalytical site	[redacted] The Netherlands		
Matrix	Human EDTA plasma		
Platform	LC-MS/MS		
Format	Not Applicable		
Stock reference, lot number, expiration date	A23CD0596, 17-Mar-2025	A23CD0596, 17-Mar-2025	A23CD0596, 17-Mar-2025
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	0.0200 to 20.0 ng/mL		
Matrix study population	Diseased - Renal Impairment	Healthy	Diseased - Psoriasis
Synopsis of amendment history	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable

eCTD=electronic Common Technical Document; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; ID=identifier; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; ULOQ=upper limit of quantification.

	PSO3002	**PSO3003**	**PSO3004**	**PSO3005**
Analyte	Icotrokinra	Icotrokinra	Icotrokinra	Icotrokinra
Validation type	In-study	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	Mod5.3.1.4/BA14082	Mod5.3.1.4/BA13914 Mod5.3.1.4/BA14082	Mod5.3.1.4/BA14082	Mod5.3.1.4/BA14082
Method ID	BA14082 ([redacted] method number [redacted]-NL-SML-2924)	BA13914 ([redacted] method number [redacted]-NL-SML-2789) BA14082 ([redacted] method number [redacted]-NL-SML-2924)	BA14082 ([redacted] method number [redacted]-NL-SML-2924)	BA14082 ([redacted] method number [redacted]-NL-SML-2924)
Duration of time method is in use	Oct 2024 - ongoing	Feb 2024 - ongoing	Dec 2024 - ongoing	Oct 2024 - ongoing
Bioanalytical site	[redacted] The Netherlands			
Matrix	Human EDTA plasma			
Platform	LC-MS/MS			
Format	Not Applicable			
Stock reference, lot number, expiration date	A23CD0596, 17-Mar-2025	A23CD0596, 17-Mar-2025	A23CD0596, 17-Mar-2025	A23CD0596, 17-Mar-2025
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	0.0200 to 20.0 ng/mL			
Matrix study population	Diseased - Psoriasis	Diseased - Psoriasis	Diseased - Psoriasis	Diseased - Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis
Synopsis of amendment history	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable

eCTD=electronic Common Technical Document; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; ID=identifier; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; ULOQ=upper limit of quantification.

表 2.7.1-付録-2-3 Bioanalytical Method Life Cycle Information for BA13692 and BA14083

	Method Validation	**Method Validation**	**PSO1004**
Analyte	Icotrokinra	Icotrokinra	Icotrokinra
Validation type	Full Validation	Full Validation	In-study
eCTD reference number	Mod5.3.1.4/BA13692	Mod5.3.1.4/BA14083	Mod5.3.1.4/BA13692
Method ID	BA13692 ([redacted] method number SHBTM-2443)	BA14083 ([redacted] method number SHBTM-2664)	BA13692 ([redacted] method number SHBTM-2443)
Duration of time method is in use	Jan 2023-current	Feb 2025 - current	Mar 2023-Aug 2023
Bioanalytical site	[redacted], China		
Matrix	Human EDTA plasma		
Platform	LC-MS/MS		
Format	Not Applicable		
Stock reference, lot number, expiration date	1000041258; 1000041258, 28Feb2023; 17Nov2023	SHBRS-22-227, PN21235-1000041258, 31Jan2027	1000041258, 17Nov2023
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	0.0200 ng/mL to 10.0 ng/mL		
Matrix study population	Healthy	Healthy	Healthy
Synopsis of amendment history	Addendum #1: Additional data generated for long-term stability and cross validation	Not Applicable	Not Applicable

eCTD=electronic Common Technical Document; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; ID=identifier; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; ULOQ=upper limit of quantification.

	PSO3001
Analyte	Icotrokinra
Validation type	In-study
eCTD reference number	Mod5.3.1.4/BA13692 Mod5.3.1.4/BA14083
Method ID	BA13692 ([redacted] method number SHBTM-2443) BA14083 ([redacted] method number SHBTM-2664)
Duration of time method is in use	July 2024 - ongoing
Bioanalytical site	[redacted] China
Matrix	Human EDTA plasma
Platform	LC-MS/MS
Format	Not Applicable
Stock reference, lot number, expiration date	PN21235-1000041258, 31Jan2027
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	0.0200 ng/mL to 10.0 ng/mL
Matrix study population	Diseased - Psoriasis
Synopsis of amendment history	Not Applicable

eCTD=electronic Common Technical Document; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; ID=identifier; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; ULOQ=upper limit of quantification.

表 2.7.1-付録-3 Summary Method Performance (Icotrokinra)

表 2.7.1-付録-3-1 Summary Method Performance for Method VAL442

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an analytical method for the determination of PN-235 in human plasma by LC/MS/MS (Mod5.3.1.4/VAL442) Final Report + Amendment 1v2.		
Method description	An LC-MS/MS method for the determination of icotrokinra in human plasma samples after a protein precipitation followed by SPE using a stable isotope labeled internal standard.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Blank Human Plasma (EDTA) 0.0200, 0.0400, 0.100, 0.400, 1.00, 4.00, 8.00, 10.0 ng/mL		
Validated assay range	0.0200 ng/mL to 10.0 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Blank Human Plasma (EDTA) 0.0200, 0.0600, 0.750, 7.50, 100 ng/mL		
Minimum required dilutions	Not Applicable		
Source and lot of reagents	Not Applicable		
Regression model and weighting	$1/x^2$ weighted Linear regression		
Validation Parameters	**Method Validation Summary**		**Source Location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	MVR VAL442 Mod5.3.1.4/VAL442/Tab3
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.3% to 1.8%	MVR VAL442 Mod5.3.1.4/VAL442/Tab3
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤11.5%	MVR VAL442 Mod5.3.1.4/VAL442/Tab3
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs	-2.9 to 9.5%	MVR VAL442 Mod5.3.1.4/VAL442/Tab10
	Inter-batch %CV	≤13.8%	MVR VAL442 Mod5.3.1.4/VAL442/Tab10
	Total error	Not Applicable	Not Applicable
Selectivity and matrix effect	6 lots of blank human EDTA plasma were tested. No interference was observed in blanks at the retention time of the compound or the internal standard. No significant matrix effects were observed in 6 different matrix lots. Bias: -13.5 to 7.0%		MVR VAL442 Mod5.3.1.4/VAL442/Tab5 and Tab6
Interference and specificity	Not Applicable		
Hemolysis effect	One lot tested. Mean %Bias: -2.0%		MVR VAL442 Mod5.3.1.4/VAL442/Tab8
Lipemic effect	One lot tested. Mean %Bias: 0.0%		MVR VAL442

		Mod5.3.1.4/VAL442/Tab9
Dilution linearity and hook effect	20-fold dilutions were validated with dilution QC at 100ng/ml. The % bias was -6.9%	MVR VAL442 Mod5.3.1.4/VAL442/Tab11
Bench-top/process stability	Blood: 1h on melting ice and room temperature Plasma: 24.25 hours at room temperature Processed Samples: 186.5 hours at 4°C	MVR VAL442 Mod5.3.1.4/VAL442/Tab16, Tab21, Tab23
Freeze-Thaw stability	At nominal -80°C: 4 cycles At nominal -20°C: 4 cycles	MVR VAL442 Mod5.3.1.4/VAL442/Tab15
Long-term storage	At nominal -80°C: 315 days At nominal -20°C: 315 days	MVR VAL442 amendment 1 Mod5.3.1.4/VAL442/Tab5
Parallelism	Not Applicable	
Carry-over	No significant carry-over was observed	MVR VAL442 Mod5.3.1.4/VAL442/Tab12
Method Performance in Study PN-235-01		
Assay passing rate	97.2% (35 out of 36 runs passed)	BSS PN-235-01 Mod5.3.3.1/77242113PN-235-01/App9/BSS-PN-235-01-plasma-JNJ-77242113_[redacted]/Tab1
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.0 to 1.3% Cumulative precision: ≤6.6% CV	BSS PN-235-01 Mod5.3.3.1/77242113PN-235-01/App9/BSS-PN-235-01-plasma-JNJ-77242113_[redacted]/Tab3
QC performance	Cumulative bias range: -8.0 to 5.0% Cumulative precision: ≤17.0% CV TE: Not Applicable	BSS PN-235-01 Mod5.3.3.1/77242113PN-235-01/App9/BSS-PN-235-01-plasma-JNJ-77242113_[redacted]/Tab4
Method reproducibility	A total of 181 plasma samples were reanalyzed out of 2346 total. Incurred sample re-analysis was performed in 7.7% of study samples, and 91.2% of the samples met the pre-specified criteria. (10% for first 1000 samples, 5% for remaining)	BSS PN-235-01 Mod5.3.3.1/77242113PN-235-01/App9/BSS-PN-235-01-plasma-JNJ-77242113_[redacted]/Tab6
Parallelism	Not Applicable	
Study sample analysis/stability	All plasma samples were analyzed within the established storage stability of 161 days	BSS PN-235-01 Mod5.3.3.1/77242113PN-235-01/App9/BSS-PN-235-01-plasma-JNJ-77242113_[redacted]/Sec7
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Not Applicable	
Method Performance in Study PSO1002		
Assay passing rate	100% (5 out of 5 runs passed)	BQS (BSS) PSO1002 Mod5.3.3.1/77242113PSO1002/App17/BQS (BSS) Clin PK-FD-77242113PSO1002-982627/Tab1
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.3 to 2.0% Cumulative precision: ≤10.0% CV	BQS (BSS) PSO1002 Mod5.3.3.1/77242113PSO1002/App17/BQS (BSS) Clin PK-FD-77242113PSO1002-982627/Tab3
QC performance	Cumulative bias range: -3.9 to 2.7% Cumulative precision: ≤7.2% CV TE: Not Applicable	BQS (BSS) PSO1002 Mod5.3.3.1/77242113PSO1002/App17/BQS (BSS) Clin PK-FD-77242113PSO1002-982627/Tab4

Method reproducibility	A total of 33 plasma samples were reanalyzed out of 336 total. Incurred sample re-analysis was performed in 9.82% of study samples, and 90.9% of the samples met the pre-specified criteria. (10% for first 1000 samples, 5% for remaining)	BQS (BSS) PSO1002 Mod5.3.3.1/77242113PSO1002/App17/BQS (BSS) Clin PK-FD-77242113PSO1002-982627/Tab6
Parallelism	Not Applicable	
Study sample analysis/stability	All plasma samples were analyzed within the established storage stability of 161 days.	BQS (BSS) PSO1002 Mod5.3.3.1/77242113PSO1002/App17/BQS (BSS) Clin PK-FD-77242113PSO1002-982627/Sec7
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Not Applicable	
Method Performance in Study PSO1003		
Assay passing rate	96.3% (52 out of 54 runs passed)	BQS (BSS) PSO1003 Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/App17/BQS (BSS) Clin PK-FD-API_Rep-77242113PSO1003-969141/Tab1
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.5 to 2.0% Cumulative precision: ≤8.2% CV	BQS (BSS) PSO1003 Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/App17/BQS (BSS) Clin PK-FD-API_Rep-77242113PSO1003-969141/Tab3
QC performance	Cumulative bias range: -4.8 to -1.7% Cumulative precision: ≤10.0% CV TE: Not Applicable	BQS (BSS) PSO1003 Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/App17/BQS (BSS) Clin PK-FD-API_Rep-77242113PSO1003-969141/Tab4
Method reproducibility	A total of 314 plasma samples were reanalyzed out of 5283 total. Incurred sample re-analysis was performed in 5.9% of study samples, and 96.5% of the samples met the pre-specified criteria (10% for first 1000 samples, 5% for remaining)	BQS (BSS) PSO1003 Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/App17/BQS (BSS) Clin PK-FD-API_Rep-77242113PSO1003-969141/Tab7
Parallelism	Not Applicable	
Study sample analysis/stability	All plasma samples were analyzed within the established storage stability of 161 days	BQS (BSS) PSO1003 Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/App17/BQS (BSS) Clin PK-FD-API_Rep-77242113PSO1003-969141/Sec8
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Not Applicable	
Method Performance in Study PSO2001		
Assay passing rate	100% (19 out of 19 runs passed)	BQS (BSS) PSO2001 Mod5.3.5.1/77242113PSO2001/App17/BSS PSO2001-JNJ-77242113-JET/Tab1
Standard curve performance	Cumulative bias range: -1.6 to 1.0% Cumulative precision: ≤9.1% CV	BQS (BSS) PSO2001 Mod5.3.5.1/77242113PSO2001/App17/BSS PSO2001-JNJ-77242113-JET/Tab3
QC performance	Cumulative bias range: -5.7 to -1.2% Cumulative precision: ≤5.4 CV TE: Not Applicable	BQS (BSS) PSO2001 Mod5.3.5.1/77242113PSO2001/App17/BSS PSO2001-JNJ-77242113-JET/Tab4
Method reproducibility	A total of 131 plasma samples were reanalyzed out of 1619 total.	BQS (BSS) PSO2001 Mod5.3.5.1/77242113PSO2001/App17/BSS

	Incurred sample re-analysis was performed in 8.09% of study samples, and 96.9% of the samples met the pre-specified criteria. (10% for first 1000 samples, 5% for remaining)	PSO2001-JNJ-77242113-JET/Tab7
Parallelism	Not Applicable	
Study sample analysis/stability	All plasma samples were analyzed within the established storage stability of 161 days	BQS (BSS) PSO2001 Mod5.3.5.1/77242113PSO2001/App17/BSS PSO2001-JNJ-77242113-JET/Sec8
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Not Applicable	
Method Performance in Study PSO2002		
Assay passing rate	100% (17 out of 17 runs passed)	BQS (BSS) PSO2002 Mod5.3.5.1/77242113PSO2002/App17/BSS-77242113PSO2002-JNJ-77242113_[redacted]/Tab1
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.0 to 1.5% Cumulative precision: ≤9.5% CV	BQS (BSS) PSO2002 Mod5.3.5.1/77242113PSO2002/App17/BSS-77242113PSO2002-JNJ-77242113_[redacted]/Tab3
QC performance	Cumulative bias range: -2.9 to 0.0% Cumulative precision: ≤6.2% CV TE: Not Applicable	BQS (BSS) PSO2002 Mod5.3.5.1/77242113PSO2002/App17/BSS-77242113PSO2002-JNJ-77242113_[redacted]/Tab4
Method reproducibility	A total of 107 plasma samples were reanalyzed out of 1125 total. Incurred sample re-analysis was performed in 9.5% of study samples, and 98.1% of the samples met the pre-specified criteria. (10% for first 1000 samples, 5% for remaining)	BQS (BSS) PSO2002 Mod5.3.5.1/77242113PSO2002/App17/BSS-77242113PSO2002-JNJ-77242113_[redacted]/Tab7
Parallelism	Not Applicable	
Study sample analysis/stability	All plasma samples were analyzed within the established storage stability of 469 days	BQS (BSS) PSO2002 Mod5.3.5.1/77242113PSO2002/App17/BSS-77242113PSO2002-JNJ-77242113_[redacted]/Sec7
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Not Applicable	

BQS=bioanalytical quality (study) summary; BSS=bioanalytical quality (study) summary; CV=coefficient of variation; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; h=hour; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; QC=quality control; SPE=solid phase extraction; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantification.

表 2.7.1-付録-3-2 Summary Method Performance for Method BA13914 and BA14082

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a Method for the Determination of JNJ-77242113 in Human EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500) (Mod5.3.1.4/BA13914) Final Report Partial Validation of Method for the Determination of JNJ-77242113 in Human EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS (Mod5.3.1.4/BA14082) Final report + Amendment 1		
Method description	An LC-MS/MS method for the determination of Icotrokinra in human plasma samples after a protein precipitation using a stable isotope labelled internal standard.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Blank Human Plasma (EDTA) 0.0185, 0.0370, 0.0926, 0.370, 0.926, 3.70, 9.26, 14.8 and 18.5 ng/mL (BA13914 for run IDs VA-1 through VA-12) 0.0200, 0.0400, 0.100, 0.400, 1.00, 4.00, 10.0, 16.0 and 20.0 ng/mL (BA13914 as of run ID VA-14 and BA14082)		
Validated assay range	0.0185 to 18.5 ng/mL (BA13914 for run IDs VA-1 through VA-12); 0.0200 to 20.0 ng/mL (BA13914 as of run ID VA-14 and BA14082)		
Material used for QCs and concentration	Blank Human Plasma (EDTA) 0.0556, 5.56, 13.9 and 139 ng/mL (BA13914 for run IDs VA-1 through VA-12); 0.0600, 6.00, 15.0 and 150 ng/mL (BA13914 as of run ID VA-14 and BA14082)		
Minimum required dilutions	Not Applicable		
Source and lot of reagents	Not Applicable		
Regression model and weighting	$1/x^2$ weighted Linear regression		
Validation Parameters BA13914	**Method Validation Summary**		**Source Location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab4)
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.0% to 1.8% (for run IDs VA-1 through VA-12) -1.9% to 1.8% (as of run ID VA-14)	MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab4 and Tab5)
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤4.2% (for run IDs VA-1 through VA-12) ≤2.5% (as of run ID VA-14)	MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab4 and Tab5)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs	2.3 to 10.3%	MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab10)
	Inter-batch %CV	≤5.4%	MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab10)
	Total error	Not Applicable	Not Applicable
Performance of QCs during accuracy and precision runs (partial validation)	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs	-1.8 to 3.3%	MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab38)
	Total CV	≤6.1%	MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab38)

Selectivity and matrix effect	Selectivity: Within acceptance criteria; Response in at least 90% of the blank samples (including hemolytic and lipemic blank) at the retention time of JNJ-77242113 was <20.0% of the mean response for JNJ-77242113 in the 6 samples spiked at 0.0185 ng/mL. Response in at least 90% of the blank samples at the retention time of the internal standard was <5.0% of the mean response at the retention time of the internal standard in the 6 samples spiked at 0.0185 ng/mL Matrix effect: Within acceptance criteria; At 0.0556 and 13.9 ng/mL, the absolute mean bias of at least 90% of the sources was ≤15.0% of the nominal concentration, and the CV was ≤15.0%.	MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab13 and Tab17)
Interference and specificity	Within acceptance criteria; For the analyte from internal standard interference: for each replicate of the zero sample, the response (peak area) at the retention time of JNJ-77242113 was ≤20.0% of its mean response in the 6 reference samples spiked at 0.0185 ng/mL; For the internal standard from interference: for each replicate of the sample at 18.5 ng/mL, the response (peak area) at the retention time of PN25503 was ≤5.0% of its mean response in the 6 reference samples spiked at 0.0185 ng/mL; For the reference QC samples: the absolute mean bias after storage was ≤15.0% of the nominal concentration and the CV was ≤15.0%.	MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab14, Tab15, and Tab16)
Hemolysis effect	One lot tested. Mean %Bias: 4.8%	MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab17)
Lipemic effect	One lot tested. Mean %Bias: 12.9%	MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab17)
Dilution linearity and hook effect	10-fold dilutions were validated with dilution QC at 139 ng/mL. The % bias was -3.4%.	MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab12)
Bench-top/process stability	Blood: Demonstrated for at least 2 hours at 0°C and at room temperature Plasma: Demonstrated for at least 21 hours at room temperature Autosampler Stability: Demonstrated for at least 144 hours at +4°C in processed sample	MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab28, Tab29, Tab34)

Freeze-thaw stability	Demonstrated for at least 5 cycles at -20°C for concentrations within the calibration curve and for at least 4 cycles at the overcurve level; Demonstrated for at least 5 cycles at -70°C for concentrations within the calibration curve and for at least 4 cycles at the overcurve level.		MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab30 and Tab31)
Long-term storage	Demonstrated for at least 496 days at -20°C; Demonstrated for at least 496 days at -70°C.		MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab32 and Tab33)
Parallelism	Not Applicable		
Carry-over	No significant carry-over was observed		MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab22 and Tab23)
Source and lot of reagents	Not Applicable		
Regression model and weighting	$1/x^2$ weighted Linear regression		
Validation Parameters BA14082	**Method Validation Summary**		**Source Location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	MVR BA14082 (Mod5.3.1.4/BA14082/Tab4)
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-3.4 to 3.0%	MVR BA14082 (Mod5.3.1.4/BA14082/Tab4)
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤1.8%	MVR BA14082 (Mod5.3.1.4/BA14082/Tab4)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs	-2.2 to 4.8%	MVR BA14082 (Mod5.3.1.4/BA14082/Tab7)
	Inter-batch %CV	≤7.6%	MVR BA14082 (Mod5.3.1.4/BA14082/Tab7)
	Total error	Not Applicable	Not Applicable
Selectivity and matrix effect	Within acceptance criteria; Response in all blank samples (including hemolytic and lipemic blank) at the retention time of JNJ-77242113 was ≤20.0% of the mean response for JNJ-77242113 in the 6 samples spiked at 0.0200 ng/mL. Response in all blank samples at the retention time of the internal standard was ≤5.0% of the mean response at the retention time of the internal standard in the 6 samples spiked at 0.0200 ng/mL. Matrix effect: Within acceptance criteria; At 0.0600 and 15.0 ng/mL, the absolute mean bias of at least 90% of the sources was ≤15.0% of the nominal concentration, and the CV was ≤15.0%.		MVR BA14082 (Mod5.3.1.4/BA14082/Tab8, Tab12, and Tab13)

Interference and specificity	Within acceptance criteria; For the analyte from internal standard interference: for each replicate of the zero sample, the response (peak area) at the retention time of JNJ-77242113 was ≤20.0% of its mean response in the 6 reference samples spiked at 0.0200 ng/mL For the internal standard from interference: for each replicate of the sample at 20.0 ng/mL, the response (peak area) at the retention time of PN25503 was ≤5.0% of its mean response in the 6 reference samples spiked at 0.0200 ng/mL For the reference QC samples: the absolute mean bias after storage was ≤15.0% of the nominal concentration and the CV was ≤15.0%.	MVR BA14082 (Mod5.3.1.4/BA14082/Tab9, Tab10, and Tab11)
Hemolysis effect	One lot tested; %Bias: -2.1 to 3.5	MVR BA14082 (Mod5.3.1.4/BA14082/Tab12)
Lipemic effect	One lot tested; %Bias: 0.9 to 2.0	MVR BA14082 (Mod5.3.1.4/BA14082/Tab12)
Dilution linearity and hook effect	Not Applicable	
Parallelism	Not Applicable	
Carry-over	No significant carry-over was observed	MVR BA14082 (Mod5.3.1.4/BA14082/Tab14 and Tab15)
Method Performance in Study PSO1006		
Assay passing rate	100% (10 out of 10 runs passed)	BSS PSO1006 (Mod5.3.1.2/77242113PSO1006/ App17/BSS-77242113PSO1006-JNJ-77242113 [redacted]/Tab1)
Standard curve performance	Cumulative bias range: -1.8 to 2.7% Cumulative precision: ≤2.4%	BSS PSO1006 (Mod5.3.1.2/77242113PSO1006/ App17/BSS-77242113PSO1006-JNJ-77242113 [redacted]/Tab5)
QC performance	Cumulative bias range:0.7 to 2.5% Cumulative precision: ≤2.7% TE: Not Applicable	BSS PSO1006 (Mod5.3.1.2/77242113PSO1006/ App17/BSS-77242113PSO1006-JNJ-77242113 [redacted]/Tab7)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed on 107 study samples and 100% of the samples met the pre-specified criteria	BSS PSO1006 (Mod5.3.1.2/77242113PSO1006/ App17/BSS-77242113PSO1006-JNJ-77242113 [redacted]/Tab8)
Parallelism	Not Applicable	
Study sample analysis/stability	Samples were analyzed within proven frozen stability of 163 days at -20°C and within proven freeze/thaw stability of 5 cycles	BSS PSO1006 (Mod5.3.1.2/77242113PSO1006/ App17/BSS-77242113PSO1006-JNJ-77242113 [redacted]/Tab9)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Not Applicable	
Method Performance in Study PSO1007		
Assay passing rate	100% (5 out of 5 runs passed)	BSS PSO1007 (Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/ App17/BSS-77242113PSO1007-plasma-JNJ-77242113 [redacted]/Tab1)

Standard curve performance	Cumulative bias range: -1.9 to 1.0% Cumulative precision: ≤3.6%	BSS PSO1007 (Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/ App17/BSS-77242113PSO1007-plasma-JNJ-77242113_[redacted]/Tab5)
QC performance	Cumulative bias range: 0.0 to 2.7% Cumulative precision: ≤2.7% TE: Not Applicable	BSS PSO1007 (Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/ App17/BSS-77242113PSO1007-plasma-JNJ-77242113_[redacted]/Tab7)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed on 42 study samples and 100% of the samples met the pre-specified criteria.	BSS PSO1007 (Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/ App17/BSS-77242113PSO1007-plasma-JNJ-77242113_[redacted]/Tab8)
Parallelism	Not Applicable	
Study sample analysis/stability	Samples were analyzed within proven frozen stability of 496 days at -20°C and within proven freeze/thaw stability of 5 cycles	BSS PSO1007 (Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/ App17/BSS-77242113PSO1007-plasma-JNJ-77242113_[redacted]/Tab9)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Not Applicable	
Method Performance in Study PSO1009		
Assay passing rate	100% (8 out of 8 runs passed)	BSS PSO1009 (Mod5.3.1.2/77242113PSO1009/ App17/BSS_77242113PSO1009-plasma-JNJ-77242113_[redacted]/Tab1)
Standard curve performance	Cumulative bias range: -1.3 to 1.8% Cumulative precision: ≤4.3% CV	BSS PSO1009 (Mod5.3.1.2/77242113PSO1009/ App17/BSS_77242113PSO1009-plasma-JNJ-77242113_[redacted]/Tab5)
QC performance	Cumulative bias range: -1.2 to 5.7% Cumulative precision: ≤2.7% CV TE: Not Applicable	BSS PSO1009 (Mod5.3.1.2/77242113PSO1009/ App17/BSS_77242113PSO1009-plasma-JNJ-77242113_[redacted]/Tab7)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed on 92 study samples and 100% of the samples met the pre-specified criteria	BSS PSO1009 (Mod5.3.1.2/77242113PSO1009/ App17/BSS_77242113PSO1009-plasma-JNJ-77242113_[redacted]/Tab8)
Parallelism	Not Applicable	
Study sample analysis/stability	Samples were analyzed within proven frozen stability of 496 days at -20°C and within proven freeze/thaw stability of 5 cycles	BSS PSO1009 (Mod5.3.1.2/77242113PSO1009/ App17/BSS_77242113PSO1009-plasma-JNJ-77242113_[redacted]/Tab9)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Not Applicable	
Method Performance in Study PSO3001		
Assay passing rate	93.5% (29/31 analytical runs) for method [redacted]-NL-SML-2789; 100% (13/13 analytical runs) for method [redacted]-NL-SML-2924	BSS PSO3001 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3001/ App17/BSS-77242113PSO3001-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab1)
Standard curve performance for method [redacted]-NL-SML-2789	Cumulative bias range: -1.9 to 1.0% Cumulative precision: ≤2.9%	BSS PSO3001 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3001/ App17/BSS-77242113PSO3001-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab5)
Standard curve performance for method [redacted]-NL-SML-2924	Cumulative bias range: -1.3 to 0.8% Cumulative precision: ≤4.4%	BSS PSO3001 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3001/ App17/BSS-77242113PSO3001-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab6)

QC performance for method [redacted]-NL-SML-2789	Cumulative bias range: 1.3 to 3.3% Cumulative precision: ≤4.5% CV TE: Not Applicable	BSS PSO3001 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3001/ App17/BSS-77242113PSO3001-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab9)
QC performance for method [redacted]-NL-SML-2924	Cumulative bias range: 2.0 to 3.3% Cumulative precision: ≤4.0% CV TE: Not Applicable	BSS PSO3001 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3001/ App17/BSS-77242113PSO3001-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab10)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed on 276 study samples and 98.6% of the samples met the pre-specified criteria	BSS PSO3001 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3001/ App17/BSS-77242113PSO3001-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab13)
Parallelism	Not Applicable	
Study sample analysis/stability	Samples were analyzed within proven frozen stability of 496 days at -20°C and within proven freeze/thaw stability of 5 cycles for concentrations within the calibration range and 4 cycles at the overcurve level	BSS PSO3001 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3001/ App17/BSS-77242113PSO3001-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab14)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Not Applicable	
Method Performance in Study PSO3002		
Assay passing rate	100% (38 out of 38 runs passed)	BSS PSO3002 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3002/ /App17/BSS interim-77242113PSO3002-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab1)
Standard curve performance	Cumulative bias range: -1.2 to 0.8% Cumulative precision: ≤3.9%	BSS PSO3002 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3002/App17/ BSS interim-77242113PSO3002-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab5)
QC performance	Cumulative bias range: -1.3 to 4.8% Cumulative precision: ≤9.1% TE: Not Applicable	BSS PSO3002 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3002/App17/ BSS interim-77242113PSO3002-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab7)
Method reproducibility	No incurred sample reproducibility was assessed because this was already done in a similar participant population in study 2604/0552-A / 77242113PSO3001	Not Applicable
Parallelism	Not Applicable	
Study sample analysis/stability	Samples were analyzed within proven frozen stability of 496 days at -20°C and within proven freeze/thaw stability of 5 cycles for concentrations within the calibration range and 4 cycles at the overcurve level	BSS PSO3002 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3002/App17/ BSS interim-77242113PSO3002-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab14)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Not Applicable	
Method Performance in Study PSO3003		
Assay passing rate	93.8% (15/16 analytical runs) for method [redacted]-NL-SML-2789 87.5% (7/8 analytical runs) for method [redacted]-NL-SML-2924.	BSS PSO3003 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3003/App17/ BSS interim-77242113PSO3003-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab1)

Standard curve performance for method [redacted]-NL-SML-2789	Cumulative bias range: -3.3 to 1.5% Cumulative precision: ≤3.1%	BSS PSO3003 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3003/App17/ BSS interim-77242113PSO3003-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab5)
Standard curve performance for method [redacted]-NL-SML-2924	Cumulative bias range: -3.1 to 2.0% Cumulative precision: ≤3.2%	BSS PSO3003 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3003/App17/ BSS interim-77242113PSO3003-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab6)
QC performance for method [redacted]-NL-SML-2789	Cumulative bias range: 1.3 to 7.0% Cumulative precision: ≤14.1% TE: Not Applicable	BSS PSO3003 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3003/App17/ BSS interim-77242113PSO3003-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab9)
QC performance for method [redacted]-NL-SML-2924	Cumulative bias range: 1.3 to 2.0% Cumulative precision: ≤3.2% TE: Not Applicable	BSS PSO3003 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3003/App17/ BSS interim-77242113PSO3003-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab10)
Method reproducibility	No incurred sample reproducibility was assessed.	Not Applicable
Study sample analysis/stability	Samples were analyzed within proven frozen stability of 496 days at -20°C and within proven freeze/thaw stability of 5 cycles for concentrations within the calibration curve, or 4 cycles at the overcurve level	BSS PSO3003 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3003/App17/ BSS interim-77242113PSO3003-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab13)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Not Applicable	
Method Performance in Study PSO3004		
Assay passing rate	96.9% (31 out of 32 runs passed)	BQS (BSS) PSO3004 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3004/App17/ BSS interim-77242113PSO3004-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab1)
Standard curve performance	Cumulative bias range: -1.9 to 2.0% Cumulative precision: ≤5.0%	BQS (BSS) PSO3004 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3004/App17/ BSS interim-77242113PSO3004-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab5)
QC performance	Cumulative bias range: -1.8 to 5.3% Cumulative precision: ≤5.7% TE: Not Applicable	BQS (BSS) PSO3004 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3004/App17/ BSS interim-77242113PSO3004-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab7)
Method reproducibility	No incurred sample reproducibility was assessed because this was already done in a similar participant population in study 2604/0552-A / 77242113PSO3001	Not Applicable
Parallelism	Not Applicable	
Study sample analysis/stability	Samples were analyzed within proven frozen stability of 496 days at -20°C and within proven freeze/thaw stability of 5 cycles	BSS PSO3004 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3004/App17/ BSS interim-77242113PSO3004-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab9)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Not Applicable	
Method Performance in Study PSO3005		
Assay passing rate	100% (4 out of 4 runs passed)	BSS PSO3005 (Mod5.3.5.2/77242113PSO3005/ /App17/BSS interim-77242113PSO3005-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab1)

Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.3 to 2.0 % Cumulative precision: ≤5.4 %	BSS PSO3005 (Mod5.3.5.2/77242113PSO3005/App17/ BSS interim-77242113PSO3005-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab5)
QC performance	Cumulative bias range: 1.2 to 3.8 % Cumulative precision: ≤4.0 %	BSS PSO3005 (Mod5.3.5.2/77242113PSO3005/App17/ BSS interim-77242113PSO3005-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab7)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed on 20 study samples and 100% of the samples met the pre-specified criteria.	BSS PSO3005 (Mod5.3.5.2/77242113PSO3005/App17/ BSS interim-77242113PSO3005-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab8)
Parallelism	Not Applicable	
Study sample analysis/stability	Samples were analyzed within proven frozen stability of 496 days at -20°C and within proven freeze/thaw stability of 5 cycles for concentrations within the calibration curve and 4 cycles at the overcurve level	BSS PSO3005 (Mod5.3.5.2/77242113PSO3005/App17/ BSS interim-77242113PSO3005-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab9)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Not Applicable	

BQS=bioanalytical quality (study) summary; BSS=bioanalytical quality (study) summary; CV=coefficient of variation; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; ID=identifier; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; QC=quality control; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantification.

表 2.7.1-付録-3-3 Summary Method Performance for Method BA13692 and BA14083

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Determination of JNJ-77242113 (PN-235) in human EDTA plasma by LC-MS/MS (Mod5.3.1.4/BA13692) Final report + Addendum 1 Determination of JNJ-77242113 (PN-235) in human EDTA plasma by LC-MS/MS (Mod5.3.1.4/BA14083) Final report		
Method description	An LC-MS/MS method for the determination of Icotrokinra in human plasma samples after a protein precipitation followed by SPE using a stable isotope labeled internal standard (BA13692). An LC-MS/MS method for the determination of Icotrokinra in human plasma samples after a protein precipitation using a stable isotope labeled internal standard (BA14083)		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Blank Human Plasma (EDTA) 0.0200, 0.0400, 0.100, 0.400, 1.00, 4.00, 8.00 and 10.0 ng/mL		
Validated assay range	0.0200 ng/mL to 10.0 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Blank Human Plasma (EDTA) 0.0200, 0.0600, 0.750, 3.00 and 7.50 ng/mL		
Minimum required dilutions	Not Applicable		
Source and lot of reagents	Not Applicable		
Regression model and weighting	$1/x^2$ weighted Linear regression		
Validation Parameters BA13692	**Method Validation Summary**		**Source Location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	MVR BA13692 (Mod5.3.1.4/BA13692/Tab7)
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-4.8 to 3.9%	MVR BA13692 (Mod5.3.1.4/BA13692/Tab7)
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤5.9%	MVR BA13692 (Mod5.3.1.4/BA13692/Tab7)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-8.0 to 0.9%	MVR BA13692 (Mod5.3.1.4/BA13692/Tab8)
	Inter-batch %CV	≤9.3%	MVR BA13692 (Mod5.3.1.4/BA13692/Tab8)
	Total error	Not Applicable	Not Applicable
Selectivity and matrix effect	6 lots of blank human EDTA plasma were tested. No interference was observed in blanks at the retention time of the compound or the internal standard. No significant matrix effects were observed in 6 different matrix lots.		MVR BA13692 (Mod5.3.1.4/BA13692/Tab4 and Tab5)
Interference and specificity	Not Applicable		
Hemolysis effect	One lot tested; %Bias: -13.7 to -2.8		MVR BA13692 (Mod5.3.1.4/BA13692/Tab24)
Lipemic effect	One lot tested; %Bias: -10.8 to -2.3		MVR BA13692 (Mod5.3.1.4/BA13692/Tab27)
Dilution linearity and hook effect	Not Applicable		

Bench-top/process stability	Blood: Demonstrated for at least 2 hours at 0°C and at room temperature Plasma: Demonstrated for at least 19 hours at room temperature Processed Sample: Demonstrated for at least 76 hours at +5°C in processed sample		MVR BA13692 (Mod5.3.1.4/BA13692/Tab19, Tab20, and Tab22)
Freeze-thaw stability	Demonstrated for at least 5 cycles at -20°C and -70°C		MVR BA13692 (Mod5.3.1.4/BA13692/Tab18)
Long-term storage	Demonstrated for at least 105 days at -20°C; Demonstrated for at least 105 days at -70°C.		MVR BA13692 (Mod5.3.1.4/BA13692/Tab21)
Parallelism	Not Applicable		
Carry-over	No significant carry-over was observed		MVR BA13692 (Mod5.3.1.4/BA13692/Tab3)
Validation Parameters BA14083	**Method Validation Summary**		**Source Location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	MVR BA14083 (Mod5.3.1.4/BA14083/Tab7)
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-3.0 to 2.0%	MVR BA14083 (Mod5.3.1.4/BA14083/Tab7)
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤4.0%	MVR BA14083 (Mod5.3.1.4/BA14083/Tab7)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-1.0 to 1.0%	MVR BA14083 (Mod5.3.1.4/BA14083/Tab8)
	Inter-batch %CV	≤6.7%	MVR BA14083 (Mod5.3.1.4/BA14083/Tab8)
	Total error	Not Applicable	Not Applicable
Selectivity and matrix effect	6 lots of blank human EDTA plasma were tested. No interferences were detected at the retention time of the compound or the internal standard.		MVR BA14083 (Mod5.3.1.4/BA14083/Tab4 and Tab5)
Interference and specificity	Not Applicable		
Hemolysis effect	One lot tested; %Bias: -2.4 to 1.3%		MVR BA14083 (Mod5.3.1.4/BA14083/Tab5)
Lipemic effect	One lot tested; %Bias: -2.3 to -1.5%		MVR BA14083 (Mod5.3.1.4/BA14083/Tab5)
Dilution linearity and hook effect	Not Applicable		
Bench-top/process stability	Processed Sample: Demonstrated for at least 99 hours at autosampler temperature in processed sample		MVR BA14083 (Mod5.3.1.4/BA14083/Tab20)
Freeze-thaw stability	Not Applicable		
Long-term storage	Not Applicable		
Parallelism	Not Applicable		
Carry-over	No significant carry-over was observed		MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13917/Tab22 and Tab23)
Method Performance in Study PSO1004			
Assay passing rate	100% (10 out of 10 runs passed)		BSS PSO1004 (Mod5.3.3.1/77242213PSO1004/ App17/BSS PSO1004-JNJ-77242113/Tab1)

Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.8 to 4.6% Cumulative precision: ≤3.7%	BSS PSO1004 (Mod5.3.3.1/77242213PSO1004/ App17/BSS PSO1004-JNJ-77242113/Tab6)
QC performance	Cumulative bias range: 1.2 to 6.0% Cumulative precision: ≤3.4%	BSS PSO1004 (Mod5.3.3.1/77242213PSO1004/ App17/BSS PSO1004-JNJ-77242113/Tab7)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed on 60 study samples and 100% of the samples met the pre-specified criteria	BSS PSO1004 (Mod5.3.3.1/77242213PSO1004/ App17/BSS PSO1004-JNJ-77242113/Tab10)
Parallelism	Not Applicable	
Study sample analysis/stability	Samples were analyzed within proven frozen stability of 105 days at -20°C and -70°C.	BSS PSO1004 (Mod5.3.1.2/772421131004/ App17/BSS PSO1004-JNJ-77242113/Sec7)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Not Applicable	
Method Performance in Study PSO3001		
Assay passing rate	94.7% (18/19 analytical runs)	BSS PSO3001 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3001/ App17/BSS-77242113PSO3001-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab1)
Standard curve performance for method SHBTM-2443	Cumulative bias range: -1.0 to 1.5% Cumulative precision: ≤3.7%	BSS PSO3001 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3001/ App17/BSS-77242113PSO3001-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab6A)
Standard curve performance for method SHBTM-2664	Cumulative bias range: -8.8 to 4.0% Cumulative precision: Not Applicable	BSS PSO3001 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3001/ App17/BSS-77242113PSO3001-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab6B)
QC performance for method SHBTM-2443	Cumulative bias range: 2.1 to 2.7% Cumulative precision: ≤3.4% TE: Not Applicable	BSS PSO3001 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3001/ App17/BSS-77242113PSO3001-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab7A)
QC performance for method SHBTM-2664	Cumulative bias range: -0.3 to 1.9% Cumulative precision: ≤2.6% TE: Not Applicable	BSS PSO3001 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3001/ App17/BSS-77242113PSO3001-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab7B)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 10.5% of study samples and 100% of the samples met the pre-specified criteria	BSS PSO3001 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3001/ App17/BSS-77242113PSO3001-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Tab10)
Parallelism	Not Applicable	
Study sample analysis/stability	Samples were analyzed within proven frozen stability of 798 days at -70°C.	BSS PSO3001 (Mod5.3.5.1/77242113PSO3001/ App17/BSS-77242113PSO3001-plasma-JNJ-77242113-[redacted]/Sec7)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Not Applicable	

BSS=bioanalytical quality (study) summary; CV=coefficient of variation; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; ID=identifier; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; QC=quality control; SPE=solid phase extraction; ULOQ=upper limit of quantification.

表 2.7.1-付録-3-4 Summary of Method Modifications and Cross-validation Results Between Method VAL442 and BA13692

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Determination of JNJ-77242113 (PN-235) in human EDTA plasma by LC-MS/MS ([redacted] Study number SH-J01-R4518) (Mod5.3.1.4/BA13692) Final report + Addendum 1 [redacted] Study number SH-J01-R4518 + SH-J01-R4518A1		
Changes in method	Transfer of the validated method from [redacted] ([redacted] method number ALM-000407, formerly AML-442) to [redacted] Chromatographic conditions were modified to increase throughput		
New validated assay range if any	Assay range not changed		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	See 表 2.7.1-付録-3-3: Summary Method Performance for Method BA13692 and BA14083		
Performance of QCs during accuracy and precision runs	See 表 2.7.1-付録-3-3: Summary Method Performance for Method BA13692 and BA14083		
Cross-validation between Method VAL442 (ALM-000407, formerly-442) and BA13692 (SHBTM-2443)	18 spiked samples prepared at [redacted], at three concentration levels (low, medium and high) were analyzed	%bias +9.5% to +11.5% %CV ≤4.0%	MVR BA13692 (Mod5.3.1.4/BA13692/Tab29)

CV=coefficient of variation; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; QC=quality control.

表 2.7.1-付録-3-5 Summary of Method Modifications and Cross-validation Results Between Method VAL442 and BA13914

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a Method for the Determination of JNJ-77242113 in Human EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500) (Mod5.3.1.4/BA13914) (Method validation at [redacted]) Final report		
Changes in method	Transfer of the validated method from [redacted]([redacted]method number ALM-000407, formerly AML-442) to [redacted], slight adaptation of calibration range, assay was optimized for sensitivity and speed, shifted to a more sensitive instrument and chromatographic conditions were adapted. The sample preparation was adapted to a protein precipitation with evaporation of the supernatant and reconstitution		
New validated assay range if any	0.0185 ng/mL to 18.5 ng/mL for run IDs VA-1 through VA-12; 0.0200 ng/mL to 20.0 ng/mL, as of run ID VA-14		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	See 表 2.7.1-付録-3-2: Summary Method Performance for Method BA13914 and BA14082		
Performance of QCs during accuracy and precision runs	See 表 2.7.1-付録-3-2: Summary Method Performance for Method BA13914 and BA14082		
Cross-validation between VAL442 (ALM-000407, formerly-442) and BA13914 ([redacted]-NL-SML-2789)	18 spiked samples prepared at [redacted], at three concentration levels (low, medium and high) were analyzed	%bias -14.6% to -4.5%	MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab35)
	30 study samples analyzed with both methods	30 of 30 within ±20% difference, range -4.7% to +17.1%	MVR BA13914 (Mod5.3.1.4/BA13914/Tab 37)

EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; ID=identifier; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; MVR=method validation report; QC=quality control.

表 2.7.1-付録-3-6 Summary of Method Modifications and Cross-validation Results Between Method BA13914 and BA13692

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Determination of JNJ-77242113 (PN-235) in human EDTA plasma by LC-MS/MS (Mod5.3.1.4/BA13692) (Method validation at [redacted]) Final report + Addendum 1 [redacted] Study number SH-J01-R4518 + SH-J01-R4518A1 Cross Validation for the Determination of JNJ-77242113 (PN-235) in Human EDTA Plasma by LC-MS/MS (Mod5.3.1.4/SH-J01-R5448) Final report		
Changes in method	Not Applicable		
New validated assay range if any	Not Applicable		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	See 表 2.7.1-付録-3-3: Summary Method Performance for Method BA13692 and BA14083		
Performance of QCs during accuracy and precision runs	See 表 2.7.1-付録-3-3: Summary Method Performance for Method BA13692 and BA14083		
Cross-validation between BA13914 ([redacted]-NL-SML-2789) and BA13692 (and SHBTM-2443)	18 spiked samples prepared at [redacted], at three concentration levels (Low, Medium and High) were analyzed	%bias 0.7% to 4.3% %CV ≤2.4%	MVR BA13692 Addendum 1 (Mod5.3.1.4/BA13692/Tab29)
	30 study samples analyzed with both methods	30 of 30 within ±20% difference, range -14.7% to +6.3%	MVR SH-J01-R5448 (Mod5.3.1.4/SH-J01-R5448/Tab10)

CV=coefficient of variation; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; MVR=method validation report; QC=quality control.

表 2.7.1-付録-3-7 Summary of Method Modifications and Cross-validation Results Between Method BA13914 and BA14082

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Partial Validation of Method for the Determination of JNJ-77242113 in Human EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS (Mod5.3.1.4/BA14082) Final report		
Changes in method	The original method from [redacted] ([redacted]-NL-SML-2789, BA13914) was modified to enhance chromatographic separation and to adapt the temperature for the evaporation of the supernatant under BA14082 (method [redacted]-NL-SML-2924)		
New validated assay range if any	Assay range not changed		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	See 表 2.7.1-付録-3-2: Summary Method Performance for Method BA13914 and BA14082		
Performance of QCs during accuracy and precision runs	See 表 2.7.1-付録-3-2: Summary Method Performance for Method BA13914 and BA14082		
Cross-validation between BA13914 ([redacted]-NL-SML-1789) and BA14082 ([redacted]-NL-2924)	24 spiked samples, prepared at four concentration levels were analyzed with both methods	24 of 24 within ±20% difference, range -11.3% to +2.9%	MVR BA14082 (Mod5.3.1.4/BA14082/Tab16)
	30 study samples analyzed with both methods	30 of 30 within ±20% difference, range -5.7% to +9.4%	MVR BA14082 (Mod5.3.1.4/BA14082/Tab17)

EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; QC=quality control.

表 2.7.1-付録-3-8 Summary of Method Modifications and Cross-validation Results Between Method BA14082 and BA14083 and between Method BA13629 and BA14083

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Cross Validation for the Determination of JNJ-77242113 (PN-235) in Human EDTA Plasma by LC-MS/MS (Mod5.3.1.4/SH-J01-R5448) Final report		
Changes in method	Transfer of the validated method from [redacted] ([redacted] method number [redacted]-NL-SML-2924) to [redacted]		
New validated assay range if any	Assay range not changed		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	See 表 2.7.1-付録-3-3: Summary Method Performance for Method BA13692 and BA14083		
Performance of QCs during accuracy and precision runs	See 表 2.7.1-付録-3-3: Summary Method Performance for Method BA13692 and BA14083		
Cross-validation between BA13629 (SHBTM-2443) and BA14083 (SHBTM-2664)	24 spiked samples prepared at [redacted], at 4 concentration levels, were analyzed with assay SHBTM-2443 and SHBTM-2664	bias -4.8% to -2.4%; CV ≤3.6%	MVR SH-J01-R5448 (Mod5.3.1.4/SH-J01-R5448/Tab8)
	30 study samples analyzed with both methods	29 of 30 within ±20% difference, range –11.3% to +22.4%	MVR SH-J01-R5448 (Mod5.3.1.4/SH-J01-R5448/Tab12)
Cross-validation BA14082 ([redacted]-NL-SML-2924) and BA14083 (SHBTM-2664)	24 spiked samples prepared at [redacted], at four concentration levels were analyzed	bias +2.2% to +7.3%; CV ≤9.7%	MVR SH-J01-R5448 (Mod5.3.1.4/SH-J01-R5448/Tab9)
	30 study samples analyzed with both methods	30 of 30 within ±20% difference, range -13.6% to +12.4%	MVR SH-J01-R5448 (Mod5.3.1.4/SH-J01-R5448/Tab11)

CV=coefficient of variation; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; QC=quality control.

表 2.7.1-付録-4 Bioanalytical Methods: Validation Reports for Antibodies (Immunogenicity)

表 2.7.1-付録-4-1 ADA Validation Parameter for Icotrokinra (Janssen Research & Development Method)

<table>
<tr><td>Validation Report</td><td>Mod5.3.1.4/CP2021V-054</td></tr>
<tr><td>Original Validation Period</td><td>21 Jun 2021 to 06 Jul 2021
Appendix 2: 12 Mar 2024 to 15 Mar 2024</td></tr>
<tr><td>Assay Type</td><td>ECLIA</td></tr>
<tr><td>Liquid Handling Procedure</td><td>Manual</td></tr>
<tr><td>Assay Result Type</td><td>Normalized ECL value (by the naive consistency control)</td></tr>
<tr><td>Minimum Dilution</td><td>1/50</td></tr>
<tr><td>Replicates</td><td>N=4 for the naive serum consistency control. N=2 for all other controls and samples.</td></tr>
<tr><td>CV Criteria</td><td>For MSD: ≤20% for all controls and samples (ECL counts).</td></tr>
<tr><td>Sensitivity</td><td>The most sensitive value of ADA detected in undiluted naive healthy blood donor human serum was:
<table>
<tr><td>ADA Description</td><td>Screening Method</td><td>Specificity Method</td></tr>
<tr><td>pAb 1082</td><td>200 ng/mL</td><td>100 ng/mL</td></tr>
</table>
Appendix 2:
<table>
<tr><td>ADA Description</td><td>Screening Method</td><td>Specificity Method</td></tr>
<tr><td>PTGBB4</td><td>62.50 ng/mL</td><td>62.50 ng/mL</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Specificity</td><td>Icotrokinra competitively inhibited an ADA control.</td></tr>
<tr><td>Selectivity (Recovery)</td><td>97.1% for 200 ng/mL pAb 1082 of an icotrokinra specific ADA in human serum.
Five out of the 5 samples tested from each series (diseased participants, healthy blood donor, lipemic and hemolyzed) met specificity method cut-point.

Appendix 2: 132.2% for 125 ng/mL PTGBB4 of an icotrokinra specific ADA in human serum. Five out of the 5 samples tested from each series (diseased participants, normal volunteers, lipemic and hemolyzed) met specificity method cut-point.</td></tr>
<tr><td>Interference</td><td>Drug tolerance:
<table>
<tr><td rowspan="2">Sample Description in nNHS</td><td colspan="2">Maximum Drug Concentration Tolerated</td></tr>
<tr><td>Screening Method</td><td>Specificity Method</td></tr>
<tr><td>100 ng/mL pAb 1082</td><td>16 ng/mL</td><td>0.50 ng/mL</td></tr>
<tr><td>250 ng/mL pAb 1082</td><td>64 ng/mL</td><td>64 ng/mL</td></tr>
<tr><td>500 ng/mL pAb 1082</td><td>256 ng/mL</td><td>256 ng/mL</td></tr>
<tr><td>2,000 ng/mL pAb 1082</td><td>1,024 ng/mL</td><td>1,024 ng/mL</td></tr>
</table>
Drug tolerance (Appendix 2):
<table>
<tr><td rowspan="2">Sample Description in nNHS</td><td colspan="2">Maximum Drug Concentration Tolerated</td></tr>
<tr><td>Screening Method</td><td>Specificity Method</td></tr>
<tr><td>100 ng/mL PTGBB4</td><td>4,000 ng/mL</td><td>4,000 ng/mL</td></tr>
<tr><td>500 ng/mL PTGBB4</td><td>8,000 ng/mL</td><td>8,000 ng/mL</td></tr>
</table>
Tolerance to unrelated ADA anti-JNJ64991524 Rabbit# 25944: Pre-incubation with up to 100 µg/mL of an unrelated ADA did not cause interference in the assay.

Tolerance to unrelated biologic RPGR peptide 1: Pre-incubation with up to 100 µg/mL of an unrelated ADA did not cause interference in the assay.</td></tr>
<tr><td>Study Phase Bioanalysis Acceptance Criteria</td><td>The acceptance criteria for CC for screening, titration, and specificity methods.
<table>
<tr><td colspan="2">Screening and Titration Method</td></tr>
<tr><td>Control Name</td><td>Criteria</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

for Controls

Diluent CC	0.824 to 1.697 NV
Naive serum CC (normalizing control)	50.00 to 165.00 ECL
Low ADA 01 CC (200 ng/mL pAb 1082 in nNHS)	1.363 NV to 2.411 NV
High ADA 01 CC (20,000 ng/mL pAb 1082 in nNHS)	≥65.368 NV

Additional controls for the Specificity Method		
Control	Screening Criteria	Specificity Criteria
Low ADA 01 CC (200 ng/mL pAb 1082 in nNHS)	1.363 NV to 2.411 NV	≥14.6% inhibition after incubation with 2 µg/mL icotrokinra
High ADA 01 CC (20,000 ng/mL pAb 1082 in nNHS)	≥65.368 NV	

Note: The low and high ADA consistency controls can also be used as the uninhibited ADA specificity control on the same plate.

Cut-Points

This validation supports the application of this assay for the following populations: Healthy blood donors, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis Populations. This assay may be used to support other populations by performing subsequent validation experiments or in-study cut-point assessments.

Screening Method:
1.127 NV for healthy blood donors or any new disease state population
1.140 NV for Psoriasis and Psoriatic Arthritis

*If the screening method cut-point is applied to negative baseline samples of a clinical study of another population and the observed FPR is within 1.93% to 32.2% (healthy blood donor population) and 1.92% to 32.4% (Psoriasis and Psoriatic Arthritis Population) the validated cut-point is appropriate for that study. If the sample size (N) is less than 30 and FPR equal to 0%, the validated SCP (1.127 NV for the healthy blood donor population and 1.140 NV for the Psoriasis population and the Psoriatic Arthritis population) is suitable without additional statistical analysis if the median NV is greater than or equal to the NV specified by Table below.

Healthy blood donor population		Psoriasis population and Psoriatic arthritis population	
N	Median NV ≥	N	Median NV ≥
1	0.880	1	0.900
2	0.930	2	0.940
3	0.950	3	0.960
4-5	0.960	4-5	0.970
6-9	0.970	6-8	0.980
10-19	0.980	9-14	0.990
20-29	0.990	15-29	1.000

Titration Method: 1.648 NV

Specificity Method:
Samples are classified ADA POSITIVE to icotrokinra if the following condition is met: Inhibited sample: signal is inhibited by 14.6% in the presence of 2 µg/mL icotrokinra.

Dilutability

Serial 1/2 dilutions of ADA resulted in a decline in the assay signal, and justified relevance of the titration method.
Specificity method testing may be repeated using a greater dilution of sample if the NV of the sample, in the absence of icotrokinra, is 249.551 NV and the percent inhibition result is <14.6%. If the NV is 249.551 NV and the inhibition result is 14.6%, the result is acceptable.

Precision

Screening method:

	Intra-assay CV: 1.9% for the low ADA consistency control Inter-assay CV: 9.2% for the low ADA consistency control Intra-assay CV: From 6 replicates of each consistency control on the same plate: Diluent consistency control: 4.0% Naive serum consistency control: 3.2% Low ADA polyclonal consistency control: 3.3% High ADA polyclonal consistency control: 4.5% **Specificity method (% inhibition):** Inter-assay SD: 8.1 for the low ADA specificity control inhibited by icotrokinra Inter-assay SD: 0.1 for the high ADA specificity control inhibited by icotrokinra
Robustness	Batch size: up to 6 MSD plates Plate lot: Z0021753, Z0021745
Sample Stability	**Freeze/thaw:** At least 5 freeze/thaw cycles when thawed overnight at 4°C At least 5 freeze/thaw cycles when thawed at RT At least 1 freeze/thaw cycle when thawed for 5 minutes at 37°C **Storage:** Up to 15 days at -70°C, -20°C, and 4°C* Up to 2 days at 25°C (room temperature) At least 3 months for NCC and LCC01 at 4°C (A1) At least 3 months for LCC01 at -20°C (A1) At least 25 months for LCC01 at -70°C (A3) *A long-term stability program is in place. Any update to long-term stability will be provided in a future addendum.
Cross Validation	JnJ vs [redacted] (A4: Cross Validation between 2 electrochemiluminescence based immunoassays Methods to Detect Antibodies to icotrokinra in human Serum Samples) JnJ vs [redacted],[redacted] (A5: Cross Validation between 2 electrochemiluminescence based immunoassays Methods to Detect Antibodies to icotrokinra in human Serum Samples)

ADA=anti-drug antibody; CC=consistency control; CV=coefficient of variation; ECL=electrochemiluminescence; ECLIA=electrochemiluminescent immunoassay; FPR=false positive rate; MSD=Meso Scale Discovery; N=sample size; NHS=normal human serum; NV=normalized ECL value; pAb=polyclonal antibody; RPGR=retinitis pigmentosa GTPase regulator; RT=room temperature; SD=standard deviation.

表 2.7.1-付録-4-2 ADA Validation Statistical Memo (Janssen Research & Development Method)

<table>
<tr><th>Parameter</th><th colspan="3">Criteria</th></tr>
<tr><td>Validation report</td><td colspan="3">Mod5.3.1.4/CP2021V-054 Statistical Memo</td></tr>
<tr><td>Final data format</td><td colspan="3">Normalized ECL values (NV: mean duplicate ECL value divided by the mean quadruplicate NCC ECL value from the same plate)</td></tr>
<tr><td>Screening Method Cut-point</td><td colspan="3">1.127NV for the normal population, 1.140NV for the Psoriasis and the Psoriatic Arthritis populations.
Baseline false positive rate within:
1.93% to 32.2% for the normal population, 1.92% to 32.4% for the Psoriasis and the Psoriatic Arthritis populations;
or 0% if N<30 and median NV larger than value provided in Table 6.</td></tr>
<tr><td>Specificity Method Cut-point</td><td colspan="3">14.6% inhibition to JNJ-77242113(for all disease state populations)</td></tr>
<tr><td>Titration Method Cut-point</td><td colspan="3">1.648 NV</td></tr>
<tr><td rowspan="11">Study Phase Bioanalysis Control Acceptance Criteria</td><td colspan="3">The acceptance criteria for CC for screening, titration and specificity methods. The limits are inclusive.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Screening and Titration Method</td></tr>
<tr><td>Control Name</td><td colspan="2">Criteria</td></tr>
<tr><td>Diluent CC</td><td colspan="2">0.824 to 1.697NV</td></tr>
<tr><td>Naïve serum CC (normalizing control)</td><td colspan="2">50.00 to 165.00ECL</td></tr>
<tr><td>Low ADA 01 CC (200 ng/mL pAb 1082 in nNHS)</td><td colspan="2">1.363 NV to 2.411NV</td></tr>
<tr><td>High ADA 01 CC (20,000 ng/mL pAb 1082 in nNHS)</td><td colspan="2">≥65.368NV</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="3">Controls for the Specificity Method</td></tr>
<tr><td>Control</td><td>Screening Criteria</td><td>Specificity Criteria</td></tr>
<tr><td>Low ADA 01 CC (200 ng/mL pAb 1082 in nNHS)</td><td>1.363 NV to 2.411 NV</td><td rowspan="2">≥14.6% inhibition after incubation with 2µg/mL JNJ77242113</td></tr>
<tr><td>High ADA 01 CC (20,000 ng/mL pAb 1082 in nNHS)</td><td>≥65.368 NV</td></tr>
</table>

ADA=anti-drug antibody; CC=consistency control; ECL=electrochemiluminescence; NCC=normalizing control; nNHS=native normal human serum; NV=normalized ECL value; pAB=polyclonal antibody.

表 2.7.1-付録-4-3 ADA Validation Parameter for Icotrokinra ([redacted])

Validation Report #	Mod5.3.1.4/2329-16028		
Validation Period	11 Mar 2024 to 20 Dec 2024		
Bioanalytical method validation report name	Validation of an Electrochemiluminescent Immunoassay for the Detection of Anti-icotrokinra Antibodies in Human Serum		
Method description	Acid-treated diluted in buffer samples are neutralized with Tris buffer containing drug conjugated with either FITC or biotin on either the side chain or the N terminus. Anti-icotrokinra antibodies bind to both biotinylated icotrokinra and FITC-icotrokinra molecules to form antibody-complex bridges. The complexed samples are added into the wells of a blocked MSD streptavidin plate. The biotin-drug in the complex binds to the streptavidin in the wells. Anti-FITC ruthenylated antibodies are added to the wells for antibody-drug complex detection. In the presence of tripropylamine-containing read buffer, ruthenium produces a chemiluminescent signal that is triggered when voltage is applied.		
Materials used for PC preparation and concentrations	PCs prepared with anti-icotrokinra antibodies in normal human serum pool at the following concentrations: Rabbit anti-icotrokinra pAb PC: LPC: 295 ng/mL (determined after CP/sensitivity runs) MPC: 1000 ng/mL (introduced after CP/sensitivity/titer runs) HPC: 20000 ng/mL TPC: 2000 ng/mL Mouse anti-icotrokinra mAb PC: LPC: 100 ng/mL (in cut-point/sensitivity/titer runs) LPC: 152 ng/mL (determined after CP/sensitivity runs) MPC: 1000 ng/mL (introduced after CP/sensitivity/titer runs) HPC: 10000 ng/mL TPC: 2000 ng/mL		
Matrix / NC	Normal human serum pool		
DC	Assay Diluent (StartingBlockTM Blocking Buffer)		
MRDs/ Total Sample dilution	50		
Source and lot of reagents	Anti-icotrokinra antibodies, provided by Janssen Research & Development, LLC: Mouse mAb PTGBB4 human Chimeric IgG, Lot #T2206B03 Rabbit anti-icotrokinra pAb, Lot # MOS00330106 and MOS00330106_13Dec2023 (diluted from Lot # MOS00330106) Drug, provided by Janssen Research & Development, LLC: Drug icotrokinra, Lot# MOS00397904		
Cut-points / Normalization Factors	Normal, Ulcerative Colitis and Psoriasis Populations:		
	Screen Normalization Factor (95%): Confirmatory Cut-Point (99%): Titer Normalization Factor (99.9%): False Positive Error Rate (rounded)	1.06 13.0% 1.21 1.86-11.60 (rounded to two decimals)	
	Psoriatic Arthritis Population:		
	Screen Normalization Factor (95%): Confirmatory Cut-Point (99%): False Positive Error Rate	1.09 10.3% 2.45-19.83 (rounded to two decimals)	
	Normal, Ulcerative Colitis, Psoriasis and Psoriatic Arthritis		
	Titer Normalization Factor (99.9%)	1.21	
Validation parameters	Method validation summary		
Precision (%CV)	Control Level	Intra-assay, %CV	Inter-assay, %CV
	NC		
	RLU	0.8 to 6.0%	12.2%
	DC		

	Response	2.9 to 9.8%	12.3%
	mAb, LPC (152 ng/mL)		
	RLU %Inh. S/N (Screen)	1.6 to 18.0% 1.7 to 15.2% 1.6 to 18.0%	16.6% 10.8% 12.4%
	mAb, MPC (1000 ng/mL)		
	RLU %Inh. S/N (Screen)	1.7 to 6.6% 0.4 to 1.5% 1.7 to 6.6%	19.7% 10.0% 20.6%
	mAb, HPC (10000 ng/mL)		
	RLU %Inh. S/N (Screen) **Excludes outlier	1.0 to 6.4% 0.0 to 0.1% 1.0 to 6.4%	15.8%** 0.1% 18.1%
	pAb, LPC (295 ng/mL)		
	RLU %Inh. S/N (Screen)	1.5 to 4.1% 1.5 to 7.8% 1.5 to 4.1%	16.8% 13.0% 11.2%
	pAb, MPC (1000 ng/mL)		
	RLU %Inh. S/N(Screen)	2.4 to 5.1% 0.8 to 2.1% 2.4 to 5.1%	15.6% 5.1% 12.9%
	pAb, HPC (20000 ng/mL)		
	RLU %Inh. S/N(Screen)	3.3 to 14.4% 0.0 to 0.2% 3.3 to 14.4%	15.4% 0.1% 14.1%
Sensitivity, mAb	Screen assay: 24.783 ng/mL Confirmatory assay: 53.038 ng/mL		
Sensitivity, pAb	Screen assay: 58.905 ng/mL Confirmatory assay: 91.719 ng/mL		
Titer (assay diluent), pAb	Median titer utilizing titer cut-point: 16 (not corrected for total sample dilution)		
Selectivity **NHS, pAb** **UC human serum, pAb** **PS human serum, pAb** **PSA human serum, mAb**	•10 of 10 unspiked samples classified negative. •10 of 10 samples spiked with LPC level (295 ng/mL) classified positive (100% pass). •10 of 10 unspiked samples classified negative. •10 of 10 samples spiked with LPC level (295 ng/mL) classified positive (100% pass). •10 of 10 unspiked samples classified negative. •10 of 10 samples spiked with LPC level (295 ng/mL) classified positive (100% pass) •10 of 10 unspiked samples classified negative. •10 of 10 samples spiked with LPC level (152 ng/mL) classified positive (100% pass)		
Hemolysis effect (~1100 mg/dL hemoglobin), pAb	•Unspiked sample classified negative. •Sample spiked with LPC level (295 ng/mL) classified positive		
Lipemic effect (>300 mg/dL triglycerides), pAb	•Unspiked sample classified negative. •Sample spiked with LPC level (295 ng/mL) classified positive		
Drug (icotrokinra) tolerance, pAb PC	NC, 100 ng/mL, LPC (295 ng/mL), MPC (1000 ng/mL) and HPC (20000 ng/mL) level samples were evaluated in the presence of 4, 16, 64, 256 and 1024 ng/mL icotrokinra. Drug tolerance was: PC 100 ng/mL: Drug tolerance up to 64 ng/mL in screen assay, no tolerance in confirmatory assay. PC ≥295 ng/mL: Drug tolerance up to 64 ng/mL		
Drug (icotrokinra) tolerance, mAb PC	NC, 100 ng/mL, LPC (152 ng/mL), MPC (1000 ng/mL) and HPC (10000 ng/mL) level samples were evaluated in the presence of 4, 16, 64, 256 and 1024 ng/mL icotrokinra. Drug tolerance was: PC ≥100 ng/mL - Drug tolerance up to 1024 ng/mL		

Target Interference (IL23R), pAb	NC, LPC (295 ng/mL) and HPC (20000 ng/mL) level samples were evaluated in the presence of 50, 100 and 200 ng/mL soluble IL-23R. No interference was observed.
Hook effect, pAb	Hook effect PC sample at 250,000 ng/mL was evaluated at dilution factors 1, 10, 100, 1000, 10,000 and 100,000. No hook effect was observed up to a PC concentration of 250,000 ng/mL
Specificity, pAb	NC, LPC (295 ng/mL) and HPC (20000 ng/mL) level samples were evaluated in the presence of 100 µg/mL RPGR or C3AB11. No interference was observed in the presence of up to 100 µg/mL of RPGR or C3AB11.
Bench-top stability	18 hours at room temperature
Refrigerated (2-8ºC) stability	18 hours
Freeze-Thaw stability	6 freeze-thaw cycles
Long-term stability	Not evaluated
Cross-validation	10 blinded cross-validation mock samples were tested in screen, confirm and titer formats

ADA=anti-drug antibody; CP=cut-point; CV=coefficient of variation; DC=diluent control; FITC=fluorescein isothiocyanate; HCC=high positive consistency control; HPC=high positive control; IgG=immunoglobulin G; IL-23R=interleukin-23 receptor; LPC=low positive control; mAb=monoclonal antibody; MCC=mid positive consistency control; MPC=mid positive control; MRD=minimum required dilution; NC=negative control; NHS=normal human serum; pAb=polyclonal antibody; PC=positive control; PS=psoriasis; PSA=psoriatic arthritis; RLU=mean response; RPGR=retinitis pigmentosa GTPase regulator; SCP=screening cut-point; TPC=titer cut-point; UC=ulcerative colitis.

表 2.7.1-付録-4-4 ADA Validation Parameter for Icotrokinra ([redacted],[redacted] Method)

Validation Report #	Mod5.3.1.4/SH-J01-R5061
Original Validation Period	16 Apr 2024 to 09 Sep 2024
Assay Type	Electrochemiluminescent Immunoassay (ECLIA)
Assay Result Type	Normalized ECL value (NV: mean duplicate ECL value divided by the mean quadruplicate NCC ECL value from the same plate)
Minimum Dilution	1/50
Replicates	N=4 for the naive serum consistency control and diluent consistency control. N=2 for all other controls and samples.
CV Criteria	CV ≤25.0% for NCC and DCC ECL CV ≤20.0% for other ECL
Sensitivity	The screening sensitivity concentration of control anti-drug antibody (ADA) PTGBB4 human Chimeric IgG detected in healthy participants human Serum was 5.52 ng/mL. The confirmatory sensitivity concentration of control anti-drug antibody (ADA) PTGBB4 human Chimeric IgG detected in healthy participants human Serum was 32.15 ng/mL. The screening sensitivity concentration of control anti-drug antibody (ADA) PTGBB4 human Chimeric IgG detected in Assay Buffer was 0.79 ng/mL. The confirmatory sensitivity concentration of control anti-drug antibody (ADA) PTGBB4 human Chimeric IgG detected in Assay Buffer was 11.61 ng/mL. The screening sensitivity concentration of control anti-drug antibody (ADA) pAb from rabbit serum 1082 detected in healthy participants human Serum was 18.49 ng/mL. The confirmatory sensitivity concentration of control anti-drug antibody (ADA) pAb from rabbit serum 1082 detected in healthy participants human Serum was 109.74 ng/mL. The screening sensitivity concentration of control anti-drug antibody (ADA) pAb from rabbit serum 1082 detected in Assay Buffer was 3.13 ng/mL. The confirmatory sensitivity concentration of control anti-drug antibody (ADA) pAb from rabbit serum 1082 detected in Assay Buffer was 37.77 ng/mL. The sensitivity for Ulcerative Colitis and Psoriasis participant populations were estimated with the population-specific cut-points, refer to B2S stats memo
Selectivity	For control anti-drug antibody (ADA) PTGBB4 human Chimeric IgG: 10/10 normal individual human serum samples spiked at LCC and HCC levels were tested as positive and the blank samples with the same lot were tested as negative. No matrix effect in normal matrix. 10/10 Psoriasis individual human serum samples spiked at LCC and HCC levels were tested as positive and the blank samples with the same lot were tested as negative. No matrix effect in Psoriasis disease matrix. 10/10 Ulcerative Colitis individual human serum samples spiked at LCC and HCC levels were tested as positive and the blank samples with the same lot were tested as negative. No matrix effect in Ulcerative Colitis disease matrix. 3/3 2% hemolysis and lipemic (311.1mg/dL of triglycerides) samples spiked at LCC and HCC levels were tested as positive and the blank samples with the same lot were tested as negative. No matrix effect in hemolysis and lipemic serum.

<table>
<tr><td>Interference</td><td>
Drug Tolerance: For control anti-drug antibody (ADA) PTGBB4 human Chimeric IgG:
<table>
<tr><th>Sample Description

Screening Method</th><th></th><th>Maximum Drug Concentration Tolerated
Confirmatory Method</th></tr>
<tr><td>2000.00 ng/mL PTGBB4 IgG in nNHS</td><td>20000.00 ng/mL</td><td>20000.00 ng/mL</td></tr>
<tr><td>100.00 ng/mL PTGBB4 IgG in nNHS</td><td>1250.00 ng/mL</td><td>625.00 ng/mL</td></tr>
<tr><td>99.69 ng/mL (LCC) PTGBB4 IgG in nNHS</td><td>1250.00 ng/mL</td><td>1250.00 ng/mL</td></tr>
</table>
For control anti-drug antibody (ADA) pAb from rabbit serum 1082:
<table>
<tr><th>Sample Description

Screening Method</th><th></th><th>Maximum Drug Concentration Tolerated
Confirmatory Method</th></tr>
<tr><td>2000.00ng/mL pAb 1082 in nNHS</td><td>2000.00 ng/mL</td><td>2000.00 ng/mL</td></tr>
<tr><td>100.00ng/mL pAb 1082 in nNHS</td><td>1.96 ng/mL</td><td>0.49 ng/mL</td></tr>
<tr><td>99.69ng/mL (LCC) pAb 1082 in nNHS</td><td>*NA</td><td>*NA</td></tr>
</table>
*The result showed negative when the pAb spiked with 0.00 ng/mL drug. So the drug tolerance data will not be reported. Tolerance to target: Pre-incubation with 10.00 µg/mL of the target, Human IL23R did not cause interference in the assay. Tolerance to unrelated ADA: Pre-incubation with 100.00 µg/mL of an unrelated ADA, GP5B7 did not cause interference in the assay. Tolerance to unrelated biologic: Pre-incubation with 100.00 µg/mL of an unrelated biologic, RPGR peptide 1 did not cause interference in the assay.
</td></tr>
<tr><td>Hook effect (Prozone)</td><td>Hook effect was observed when the anti-drug antibody (ADA) PTGBB4 human Chimeric IgG concentration was above 50000.00 ng/mL in both screening assay and confirmatory assays.
Although ADA PC concentrations at 100000.00, 200000.00 and 400000.00 ng/mL in the screening assay and in the confirmatory assay have hook effect, the signals remained above the plate SCP and CCP, respectively.</td></tr>
<tr><td>Study Phase Bioanalysis Acceptance Criteria for Controls</td><td>
Screening and Titration Method
<table>
<tr><th>Control Name</th><th>Criteria</th></tr>
<tr><td>Diluent CC (DCC)</td><td>0.82 to 1.63 NV, inclusive</td></tr>
<tr><td>Naïve serum CC (normalizing control, NCC)</td><td>84.93 to 248.01 ECL, inclusive</td></tr>
<tr><td>LCC (99.69ng/mL PTGBB4 human Chimeric IgG in nNHS)</td><td>1.02 to 1.44 NV, inclusive</td></tr>
<tr><td>HCC (20000.00ng/mL PTGBB4 human Chimeric IgG in nNHS)</td><td>1.02 to 480.19 NV, inclusive, also should>LCC NV</td></tr>
</table>
Confirmatory Method
<table>
<tr><th>Control Name</th><th>Screening Criteria</th><th>Confirmatory Criteria</th></tr>
<tr><td>LCC (99.69ng/mL PTGBB4 human Chimeric IgG in nNHS)</td><td>1.02 to 1.44 NV, inclusive</td><td>≥7.07%(CCP)</td></tr>
<tr><td>HCC (20000.00ng/mL PTGBB4 human Chimeric IgG in nNHS)</td><td>1.02 to 480.19 NV, inclusive, also should >LCC NV</td><td>>LCC % inhibition ≥7.07%(CCP)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Cut-Points</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>Healthy</td><td>Psoriasis</td><td>Ulcerative Colitis</td></tr>
<tr><td>5%</td><td>SCPF</td><td>Parametric</td><td>0.98</td></tr>
<tr><td>1%</td><td>CCP</td><td>Parametric</td><td>7.07</td></tr>
<tr><td>1%</td><td>TCPF</td><td>DCC/NCC</td><td>1.45</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td></td><td>FPER CI</td><td rowspan="3">NA</td></tr>
<tr><td>Healthy</td><td>(1.923, 22.402)</td></tr>
<tr><td>Psoriasis</td><td>(4.740, 22.698)</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>Ulcerative Colitis</td><td>(2.508, 14.564)</td><td></td></tr>
</table>

Screening method:
• Normal: ≥0.98 NV
• Psoriasis: ≥1.03 NV
• Ulcerative Colitis: ≥1.02 NV

FPR range=1.923% to 22.402% of confirmed negative normal (healthy) population samples should be potentially positive at screening to use the 0.98 NV SCP without investigating further whether an in-study SCP is needed.

FPR range=4.740% to 22.698% of confirmed negative Psoriasis population samples should be potentially positive at screening to use the 1.03 NV SCP without investigating further whether an in-study SCP is needed.

FPR range=2.508% to 14.564% of confirmed negative Ulcerative Colitis population samples should be potentially positive at screening to use the 1.02 NV SCP without investigating further whether an in-study SCP is needed.

Titration method: 1.45 NV

Confirmatory method:
Samples from normal individuals are classified ADA POSITIVE to icotrokinra if the following conditions are met:
•Inhibited sample: signal is inhibited by ≥7.07% in the presence of icotrokinra

Samples from Psoriasis individuals are classified ADA POSITIVE to icotrokinra if the following conditions are met:
• Inhibited sample: signal is inhibited by ≥8.85% in the presence of icotrokinra
Samples from Ulcerative Colitis individuals are classified ADA POSITIVE to icotrokinra if the following conditions are met:
• Inhibited sample: signal is inhibited by ≥8.73% in the presence of icotrokinra
</td></tr>
<tr><td>Precision</td><td>
For PC PTGBB4 human Chimeric IgG:
<table>
<tr><th>Precision</th><th>LCC</th><th>MCC</th><th>HCC</th></tr>
<tr><td>Intra assay Precision of NV</td><td>3.3</td><td>4.7</td><td>11.2</td></tr>
<tr><td>Intra assay Precision of inhibition</td><td>8.3</td><td>0.7</td><td>0.1</td></tr>
<tr><td>Inter assay Precision of NV</td><td>5.6</td><td>17.8</td><td>23.6</td></tr>
<tr><td>Inter assay Precision of inhibition</td><td>20.5</td><td>2.2</td><td>0.1</td></tr>
</table>
NV intra-and inter-assay precision was ≤20.0 for LCC and MCC. For HCC, NV intra-assay was ≤20.0, but inter-assay precision was 23.6%, which is outside expected targeted ≤20.0% as stated in the plan.

Inhibition intra-and inter-assay precision was ≤20.0 for MCC and HCC. For LCC, Inhibition intra-assay was ≤20.0, but inter-assay precision was 20.5%, which is outside expected targeted ≤20.0% as stated in the plan.

• Intra-assay precision of signal: 3.1% for NCC
• Inter-assay precision of signal: 11.3% for NCC
• Intra-assay precision of NV: 1.8% for DCC
• Inter-assay precision of NV: 7.3% for DCC

Titer Assessment:
For PC PTGBB4 human Chimeric IgG diluted in Assay Diluent: Median Titer was calculated as 200.00, with titer ranging from 100.00 to 400.00. Overall, 5 out of 7 titers with determined value were within one two-fold dilutions ranging from 100.00 to 200.00.

For PC PTGBB4 human Chimeric IgG diluted in Serum: Median Titer was calculated as 50.00, with titer ranging from 25.00 to 100.00. Overall, 7 out of 7 titers with determined value 50.00 were within one two-fold dilutions.
</td></tr>
<tr><td>Robustness</td><td>
<table>
<tr><th>Step</th><th>The Shortest Incubation Time</th><th>The longest Incubation Time</th></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	Sample and Master-Mix Mixture incubation time	60 minutes	65 minutes
	MSD Plate Blocking	60 minutes	65 minutes
	Sample Incubation in Assay Wells	60 minutes	65 minutes
	Incubation with Sulfotag Solution	60 minutes	65 minutes
Sample Stability	Short-term stability: Up to 48 hours 15 minutes when stored at room temperature Up to 48 hours 14 minutes when stored at 2-8°C Up to 7 freeze/thaw cycles when frozen at -80°C and thawed at RT		
Cross validation	A total of 10 blinded cross-validation mock samples were tested once in screening assay. Samples that screened positive were analyzed in the confirmatory assay. Samples that confirmed positive were analyzed in titration assay. The results of the cross-validation were evaluated by Janssen.		

ADA=anti-drug antibody; CCP=cyclic citrullinated peptide; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; DCC=diluent CC; ECL=electrochemiluminescence; ECLIA=electrochemiluminescent immunoassay; FPER=false positive error rate; FPR=false positive rate; HCC=high positive consistency control; IgG=immunoglobulin G; LCC=low positive consistency control; MCC=mid positive consistency control; MSD=Meso Scale Discovery; N=number of participants; NA=not applicable; NCC=normalizing control; NHS=normal human serum; NV=normalized ECL value; pAb=polyclonal antibody; PC=positive control; RPGR=retinitis pigmentosa GTPase regulator; RT=room temperature; SCP=screening cut-point; SCPF=screening cut-point factor; TCPF=titer cut-point factor.

表 2.7.1-付録-5 Bioanalytical Methods: Validation Reports for NAb (Immunogenicity)

表 2.7.1-付録-5-1 NAb Validation Parameter for Icotrokinra (Janssen Research & Development Method)

Validation Report Number	Mod5.3.1.4/CP2023V-002
Validation Duration	19 Oct 2022 through 15 Nov 2022
Assay type	An ECL NAb assay based on CLB assay format
Assay Result Type	Percent inhibition (%INH) of the assay signal derived from the Normalization Control %INH=(1-(Mean ECL Sample - Mean ECL Background Control)/ (Mean ECL Normalization Control - Mean ECL Background Control)) X 100
Minimum Required Dilution	1/10 dilution
Cut-Point	Screening Cut-Point: %INH ≥16.76% indicates that the test sample is NAb positive in normal human serum. %INH ≥21.46% indicates that the test sample is NAb positive in human psoriatic arthritis serum. %INH ≥24.27% indicates that the test sample is NAb positive in human Crohn's disease/ulcerative colitis (collectively, "inflammatory bowel disease/IBD") serum. %INH ≥25.56% indicates that the test sample is NAb positive in human psoriasis serum.
Study Phase Bioanalytical Acceptance Criteria for the Screening Assay and Interreplicate CV	Acceptance ranges for the assay controls used in the assay: High Positive Consistency Control: 16.77%INH to 86.12%INH, inclusive Low Positive Consistency Control: 16.76%INH to 57.58%INH, inclusive High Positive Consistency Control %INH must exceed Low Positive Consistency Control %INH Negative Consistency Control: less than 16.76%INH Normalization Control: 15,607.27 to 35,226.23 ECL, inclusive Normalization Control/Background Control Ratio:11.81 and greater Inter-replicate CV cut-off: less than or equal to 25%
Sensitivity	NAb control pAb 1082: 204.30 ng/mL in neat serum.
Specificity	Five ADAs specific to other therapeutics generated negative results in the NAb assay.
Selectivity	**(1) Drug tolerance limit:** 500 ng/mL of the positive NAb control pAb 1082 could be detected in the presence of exogenous icotrokinra at the maximum concentration of 6.14 ng/mL in neat NHS. 1000 ng/mL of the positive NAb control pAb 1082 could be detected in the presence of exogenous icotrokinra at the maximum concentration of 14.92 ng/mL in neat NHS. **(2) Target tolerance limit:** Assay can tolerate up to 148.45 ng/mL of IL-23R. **(3) Matrix Interference:** Normal (non-diseased), Lipemic and Crohn's Disease serum: matrix interference did not occur. Hemolyzed, psoriasis, psoriatic arthritis, and ulcerative colitis serum: matrix interference was observed, generating %INH higher than the upper limit of the Low Positive Consistency Control. However, this does not interfere with the detection of NAb positive samples.
Precision	Intra-assay CVs: 2.09% mean CV for the High Positive Consistency Control 4.65% mean CV for the Low Positive Consistency Control Inter-assay CVs:

	6.37% CV for the High Positive Consistency Control 8.21% CV for the Low Positive Consistency Control
Robustness	(1) The icotrokinra NAb assay remained reproducible when different lots of critical reagents, different lots of human serum, or different MSD plate readers were used in the assay. (2) The NAb assay could tolerate changes in assay incubation time at the following steps: Acid treatment of test samples (between 20 minutes and 40 minutes) Addition of read buffer (up to 30 minutes)
Stability	Freeze/thaw stability for up to 5 cycles: Compared with once-frozen (typical) assay controls, the Restoration for the consistency controls at 5 additional freeze/thaw cycles: **Thawed overnight at 4°C** High Positive Consistency Control is 93.93%. Low Positive Consistency Control is 108.44%. **Thawed for 1 hour at room temperature** High Positive Consistency Control is 90.35%. Low Positive Consistency Control is 96.42%. Storage at 4°C for 28 days: Compared with once-frozen (typical) assay controls, the %Restoration for the 28-day 4°C stored consistency controls: High Positive Consistency Control is 98.61%. Low Positive Consistency Control is 124.54%.

ADA=anti-drug antibody; CLB=competitive ligand binding; CV=coefficient of variation; ECL=electrochemiluminescence; IBD=inflammatory bowel disease; INH=inhibition; MSD=Meso Scale Discovery; NAb=neutralizing antibody(ies); NHS=non-human serum; pAb=polyclonal antibody.

表 2.7.1-付録-5-2 NAb Validation Statistical Memo (Janssen Research & Development Method)

Validation report	Mod5.3.1.4/CP2023V-002 Statistical Memo
Cut-point	Screening Cut-point: %INH ≥ 16.76% indicates that the test sample is NAb positive in normal human serum. %INH ≥ 21.46% indicates that the test sample is NAb positive in human psoriatic arthritis serum. %INH ≥ 24.27% indicates that the test sample is NAb positive in human Crohn's disease/ulcerative colitis (collectively, "inflammatory bowel disease/IBD") serum. %INH ≥ 25.56% indicates that the test sample is NAb positive in human psoriasis serum.
Study Phase Bioanalytical Acceptance Criteria for the assay controls	Acceptance ranges for the assay controls used in the assay: High Positive Consistency Control: 16.77%INH to 86.12%INH, inclusive Low Positive Consistency Control: 16.76%INH to 57.58%INH, inclusive High Positive Consistency Control %INH must exceed Low Positive Consistency Control %INH Negative Consistency Control: less than 16.76%INH Normalization Control: 15,607.27 to 35,226.23 ECL, inclusive Normalization Control/Background Control Ratio:11.81 and greater
Study Phase Bioanalytical Acceptance Criteria for the Inter-replicate CV	Inter-replicate CV cut-off: less than or equal to 25%

CV=coefficient of variation; ECL=electrochemiluminescence; IBD=inflammatory bowel disease; INH=inhibition; NAb=neutralizing antibody(ies).

表 2.7.1-付録-5-3 NAb Validation Parameter for Icotrokinra ([redacted] Method)

Method Validation Project No.	Mod5.3.1.4/2329-16070			
Analyte	Icotrokinra NAb			
Platform	ECL			
Matrix	Human Serum			
Total Sample Dilution	1:10			
NC	Pooled Normal Human Serum			
PCs (anti-icotrokinra pAb PC) **LPC** **HPC**	 420 ng/mL 700 ng/mL			
Cut-points (%Inhibition) **Normal** **Psoriasis** **Ulcerative colitis**	 22.58% 48.79% 29.84%			
Assay Plate Acceptance				
NC (6 wells)	For plate to be acceptable, the following criteria must be met: At least 4 out of 6 NC well responses should be ≤40033 RLU The NC must give %CV (RLU) ≤20.0 for at least 4 of the 6 (66.7%) wells. In case the %CV is >20.0, a maximum of two (the highest or lowest values) of the six responses may be deactivated sequentially and omitted from the calculation of the mean and %CV.			
BC (BC: NC in absence of biotin-icotrokinra in capture step, 4 wells)	For plate to be acceptable, the following criteria must be met: At least 4 out of 6 BC well responses should be ≤191 RLU The BC must give %CV (RLU) ≤20.0 for at least 3 of the 4 (75%) wells. In case the %CV is >20.0, one (the highest or lowest value) of the four responses may be deactivated and omitted from the calculation of the mean and %CV.			
LPC, and HPC (2 replicates/2 wells per each replicate)	At least 3 of 4 PCs must meet criteria with at least one meeting the criteria at each level: PCs must have a %CV (RLU) ≤20.0 between duplicate wells PC %inhibition should be withing established ranges: Mean LPC % Inhibition: 23.18-56.13 Mean HPC % Inhibition: 40.23-72.88 The reduction in signal response (%INH) is calculated as follows: (1-(Mean PC (RLU) - Mean BC (RLU))/ (Mean NC (RLU) - Mean BC (RLU))) X 100%.			
Sample Acceptance (1 replicate/2 wells).	%CV (RLU) ≤20.0 between duplicate wells. Samples with a reduction in signal of ≥ corresponding cut-point are reported as “Positive” for neutralizing activity. Samples with a reduction in signal response of < cut-point are reported as “Negative” for neutralizing activity. The reduction in signal response (%INH) is calculated as: (1-(Mean Sample (RLU) - Mean BC (RLU))/ (Mean NC (RLU) - Mean BC (RLU))) X 100%.			
Precision	**Control**	**Mean**	**Intra-assay**	**Inter-assay**
	NC			
	Response (RLU)	29846	4.6-8.3	13.7
	BC			
	Response (RLU)	140	2.9-5.5	8.9
	LPC			
	Response (RLU)	18372	2.6-6.5	18.4

	% Inhibition	38.95		
	HPC			
	Response (RLU)	12723	1.8-10.2	20.4
	% Inhibition	57.93		
Sensitivity (normal serum)	235.905 ng/mL			
Selectivity	Normal samples: 10 out of 10 (unspiked and spiked at 420 ng/mL) samples met acceptance criteria; Ulcerative Colitis samples: 10 out of 10 (unspiked and spiked at 525 ng/mL) samples met acceptance criteria; Psoriasis samples: 10 out of 10 (unspiked and spiked at 700 ng/mL) samples met acceptance criteria; Lipemic (>330 mg/dL triglycerides) samples: 1 pooled (unspiked and spiked at 420 ng/mL) sample met acceptance criteria; Hemolyzed (~1100 mg/dL hemoglobin) samples: 1 pooled unspiked with PC sample was positive; 1 pooled spiked at 420 ng/mL sample met acceptance criteria.			
Drug Tolerance	Samples with 420 ng/mL pAb PC tolerated 1.23 ng/mL of icotrokinra Samples with 700 ng/mL pAb PC tolerated up to 3.7 ng/mL of icotrokinra			
Target Interference	No target interference up to 50 ng/mL IL-23R			
Hook Effect	No hook effect up 20,000 ng/mL of anti- icotrokinra pAb PC			
Specificity	No interference from 100 µg/mL of RPGR (irrelevant peptide) and 100 µg/mL of irrelevant Ab			
Bench-top Stability	17 hours			
Refrigerated Stability	17 hours			
Freeze-thaw Stability	6 Freeze-thaw cycles			
Long-term Stability	Not evaluated			

Ab=antibody; BC=background control; CV=coefficient of variation; ECL=electrochemiluminescence; HPC=high positive control; IL-23R=interleukin-23 receptor; INH=inhibition; LPC=low positive control; NAb=neutralizing antibody(ies); NC=negative control; pAb=polyclonal antibody; PC=positive control; RLU=relative light unit; RPGR=retinitis pigmentosa GTPase regulator.

表 2.7.1-付録-5-4 NAb Validation Parameter for Icotrokinra ([redacted])

Validation Report Number	Mod5.3.1.4/SH-J01-R5122
Validation Duration	From 01 Nov 2024 to 10 Feb 2025
Assay Type	A non-cell-based ECL NAb assay method (MSD format)
Assay Result Type	Percent inhibition of the assay signal derived from the Normalization Control: %Inhibition=(1-(Mean ECL_Sample-Mean ECL_Background Control)/ (Mean ECL_Normalization Control-/Mean ECL_Background Control))*100
Minimum Dilution	1/10
Cut-Point	• %Inhibition ≥17.27% indicates that the test sample is NAb positive in Normal human serum; • %Inhibition ≥17.27% indicates that the test sample is NAb positive in human Psoriasis serum; • %Inhibition ≥17.27% indicates that the test sample is NAb positive in human Ulcerative Colitis serum.
Study Phase Bioanalytical Acceptance Criteria for the Assay Controls and Inter-replicate CV	Acceptance ranges for the assay controls: • High Positive Consistency Control: 50.82%INH to 71.72%INH, inclusive • Low Positive Consistency Control: 28.04%INH to 49.06%INH, inclusive • High Positive Consistency Control %INH must exceed Low Positive Consistency Control %INH • Negative Consistency Control: less than 17.27% • Normalization Control: 10766.00 to 48272.00 ECL, inclusive • Normalization Control/Background Control Ratio:85.08 to 231.89, inclusive Inter-replicate CV cut-off: the %CV of duplicate wells ECL value should be ≤20.0%.
Sensitivity	Nab control pAb 1082: 69.63ng/mL
Specificity	Unrelated anti-drug antibody (ADA, GP5B7) and unrelated biologics (RPGR peptide 1) all generated negative results in the Nab assay.
Selectivity	(1) Drug tolerance limit: • 0.50 μg/mL of the positive Nab Control pAb 1082 could be detected in the presence of exogenous JNJ-77242113 at the maximum concentration of 2.59 ng/mL in neat human serum; • 1.00 μg/mL of the positive Nab Control pAb 1082 could be detected in the presence of exogenous JNJ-77242113 at the maximum concentration of 7.09 ng/mL in neat human serum. (2) IL-23R Target Tolerance • Assay can tolerance up to 52.60 ng/mL of IL-23R. (3) Matrix Interference • 10 normal individual samples, 10 Psoriasis diseased individual samples and 10 Ulcerative Colitis diseased individual samples were assessed in LPC and blank level and the results met the acceptance criteria. No matrix interference was found in normal human serums, human Psoriasis diseased serums and human Ulcerative Colitis diseased serums. • 5 lipemic samples (triglyceride concentration is approximately 300 mg/dL) were assessed in LPC and blank level and the results met the acceptance criteria. No interference was found in lipemic samples.

	• 5 hemolyzed samples (2% hemolysis) were assessed in LPC and blank level and the first test results didn't meet the acceptance criteria. Then repeated the test, the second test results didn't meet the acceptance criteria. The interference was found in hemolyzed samples.
Precision	Intra-assay CVs: • 3.2% mean CV of ELC results for the High Positive Consistency Control • 4.4% mean CV of ECL results for the Low Positive Consistency Control Inter-assay CVs: • 12.3% CV of ECL results for the High Positive Consistency Control • 13.1% CV of ECL results for the Low Positive Consistency Control
Robustness	The NAb assay could tolerate changes in assay incubation time at the following steps: 1) Heated Acid Dissociation: 20 minutes - 40minutes; 2) Sample and Master-Mix Mixture incubation time: 60 minutes - 65 minutes; 3) MSD Plate Blocking: 60 minutes - 65 minutes; 4) Sample Incubation in Assay Wells: 60 minutes - 65 minutes; 5) Incubation with Sulfotag Solution: 60 minutes - 65 minutes.
Short-term Stability	**Short-term stability:** Up to 48 hours 13 minutes when stored at room temperature; Up to 48 hours 13 minutes when stored at 2-8℃; Up to 7 freeze/thaw cycles when frozen at -80℃ and thawed at RT.

CV=coefficient of variation; ECL=electrochemiluminescence; IL-23R=interleukin-23 receptor; INH=inhibition; LPC=low positive control; MSD=Meso Scale Discovery; NAb=neutralizing antibody(ies); pAb=polyclonal antibody; RPGR=retinitis pigmentosa GTPase regulator; RT=room temperature.

参考文献

該当なし

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 イコトロキンラの一般的特性 4
2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた試験 5
2.7.2.1.3 臨床薬理評価に用いた臨床試験 6
2.7.2.1.4 方法/手法の概要 9
2.7.2.1.5 母集団薬物動態及び薬物動態/薬力学モデル解析 9
2.7.2.1.6 曝露-反応解析のための評価項目の選択 10
2.7.2.1.7 バイオマーカー 10
2.7.2.1.8 免疫原性 11
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.2.2.1 健康被験者を対象とした第 1 相試験 12
2.7.2.2.2 患者を対象とした第 2b 相試験 27
2.7.2.2.3 患者を対象とした第 3 相試験 29
2.7.2.2.4 母集団薬物動態解析 51
2.7.2.2.5 患者を対象とした曝露-反応解析 55
2.7.2.2.6 薬力学試験 64
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 65
2.7.2.3.1 薬物動態 65
2.7.2.3.2 内因性要因の影響 74
2.7.2.3.3 外因性要因の影響 76
2.7.2.3.4 薬力学 76
2.7.2.3.5 推奨用法・用量の設定根拠 80
2.7.2.4 特別な試験 81
2.7.2.4.1 免疫原性 81
2.7.2.5 付録 84

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）
Ae	urinary excretion amount（尿中排泄量）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ANCOVA	analysis of covariance（共分散分析）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{24h}	AUC from time 0 to 24 hours（0 時間から 24 時間までの AUC）
AUC_{inf} / AUC_{∞}	AUC from time 0 to infinity（0 時間から無限大時間までの AUC）
AUC_{last}	AUC from time 0 to the time of the last measurable concentration（0 時間から最終定量可能時間までの AUC）
BD-2	beta-defensin 2
BID	bis in die, twice daily（1 日 2 回）
BSA	body surface area（体表面積）
BWT	baseline body weight in kilograms（ベースライン時の体重，kg）
C_{avg}	average drug concentration（平均濃度）
$C_{avg,ss}$	C_{avg} 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）
CL_R	renal clearance（腎クリアランス）
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}）
C-QTc	concentration-QTc（濃度-QTc）
CRCL	creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
C_{trough}	trough concentration（トラフ濃度）
CV	coefficient of variation（変動係数）
CXCL	CXC chemokine ligand
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DBL	data base lock
DEFB4A	gene that encodes beta-defensin 2
DR	delayed release（徐放）
ECG	electrocardiogram（心電図）
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）
ESRD	end-stage renal disease（末期腎不全）
F	relative bioavailability（相対的バイオアベイラビリティ）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FIH	first-in-human
GGT	gamma-glutamyl transferase
GMR	geometric mean ratio（幾何平均の比）
GPP	generalized pustular psoriasis（膿疱性乾癬）
hERG	human ether-a-go-go-related gene（ヒト ether-à-go-go-関連遺伝子）
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration（50%阻害濃度）
IF	Immunofluorescence

略号又は略称	名称及び内容
IFN-γ	interferon-gamma（インターフェロンガンマ）
IGA	Investigator's Global Assessment（治験担当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	interleukin-23 receptor（インターロイキン-23 受容体）
IQR	inter-quartile range
IR	immediate release（即放）
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
k_a	First-order absorption rate constant（一次吸収速度定数）
K_D	dissociation constant（平衡解離定数）
LDH	lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
LTE	long-term extension（長期継続投与）
MAD	multiple ascending dose（反復用量漸増投与）
NAb	neutralizing antibody（中和抗体）
NCA	non-compartmental analysis
NONMEM	nonlinear mixed effects modeling
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）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖タンパク質）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PsO	Psoriasis（尋常性乾癬）
QD	quaque die, once daily（1 日 1 回）
QTc	QT interval corrected for heart rate（補正 QT 間隔）
RI	renal impairment
RNA	ribonucleic acid
RSE	relative standard error（相対標準偏差）
SAD	single ascending dose（単回用量漸増投与）
SAE	serious adverse event（重篤な有害事象）
SD	standard deviation（標準偏差）
$t_{1/2}$	elimination half-life（消失半減期）
Th17	T helper 17 cell
t_{max}	time to reach the maximum observed plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）
TNF-α	tumor necrosis factor-α（腫瘍壊死因子-α）
TRM	tissue-resident memory T cells（組織常在性記憶 T 細胞）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
V/F	apparent volume of distribution（みかけの分布容積）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

イコトロキンラ（JNJ-77242113 及び PN-235 と表記）は 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）を阻害する経口ペプチド薬である。

イコトロキンラは，成人（18 歳以上）及び青少年（12 歳以上 18 歳未満，体重 40 kg 以上）の中等症から重症の尋常性乾癬（PsO）患者，並びに GPP 及び EP 患者に対する治療薬として開発を行っている。イコトロキンラの申請予定用法・用量は，200 mg QD 投与である。

本 2.7.2 項では，成人及び青少年患者を対象とした承認申請にあたり，以下の臨床薬理評価について記載する。

イコトロキンラの臨床薬理プロファイルは，健康被験者及び腎機能障害を有した被験者を対象とした第 1 相試験 7 試験，成人の尋常性乾癬患者を対象とした第 2b 相試験 2 試験，成人及び青少年の尋常性乾癬患者並びに GPP 及び EP 患者を対象とした第 3 相試験 5 試験から得られた PK，免疫原性及びバイオマーカー，並びに母集団 PK 解析及び E-R 解析に基づき評価した。製剤の製造方法の変更を支持するために実施したバイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討した第 1 相試験 3 試験の成績は【2.7.1.2】に示す。

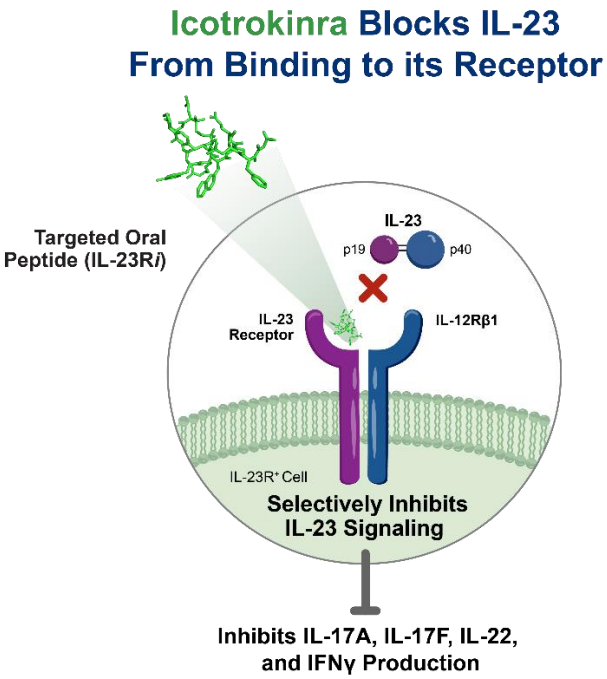
2.7.2.1.1 イコトロキンラの一般的特性

薬理学的分類及び予想される作用機序：イコトロキンラは 13 個のアミノ酸からなる環状ペプチドである。IL-23R に対して高い親和性（K_D=7.1±2.5 pmol/L）及び薬理活性（健康被験者及び尋常性乾癬患者の全血における IL-23 誘導 IFN-γ 産生に対する IC_{50} 値はそれぞれ 11 及び 9 pmol/L）を示した。イコトロキンラは，IL-23 の IL-23R への結合を競合的に拮抗することで，乾癬の病因に関与する炎症性サイトカイン及びケモカインの放出を阻害する（図 2.7.2-1）。

投与量及び投与経路：推奨用法・用量は 200 mg，1 日 1 回経口投与

剤形・含量：200 mg フィルムコーティング IR 錠

製剤：臨床試験で用いた製剤は，経口液剤，フィルムコーティング IR 錠（第 2b 相試験用製剤，第 3 相試験用製剤かつ市販予定製剤）である。すべての含量の製剤組成を 3.2.P.2.2.1 に示す。また，すべての臨床試験で使用した製剤の概要を【2.3.P.2.2】に示す。



IFN=interferon; IL=interleukin; IL-23R=interleukin-23 receptor.

図 2.7.2-1 作用機序：IL-23R へ選択的に結合し IL-23 経路の活性化を阻害する

2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた試験

In vitro におけるイコトロキンラの血漿タンパク結合を，ヒトの血漿，精製ヒト血清アルブミン及びヒト α_1-酸性糖タンパク質を用いて平衡透析法により評価した。ヒトの血漿中のイコトロキンラの非結合率は 48%であり，α_1-酸性糖タンパク質よりも血清アルブミンに選択的に結合すると考えられた【2.6.4.4.1】。また，血液/血漿中濃度比は 0.53 であり，血球への移行性は低いことが示された【2.6.4.4.1】。

In vitro 代謝安定性を，血漿，肝細胞，糞ホモジネート，消化管粘膜擦過物，人工胃液及び精製消化管酵素であるペプシン，トリプシン，キモトリプシン又はパンクレアチンを含有する溶液を用いて評価した。その結果，全てのマトリックス中でイコトロキンラは高い代謝安定性を示した。腎組織ホモジネートを用いた *in vitro* 代謝物プロファイリングを実施した結果，2 種類の代謝物（M6 及び M12）が検出された【2.6.4.5】。

In vitro 試験において，CYP に対する阻害作用，CYP に対する誘導作用，トランスポーター基質性の検討及びトランスポーター阻害作用を評価した。イコトロキンラは，臨床的に意味のある濃度において，CYP の阻害薬又は誘導薬ではなく，P-gp 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ことが示された【2.6.4.7】。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。以上より，臨床的に重要な薬物相互作用は予測されないことから，イコトロキンラの臨床薬物相互作用試験は実施していない。

2.7.2.1.3 臨床薬理評価に用いた臨床試験

2.7.2.1.3.1 概要

イコトロキンラの臨床薬理の評価には，第 1 相試験 7 試験［PN-235-01，77242113PSO1002，77242113PSO1003，77242113PSO1004，77242113PSO1006，77242113PSO1007 及び 77242113PSO1009（以降，PN-235-01，PSO1002，PSO1003，PSO1004，PSO1006，PSO1007 及び PSO1009）］，第 2b 相試験 2 試験及び第 3 相試験 5 試験を用いた。

第 2b 相試験の 77242113PSO2001 及び 77242113PSO2002（以降，PSO2001 及び PSO2002）試験は，尋常性乾癬患者を対象にイコトロキンラを 5 用量で最長 1 年間継続投与したときの有効性，安全性，PK 及び免疫原性を評価する試験である。第 3 相試験の 77242113PSO3001，77242113PSO3002，77242113PSO3003 及び 77242113PSO3004（以降，PSO3001，PSO3002，PSO3003 及び PSO3004）試験は，光線療法又は全身療法の対象である尋常性乾癬患者を対象に，イコトロキンラ 200 mg を QD 投与したときの有効性，安全性，PK 及び免疫原性の評価を目的とした二重盲検試験である。また，国内第 3 相試験の 77242113PSO3005（以降，PSO3005）試験は，光線療法又は全身療法の対象である GPP 又は EP の日本人患者を対象に，イコトロキンラ 200 mg を QD 投与したときの有効性，安全性，PK 及び免疫原性を評価する非盲検試験である。

本項では，PSO3001 及び PSO3003 試験の Week 52 までのデータ，PSO3002 試験の Week 44 までのデータ，並びに PSO3004 及び PSO3005 試験の Week 24 までのデータを要約した。イコトロキンラを最長 3 年間投与したときの有効性及び安全性を評価するため，これら第 3 相試験 5 試験を継続中である。

各臨床試験の試験デザイン，目的並びに主な PK，PD 及び免疫原性の成績を 2.7.2.2 及び 2.7.2.4 に示す。臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 及び表 2.7.2-付録-1 に示す。

表 2.7.2-1 本項で要約する臨床試験一覧

Study ID	Population	Icotrokinra Dose Formulation	Enrolled Participants	Location of CSR in eCTD
Phase 1 studies				
PN-235-01	Healthy adults	10 to 1000 mg Oral solution	SAD: 39 MAD: 56	M5.3.3.1.2/PN-235-01
PSO1002	Healthy Chinese and Japanese adults	100 and 300 mg Phase 2b tablet	36	M5.3.3.1.1/77242113PSO1002
PSO1003	Healthy adults	100 mg Oral solution or Phase 2b tablet	100	M5.3.1.2.1/77242113PSO1003
PSO1004	Healthy Chinese adults	100, 300 and 1000 mg Phase 2b tablet	29	M5.3.3.1.3/77242113PSO1004
PSO1006	Healthy adults	200 mg (200 mg Phase 3 tablet or 2x100 mg Phase 2b tablets)	24	M5.3.1.2.2/77242113PSO1006
PSO1007	Adult participants with normal or impaired renal function	200 mg Phase 3 tablet	26	M5.3.3.3.1/77242113PSO1007
PSO1009	Healthy adults	200 mg Phase 3 tablet	16	M5.3.1.2.3/77242113PSO1009

Study ID	Population	Icotrokinra Dose Formulation	Enrolled Participants	Location of CSR in eCTD
Phase 2b studies				
PSO2001	Adult participants with moderate to severe plaque PsO	25 mg qd, 50 mg qd, 100 mg qd, 25 mg bid, 100 mg bid or placebo Phase 2b tablet	255	M5.3.5.1.1/77242113PSO2001
PSO2002	Adult participants with moderate to severe plaque PsO	25 mg qd, 50 mg qd, 100 mg qd, 25 mg bid, 100 mg bid and 100 mg qd Phase 2b tablet	227	M5.3.5.1.2/77242113PSO2002
Phase 3 studies				
PSO3001	Adult and adolescent participants with moderate to severe plaque PsO	200 mg qd Phase 3 tablet	684	M5.3.5.1.3/77242113PSO3001
PSO3002	Adult participants with moderate to severe plaque PsO	200 mg qd Phase 3 tablet	774	M5.3.5.1.4/77242113PSO3002
PSO3003	Adult and adolescent participants with plaque PsO involving special areas (scalp, genital, and/or hand/foot)	200 mg qd Phase 3 tablet	311	M5.3.5.1.5/77242113PSO3003
PSO3004	Adult participants with moderate to severe plaque PsO	200 mg qd Phase 3 tablet	731	M5.3.5.1.7/77242113PSO3004
PSO3005	Adult and adolescent participants with GPP or EP	200 mg qd Phase 3 tablet	19	M5.3.5.2.1/77242113PSO3005

bid=twice a day; CSR=Clinical Study Report; eCTD=electronic Common Technical Document; E-R=exposure-response; MAD=multiple ascending dose; PK=pharmacokinetic(s); PsO=psoriasis; qd=once daily; SAD=single ascending dose.

Population PK analysis included data (immediate release formulation only) from Studies PN-235-01, 77242113PSO1002, 77242113PSO1003, 77242113PSO1004, 77242113PSO1006, 77242113PSO2001/2, and 77242113PSO3001/2/3/4.

Graphical E-R analysis included pooled 77242113PSO3001/2/4 data with 77242113PSO3003 data presented separately. E-R regression analysis included efficacy data from 77242113PSO2001/2 with 77242113PSO3001/2/4 data overlaid.

2.7.2.1.3.2 臨床試験の設定根拠

健康被験者を対象とした PN-235-01 試験において，イコトロキンラ（10～1000 mg）の単回及び反復投与時の安全性，忍容性，PK 及び薬力学を検討した。本試験では，血漿に加え，尿，糞，S 状結腸及び直腸の生検検体を採取し，イコトロキンラの体内動態を検討した。

国際共同臨床試験に参加するにあたり，日本人及び中国人を対象とした PSO1002 試験を実施し，当該集団におけるイコトロキンラの安全性及び PK を検討した。

製剤開発を支持し，曝露量を試験間でブリッジングするため，相対的バイオアベイラビリティ試験 2 試験（PSO1003 及び PSO1006 試験）を実施した【2.7.1.2】。PSO1003 試験では PN-235-01 試験で用いた経口液剤の PK を第 2b 相試験用 100 mg IR 錠の PK と関連づけ，また，以降の試験における用法の推奨事項に関する情報を得るために，食事の種類（高脂肪食及び低脂肪食）及び

タイミングを含む食事の影響を検討した。市販予定製剤及び第 3 相試験に使用するために 200 mg IR 錠を開発した。PSO1006 試験において第 3 相試験用 200 mg IR 錠 1 錠を投与したときのバイオアベイラビリティを，第 2b 相試験用 100 mg IR 錠 2 錠と比較した。さらに，用法の推奨事項に関する情報を得るため，第 3 相試験用 200 mg IR 錠に対する食事の影響も検討した。追加の相対的バイオアベイラビリティ試験（PSO1009 試験）を実施し，イコトロキンラをカフェイン溶液，全乳又はショ糖溶液で投与したときのイトコロキンラ PK に対する影響を検討した。

腎機能障害は分子量が 69 kDa 未満の治療用タンパク質及びペプチドの体内動態に影響を及ぼすことが示されている。イコトロキンラの分子量は 1,898 Da であるため，FDA のドラフトガイダンス「Clinical Pharmacology Considerations for Peptide Drug Products」に従い，中等度から重度の腎機能障害者を対象とした腎機能障害試験（PSO1007 試験）を実施した。

イコトロキンラはペプチドであり，CYP の基質ではないと考えられ（2.7.2.1.2），より低分子のペプチド及びアミノ酸に加水分解されることから，種によって代謝は大きく異ならないと考えられる。これら加水分解生成物は分子量が小さく，腎から排泄されると考えられる。非臨床試験の結果，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），薬物関連物質の大部分は吸収されずにそのまま糞中に排泄された。さらに，PN-235-01 試験から採取した血漿検体を用いて，探索的に代謝物プロファイリングを実施した結果，未変化体が循環血中で検出可能な唯一の薬物関連物質であることが示され，イコトロキンラをヒトに投与したとき，血漿中に代謝物は存在しない，又は血漿中に代謝物が存在したとしても，その濃度は極めて低いと考えられた。イコトロキンラの排泄経路を更に検討するためのヒトを対象とした放射標識薬物を用いたマスバランス試験は，イコトロキンラの特性を裏付ける更なる情報を提供するものではないと考えたことから，当該試験は実施していない。また，肝機能の変化はイコトロキンラの消失に影響を及ぼさないと考えられることから，肝機能障害を有する被験者を対象とした試験は実施していない。

イコトロキンラがペプチドであることを考慮すると，直接的なイオンチャネル相互作用の可能性は低く，thorough QT 試験は必要ないと考えた。PN-235-01 試験で得られたデータに基づき，QT/QTc 延長作用に対するイコトロキンラの影響を評価した。イコトロキンラの血漿中濃度と QTc 間隔変化との関係を検討した結果，イコトロキンラに QT/QTc 延長リスクは認められなかった。PN-235-01 試験で検討した最高用量は 1000 mg であり，臨床推奨用量の 5 倍である。

尋常性乾癬患者を対象として，第 2b 相試験（PSO2001 及び PSO2002 試験）においてイコトロキンラの用量-反応及び E-R 関係を評価し，第 3 相試験（PSO3001，PSO3002，PSO3003 及び PSO3004 試験）では有効性及び安全性を評価した。GPP 及び EP の日本人患者を対象として第 3 相試験 PSO3005 試験で有効性及び安全性を評価した。第 3 相試験で用いる投与レジメンに関する情報を得るため，第 1 相及び第 2b 相試験（PSO2001 試験）を含むデータに基づき，母集団 PK 解析及び E-R 解析を実施した。さらに，尋常性乾癬患者を対象とした第 2b 相及び第 3 相試験データを第 1 相試験データと併合し，母集団 PK 解析及び第 3 相試験の有効性及び安全性に関する E-R 解析を実施した。

PD を検討するための臨床試験は実施せず，個々の試験（PN-235-01，PSO1003，PSO2001，PSO2002，PSO3001，PSO3002，PSO3003 及び PSO3004 試験）で評価した。

2.7.2.1.4 方法/手法の概要

2.7.2.1.4.1 生体試料分析法

臨床薬理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。血漿中イトコロキンラ濃度の定量法，並びに ADA 及び NAb の分析法は，該当するガイドラインに準拠してバリデートした。

2.7.2.1.4.2 臨床試験で用いたイコトロキンラの用法・用量

健康被験者を対象とした FIH 試験である PN-235-01 試験では，イコトロキンラ（10，25，100，300 及び 1000 mg）の SAD 及び MAD（1 日 1 回 10 日間）を検討した。

第 2b 相試験（PSO2001 試験）の用量は，PN-235-01 試験から得られた PK 及び ex vivo PD データ（全血における IL-23 刺激による IFN-γ 産生の抑制）に基づいて設定した。選択した 1 日用量は 25～200 mg の範囲であり，1 日 1 回（QD：25 mg，50 mg 及び 100 mg）及び 1 日 2 回（BID：25 mg 及び 100 mg）の投与レジメンであった。25 mg QD 投与は検討した最低用量であり，ex vivo PD 活性を阻害すると予想されたが，臨床的有効性の至適用量ではなかった。最大効果を探索するために 100 mg BID 投与を設定した結果，90%を超える被験者で 95%を超える PD 阻害を達成した。第 2b 相試験では 8 倍の用量範囲を評価し，第 3 相試験の用量選択に十分な臨床及び E-R データが得られた。

PSO2001 試験の用量-反応，母集団 PK 解析，並びに PK 及び有効性データ（PASI 及び IGA）の E-R 解析に基づき，第 3 相試験にはイコトロキンラ 1 日用量として 200 mg，投与レジメンとして 1 日 1 回の用法・用量（200 mg QD）を選択した。これは，第 1 相試験及び第 2b 相試験から得られたヒトでの安全性及び忍容性データ，並びに十分な毒性マージンによってサポートされた。第 3 相試験の用量設定に関する詳細は 2.7.2.3.5 に示す。

2.7.2.1.4.3 対象被験者

第 1 相試験は健康被験者又は腎機能障害を有する被験者を対象に実施した。尋常性乾癬を有する成人患者を対象に第 2b 相試験（PSO2001 及び PSO2002 試験）及び第 3 相試験 2 試験（PSO3002 及び PSO3004 試験），尋常性乾癬を有する成人及び青少年患者を対象に第 3 相試験 2 試験（PSO3001 及び PSO3003 試験），並びに GPP 又は EP を有する日本人の成人及び青少年患者を対象に国内第 3 相試験（PSO3005 試験）を実施した。

2.7.2.1.5 母集団薬物動態及び薬物動態/薬力学モデル解析

第 1 相試験（PSO1002，PSO1003，PSO1004 及び PSO1006 試験），第 2b 相試験（PSO2001 及び PSO2002 試験）及び第 3 相試験（PSO3001，PSO3002，PSO3003 及び PSO3004 試験）データを併合し，健康被験者及び中等症から重症の尋常性乾癬患者にイコトロキンラ IR 錠を 25 mg QD～200 mg QD の範囲で経口投与したときの母集団 PK 解析を実施した。NONMEM（Version 7.5.1, ICON plc, Gaithersburg, MD, USA）を使用し，First-Order Conditional Estimation with Interaction method estimation option を用いた。母集団 PK 解析の詳細を 2.7.2.2.4 に示す。

主たる母集団 PK 解析及び E-R 解析には，第 3 相試験の Week 16（PSO3003 試験）又は Week 24（PSO3001，PSO3002 及び PSO3004 試験）のデータベースロック時のデータを用いた。母集団アプローチを用いた PK に対する ADA の影響の長期評価は，Week 44（PSO3002 試験）又は Week 52（PSO3001 及び PSO3003 試験）のデータを前述のデータと併合して実施した。この理由は，PSO2001 試験の Week 16 と比較して，最長 Week 52 まで追跡調査した LTE 試験 PSO2002 試験において ADA 陽性被験者の割合が高値であったためである。PK に対する ADA の影響を母集団 PK 解析で評価し，CL/F に対する免疫原性の影響の結果が得られた。

2.7.2.1.6 曝露-反応解析のための評価項目の選択

曝露-反応解析の結果を 2.7.2.2.5 に示す。

2.7.2.1.6.1 有効性

評価項目は，尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験の主要評価項目に基づき，3 試験（PSO3001，PSO3002 及び PSO3004 試験）については「PASI 90 及び IGA スコア 0/1（かつベースラインから 2 グレード以上改善）」，1 試験（PSO3003 試験）については「IGA スコア 0/1（かつベースラインから 2 グレード以上改善）」を選択した。E-R 解析では主要評価項目が同じである 3 試験（PSO3001，PSO3002 及び PSO3004 試験）を併合し，PSO3003 試験は別に示した。

2.7.2.1.6.2 安全性

評価項目は，主な安全性事象に基づき，「有害事象，重篤な有害事象，感染症及び投与中止に至った有害事象」を選択した。尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験（PSO3001，PSO3002，PSO3003 及び PSO3004 試験）の Week 16（プラセボ対照期間）までのデータを併合し，イコトロキンラ群をプラセボ群及びデュークラバシチニブ群と比較した。

2.7.2.1.7 バイオマーカー

乾癬は先天的及び適応的 IL-23/Th17 応答の活性化を特徴とする自己免疫性炎症性皮膚疾患である（Blauvelt 2015）。IL-23 は CD4 及び CD8 IL-17 産生 T 細胞（Th17 及び Tc17）の活性化を促進する重要なサイトカインであり，乾癬の病態生理において中心的な役割を果たす（Kim 2022）。これらの Th17 及び Tc17 細胞は，エフェクターサイトカインとして作用する IL-17A，IL-17F 及び IL-22 を含む多数のサイトカインを産生し，これらは活性化ケラチノサイトによる IL-19 及び BD-2 を含む他の乾癬の病態に関連するタンパクの発現を誘導する（Witte 2014；Kolbinger 2017）。CD103 を発現する CD8 組織常在性記憶 T 細胞（tissue resident memory T cell; TRM）も乾癬の病因に関与している。CD103 は表皮ケラチノサイト表面に発現するリガンドである E-カドヘリンに結合し，CD8 TRM を皮膚に保持させる（Pauls 2001；Watanabe 2015）。特に，CD8 TRMs は乾癬の皮膚病変部でアップレギュレートされており，皮膚での IL-17 産生に寄与し，乾癬の再発/再燃及び慢性化を引き起こす抗原特異的な疾患の「記憶」を担うとされている（Cheuk 2014；Mehta 2021）。イコトロキンラは，IL-23 経路の活性化を阻害することにより，乾癬の病態に関連する IL-23/Th17 応答を抑える。

第 1 相 PN-235-01 試験では，全血検体を用いて，IL-23 刺激による IFN-γ 産生の阻害を介した ex vivo におけるイコトロキンラの PK/PD 関係を検討した（2.7.2.2.1.1）。

尋常性乾癬患者を対象とした第 2b 相及び第 3 相試験における探索的バイオマーカー解析の目的は，尋常性乾癬患者におけるイコトロキンラの分子的及び細胞的作用機序を理解するために，尋常性乾癬及び IL-23 経路に関連する全身及び組織バイオマーカーに対するイコトロキンラの薬力学的な影響を検討することであった。イコトロキンラの全身及び組織の PD 作用は，臨床試験で採取した血清及び皮膚検体を用いて検討した（5.3.4.2）。PSO2001 及び PSO2002 試験の血清検体を用いて IL-17A，IL-17F，IL-22 及び BD-2 の血清中濃度（2.7.2.2.2.1），PSO3001 試験の血清検体を用いて IL-17A，IL-17F，IL-22，IL-19 及び BD-2 の血清中濃度（2.7.2.2.3.1），PSO3001 及び PSO3002 試験の皮膚検体を用いて皮膚のトランスクリプトームプロファイル（2.7.2.2.3.1 及び 2.7.2.2.3.2），PSO3001 試験の皮膚検体を用いて病変部の表皮の厚さ及び T 細胞の密度（2.7.2.2.3.1）を検討した。また，PSO3001，PSO3002 及び PSO3003 試験の血清検体を用いて CXCL13，IFN-γ，IL-6，IL-12p70 及び TNF-α の血清中濃度を検討した。

2.7.2.1.8 免疫原性

イコトロキンラ投与時の免疫原性は，健康被験者を対象とした第 1 相試験（PN-235-01 及び PSO1002 試験），患者を対象とした第 2b 相試験（PSO2001 及び PSO2002 試験）及び第 3 相試験（PSO3001，PSO3002，PSO3003，PSO3004 及び PSO3005 試験）で ADA 発現を評価した。

免疫原性に関する包括的な記述を Integrated Summary of Immunogenicity（5.3.5.3.3/ISI）に示す。免疫原性の要約を 2.7.2.4.1 に示す。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

イコトロキンラの開発にあたり実施した臨床試験の一覧を表 2.7.2-付録-1 に，臨床薬理試験成績の要約を本項に示す。これらの臨床試験に関する詳細については【2.7.6】及び各臨床試験の総括報告書（5.3）参照のこと。

2.7.2.2.1 健康被験者を対象とした第 1 相試験

2.7.2.2.1.1 PN-235-01 試験（First-in-human）【2.7.6.5】

健康被験者を対象としたイコトロキンラの単回及び反復漸増投与のランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験

試験対象及び試験デザイン

健康被験者を対象にイコトロキンラの安全性，忍容性，PK 及び PD を検討する単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，単回及び反復漸増投与試験である。107 例を登録し，3 パートで実施した。103 例が試験を完了した。

- パート 1，単回漸増投与（SAD）：10，25，100，300 及び 1000 mg のイコトロキンラ（又は対応するプラセボ）を経口液剤として空腹時に単回経口投与した（コホート 1～5）。
- パート 2，反復漸増投与（MAD）：10，25，100，300 及び 1000 mg のイコトロキンラ（又は対応するプラセボ）を経口液剤として空腹時に 10 日間反復経口投与した（コホート 6～10）。試験中に S 状結腸鏡検査のための 100 mg 群（コホート 13）を追加した。1000 mg 投与（コホート 10）は Day 8 に投与を中止し，Day 10 の PK パラメータは検討されなかった。
- パート 3，DR 錠の比較及び食事の影響：錠剤又は液剤として 25 mg のイコトロキンラを空腹時又は食後に単回経口投与した（コホート 11）。

なお，DR 錠は申請製剤ではないことから，経口液剤での検討結果（パート 1 及び 2）を示す。

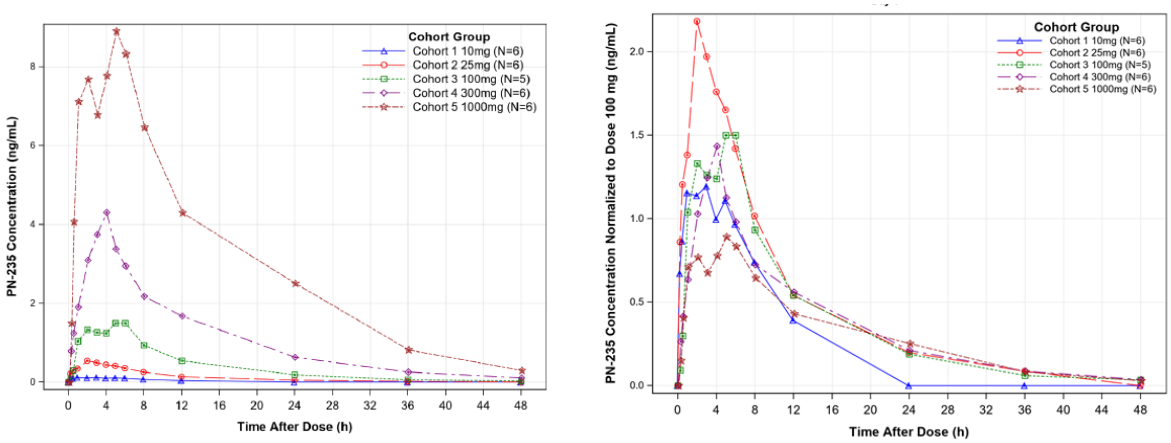
血漿及び尿検体を用いて，探索的な代謝プロファイリングを実施した（4.2.2.4/FK14329）。

結果

パート 1，単回漸増投与（SAD）

健康被験者にイコトロキンラを 10～1000 mg の用量範囲で単回経口投与したときの血漿中イコトロキンラの濃度推移を図 2.7.2-2 に，PK パラメータを表 2.7.2-2 に示す。

血漿中濃度は用量に依存して増加した。単回経口投与後，イコトロキンラは速やかに吸収され，t_{max}（中央値）は投与後 1.5～4.0 時間であった。C_{max} 及び AUC の平均値は用量に比例して増加した。$t_{1/2}$ の平均値は約 9～12 時間であり，検討した用量範囲でおおむね同程度であった。



N=number of participants; PN-235=icotrokinra.
Source: Mod5.3.3.1/PN-235-01/Fig3

図 2.7.2-2 イコトロキンラ 10～1000 mg を単回経口投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（中央値，PN-235-01 試験 Part 1）

Linear scale; Right: Dosing Normalized to a Dose of 100 mg

表 2.7.2-2 イコトロキンラ 10～1000 mg を単回経口投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータ（PN-235-01 試験 Part 1）

	Mean (SD); t_{max}: Median (Range)				
Parameter	Cohort 1 10 mg (N=6)	Cohort 2 25 mg (N=6)	Cohort 3 100 mg (N=5)	Cohort 4 300 mg (N=6)	Cohort 5 1,000 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)	0.17 (0.09)	0.79 (0.5)	1.48 (0.4)	3.97 (1.9)	12.2 (5.7)
t_{max} (h)	2.5 (1.0; 5.0)	1.5 (0.5; 5.0)	3.0 (2.0; 6.0)	4.0 (3.0; 8.0)	3.5 (1.0; 6.0)
AUC_{last} (ng*h/mL)	1.3 (0.74)	6.1 (2.9)	19.3 (5.2)	49.5 20.1)	152 (24.0)
AUC_{inf} (ng*h/mL)	1.6 (0.73)	6.5 (2.8)	20.7 (6.5)	51.0 (20.6)	156 (23.5)
$t_{1/2}$ (h)	5.0 (0.5)	8.5 (2.4)	11.7 (5.4)	9.6 (1.3)	8.7 (1.3)
CL/F (L/h)	7,425 (2,632)	4,534 (1,954)	5,230 (1,688)	7,074 (3,691)	6,528 (1,047)
V_z/F (L)	52,450 (18,873)	59,891 (43,564)	84,257 (30,790)	95,604 (43,429)	83,403 (23,461)

AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=elimination half-life; t_{max}=time to the maximum plasma concentration; V_z/F=apparent volume of distribution.
Source: Mod5.3.3.1/PN-235-01/Tab11

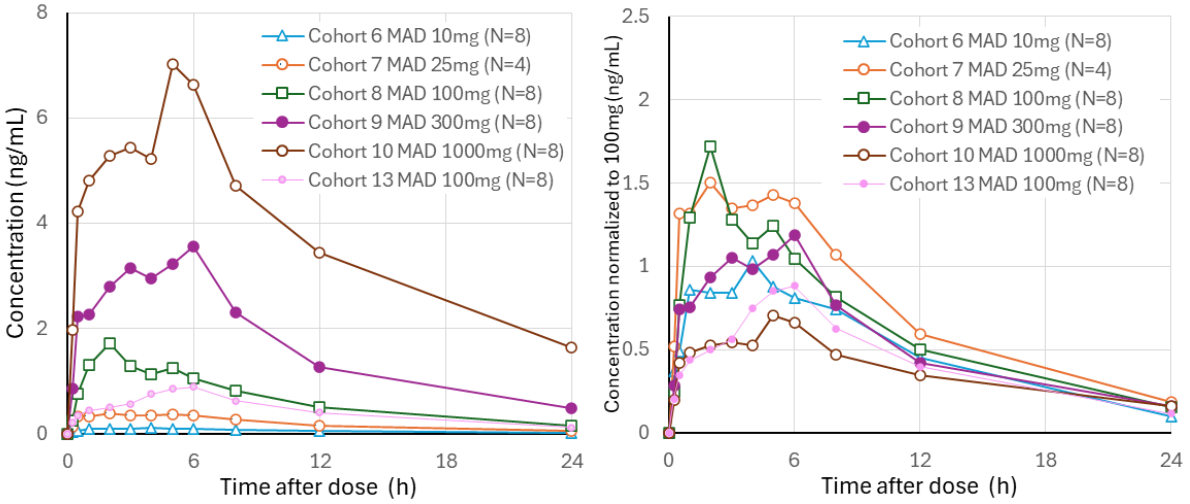
パート 2，反復漸増投与（MAD）

健康被験者にイコトロキンラを 10～1000 mg の用量範囲で 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中イコトロキンラの濃度推移を図 2.7.2-3 に，PK パラメータを表 2.7.2-3 に示す。

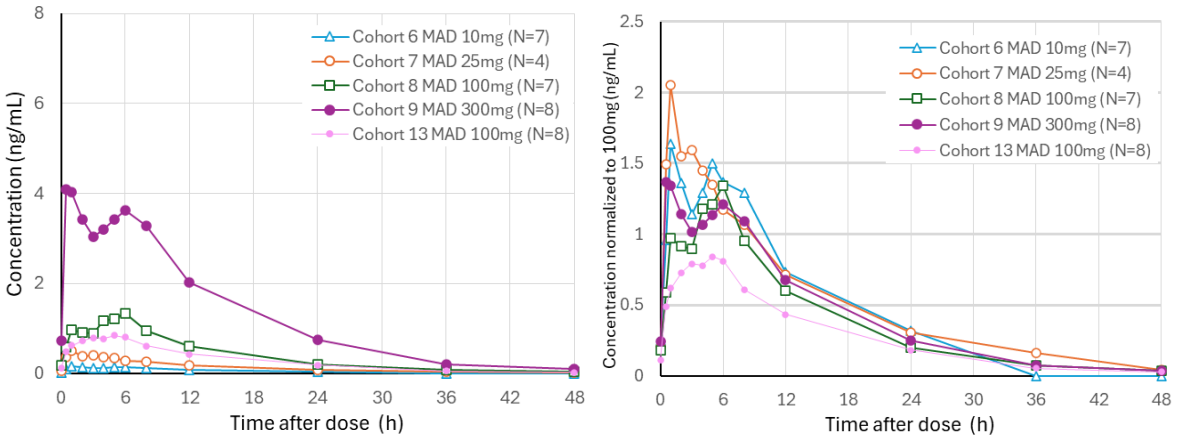
単回経口投与時と同様，反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 の用量規格化した血漿中濃度は，各用量群でおおむね同程度であった（図 2.7.2-3，右図）。

1 日 1 回反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{last} を Day 1 と Day 10 で比較した結果，C_{max} の累積は 0.7～1.6，AUC_{last} の累積は 0.9～1.5 であり，$t_{1/2}$ の値からの予測と一致していた。Day 1 及び Day 10 の C_{max} 及び AUC の平均値は用量に比例して増加した。

A. Day 1 (Linear Scale; Right: Dosing Normalized to a Dose of 100 mg)



B. Day 10 (Linear Scale; Right: Dosing Normalized to a Dose of 100 mg)



FIH=first-in-human; N=number of participants; PN-235=icotrokinra.
Participants in Cohort 10 did not get dosed on Day 10; therefore, there were no samples collected. Dosing was interrupted in Cohort 10 on Day 8 due to an adverse event experienced by one participant. All participants in Cohort 10 completed the study.
An additional cohort (Cohort 13) of 10 subjects (8 PN-235 and 2 placebo) was added to Part 2 (MAD) of the study with a daily dose of 100 mg to allow sigmoidoscopy and colon tissue biopsy.
Source: Mod5.3.3.1/PN-235-01/Fig6, Fig7

図 2.7.2-3 イコトロキンラ 10～1000 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（中央値，PN-235-01 試験 Part 2）

表 2.7.2-3 イコトロキンラ 10～1000 mg を反復経口投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータ（PN-235-01 試験 Part 2）

	Mean (SD); t_{max}: Median (Range)											
	Cohort 6 10 mg (N=8)		Cohort 7 25 mg (N=4)		Cohort 8 100 mg (N=8)		Cohort 9 300 mg (N=8)		Cohort 10 1000 mg (N=8)		Cohort 13 100 mg (N=8)	
Parameter	Day 1	Day 10	Day 1	Day 10	Day 1	Day 10	Day 1	Day 10	Day 1	Day 10[a]	Day 1	Day 10
C_{max} (ng/mL)	0.14 (0.06)	0.19 (0.1)[b]	0.57 (0.28)	0.55 (0.23)	3.3 (3.8)	1.6 (0.8)[b]	5.8 (5.6)	5.3 (2.1)	16.6 (26.3)	-	1.1 (0.4)	1.2 (0.7)
t_{max} (h)	4.0 (1.0; 8.0)	4.0 (0.5; 5.0)[b]	1.5 (0.5; 5.0)	1.0 (0.5; 1.0)	1.5 (0.3; 8.0)	6.0 (2.0; 8.0)[b]	3.5 (1.0; 8.0)	1.0 (0.5; 6.0)	5.0 (0.5; 6.0)	-	4.5 (1.0; 6.0)	2.0 (0.5; 12.0)
AUC_{24h} (ng*h/mL)	1.4 (0.4)[b]	2.0 (0.4)[b]	4.7 (0.9)	5.2 (1.5)	21.8 (13.9)	17.7 (5.8)[b]	52.1 (33.7)	53.4 (14.6)	145 (162)	-	11.1 (3.5)	12.7 (5.6)
AI AUC	-	1.5 (0.3)[c]	-	1.1 (0.4)	-	0.9 (0.3)[b]	-	1.2 (0.4)	-	-	-	1.2 (0.4)
AI C_{max}	-	1.6 (1.0)[b]	-	1.2 (0.8)	-	0.7 (0.4)[b]	-	1.2 (0.5)	-	-	-	1.1 (0.5)
$t_{1/2}$ (h)	-	10.6 (5.0)[b]	-	15.7 (7.7)	-	9.9 (2.1)[b]	-	8.9 (1.7)	-	-	-	10.1 (4.1)
CL/F (L/h)	-	5,382 (1,453)[b]	-	5,211 (1,831)	-	6,319 (2,495)[b]	-	6,101 (2,098)	-	-	-	9,742 (4,996)
V_z/F (L)	-	83,917 (59,422)[b]	-	132,494 (116,359)	-	88,917 (32,268)[b]	-	76,348 (24,483)	-	-	-	160,150 (142,981)

AI AUC=accumulation index for area under the curve estimated as the ratio of AUC_{24h} on Day 10 to AUC_{24h} on Day 1; AI C_{max}=accumulation index for C_{max} estimated as the ratio of C_{max} on Day 10 to C_{max} on Day 1; AUC_{24h}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=elimination half-life; t_{max}=time to C_{max}; V_z/F=apparent volume of distribution.

[a] Dosing in Cohort 10 was stopped on Day 8.

[b] N=7.

[c] N=6.

An additional cohort (Cohort 13) of 10 subjects (8 PN-235 and 2 placebo) was added to Part 2 (MAD) of the study with a daily dose of 100 mg to allow sigmoidoscopy and colon tissue biopsy.

Source: Mod5.3.3.1/PN-235-01/Tab14

イコトロキンラ 10～1000 mg の用量範囲で反復経口投与したとき，投与量の 0.001%未満が未変化体として尿中に排泄された。糞便中に回収された未変化体の割合は用量に依存して増加し，37%（10 mg 投与）から 81%（1000 mg 投与）の範囲であった。これらのデータより，投与したイコトロキンラの大部分が消化管輸送中は安定であり，糞便中に検出されることが示された。イコトロキンラ 25 mg 及び 100 mg 投与後に採取した S 状結腸及び直腸生検検体に検出可能な濃度のイコトロキンラが認められた。

血漿中に代謝物は検出されなかった【2.6.4.5.3.3】（4.2.2.4.9/FK14329）。

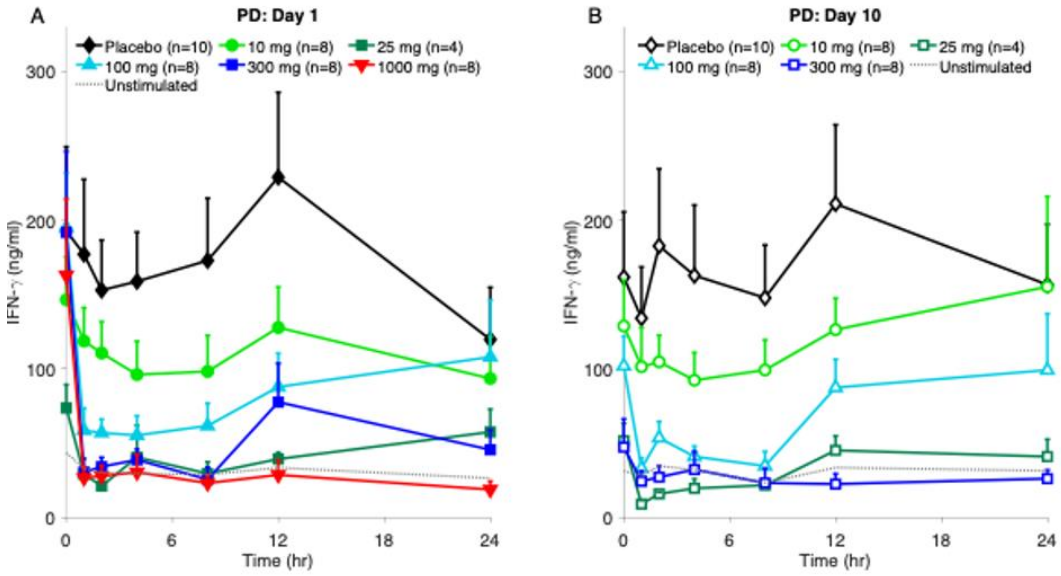
免疫原性

抗イコトロキンラ抗体陽性の被験者は認められなかった。免疫原性の結果に関する詳細は 5.3.5.3.3/ISI に示す。

薬力学／バイオマーカー

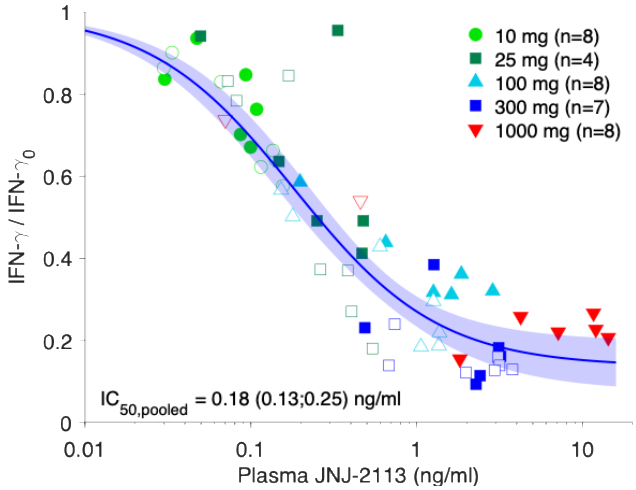
ex vivo IL-23 刺激血液アッセイ（IL-23 により刺激された全血中の IFN-γ 産生量）の結果を図 2.7.2-4 に示す。イコトロキンラは高用量/高曝露量で IL-23 刺激 IFN-γ 産生を完全に抑制し，IFN-γ 濃度値は非刺激試料の平均値と一致していた。低用量/低曝露量では IL-23 刺激 IFN-γ の部分的阻害が認められ，経時的に認められた抑制の減弱はこれらの時点の血漿中イコトロキンラ濃度の減少と一致していた。

すべての時点を併合して得られた E-R 関係は，薬物濃度が低下した後，効果は持続せず，その時点の薬物濃度によって PD 効果が説明される直接反応モデルとおおむね一致していた。併合解析の IC_{50}（95% CI）推定値は 0.18（0.13; 0.25）ng/mL であった（図 2.7.2-5）。



IFN-γ=interferon-gamma; PD=pharmacodynamic(s); SD=standard deviation; SE=standard error.
Values shown are mean+SE.
Source: Mod5.3.4.1/BMR IL-23-IFNg PN-235-01/Fig1

図 2.7.2-4 健康被験者にイコトロキンラを反復経口投与したときの IFN-γ 濃度（PN-235-01 試験 Part 2，Day 1 (A) 及び Day 10 (B)）



CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration; C_{trough}=trough concentration; IC_{50}=half-maximal inhibitory concentration; IFN-γ=interferon-gamma; IL-23=interleukin-23; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s).

Each symbol represents the mean PK and PD at an individual timepoint, with solid symbols being from Day 1 and open symbols from Day 10. Within each cohort and day, the early timepoints (near C_{max}) are farther to the right and the later timepoints (near C_{trough}) and farther to the left. The solid curve shows the model fit to the data with the shaded region representing the 95% CI. Note the model estimated curve and parameters were estimated using all of the individual participant data even though the figure shows the mean value in each group.

Source: Mod4.3.5.1/BMR IL-23-IFNg PN-235-01/Fig 2

図 2.7.2-5 PK/PD 関係- ex vivo IL-23 Stimulated Whole Blood Assay-（PN-235-01 試験 Part 2）

2.7.2.2.1.2 PSO1002 試験（日本人健康被験者を対象とした試験）【2.7.6.4】

日本人健康被験者を対象としてイコトロキンラの安全性，忍容性及び薬物動態を検討するランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増単回投与試験並びに中国人健康被験者を対象としてイコトロキンラの安全性，忍容性及び薬物動態を検討する単回投与試験

試験対象及び試験デザイン

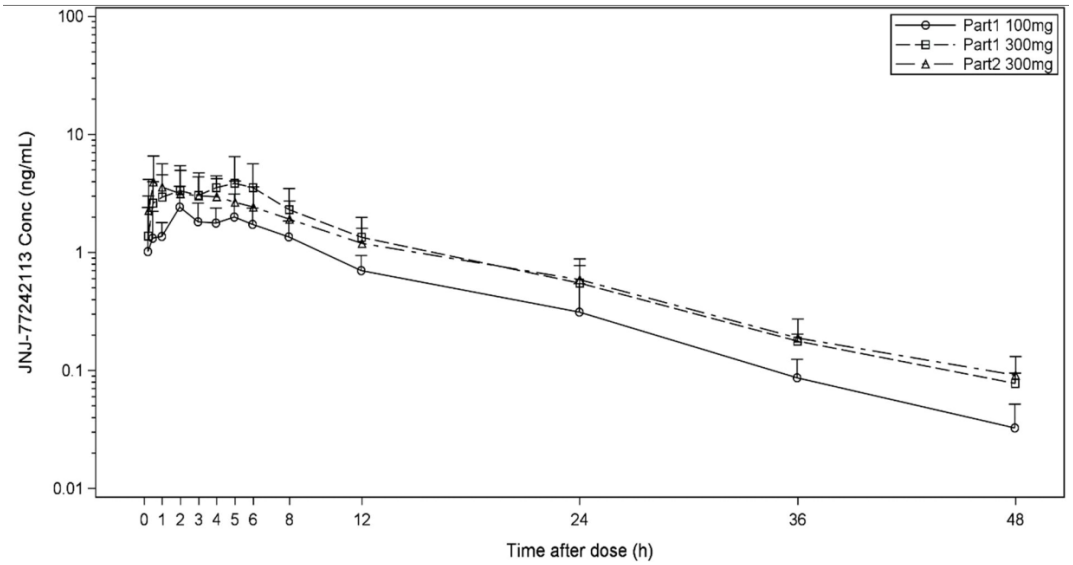
日本人及び中国人健康成人を対象としたランダム化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与第 1 相試験であった。

- パート 1（コホート 1 及び 2）：日本人被験者に 100 及び 300 mg のイコトロキンラ（又は対応するプラセボ）を 100 mg IR 錠剤として空腹時に単回投与
- パート 2（コホート 3）：中国人被験者に 300 mg のイコトロキンラ（又は対応するプラセボ）を 100 mg IR 錠剤として空腹時に単回投与

結果

100 及び 300 mg を空腹時に単回経口投与したとき，イコトロキンラは速やかに吸収され，t_{max} の中央値は 0.50～4.00 時間であった（図 2.7.2-6，表 2.7.2-4）。血漿中イコトロキンラの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} は用量比を下回って増加した。300 mg を単回経口投与したときの曝露量は日

本人被験者と中国人被験者で同程度であった。IR 錠として単回投与したときの PK パラメータの個体間変動（CV%）は 29.2～51.6%であった（表 2.7.2-24）。



BQL= below quantification limit; JNJ-77242113=icotrokinra; N=number of participants; SD=standard deviation.
At each time point, concentration values were plotted on semi-log scale, and the error bars represent standard deviation. The individual concentrations of BQL are set to 0 to calculate mean and standard deviation values. Mean concentration values of 0 are not shown on semi-log plots.
Part 1 in Japanese participants, a single dose of icotrokinra or placebo was administered as tablet(s) to sequential cohorts (100 and 300 mg).
Part 2 in Chinese participants, a single dose of 300 mg icotrokinra or placebo was administered as tablets.
Source: Mod5.3.3.1/77242113PSO1002/Fig9

図 2.7.2-6 イコトロキンラ 100 及び 300 mg を単回経口投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値(+SD)，PSO1002 試験 Part 1/日本人及び Part 2/中国人）

表 2.7.2-4 イコトロキンラ 100 及び 300 mg を単回経口投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータ（PSO1002 試験 Part 1/日本人及び Part 2/中国人）

	Mean (SD); t_{max}: Median (Range)		
Parameter	Part 1 100 mg (N=6)	Part 1 300 mg (N=6)	Part 2 300 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)	3.17 (1.03)	4.61 (2.38)	4.33 (2.12)
t_{max} (h)	2.00 (0.25; 5.00)	4.00 (0.25; 6.00)	0.50 (0.50; 6.00)
AUC_{last} (ng*h/mL)	27.0 (8.09)	49.6 (19.0)	45.3 (15.7)
AUC_{inf} (ng*h/mL)	27.5 (8.01)	50.7 (18.8)	46.5 (15.7)
$t_{1/2}$ (h)	8.0 (2.4)	9.2 (1.6)	9.0 (1.7)
CL/F (L/h)	3,901 (1,087)	6,388 (1,524)	6,993 (2,022)
V_z/F (L)	47,081 (26,298)	86,050 (26,684)	91,426 (30,752)

AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=elimination half-life; t_{max}=time to the maximum plasma concentration; V_z/F=apparent volume of distribution.
Source: Mod5.3.3.1/77242113PSO1002/Tab19

免疫原性

抗イコトロキンラ抗体陽性の被験者は認められなかった。免疫原性の結果に関する詳細は5.3.5.3.3/ISI に示す。

2.7.2.2.1.3 PSO1003 試験（相対的バイオアベイラビリティ試験）【2.7.6.1】

健康被験者を対象に経口液剤に対するイコトロキンラ IR 錠の相対的経口バイオアベイラビリティ及び IR 錠に対する食事の影響を評価する，並びにイコトロキンラ遅延放出錠の相対的経口バイオアベイラビリティ，用量比例性及び食事の影響を評価する，単回投与，非盲検，ランダム化，クロスオーバー，複数パート，多施設共同試験

本試験では 100 例がランダム化され，投与を受けた。本試験の目的，方法及び結果の詳細は【2.7.1.2.1】に示す。

パート 1：経口液剤に対する 100 mg IR 錠の C_{max}，AUC_{inf}及び AUC_{last} の GMR は同程度であったが，C_{max} 及び AUC_{inf} の 90% CI の上限は生物学的同等性の範囲 80～125%をわずかに上回っていた。高脂肪食後に 100 mg IR 錠を投与したとき，空腹時投与と比較して，曝露量パラメータ（C_{max} 及び AUC）は低下し，バイオアベイラビリティの平均低下率は約 57%であった。

パート 4：100 mg IR 錠を低脂肪食後又は高脂肪食後に投与したとき，空腹時投与と比較して，血漿中イコトロキンラの曝露量パラメータの GMR は低値であり，バイオアベイラビリティはそれぞれ平均約 45～50%低下した。また，高脂肪食の 30 分前及び高脂肪食の 1 又は 2 時間後に 100 mg IR 錠を投与したとき，空腹時投与と比較して，イコトロキンラの曝露量パラメータの GMR は低く，C_{max}，AUC_{last}及び AUC_{inf} の GMR はそれぞれ 60.68～81.46%，41.16～54.01%及び 50.65～60.07%の範囲であった。

2.7.2.2.1.4 PSO1004 試験（中国人健康被験者を対象とした試験）【2.7.6.6】

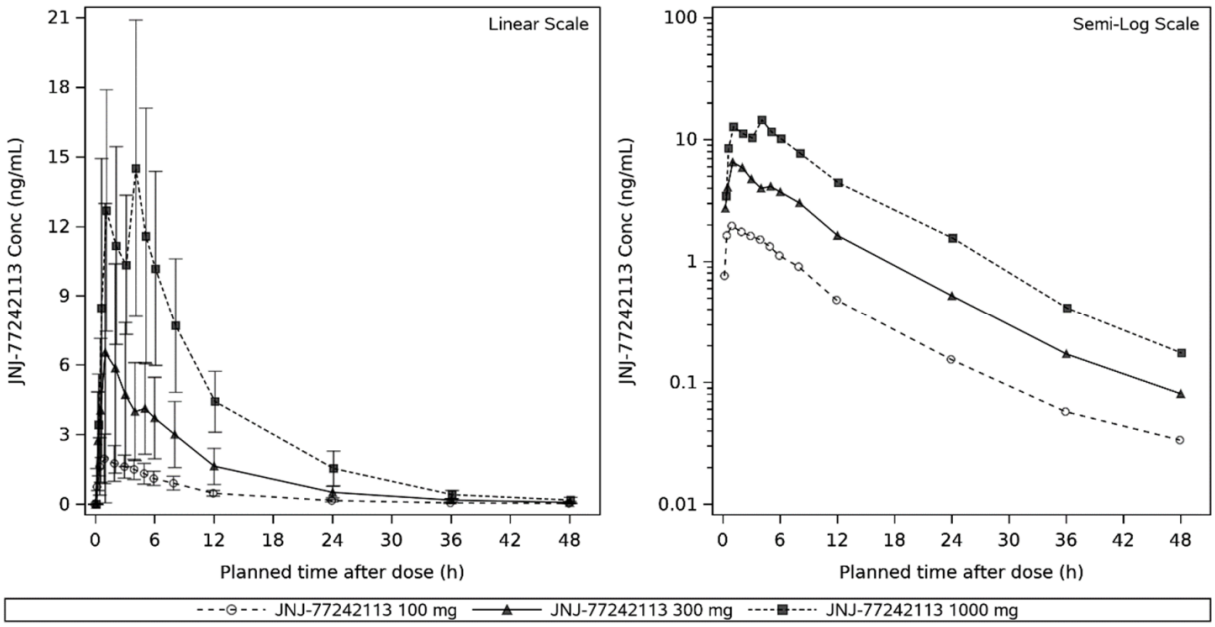
中国人健康被験者を対象としてイコトロキンラの薬物動態，安全性及び忍容性を検討する非盲検，単回経口投与試験

試験対象及び試験デザイン

中国人健康成人被験者を対象とした単一施設，非盲検試験であった。イコトロキンラを単回経口投与したときの PK，安全性及び忍容性を評価した。29 例（100 mg：10 例，300 mg：10 例，1000 mg：9 例）を安全性及び PK の解析対象集団とした。

結果

中国人健康成人被験者に 100，300 又は 1000 mg を空腹時に単回経口投与したとき，イコトロキンラは速やかに吸収され，t_{max}（中央値）は約 1～2 時間であった（図 2.7.2-7，表 2.7.2-5）。C_{max} は用量比例性を下回って増加し，AUC_{last}及び AUC_{inf} は用量にほぼ比例して増加した。最終相 $t_{1/2}$（平均値）は用量間で同程度（7.1～8.6 時間）であった。C_{max} は中等度から高度の個体間変動（CV%：34.8～74.1%），AUC_{last}及び AUC_{inf} については低度から中等度の個体間変動（CV%：21.2～49.5%）であった（表 2.7.2-付録-2）。



JNJ-77242113=icotrokinra; N=number of participants; SD=standard deviation.
The error bars represent mean +/- standard deviation. The individual concentrations below quantifiable limit are set to 0 to calculate mean and standard deviation values.
Mean concentration values of 0 are not shown on the semi-log scale plot.
Source: Mod5.3.3.1/77242113PSO1004/Fig2

図 2.7.2-7 イコトロキンラ 100，300 及び 1000 mg を単回経口投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値(±SD)，PSO1004 試験）

表 2.7.2-5 イコトロキンラ 100，300 及び 1000 mg を単回経口投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータ（PSO1004 試験）

	Mean (SD); t_{max}: Median (Range)		
Parameter	100 mg (N=10)	300 mg (N=10)	1,000 mg (N=9)
C_{max} (ng/mL)	2.63 (1.02)	7.90 (5.85)	17.4 (6.07)
t_{max} (h)	1.00 (0.25; 5.00)	1.00 (0.25; 8.00)	2.00 (1.00; 4.00)
AUC_{last} (ng*h/mL)	19.5 (4.13)	62.3 (30.9)	159 (40.9)
AUC_{inf} (ng*h/mL)	19.9 (4.21)	63.3 (30.9)	161 (41.4)
$t_{1/2}$ (h)	8.6 (1.3)	8.4 (2.0)	7.1 (0.9)
CL/F (L/h)	5,235 (1,142)	5,588 (2,153)	6,506 (1,379)
V_z/F (L)	65,161 (17,294)	69,120 (35,032)	66,272 (16,276)

AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; N=number of participants; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=elimination half-life; t_{max}=time to the maximum plasma concentration; V_z/F=apparent volume of distribution .
Source: Mod5.3.3.1/77242113PSO1004/Tab6

2.7.2.2.1.5 PSO1006 試験（相対的バイオアベイラビリティ試験）【2.7.6.2】

健康被験者を対象にイコトロキンラ第 3 相試験用即放錠の第 2 相試験用即放錠に対する相対的経口バイオアベイラビリティを評価する，及びイコトロキンラ第 3 相試験用即放錠の食事の影響を評価する単回投与，非盲検，ランダム化，クロスオーバー試験

本試験では 24 例がランダム化され，23 例が試験を完了した。本試験の目的，方法及び結果の詳細は【2.7.1.2.2】に示す。

第 3 相試験用 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平均 C_{max} は，第 2b 相試験用 100 mg IR 錠 2 錠を空腹時に単回経口投与したときよりもわずかに低値であった。平均 AUC はいずれの製剤も同程度であることが示された。第 3 相試験用 200 mg IR 錠を空腹時に単回経口投与したときの $t_{1/2}$ の中央値は 12 時間であった。第 3 相試験用 200 mg IR 錠を食後（高脂肪食）に単回経口投与したときの平均 C_{max} 及び AUC は，空腹時投与したときと比較して低値であり，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 59%，47%及び 43%低下した。

2.7.2.2.1.6 PSO1007 試験（腎機能障害試験）【2.7.6.7】

成人被験者を対象にイコトロキンラの薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価する非盲検，単回投与試験

試験対象及び試験デザイン

腎機能障害を有する成人被験者と正常腎機能の成人被験者を比較する第 1 相，非盲検，単回投与，並行群間試験である。本試験は 2 つのパート（A 及び B）で実施した。26 例を安全性及び PK の解析対象集団とした。

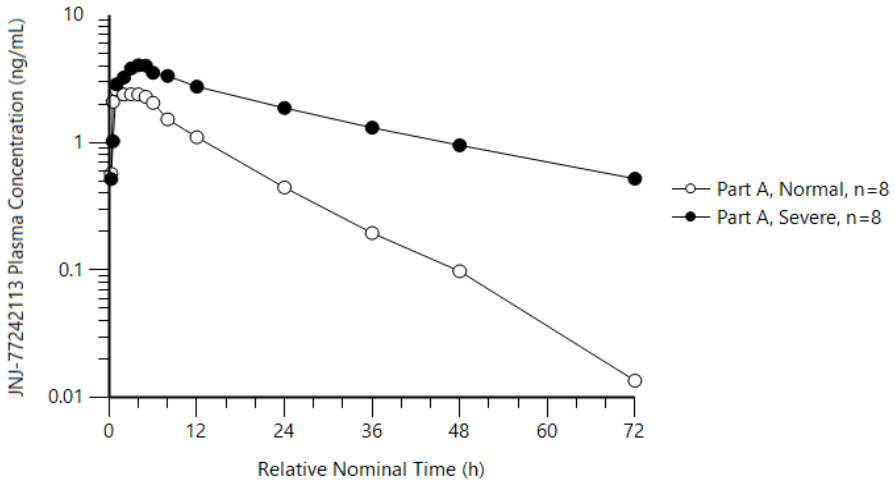
- パート A：重度腎機能障害（透析を受けていない）を有する被験者（eGFR ≥15 ~ <30 mL/min）8 例及び正常腎機能被験者（eGFR ≥ 90 mL/min）8 例にイコトロキンラ 200 mg IR 錠を空腹時に単回経口投与した。ESRD（透析を受けていない）（eGFR <15 mL/min）を有する被験者は登録されなかった。
- パート B：中等度腎機能障害を有する被験者（eGFR ≥ 30 ~ <60 mL/min）5 例及び正常腎機能被験者（eGFR ≥ 90 mL/min）5 例にイコトロキンラ 200 mg IR 錠を空腹時に単回経口投与した。

結果

Part A

重度腎機能障害を有する被験者及び正常腎機能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濃度推移を図 2.7.2-8 に，PK パラメータを表 2.7.2-6 に示す。

経口投与後，イコトロキンラは全身循環に速やかに吸収され，t_{max}（中央値）は重度腎機能障害被験者で 3.5 時間，正常腎機能被験者で 2 時間であった。正常腎機能被験者と比較して重度腎機能障害被験者における血漿中イコトロキンラ濃度の最高値は高く，消失速度は遅かった。



JNJ-77242113=icotrokinra; RI=renal impairment.
Source: Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/Fig2

図 2.7.2-8 重度腎機能障害を有する被験者及び正常腎機能被験者に 200 mg を単回経口投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値，片対数，PSO1007 試験 Part A）

表 2.7.2-6 重度腎機能障害を有する被験者及び正常腎機能被験者に 200 mg を単回経口投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータ（PSO1007 試験 Part A）

	Mean (SD), CV%; t_{max}: Median (Range), CV%	
	Renal Function Group	
Parameter	Normal (N=8)	Severe Renal Impairment (N=8)
C_{max} (ng/mL)	3.29 (1.47), 44.6	4.84 (3.21), 66.4
t_{max} (h)[a]	2.00 (0.50-6.02), 83.3	3.50 (0.92-8.02), 56.5
AUC_{24h} (ng*h/mL)	31.4 (9.36), 29.8	66.1 (42.3), 64.0
AUC_{last} (ng*h/mL)	37.9 (9.36), 24.7	116 (75.5), 64.8
AUC_{inf} (ng*h/mL)	38.7 (9.28), 24.0	133 (97.2), 72.8 [a]
CL/F (L/h)	5,457 (1,386), 25.4	2,399 (1,629), 67.9 [a]
Vd/F (L)	85,759 (32,614), 38.0	67,040 (41,885), 62.5 [a]
$t_{1/2}$ (h)	10.6 (1.7), 16.3	21.1 (5.1), 24.1 [a]

AUC_{24h}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s); RI=renal impairment; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=elimination half-life; t_{max}=time to C_{max}; V_d/F=apparent volume of distribution.
[a] N=7
Source: Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/TABPK03

PK パラメータに対する重度腎障害の影響に関する ANCOVA の結果を表 2.7.2-7 に示す。C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} のいずれも GMR の 90% CI は 80～125%の範囲に含まれなかった。

表 2.7.2-7 重度腎機能障害を有する被験者及び正常腎機能被験者に 200 mg を単回経口投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータの統計解析（PSO1007 試験 Part A）

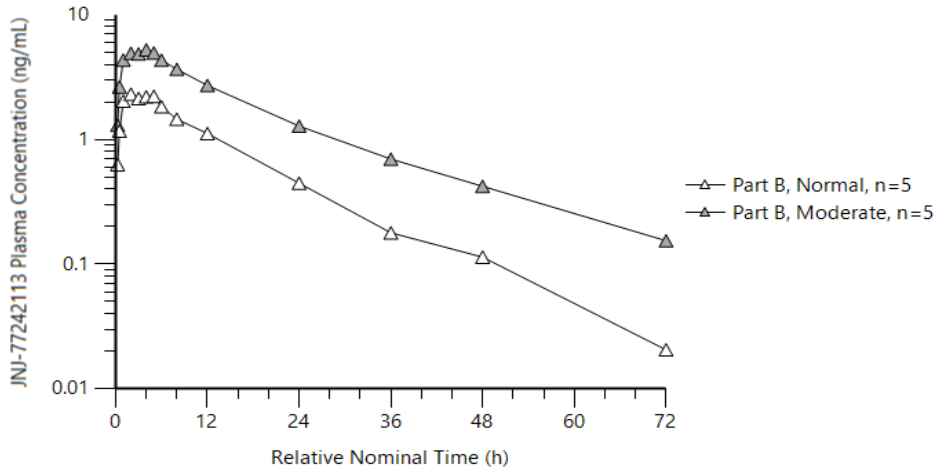
PK Parameters	Severe RI N	Severe RI Geometric Means	Normal Renal Function N	Normal Renal Function Geometric Means	Ratio of Geometric Means (%)	90% CI	Between Participants CV (%)
C_{max} (ng/mL)	8	3.85	8	3.03	126.84	(73.58, 218.65)	68.2
AUC_{last} (ng*h/mL)	8	96.15	8	36.85	260.95	(166.65, 408.62)	54.4
AUC_{inf} (ng*h/mL)	7	104.83	8	37.66	278.33	(168.38, 460.07)	59.2

AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; RI=renal impairment.
Results are based on ANCOVA model without adjusting baseline covariates.
Source: Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/Tab9

Part B

中等度腎機能障害を有する被験者及び正常腎機能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濃度推移を図 2.7.2-9 に，PK パラメータを表 2.7.2-8 に示す。

パート A と同様，経口投与後，イコトロキンラは全身循環に速やかに吸収され，t_{max}（中央値）は中等度腎機能障害被験者で 4 時間，正常腎機能被験者で 2 時間であった。正常腎機能被験者と比較して中等度腎機能障害被験者における血漿中イコトロキンラ濃度の最高値は高く，消失速度は遅かった。



JNJ-77242113=icotrokinra; RI=renal impairment.
Source: Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/Fig3

図 2.7.2-9 中等度腎機能障害を有する被験者及び正常腎機能被験者に 200 mg を単回経口投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度推移（平均値，片対数，PSO1007 試験 Part B）

表 2.7.2-8 中等度腎機能障害を有する被験者及び正常腎機能被験者に 200 mg を単回経口投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータ（PSO1007 試験 Part B）

	Mean (SD), CV%; t_{max}: Median (Range), CV%	
	Renal Function Group	
Parameter	Normal (N=5)	Moderate RI (N=5)
C_{max} (ng/mL)	2.72 (0.490), 18.0	5.61 (3.82), 68.2
t_{max} (h)[a]	2.00 (1.00-5.03), 58.7	4.00 (0.50-5.00), 58.6
AUC_{24h} (ng*h/mL)	29.2 (5.43), 18.6	69.6 (39.9), 57.3
AUC_{last} (ng*h/mL)	36.5 (8.68), 23.8	95.0 (51.7), 54.4
AUC_{inf} (ng*h/mL)	37.1 (8.69), 23.4	98.9 (53.2), 53.8
CL/F (L/h)	5,618 (1,214), 21.6	2,423 (1,007), 41.5
Vd/F (L)	85,014 (16,878), 19.9	56,156 (23,620), 42.1
$t_{1/2}$ (h)	10.7 (1.8), 17.0	16.3 (3.9), 24.0

AUC_{24h}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic(s) ; RI=renal impairment; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=elimination half-life; t_{max}=time to C_{max}; V_d/F=apparent volume of distribution.
Source: Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/TABPK03

PK パラメータに対する中等度腎障害の影響に関する ANCOVA の結果を表 2.7.2-9 に示す。C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} のいずれも GMR の 90% CI は 80～125%の範囲に含まれなかった。

表 2.7.2-9 中等度腎機能障害を有する被験者及び正常腎機能被験者に 200 mg を単回経口投与したときの血漿中イコトロキンラの PK パラメータの統計解析（PSO1007 試験 Part B）

	Moderate RI		Normal Renal Function		Ratio of Geometric		Between Participants
PK Parameters	N	Geometric Means	N	Geometric Means	Means (%)	90% CI	CV (%)
C_{max} (ng/mL)	5	4.80	5	2.68	179.01	(106.92, 299.71)	46.0
AUC_{last} (ng*h/mL)	5	85.98	5	35.69	240.93	(154.67, 375.32)	39.1
AUC_{inf} (ng*h/mL)	5	89.64	5	36.32	246.83	(158.85, 383.53)	38.8

AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; RI=renal impairment.
Results are based on ANCOVA model without adjusting baseline covariates.
Source: Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/Tab10

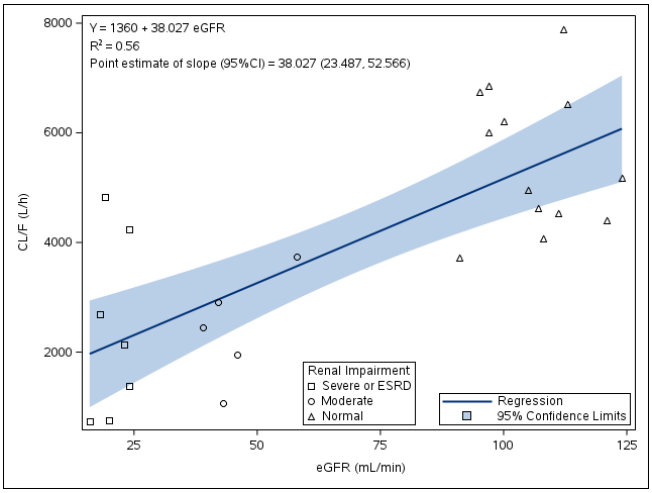
試験全体の結果

eGFR として示される腎機能推定値と PK パラメータの関係を検討した。その結果，腎機能（eGFR）の低下に伴い，CL/F の低下及び $t_{1/2}$ の延長が認められ，下記の回帰式で示された：

- CL/F=1,360+38.027*eGFR, r^2=0.56（図 2.7.2-10）
- $t_{1/2}$=22.78-0.115*eGFR, r^2=0.67（図 2.7.2-11）

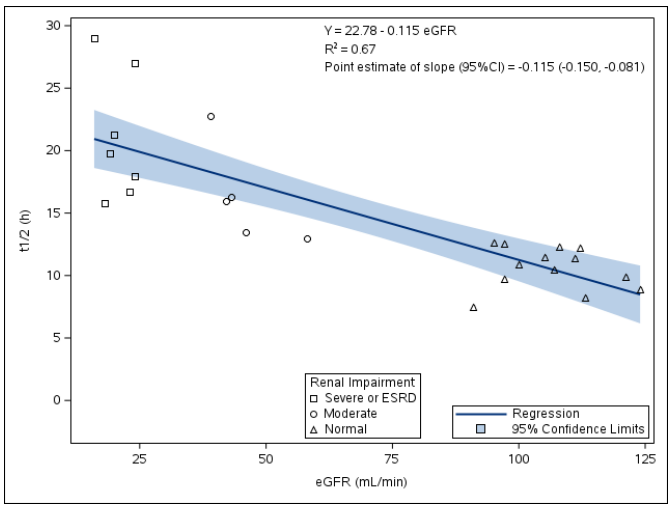
回帰式に基づき，イコトロキンラの CL/F は，eGFR 90 mL/min（正常腎機能）の被験者の 4,782 L/h から，eGFR 30 mL/min（中等度腎機能障害）の被験者の 2,500 L/h，eGFR 15 mL/min

（重度腎機能障害）の被験者の 1,930 L/h まで低下すると推定された。回帰式の切片として表される腎外クリアランス（1,360 L/h）と（Ohtani 2021），PSO1007 試験の正常腎機能被験者における CL/F（平均値 5,519 L/h）を比較した場合，正常腎機能被験者の CL/F の約 75%を腎クリアランスが占めていることが示唆された。このことからも腎がイコトロキンラの主要排泄経路であることが確認された。予想どおり，$t_{1/2}$ と eGFR には逆相関がみられ，$t_{1/2}$ の推定値は，eGFR 90 mL/min の被験者の 12.4 時間から，eGFR 30 mL/min の被験者の 19.3 時間，eGFR 15 mL/min の被験者の 21.2 時間まで延長した。



ESRD=end-stage renal disease, eGFR=estimated glomerular filtration rate, CI=confidence interval, CL/F=total apparent oral clearance.
Source: Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/Fig4

図 2.7.2-10 eGFR に対する CL/F の回帰プロット（PSO1007 試験）



CI=confidence interval; eGFR=estimated glomerular filtration rate; ESRD=end-stage renal disease; $t_{1/2}$=elimination half-life.
Source: Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/Fig5

図 2.7.2-11 eGFR に対する $t_{1/2}$ の回帰プロット（PSO1007 試験）

尿排泄

尿中回収率はいずれの群においても限定的であり，累積尿中排泄率（$Ae_{\%dose}$）は，重度腎機能障害，中等度腎機能障害，パート A 対照群及びパート B 対照群（正常腎機能者）で，それぞれ 0.00323，0.00220，0.000525 及び 0.000205%であった（表 2.7.2-10）。$Ae_{\%dose}$ が極めて低値であった理由としては，バイオアベイラビリティが低いこと（1%未満）及び腎代謝により尿中未変化体濃度が低値となったためと考えられた（Czock 2012）。正常腎機能者の CL/F は腎機能障害者と比較して高値であった（表 2.7.2-6，表 2.7.2-8）が，腎クリアランス（CL_R）については，正常腎機能者（0.0124 L/h，0.0260 L/h）で中等度及び重度腎機能障害者（0.0328 L/h 及び 0.0358 L/h）と比較して低値であった（表 2.7.2-10）。PSO1007 試験から得た尿検体の代謝プロファイリングにより，正常腎機能者と比較して重度腎機能障害者で代謝物/未変化体比（M12/UD）が低値であった【2.6.4.5.3.3.3】。この結果から，腎機能障害者においては腎代謝の低下が CL_R の増加に寄与している可能性が示唆された。

表 2.7.2-10 排泄に関する PK パラメータ（平均値(SD)，PSO1007 試験）

PK Parameters	Severe Renal Impairment (Part A)	Moderate Renal Impairment (Part B)	Normal Renal Function (Part A)	Normal Renal Function (Part B)
N	8	5	8	5
Ae (ng)	6,450 (11,631)	4,410 (6,991)	1,050 (1,372)	410 (655)
$Ae_{\%dose}$ (%)	0.00323 (0.00582)	0.00220 (0.00350)	0.000525 (0.000686)	0.000205 (0.000327)
CL_R (L/h)	0.0358 (0.0405)[a]	0.0328 (0.0359)	0.0260 (0.0316)	0.0124 (0.0198)

[a] n=7

Source: Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/TABPK07

腎機能障害者の定常状態における曝露量

成人の腎機能障害者にイコトロキンラ 200 mg を QD 投与したときの定常状態におけるイコトロキンラの PK をコンパートメントモデル解析を用いてシミュレーションした。PSO1007 試験から得られた重度及び中等度腎機能障害を有する被験者の血漿中イコトロキンラ濃度-時間の実測データは，ラグタイムを伴う（N=7）又は伴わない（N=6）一次吸収及び線形消失を伴う 1-コンパートメントモデルにより，適切に記述された。シミュレーションで得られた Day 14 の血漿中濃度-時間データを用いた NCA に基づくと，重度及び中等度の腎機能障害者の平均 $C_{max,ss}$ はそれぞれ 7.52 ng/mL 及び 6.64 ng/mL，平均 $AUC_{24,ss}$ はそれぞれ 141 ng*h/mL 及び 98.4 ng*h/mL であった（5.3.3.3/77242113PSO1007/RI-PKModelingReport）。

2.7.2.2.1.7 PSO1009 試験（相対的バイオアベイラビリティ試験）【2.7.6.3】

健康被験者を対象に，イコトロキンラ IR 錠を異なる種類の飲料とともに投与したときの相対的経口バイオアベイラビリティを評価する第 1 相，非盲検，ランダム化，クロスオーバー試験

本試験では計 16 例がランダム化され，14 例が試験を完了した。本試験の目的，方法及び結果の詳細は【2.7.1.2.3】に示す。

第 3 相試験用 200 mg IR 錠をカフェイン溶液とともに空腹時に単回経口投与したときの PK は，非炭酸水で投与したときと同程度であった。第 3 相試験用 200 mg IR 錠を全乳又はショ糖溶

液とともに空腹時に単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは，非炭酸水で投与したときと比較して低値であった。

2.7.2.2.2 患者を対象とした第 2b 相試験

2.7.2.2.2.1 PSO2001（FRONTIER-1）及び PSO2002（FRONTIER-2）試験【2.7.6.8 及び 2.7.6.9】

PSO2001 試験：中等症から重症の尋常性乾癬治療に対するイコトロキンラの有効性及び安全性を評価する多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，用量設定のための第 2b 相試験

PSO2002 試験：中等症から重症の尋常性乾癬治療に対するイコトロキンラの有効性及び安全性を評価する多施設共同，長期継続投与，用量設定のための第 2b 相試験

<u>試験対象及び試験デザイン</u>

PSO2001 試験：被験者を Week 0 にイコトロキンラ 5 用量群（25 mg QD，50 mg QD，25 mg BID，100 mg QD 及び 100 mg BID）又はプラセボ群の 6 群のいずれかにランダム化した。255 例がランダム化され，全例に 1 回以上治験薬が投与された。

PSO2002 試験：PSO2001 試験の Week 16 に適格と判断された被験者は，PSO2002 試験（40 週間の LTE 試験：36 週間の投与期間及び 4 週間の安全性追跡調査期間）に参加することができた。PSO2001 試験を完了した 227 例が PSO2002 試験に移行した。227 例全例に 1 回以上治験薬が投与された。

<u>結果</u>

薬物動態及び曝露－反応関係

PSO2001 試験：イコトロキンラを 16 週間経口投与したとき，血漿中イコトロキンラ濃度の中央値は用量に依存して増加した。明らかな蓄積は認められず，$t_{1/2}$ が短いこと（約 12 時間）と一致した。

PSO2002 試験：イコトロキンラを経口投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度の中央値は用量に依存して増加し，いずれの投与群も Week 52 までおおむね同程度に推移した。

血漿中イコトロキンラのトラフ濃度の四分位群で，PASI 90，PASI 100 及び IGA スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合（以降，反応率）が最も高かったのは，いずれの評価項目も第 3 四分位値以上の集団であった。

免疫原性

PSO2001 試験：Week 16 までの抗イコトロキンラ抗体の発現割合は低く（3.8%，8/209 例），抗体価は低く（1:50），一過性であった。ADA 発現と用量又は投与期間の間に明らかな関連性は認められなかった。ADA 陽性検体はいずれも NAb 陰性であった。

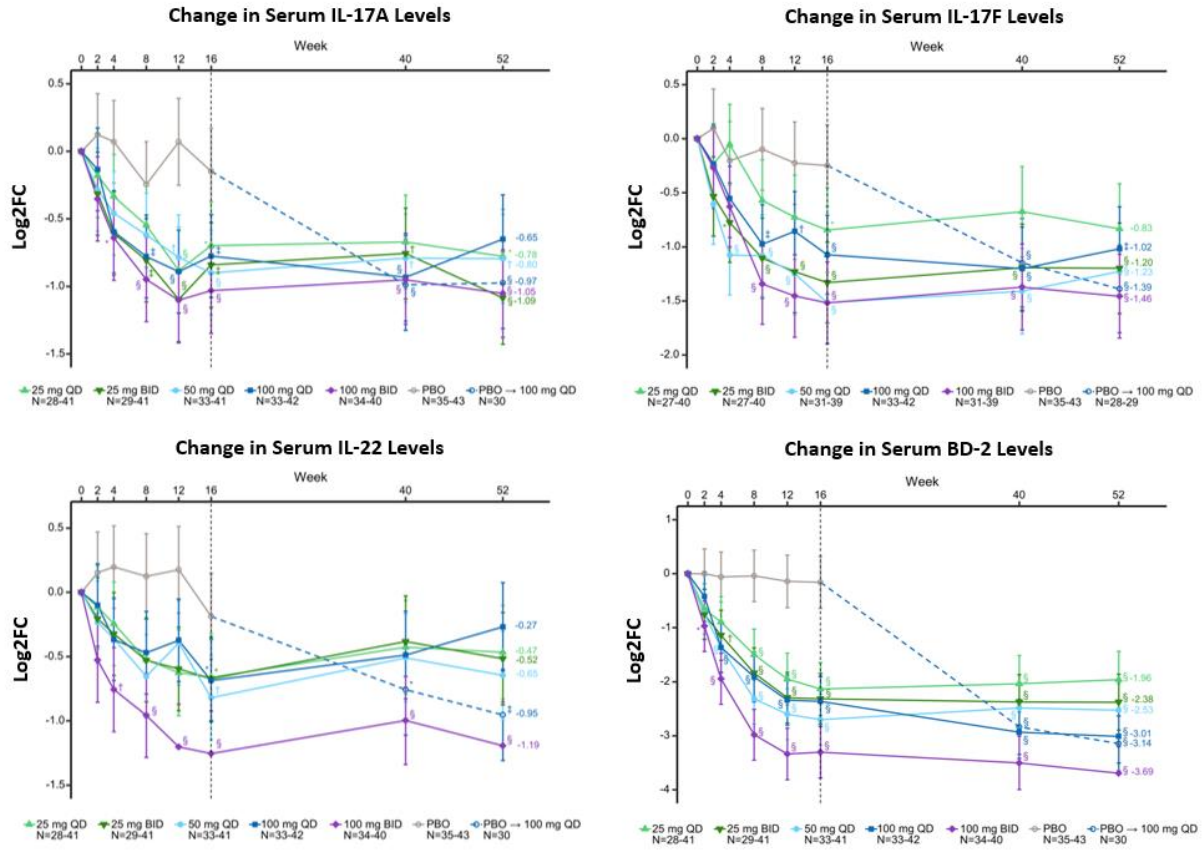
PSO2001 及び PSO2002 試験全体：Week 52（LTE 期の Week 40）までの抗イコトロキンラ抗体の発現割合は 21.7%（53/244 例）であった。ADA 陽性の 1 例で NAb 陽性であった。

免疫原性の結果に関する詳細は 5.3.5.3.3/ISI に示す。

PD/バイオマーカー

血清バイオマーカー解析 - 乾癬及び IL-23/Th17 PD マーカー（5.3.4.2/BMR-Serum）

乾癬及び IL-23 経路に関連するバイオマーカーを評価し，イコトロキンラの全身性 PD への影響を検討した。各投与群におけるベースラインと比較した IL-17A，IL-17F，IL-22 及び BD-2 の血清中濃度推移を図 2.7.2-12 に示す。プラセボ群と比較して，イコトロキンラ群で IL-17A，IL-17F，IL-22 及び BD-2 にベースラインからの減少が認められ，100 mg BID で最も大きな減少であった。イコトロキンラ投与による血清バイオマーカーの減少は Week 52 まで持続した。プラセボ群では Week 16 の 100 mg QD 投与へのクロスオーバー後，Week 52 まで同程度の減少が認められた。



BD-2=beta-defensin-2; BID=twice daily; FC=fold change; IL=interleukin; log2=logarithm to the base 2; PBO=placebo; QD=once daily.
Estimated marginal means displayed. Error bars are model-based 95% confidence intervals. *Nominal p<0.05 for all treatments versus baseline. †Nominal p<0.01 for all treatments versus baseline. ‡Nominal p<0.001 for all treatments versus baseline. §Nominal p<0.0001 for all treatments versus baseline.
Source: Mod5.3.4.2/BMR-SerumPh2/Fig3

図 2.7.2-12 イコトロキンラ群及びプラセボ群におけるベースラインと比較した IL-17A，IL-17F，IL-22 及び BD-2 の血清中濃度推移（PSO2001 及び PSO2002 試験）

2.7.2.2.3 患者を対象とした第 3 相試験

2.7.2.2.3.1 PSO3001（ICONIC-LEAD）試験【2.7.6.10】

中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象としたイコトロキンラの有効性及び安全性を評価する第 3 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験

対象患者及び試験デザイン

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を対象として，イコトロキンラ 200 mg QD の有効性及び安全性をプラセボと比較評価する。青少年被験者は 12 歳以上 18 歳未満，体重 40 kg 以上の患者とした。Week 0 にイコトロキンラ群に割り付けられた成人被験者のうち，Week 24 に臨床反応（PASI 75 又は IGA スコア 0/1 を達成）した成人被験者に対しては，ランダム化治療中止期を設けた。

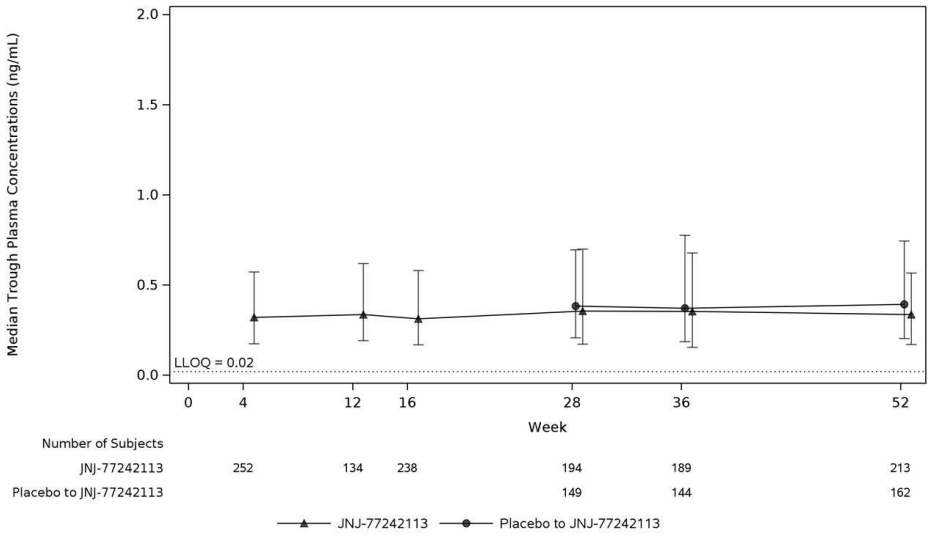
684 例がランダム化され，青少年は 66 例（9.6%）であった。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は，各投与群でおおむね同様であり，中等症から重症の尋常性乾癬患者集団での特性を反映していた。Week 52 DBL までの結果を要約する。

薬物動態

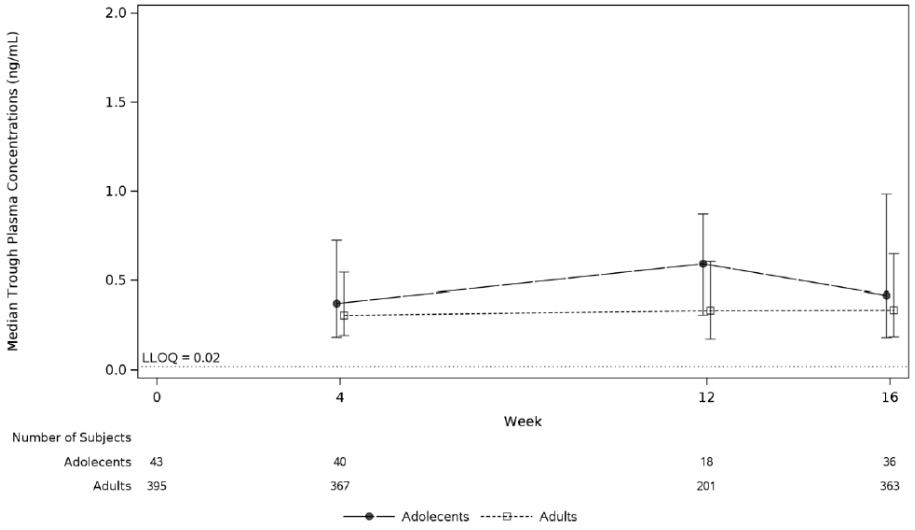
全体集団：Week 52 までの血漿中イコトロキンラのトラフ濃度の中央値は安定して推移し，明らかな蓄積は認められず，イコトロキンラの $t_{1/2}$（中央値：約 12 時間）が短いことと一致していた（図 2.7.2-13，上図）。

Week 16 の血漿中イコトロキンラのトラフ濃度の中央値は，成人被験者で 0.3 ng/mL，青少年被験者で 0.4 ng/mL であり，四分位範囲は成人と青少年で重なっていた（図 2.7.2-13，下図）。

全体集団（～Week 52）



成人及び青少年被験者（～Week 16）



JNJ-77242113=icotrokinra; IQR=inter-quartile range; LLOQ=lower limit of quantification.
Source: Mod5.3.5.1/77242113PSO3001/Fig21, Attachment GPK01

図 2.7.2-13 血漿中イコトロキンラのトラフ濃度推移 (ng/mL)

（中央値(IQR)，PSO3001 試験）

上図：全体集団（～Week 52），下図：成人及び青少年被験者（～Week 16）

日本人集団：Week 52 までの血漿中イコトロキンラ濃度の記述統計量を表 2.7.2-15 に示す。組み入れられた被験者数は限られているものの，トラフ濃度は安定して推移していた。

表 2.7.2-11 日本人集団における Week 52 までの血漿中イコトロキンラ濃度（ng/mL，PSO3001 試験）

Randomized at Week 24 (JNJ-77242113)						
Analysis set: PK analysis set[a] 2						
	Week 4	Week 12	Week 16	Week 28	Week 36	Week 52
Trough[b]						
N	2	0	2	1	1	2
Mean (SD)	0.82 (-)		0.48 (-)	0.41 (-)	0.36 (-)	0.57 (-)
Median	0.83		0.48	0.41	0.36	0.57
Peak[b]						
N	2	1	2			
Mean (SD)	2.32 (-)	4.01 (-)	3.69 (-)	0	0	0
Median	2.32	4.01	3.69			
Non-randomized at Week 24: Placebo -> JNJ-77242113						
Analysis set: PK analysis set[a] 5						
	Week 4	Week 12	Week 16	Week 28	Week 36	Week 52
Trough[b]						
N	NA	NA	5	3	3	4
Mean (SD)			0.00 (0.00)	0.36 (0.303)	0.56 (0.408)	0.41 (0.193)
Median			0.00	0.27	0.67	0.44
Peak[b]						
N	NA	NA	5	1	2	1
Mean (SD)			3.80 (3.355)	6.88 (-)	3.48 (-)	3.54 (-)
Median			2.64	6.88	3.48	3.54

[a] All randomized subjects who received at least 1 complete dose of JNJ-77242113 and had at least 1 valid blood sample drawn for PK analysis after their first dose of JNJ-77242113 excluding subjects withdrew from treatment at Week 24.
[b] Peak is defined as any sample between 1 to 4h post dose; trough is ≥12h post dose.
Note: Subjects could have multiple samples collected at the same time window, and N is the number of the samples included in the summary.
Note: The data from a participant who discontinued study agent were excluded from that point onwards. In addition, the data from a participant who received an incomplete/incorrect or skipped dose based on the dose prior to the PK sample collection was excluded for that visit.
Note: Randomized at Week 24 (JNJ-77242113) column only includes data from subjects who were randomized to JNJ-77242113 at Week 0, and then randomized to JNJ-77242113 at Week 24. Placebo->JNJ-77242113 column only includes data after Week 16 for placebo subjects who crossed over to receive JNJ-77242113.
Source: TPK21AJPN:[tpk21ajpn.rtf] [PROD/jnj-77242113/pso3001/dbr_week_52/re_week_52_jpn/tpk21ajpn.sas] 11JUL2025, 00:44

薬物動態と有効性の関係

Week 16 において，血漿中イコトロキンラのトラフ濃度の四分位群で一貫して高い臨床反応（PASI 90 又は IGA スコア 0/1 反応率）が認められた（表 2.7.2-12）。

表 2.7.2-12 血漿中イコトロキンラのトラフ濃度 (ng/mL) の四分位と臨床反応の関係
（Week 16，PSO3001 試験）

	Trough Plasma JNJ-77242113 Concentration Quartiles			
	<0.2 (N=99)[a]	**0.2 to <0.3 (N=100)[a]**	**0.3 to <0.7 (N=100)[a]**	**≥0.7 (N=100)[a]**
IGA				
N	99	100	100	100
IGA score of 0 or 1 and a ≥2-grade improvement from baseline at Week 16	58 (58.6%)	69 (69.0%)	70 (70.0%)	69 (69.0%)
IGA score of 0	30 (30.3%)	32 (32.0%)	35 (35.0%)	38 (38.0%)
PASI				
N	99	100	100	100
≥75% improvement	58 (58.6%)	80 (80.0%)	79 (79.0%)	69 (69.0%)
≥90% improvement	37 (37.4%)	56 (56.0%)	58 (58.0%)	53 (53.0%)
100% improvement	25 (25.3%)	27 (27.0%)	26 (26.0%)	31 (31.0%)

IGA=Investigator's Global Assessment; N=number of samples; PASI=Psoriasis Area and Severity Index.
[a] All randomized participants who received at least 1 complete dose of icotrokinra and had at least 1 valid blood sample drawn for PK analysis after their first dose of icotrokinra.
Participants could have multiple samples collected at the same time window, and N is the number of the samples included in the summary.
The data from a participant who discontinued study intervention were excluded from that point onwards. In addition, the data from a participant who received an incomplete/incorrect or skipped dose based on the dose prior to the PK sample collection was excluded for that visit.
Source: Mod5.3.5.1/77242113PSO3001/TPK05

免疫原性

全体集団：Week 52 までの抗イコトロキンラ抗体の発現割合は 12%（80/664 例）であった（表 2.7.2-30）。ADA 陽性であった被験者はいずれも NAb 陰性であった。免疫原性の結果に関する詳細は 5.3.5.3/ISI に示す。

日本人集団：Week 52 までに抗イコトロキンラ抗体を発現した被験者はいなかった（0/7 例）。

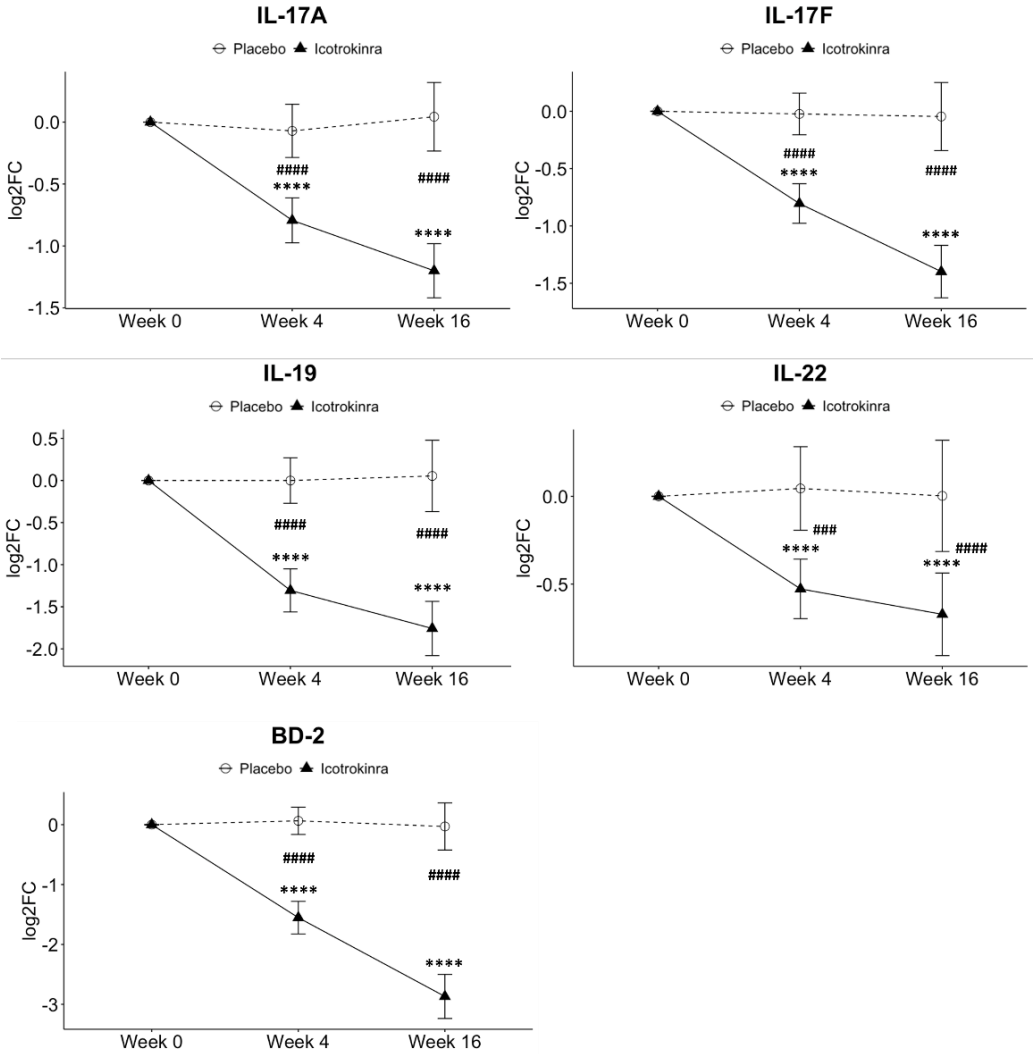
バイオマーカー

全身性及び皮膚組織におけるイコトロキンラの薬力学的影響を検討するため，血清タンパク，皮膚トランスクリプトミクス及び皮膚の組織学的/IF 解析を実施した。

血清バイオマーカー解析 - 乾癬及び IL-23/Th17 PD マーカー（5.3.4.2/BMR-Serum）

血清バイオマーカー検体のサブセットを評価し，イコトロキンラの全身性 PD への影響を探索的に検討した。最大 167 例の尋常性乾癬患者から採取した Week 0，Week 4 及び Week 16 の検体を用いて，血清 IL-17A，IL-17F，IL-19，IL-22 及び BD-2 に対するイコトロキンラの PD 効果を検討した。解析には，別途採取した健康被験者 30 例の血清（[redacted]，[redacted]）をコントロールとして含めた。

ベースライン時の血清バイオマーカー濃度をコントロール（健康被験者）と比較した結果，Week 0 の血清 IL17A，IL-17F，IL-19，IL-22 及び BD-2 濃度は，尋常性乾癬患者検体で有意にアップレギュレートされていた。イコトロキンラ群ではベースラインと比較して Week 4 及び Week 16 の血清 IL-17A，IL-17F，IL19，IL-22 及び BD-2 濃度が有意に低下した。プラセボ群で低下はみられなかった。Week 4 及び Week 16 ともにプラセボ群とイコトロキンラ群との間に有意差が認められた（図 2.7.2-14）。イコトロキンラ群の Week 16 の血清 IL-17A，IL-17F，IL-19 及び IL-22 濃度はコントロールの濃度と同程度であった。



BD-2=beta-defensin 2; CI=confidence intervals; FC=fold change (post-treatment concentration divided by baseline concentration); IL=interleukin; log2=logarithm to the base 2.
Points show mean values; whiskers show 95% CIs. p-values for between arm comparisons (#, placebo versus icotrokinra) and pairwise estimation for within arm time effect (*, versus W0).
*/# p<0.05, **/## p <0.01, ***/### p<0.001, ****/#### p<0.0001.
n=113-114 for icotrokinra; n=52-53 for placebo.
Source: Mod5.3.4.2/BMR-Serum/Fig3

図 2.7.2-14 イコトロキンラ群及びプラセボ群におけるベースラインと比較した Week 4 及び Week 16 の IL-17A，IL-17F，IL-19，IL-22 及び BD-2 の血清中濃度（PSO3001 試験）

血清プロテオミクス解析 - 炎症性ケモカイン及びサイトカイン（5.3.4.2/BMR-SerumTB）

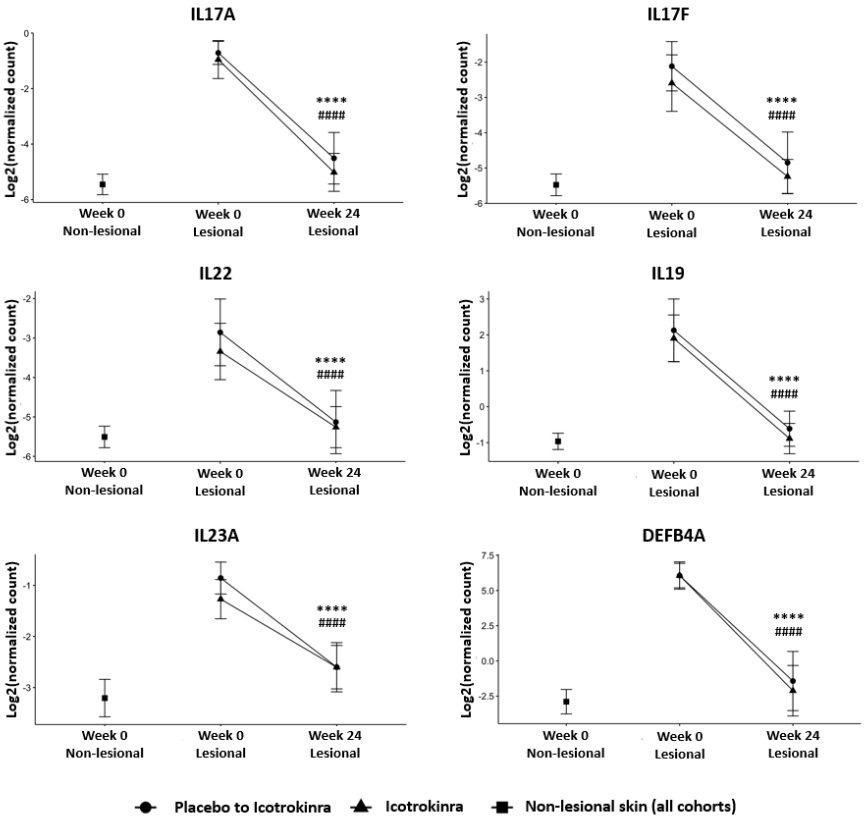
スクリーニング時，Week 0 及び Week 16 の一部の血清試料を用いて炎症反応及び免疫系調節に関連する CXCL13，IFN-γ，IL-6，IL-12p70 及び TNF-α の血清中濃度について解析した。

組織トランスクリプトーム解析（5.3.4.2/BMR-Tissue3001）

任意のサブスタディの参加に同意した被験者から皮膚生検検体を採取し，バルク RNA シーケンシング分析により解析し，皮膚トランスクリプトミクス，特に乾癬の病態及び IL-23/Th17 経路に関連する遺伝子及び経路に対するイコトロキンラ投与の影響を検討した。46 例から採取したベ

ースライン時の非病変部，ベースライン時の病変部及び Week 24 の病変部（ベースラインと同じ病変部から採取）の皮膚生検検体を用いて，対応のある解析を行った。

ベースライン時の皮膚生検検体を解析した結果，非病変部と病変部で異なる遺伝子発現プロファイルであった。イコトロキンラ投与により，Week 0 と比較して Week 24 の病変部における *IL17A*，*IL17F*，*IL19*，*IL22*，*IL23A* 及び *DEFB4A* 遺伝子の発現量が有意に減少した。*IL17A*，*IL17F*，*IL19*，*IL22* 及び *DEFB4A* 遺伝子の発現量は Week 24 までに非病変部と同程度のレベルまで減少した（図 2.7.2-15，表 2.7.2-13）。これらの遺伝子の有意な減少は，プラセボからイコトロキンラにクロスオーバーした被験者群（プラセボ→イコトロキンラ群）においても Week 24 に認められ，コホート間で差は認められなかった。



CI=confidence intervals; *DEFB4A*=gene that encodes beta-defensin 2; IL=interleukin; PsO=psoriasis; Th17=T helper 17 cell.
Points show mean values, whiskers show 95% CIs. p-values from lmer model with interaction term shown for pairwise estimation for within arm time effect (*, versus Week 0 lesional, icotrokinra cohort ; #, versus Week 0 lesional, placebo crossover to icotrokinra cohort). ****/#### p<0.0001.
n=28 (icotrokinra cohort), n=18 (placebo crossover to icotrokinra cohort).
Source: Mod5.3.4.2/BMR-Tissue3001/Fig5

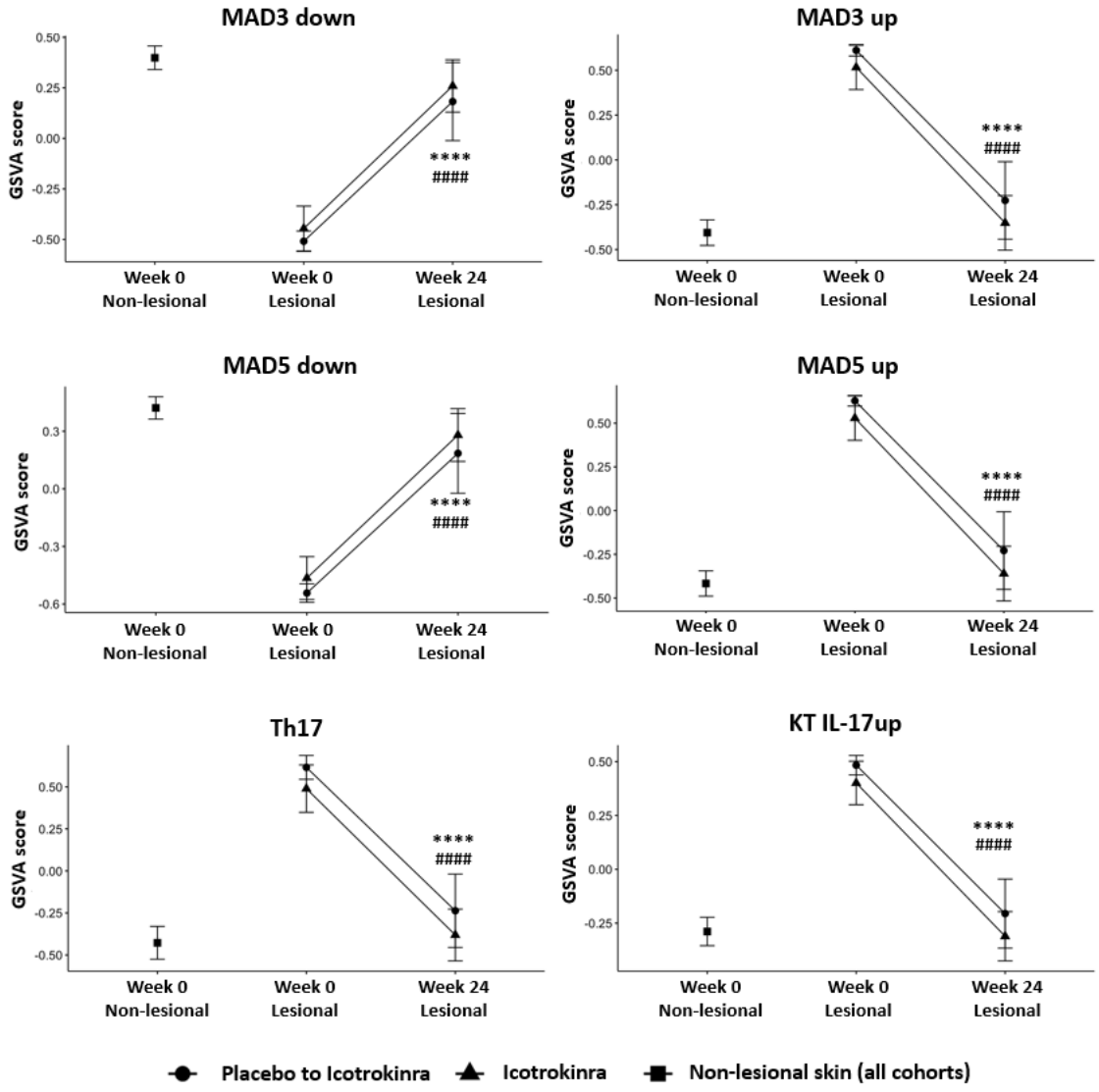
図 2.7.2-15 イコトロキンラ及びプラセボ→イコトロキンラ群における乾癬及び IL-23/Th17 経路関連遺伝子の減少（PSO3001 試験）

表 2.7.2-13 イコトロキンラ及びプラセボ→イコトロキンラ群における乾癬及び IL-23/Th17 経路関連遺伝子の減少に関する p 値の要約（PSO3001 試験）

Analyte	Cohort	Week 24 Versus Week 0 Lesional Skin	Week 24 Lesional skin Versus Week 0 Non-lesional Skin	ICO Versus PBO→ICO	
				Week 0	Week 24
IL17A	ICO	p<0.0001	ns	ns	ns
	PBO→ICO	p<0.0001	p<0.05		
IL17F	ICO	p<0.0001	ns	ns	ns
	PBO→ICO	p<0.0001	ns		
IL22	ICO	p<0.0001	ns	ns	ns
	PBO→ICO	p<0.0001	ns		
IL19	ICO	p<0.0001	ns	ns	ns
	PBO→ICO	p<0.0001	ns		
IL23A	ICO	p<0.0001	p<0.05	ns	ns
	PBO→ICO	p<0.0001	p<0.01		
DEFB4A	ICO	p<0.0001	ns	ns	ns
	PBO→ICO	p<0.0001	ns		

DEFB4A=gene that encodes beta-defensin 2; ICO=icotrokinra; IL=interleukin; ns=not significant (p≥0.05); PBO=placebo.
Source: Mod5.3.4.2/BMR-Tissue3001/Tab8

イコトロキンラ投与による乾癬の病態に関連したトランスクリプトームの正常化を探索的に検討するため，meta-analysis derived-3（MAD3）及び meta-analysis derived-5（MAD5）PsO トランスクリプトーム遺伝子セット並びに Th17 細胞及び IL-17 刺激ケラチノサイト遺伝子セットを含む確立された皮膚生物学及び疾患経路の遺伝子セットを用いて，変異解析を実施した。上述結果と同様，イコトロキンラ群及びプラセボ→イコトロキンラ群ともに，Week 0 と比較して Week 24 の病変部におけるこれらの遺伝子セットの発現が有意に変化し（図 2.7.2-16，表 2.7.2-14），両群間に差は認められなかった。検討したすべての遺伝子セットは，Week 24 にベースライン時の非病変部と同程度のレベルとなった。



CI=confidence interval; GSVA=gene set variation analysis; IL=interleukin; KT=keratinocyte; MAD=meta-analysis derived; PsO=psoriasis; Th17=T helper 17 cell.
Points show mean values; whiskers show 95% CIs. p-values from lmer model with interaction term shown for pairwise estimation for within arm time effect (*, versus Week 0 lesional, icotrokinra cohort; #, versus Week 0 lesional, placebo to icotrokinra). ****/#### p<0.0001.
n=28 (icotrokinra cohort), n=18 (placebo crossover to icotrokinra cohort).
Source: Mod5.3.4.2/BMR-Tissue3001/Fig6

図 2.7.2-16 イコトロキンラ及びプラセボ→イコトロキンラ群における乾癬及び IL-23/Th17 経路関連遺伝子セットの変化（PSO3001 試験）

表 2.7.2-14 イコトロキンラ及びプラセボ→イコトロキンラ群における乾癬及び IL-23/Th17 経路関連遺伝子セット変化に関する p 値の要約（PSO3001 試験）

Analyte	Cohort	Week 24 Versus Week 0 Lesional Skin (paired analysis)	Week 24 Lesional skin Versus Week 0 Non-lesional Skin (paired analysis)	ICO Versus PBO→ICO	
				Week 0	Week 24
MAD3 down	ICO	p<0.0001	ns	ns	ns
	PBO→ICO	p<0.0001	p<0.05		
MAD3 up	ICO	p<0.0001	ns	ns	ns
	PBO→ICO	p<0.0001	ns		
MAD5 down	ICO	p<0.0001	ns	ns	ns
	PBO→ICO	p<0.0001	p<0.05		
MAD5 up	ICO	p<0.0001	ns	ns	ns
	PBO→ICO	p<0.0001	ns		
Th17	ICO	p<0.0001	ns	ns	ns
	PBO→ICO	p<0.0001	p<0.05		
KT IL-17 up	ICO	p<0.0001	ns	ns	ns
	PBO→ICO	p<0.0001	ns		

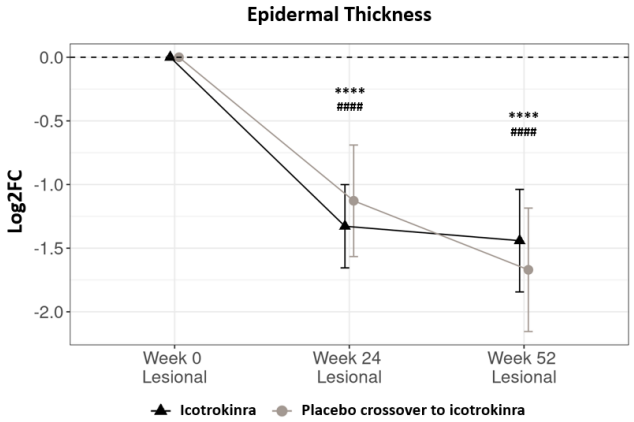
ICO=icotrokinra; IL=interleukin; KT=keratinocytes; MAD=meta-analysis derived; ns=not significant (p≥0.05); PBO=placebo; Th17=T helper 17 cell.
Source: Mod5.3.4.2/BMR-Tissue3001/Tab9

これらの所見より，イコトロキンラは Week 24 には *IL17A*，*IL17F*，*IL19*，*IL22* 及び *DEFB4A* 遺伝子，並びに乾癬及び IL-23/Th17 関連遺伝子セットの発現量を非病変部皮膚レベルまで正常化させるとともに，皮膚組織の炎症を有意に軽減したことが示唆された。

組織学的バイオマーカー解析（5.3.4.2/BMR-TissueHist）

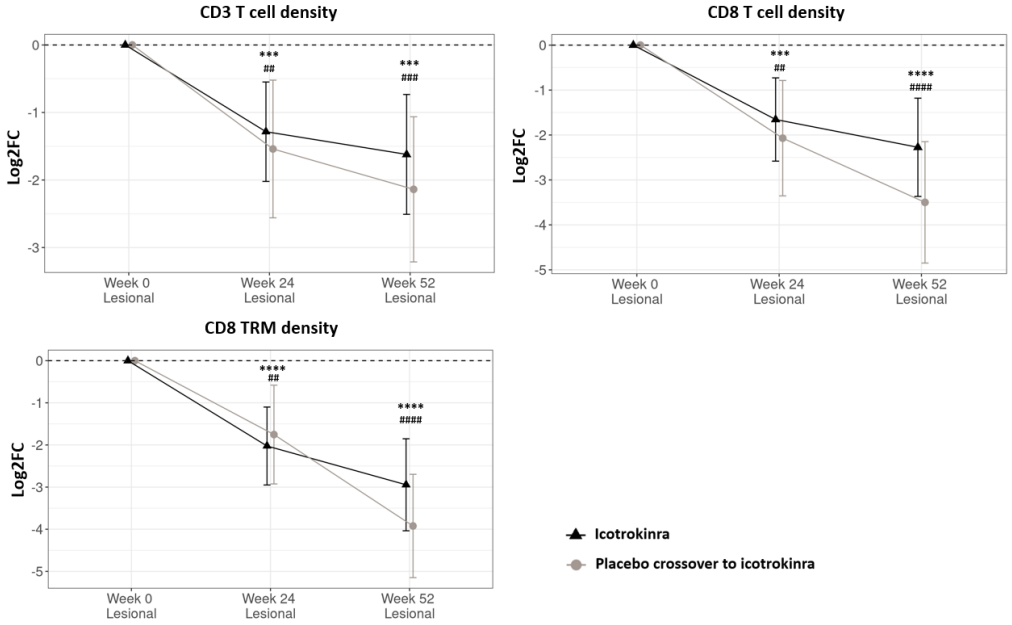
任意のサブスタディの参加に同意した被験者から皮膚検体を採取し，ヘマトキシリン・エオジン染色及びマルチプレックス IF 染色を用いて解析し，皮膚の形態/表皮の厚さ及び T 細胞密度（細胞数/皮膚切片面積 mm^2）に対するイコトロキンラ投与の影響を検討した。検討した T 細胞は，総 CD3 T 細胞，CD8 T 細胞及び CD103 発現 CD8 TRM であった。50 例から採取したベースライン時，Week 24 及び Week 52 の皮膚生検検体を解析に用いた。Week 52 については，Week 24 にイコトロキンラの投与を継続していた被験者のみを解析に含めた。

ベースライン時の皮膚検体の解析の結果，非病変部と比較して病変部で表皮の厚さ並びに CD3 T 細胞，CD8 T 細胞及び CD8 TRM 密度の増加が認められた。イコトロキンラ投与により，病変部の表皮の厚さ（図 2.7.2-17），並びに CD3 T 細胞，CD8T 細胞及び CD8 TRM 密度（図 2.7.2-18）が Week 0 と比較して Week 24 及び Week 52 ともに有意に減少した。プラセボ→イコトロキンラ群においても，両時点で有意な低下が認められ，両群間で差はなかった。これらの所見より，イコトロキンラは Week 24 及び Week 52 の両時点で表皮の厚さ並びに CD3 T 細胞，CD8 T 細胞及び CD8 TRM 密度を減少させるとともに，皮膚組織の炎症を有意に軽減したことが示唆された。



CI=confidence interval; FC=fold change (post-treatment/Week 0 lesional); log2=logarithm to the base 2.
Points show estimated model mean, whiskers show 95% CIs. * versus Week 0 lesional (icotrokinra), # versus Week 0 lesional (placebo crossover to icotrokinra cohort), ****/#### p<0.0001.
Icotrokinra cohort: n=28 (Week 0 non-lesional, Week 0 lesional, and Week 24 lesional), n=15 (Week 52 lesional). Placebo crossover to icotrokinra cohort: n=16 (Week 0 non-lesional, Week 0 lesional, and Week 24 lesional), n=12 (Week 52 lesional).
Source: Mod5.3.4.2/3001 skin IF technical report/Fig5

図 2.7.2-17 イコトロキンラ及びプラセボ→イコトロキンラ群における表皮の厚さの低下（PSO3001 試験）



CD=cluster of differentiation; CI=confidence interval; FC=fold change (post-treatment/Week 0 lesional); log2=logarithm to the base 2; TRM=tissue-resident memory T cells.
Points show estimated model mean, whiskers show 95% CIs. * versus Week 0 lesional (icotrokinra), # versus Week 0 lesional (placebo crossover to icotrokinra cohort), */# p<0.05, **/## p<0.01, ***/### p<0.001, ****/#### p<0.0001.
Icotrokinra cohort: n=32 (Week 0 non-lesional, Week 0 lesional, and Week 24 lesional), n=18 (Week 52 lesional). Placebo crossover to icotrokinra cohort: n=18 (Week 0 non-lesional, Week 0 lesional, and Week 24 lesional), n=15 (Week 52 lesional).
Source: Mod5.3.4.2/3001 skin IF technical report/Fig7

図 2.7.2-18 イコトロキンラ及びプラセボ→イコトロキンラ群における皮膚 T 細胞密度の低下（PSO3001 試験）

2.7.2.2.3.2 PSO3002（ICONIC-ADVANCE 1）試験【2.7.6.11】

中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象としたイコトロキンラの有効性及び安全性を評価する第3相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，デュークラバシチニブ実薬対照試験

対象患者及び試験デザイン方法

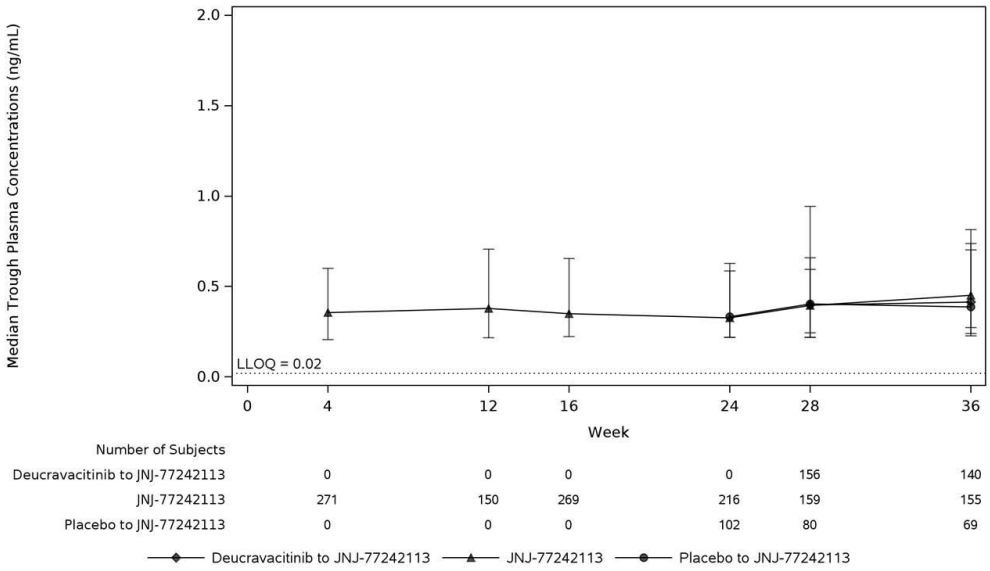
中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人患者を対象として，イコトロキンラ 200 mg QD の有効性及び安全性をプラセボ及びデュークラバシチニブと比較評価する。

774 例がランダム化された。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は，各投与群でおおむね同様であり，中等症から重症の尋常性乾癬患者集団での特性を反映していた。Week 44 DBL までの結果を要約する。

結果

薬物動態

全体集団：Week 36 までの血漿中イコトロキンラのトラフ濃度の中央値は安定して推移し，明らかな蓄積は認められず，イコトロキンラの $t_{1/2}$（中央値：約 12 時間）と一致していた（図 2.7.2-19）。



JNJ-77242113=icotrokinra; IQR=inter-quartile range; LLOQ=lower limit of quantification.
Source: Mod5.3.5.1/77242113PSO3002/Fig11

図 2.7.2-19 血漿中イコトロキンラのトラフ濃度推移 (ng/mL)
（中央値(IQR)，～Week 36，PSO3002 試験）

日本人集団：Week 36 までの血漿中イコトロキンラ濃度の記述統計量を表 2.7.2-15 に示す。トラフ濃度の中央値は安定して推移していた。

表 2.7.2-15 日本人集団における Week 36 までの血漿中イコトロキンラ濃度（ng/mL，PSO3002 試験，イコトロキンラ群）

	Week 4	Week 12	Week 16	Week 24	Week 28	Week 36
Analysis set: PK analysis set[a]	23					
Trough[b]						
N	21	9	21	22	9	8
Mean (SD)	0.55 (0.376)	1.08 (1.227)	0.66 (0.620)	0.60 (0.522)	0.70 (0.670)	1.02 (1.040)
Median	0.42	0.67	0.48	0.31	0.49	0.63
Geometric mean	0.44	0.56	0.43	0.41	0.45	0.69
Range	(0.1; 1.5)	(0.1; 3.8)	(0.0; 2.2)	(0.1; 2.0)	(0.1; 2.2)	(0.2; 3.3)
IQ range	(0.30; 0.69)	(0.29; 1.32)	(0.27; 0.72)	(0.25; 0.91)	(0.26; 1.03)	(0.35; 1.34)
Peak[b]						
N	21	6	22	1	3	6
Mean (SD)	3.93 (2.415)	3.78 (4.301)	4.22 (3.173)	2.95 (-)	2.86 (1.995)	4.10 (2.746)
Median	3.76	1.99	3.71	2.95	3.26	3.56
Geometric mean	3.31	2.69	3.63		2.18	3.30
Range	(1.1; 10.1)	(1.6; 12.5)	(1.5; 17.1)		(0.7; 4.6)	(1.3; 8.0)
IQ range	(2.14; 4.62)	(1.68; 2.88)	(2.56; 4.28)		(0.69; 4.62)	(1.53; 6.68)

[a] All randomized subjects who received at least 1 complete dose of JNJ-77242113 and had at least 1 valid blood sample drawn for PK analysis after their first dose of JNJ-77242113.
[b] Peak is defined as any sample between 1 to 4h post dose; trough is ≥12h post dose.
Note: Subjects could have multiple samples collected at the same time window, and N is the number of the samples included in the summary.
Note: The data from a participant who discontinued study agent were excluded from that point onwards. In addition, the data from a participant who received an incomplete/incorrect or skipped dose based on the dose prior to the PK sample collection was excluded for that visit.
Source: TPK21AJPN: [tpk21ajpn.rtf] [PROD/jnj-77242113/pso3002/dbr_week_44/re_week_44_jpn/tpk21ajpn.sas] 07JUL2025, 23:04

薬物動態と有効性の関係

Week 16 において，血漿中イコトロキンラのトラフ濃度の四分位群で一貫して高い臨床反応（PASI 90 又は IGA スコア 0/1 反応率）が認められた（表 2.7.2-16）。

表 2.7.2-16 血漿中イコトロキンラのトラフ濃度 (ng/mL) の四分位と臨床反応の関係（Week 16，PSO3002 試験）

	Trough Plasma JNJ-77242113 Concentration Quartiles			
	<0.2 (N=67)[a]	**0.2 to <0.4 (N=67)[a]**	**0.4 to <0.7 (N=67)[a]**	**≥0.7 (N=68)[a]**
IGA				
N	67	67	67	68
IGA score=0 or 1 and a ≥2-grade improvement from baseline at Week 16	42 (62.7%)	52 (77.6%)	46 (68.7%)	50 (73.5%)
IGA score=0	18 (26.9%)	24 (35.8%)	29 (43.3%)	30 (44.1%)
PASI				
N	67	67	67	68
≥75% improvement	44 (65.7%)	55 (82.1%)	52 (77.6%)	55 (80.9%)
≥90% improvement	32 (47.8%)	44 (65.7%)	37 (55.2%)	40 (58.8%)
100% improvement	16 (23.9%)	21 (31.3%)	23 (34.3%)	23 (33.8%)

IGA=Investigator's Global Assessment; N=number of samples; PASI=Psoriasis Area and Severity Index.
[a] All randomized participants who received at least 1 complete dose of icotrokinra and had at least 1 valid blood sample drawn for PK analysis after their first dose of icotrokinra.

Participants could have multiple samples collected at the same time window, and N is the number of the samples included in the summary.
The data from a participant who discontinued study intervention were excluded from that point onwards. In addition, the data from a participant who received an incomplete/incorrect or skipped dose(s) based on 2 previous doses prior to the PK sample collection or data from a participant who skipped dose prior to PK sample collection was excluded for that visit.
Source: Mod5.3.5.1/77242113PSO3002/TPK05

免疫原性

全体集団：Week 36 までの抗イコトロキンラ抗体の発現割合は 7.8%（57/731 例）であった（表 2.7.2-30）。ADA 陽性であった被験者はいずれも NAb 陰性であった。免疫原性の結果に関する詳細は 5.3.5.3.3/ISI に示す。

日本人集団：Week 36 までの抗イコトロキンラ抗体の発現割合は 1.7%（1/58 例）であった。ADA 陽性であった被験者は NAb 陰性であった。

バイオマーカー

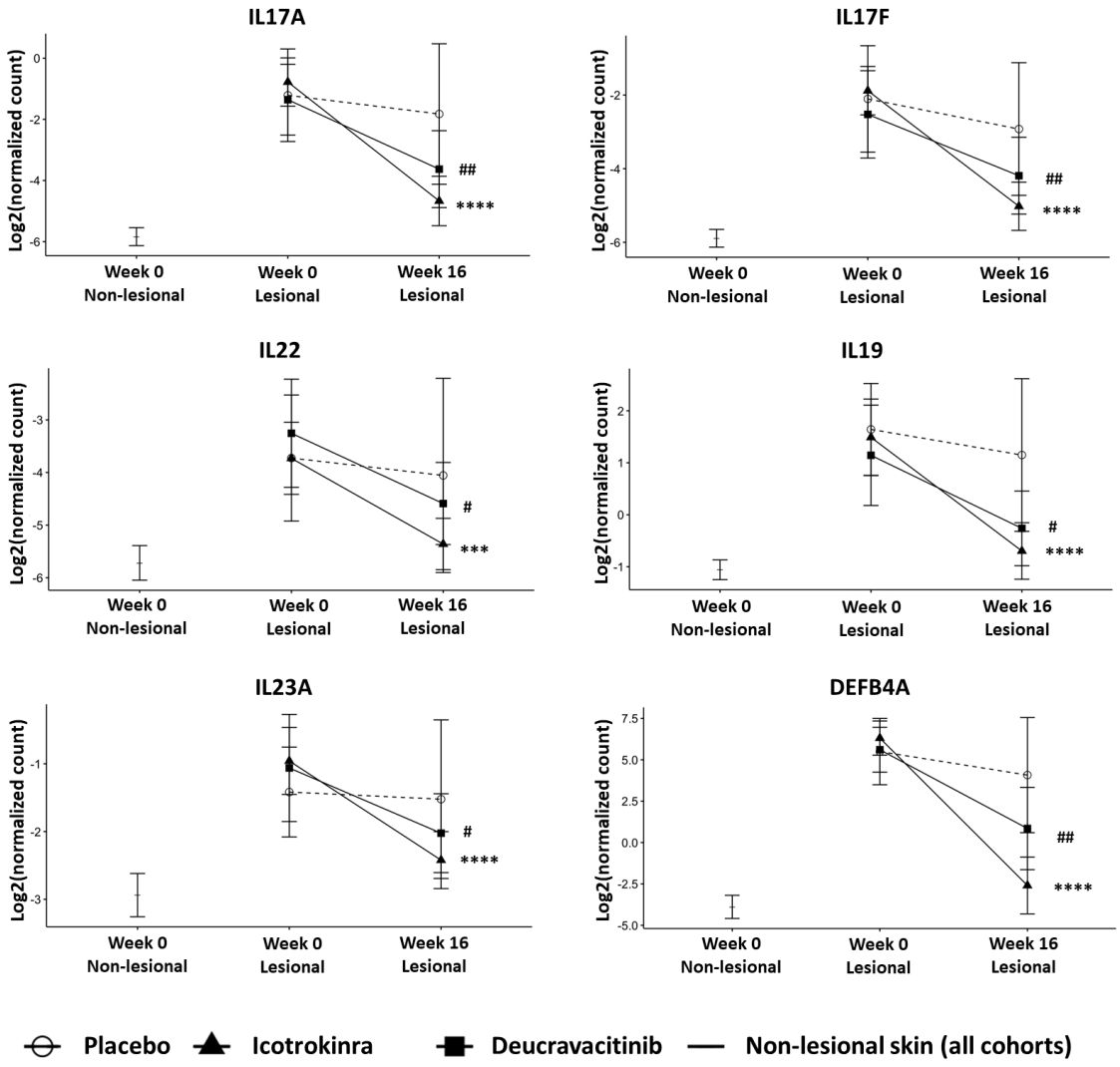
血清プロテオミクス解析 - 炎症性ケモカイン及びサイトカイン（5.3.4.2/BMR-SerumTB）

スクリーニング時，Week 0 及び Week 16 の一部の血清試料を用いて炎症反応及び免疫系調節に関連する CXCL13，IFN-γ，IL-6，IL-12p70 及び TNF-α の血清中濃度について解析した。

組織トランスクリプトーム解析（M5.3.4.2/BMR-Tissue3002）

任意のサブスタディの参加に同意した被験者から皮膚生検検体を採取し，バルク RNA シーケンシング分析により解析し，皮膚トランスクリプトミクスに対するイコトロキンラ投与の影響を検討した。58 例から採取したベースライン時の非病変部，ベースライン時の病変部及び Week 16 の病変部（ベースラインと同じ病変部から採取）の皮膚生検検体を用いて，対応のある解析を行った。

ベースライン時の皮膚生検検体の解析の結果，非病変部と病変部の間で異なる遺伝子発現プロファイルであった。イコトロキンラ投与により，Week 0 と比較して Week 16 の病変部における *IL17A*，*IL17F*，*IL22*，*IL19*，*IL23A* 及び *DEFB4A* 遺伝子の発現量が有意に減少した。また，デュークラバシチニブ投与により，Week 16 にこれらの遺伝子の発現量が有意に減少したが，減少の程度はイコトロキンラよりも小さかった。プラセボ群では有意な低下は認められなかった（図 2.7.2-20，表 2.7.2-17）。



CI=confidence intervals; *DEFB4A*=gene that encodes beta-defensin 2; IL=interleukin; PsO=psoriasis; TH17=T helper 17 cell.

Points show mean values; whiskers show 95% CIs. p-values from lmer model with interaction term shown for pairwise estimation for within arm time effect (*, versus Week 0 lesional, icotrokinra cohort; #, versus Week 0 lesional, deucravacitinib cohort).

Paired analysis, */# p<0.05, **/## p<0.01, ***/### p<0.001, ****/#### p<0.0001. n=30 (icotrokinra cohort), n=10 (placebo cohort), n=18 (deucravacitinib cohort).

Source: Mod5.3.4.2/BMR-Tissue3002/Fig5

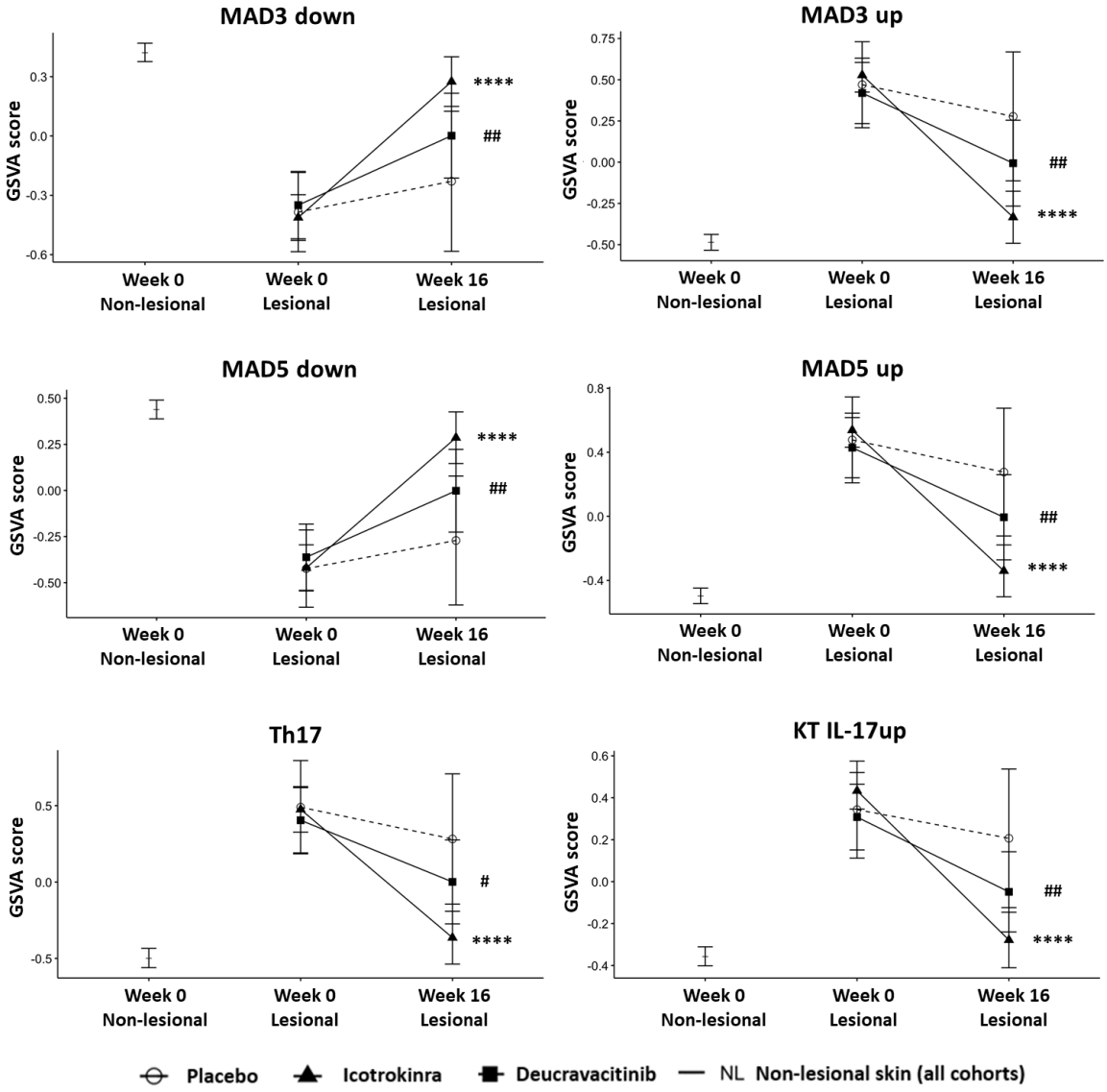
図 2.7.2-20 イコトロキンラ，プラセボ及びデュークラバシチニブ群における乾癬及び IL-23/Th17 経路関連遺伝子の減少（PSO3002 試験）

表 2.7.2-17 イコトロキンラ，デュークラバシチニブ及びプラセボ群における乾癬及び IL-23/Th17 経路関連遺伝子の減少に関する p 値の要約（PSO3002 試験）

Gene	Cohort	Week 16 Versus Week 0 Lesional Skin (paired analysis)	Week 16 Lesional Skin Versus Week 0 Non-lesional Skin (paired analysis)
IL17A	ICO	p<0.0001	p<0.01
	PBO	ns	p<0.01
	Deucra	p<0.01	p<0.01
IL17F	ICO	p<0.0001	p<0.01
	PBO	ns	p<0.05
	Deucra	p<0.01	p<0.01
IL22	ICO	p<0.001	p<0.05
	PBO	ns	ns
	Deucra	p<0.05	p<0.05
IL19	ICO	p<0.0001	ns
	PBO	ns	p<0.05
	Deucra	p<0.05	p<0.05
IL23A	ICO	p<0.0001	ns
	PBO	ns	p<0.05
	Deucra	p<0.05	p<0.01
DEFB4A	ICO	p<0.0001	ns
	PBO	ns	p<0.001
	Deucra	p<0.01	p<0.01

DEFB4A=gene that encodes beta-defensin 2; Deucra=deucravacitinib; ICO=icotrokinra; IL=interleukin; ns=not significant (p≥0.05); PBO=placebo.
Source: Mod5.3.4.2/BMR-Tissue3002/Tab8

乾癬の病態に関連したトランスクリプトームの，イコトロキンラ投与による正常化を探索的に検討するため，PSO3001 試験と同様の遺伝子セットを用いて変異解析を実施した。上述結果と同様，イコトロキンラ群は Week 0 と比較して Week 16 に病変部の MAD3，MAD5，Th17 及び IL-17 刺激ケラチノサイト遺伝子セットの発現が有意に変化した。デュークラバシチニブ投与により，Week 16 にこれらの遺伝子セットの発現が有意に変化した（変化の程度はイコトロキンラよりも小さかった）。プラセボ群では有意な変化は認められなかった（図 2.7.2-21，表 2.7.2-18）。



CI=confidence interval; GSVA=gene set variation analysis; IL=interleukin; KT=keratinocyte; MAD=meta-analysis derived; PsO=psoriasis; Th17=T helper 17 cell.

Points show mean values; whiskers show 95% CIs. p-values from lmer model with interaction term shown for pairwise estimation for within arm time effect (*, versus Week 0 lesional, icotrokinra cohort ; #, versus Week 0 lesional, deucravacitinib cohort).

Paired analysis, */# p<0.05, **/## p<0.01, ***/### p<0.001, ****/#### p<0.0001. n=30 (icotrokinra cohort), n=10 (placebo cohort), n=18 (deucravacitinib cohort).

Source: Mod5.3.4.2/BMR-Tissue3002/Fig6

図 2.7.2-21 イコトロキンラ，プラセボ及びデュークラバシチニブ群における乾癬及び IL-23/Th17 経路関連遺伝子セットの変化（PSO3002 試験）

表 2.7.2-18 イコトロキンラ，デュークラバシチニブ及びプラセボ群における乾癬及び IL-23/Th17 経路関連遺伝子セット変化に関する p 値の要約（PSO3002 試験）

Gene Set	Cohort	Week 16 Versus Week 0 Lesional Skin (paired analysis)	Week 16 Lesional Skin Versus Week 0 Non-lesional Skin (paired analysis)
MAD3 down	ICO	p<0.0001	p<0.05
	PBO	ns	p<0.01
	Deucra	p<0.01	p<0.001
MAD3 up	ICO	p<0.0001	p<0.05
	PBO	ns	p<0.01
	Deucra	p<0.01	p<0.01
MAD5 down	ICO	p<0.0001	p<0.01
	PBO	ns	p<0.01
	Deucra	p<0.01	p<0.001
MAD5 up	ICO	p<0.0001	p<0.05
	PBO	ns	p<0.01
	Deucra	p<0.01	p<0.01
Th17	ICO	p<0.0001	ns
	PBO	ns	p<0.01
	Deucra	p<0.05	p<0.01
KT IL-17 up	ICO	p<0.0001	ns
	PBO	ns	p<0.01
	Deucra	p<0.01	p<0.01

Deucra=deucravacitinib; ICO=icotrokinra; IL=interleukin; KT=keratinocyte; PBO= placebo; MAD=meta-analysis derived; ns=not significant (p≥0.05); Th17=T helper 17 cell.
Source: Mod5.3.4.2/BMR-Tissue3002/Tab10

2.7.2.2.3.3 PSO3003（ICONIC-TOTAL）試験【2.7.6.12】

特定部位に病変を有する尋常性乾癬患者を対象としたイコトロキンラの有効性及び安全性を評価する第 3 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験

対象患者及び試験デザイン方法

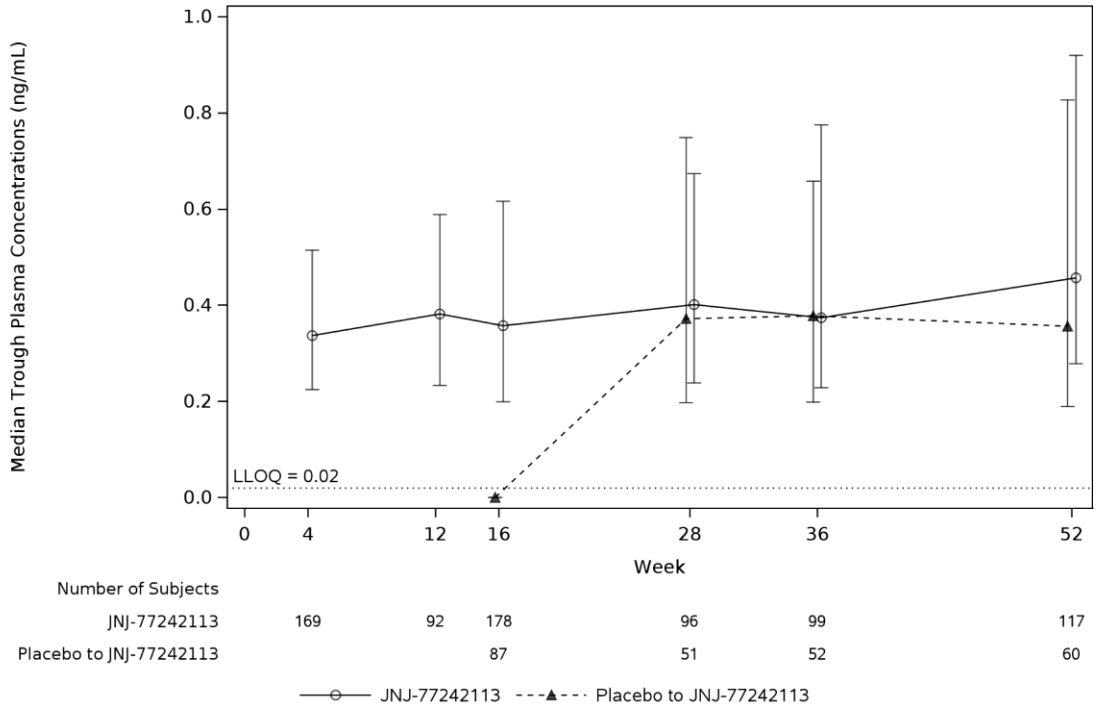
特定部位（頭皮，性器又は手足）に及ぶ中等症以上の尋常性乾癬を有する成人及び青少年患者を対象として，イコトロキンラ 200 mg QD の有効性及び安全性をプラセボと比較評価する。青少年被験者は 12 歳以上 18 歳未満，体重 40 kg 以上の患者とした。BSA 1~10%の被験者の組入れは最大 40%とし，ベースライン時の IGA スコアが 2 以上であることとした。

311 例がランダム化され，青少年は 6 例（1.9%）であった。組入れは試験対象集団の年齢分布を適切に反映していた。ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は，特定部位の乾癬を含む中等症以上の尋常性乾癬を有する患者の特性を表しており，投与群間で均衡であった。

結果

薬物動態

Week 52 までの血漿中イコトロキンラのトラフ濃度の中央値は安定して推移し，明らかな蓄積は認められず，イコトロキンラの $t_{1/2}$（中央値：約 12 時間）と一致していた（図 2.7.2-22）。



JNJ-77242113=icotrokinra; IQR=inter-quartile range; LLOQ=lower limit of quantification
Source: Mod5.3.5.1/77242113PSO3003/Fig14

図 2.7.2-22 血漿中イコトロキンラのトラフ濃度推移 (ng/mL)
（中央値(IQR)，Week 52，PSO3003 試験）

薬物動態と有効性の関係

Week 16 において，血漿中イコトロキンラのトラフ濃度の四分位群で一貫して高い臨床反応（IGA スコア 0/1 又は Scalp-Specific IGA スコア 0/1 反応率）が得られた（表 2.7.2-19）。

表 2.7.2-19 血漿中イコトロキンラのトラフ濃度 (ng/mL) の四分位と臨床反応の関係
（Week 16，PSO3003 試験）

	Trough Plasma JNJ-77242113 Concentration Quartiles			
	<0.2 (N=44)[a]	≥0.2 to <0.4 (N=45)[a]	≥0.4 to <0.6 (N=44)[a]	≥0.6 (N=45)[a]
Participants treated with JNJ-77242113	44	45	44	45
IGA				
N	44	45	44	45
IGA score=0 or 1 and a ≥2-grade improvement from baseline at Week 16	28 (63.6%)	28 (62.2%)	27 (61.4%)	25 (55.6%)
IGA score=0	10 (22.7%)	15 (33.3%)	12 (27.3%)	12 (26.7%)
Participants treated with JNJ-77242113 and with a baseline ss-IGA score ≥3	32	38	38	36
ss-IGA				
N	32	38	38	36
ss-IGA score=0 or 1	23 (71.9%)	26 (68.4%)	27 (71.1%)	24 (66.7%)
ss-IGA score=0	14 (43.8%)	21 (55.3%)	21 (55.3%)	17 (47.2%)

IGA=Investigator's Global Assessment; N=number of samples; ss-IGA=Scalp-Specific Investigator's Global Assessment.
[a] All randomized participants who received at least 1 complete dose of icotrokinra and had at least 1 valid blood sample drawn for PK analysis after their first dose of icotrokinra.
Quartiles are based on the PK Analysis Set with a trough sample at Week 16.
Participants could have multiple samples collected at the same time window, and N is the number of the samples included in the summary.
The data from a participant who discontinued study intervention were excluded from that point onwards. In addition, the data from a participant who received an incomplete/incorrect or skipped dose based on the dose prior to the PK sample collection was excluded for that visit.
Source: Mod5.3.5.1/77242113PSO3003/TPK05

免疫原性

Week 52 までの抗イコトロキンラ抗体の発現割合は 10.8%（32/296 例）であった（表 2.7.2-30）。ADA 陽性であった被験者はいずれも NAb 陰性であった。免疫原性の結果に関する詳細は 5.3.5.3.3/ISI に示す。

バイオマーカー

血清プロテオミクス解析 - 炎症性ケモカイン及びサイトカイン（5.3.4.2/BMR-SerumTB）

スクリーニング時，Week 0 及び Week 16 の一部の血清検体を用いて炎症反応及び免疫系調節に関連する CXCL13，IFN-γ，IL-6，IL-12p70 及び TNF-α の血清中濃度について解析した。

2.7.2.2.3.4 PSO3004（ICONIC-ADVANCE 2）試験【2.7.6.14】

中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象としたイコトロキンラの有効性及び安全性を評価する第 3 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，デュークラバシチニブ実薬対照試験

対象患者及び試験デザイン方法

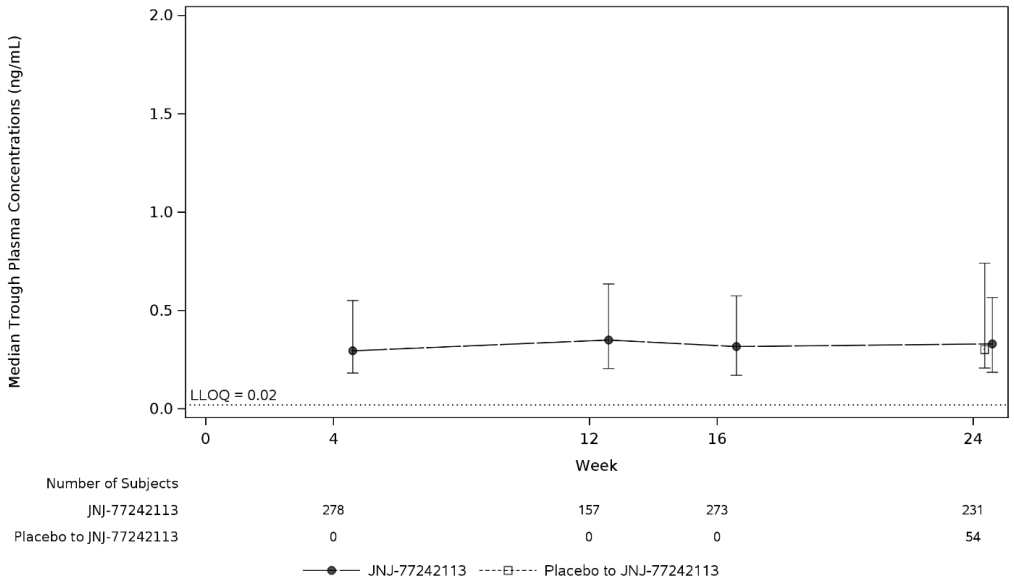
中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人患者を対象として，イコトロキンラ 200 mg QD の有効性及び安全性をプラセボ及びデュークラバシチニブと比較評価する。

731 例がランダム化された。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は，各投与群でおおむね同様であり，中等症から重症の尋常性乾癬患者集団での特性を反映していた。

結果

薬物動態

Week 34 までの血漿中イコトロキンラのトラフ濃度の中央値は安定して推移し，明らかな蓄積は認められず，イコトロキンラの $t_{1/2}$（中央値：約 12 時間）と一致していた（図 2.7.2-23）。



JNJ-77242113=icotrokinra; IQR=inter-quartile range; LLOQ=lower limit of quantification.
Source: Mod5.3.5.1/77242113PSO3004/Fig11

図 2.7.2-23 血漿中イコトロキンラのトラフ濃度推移 (ng/mL)
（中央値(IQR)，～Week 24，PSO3004 試験）

薬物動態と有効性の関係

Week 16 において，血漿中イコトロキンラのトラフ濃度の四分位群で一貫して高い臨床反応率（PASI 90 又は IGA スコア 0/1 反応率）が得られた（表 2.7.2-20）。

表 2.7.2-20 血漿中イコトロキンラのトラフ濃度 (ng/mL) の四分位と臨床反応の関係 (Week 16，PSO3004 試験)

	Trough Plasma JNJ-77242113 Concentration Quartiles			
	<0.2 (N=67)[a]	0.2 to <0.3 (N=69)[a]	0.3 to <0.6 (N=67)[a]	≥0.6 (N=70)[a]
Participants treated with JNJ-77242113	67	69	67	70
IGA				
N	67	69	67	70
IGA score of 0 or 1 and a ≥2-grade improvement from baseline at Week 16	40 (59.7%)	52 (75.4%)	58 (86.6%)	55 (78.6%)
IGA score of 0	22 (32.8%)	26 (37.7%)	28 (41.8%)	27 (38.6%)
PASI				
N	67	69	67	70
≥75% improvement	48 (71.6%)	57 (82.6%)	62 (92.5%)	59 (84.3%)

	Trough Plasma JNJ-77242113 Concentration Quartiles			
	<0.2 (N=67)[a]	0.2 to <0.3 (N=69)[a]	0.3 to <0.6 (N=67)[a]	≥0.6 (N=70)[a]
≥90% improvement	35 (52.2%)	39 (56.5%)	48 (71.6%)	44 (62.9%)
100% improvement	19 (28.4%)	21 (30.4%)	23 (34.3%)	25 (35.7%)

IGA=Investigator's Global Assessment; N=number of samples; PASI=Psoriasis Area and Severity Index.
[a] All randomized participants who received at least 1 complete dose of icotrokinra and had at least 1 valid blood sample drawn for PK analysis after their first dose of icotrokinra.
Participants could have multiple samples collected at the same time window, and N is the number of the samples included in the summary.
The data from a participant who discontinued study intervention were excluded from that point onwards. In addition, the data from a participant who received an incomplete/incorrect or skipped dose(s) based on 2 previous doses prior to the PK sample collection or data from a participant who skipped dose prior to PK sample collection were excluded for that visit.
Source: Mod5.3.5.1/77242113PSO3004/TPK05

免疫原性

Week 24 までの抗イコトロキンラ抗体の発現割合は 10.8%（32/296 例）であった（表 2.7.2-30）。ADA 陽性であった被験者はいずれも NAb 陰性であった。免疫原性の結果に関する詳細は 5.3.5.3.3/ISI に示す。

2.7.2.2.3.5 PSO3005 試験【2.7.6.15】

GPP 患者又は EP 患者を対象としたイコトロキンラの有効性及び安全性を評価する第 3 相，多施設共同，非盲検試験

対象患者及び試験デザイン方法

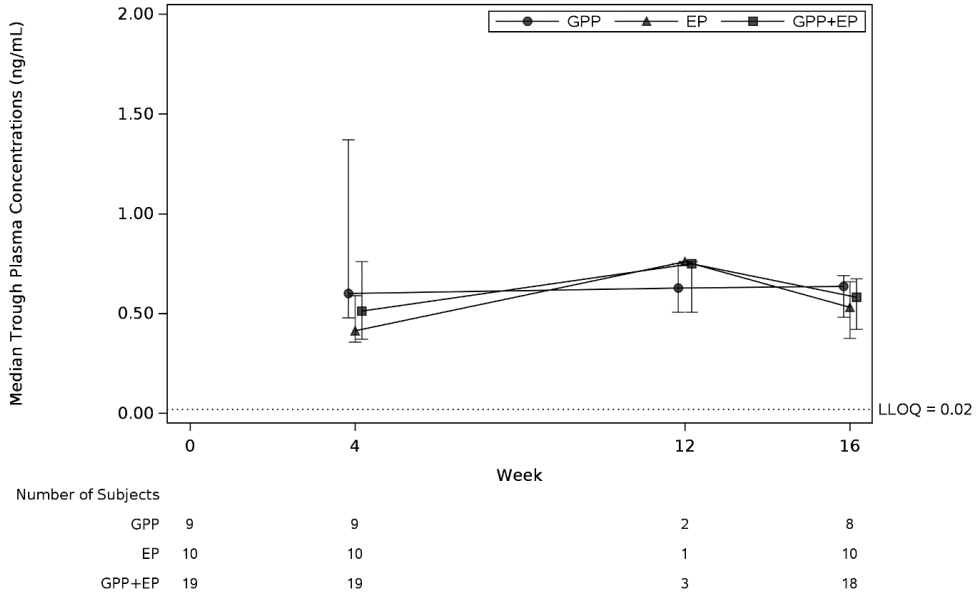
GPP 又は EP を有する成人及び青少年患者を対象として，イコトロキンラ 200 mg QD の有効性及び安全性を評価する。19 例の成人患者（GPP：9 例，EP：10 例）がイコトロキンラ 200 mg QD の投与を受けた。なお，青少年患者は組み入れられなかった。本項には Week 24 までの結果を要約する。

結果

薬物動態

Week 16 までの血漿中イコトロキンラのトラフ濃度の中央値は安定して推移し，明らかな蓄積は認められなかった。

GPP 患者と EP 患者で血漿中濃度範囲は大きく重なっていた（図 2.7.2-24）。また，GPP 患者及び EP 患者の血漿中イコトロキンラ濃度（表 2.7.2-21）は，尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験における血漿中濃度（第 3 相試験併合：表 2.7.2-付録-3，PSO3002 試験の日本人集団：表 2.7.2-15）と大きく異ならなかった。



Key: GPP = generalized pustular psoriasis; EP = erythrodermic psoriasis; IQ = interquartile.
Note: symbols indicate median and ranges indicate interquartile range.
Source: [gpk01.rtf] [PROD/jnj-77242113/pso3005/dbr_week_24/re_week_24/gpk01.sas] 15APR2025, 05:36

図 2.7.2-24 血漿中イコトロキンラのトラフ濃度推移 (ng/mL)
（中央値(IQR)，～Week 16，PSO3005 試験）

表 2.7.2-21 血漿中イコトロキンラ濃度 (ng/mL)（～Week 24，PSO3005 試験)

	Week 4	Week 12	Week 16
Trough[a]			
N	19	3	18
Mean (SD)	0.929 (1.1628)	0.672 (0.1430)	0.661 (0.4324)
Median	0.512	0.750	0.583
Geometric mean	0.647	0.661	0.568
Range	(0.31; 5.25)	(0.51; 0.76)	(0.16; 2.06)
IQ range	(0.371; 0.760)	(0.507; 0.759)	(0.421; 0.674)
Peak[a]			
N	18	4	16
Mean (SD)	3.726 (2.5172)	4.445 (3.2841)	3.260 (1.2754)
Median	3.295	4.105	3.205
Geometric mean	3.086	3.449	3.000
Range	(1.22; 10.50)	(1.51; 8.06)	(1.07; 5.36)
IQ range	(1.770; 4.570)	(1.665; 7.225)	(2.340; 3.920)

Key: GPP = generalized pustular psoriasis; EP = erythrodermic psoriasis; IQ = interquartile; SD = standard deviation.
[a] Peak is defined as any sample between 1 to 4h post dose; intermediate 1 is >4h to <8h post dose; intermediate 2 is 0 to <1h or >=8h to <12h post dose; trough is ≥12h post dose.
Note: Subjects could have multiple samples collected at the same time window, and N is the number of the samples included in the summary.
Note: The data from a subject who discontinued study agent were excluded from that point onwards. In addition, the data from a subject who received an incomplete or skipped dose(s) based on the previous dose prior to the PK sample collection or data from a subject who skipped dose prior to PK sample collection was excluded for that visit.
Source: [tpk01.rtf] [PROD/jnj-77242113/pso3005/dbr_week_24/re_week_24/tpk01.sas] 15APR2025, 05:38

薬物動態と有効性の関係

Week 16 において，血漿中イコトロキンラのトラフ濃度の中央値で分けた群はともに 100%の治療奏功であった（表 2.7.2-22）。

表 2.7.2-22 血漿中イコトロキンラのトラフ濃度 (ng/mL，中央値で分けた群)と臨床反応の関係（Week 16，PSO3005 試験）

	GPP		EP	
	≤ Median	> Median	≤ Median	> Median
Analysis set: PK analysis set	4	4	5	5
Subjects with treatment success at week 16[a] 95% CI[b]	4 (100.0%) (39.8%, 100.0%)	4 (100.0%) (39.8%, 100.0%)	5 (100.0%) (47.8%, 100.0%)	5 (100.0%) (47.8%, 100.0%)

Key: GPP = generalized pustular psoriasis; EP = erythrodermic psoriasis.
Note: Treatment success is defined as “Very much improved”, “Much improved” or “Minimally improved” in Clinical Global Impression (CGI) (for GPP: based on CGI scale according to Japanese Dermatological Association total score and for EP: based on CGI scale) .
[a] Observed data will be used in analysis regardless of whether or not ICE 1 had occurred. After accounting for the ICEs, subjects with missing data were considered as non-responders. ICE 1: Discontinuation of study intervention for any reason prior to Week 16.
[b] 95% CI were calculated based on exact method.
[tpk03a.rtf] [PROD/jnj-77242113/pso3005/dbr_week_24/re_week_24/tpk03a.sas] 30MAY2025, 02:28

免疫原性

Week 24 までの抗イコトロキンラ抗体の発現割合は 10.5%（2/19 例）であった（表 2.7.2-付録-5）。そのうち抗体価が 1:1,000 を超えた被験者は認められなかった。ADA 陽性であった被験者はいずれも NAb 陰性であった。

2.7.2.2.4 母集団薬物動態解析

健康被験者及び尋常性乾癬患者を対象に実施した PSO1002，PSO1003，PSO1004，PSO1006，PSO2001，PSO2002，PSO3001，PSO3002，PSO3003 及び PSO3004 試験から得られたデータ（IR 製剤投与時のみ）を用いて母集団 PK 解析を実施した。解析データセットには 2,551 例（健康被験者 140 例，尋常性乾癬患者 2,411 例）から得られた 12,299 ポイントの血漿中イコトロキンラ濃度を含めた。

検討した共変量は，食事のタイミング，年齢，成人対青少年，性別，人種，民族，日本人対非日本人，中国人対非中国人，東アジア地域対非東アジア地域，血清クレアチニン，CRCL，eGFR，アルブミン，AST，ALT，ALP，総ビリルビン，総蛋白，GGT，LDH，クレアチンキナーゼ，糖尿病の既往歴/現病歴，尋常性乾癬の既往歴/現病歴，乾癬性関節炎の既往歴/現病歴，ADA 陽性（時間依存性変数，最終観測値による欠測値補完法），ADA 陽性（被験者レベル），最大 ADA 抗体価 100 以上対 ADA 陰性又は最大抗体価 100 未満，NAb 陽性（被験者レベル）及び PK 測定施設（[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted] 又は [redacted]）であった。

主たる母集団 PK 解析及び E-R 解析には，初回データベースロック（PSO3001，PSO3002 及び PSO3004 試験：Week 24，PSO3003 試験：Week 16）で得られたデータを用いた。さらに，PK に対する ADA の影響に関する長期的評価を目的として，その後のデータベースロック（PSO3001 及び PSO3003 試験：Week 52，PSO3002 試験：Week 44）で得られたデータを前述のデータと併合し，更新したデータセットを用いてモデルを更新した（Week 52 Update 母集団 PK モデル）。この方法を用いた理由は，PSO2002 試験（第 2b 相長期継続投与試験）で Week 52 まで追跡調査した結果，ADA 陽性被験者の割合が PSO2001 試験の Week 16 までと比較して高値であったこと

からであった。Week 52 Update 母集団 PK モデルを用いて，みかけのクリアランスに対する免疫原性の影響を評価した。

(1) 母集団 PK モデル及び共変量解析

健康被験者及び尋常性乾癬患者におけるイコトロキンラの PK プロファイルは，一次吸収及び一次消失を伴う線形 1-コンパートメントの母集団 PK モデルにより良好に記述された。初回データベースロックで得られたデータを用いて構築した最終母集団 PK モデルのパラメータを表 2.7.2-23 に示す。すべてのパラメータは信頼性が高く，相対標準偏差（%RSE）は 30%未満であった。体重（中央値）90 kg の尋常性乾癬患者における CL/F の母集団推定値は 6,550 L/h（IIV: 52.6%）であり，V/F は 92,800 L（IIV: 61.6%）であった。ka は 2.62 h^{-1} であった。母集団 PK モデルから推定した $t_{1/2}$ は約 10 時間であった。

表 2.7.2-23 最終母集団 PK モデルのパラメータ

Parameters	Estimate[a]	Shrinkage (%)
CL/F (L/h) [b]	6,550 (2)	
BWT on CL/F	0.75, fixed	
ADAHT on CL/F	0.366 (11)	
eGFR on CL/F	0.225 (21)	
V/F (L) [c]	92,800 (3)	
BWT on V/F	1, fixed	
k_a (1/h)	2.62 (14)	
T_{lag} (h)	0.129 (16)	
Food on F (scaling factor versus fasted)	0.559 (3)	
Modified fasting on F (scaling factor versus fasted)	0.755 (9)	
Food on k_a (scaling factor versus fasted)	0.111 (20)	
IIV of CL/F (%)	52.6 (5)	21
IIV of V/F (%)	61.6 (6)	26
IIV of k_a (%)	84.7 (12)	60
Correlation between IIV of CL/F and V/F	0.727	--
Proportional residual error (CV%)	48.1% (2)	10

ADAHT=ADA titer greater than or equal to 100 (1=yes, 0=no); BWT=baseline body weight in kilograms; CL/F=apparent clearance; CV=coefficient of variation; eGFR=estimated glomerular filtration rate; F=relative bioavailability; IIV=interindividual variability; calculated as $(variance)^{1/2}$*100%; k_a=first-order absorption rate constant; PK=pharmacokinetic(s); RSE=relative standard error; T_{lag}=lag time; V/F=apparent volume of distribution.

Modified Fasting=fasted overnight and did not have food for at least 30 minutes after dose administration.

[a] Mean (RSE%) estimates

[b] $$CL/F\left(\frac{L}{h}\right) = 6550 * \left(\frac{BWT}{90}\right)^{0.75} * \left(\frac{EGFR}{90}\right)^{0.225} * 0.366^{ADAHT}$$

[c] $$V/F(L) = 92800 * \left(\frac{BWT}{90}\right)^{1}$$

Source: Mod5.3.3.5/Ph3PopPKER/Tab6

体重を CL/F 及び V/F に関する標準的なアロメトリックスケーリングを用いてモデルに事前に組み込んだ。食事は F 及び ka に影響を及ぼし，空腹時投与と比較して，F は食後投与で 44%，modified 空腹時投与（一晩絶食後，投与後少なくとも 30 分間は絶食）で 25%低下，ka は食後投与で低下した（表 2.7.2-23）。

最終母集団 PK モデルに基づく 200 mg QD 投与時の post hoc $C_{avg,ss}$（中央値）は 1.29 ng/mL であり（5.3.3.5/Ph3PopPKER/Tab4），第 1 相及び第 2b 相試験データを用いて構築した第 2 相母集団 PK モデルを用いたシミュレーションに基づく 200 mg QD 投与時の $C_{avg,ss}$ の予測値 1.36 ng/mL と同程度であった（2.7.2.2.5.1）。また，青少年患者における 200 mg QD 投与時の post hoc $C_{avg,ss}$（中央値）は 1.44 ng/mL であり（5.3.3.5/Ph3PopPKER/Tab5），成人患者と同程度であった。

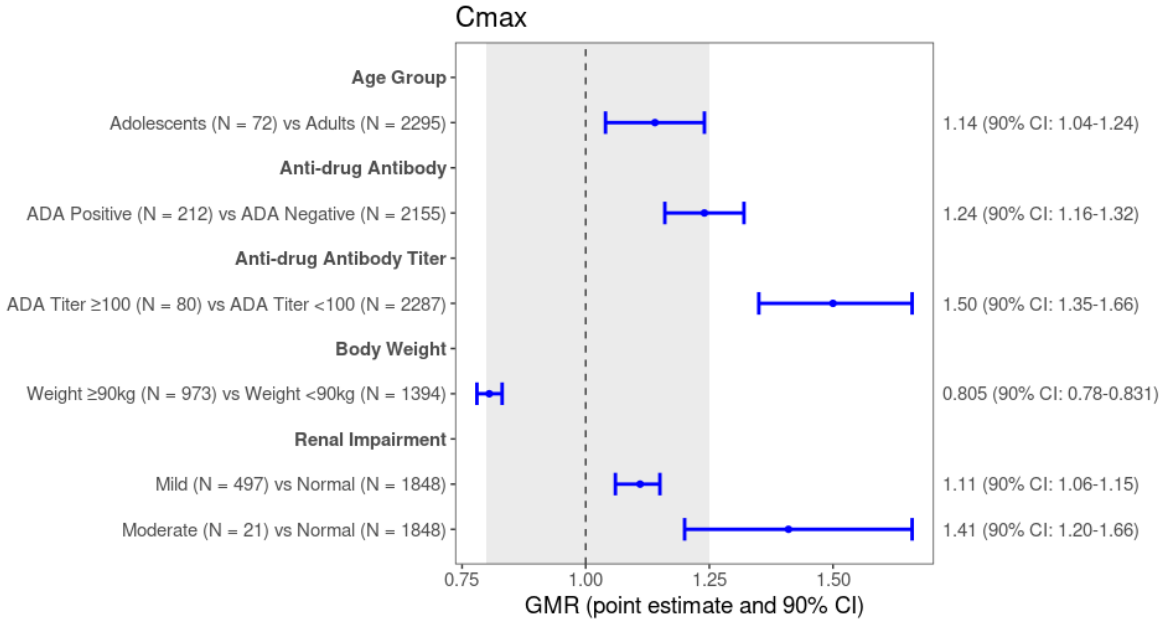
Week 52/44 データベースロックのデータを用いて母集団 PK モデルを更新した結果（Week 52 Update 母集団 PK モデル），パラメータ推定値に大きな変化は認められなかった。Week 52 Update 母集団 PK モデルから得られた年齢，体重，腎機能障害，ADA 陽性及び ADA 抗体価等の内因性要因が C_{max} 及び AUC に及ぼす影響をフォレストプロット（図 2.7.2-25）に示す。

Week 52 Update 母集団 PK モデルを用いた解析の結果，ADA 陽性被験者で，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。また，ADA 抗体価が 100 以上の被験者では，ADA 抗体価が 100 未満の被験者又は ADA 陰性の被験者と比較して，C_{max} が 1.5 倍，AUC が 2 倍高値であった。

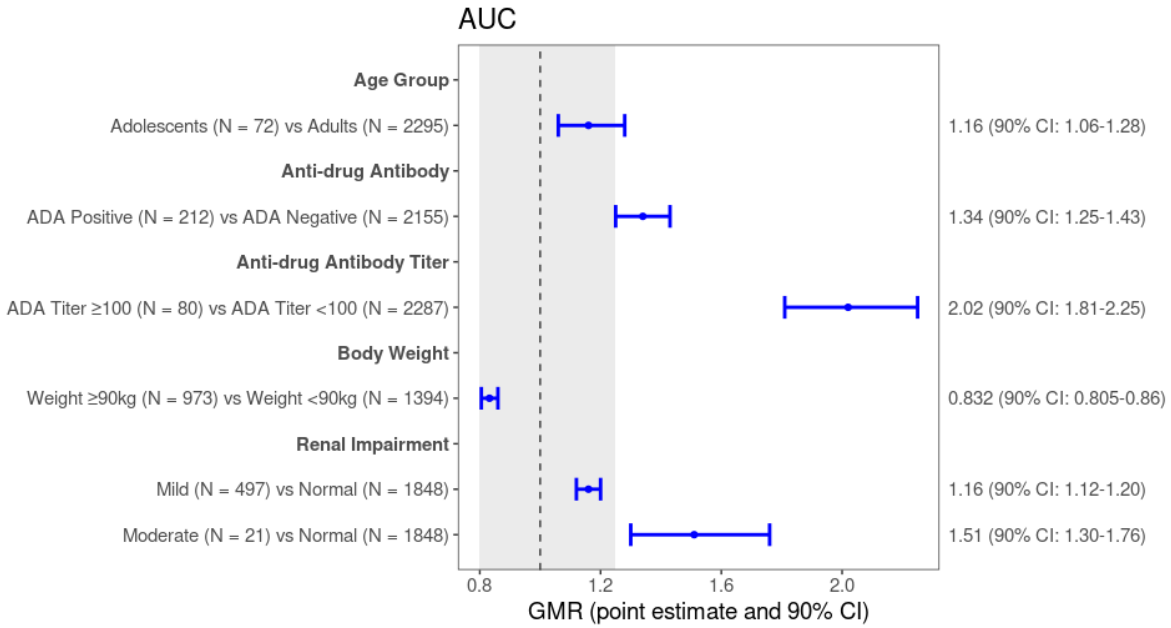
成人患者と青少年患者で曝露量は同程度であった。体重は曝露量に影響を及ぼし，90 kg 以上の被験者では 90 kg 未満の被験者と比較して AUC が 17%低値であった。なお，尋常性乾癬患者は過体重/肥満の傾向があり，尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験では 90 kg が典型体重であることから（Checchio 2017），カットオフ値として 90 kg を選択した。

腎機能障害の指標としての eGFR が有意な共変量であった。このことは第 1 相試験（PSO1007 試験）の所見と一致した。軽度の腎機能障害は C_{max} 又は AUC に臨床的意味のある影響を及ぼさなかった。中等度腎機能障害患者の C_{max} は腎機能正常患者の 1.4 倍，AUC は 1.5 倍であった。母集団 PK 解析用データセットに含まれた eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者は 1 例のみであったことから，母集団 PK 解析で認められた中等度腎機能障害の影響については限定的であり解釈には注意が必要と考える。

A



B



AUC=area under the plasma concentration-time curve; BSA=body surface area; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration; eGFR=estimated glomerular filtration rate; GMR=geometric mean ratio; N=number of samples; PK=pharmacokinetic(s); RI=renal impairment.

Effects of covariates were assessed using the post hoc population PK parameters from the final model. Blue points represent model predictions and line segments are the corresponding 90% CIs. The shaded area includes the 80% to 125% bioequivalence interval.

Steady-state parameters are used for all other covariates except for RI, for which Day 1 post hoc parameters are used. A linear regression model is applied to the natural log of the post hoc population PK parameters versus all covariates shown. RI groups are based on EGFR*BSA/1.73 where BSA is calculated using the Mosteller method.

Source: Mod5.3.3.5/Ph3PopPKER/FigE2

図 2.7.2-25 C_{max} (A)及び AUC (B) に対する共変量の影響

- Week 52 Update 母集団 PK モデル（(PSO3001 及び PSO3003: Week 52, PSO3002; Week 44, PSO3004: Week 24） による forest plots -

(2) 結論

- 血漿中イコトロキンラ濃度-時間データは，一次吸収及び一次消失を伴う 1-コンパートメント線形母集団 PK モデルにより適切に記述された。
- 体重（中央値）90 kg の尋常性乾癬患者における典型的な CL/F 及び V/F の母集団推定値は，それぞれ 6,550 L/h 及び 92,800 L であった。モデルから得られた最終相の $t_{1/2}$ は約 10 時間であった。
- 体重で補正した曝露量は，成人と青少年（12 歳以上 18 歳未満，体重 40 kg 以上）で同程度であった。
- 体重の曝露量への影響は標準的なアロメトリックスケーリング法で表され，体重 90 kg 以上の被験者では体重 90 kg 未満の被験者と比較して AUC が 17%低値であった。
- Week 52 Update 母集団 PK モデルに基づくと，ADA 陽性は C_{max} に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。ADA 陽性被験者の AUC は ADA 陰性被験者の 1.3 倍であった。
- ADA 抗体価が 100 以上の被験者では，ADA 抗体価が 100 未満の被験者又は ADA 陰性の被験者と比較して，C_{max} が 1.5 倍，AUC が 2 倍高値であった。
- 腎機能障害は曝露量に有意に影響を及ぼす共変量であった。軽度腎機能障害は C_{max} 及び AUC に意味のある影響を及ぼさなかった。中等度腎機能障害を有する被験者の C_{max} は正常腎機能被験者の 1.4 倍，AUC は 1.5 倍であったが，第 3 相試験に組み入れられた当該被験者数が限られていたことから解釈には注意が必要である。
- 食事は F 及び ka に影響を及ぼし，F は食後投与で 44%低下，modified 空腹時投与（一晩絶食後，投与後 30 分間以上絶食）で 25%低下，ka は食後投与で低下した。
- 上記以外の共変量はイコトロキンラの曝露量に影響を及ぼさなかった。

2.7.2.2.5 患者を対象とした曝露-反応解析

2.7.2.2.5.1 第 2b 相試験データを用いた有効性に関する E-R 解析

PSO2001 試験（第 2b 相用量設定試験，用量範囲：25 mg QD～100 mg BID）の有効性データ（PASI 及び IGA）を，母集団 PK 及び順序ロジスティック回帰を用いた E-R アプローチによりモデル化した。

健康被験者及び中等症から重症の尋常性乾癬患者にイコトロキンラ錠を 25 mg QD～100 mg BID の用量で経口投与したときの第 1 相試験及び第 2b 相試験（PSO1003，PSO2001 及び PSO2002 試験）の併合データ（血漿中イコトロキンラ濃度 3,260 ポイント／279 例）を用いて，母集団 PK 解析を実施した。イコトロキンラの PK はラグタイム及び線形消失を含む一次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された（第 2 相母集団 PK モデル）。

第 2 相母集団 PK モデルに基づき，尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験における用量選択をサポートするためのシミュレーションを実施した。25 mg BID，100 mg BID，25 mg QD，50 mg QD，100 mg QD，200 mg QD 及び 400 mg QD の投与レジメンについて 1,000 例の血漿中イ

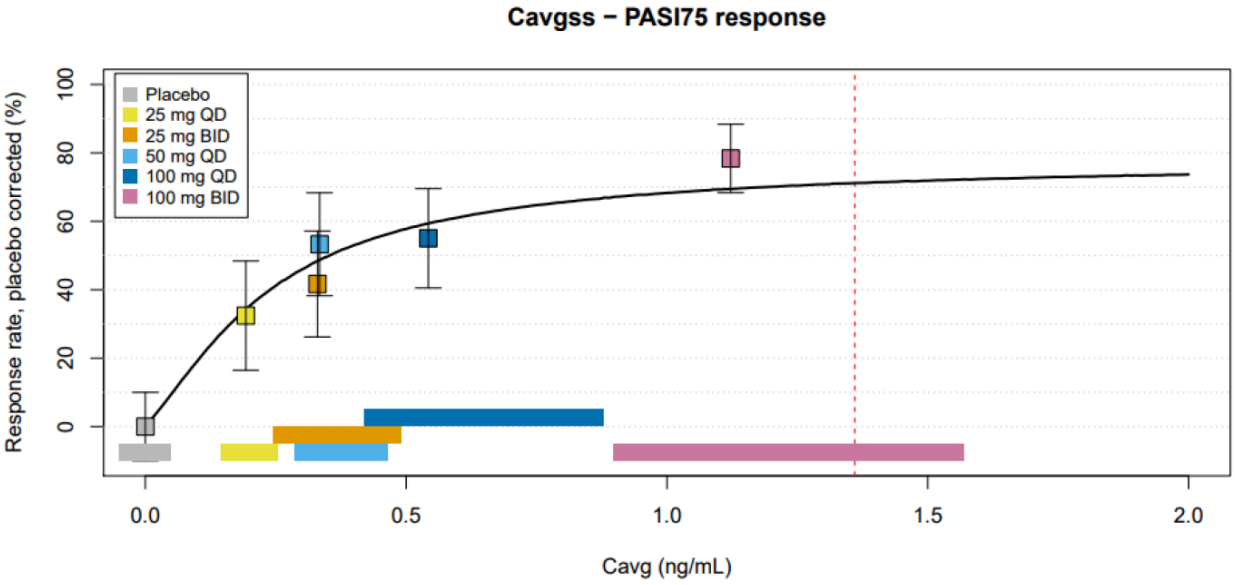
コトロキンラ濃度をシミュレーションした。その結果，100 mg BID 投与時と 200 mg QD 投与時の C_{avg}（中央値：1.36 ng/mL）は同程度であると予測された。

尋常性乾癬患者を対象とした PSO2001 試験の有効性データを E-R 解析に含めた。解析データセットには，プラセボ群を含む 231 例の Week 16 の個々の曝露量パラメータ並びに PASI 及び IGA データを含めた。C_{trough}（定常状態における血漿中イコトロキンラのトラフ濃度）及び $C_{avg,ss}$（定常状態における血漿中イコトロキンラの投与間隔における平均濃度）を含む個々の曝露量パラメータを母集団 PK モデルから推定した。プラセボ群の被験者の曝露量パラメータは 0 と仮定した。

C_{trough} 又は $C_{avg,ss}$ 推定値に対する Week 16 の PASI 及び Week 16 の IGA について，達成可能な最大薬物効果の順序ロジスティック回帰を実施した。

尋常性乾癬患者において，25 mg QD，25 mg BID，50 mg QD，100 mg QD 及び 100 mg BID の用量範囲で，Week 16 の PASI 及び IGA の臨床反応が認められた。頑健な E-R 関係を示し，最高用量 100 mg BID 又はその付近で有効性はプラトーに達した。

血漿中イコトロキンラの C_{trough} 又は $C_{avg,ss}$（図 2.7.2-26）に基づく（プラセボ補正）PASI 75 反応率の実測値及び予測値のプロットにより，C_{trough} よりも $C_{avg,ss}$ の方が E-R 関係を良好に記述することが示された。また，200 mg QD 投与は 100 mg BID 投与と同程度の有効性が得られることが示唆された（図 2.7.2-26）。モデル推定値の CV%は $C_{avg,ss}$ を用いた順序カテゴリカル PASI モデルの方が低く適合性が高いことが示され，目的関数値は C_{trough} をドライバーとしたモデルよりも $C_{avg,ss}$ をドライバーとしたモデルの方が良好であった。



C_{avg}; Cavgss=average concentration at steady-state; black solid line=model-predicted response rate; red dashed line=median simulated C_{avg} (1.36 ng/mL) with 200 mg once daily regimen; horizonal colored bars=25th-75th percentile of post hoc population PK exposure metrics; boxes and whiskers=observed, placebo-corrected, response rates and corresponding 95% CIs.
Source: Mod5.3.3.5/Ph2PopPKER/Fig4

図 2.7.2-26 第 2b 相試験 E-R 解析：Week 16 の C_{avg} – PASI 75 response rate

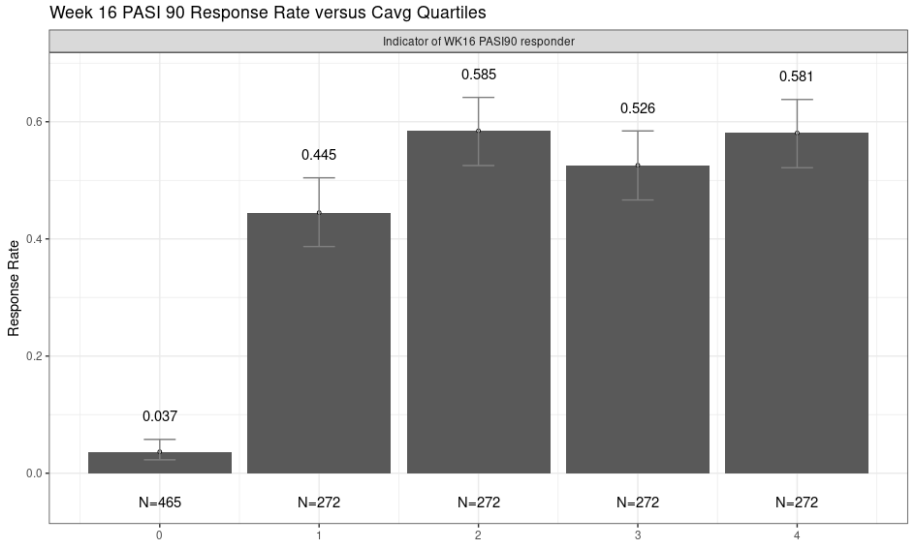
同様に，C_{trough} 又は $C_{avg,ss}$ に基づく IGA スコア 0/1 反応率の実測値と予測値をプロットしたところ，$C_{avg,ss}$ の方が C_{trough} よりも E-R 関係を良好に記述していた。モデル推定値の CV%は $C_{avg,ss}$ を用いた順序カテゴリカル IGA モデルの方が低く，適合性が良好であることが示され，目的関数値は C_{trough} をドライバーとしたモデルよりも $C_{avg,ss}$ をドライバーとしたモデルの方が良好であった。

結論：C_{trough} を有効性のドライバーとしたモデルと $C_{avg,ss}$ をドライバーとしたモデルを比較したところ，$C_{avg,ss}$ が E-R 関係をより良好に説明することが示された。シミュレーションで予測した 200 mg QD 投与時の $C_{avg,ss}$ は 100 mg BID 投与時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が得られると考えられた。これらの解析に基づき，第 3 相試験に用いる用法・用量として 200 mg QD 投与を選択した。

2.7.2.2.5.2 第 3 相試験データを用いた有効性に関する解析

第 3 相試験データを用いた E-R 解析は，母集団 PK に基づく個別の post hoc 曝露量パラメータ（$C_{avg,ss}$）と PSO3001，PSO3002，PSO3003 及び PSO3004 試験の Week 16 の臨床反応データを用いて実施した。PSO3001，PSO3002 及び PSO3004 試験データは併合し，PSO3003 試験データは別図として示した。グラフィカルアプローチを用い，プラセボ投与被験者を別群とし，イコトロキンラ投与被験者における曝露量の四分位群別の臨床反応率をプロットした。共変量解析は，年齢（成人対青少年）及び成人体重（90 kg 未満対 90 kg 以上）別に，曝露量の四分位群別に臨床反応率をプロットすることにより実施した。

PSO3001，PSO3002 及び PSO3004 試験における PASI 90 及び IGA スコア 0/1（かつベースラインから 2 グレード以上の改善）が認められた被験者の割合（PASI 90 反応率及び IGA スコア 0/1 反応率）を，プラセボ群と血漿中イコトロキンラの $C_{avg\,ss}$ 四分位群別にプロットした（図 2.7.2-27 及び図 2.7.2-28）。イコトロキンラ 200 mg QD 投与により，$C_{avg\,ss}$ 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。臨床反応率は第 1 四分位群でわずかに低値であったが，CI は四分位群間で重なっていた。

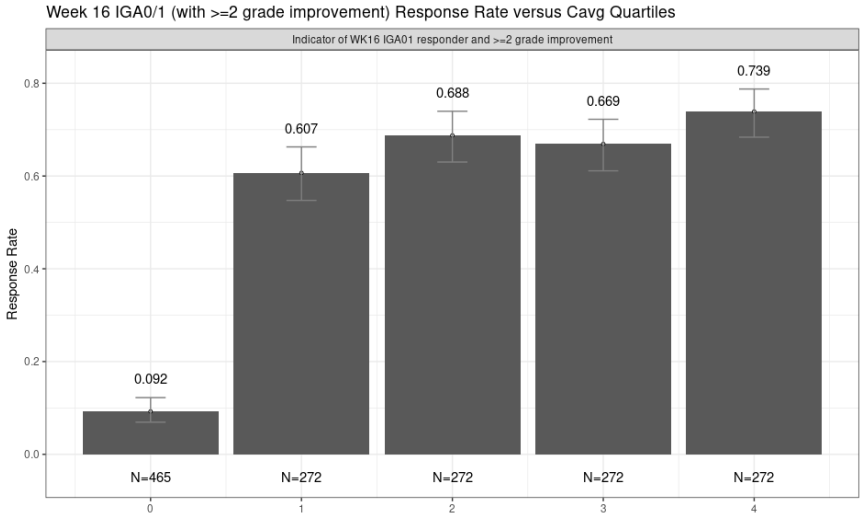


C_{avg}=average drug concentration; CI=confidence interval; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PK=pharmacokinetic(s); WK=week.

Post hoc population PK metrics based on PSO3001, PSO3002, PSO3003, and PSO3004+Phase 1+2 model (run292). Placebo assigned value of 0 (quartile=0). "1" denotes first quartile (range: 0.325 - 0.957 ng/mL), "2" denotes second quartile (range: 0.960 - <1.29 ng/mL), "3" denotes third quartile (range: 1.29 - <1.8727 ng/mL), "4" denotes fourth quartile (range: 1.8728 - 17.0 ng/mL). Confidence intervals based on the Wilson method.

Source: Mod5.3.3.5/Ph3PopPKER/FigE3

図 2.7.2-27 PSO3001，PSO3002 及び PSO3004 試験併合：PASI 90 反応率 vs. $C_{avg,ss}$ Quartiles



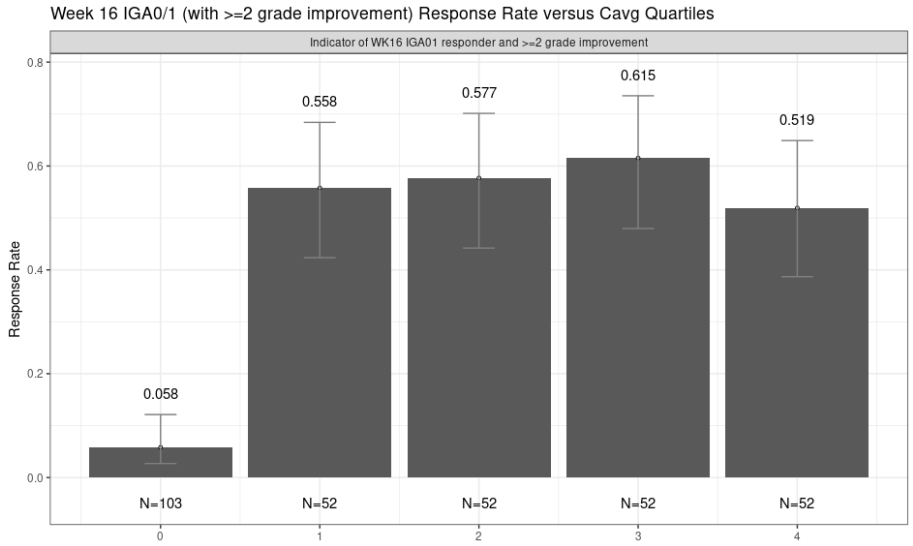
C_{avg}=average drug concentration; CI=confidence interval; IGA=Investigator's Global Assessment; PK=pharmacokinetic(s); WK=week.

Post hoc population PK metrics based on PSO3001, PSO3002, PSO3003, and PSO3004+Phase 1+2 model (run292). Placebo assigned value of 0 (quartile=0). "1" denotes first quartile (range: 0.325 - 0.957 ng/mL), "2" denotes second quartile (range: 0.960 - <1.29 ng/mL), "3" denotes third quartile (range: 1.29 - <1.8727 ng/mL), "4" denotes fourth quartile (range: 1.8728 - 17.0 ng/mL). Confidence intervals based on the Wilson method.

Source: Mod5.3.3.5/Ph3PopPKER/FigE4

図 2.7.2-28 PSO3001，PSO3002 及び PSO3004 試験併合：IGA スコア 0/1 反応率 vs. $C_{avg,ss}$ Quartiles

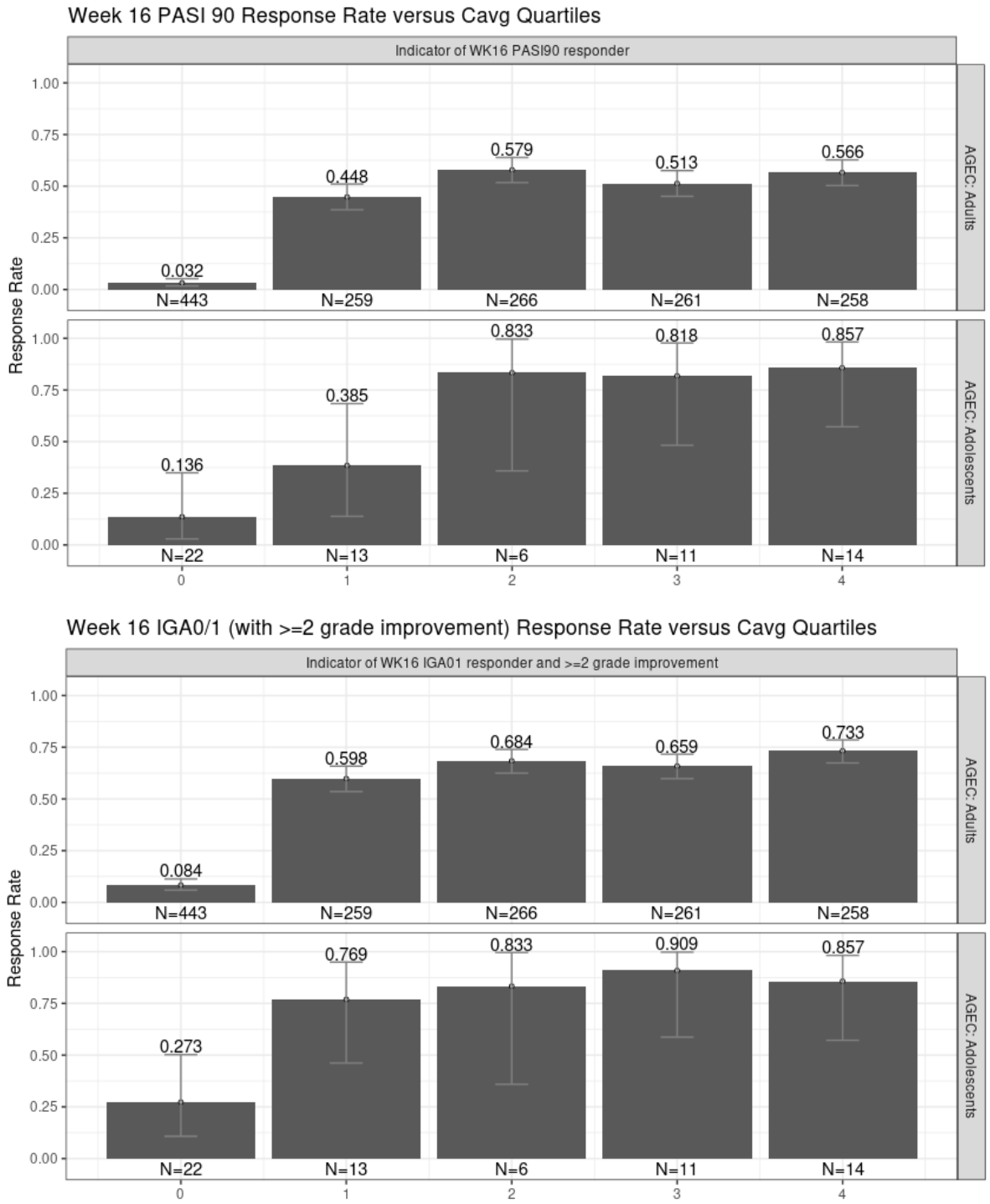
PSO3003 試験データについて，同様の解析を実施した。IGA スコア 0/1 反応率のプラセボ群と血漿中イコトロキンラの $C_{avg\ ss}$ 四分位群別のプロットを図 2.7.2-29 に示す。臨床反応率は $C_{avg\ ss}$ 四分位群のすべてで一貫して高かった。



C_{avg}=average drug concentration; CI=confidence interval; IGA=Investigator's Global Assessment; PK=pharmacokinetic(s); WK=week.
Post hoc population PK metrics based on PSO3001, PSO3002, PSO3003, and PSO3004+Phase 1+2 model (run292). Placebo assigned value of 0 (quartile=0). "1" denotes first quartile (range: 0.441 - 0.966 ng/mL), "2" denotes second quartile (range: 0.969 - 1.27 ng/mL), "3" denotes third quartile (range: 1.29 - 1.78 ng/mL), "4" denotes fourth quartile (range: 1.81 - 8.94 ng/mL). Confidence intervals based on the Wilson method.
Source: Mod5.3.3.5/Ph3PopPKER/FigE5

図 2.7.2-29 PSO3003 試験：IGA スコア 0/1 反応率 vs. $C_{avg,ss}$ Quartiles

体重（成人の 90 kg 以上 対 90 kg 未満：図 2.7.2-31）及び年齢（成人 対 青少年：図 2.7.2-30）の群別に，曝露量と PASI 90 反応率及び IGA スコア 0/1 反応率の関係を探索的に検討した。成人に比べて青少年でプラセボ群及びイトコロキンラ群の四分位群を通じて臨床反応率が高い傾向が認められ，また，両有効性評価項目の反応率は曝露量の四分位群すべてで同程度であった。報告（Checchio 2017）と一致して，プラセボ反応率は低体重の成人患者で高かった（図 2.7.2-31）。しかしながら，成人患者で，曝露量の四分位群間で両評価項目（PASI 90 及び IGA スコア 0/1 反応率）の CI が重なっており，各体重サブグループで明らかな E-R 関係は認められなかった。

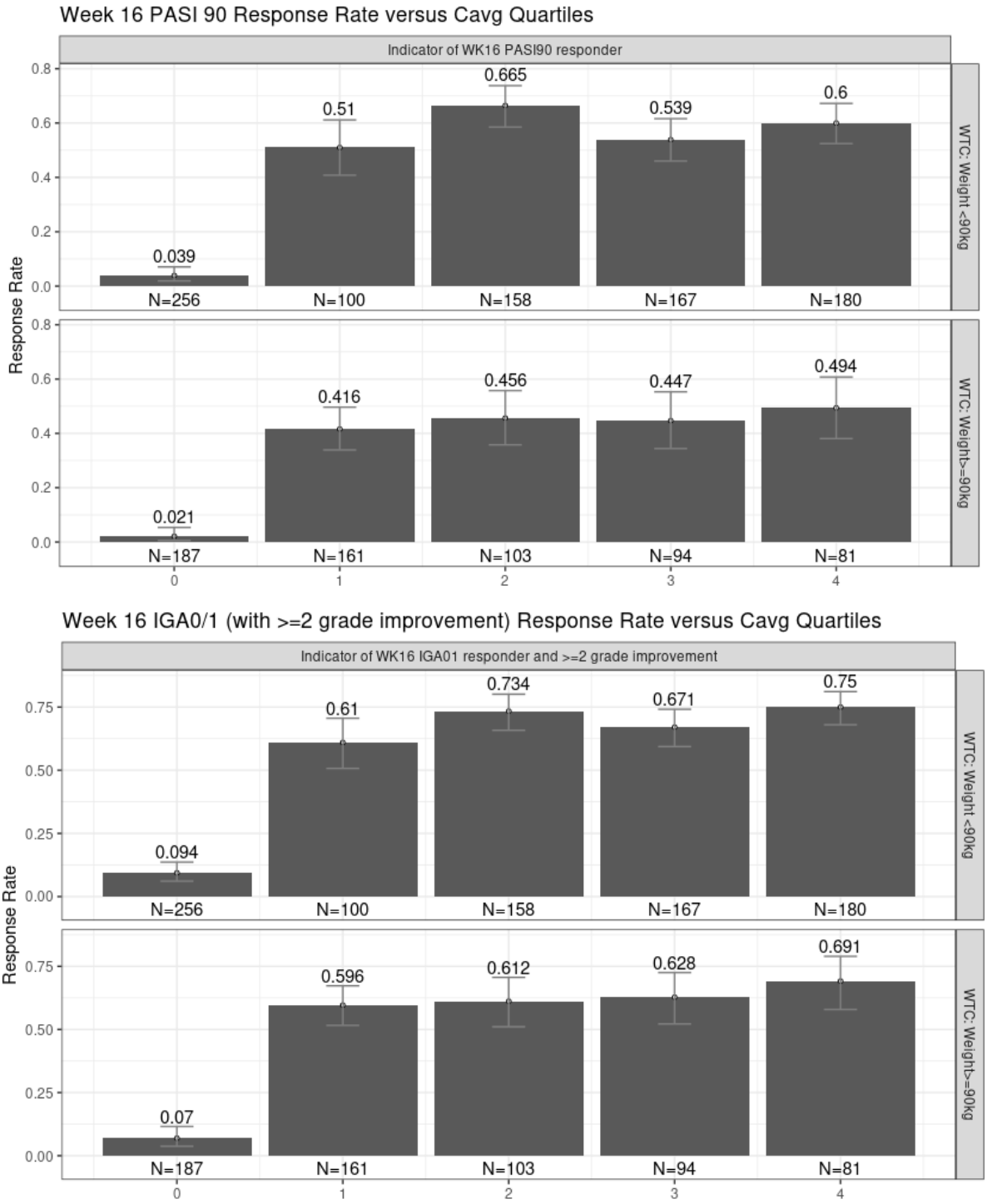


C_{avg}=average drug concentration; CI=confidence interval; IGA=Investigator's Global Assessment; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PK=pharmacokinetic(s); WK=week.

Post hoc population PK metrics based on PSO3001, PSO3002, PSO3003, PSO3004+Phase 1+2 model (run292). Placebo was assigned a value of 0 (quartile=0). "1" denotes first quartile (range: 0.325 - 0.957 ng/mL), "2" denotes second quartile (range: 0.960 - <1.29 ng/mL), "3" denotes third quartile (range: 1.29 - <1.8727 ng/mL), "4" denotes fourth quartile (range: 1.8728 - 17.0 ng/mL). CIs based on the exact method.

Source: Mod5.3.3.5/Ph3PopPKER/Fig9

図 2.7.2-30 PSO3001，PSO3002 及び PSO3004 試験併合：年齢（成人，青少年）で層別した Week 16 の PASI 90 及び IGA スコア 0/1 反応率 vs. $C_{avg,ss}$ Quartiles



C_{avg}=average drug concentration; CI=confidence interval; IGA=Investigator's Global Assessment; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PK=pharmacokinetic(s); WK=week.

Post hoc population PK metrics based on PSO3001, PSO3002, PSO3003, PSO3004+Phase 1+2 model (run292). Placebo was assigned a value of 0 (quartile=0). "1" denotes first quartile (range: 0.325 - 0.961 ng/mL), "2" denotes second quartile (range: 0.963 - 1.282 ng/mL), "3" denotes third quartile (range: 1.283 - 1.857 ng/mL), "4" denotes fourth quartile (range: 1.865 - 11.31 ng/mL). CIs based on the exact method.

Source: Mod5.3.3.5/Ph3PopPKER/Fig10

図 2.7.2-31 PSO3001，PSO3002 及び PSO3004 試験併合：成人の体重（≥90 kg, <90 kg）で層別した Week 16 の PASI90 及び IGA スコア 0/1 反応率 vs. $C_{avg,ss}$ Quartiles

結論:

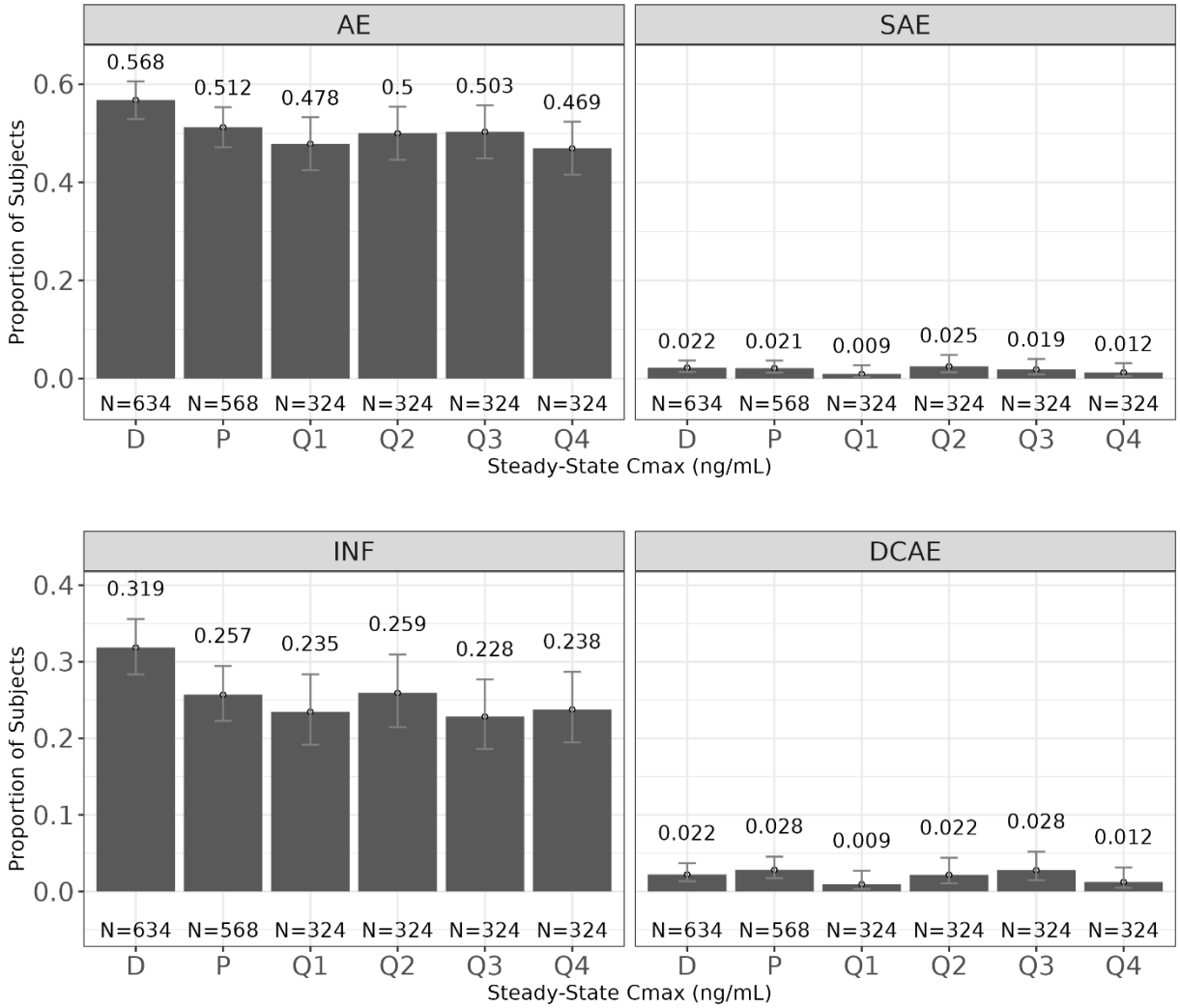
第 3 相試験において，200 mg QD 投与により，プラセボ群と比較して曝露量の四分位群のすべてで一貫して高い臨床反応率が得られた。曝露量の四分位群に対する第 3 相試験（PSO3001，PSO3002 及び PSO3004 試験）の有効性評価項目（PASI 90 及び IGA スコア 0/1 反応率）は曝露量が増加しても同程度であり，反応率が E-R 曲線のプラトー部分にあることが示された。PSO3003 試験の IGA スコア 0/1 反応率についても曝露量の四分位群すべてで一貫して高かった。

2.7.2.2.5.3 安全性に関する解析

安全性に関する E-R 解析は，PSO3001，PSO3002，PSO3003 及び PSO3004 試験データを併合し，Week 16 までの有害事象，重篤な有害事象，感染症及び投与中止に至った有害事象の発現割合を曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$）の四分位群別にプロットすることにより実施した。プラセボ投与被験者及びデュークラバシチニブ投与被験者はそれぞれの群とした（図 2.7.2-32 及び図 2.7.2-33）。

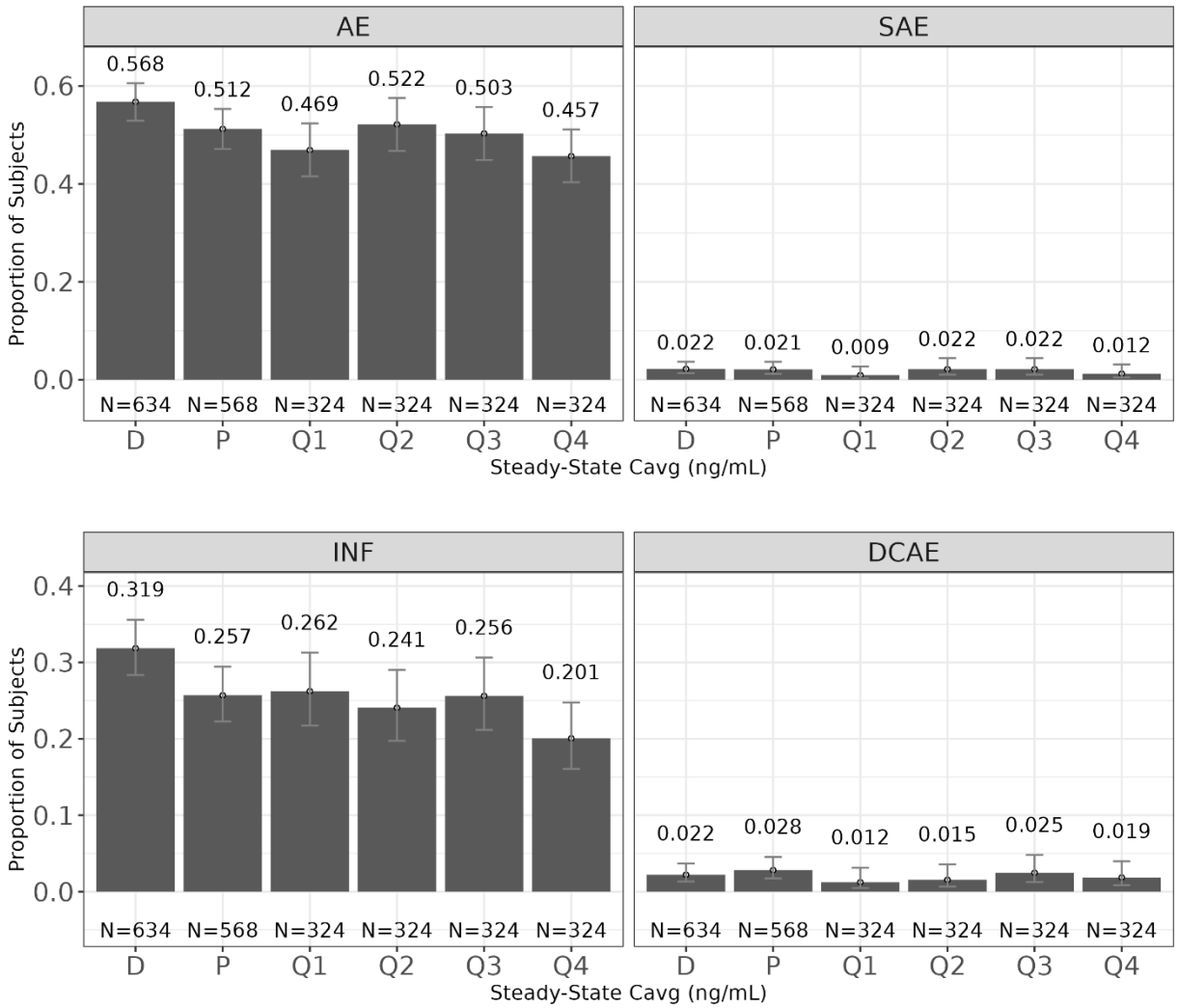
Week 16 までの有害事象，重篤な有害事象，感染症及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，血漿中イコトロキンラの曝露量の四分位群のすべてとプラセボ群で同程度であった。有害事象及び感染症の発現割合は，プラセボ群及びイコトロキンラの曝露量の四分位群よりもデュークラバシチニブ群でわずかに高値であったが CI は重なっていた。

以上，安全性に関する E-R 解析の結果，イコトロキンラ曝露量の四分位群間で有害事象の発現割合は同程度であったことが示された。



AE=adverse event; C_{max}=maximum plasma concentration; D=deucravacitinib; DCAE=discontinuation due to AEs; INF=infection; P=placebo; SAE=serious adverse event.
First quartile (Q1) <1.90 ng/mL, second quartile (Q2) ≥1.90 to <2.57 ng/mL, third quartile (Q3) ≥2.57 to <3.60 ng/mL, fourth quartile (Q4) ≥3.60 ng/mL are based on participants who received at least 1 dose of icotrokinra.
Source: Mod5.3.3.5/Ph3PopPKER/FigE8

図 2.7.2-32 PSO3001，PSO3002，PSO3003 及び PSO3004 試験：デュークラバシチニブ群，プラセボ群及び血漿中イコトロキンラの $C_{max,ss}$ 四分位群における安全性事象発現割合（Week 16 までの AE，SAE，感染症及び投与中止に至った AE）



AE=adverse event; C_{avg}=average drug concentration; D=deucravacitinib; DCAE=discontinuation due to adverse events; INF=infection; P=placebo; SAE=serious adverse event.
First quartile (Q1) <0.96 ng/mL, second quartile (Q2) ≥0.96 to <1.29 ng/mL, third quartile (Q3) ≥1.29 to <1.86 ng/mL, fourth quartile (Q4) ≥1.86 ng/mL are based on participants who received at least 1 dose of icotrokinra.
Source: Mod5.3.3.5/Ph3PopPKER/FigE9

図 2.7.2-33 PSO3001，PSO3002，PSO3003 及び PSO3004 試験：デュークラバシチニブ群，プラセボ群及び血漿中イコトロキンラの $C_{avg,ss}$ 四分位群における安全性事象発現割合（Week 16 までの AE，SAE，感染症及び投与中止に至った AE）

2.7.2.2.6 薬力学試験

PN-235-01，PSO3001，PSO3002 及び PSO3003 試験において，PD（バイオマーカー）を評価した（2.7.2.2.1.1，2.7.2.2.3.1，2.7.2.2.3.2 及び 2.7.2.2.3.3）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 単回及び反復投与

生物薬剤学試験及び臨床薬理試験における血漿中イコトロキンラの PK パラメータの概要を表 2.7.2-付録-2 に示す。C_{max}，t_{max} 及び AUC は 2.7.2.3.1.1，V/F は 2.7.2.3.1.2(2)，$t_{1/2}$ 及び CL/F は 2.7.2.3.1.2(4)に要約する。

(1) 単回投与

試験全体で広い範囲（10～1000 mg）の用量を検討した結果，血漿中イコトロキンラの C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した（2.7.2.3.1.4）。

申請用量である 200 mg 付近の 100～300 mg を複数試験（PN-235-01，PSO1002，PSO1003，PSO1004，PSO1006，PSO1007 及び PSO1009 試験）で検討したことから，PK パラメータを試験間で比較した（表 2.7.2-24）。その結果，健康被験者にイコトロキンラを単回経口投与したとき，同一用量における PK は同様であった。

(2) 反復投与

PN-235-01 試験（SAD）結果に基づくと，血漿中イコトロキンラの最終相 $t_{1/2}$ が短いこと（単回経口投与時の $t_{1/2}$ 平均値：5.0～11.7 時間，表 2.7.2-付録-2）から，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到達し，累積は小さいと予想された。PN-235-01 試験（MAD）の結果，反復経口投与したときの累積率は，C_{max} で 0.7～1.6，AUC で 0.9～1.5 であった（表 2.7.2-3）。また，反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した（2.7.2.3.1.4）。

尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験において，Week 52 までの血漿中イコトロキンラ濃度の平均値及び中央値は，投与期間を通じておおむね同程度であった（図 2.7.2-13，図 2.7.2-19，図 2.7.2-22，図 2.7.2-23，表 2.7.2-付録-3）。定常状態（Week 16）における血漿中イコトロキンラのトラフ濃度の中央値は 0.34 ng/mL，平均値（SD）は 0.64 (1.15) ng/mL であった（表 2.7.2-付録-3：PSO3001，PSO3002，PSO3003 及び PSO3004 試験併合）。イコトロキンラを 1 日 1 回反復経口投与したとき，定常状態における血漿中イコトロキンラ濃度に経時的な蓄積は認められなかった。

表 2.7.2-24 健康被験者にイコトロキンラ 100，200 及び 300 mg を錠剤又は経口液剤として空腹時に単回経口投与したときのイコトロキンラの PK パラメータの要約（試験間比較：PN-235-01，PSO1002，PSO1003，PSO1004，PSO1006，PSO1007 及び PSO1009 試験）

	Mean (SD), CV%; t_{max}: Median (Range)												
	100 mg					200 mg			300 mg				
Parameter	PN-235-01 Part 1 OS	PN-235-01 Part 2 Day 1 OS	PSO1002 Part 1 Phase 2 Tablet	PSO1003 Phase 2 Tablet	PSO1004 Phase 2 Tablet	PSO1006 1×200 mg Phase 3 Tablet	PSO1007 Phase 3 Tablet	PSO1009 Phase 3 Tablet	PN-235-01 Part 1 OS	PN-235-01 Part 2 Day 1 OS	PSO1002 Part 1 Phase 2 Tablet	PSO1002 Part 2 Phase 2 Tablet	PSO1004 Phase 2 Tablet
N	5	8	6	14	10	24[a]	8	15	6	8	6	6	10
C_{max} (ng/mL)	1.48 (0.4), 27.51	3.3 (3.8), 113.48	3.17 (1.03), 32.5	2.10 (0.942)	2.63 (1.02), 38.8	3.62 (1.48), 40.9	3.29 (1.47), 44.6	3.38 (1.81), 53.6	3.97 (1.9), 47.16	5.8 (5.6), 96.52	4.61 (2.38), 51.6	4.33 (2.12), 49.1	7.90 (5.85), 74.1
t_{max} (h)	3.0 (2.0; 6.0), 51.35	1.5 (0.3; 8.0), 105.16	2.00 (0.25; 5.00), 86.4	2.51 (0.25; 5.00)	1.00 (0.25; 5.00)	2.00 (0.25; 8.00)	2.00 (0.50; 6.02), 83.3	1.00 (0.50; 6.00), 92.2	4.0 (3.0; 8.0), 42.97	3.5 (1.0; 8.0), 57.13	4.00 (0.25; 6.00), 72.3	0.50 (0.50; 6.00), 147.6	1.00 (0.25; 8.00)
AUC_{last} (ng*h/mL)	19.3 (5.2), 26.72	-	27.0 (8.09), 30.0	21.9 (8.28)	19.5 (4.13), 21.2	42.0 (10.7), 25.6	37.9 (9.36), 24.7	34.3 (7.70), 22.4	49.5 (20.1), 40.52	-	49.6 (19.0), 38.3	45.3 (15.7), 34.6	62.3 (30.9), 49.5
AUC_{inf} (ng*h/mL)	20.7 (6.5), 31.33	-	27.5 (8.01), 29.2	22.3 (8.34)	19.9 (4.21), 21.2	44.8 (11.4), 25.5	38.7 (9.28), 24.0	36.7 (9.01)[b], 24.5	51.0 (20.6), 40.46	-	50.7 (18.8), 37.1	46.5 (15.7), 33.8	63.3 (30.9), 48.8

AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; IR=immediate release; N=number of participants; OS=oral solution; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; t_{max}=time to C_{max}.

[a] N=23 for AUC_{last} and AUC_{inf}.

[b] N=14.

Source: Mod5.3.3.1/PN-235-01/Tab14.2.5; Mod5.3.3.1/77242113PSO1002/Tab16 and Tab17; Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab19; Mod5.3.3.1/77242113PSO1004/Tab6; Mod5.3.1.2/77242113PSO1006/Tab3 and TABPK05; Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/TABPK03; Mod5.3.1.2/77242113PSO1009/Tab4 and TABPK03.

2.7.2.3.1.2 薬物動態プロファイル：吸収，分布，代謝及び排泄

(1) 吸収

健康被験者にイコトロキンラ 200 mg IR 錠を空腹時に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，表 2.7.2-24）。

1) バイオアベイラビリティ

すべての生物薬剤学試験及び臨床薬理試験におけるバイオアベイラビリティに関する PK パラメータを表 2.7.2-付録-2 に示す。

非臨床試験結果に基づくと，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) 食事の影響

相対的バイオアベイラビリティ試験（PSO1003 及び PSO1006 試験）結果に基づく，吸収に対する食事の影響について【2.7.1.2】に示す。各試験の概要を 2.7.2.2.1.3，2.7.2.2.1.5 及び表 2.7.2-付録-1 に示す。

健康被験者に食事（高脂肪食）後に 200 mg IR 錠を単回経口投与したとき，空腹時投与と比較して，血漿中イコトロキンラの C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ 59%及び 43%低下した（PSO1006 試験）【2.7.1.2.2】。

高脂肪食後投与と低脂肪食後投与で，空腹時投与と比較して，イコトロキンラのバイオアベイラビリティに同程度の低下（約 50%及び約 45%）が認められたことから，吸収量の低下に関し，食事の種類による差はほとんどないことが示された。投与時の食事のタイミングについて検討した結果，食後 2 時間（約 40%）及び 1 時間（約 50%）に投与，あるいは食前 30 分（約 40%）に投与したとき，同程度の低下が認められた（PSO1003 試験）【2.7.1.2.1】。これらの結果から，イコトロキンラは，起床時の空腹時，食事の 30 分以上前に水で服用することを推奨事項として設定した。

イコトロキンラを投与するときの溶液の種類（カフェイン溶液，全乳及びショ糖溶液）の影響を検討した（PSO1009 試験）【2.7.1.2.3】。カフェイン溶液で 200 mg IR 錠を単回投与したとき，非炭酸水で投与したときの曝露量と差は認められなかった。200 mg IR 錠を全乳又はショ糖溶液で単回投与したとき，非炭酸水で投与したときと比較して，バイオアベイラビリティ（AUC_{∞}）はそれぞれ 24%及び 18%低下した。

(2) 分布

健康被験者にイコトロキンラを単回経口投与したときのイコトロキンラの分布に関するパラメータ（V_z/F）の要約を表 2.7.2-25 に示す。

イコトロキンラの血漿タンパク結合率は 52%，血液/血漿中濃度比は 0.53 であった。

母集団 PK 解析に基づくと，V/F の典型値は 92,800 L (IIV：61.6%) であった（表 2.7.2-23）。

表 2.7.2-25 健康被験者にイコトロキンラ 10～1000 mg を錠剤又は経口液剤として空腹時に単回経口投与したときのイコトロキンラの Vz/F (L) の要約（試験間比較：PN-235-01，PSO1002，PSO1003，PSO1004，PSO1007 及び PSO1009 試験）

	Mean (SD), CV%												
	10 mg	25 mg	100 mg			200 mg		300 mg				1000 mg	
	PN-235-01 Part 1	PN-235-01 Part 1	PN-235-01 Part 1	PSO1002 Part 1 Phase 2	PSO1004 Phase 2	PSO1007 Normal Phase 3	PSO1009 Water Phase 3	PN-235-01 Part 1	PSO1002 Part 1 Phase 2	PSO1002 Part 2 Phase 2	PSO1004 Phase 2	PN-235-01 Part 1	PSO1004 Phase 2
Parameter	OS	OS	OS	Tablet	Tablet	Tablet	Tablet	OS	Tablet	Tablet	Tablet	OS	Tablet
N	6	6	5	6	10	8	14	6	6	6	10	6	9
V_z/F (L)	52,450 (18,873), 35.98	59,891 (43,564), 72.74	84,257 (30,790), 36.54	47,081 (26,298), 55.9	65,161 (17,294), 26.5	85,759 (32,614), 38.0	96,225 (19,019), 19.8	95,604 (43,429), 45.43	86,050 (26,684), 31.0	91,426 (30,752), 33.6	69,120 (35,032), 50.7	83,403 (23,461), 28.13	66,272 (16,276), 24.6

CV=coefficient of variation; IR=immediate release; N=number of participants; OS=oral solution; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; V_z/F=apparent volume of distribution after extravascular administration.

Icotrokinra was administered as an oral solution in PN-235-01, and as a tablet in the remaining studies.

Source: Mod5.3.3.1/PN-235-01/Tab14.2.5; Mod5.3.3.1/77242113PSO1002/Tab16 and Tab17; Mod5.3.3.1/77242113PSO1004/Tab6; Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/TABPK03; Mod5.3.1.2/77242113PSO1009/TABPK03

(3) 代謝

イコトロキンラはペプチドであり，異化経路により小さなペプチドに代謝される。

血漿中の主な薬物関連物質は未変化体である。

(4) 排泄

健康被験者にイコトロキンラを単回経口投与したときのイコトロキンラの消失に関するパラメータ（$t_{1/2}$及び CL/F）の要約を表 2.7.2-26 及び表 2.7.2-27 に示す。

イコトロキンラ 200 mg IR 錠を単回経口投与したときの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）。母集団 PK 解析に基づくと，CL/F 典型値は 6,550 L/h（IIV：52.6%）であり（表 2.7.2-23），$t_{1/2}$は約 10 時間であった（2.7.2.2.4(1)）。

イコトロキンラを経口投与したとき，その大部分は吸収されない。PN-235-01 試験においては，投与後 24 時間までに投与量の 37～81%が糞中に回収された（2.7.2.2.1.1）。PN-235-01 及び PSO1007 試験では，未変化体の尿中排泄は微量（投与量の 0.001%未満）であり，イコトロキンラの腎クリアランスは低値であった（Part A の正常腎機能被験者における中央値 0.008 L/h）。しかしながら，イコトロキンラと同程度のサイズのペプチドは，通常，腎でのろ過及び代謝により排泄されること，ペプチドについては腎で生成された代謝物が再吸収される可能性があるため，尿中に排泄された未変化体が総腎クリアランスを反映しない可能性がある（Czock 2012，Polesel 2022）。

ラット及びサルを用いたマスバランス試験では，投与した放射能の 0.20%及び 0.97%がそれぞれ尿中から回収された。これらの値は各動物種の経口バイオアベイラビリティに近く，吸収された薬物の大部分が未変化体又は代謝物として尿中に排泄されることが示唆された【2.6.4.6.1】。

上述のとおり，非臨床試験及び臨床試験データより，体内循環からの主な消失経路は腎クリアランスであることが示された。また，経口クリアランスと腎機能の関係に基づき，吸収された薬物の大部分（約 75%）は腎でろ過され，未変化体又はより低分子のペプチドとして尿中に排泄されることが示唆された（2.7.2.2.1.6）。

表 2.7.2-26 健康被験者にイコトロキンラ 10～1000 mg を錠剤又は経口液剤として空腹時に単回経口投与したときのイコトロキンラの $t_{1/2}$ (h) の要約（試験間比較：PN-235-01，PSO1002，PSO1003，PSO1004，PSO1006，PSO1007 及び PSO1009 試験）

	Mean (SD), CV%																	
	10 mg	25 mg	100 mg					200 mg				300 mg					1000 mg	
Parameter	PN-235-01 Part 1 OS	PN-235-01 Part 1 OS	PN-235-01 Part 1	PSO 1002 Part 1 Phase 2 Tablet	PSO 1003 OS	PSO 1003 Phase 2 Tablet	PSO 1004 Phase 2 Tablet	PSO 1006 Phase 3 Tablet	PSO 1006 Phase 2 Tablet	PSO 1007 Part A Phase 3 Tablet	PSO 1009 Water Phase 3 Tablet	PN-235-01 Part 1 OS	PSO 1002 Part 1 Phase 2 Tablet	PSO 1002 Part 2 Phase 2 Tablet	PSO 1004 Phase 2 Tablet	PN-235-01 Part 1 OS	PSO 1004 Phase 2 Tablet
N	6	6	5	6	14	14	10	23	23	8	14	6	6	6	10	6	9
$t_{1/2}$	5.0 (0.5), 10.94	8.5 (2.4), 27.65	11.7 (5.4), 46.26	8.0 (2.4), 30.1	8.9 (1.9)	8.7 (0.9)	8.6 (1.3), 14.6	13.0 (4.1), 31.8	12.4 (3.5), 28.1	10.6 (1.7), 16.3	12.1 (3.1), 25.3	9.6 (1.3), 13.85	9.2 (1.6), 17.2	9.0 (1.7), 19.0	8.4 (2.0), 23.5	8.7 (1.3), 14.45	7.1 (0.9), 12.7

CV=coefficient of variation; IR=immediate release; N=number of participants; OS=oral solution; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=elimination half-life.
Icotrokinra was administered as oral solution in PN-235-01, as oral solution or tablet in PSO1003, and as a tablet in the remaining studies.
In PSO1006 a Phase 3 tablet or 2x100 mg Phase 2 tablets were administered.
Source: Mod5.3.3.1/PN-235-01/Tab14.2.5; Mod5.3.3.1/77242113PSO1002/Tab16 and Tab17; Mod5.3.1.2/77242113PSO1003/Tab19; Mod5.3.3.1/77242113PSO1004/Tab6; Mod5.3.1.2/77242113PSO1006/TABPK05; Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/TabPK03; Mod5.3.1.2/77242113PSO1009/TABPK03

表 2.7.2-27 健康被験者にイコトロキンラ 10～1000 mg を錠剤又は経口液剤として空腹時に単回経口投与したときのイコトロキンラの CL/F (L/h) の要約（試験間比較：PN-235-01，PSO1002，PSO1004，PSO1007 及び PSO1009 試験）

	Mean (SD), CV%												
	10 mg	25 mg	100 mg			200 mg		300 mg				1000 mg	
Parameter	PN-235-01 Part 1 OS	PN-235-01 Part 1 OS	PN-235-01 Part 1 OS	PSO 1002 Part 1 Phase 2 Tablet	PSO 1004 Phase 2 Tablet	PSO 1007 Part A Phase 3 Tablet	PSO 1009 Water Phase 3 Tablet	PN-235-01 Part 1 OS	PSO 1002 Part 1 Phase 2 Tablet	PSO 1002 Part 2 Phase 2 Tablet	PSO 1004 Phase 2 Tablet	PN-235-01 Part 1 OS	PSO 1004 Phase 2 Tablet
N	6	6	5	6	10	8	14	6	6	6	10	6	9
CL/F	7,425 (2,632), 35.46	4,534 (1,954), 43.10	5,230 (1,688), 32.27	3,901 (1,087), 27.9	5,235 (1,142), 21.8	5,457 (1,386), 25.4	5,710 (1,183), 20.7	7,074 (3,691), 52.18	6,388 (1,524), 23.9	6,993 (2,022), 28.9	5,588 (2,153), 38.5	6,528 (1,047), 16.04	6,506 (1,379), 21.2

CL/F apparent total systemic clearance after extravascular administration; CV=coefficient of variation; IR=immediate release; N=number of participants; OS=oral solution; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation.
Icotrokinra was administered as oral solution in PN-235-01 and as a tablet in the remaining studies.
Source: Mod5.3.3.1/PN-235-01/Tab14.2.5; Mod5.3.3.1/77242113PSO1002/Tab16 and Tab17; Mod5.3.3.1/77242113PSO1004/Tab6; Mod5.3.3.3/77242113PSO1007/TabPK03; Mod5.3.1.2/77242113PSO1009/TABPK03

(5) 代謝物の薬物動態

イコトロキンラはペプチドであり，異化経路により小さなペプチドに代謝される。

第 1 相試験（PN-235-01，PSO1006 及び PSO1007 試験）で得られた生体試料を用いて代謝物プロファイリングを実施した【2.6.4.5.3.3】。血漿中に検出された主な薬物関連物質は未変化体であり，微量の代謝物が同定された。

- PN-235-01 試験において（2.7.2.2.1.1），1000 mg までの用量を投与した健康被験者の血漿中及び尿中に代謝物は認められなかった（4.2.2.4/FK14329）。
- PSO1006 試験において（2.7.2.2.1.5），200 mg を単回投与した健康被験者の血漿試料において，未変化体の保持時間に近い保持時間をもつ小さなピークが複数検出された。それらは，脱アミド体 M16（ 関連物質C* ），M16a（ 関連物質A* ）及び M16b（ 関連物質B* ）であり，[redacted]ことが確認された（4.2.2.4/FK14499）。主な薬物関連物質は未変化体であり，循環血中に主な代謝物は検出されなかった。
- PSO1007 試験（2.7.2.2.1.6）で得られた尿試料を用いた検討において，未変化体及び 1 種類の代謝物（M12）が検出され，その他の代謝物は検出されなかった（4.2.2.4/FK14612）。

2.7.2.3.1.3 健康被験者と患者の比較

第 1 相，第 2 相及び第 3 相試験データを用いて実施した母集団 PK 解析に基づき推定したイコトロキンラの PK パラメータ（C_{max}，C_{trough}，AUC，CL/F，V/F 及び $t_{1/2}$，2.7.2.1.5）は，第 1 相試験（NCA）で得られた値（表 2.7.2-付録-2）と一致しており，尋常性乾癬患者と健康被験者の間でイコトロキンラの PK に明らかな差はなかった。

また，GPP 又は EP 患者を対象とした PSO3005 試験における血漿中イコトロキンラ濃度（表 2.7.2-21 と尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験で得られた結果（表 2.7.2-付録-3）に大きな差はなかった。

2.7.2.3.1.4 用量比例性及び時間依存性

PN-235-01，PSO1002 及び PSO1004 試験の PK パラメータに基づき，用量比例性を検討した。

PN-235-01 試験において，イコトロキンラを 10～1000 mg の範囲（推奨用量の 0.05～5 倍）で単回経口投与及び 1 日 1 回反復経口投与したときの用量比例性についてパワーモデルを用いて評価した。10～1000 mg を単回経口投与したとき，C_{max} の傾き（線形係数）は 0.881 であり，90% CI の上限は 1 をわずかに下回った。AUC_{last} 及び AUC_{∞} の傾きはほぼ 1 で 90% CI は 1 を含んでいた。よって，これらのパラメータは用量比例性を示すと結論付けた（表 2.7.2-28）。

表 2.7.2-28 健康被験者にイコトロキンラ 10～1000 mg を単回経口投与したときの用量比例性（PN-235-01 試験パート 1）

Parameter	Coefficient (Power Model)	Coefficient Value (SE)	90% CI
C_{max} (ng/mL)	β0 (Intercept)	-3.666 (0.292)	-4.164, -3.168
	β1 (Linear coefficient)	0.881 (0.060)	0.778, 0.983
AUC_{last} (ng*h/mL)	β0 (Intercept)	-1.854 (0.239)	-2.260, -1.448
	β1 (Linear coefficient)	1.006 (0.049)	0.922, 1.090
AUC_{inf} (ng*h/mL)	β0 (Intercept)	-1.618 (0.218)	-1.990, -1.246
	β1 (Linear coefficient)	0.972 (0.045)	0.895, 1.049

AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=AUC from time zero to the time of the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration; SE=standard error.
Source: Mod5.3.3.1/PN-235-01/CSR/Tab12

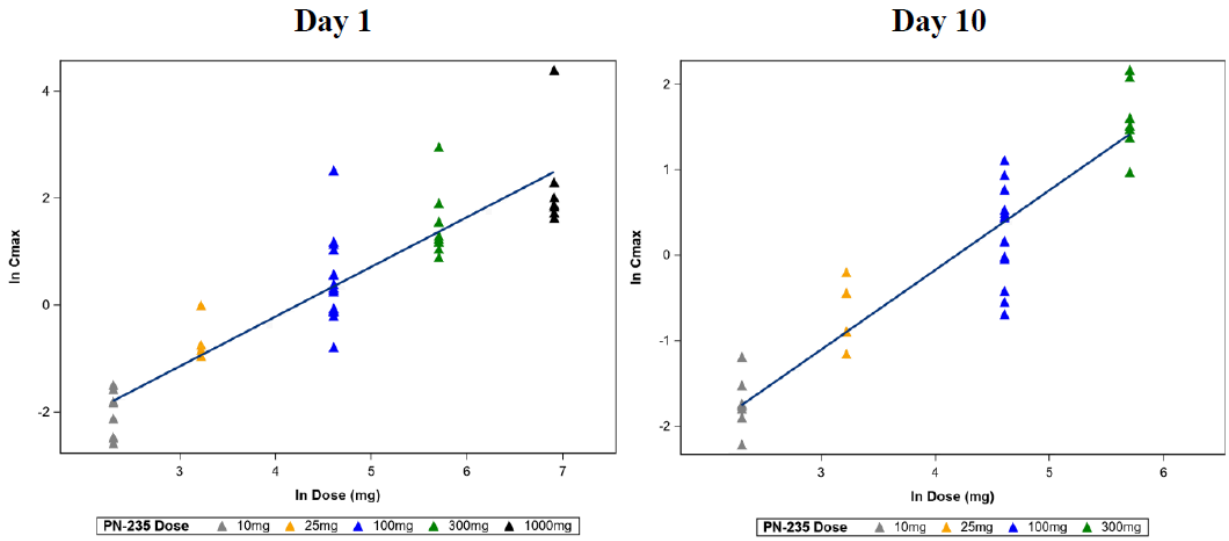
10～1000 mg を反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 における C_{max} 及び AUC_{24h} の傾きはほぼ 1 であり，90% CI は 1 を含んでいたことから，用量比例性を示すと結論付けた（表 2.7.2-29 及び図 2.7.2-34）。

表 2.7.2-29 健康被験者にイコトロキンラ 10～1000 mg を反復経口投与したときの用量比例性（PN-235-01 試験パート 2）

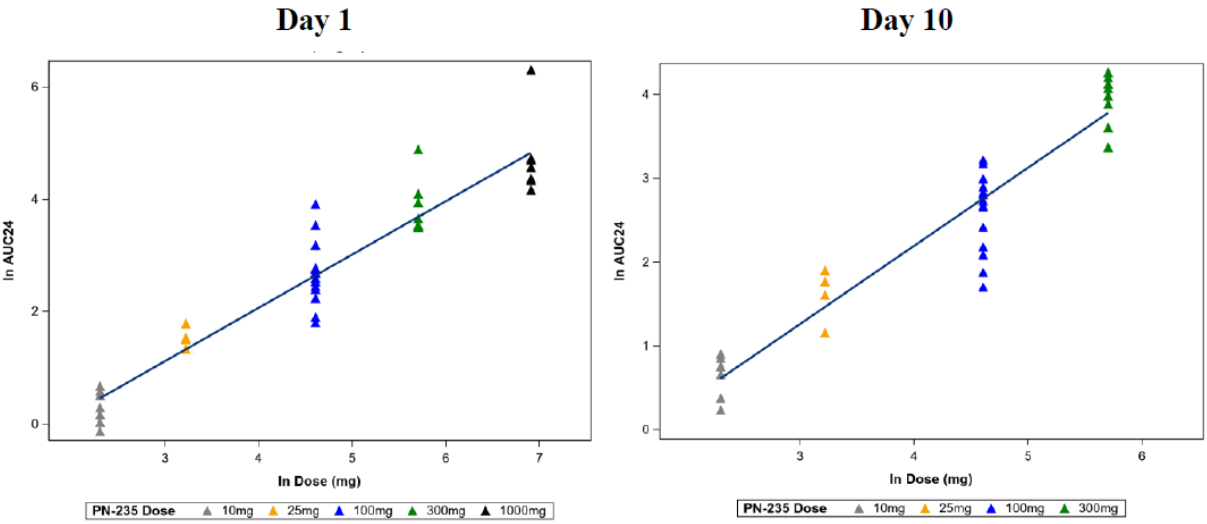
Parameter	Day	Coefficient (Power Model)	Coefficient Value (SE)	90% CI
C_{max} (ng/mL)	1	β0 (Intercept)	-3.933 (0.3447)	-4.513, -3.353
	1	β1 (Linear coefficient)	0.929 (0.0701)	0.811, 1.047
	10	β0 (Intercept)	-3.899 (0.2925)	-4.394, -3.403
	10	β1 (Linear coefficient)	0.931 (0.0665)	0.819, 1.044
AUC_{24h} (ng*h/mL)	1	β0 (Intercept)	-1.725 (0.2570)	-2.157, -1.292
	1	β1 (Linear coefficient)	0.948 (0.0518)	0.861, 1.035
	10	β0 (Intercept)	-1.535 (0.2463)	-1.953, -1.118
	10	β1 (Linear coefficient)	0.932 (0.0560)	0.837, 1.027

AUC_{24h}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration; SE=standard error.
Source: Mod5.3.3.1/PN-235-01/Tab15

A. Dose-proportionality of C_{max} – Day 1 and Day 10



B. Dose-proportionality of AUC_{24h} – Day 1 and Day 10



AUC_{24h}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}=maximum plasma concentration; PN-235=icotrokinra.
Source: Mod5.3.3.1/PN-235-01/Fig8

図 2.7.2-34 健康被験者にイコトロキンラ 10～1000 mg を反復投与したときの用量比例性（PN-235-01 試験パート 2）

PSO1002 試験のパート 1 において，日本人健康成人にイコトロキンラ 100 及び 300 mg を単回経口投与したとき，イコトロキンラの平均曝露量は用量比を下回って増加した。C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の平均値は，100 mg と 300 mg の用量間で約 1.45～1.84 倍に増加した（2.7.2.2.1.2）。

PSO1004 試験において，中国人健康成人にイコトロキンラ 100，300 及び 1000 mg を単回経口投与したとき，C_{max} は用量比例性を下回って増加し，AUC_{last} 及び AUC_{∞}はほぼ用量に比例して増加した（2.7.2.2.1.4）。

2.7.2.3.1.5 薬物動態パラメータの個体間変動

第 1 相試験における PK パラメータの IIV を表 2.7.2-付録-2 に示す。10～1000 mg の用量を検討した PN-235-01 試験において，単回経口投与時の C_{max} 及び AUC の%CV はそれぞれ 27.5～69.7%及び 15.0～47.1%の範囲であった。反復投与時の C_{max} 及び AUC の%CV はそれぞれ 33.6～158.8%及び 19.0～111.8%であった。第 3 相試験で用いた用量 200 mg を投与したときの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の IIV はそれぞれ 26.7，21.0 及び 19.6%であった（PSO1006 試験）。

母集団 PK 解析における CL/F 及び V/F の IIV はそれぞれ 52.6 及び 61.6%であった。

第 1 相試験全体で C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の IIV は中等度から高度であった。母集団 PK 解析において，CL/F 及び V/F の IIV は中程度であった。

2.7.2.3.2 内因性要因の影響

2.7.2.3.2.1 年齢

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（2.7.2.2.3.1）。母集団 PK 解析でイコトロキンラの曝露量に年齢の影響は認められなかった（2.7.2.2.4）。なお，母集団 PK 解析データセットには，12～87 歳（中央値：45 歳）の被験者から得られたデータが含まれていた。

2.7.2.3.2.2 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）。

2.7.2.3.2.3 体重

成人及び青少年患者を対象とした母集団 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（2.7.2.2.4）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一貫していた。しかし，体重 90 kg 以上のサブグループでは臨床効果がわずかに低かった。体重の各サブグループで明らかな E-R 関係は認められなかったため，体重に基づく用量調節は不要と考えられた（2.7.2.2.5.2）。

2.7.2.3.2.4 肝機能障害

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【2.6.4.5】。したがって，肝機能障害患者に対する用量調節は必要ないと考えられる。

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。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。

2.7.2.3.2.5 腎機能障害

腎機能障害者を対象とした試験（PSO1007 試験）の結果，中等度腎機能障害（eGFR 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）を有する被験者では腎機能正常者（eGFR 90 mL/min 以上）と比較して，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}がそれぞれ 79%，141%及び 147%増加した。重度腎機能障害（eGFR 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する被験者では，腎機能正常者と比較して C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}がそれぞれ 27%，161%及び 178%増加した（2.7.2.2.1.6）。

母集団 PK 解析の結果（2.7.2.2.4），eGFR が曝露量に影響を及ぼす有意な共変量であることが示されたが，第 3 相試験における軽度腎機能障害を有する被験者では曝露量に影響がみられないことが示された（図 2.7.2-25，正常腎機能被験者と比較し，軽度腎機能障害被験者の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.1 倍及び 1.2 倍増加）。また，中等度及び重度腎機能障害者で予測される定常状態における曝露量（2.7.2.2.1.6）は，第 3 相試験で認められた曝露量の範囲内であり（5.3.3.5/Ph3PopPKER），臨床試験におけるイコトロキンラの安全性を考慮すると，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られる。

なお，末期腎疾患（eGFR ＜15 mL/min）を有する被験者又は透析を受けている被験者での検討は実施していない。

2.7.2.3.2.6 人種/民族

(1) 日本人と非日本人の比較

健康被験者

PN-235-01 試験（主に白人被験者），PSO1002 試験（日本人及び中国人被験者），PSO1003 試験（主に白人被験者）及び PSO1004 試験（中国人被験者）から得られた PK の結果は，日本人，白人及び中国人被験者間で一貫していた（表 2.7.2-付録-2）。

日本人及び中国人健康被験者を対象とした PSO1002 試験の試験内比較の結果，日本人と中国人（300 mg）の曝露量に明らかな違いは認められなかった（2.7.2.2.1.2）。

尋常性乾癬患者

尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験 PSO3001 及び PSO3002 試験における日本人患者の Week 52 及び Week 36 までの血漿中イコトロキンラ濃度の平均値及び中央値（表 2.7.2-11 及び表 2.7.2-15）は，尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験 4 試験（PSO3001，PSO3002，PSO3003 及び PSO3004 試験併合，日本人を含む）における血漿中イコトロキンラ濃度の平均値及び中央値（表 2.7.2-付録-3）と明らかな違いはなかった。

母集団 PK 解析

日本人と非日本人がみかけのクリアランスに及ぼす影響を評価した結果，影響は認められなかった（5.3.3.5/Ph3PopPKER）。

(2) その他の比較

母集団 PK 解析において，人種（ヒスパニック系及び非ヒスパニック系を含む白人，黒人，アジア人，その他，又は不明/報告なし），民族（ヒスパニック系又はラテン系，非ヒスパニック系又はラテン系，不明/報告なし），中国人と非中国人，東アジア地域と非東アジア地域がみかけのクリアランスに及ぼす影響を評価した結果，影響は認められなかった（5.3.3.5/Ph3PopPKER）。

2.7.2.3.2.7 免疫原性

母集団 PK 解析において，ADA 陽性被験者の C_{max} 及び AUC は ADA 陰性被験者と比較してそれぞれ 1.2 及び 1.3 倍高値であった。ADA の最高抗体価が 100 以上の被験者では，ADA の最高抗体価が 100 未満の被験者又は ADA 陰性の被験者と比較して，C_{max} 及び AUC がそれぞれ 1.5 倍及び 2 倍高値であった（2.7.2.2.4）。

有効性に対して ADA 発現の明らかな影響は認められず，ADA 発現による曝露量（中央値）の変化の程度は臨床試験で認められた曝露量の範囲内であり，臨床試験における安全性を考慮すると臨床的に意味のあるものではないと考えられる（5.3.5.3.3/ISI）。

2.7.2.3.3 外因性要因の影響

2.7.2.3.3.1 食事

イコトロキンラを経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響について 2.7.2.3.1.2(1)2)に示す。

2.7.2.3.3.2 薬物相互作用

イコトロキンラの臨床薬物相互作用試験は実施していない。

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-gp 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相互作用は予想されない【2.6.4.7】。

2.7.2.3.4 薬力学

2.7.2.3.4.1 バイオマーカー

イコトロキンラの生物学的及び薬力学的影響を検討するため，PN-235-01，PSO3001，PSO3002 及び PSO3003 試験において，血清及び皮膚組織を採取し，各種バイオマーカーを評価した（2.7.2.2.1.1，2.7.2.2.3.1，2.7.2.2.3.2 及び 2.7.2.2.3.3）。

血清バイオマーカー

イコトロキンラの作用機序と一致し，PSO3001 試験（2.7.2.2.3.1）において，イコトロキンラ投与は，ベースラインと比較して Week 4 及び Week 16 の両時点で IL-17A，IL-17F，IL-22，IL-19 及び BD-2 の血清中濃度を有意に低下させた。プラセボ群で低下はみられなかった。イコトロキ

ンラ群の Week 16 における IL-17A，IL-17F，IL-22 及び IL-19 の血清中濃度はコントロール（健康被験者から採取した血清）と同程度まで低下した。

皮膚トランスクリプトミクス

イコトロキンラの作用機序と一致し，イコトロキンラ投与は，ベースラインと比較して Week 16（PSO3002 試験，2.7.2.2.3.2）及び Week 24（PSO3001 試験，2.7.2.2.3.1）の病変部皮膚における乾癬及び IL-23/Th17 経路関連遺伝子セット［*IL17A*，*IL17F*，*IL19*，*IL22*，*IL23A* 及び *DEFB4A*（BD-2 コード遺伝子）］の発現量を有意に減少させた。PSO3001 試験では，Week 16 にプラセボからイコトロキンラ投与にクロスオーバーした被験者群（プラセボ→イコトロキンラ群）においても同様な減少がみられ，Week 24 にイコトロキンラ群と有意な差は認められなかった。PSO3001 試験のイコトロキンラ群における Week 24 の *IL17A*，*IL17F*，*IL19*，*IL22* 及び *DEFB4A* 遺伝子発現レベルは，ベースライン時の非病変部皮膚と同程度であった。

皮膚組織学・immunofluorescence

PSO3001 試験（2.7.2.2.3.1）において，イコトロキンラ投与は，ベースライン時と比較して Week 24 及び Week 52 における病変部皮膚の表皮の厚さ及び CD8 TRM を含む T 細胞密度を有意に減少させた。プラセボ→イコトロキンラ群についても同様な減少がみられ，Week 24 及び Week 52 にイコトロキンラ群と有意な差は認められなかった。

2.7.2.3.4.2 QT 延長リスク評価

イコトロキンラがペプチドであることを考慮すると，イコトロキンラがイオンチャネルと相互作用する可能性は低く，thorough QT 試験は必要ないと考えられた。非臨床試験では，*in vitro* hERG 試験において影響は認められず，また，サルを用いた心血管系安全性薬理試験において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。これまでに得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。PN-235-01 試験（検討用量：10～1000 mg）で収集したデータを用いて実施した E-R 解析において，イコトロキンラの血漿中濃度と QTc 間隔の関係を検討した結果，1000 mg 投与時の平均 C_{max}（16.6 ng/mL）における 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。

以上より，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は低いと考えられる。

(1) QT/QTc 間隔への作用と潜在的催不整脈作用の可能性の評価にあたり考慮した高い臨床曝露量について

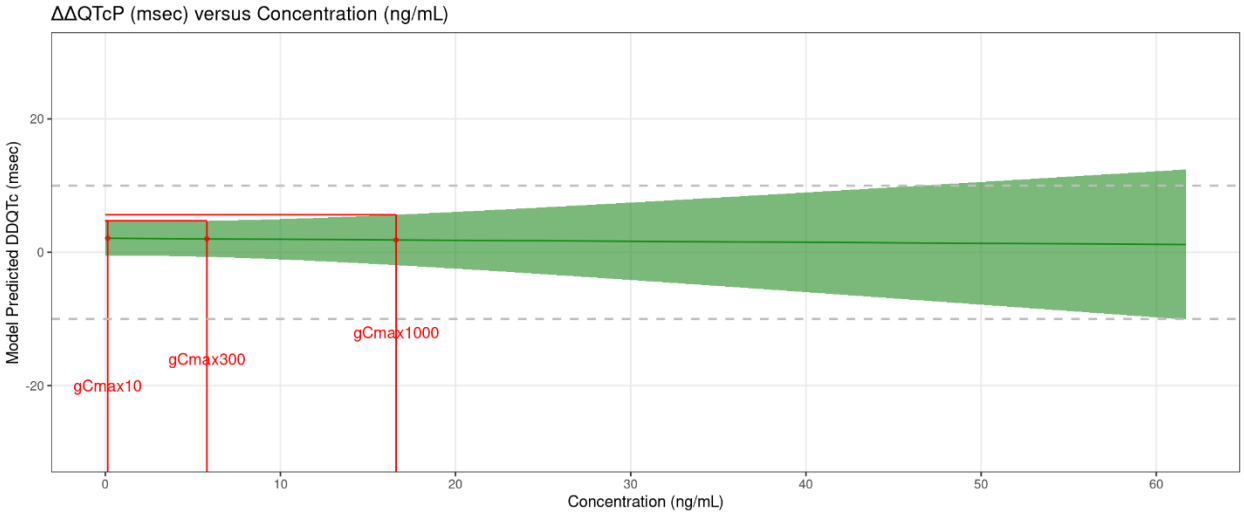
臨床試験から得られたすべてのデータに基づくと，重度腎機能障害がイコトロキンラを反復投与したときの定常状態における C_{max} の上昇に最も影響を及ぼす内因性要因であると考えられ，その存在下で最大治療用量を投与した場合に得られる曝露量（$C_{max,ss}$）が「高い臨床曝露量」のシナリオとなる（ICH E14/S7B Q&A, 2022）。PSO1007 試験データを用いて，重度腎機能障害を有する被験者にイコトロキンラ 200 mg を空腹時に 14 日間反復経口投与したときの血漿中イコトロキンラ濃度をコンパートメントモデル法によりシミュレーションした結果，Day 14 の $C_{max,ss}$ は

Day 1 の C_{max} の 2.25 倍である 7.52 ng/mL（平均値）と予測された（2.7.2.2.1.6）。この高い臨床曝露量（7.52 ng/mL）と比較して，PN-235-01 試験 MAD パートの最高用量（1000 mg）投与群における Day 1 の C_{max} 16.6 ng/mL（平均値）は 2.2 倍高値であった。

(2) 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

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は低いと考えられる。

- イコトロキンラがペプチドであることを考慮すると，イコトロキンラがイオンチャネルと相互作用する可能性は低い。
- 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（300 µmol/L）まで影響は認められなかった【2.6.2.4.1.1】。
- サルを用いた心血管系安全性薬理試験において，重度腎機能障害を有する被験者に 200 mg QD 投与したときの定常状態における C_{max}（7.52 ng/mL）の 22 倍の曝露量，及びヒトに 1000 mg を投与したときの C_{max}（16.6 ng/mL）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】。
- 1000 mg までの用量を検討した PN-235-01 試験を含め，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。
- PN-235-01 試験（検討用量：10～1000 mg，SAD 及び MAD）で収集したデータを用いた薬物濃度－反応（C-QTc）解析を実施し，以下の結果が得られた：
  - 血漿中イコトロキンラ濃度と QTc との間に正の相関は認められなかった：傾きの推定値は -0.0152 msec/(ng/mL)［90%信頼区間: -0.194, 0.164 msec/(ng/mL)］。
  - 1000 mg 投与時の C_{max}（16.6 ng/mL）における ΔΔQTcP の 90% CI の上限は 10 msec の閾値を超えないことが示され（図 2.7.2-35），当該曝露量は，2.7.2.3.4.2(1)で推定した高い臨床曝露量（7.52 ng/mL）の 2 倍をカバーしていた。



gC_{max10}, gC_{max300}, and $gC_{max1000}$ represent the mean of C_{max} at doses 10 mg, 300 mg, and 1000 mg, respectively. Green line represents model-predicted ΔΔQTc, green shaded area represents 90% CI. Red horizontal lines represent the predicted upper bound of 90% ΔΔQTc, and the red vertical lines represent the corresponding mean of C_{max} levels. Dashed gray horizontal lines are at -10 msec and 10 msec. DDQTc = ΔΔQTc.
Source: Mod5.3.4.1/E-RQTcReport-PN-235-01 Addendum/Fig7

図 2.7.2-35 血漿中イコトロキンラ濃度とモデルで予測した ΔΔQTc との関係

(3) 重度腎機能障害を有する低体重患者における曝露量での検討

母集団 PK 解析により，イコトラキンラの曝露量に対する体重の影響が示されたことから（2.7.2.2.4），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 投与したときの曝露量 $C_{max,ss}$ を推定した結果，6.44 ng/mL（平均値）であった（5.3.3.5/Ph2PopPKER-Addendum/Table 1）。そこで，重度腎機能障害を有する体重 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。重度腎機能障害者にイコトロキンラを反復投与したときの $C_{max,ss}$ は Day 1 の 2.25 倍になると予測され（2.7.2.3.4.2(1)），正常腎機能者及び重度腎機能障害者にイコトロキンラ 200 mg を単回投与したときの C_{max} の幾何平均値の比は 126.84% (90% CI: 73.58-218.65) であったことから（表 2.7.2-7），イコトロキンラを 200 mg QD 投与したときの Day 1 の C_{max} は，重度腎機能障害を有する尋常性乾癬患者と正常腎機能の尋常性乾癬患者で大きく異ならない（6.44 ng/mL）と考え，重度腎機能障害を有する体重 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 14.5 ng/mL と推定した。当該推定値における予測 ΔΔQTc の 90%信頼区間の上限は 10 msec を超えなかった（図 2.7.2-35）。また，前述の C-QTc 解析に用いた血漿中イコトロキンラ濃度の最大値は 61.7 ng/mL であり，上記推定 $C_{max,ss}$ の 2 倍以上であることから，実施した C-QTc 解析により 200 mg QD 投与時の QT 延長リスク評価の分析感度は確保されていたと考える。

なお，上記推定 $C_{max,ss}$ を用いた非臨床試験における QT/QTc の統合的リスク評価は，以下のとおりである：

・ イコトロキンラの血漿タンパク結合率を考慮すると，推定 $C_{max,ss}$ での非結合型濃度は 6.96 ng/mL と推定される。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，当該濃度（6.96 ng/mL）に対し，約 81,000 倍の濃度（300 µmol/L）まで影響は認められなかった【2.6.2.4.1.1】。

- サルを用いた心血管系安全性薬理試験において，推定 $C_{max.ss}$（14.5 ng/mL）の 11 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】。

2.7.2.3.5 推奨用法・用量の設定根拠

第 2b 相試験（PSO2001 試験）で認められた用量-反応，母集団 PK モデル解析，PK 及び有効性データ（PASI 及び IGA）を用いた E-R 解析に基づき，第 3 相試験の用法・用量としてイコトロキンラ 200 mg/日及び 1 日 1 回（QD）投与レジメンを選択し，また，当投与レジメンは第 1 相試験及び第 2b 相試験で認められたヒトにおける安全性及び忍容性データに支持されていた。

PSO2001 試験で得られた PK 及び臨床反応データを用いて，母集団 PK 及び E-R モデルを構築した（2.7.2.2.5.1）。PSO2001 試験（検討した用量範囲：25 mg QD，25 mg BID，50 mg QD，100 mg QD 及び 100 mg BID）において，用量及び曝露量に関連した反応率の増加が認められた。用量反応及び E-R モデリングにより，検討した用量全体のうち最高用量（100 mg BID）が最大の有効性を示し，その効果はプラトーに達していた。また，用量に関連した安全性及び忍容性シグナルは認められないことが確認された。

母集団 PK 及び E-R モデリングから，血漿中イコトロキンラの C_{avg} が有効性をドライブすること，200 mg QD 投与により 100 mg BID 投与と同程度の C_{avg} 及び有効性が得られることが示された。患者の許容性及び服薬時の modified fasting 遵守の観点より，1 日 2 回と比べてよりシンプルな 1 日 1 回投与とし，第 3 相試験の投与レジメンとしてイコトロキンラ 200 mg の 1 日 1 回投与を選択した。

尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験（PSO3001，PSO3002 及び PSO3004 試験）において，200 mg QD 投与により，プラセボと比較して曝露量（$C_{avg,ss}$）の四分位群のすべてで一貫して高い臨床反応率が認められた。また，曝露量の四分位群に対する有効性主要評価項目（Week 16 の PASI 90 及び IGA スコア 0/1）の臨床反応率は，曝露量が増加しても同程度であったことから，臨床反応率が E-R 曲線のプラトー部分にあることが示唆された（図 2.7.2-27 及び図 2.7.2-28）。PSO3003 試験においても IGA スコア 0/1 反応率は曝露量の四分位群のすべてで一貫して高値であった（図 2.7.2-29）。以上より，イコトロキンラ 200 mg QD 投与は，中等症から重症の尋常性乾癬の治療に有効であることが示された。

青少年患者における用法・用量

健康被験者及び成人の尋常性乾癬患者におけるイコトロキンラの PK 特性を明らかにし，12 歳以上 18 歳未満の青少年患者における用法・用量選択をサポートするため，母集団 PK に基づくモデリング&シミュレーションを適用した。FDA ガイダンスでは，固定用量として投与される薬剤については，一般に，体重 40 kg 以上の青少年被験者は成人と同じ固定用量で投与が可能としている（FDA Guidance on Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology

Clinical Trials Guidance for Industry 2019）。第 1 相及び第 2b 相試験のデータを用いた母集団 PK モデリング&シミュレーションにより，体重 40 kg 以上の青少年にイコトロキンラ 200 mg QD 投与したときの AUC の 90%予測区間は，PSO2001 試験の post-hoc AUC 推定値の最大値を下回ることが示されたことから，200 mg QD 投与の適切性が非臨床及び臨床安全性データにより支持された。よって，第 3 相試験では，青少年被験者に成人被験者と同じ用法・用量である 200 mg QD 投与を適用した。

第 3 相試験における成人及び青少年被験者データを組み込んだ母集団 PK 解析の結果（2.7.2.2.4），イコトロキンラの曝露量は成人患者と青少年患者で同程度であることが示された（図 2.7.2-25）。さらに，青少年患者における有効性は成人患者と同程度又はそれ以上であり，成人及び青少年のいずれにおいても PASI 90 及び 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（図 2.7.2-30）。以上より，200 mg QD 投与レジメンは中等症から重症の尋常性乾癬を有する青少年患者の治療に有効であることが示された。

GPP 及び EP 患者における用法・用量

GPP 及び EP 患者における第 3 相試験 PSO3005 試験において，200 mg QD 投与による曝露量（表 2.7.2-21）は，尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験（PSO3001，PSO3002 及び PSO3004 試験）の曝露量（表 2.7.2-付録-3）と大きく異ならなかった。また，臨床反応率は曝露量（C_{trugh}）の中央値で分けた群でともに 100%であった（表 2.7.2-22）。以上より，200 mg QD 投与レジメンは，GPP 及び EP 患者の治療に有効であることが示された。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

イコトロキンラの免疫原性の結果に関する詳細は 5.3.5.3.3/ISI に示す。

2.7.2.4.1.1 抗イコトロキンラ抗体（ADA）の発現割合

第 1 相試験では ADA 陽性の被験者はいなかった（2.7.2.2.1.1 及び 2.7.2.2.1.2）。

尋常性乾癬患者を対象とした第 2b 相試験において，Week 16 までの ADA 陽性の発現割合は低かった（3.8%）。Week 52 までの ADA 陽性の発現割合は 21.7%であった（2.7.2.2.2.1）。そのうち抗体価が 1:1,000 を超えた被験者はいなかった。

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 ADA 陽性の発現割合は 9.6%（199/2,083 例）であった（表 2.7.2-30）。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（表 2.7.2-付録-4）。

GPP 又は EP 患者を対象とした第 3 相試験 PSO3005 試験（2.7.2.2.3.5）で，Week 24 までの ADA 陽性の発現割合は 10.5%（2/19 例）であった（表 2.7.2-付録-5）。そのうち抗体価が 1:1,000 を超えた被験者はいなかった。

表 2.7.2-30 Week 52 のデータベースロック時に抗イコトロキンラ抗体陽性であった被験者の要約（PSO3001，PSO3002，PSO3003 及び PSO3004 試験併合）

Treatment Group[a]	Participants who Received Icotrokinra	Participants with Appropriate Samples[b]	Participants Positive for Antibodies to Icotrokinra (%)[c]
PSO3001			
Overall	669	664	80 (12.0%)
Icotrokinra	456	452	55 (12.2%)
Placebo → Icotrokinra	213	212	25 (11.8%)
PSO3002			
Overall	734	731	57 (7.8%)
Icotrokinra	310	309	25 (8.1%)
Placebo → Icotrokinra	141	141	16 (11.3%)
Deucravacitinib → Icotrokinra	283	281	16 (5.7%)
PSO3003			
Overall	300	296	32 (10.8%)
Icotrokinra	208	204	23 (11.3%)
Placebo → Icotrokinra	92	92	9 (9.8%)
PSO3004			
Overall	664	392	30 (7.7%)
Icotrokinra	322	319	22 (6.9%)
Placebo → Icotrokinra	74	73	8 (11.0%)
Deucravacitinib → Icotrokinra	268	0	0
Total			
Overall	2,367	2,083	199 (9.6%)
Icotrokinra	1,296	1,284	125 (9.7%)
Placebo → Icotrokinra	520	518	58 (11.2%)
Deucravacitinib → Icotrokinra	551	281	16 (5.7%)

[a] Treatment groups in each study were multiple doses; dose groups include all participants who received at least 1 dose of icotrokinra at any time.
[b] Participants with appropriate samples had at least 1 sample after the first dose of icotrokinra for the detection of antibodies to icotrokinra.
[c] The denominator is the number of participants with appropriate samples.
Source: Mod5.3.5.3/ISI/Tab8

2.7.2.4.1.2 抗イコトロキンラ抗体発現が薬物動態，安全性及び有効性に及ぼす影響

尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験で認められた ADA 陽性被験者のトラフ濃度の中央値は ADA 陰性被験者のトラフ濃度の範囲内であった。

Week 52 までの併合データを用いた母集団 PK 解析により，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 倍高値であったことが示された（図 2.7.2-25）。この ADA 発現に関連した PK の変化は臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

全体として，イコトロキンラの免疫原性は，成人及び青少年における有効性又は安全性，並びにイコトロキンラのベネフィット/リスクバランスに対して，臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（5.3.5.3.3/ISI）。

2.7.2.4.1.3 中和抗体

第 3 相試験において，ADA が発現した被験者のうち，NAb 陽性の被験者はいなかった。第 2b 相試験（PSO2002 試験）の Week 52 時，100 mg BID 投与群の 1 例が NAb 陽性であった。

2.7.2.4.1.4 日本人と非日本人の比較

健康被験者

日本人健康被験者（PSO1002 試験）及び外国人健康被験者ともに，ADA が発現した被験者はいなかった。

尋常性乾癬，GPP 及び EP 患者

尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験 4 試験（日本人を含む全体集団）における抗イコトロキンラ抗体の発現割合は 9.6%（199/2083 例）であり（表 2.7.2-30），そのうち日本人集団の発現割合は 0%（0/7 例：PSO3001 試験）及び 1.7%（1/58 例：PSO3002 試験）であった。また，日本人の GPP 又は EP 患者を対象とした第 3 相試験 PSO3005 試験における抗イコトロキンラ抗体の発現割合は 10.5%（2/19 例）であった。

以上より，日本人患者数が限られるものの，日本人と外国人の免疫原性に差異はないと考えられる。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2-付録-1 Summary of Studies Included in SCP

Study Objective(s)	Participants	Dose	Route	Included in PPK	Pivotal[a]	Section in Mod2.7.2	Location of Report
Study PN-235-01							
To assess the safety and tolerability of PN-235 after single and multiple ascending oral doses in healthy participants. To evaluate the PK and PD of PN-235 after single and multiple ascending oral dose administration in healthy participants. To assess the bioavailability of a delayed-release oral tablet of PN-235 relative to a solution and to evaluate the effect of a high-fat meal on the delayed-release oral tablet PK.	Healthy adults	10 to 1000 mg single and multiple dose daily	Oral	X		2.7.2.2.1.1	M5.3.3.1.2
Study 77242113PSO1002							
To evaluate the safety, tolerability, and PK of icotrokinra after single ascending oral dose administration as a tablet formulation in healthy Japanese participants. To evaluate the safety, tolerability, and PK of icotrokinra after single oral dose administration as a tablet formulation in healthy Chinese participants.	Healthy Chinese and Japanese adults	100 and 300 mg tablets	Oral	X		2.7.2.2.1.2	M5.3.3.1.1
Study 77242113PSO1003							
To assess the rate and extent of bioavailability of icotrokinra when administered as tablet formulation	Healthy adults	100 mg tablet formulation; 100 mg solution	Oral	X		2.7.2.2.1.3	M.3.1.2.1

Study Objective(s)	Participants	Dose	Route	Included in PPK	Pivotal[a]	Section in Mod2.7.2	Location of Report
relative to an oral solution under fasted conditions, in healthy participants.							
Study 77242113PSO1004							
To assess the PK of icotrokinra following single oral administration in healthy Chinese participants.	Healthy Chinese adults	100, 300 and 1000 mg film-coated tablets	Oral	X		2.7.2.2.1.4	M5.3.3.1.3
Study 77242113PSO1006							
To assess the rate and extent of absorption and the bioavailability of icotrokinra when administered as Phase 3 tablet formulation relative to the Phase 2 tablet formulation under fasted conditions, in healthy participants. To evaluate the effect of food on the bioavailability and PK of the Phase 3 tablet formulation of icotrokinra, in healthy participants.	Healthy adults	200 mg tablet	Oral	X		2.7.2.2.1.5	M5.3.1.2.2
Study 77242113PSO1007							
To evaluate the PK of icotrokinra after a single oral dose of 200 mg in adult participants with impaired renal function compared with adult participants with normal renal function.	Adult participants with normal or impaired renal function	200 mg single dose	Oral			2.7.2.2.1.6	M5.3.3.3.1
Study 77242113PSO1009							
To evaluate the effect of different types of co-administered oral liquids on the relative bioavailability of the tablet formulation of icotrokinra in healthy adult participants.	Healthy adults	200 mg tablet single dose	Oral			2.7.2.2.1.7	M5.3.1.2.3
Study 77242113PSO2001							
To evaluate the dose-response of icotrokinra at Week 16 in participants with moderate to severe plaque psoriasis	Adult participants with moderate to severe plaque psoriasis	25 mg qd, 50 mg qd, 100 mg qd, 25 mg bid, 100 mg bid or placebo bid	Oral	X		2.7.2.2.2.1	M5.3.5.1.1

Study Objective(s)	Participants	Dose	Route	Included in PPK	Pivotal[a]	Section in Mod2.7.2	Location of Report
Study 77242113PSO2002							
To evaluate long-term clinical response of icotrokinra treatment in participants with moderate to severe plaque psoriasis	Adult participants with moderate to severe plaque psoriasis	25 mg qd, 50 mg qd, 100 mg qd, 25 mg bid, 100 mg bid or placebo to 100 mg qd	Oral	X		2.7.2.2.2.1	M5.3.5.1.2
Study 77242113PSO3001							
To evaluate the efficacy of icotrokinra in participants with moderate to severe plaque psoriasis. Exploratory: To evaluate the PK and immunogenicity of icotrokinra and explore the E-R relationship of icotrokinra in participants with moderate to severe plaque psoriasis.	Adult and adolescent participants with moderate to severe plaque psoriasis	200 mg film-coated tablet or placebo qd	Oral	X	X	2.7.2.2.3.1	M5.3.5.1.3
Study 77242113PSO3002							
To evaluate the efficacy of icotrokinra compared with placebo in participants with moderate to severe plaque psoriasis. Exploratory: To evaluate the PK and immunogenicity of icotrokinra and explore the E-R relationship of icotrokinra in participants with moderate to severe plaque psoriasis.	Adult participants with moderate to severe plaque psoriasis	200 mg film-coated tablet or placebo qd	Oral	X	X	2.7.2.2.3.2	M5.3.5.1.4
Study 77242113PSO3003							
To evaluate the efficacy of icotrokinra in participants with plaque psoriasis involving special areas Exploratory: To evaluate the PK and immunogenicity of icotrokinra and to explore the E-R relationship of icotrokinra in participants with plaque psoriasis involving special areas	Adult and adolescent participants with plaque psoriasis	200 mg film-coated tablet or placebo qd	Oral	X	X	2.7.2.2.3.3	M5.3.5.1.5

Study Objective(s)	Participants	Dose	Route	Included in PPK	Pivotal[a]	Section in Mod2.7.2	Location of Report
Study 77242113PSO3004							
To evaluate the efficacy of icotrokinra compared with placebo in participants with moderate to severe plaque psoriasis. Exploratory: To evaluate the PK and immunogenicity of icotrokinra and explore the E-R relationship of icotrokinra in participants with moderate to severe plaque psoriasis.	Adult participants with moderate to severe plaque psoriasis	200 mg film-coated tablet or placebo qd	Oral	X	X	2.7.2.2.3.4	M5.3.5.1.7
Study 77242113PSO3005							
To evaluate the efficacy of icotrokinra in participants with generalized pustular psoriasis (GPP) or erythrodermic psoriasis (EP). Exploratory: To evaluate the PK and immunogenicity of icotrokinra in participants with GPP or EP.	Adult and adolescent participants with generalized pustular psoriasis or erythrodermic psoriasis	200 mg film-coated tablet	Oral		X	2.7.2.2.3.5	M5.3.5.2.1

bid=twice daily; E-R=exposure-response; PK=pharmacokinetic(s); qd=once daily; SCP=Summary of Clinical Pharmacology.

[a] PK and/or PK/PD results described in proposed label.

表 2.7.2-付録-2 PK Parameters Across Clinical Studies (Studies PN-235-01, PSO1002, PSO1003, PSO1004, PSO1006, PSO1007, and PSO1009)

Study ID	Part	Dose level	Time Point	n	t_{max} (h)			C_{max} (ng/mL)			AUC_{inf} (ng*h/mL)			$t_{½}$ (h)		
					Min	Max	Median	Mean (SD)	%CV	Median	Mean (SD)	%CV	Median	Mean (SD)	%CV	Median
PN-235-01[a]	SAD	10 mg		6	1.0	5.0	2.5	0.2 (0.1)	53.3	0.1	1.6 (0.7)	47.1	1.2	5.0 (0.5)	10.9	4.8
		25 mg		6	0.5	5.0	1.5	0.8 (0.5)	69.7	0.6	6.5 (2.8)	43.0	5.8	8.5 (2.4)	27.7	7.6
		100 mg		5	2.0	6.0	3.0	1.5 (0.4)	27.5	1.7	20.7 (6.5)	31.3	20.4	11.7 (5.4)	10.2	46.3
		300 mg		6	3.0	8.0	4.0	4.0 (1.9)	47.2	4.3	51.0 (20.6)	40.5	55.0	9.6 (1.3)	13.8	9.7
		1000 mg		6	1.0	6.0	3.5	12.2 (5.7)	46.2	9.8	156.3 (23.5)	15.0	154.4	8.7 (1.3)	14.5	9.1
	MAD	10 mg	Day 1	8	1.0	8.0	4.0	0.1 (0.1)	41.6	0.1	1.4 (0.4)	28.9	1.3	-	-	-
			Day 10	7	216.5	221	220.0	0.2 (0.1)	33.6	0.2	2.0 (0.5)	22.9	2.1	10.6 (5.0)	47.5	8.0
		25 mg	Day 1	4	0.5	5.0	1.5	0.6 (0.3)	49.5	0.5	4.7 (0.9)	19.0	4.6	-	-	-
			Day 10	4	216.5	217.0	217.0	0.5 (0.2)	41.5	0.5	5.2 (1.5)	29.0	5.4	15.7 (7.7)	48.8	12.5
		100 mg	Day 1	8	0.3	8.0	1.5	3.3 (3.8)	113.5	2.3	21.8 (13.8)	63.5	15.3	-	-	-
			Day 10	7	218.0	224.0	222.0	1.6 (0.8)	47.5	1.6	17.7 (5.8)	32.6	16.9	9.9 (2.1)	20.6	9.5
		300 mg	Day 1	8	1.0	8.0	3.5	5.8 (5.6)	96.5	3.6	52.1 (33.7)	64.6	36.7	-	-	-
			Day 10	8	216.5	222.0	217.0	5.3 (2.1)	39.1	4.8	53.4 (14.6)	27.3	56.3	8.9 (1.7)	18.9	8.3
		1000 mg	Day 1	8	0.5	6.0	5.0	16.6 (26.3)	158.8	7.0	145.0 (162.1)	111.8	87.6	-	-	-
77242113 PSO1002	Part 1	100 mg		6	0.3	5.0	2.0	3.2 (1.0)	32.5	3.1	27.5 (8.0)	29.2	25.5	8.0 (2.4)	30.1	7.7
		300 mg		6	0.3	6.0	4.0	4.6 (2.4)	51.6	3.9	50.7 (18.8)	37.1	43.4	9.2 (1.6)	17.2	9.0

Study ID	Part	Dose level	Time Point	n	t_{max} (h)			C_{max} (ng/mL)			AUC_{inf} (ng*h/mL)			$t_{½}$ (h)		
					Min	Max	Median	Mean (SD)	%CV	Median	Mean (SD)	%CV	Median	Mean (SD)	%CV	Median
	Part 2	300 mg		6	0.5	6.0	0.5	4.3 (2.1)	49.1	4.06	46.5 (15.7)	33.8	42.1	9.0 (1.7)	19.0	8.8
77242113 PSO1003	Part 1	100 mg tablet (fasted)		14	0.3	5.0	2.5	2.1 (0.9)	-	-	22.3 (8.3)	-	-	8.7 (0.9)	-	-
		100 mg OS (fasted)		14	0.3	5.0	1.0	2.0 (1.1)	-	-	21.0 (6.7)	-	-	8.9 (1.9)	-	-
		100 mg tablet (fed)		14	2.0	6.0	4.0	0.7 (0.3)	-	-	9.6 (2.9)	-	-	11.3 (3.0)	-	-
	Part 4	Tx JA (100 mg tablet fed)		13	2.0	6.0	5.0	0.7 (0.3)	-	-	11.3 (3.5) [n=10]	-	-	13.9 (2.7) [n=10]	-	-
		Tx JB (100 mg tablet fed)		13	2.0	6.0	4.0	0.8 (0.3)	-	-	12.0 (3.3) [n=11]	-	-	13.1 (2.7) [n=11]	-	-
77242113 PSO1004		100 mg		10	0.3	5.0	1.0	2.6 (1.0)	38.8	2.3	19.9 (4.2)	21.2	19.5	8.6 (1.3)	14.6	8.3
		300 mg		10	0.3	8.0	1.0	7.9 (5.9)	74.1	5.5	63.3 (30.9)	48.8	59.8	8.4 (2.0)	23.5	8.1
		1000 mg		9	1.0	4.0	2.0	17.4 (6.1)	34.8	16.6	161.0 (41.4)	25.7	145.0	7.1 (0.9)	12.7	6.8
77242113 PSO1006		200 mg tablet Phase 2		23	0.3	5.0	2.0	4.6 (3.05)	66.8	3.2	47.9 (16.0)	33.5	42.6	12.4 (3.5)	28.1	11.8
		200 mg tablet Phase 3		24	0.3	8.0	2.0	3.6 (1.5)	40.9	3.3	44.8 (11.4) [N=23]	25.5	48.0	13.0 (4.1)	31.8	11.9

Study ID	Part	Dose level	Time Point	n	t_{max} (h)			C_{max} (ng/mL)			AUC_{inf} (ng*h/mL)			$t_{½}$ (h)		
					Min	Max	Median	Mean (SD)	%CV	Median	Mean (SD)	%CV	Median	Mean (SD)	%CV	Median
77242113 PSO1007	Part A	200 mg Normal renal function		8	0.5	6.0	2.0	3.3 (1.5)	44.6	3.0	38.7 (9.3)	24.0	39.5	10.6 (1.7)	16.3	11.1
		200 mg Severe renal impairment		8	0.9	8.0	3.5	4.8 (3.2)	66.4	4.2	133 (97.2) [n=7]	72.8	93.3	21.1 (5.1) [n=7]	24.1	19.8
	Part B	200 mg Normal renal function		5	1.0	5.0	2.0	2.7 (0.5)	18.0	2.9	37.1 (8.7)	23.4	33.3	10.7 (1.8)	17.0	10.5
		200 mg Moderate RI		5	0.5	5.0	4.0	5.6 (3.8)	68.2	3.4	98.9 (53.2)	53.8	81.4	16.3 (3.9)	24.0	16.0
77242113 PSO1009		200 mg Noncarbonated Water		15	0.5	6.00	1.00	3.4 (1.8)	53.6	2.7	36.7 (9.0) [n=14]	24.5	34.1	12.1 (3.1) [n=14]	25.3	11.9
		200 mg Caffeine Solution		15	0.3	6.0	3.0	3.3 (2.1)	64.2	2.6	39.9 (17.1)	43.0	36.0	12.6 (4.1)	32.6	12.3
		200 mg Milk		14	1.0	6.0	3.5	2.1 (0.6)	29.1	2.1	27.9 (5.2)	18.5	28.4	11.9 (3.1)	26.3	11.0
		Sucrose Solution 200 mg		16	1.0	6.0	3.0	2.7 (1.4)	51.7	2.3	30.8 (10.2) [n=15]	33.0	29.4	10.9 (2.5) [n=15]	23.3	9.5

AUC_{24h}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max}=maximum plasma concentration; MAD=multiple ascending dose; n=number of participants; RI=renal impairment; SAD=single ascending dose; $t_{1/2}$=elimination half-life.

[a] oral solution.

Source: M5.3.3.1.2/PN-235-01; M5.3.3.1.1/77242113PSO1002; M5.3.1.2.1/77242113PSO1003; M5.3.3.1.3/77242113PSO1004; M5.3.1.2.2/77242113PSO1006; M5.3.3.3.1/77242113PSO1007; M5.3.1.2.3/77242113PSO1009

表 2.7.2-付録-3 Plasma Icotrokinra Concentrations (ng/mL) Through Week 24; PK Analysis Set (Pooled Studies PSO3001, PSO3002, PSO3003, and PSO3004)

	Week 4	Week 12	Week 16	Week 24
Analysis set: PK analysis set[a]	1,282			
Week 4				
Trough[b]				
N	1,125	618	1,119	447
Mean (SD)	0.55 (0.970)	0.74 (1.441)	0.64 (1.148)	0.63 (1.260)
Median	0.32	0.36	0.34	0.33
Geometric mean	0.35	0.42	0.4	0.39
Range	(0.0; 15.1)	(0.0; 20.5)	(0.0; 23.6)	(0.0; 17.8)
IQ range	(0.20; 0.56)	(0.20; 0.66)	(0.19; 0.63)	(0.21; 0.62)
Intermediate 1[b]				
N	9	162	7	24
Mean (SD)	2.53 (1.757)	2.71 (2.261)	2.39 (2.181)	3.20 (4.411)
Median	2.45	2.26	1.2	1.72
Geometric mean	2.44	2.05	1.76	2.19
Range	(0.0; 5.3)	(0.0; 19.9)	(0.8; 6.3)	(0.0; 20.4)
IQ range	(1.28; 3.45)	(1.38; 3.40)	(0.97; 4.68)	(1.21; 3.40)
Intermediate 2[b]				
N	33	93	18	34
Mean (SD)	3.82 (4.744)	1.66 (1.871)	2.58 (2.985)	1.75 (2.393)
Median	2.64	1.07	1.5	1.45
Geometric mean	2.25	1.18	1.54	1.25
Range	(0.2; 24.5)	(0.0; 12.8)	(0.0; 12.6)	(0.0; 13.8)
IQ range	(1.17; 4.46)	(0.80; 1.83)	(0.89; 4.09)	(0.57; 1.92)
Peak[b]				
N	1,151	295	1144	47
Mean (SD)	3.01 (2.819)	3.43 (3.072)	3.23 (3.238)	2.72 (2.107)
Median	2.40	2.7	2.48	2.24
Geometric mean	2.26	2.49	2.45	2.08
Range	(0.0; 35.4)	(0.0; 21.3)	(0.0; 65.7)	(0.1; 9.9)
IQ range	(1.51; 3.58)	(1.57; 4.14)	(1.58; 3.92)	(1.37; 3.10)

IQ=inter-quartile; N=sample size; SD=standard deviation.

[a] All participants who were randomized to and received at least 1 complete dose of JNJ-77242113 and had at least 1 valid blood sample drawn for PK analysis after their first dose of JNJ-77242113.

[b] Peak is defined as any sample between 1 and 4h postdose; intermediate 1 is >4h to <8h postdose; intermediate 2 is 0 to <1h or ≥8h to <12h postdose; trough is ≥12h postdose.

[c] Only participants from 77242113PSO3002 and 77242113PSO3004 studies are included.

Note: Participants could have multiple samples collected at the same time window, and N is the number of the samples included in the summary.

Note: Data from a participant who discontinued study intervention were excluded from that point onwards. In addition, the data from a participant who received an incomplete/incorrect or skipped dose(s) based on 2 previous doses prior to the PK sample collection or data from a participant who skipped dose prior to PK sample collection were excluded for that visit.

Source: [tpkcon01.rtf] [PROD/xcp_immunology/jnj-77242113_scp/dbr_pso_2025/re_nda/tpkcon01.sas] 02JUN2025, 02:08

表 2.7.2-付録-4 Summary of Treatment-emergent Antibodies to JNJ-77242113 Status at Protocol Specified Database Locks Up to Week 52; Immunogenicity Analysis Set (Pooled Studies 77242113PSO3001, 77242113PSO3002, 77242113PSO3003, and 77242113PSO3004)

	77242113PSO3001[a] JNJ-77242113	**77242113PSO3002[b] JNJ-77242113**	**77242113PSO3003[a] JNJ-77242113**	**77242113PSO3004[c] JNJ-77242113**	**Total[d]**
Analysis set: Immunogenicity analysis set	664	731	296	392	2083
Participants positive for antibodies to JNJ-77242113 at baseline[e]	3 (0.5%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.0%)	10 (0.5%)
Baseline titers					
1:50	3 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	4 (100.0%)	10 (100.0%)
Participants positive for antibodies to JNJ-77242113 at baseline who were treatment-boosted for antibodies to JNJ-77242113[f]	0	0	0	0	0
Participants positive for antibodies to JNJ-77242113 at baseline who were not treatment-boosted for antibodies to JNJ-77242113[g]	3 (0.5%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.0%)	10 (0.5%)
Baseline titers					
1:50	3 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	4 (100.0%)	10 (100.0%)
Participants positive for treatment-emergent antibodies to JNJ-77242113[h]	80 (12.0%)	57 (7.8%)	32 (10.8%)	30 (7.7%)	199 (9.6%)
Peak titers[i]					
1:50	63.8% (51/80)	56.1% (32/57)	56.3% (18/32)	60.0% (18/30)	59.8% (119/199)
1:100	11.3% (9/80)	17.5% (10/57)	9.4% (3/32)	16.7% (5/30)	13.6% (27/199)
1:200	13.8% (11/80)	14.0% (8/57)	6.3% (2/32)	3.3% (1/30)	11.1% (22/199)
1:400	8.8% (7/80)	5.3% (3/57)	12.5% (4/32)	6.7% (2/30)	8.0% (16/199)
1:800	1.3% (1/80)	7.0% (4/57)	3.1% (1/32)	10.0% (3/30)	4.5% (9/199)
1:1600	(0/80)	(0/57)	9.4% (3/32)	3.3% (1/30)	2.0% (4/199)
1:3200	(0/80)	(0/57)	3.1% (1/32)	(0/30)	0.5% (1/199)
1:6400	1.3% (1/80)	(0/57)	(0/32)	(0/30)	0.5% (1/199)
Peak titer group					
50-<100	63.8% (51/80)	56.1% (32/57)	56.3% (18/32)	60.0% (18/30)	59.8% (119/199)
100-<1000	35.0% (28/80)	43.9% (25/57)	31.3% (10/32)	36.7% (11/30)	37.2% (74/199)
≥1000	1.3% (1/80)	(0/57)	12.5% (4/32)	3.3% (1/30)	3.0% (6/199)
Participants negative for treatment-emergent antibodies to JNJ-77242113[j]	584 (88.0%)	674 (92.2%)	264 (89.2%)	362 (92.3%)	1884 (90.4%)

[a] Includes data for participants randomized to JNJ-77242113 and received at least 1 dose of JNJ-77242113, and data after Week 16 for placebo participants who crossed over to receive JNJ-77242113, and had at least 1 sample obtained after the first dose of JNJ-77242113 for the detection of antibodies to JNJ-77242113 through Week 52.

[b] Includes data for participants randomized to JNJ-77242113 and received at least 1 dose of JNJ-77242113, data after Week 16 for placebo participants who crossed over to receive JNJ-77242113, and data after Week 24 for deucravacitinib participants who switched over to receive JNJ-77242113, and had at least 1 sample obtained after the first dose of JNJ-77242113 for the detection of antibodies to JNJ-77242113 through Week 44 with the last sample collected at Week 36.

[c] Includes data for participants randomized to JNJ-77242113 and received at least 1 dose of JNJ-77242113, data after Week 16 for placebo participants who crossed over to receive JNJ-77242113, and had at least 1 sample obtained after the first dose of JNJ-77242113 for the detection of antibodies to JNJ-77242113 through Week 24.

[d] Includes data from 4 studies for participants randomized to JNJ-77242113 and received at least 1 dose of JNJ-77242113, data after Week 16 for placebo participants who crossed over to receive JNJ-77242113, and data after Week 24 for deucravacitinib participants who switched over to receive JNJ-77242113, and had at least 1 sample obtained after the first dose of JNJ-77242113 for the detection of antibodies to JNJ-77242113.

[e] Participants positive for antibodies to JNJ-77242113 at baseline, regardless of status after first JNJ-77242113 administration.

[f] Participants positive for treatment-boosted antibodies to JNJ-77242113 includes participants who were positive at baseline and whose titers increased 4-fold at any time. Participants with baseline positive samples and without 4-fold increased titer after treatment are not considered treatment-boosted.

[g] Includes participants positive for antibodies to JNJ-77242113 at baseline but whose titers did not increase 4-fold after their first JNJ-77242113 administration, remained the same after treatment or ADA titers were reduced or disappeared after JNJ-77242113 administration.

[h] "Participants positive for treatment-emergent antibodies to JNJ-77242113" includes all participants who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first JNJ-77242113 administration. Participants with baseline positive samples and without 4-fold increased titer after treatment are not considered treatment-boosted.

[i] Denominator is the number of participants positive for treatment-emergent antibodies.

[j] Includes all participants whose sample was negative, and excludes participants who were positive for antibodies to JNJ-77242113 at any time. In addition, participants who were ADA positive at Week 16 on placebo treatment or Week 24 on deucravacitinib treatment were considered negative for treatment-emergent antibodies to JNJ-77242113.

Note: Includes data up to Week 52 for participants in Study 77242113PSO3001, data up to Week 44 for participants in Study 77242113PSO3002, data up to Week 52 for participants in Study 77242113PSO3003, and data up to Week 24 for participants in Study 77242113PSO3004.

[tirada03.rtf] [PROD/xcp_immunology/jnj-77242113_isi/dbr_pso_2025/re_nda/tirada03.sas] 02JUN2025, 04:42

表 2.7.2-付録-5 Summary of Treatment-emergent Antibodies to JNJ-77242113 Status Through Week 24; Immunogenicity Analysis Set (Study 77242113PSO3005)

	GPP	EP	GPP+EP
Analysis set: Immunogenicity analysis set	9	10	19
Subjects positive for antibodies to JNJ-77242113 at baseline[a]	0	0	0
Subjects positive for antibodies to JNJ-77242113 at baseline who were treatment-boosted for antibodies to JNJ-77242113[b]	0	0	0
Subjects positive for antibodies to JNJ-77242113 at baseline who were not treatment-boosted for antibodies to JNJ-77242113[c]	0	0	0
Subjects positive for treatment-emergent antibodies to JNJ-77242113[d]	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Peak titers			
1:50	2	0	2
Peak titer group			
<50	0	0	0
50-<100	2	0	2
100-<1000	0	0	0
>=1000	0	0	0
Subjects negative for treatment-emergent antibodies to JNJ-77242113[e]	7 (77.8%)	10 (100.0%)	17 (89.5%)

Key: GPP = generalized pustular psoriasis; EP = erythrodermic psoriasis.
[a] Subjects positive for antibodies to JNJ-77242113 at baseline, regardless of status after first JNJ-77242113 administration.
[b] Subjects positive for treatment-boosted antibodies to JNJ-77242113 includes subjects who were positive at baseline and whose titers increased 4-fold at any time. Subjects with baseline positive samples and without 4-fold increased titer after treatment are not considered treatment-boosted.
[c] Includes subjects positive for antibodies to JNJ-77242113 at baseline but whose titers did not increase 4-fold after their first JNJ-77242113 administration, remained the same after treatment or ADA titers were reduced or disappeared after JNJ-77242113 administration.
[d] Subjects positive for treatment-emergent antibodies to JNJ-77242113 includes all subjects who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first JNJ-77242113 administration through Week 24. Subjects with baseline positive samples and without 4-fold increased titer after treatment are not considered treatment-boosted.
[e] Excludes subjects who were treatment-emergent positive at any time through Week 24.

[tpkir01.rtf] [PROD/jnj-77242113/pso3005/dbr_week_24/re_week_24/tpkir01.sas] 15APR2025, 05:35

参考文献

Blauvelt A, Lebwohl MG, Bissonnette R. IL-23/IL-17A dysfunction phenotypes inform possible clinical effects from anti-IL-17A therapies. J Invest Dermatol. 2015;135(8):1946-1953.

Checchio T, Ahadieh S, Gupta P, et al. Quantitative evaluations of time‐course and treatment effects of systemic agents for psoriasis: a model‐based meta‐analysis. Clin Pharmacol Ther. 2017; 102(6):1006-1016.

Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. J Immunol. 2014;192(7):3111-3120.

Czock D, Keller F, Seidling HM. Pharmacokinetic predictions for patients with renal impairment: focus on peptides and protein drugs. Br J Clin Pharmacol. 2012;74(1): 66-74.

Draft FDA Guidance on Clinical Pharmacology Considerations for Peptide Drug Products. December 2023. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacology-considerations-peptide-drug-products. Accessed on 01 September 2025.

FDA Guidance on Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials Guidance for Industry. March 2019. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-inclusion-adolescent-patients-adult-oncology-clinical-trials. Accessed on 01 September 2025.

International Council for Harmonisation (2022). ICH guideline E14/S7B Q&As - Questions and Answers: Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential. February 2022. https://www.pmda.go.jp/files/000247627.pdf. Accessed on 01 September 2025.

Kim J, Moreno A, Krueger JG. The imbalance between Type 17 T-cells and regulatory immune cell subsets in psoriasis vulgaris. Front Immunol. 2022:13:1005115.

Kolbinger F, Loesche C, Valentin MA, et al. β-Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(3):923-932.

Mehta H, Mashiko S, Angsana J, et al. Differential changes in inflammatory mononuclear phagocyte and T-cell profiles within psoriatic skin during treatment with guselkumab vs. secukinumab. J Invest Dermatol. 2021;141(7):1707-1718.

Ohtani H, Iwata R, Imaoka A, Akiyoshi T. Estimation of absolute oral bioavailability without performing an intravenous clinical study. Drug Metab Pharmacokinet. 2021;38:100392.

Pauls K, Schön M, Kubitza RC, et al. Role of integrin αE(CD103)β7 for tissue-specific epidermal localization of CD8+ T lymphocytes. J Invest Dermatol 2001;117(3):569-575.

Polesel M, Kaminska M, Haenni D, et al. Spatiotemporal organisation of protein processing in the kidney. Nat Commun. 2022;13(1):5732.

Watanabe R, Gehad A, Yang C, et al. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. Sci Transl Med. 2015 ;7(279):279ra39

Witte E, Kokolakis G, Witte K, et al. IL-19 is a component of the pathogenetic IL-23/IL-17 cascade in psoriasis. J Invest Dermatol. 2014;134(11):2757-2767.