審議結果報告書

平成 28 年 6 月 1 日
医薬・生活衛生局審査管理課

［販　売　名］　ルミセフ皮下注210mgシリンジ
［一　般　名］　ブロダルマブ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　協和発酵キリン株式会社
［申 請 年 月 日］　平成 27 年 7 月 30 日

［審 議 結 果］
平成 28 年５月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は８年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

［承認条件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

<table>
<tr><td>頁</td><td>行</td><td>訂正後</td></tr>
<tr><td rowspan="3">4</td><td rowspan="3">略語等一覧</td><td><table><tr><td>略語</td><td>英語</td><td>日本語</td></tr><tr><td>ELISA</td><td>Enzyme-linked immunosorbent assay</td><td>固相酵素結合免疫測定法</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>訂正前</td></tr>
<tr><td><table><tr><td>略語</td><td>英語</td><td>日本語</td></tr><tr><td>ELISA</td><td>Enzyme-linked immunosolvent assay</td><td>固相酵素結合免疫測定法</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>頁</td><td>行</td><td>訂正後</td></tr>
</table>

7	26	主要な第Ⅲ相試験では製法 2 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用されている。
		訂正前
		主要な第Ⅲ相試験では申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用されている。
頁	行	訂正後
74	16	本剤の第Ⅲ相試験で対照薬として設定されたウステキヌマブ（遺伝子組換え）の成績、並びに本剤と既承認の生物製剤であるアダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え）及びセクキヌマブ（遺伝子組換え）の主要な臨床試験の成績は表 64 のとおりである。
		訂正前
		本剤の第Ⅲ相試験で対照薬として設定されたウステキヌマブ（遺伝子組換え）の成績、並びに本剤と既承認の生物製剤であるアダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え）及びセクキヌマブ（遺伝子組換え）の主要な臨床試験、並びに本剤の第Ⅲ相試験で対照薬として設定されたウステキヌマブ（遺伝子組換え）の有効性の成績は表 64 のとおりである。

（下線部変更、又は下線部削除）

以上

審査報告書

平成 28 年 5 月 19 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　売　名］　ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ
［一　般　名］　ブロダルマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　協和発酵キリン株式会社
［申請年月日］　平成 27 年 7 月 30 日
［剤形・含量］　1 シリンジ（1.5 mL）中にブロダルマブ（遺伝子組換え）210 mg を含有する注射剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［本　　質］　ブロダルマブは、ヒトインターロイキン-17 受容体 A に対するヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ブロダルマブは、442 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本から構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

Brodalumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human interleukin-17 receptor A. Brodalumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Brodalumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 442 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

［構　　造］
アミノ酸配列

L鎖

EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVS SNLAWFQQKP GQAPRPLIYD
ASTRATGVPA RFSGSGSGTD FTLTISSLQS EDFAVYYCQQ YDNWPLTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT RYGISWVRQA PGQGLEWMGW
ISTYSGNTNY AQKLQGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARRQ
LYFDYWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS NFGTQTYTCN
VDHKPSNTKV DKTVERKCCV ECPPCPAPPV AGPSVFLFPP KPKDTLMISR
TPEVTCVVVD VSHEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTFRVVSV
LTVVHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPAPIEKT ISKTKGQPRE PQVYTLPPSR
EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PMLDSDGSFF
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK

以下の 4 種の異性体として IgG2-A：34.7%、IgG2-A/B：34.7%、IgG2-B1 又は IgG2-B2：30.2%の比率で存在し、いずれの異性体も同等の生物学的活性を有する。

IgG2-A

鎖内ジスルフィド結合：L 鎖 C23-L 鎖 C88、L 鎖 C134-L 鎖 C194、H 鎖 C22-H 鎖 C96、H 鎖 C143-H 鎖 C199、H 鎖 C256-H 鎖 C316、H 鎖 C362-H 鎖 C420

鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C214-H 鎖 C130、H 鎖 C218-H 鎖 C218、H 鎖 C219-H 鎖 C219、H 鎖 C222-H 鎖 C222、H 鎖 C225-H 鎖 C225

IgG2-A/B

鎖内ジスルフィド結合：L 鎖 C23-L 鎖 C88、L 鎖 C134-L 鎖 C194、H 鎖 C22-H 鎖 C96、H 鎖 C143-H 鎖 C199、H 鎖 C256-H 鎖 C316、H 鎖 C362-H 鎖 C420

鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C214-H 鎖 C130、L 鎖 C214-H 鎖 C218、H 鎖 C130-H 鎖 C218、H 鎖 C219-H 鎖 C219、H 鎖 C222-H 鎖 C222、H 鎖 C225-H 鎖 C225

IgG2-B1

鎖内ジスルフィド結合：L 鎖 C23-L 鎖 C88、L 鎖 C134-L 鎖 C194、H 鎖 C22-H 鎖 C96、H 鎖 C143-H 鎖 C199、H 鎖 C256-H 鎖 C316、H 鎖 C362-H 鎖 C420

鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C214-H 鎖 C218、H 鎖 C130-H 鎖 C219、H 鎖 C222-H 鎖 C222、H 鎖 C225-H 鎖 C225

IgG2-B2

鎖内ジスルフィド結合：L 鎖 C23-L 鎖 C88、L 鎖 C134-L 鎖 C194、H 鎖 C22-H 鎖 C96、H 鎖 C143-H 鎖 C199、H 鎖 C222-H 鎖 C225、H 鎖 C256-H 鎖 C316、H 鎖 C362-H 鎖 C420

鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C214-H 鎖 C218、H 鎖 C130-H 鎖 C219

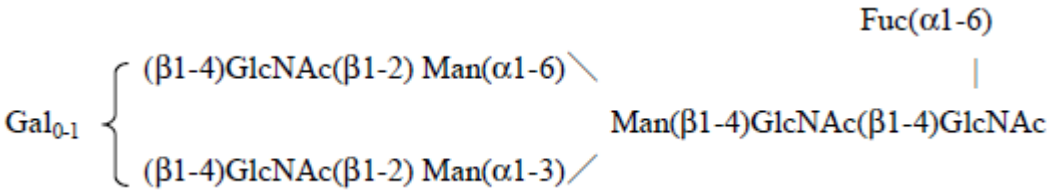
H 鎖

部分的ピログルタミン酸：Q1

糖鎖結合部位：N292

部分的プロセシング：K442

主な糖鎖の推定構造



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

分子式：L 鎖 $C_{1020}H_{1585}N_{277}O_{333}S_6$

H 鎖 $C_{2160}H_{3338}N_{576}O_{665}S_{20}$

分子量：143,773.56（タンパク質部分、4 本鎖）

［特 記 事 項］　なし

［審査担当部］　新薬審査第四部

［審 査 結 果］

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、本剤では感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、重篤な感染症、悪性腫瘍等の発現状況を追跡可能な製造販売後調査等を実施し、得られた情報を医師、患者等に対して提供していく必要があると考える。

［効能又は効果］

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

［用法及び用量］

通常、成人にはブロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別　紙

審査報告（1）

平成 28 年 4 月 15 日

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

申請品目

［販　売　名］　ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ
［一　般　名］　ブロダルマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　協和発酵キリン株式会社
［申請年月日］　平成 27 年 7 月 30 日
［剤形・含量］　1 シリンジ（1.5 mL）中にブロダルマブ（遺伝子組換え）210 mg を含有する注射剤
［申請時の効能又は効果］　既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
［申請時の用法及び用量］　通常、成人にはブロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料等 5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 12
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 21
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 30
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 78
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 78

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ACR20 達成率、ACR50 達成率、ACR70 達成率	American College of Rheumatology 20, 50, 70 responder index	米国リウマチ学会の 20%、50%、70%改善基準を達成した被験者の割合
AUC	Area under the concentration-time curve	血清中薬物濃度－時間曲線下面積
BVCF	Baseline value carried forward	ベースラインの測定値で欠側値を補完
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum concentration	最高血清中本薬濃度
C-SSRS	Columbia-suicide severity rating scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
ELISA	Enzyme-linked immunosolvent assay	固相酵素結合免疫測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GROα	Growth-related oncogene-α	成長関連癌遺伝子アルファ

略語	英語	日本語
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	主要有害事象心血管イベント
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
NAPSI スコア	Nail psoriasis severity index score	爪乾癬重症度指標スコア
NRI	Non-responder imputation	欠測値を非反応例として補完
PASI スコア	Psoriasis area and severity index score	乾癬の面積及び重症度指標スコア
PASI スコア改善率	－	ベースラインからの PASI スコアの減少率（%）
PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率	－	ベースラインからの PASI スコアの減少率がそれぞれ 75%以上、90%以上、100%の被験者の割合
PHQ-8	Patient health questionnaire-8 depression scale	うつ病性障害スクリーニング評価ツール
PSSI スコア	Psoriasis scalp severity index score	頭皮乾癬重症度指標スコア
Q2W	Every 2 weeks	2 週間隔
Q4W	Every 4 weeks	4 週間隔
Q8W	Every 8 weeks	8 週間隔
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SE-HPLC	Size exclusion chromatography	サイズ排除液体クロマトグラフィー
SMQ	Standardised medDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
sPGA	Static physician global assessment	包括的評価尺度
t_{max}	Time of maximum concentration	最高血清中本薬濃度到達時間
TNF-α	Tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子アルファ
UV 法	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
V_{max}	Maximum velocity	最大消失速度
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	Brodalumab（Genetical Recombination）	ブロダルマブ（遺伝子組換え）
本剤	－	ブロダルマブ製剤

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料等

「ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ」の有効成分であるブロダルマブ（遺伝子組換え）は、米国 Amgen Inc. で創製されたヒト IL-17 受容体 A に対するヒト IgG2 モノクローナル抗体である。

乾癬は慢性の炎症性皮膚疾患であり、臨床症状により尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び滴状乾癬に分類される。尋常性乾癬は、紅斑局面及び鱗屑を特徴とし、乾癬患者の約 90%を占めるとされている。関節症性乾癬は、局面型皮疹に加えて炎症性関節炎を伴う。膿疱性乾癬は、無菌性の膿疱が限局性又は広範囲に出現する。乾癬性紅皮症は、全身の皮疹、及び皮膚がびまん性に紅潮することを特徴とする。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症では、致死的な全身症状を呈する場合もある。

軽度から中等度の患者に対しては、副腎皮質ステロイド、ビタミン D_3 誘導体等の外用剤が使用され、中等度から重度の患者に対しては外用剤に加えて、シクロスポリン、エトレチナート等による全身療法、光線療法又は光線化学療法が施行される。また、これらの治療で効果不十分な症例に対する薬剤として、国内では抗 TNF-α 抗体であるインフリキシマブ（遺伝子組換え）及びアダリムマブ（遺伝子組換え）、抗 IL-12/23 抗体であるウステキヌマブ（遺伝子組換え）並びに抗 IL-17A 抗体であるセクキヌマブ（遺伝子組換え）が承認されている。

乾癬の病態形成及び炎症の維持・増幅には、炎症誘発性サイトカインである IL-17A、IL-17F、IL-17C 等の IL-17 ファミリーが関与していることが示唆されており（J Immunol 2010; 185: 5453-62、Mol Cell Biochem 2012; 359: 419-29 等）、IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F は IL-17 受容体 A/IL-17 受容体 C 複合体、IL-17C は IL-17 受容体 A/IL-17 受容体 E 複合体、IL-25（IL-17E）は IL-17 受容体 A/IL-17 受容体 B 複合体を介し

てシグナルを伝達する。本薬は、ヒト IL-17 受容体 A に高い親和性で結合し、リガンドの IL-17 受容体 A への結合を阻害することにより、そのシグナル伝達を阻害することから、乾癬の治療薬として開発が進められた。

本邦において、本剤の乾癬に対する臨床開発は 2011 年 11 月に開始され、医薬品規制調和国際会議（ICH）E5 ガイドライン（「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」平成 10 年 8 月 11 日付け医薬審第 672 号）に基づき、海外臨床試験成績も活用した上で、今般、製造販売承認申請が行われた。なお、欧米では 2015 年 11 月に承認申請され、現在審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト IgG を産生するトランスジェニックマウスをヒト IL-17 受容体 A で免疫し、その脾細胞をマウスミエローマ細胞と融合することによりハイブリドーマ細胞株が作製され、クローンが選択された。当該クローンを基に調製されたヒト IgG の重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片、並びにヒト IgG2 の定常領域を含むプラスミドを用いて、重鎖及び軽鎖の遺伝子発現構成体が構築された。これら 2 つの遺伝子発現構成体を無血清培地下で馴化したチャイニーズハムスター卵巣細胞株に導入し、得られた細胞株から選択された本薬製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞に対する特性解析として、アイソザイム解析、サザンブロット解析、ノーザンブロット解析、コピー数解析及び DNA 塩基配列解析が実施されており、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。

また、MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞に対する純度試験として、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、共培養試験（ミンク細胞）、電子顕微鏡観察、*in vitro* ウイルス試験、*in vivo* ウイルス試験、マウス抗体産生試験、ハムスター抗体産生試験、ブタウイルス試験又はウシウイルス試験が実施された。その結果、実施された試験項目では外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

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

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、前培養、本培養、ハーベスト、[redacted]クロマトグラフィー、低 pH によるウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、濃縮・緩衝液置換、[redacted]・充填及び試験・保管工程からなる。得られた原薬は[redacted]製容器に分注され、－30℃以下で保存される。

製造工程の開発にはクオリティ・バイ・デザインの手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- 原薬及び製剤の重要品質特性である、[redacted]、宿主由来タンパク質、[redacted]、バイオバーデン、エンドトキシン、[redacted]の特定

- 重要品質特性に影響を及ぼす工程並びに当該工程における重要工程パラメータ及び重要工程管理の特定
- 重要品質特性の管理方法（[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]試験）の策定

重要工程は、[redacted]、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]、[redacted]、[redacted]工程とされている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞株であるチャイニーズハムスター卵巣細胞株以外に生物由来原材料は使用されていない。

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールにおいて、ハーベスト前の未精製バルクについて、バイオバーデン試験、マイコプラズマ否定試験及び外来性ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、未精製バルクに対するバイオバーデン試験、マイコプラズマ否定試験及び外来性ウイルス試験が工程内管理試験として設定されている。

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

表 1　ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（$\log_{10}$）			
	異種指向性マウス白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小ウイルス
低 pH によるウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去	[redacted] a)	[redacted] a)	[redacted] a)	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≥14.66 a)	≥15.11 a)	≥6.79 a)	≥7.39

a）ウイルス除去工程については、[redacted]を用いた試験のみ実施された。申請者は、[redacted]クリアランス指数を推定値として加算した場合の総ウイルスクリアランス指数は、異種指向性マウス白血病ウイルス、仮性狂犬病ウイルス及びレオウイルス 3 型についてそれぞれ、≥19.96、≥20.41 及び≥12.09 であると説明している。

2.1.4 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりであり（それぞれの製法を製法 1、製法 2 及び申請製法とする）、いずれの変更前後においても同等性／同質性が確認されている。主要な第Ⅲ相試験では申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用されている。

- 製法 1 → 製法 2：[redacted]（[redacted]）、[redacted]及び[redacted]の[redacted]、[redacted]における[redacted]及び[redacted]の[redacted]、[redacted]における[redacted]、[redacted]、[redacted]における[redacted]、[redacted]及び[redacted]の[redacted]及び[redacted]、[redacted]、[redacted]で用いる[redacted]、[redacted]の[redacted]、[redacted]、[redacted]の[redacted]の変更等

- 製法 2 → 申請製法：製造所、製造スケール、[redacted]の[redacted]、[redacted]における[redacted]、[redacted]の[redacted]条件の変更等

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造

- 還元 Lys-C 及び Asp-N 消化ペプチドマップ質量分析及びタンデム質量分析により、一次構造が解析された。
- 非還元及び還元 Lys-C 消化ペプチドマップ質量分析、遊離スルフヒドリル基分析、近紫外円偏光二色性スペクトル分析、フーリエ変換赤外吸収スペクトル分析及び示差走査熱量分析により、高次構造が解析された。
- ペプチド-N-グリカナーゼ F 処理及び未処理トリプシン消化ペプチドマップ並びにイオンクロマトグラフィー、ペプチド-N-グリカナーゼ F 処理親水性相互作用クロマトグラフィー質量分析、ペプチド-N-グリカナーゼ F 処理シアリダーゼ消化及び未消化親水性相互作用クロマトグラフィー、ペプチド-N-グリカナーゼ F 処理 α-（1-3, 6）ガラクトシダーゼ消化及び未消化親水性相互作用クロマトグラフィー、トリプシン消化ペプチドマップ及びイオンクロマトグラフィーにより糖鎖付加部位及び糖鎖構造が確認された。

2.1.5.2 物理的化学的性質

- エレクトロスプレーイオン化法飛行時間型質量分析（非還元、非還元脱グリコシル化、還元脱グリコシル化）により分子量が確認された。
- キャピラリー等電点電気泳動、カルボキシペプチダーゼ B 消化又は未消化キャピラリー等電点電気泳動及び Lys-C 消化ペプチドマップ質量分析により電荷バリアントが確認された。
- SE-HPLC、非還元及び還元キャピラリーSDS ゲル電気泳動、多角度光散乱検出法を組み合わせた SE-HPLC 及び遠心沈降速度法によりサイズバリアントが確認された。

2.1.5.3 生物学的性質

- IL-17 受容体 A 又は IL-17 受容体 C を発現する[redacted]細胞を用いたフローサイトメトリーの結果、本薬の IL-17 受容体 A に対する特異的結合が確認された。
- [redacted]細胞の IL-17A 又は [redacted]依存的な [redacted]産生を ELISA 法により評価した結果、本薬は IL-17A による [redacted]の産生のみを抑制した。
- 受容体－リガンド結合測定法（[redacted]）により、本薬は IL-17A と IL-17 受容体 A との結合を阻害することが確認された。
- [redacted]細胞の IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F 刺激による [redacted]産生を受容体－リガンド結合測定法（[redacted]）により検討した結果、本薬は各リガンド刺激による [redacted]産生を抑制することが確認された。
- [redacted] により、本薬が Fcγ ReceptorⅡα と結合することが確認された。
- [redacted] により、本薬が Fcγ ReceptorⅢα と結合することが確認された。
- ターゲット細胞を[redacted]細胞、エフェクター細胞を[redacted]として本薬の抗体依存性細胞傷害活性を検討した結果、抗体依存性細胞傷害活性はほとんど認められなかった。

- 新生児 Fc 受容体を発現する[redacted]細胞に蛍光標識した[redacted]を加え、本薬と共に培養した結果、本薬は新生児 Fc 受容体と結合し、新生児 Fc 受容体と[redacted]の結合を阻害することが確認された。

2.1.5.4　目的物質関連物質／目的物質由来不純物

上記 2.1.5.1 から 2.1.5.3 の項における解析結果等に基づき、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]が目的物質関連物質とされた。また、重合体、切断体、還元体及び酸化体が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、切断体及び重合体はそれぞれ原薬及び製剤の規格及び試験方法（試験B*[redacted]、[redacted]）で管理されるが、還元体及び酸化体の含量は、本薬の有効性及び安全性に影響しない低い値であるとして、規格及び試験方法としての管理は設定されていない。

2.1.5.5　製造工程由来不純物

宿主由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA 及び[redacted]が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6　原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA）、純度試験（[redacted]、試験A*[redacted]、試験B*[redacted]）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（培養細胞を用いたバイオアッセイ法）及び定量法（UV 法）が設定されている。

なお、純度試験（試験A*[redacted]、試験B*[redacted]）及び定量法（UV 法）は審査の過程において設定された（2.R.1 参照）。

2.1.7　原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は表 2 のとおりである。

表 2　原薬の主要な安定性試験の概略

	製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 2	3	−30 ± [redacted]℃	48 カ月 a)	[redacted]容器
	申請製法	3		[redacted]カ月 a)	
加速試験		3	5 ± [redacted]℃	6 カ月	
苛酷試験		3	25 ± [redacted]℃	3 カ月	

a) [redacted]カ月まで安定性試験実施中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、試験A*[redacted]における[redacted]の増加傾向及び[redacted]における重合体ピークの増加傾向が認められた。

苛酷試験では、試験A*[redacted]における[redacted]及び[redacted]の増加、[redacted]における重合体ピークの増加傾向が認められた。

以上の安定性試験の成績を踏まえ、原薬の有効期間は、[redacted]製容器を用いて、−30℃で保存するとき、48 カ月とされた。

2.2　製剤

＊新薬承認情報提供時に置換

2.2.1　製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、ガラス製シリンジ（1.5 mL）当たり本薬 210 mg を含有する注射剤である。製剤には、L-グルタミン酸、L-プロリン、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。針付きガラス製シリンジ及びブチルゴム製プランジャーによる施栓を一次容器とするコンビネーション製品であり、ブリスターパック及び紙箱で包装される。なお、針付きガラス製シリンジ、ブチルゴム製プランジャー及びその他の構成品は指定管理医療機器「針付プレフィル用シリンジ」として認証されたものである（認証番号：224AFBZX00097000）。

2.2.2　製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解、薬液調製、無菌ろ過、充填、包装及び試験・保管工程からなる。重要工程は、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3　製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりであり（それぞれの製法を製法 1、製法 2 及び申請製法とする）、いずれの変更前後においても同等性／同質性が確認されている。

- 製法 1 → 製法 2：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]の変更等
- 製法 2 → 申請製法：製造所及び製造スケールの変更等

2.2.4　製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA、ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（[redacted]、試験A*　　、試験B*　　）、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性及び定量法（UV 法）が設定されている。

なお、確認試験（ペプチドマップ）、[redacted]、純度試験（試験A*　　、試験B*　　）及び生物活性は審査の過程において設定された（2.R.1 参照）。

2.2.5　製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 3 のとおりである。なお、安定性試験には、製法 2 及び申請製法で製造された原薬を使用して製造した製剤が使用された。

表 3　製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	製造方法	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	製法 2	5 ± [redacted]℃	18 カ月 a)	ブチルゴム製プランジャー付きガラス製シリンジ
加速試験	3	申請製法	25 ± [redacted]℃	6 カ月	
苛酷試験	3	製法 2	40 ± [redacted]℃	3 カ月	
光安定性試験	1		白色蛍光ランプ（積算照度 120 万 lux･h）及び近紫外蛍光ランプ（総近紫外放射エネルギー200 W･h/m^2）、5 ± [redacted]℃		ブチルゴム製プランジャー付きガラス製シリンジ（非包装又は紙箱包装）

a）申請製法において、3 ロットについて[redacted]カ月の試験成績が提出されている。[redacted]カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[redacted]における重合体ピークの増加傾向、試験A*　　における[redacted]の増加、試験B*　　における切断体の増加傾向が認められた。

＊新薬承認情報提供時に置換

苛酷試験では、[redacted]における重合体ピークの増加、試験A*　　における[redacted]及び[redacted]の増加、試験B*　　における切断体の増加、試験C*　　における還元体の増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上の安定性試験の成績を踏まえ、製剤の有効期間は、ガラス製シリンジを用いて、遮光下、2～8℃で保存するとき、18 カ月とされた。

2.3　標準物質

標準物質は原薬から調製され、[redacted]℃以下で保存される。標準物質の安定性は、[redacted]カ月毎に確認される。標準物質の規格及び試験方法として、性状、確認試験（ELISA）、純度試験（試験A*　、[redacted]及び試験B、試験C*　　）、生物活性及び定量法（UV 法）が設定されている。また、標準物質の更新時には、規格及び試験方法に加えて、特性解析として[redacted]及び[redacted]が実施される。

2.R　機構における審査の概略

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

2.R.1　原薬及び製剤の規格及び試験方法について

承認申請時には、実製造スケールでの一定の製造実績が得られていること、長期保存試験において品質特性に明確な変化が認められないこと等を理由として、原薬及び製剤の規格及び試験方法に、試験A*　　及び試験B*　　による純度試験（原薬及び製剤）、定量法（UV 法）（原薬）、並びに生物活性試験（製剤）が設定されていなかった。

機構は、以下の理由等から、試験A*　　及び試験B*　　による純度試験（原薬及び製剤）、定量法（UV 法）（原薬のみ）、並びに生物活性試験（製剤のみ）を規格及び試験方法として設定する必要があると判断し、申請者に検討を求めた。

- 重要な品質特性は製品のライフサイクルを通じて恒常的に管理されるべきものであること
- 加速試験及び苛酷試験において、試験A*　　及び試験B*　　では変化が認められたこと
- 本剤の有効性を保証するものとして製剤の生物活性の管理が必要であること

申請者は、いずれも追加設定する旨を回答し、承認申請書に適切に対応したことを確認し、機構はこれを了承した。

また、承認申請時には、原薬及び製剤の確認試験として、ELISA のみが設定されていたが、機構は、一次構造の変化や翻訳後修飾等の変化が検出可能であり、かつ一次構造の恒常性の確認にも有用と考えるペプチドマップも確認試験に設定することを求めた。

申請者は、製剤の規格及び試験方法としてペプチドマップを追加設定する旨を回答し、機構はこれを了承した。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.R.2　新添加剤について

製剤には、皮下投与における使用前例量を超える新添加剤である L-グルタミン酸が含有されている。

2.R.2.1　規格及び試験方法並びに安定性について

L-グルタミン酸は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.2.2　安全性について

機構は、L-グルタミン酸について、提出された資料を検討した結果、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3.　非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、ヒト IL-17 受容体 A 細胞外ドメインに対する結合親和性、ヒト IL-17A のヒト IL-17 受容体 A への結合阻害、抗マウス IL-17 受容体 A 抗体を用いたマウス乾癬モデル及びマウス炎症性関節炎モデルに対する作用等を検討した試験成績が提出された。副次的薬理試験として、ヒト IL-17 受容体 B 及びヒト IL-17 受容体 C に対する結合親和性、ヒト IL-17 受容体 A 活性化作用、炎症性腸疾患モデル等に対する作用が検討された。

安全性薬理試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた 1 カ月、3 カ月及び 6 カ月の反復皮下投与毒性試験において、安全性薬理コアバッテリー項目が検討された。特に記載のない限り薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1　効力を裏付ける試験

3.1.1　ヒト IL-17 受容体 A に対する結合親和性（CTD4.2.1.1-1）

ヒト IL-17 受容体 A 細胞外ドメインペプチド 0.46～1,000 nmol/L に対する本薬の結合親和性が表面プラズモン共鳴測定法により検討され、解離定数は 239 pmol/L であった。

3.1.2　IL-17A と IL-17 受容体 A の結合に対する作用（CTD4.2.1.1-2）

ヒト包皮線維芽細胞を用いて、^{125}I 標識ヒト IL-17A のヒト IL-17 受容体 A への特異的結合に対する本薬の影響が検討された。本薬及び非標識ヒト IL-17A の阻害定数はそれぞれ 157 pmol/L 及び 1,601 pmol/L であった。

3.1.3　ヒト末梢血細胞に対する結合性（CTD4.2.1.1-3）

ヒト全血を用いて、末梢血細胞に対する、フィコエリスリン標識本薬又はビオチン標識ヒト IL-17A の結合性がフローサイトメトリー法により検討された。ビオチン標識ヒト IL-17A 及びフィコエリスリン標識本薬は、リンパ球、単球及び顆粒球に対して結合性を示した。

3.1.4　IL-17A 誘発 IL-6 mRNA 発現に対する作用（CTD4.2.1.1-4）

ヒト全血において、TNF-α 3 ng/mL 存在下でヒト IL-17A により誘導される IL-6 mRNA 発現量は、本薬 16 ng/mL～50 μg/mL により濃度依存的に抑制された。

3.1.5　ヒト皮膚線維芽細胞のヒト IL-17A 等による GROα 産生に対する作用（CTD.2.1.1-5）

ヒト皮膚線維芽細胞を用いて、TNF-α 存在下でヒト IL-17A、ヒト IL-17F 又はヒト IL-17A/F により誘導される GROα 産生に対する本薬の影響が ELISA 法により検討された。GROα 産生は本薬の濃度依存的に抑制され、IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F 処置に対する IC_{50} は、それぞれ 42、21 及び 55 pmol/L であった。

3.1.6　ヒト表皮角化細胞のヒト IL-17C 処置による *Defensin β4* mRNA 発現に対する作用（CTD4.2.1.1-8）

ヒト表皮角化細胞を用いて、TNF-α 存在下でヒト IL-17C により誘導される *Defensin β4*[1]mRNA 発現に対する本薬の影響が RT-PCR 法により検討され、本薬 1,000 nmol/L により mRNA 発現量は約 40%低下した。

3.1.7　ヒト末梢血単核細胞のヒト IL-25 処置による IL-5 産生に対する作用（CTD4.2.1.1-9）

ヒト末梢血単核細胞を用いて、ヒト胸腺間質性リンパ球新生因子で刺激をした後、ヒト IL-2 存在下でヒト IL-25 により誘導される IL-5 産生に対する本薬の作用が ELISA 法により検討され、本薬 0.1～10 μg/mL は濃度依存的に IL-5 産生を抑制した。

3.1.8　各動物種由来 IL-17 受容体 A に対する結合能又は生物活性阻害作用（CTD4.2.1.1-10～12）

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの末梢血単核細胞を用いて、IL-17 受容体 A に対する本薬の結合能がフローサイトメトリー法により検討された。ウサギの末梢血単核細胞に対する本薬の結合は確認されたが、マウス及びラットの末梢血単核細胞に対して本薬の結合は認められなかった。

カニクイザル皮膚線維芽細胞を用いて、カニクイザル IL-17A 又は IL-17F により誘導される IL-6 産生に対する本薬の影響が ELISA 法により検討され、本薬 0.002～100 μg/mL は濃度依存的に IL-6 産生を抑制した。

ウサギ皮膚線維芽細胞及びヒト皮膚線維芽細胞において、それぞれウサギ IL-17A 又はヒト IL-17A により誘導される IL-6 mRNA 発現量に対する本薬の影響が RT-PCR 法により検討された。本薬 0.001～300 μg/mL は濃度依存的に IL-6 mRNA 発現を抑制し、IC_{50} はウサギ皮膚線維芽細胞では 18,514 pmol/L、ヒト皮膚線維芽細胞では 221 pmol/L であった。

3.1.9　マウス乾癬様皮膚炎モデルに対する作用（CTD4.2.1.1-17）

本薬はマウス IL-17 受容体 A と交差反応を示さないことから、ラット抗マウス IL-17 受容体 A モノクローナル IgG2b 抗体（以下、「M750」）及びマウス IgG1 定常領域とラット抗マウス IL-17 受容体 A モノクローナル抗体可変領域のキメラ抗体（以下、「M751」）が代替抗体として用いられた。

K14/mIL-1F6 遺伝子改変マウスの皮膚に 12-*O*-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート（TPA）を塗布すると、乾癬の病理学的特徴である皮膚炎症、錯角化及び表皮の肥厚が誘導される（J Exp Med 2007; 204: 2603-14）。この乾癬様皮膚炎モデルを用いて、TPA 塗布 1 日前及び 3 日後に、M751、ラット抗マウス IL-17A 抗体（以下、「M210」）又はコントロール抗体（マウス IgG 及びラット IgG）500 μg を腹腔内投与し、表皮過形成、表皮層内の好中球性膿胞、角化異常による表皮剥離、真皮への炎症細胞浸潤等の病理学的所見や、皮膚組織中の各種炎症性ケモカイン及びサイトカインの mRNA 発現量が検討された。各病変及び炎症性物質の mRNA 発現量は、コントロール IgG 抗体又は M210 投与群と比較して、M751 投与群で改善する傾

[1] 炎症に関与する抗菌ペプチドの一種。

向が認められた。

3.1.10　マウス炎症性関節炎モデルに対する作用（CTD4.2.1.1-19～20）

マウスにⅡ型コラーゲンと完全又は不完全フロイントアジュバントを 3 週間間隔で 2 回、皮内投与することにより関節炎を惹起させたコラーゲン誘発関節炎モデルを用いて、関節炎症状に対する代替抗体の影響が検討された。関節炎惹起日に M750 10～300 μg、陰性対照抗体 300 μg 若しくはリン酸緩衝食塩液を腹腔内投与、又は関節炎惹起 5 日後から週 3 回、M750 150 μg、陰性対照抗体 150 μg 若しくはリン酸緩衝食塩液を腹腔内投与したところ、陰性対照抗体及びリン酸緩衝食塩液群と比較して、M750 投与により関節炎による四肢の発赤及び腫脹、骨破壊及び関節軟骨のびらんの抑制が認められた。

また、Ⅱ型コラーゲン、完全又は不完全フロイントアジュバントの皮内投与により関節炎を惹起された *p55/p75* 腫瘍壊死因子受容体遺伝子欠損マウス関節炎モデルにおいても、M750 投与による関節炎症状の抑制が認められた。

3.2　副次的薬理試験

3.2.1　ヒト IL-17 受容体 B 及びヒト IL-17 受容体 C に対する結合活性（CTD4.2.1.2-1～2）

本薬のヒト IL-17 受容体 B 及びヒト IL-17 受容体 C に対する結合活性が ELISA 法又はフローサイトメトリー法により検討され、本薬のヒト IL-17 受容体 B 及び IL-17 受容体 C への結合は認められなかった。

3.2.2　IL-17 受容体 A 活性化作用（CTD4.2.1.2-3）

ヒト包皮線維芽細胞を用いて、本薬による IL-17 受容体 A の活性化が ELISA 法による GROα 産生を指標に検討された結果、本薬は、GROα 産生を誘導しなかった。

3.2.3　炎症性腸疾患モデルマウスに対する作用（CTD4.2.1.2-5～7）

デキストラン硫酸ナトリウム誘発マウス大腸炎モデル及び免疫不全を呈する CB-17 $Prkdc^{scid}$ マウスに CD45 RB^{high} CD4 陽性 T 細胞を移植した大腸炎モデルに M751 を腹腔内投与したところ、陰性対照と比較して病態の改善傾向は認められなかった。*Mdr1a* 遺伝子欠損マウスに *Helicobacter bilis* を感染させた大腸炎モデルでは、M751 の腹腔内投与により病態の悪化が認められた。

3.3　安全性薬理に関する評価（CTD4.2.3.2-1～3）

カニクイザルを用いた 1 カ月間反復皮下又は静脈内投与試験（最高 350 mg/kg/週）、3 カ月間反復皮下投与試験（最高 350 mg/kg/週）及び 6 カ月間反復皮下投与試験（最高 90 mg/kg/週）において、一般状態及び行動、心電図、心拍数、血圧、呼吸数、体温について検討され、本薬投与に関連した所見は観察されなかった。

3.R　機構における審査の概略

申請者は、乾癬に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

IL-17 受容体 A は、線維芽細胞、上皮細胞、単球等に発現しているⅠ型膜貫通受容体であり（Cytokine 1997; 9: 794-800）、IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F は IL-17 受容体 A/IL-17 受容体 C 複合体、IL-17C は IL-17 受容体 A/IL-17 受容体 E 複合体、IL-25 は IL-17 受容体 A/IL-17 受容体 B 複合体を介して細胞内にシグナルを伝

達する（Nat Immunol 2011; 12: 1151-8、Nat Rev Immunol 2009; 9: 556-67 等）。

乾癬患者における皮膚病変では、IL-17 ファミリーの発現上昇が認められ、IL-17A、IL-17A/F、IL-17F 及び IL-17C は、表皮角化細胞及び皮膚線維芽細胞における受容体活性化に伴うシグナルを介して炎症性サイトカイン、ケモカイン、抗菌ペプチド等の産生を亢進させ（Nat Rev Immunol 2010; 10: 479-90、Immunity 2008; 28: 454-67 等）、皮膚病変部への好中球及び Th17 細胞の動員、皮膚炎症の惹起、維持、増幅を誘導することで、乾癬の病態形成及び維持に関与していると考えられている。また、関節症性乾癬患者における滑液中の IL-17 濃度は変形性関節炎患者と比較して約 10 倍高いことが報告されており（Mol Cell Biochem 2012; 359: 419-29）、関節部位においてはマクロファージコロニー刺激因子と共に単球からの破骨細胞形成を誘導すること（J Cell Biochem 2009; 108; 947-55）、骨芽細胞における RANKL（Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand）発現を亢進させて骨吸収を誘導することが示唆されている（J Bone Miner Metab 2012; 30: 125-35 等）。本薬は、IL-17 受容体 A と選択的に結合し、IL-17A、IL-17A/F、IL-17F、IL-17C 等のシグナル伝達を阻害することで乾癬に対して有効性を示すと考えられる。マウス乾癬様皮膚炎症モデル及び関節炎モデルにおいて、マウス相同抗 IL-17 受容体 A 抗体の投与により有効性が認められたことを踏まえると、乾癬の局面型皮疹及び関節症状に対する本薬の効果は期待できると考える。

機構は、提出された資料より、IL-17 受容体 A を介した本薬の IL-17 受容体阻害作用は示されており、IL-17 ファミリーが病態形成に関与すると考えられる乾癬に対する本薬の効果は期待しうると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収及び分布に関する資料として、カニクイザルを用いた皮下及び静脈内投与試験の成績が提出された。血清中本薬濃度は西洋わさびペルオキシダーゼで標識した抗ブロダルマブ抗体を用いた ELISA 法（定量範囲：50～2,500 ng/mL）により測定された。本薬に対する結合抗体は電気化学発光法により、本薬に対する中和抗体は IL-17 受容体 A を発現しているヒト包皮線維芽細胞を用いたバイオアッセイ法（検出下限：5 μg/mL）により測定された。本薬は、内因性の IgG と同様の分解経路によりアミノ酸へと分解される考えられたことから、代謝及び排泄に関する検討は実施されなかった。また、カニクイザルを用いた静脈内単回投与試験において本薬は概ね血清中に分布すると考えられたことから、本薬の組織移行に関する検討は実施されなかった。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値（±標準偏差）で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD4.2.2.2-1）

雄性カニクイザル（各群 3 例）に本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。本薬の薬物動態が非線形を示したことを踏まえて構築された一次消失過程とミカエリス・メンテン型消失過程を有する 2-コンパートメントモデルを用いて算出された薬物動態パラメータから、皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 97.7%と推定された。また、抗ブロダルマブ結合抗体は 10/15 例、抗ブロダルマブ中和抗体は 2/15 例で検出された。

表 4　本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	投与量（mg/kg）	例数	C_{max} a)（μg/mL）	t_{max} b)（h）	$AUC_{0-\infty}$（μg･h/mL）	全身クリアランス又は見かけの全身クリアランス（mL/h）	分布容積又は見かけの分布容積（mL）
静脈内	0.5	3	9.8 ± 1.0	－	168 ± 46.0	8.3 ± 2.6	142 ± 14.0
	50	3	673 ± 66.5	－	57,000 ± 18,600	2.3 ± 0.6	75.2 ± 23.6
皮下	0.5	3	1.3 ± 0.8	24 (8.0 - 48)	74.2 ± 41.0	22.2 ± 11.2	681 ± 522
	5	3	20.7 ± 4.8	72 (72 - 72)	3,120 ± 1,160	4.7 ± 1.6	98.7 ± 7.0
	50	3	166 ± 33.4	72 (72 - 72)	33,700 ± 10,400	4.0 ± 1.2	72.2 ± 9.2

a) 静脈内投与は C_0、b) 中央値（範囲）

4.1.2　反復投与試験（トキシコキネティクス、CTD4.2.3.2-1～3）

雌雄カニクイザル（各群雌雄各 4～6 例）に 1 週間隔で本薬を反復皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

4 週間反復投与試験（CTD4.2.3.2-1）では、25、90 及び 350 mg/kg 皮下投与群、並びに 350 mg/kg 静脈内投与群において、それぞれ 6/10 例、5/10 例、4/10 例及び 3/10 例で抗ブロダルマブ結合抗体が検出され、それぞれ 4/10 例、3/10 例、2/10 例及び 0/10 例で抗ブロダルマブ中和抗体が検出された。このうち 25 mg/kg 投与群 2 例及び 90 mg/kg 投与群 1 例で本薬の曝露量の低下が認められた。

13 週間反復投与試験（CTD4.2.3.2-2）では、25、90 及び 350 mg/kg 皮下投与群において、それぞれ 6/12 例、4/12 例及び 4/12 例で抗ブロダルマブ結合抗体が検出され、それぞれ 4/12 例、0/12 例及び 1/12 例で抗ブロダルマブ中和抗体が検出された。このうち 25 mg/kg 投与群 4 例で本薬の曝露量の低下が認められた。

26 週間反復投与試験（CTD4.2.3.2-3）では、10、25、90 mg/kg 皮下投与群において、それぞれ 4/8 例、2/8 例及び 6/12 例で抗ブロダルマブ結合抗体が検出され、3/8 例、1/8 例及び 5/12 例で抗ブロダルマブ中和抗体が検出された。このうち 10 mg/kg 投与群 4 例、25 mg/kg 投与群 2 例及び 90 mg/kg 投与群 1 例において本薬の曝露量の低下が認められた。

表 5　本薬を 1 週間隔で反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与期間	投与経路	投与量（mg/kg）	例数	測定時点	C_{max}（μg/mL）	t_{max} a)（h）	$AUC_{0-\tau}$（μg･h/mL）
4 週間	静脈内	350	10	1 日目	7,270 ± 1,860	―	569,000 ± 141,000
				22 日目	10,100 ± 2,200	―	782,000 ± 199,000
	皮下	25	10	1 日目	155 ± 32.9	84 (24 - 120)	20,700 ± 4,140
				22 日目	225 ± 102	24 (24 - 72)	31,900 ± 16,700
		90	10	1 日目	522 ± 112	72 (24 - 96)	70,200 ± 11,600
				22 日目	762 ± 206	24 (24 - 120)	103,000 ± 36,600
		350	10	1 日目	1,680 ± 404	48 (24 - 96)	212,000 ± 59,900
				22 日目	2,400 ± 780	24 (24 - 72)	325,000 ± 126,000
13 週間	皮下	25	12	1 日目	174 ± 30.3	72 (72 - 120)	23,400 ± 3,990
				78 日目	233 ± 169	48(24 - 120)	34,000 ± 26,000
		90	12	1 日目	613 ± 117	72 (72 - 72)	81,600 ± 17,700
				78 日目	1,180 ± 315	24 (24 - 96)	159,000 ± 47,300
		350	12	1 日目	2,480 ± 530	72 (24 - 72)	322,000 ± 63,800
				78 日目	4,100 ± 844	24 (24 - 96)	529,000 ± 108,000
26 週間	皮下	10	8	1 日目	52.6 ± 12.7	72 (24 - 96)	6,820 ± 1,630
				92 日目	60.1 ± 65.1	24 (24 - 72)	8,400 ± 9,430
				176 日目	76.4 ± 89.4	24 (24 - 72)	11,000 ± 12,800
		25	8	1 日目	153 ± 25.9	48 (24 - 72)	21,000 ± 3,850
				92 日目	252 ± 103	24 (24 - 24)	31,700 ± 16,600
				176 日目	310 ± 175	24 (24 - 24)	38,700 ± 21,400
		90	12	1 日目	437 ± 80.4	72 (24 - 96)	57,400 ± 10,400
				92 日目	814 ± 307	24 (24 - 120)	108,000 ± 43,300
				176 日目	1,090 ± 450	24 (24 - 72)	137,000 ± 63,900

a)　中央値（範囲）

4.2　胎児移行及び乳汁中排泄（CTD4.2.3.5.3-1）

妊娠カニクイザル（各群 16～18 例）に本薬 25 又は 90 mg/kg を、妊娠 20～22 日目から妊娠終了まで 1 週間隔で 19～22 回皮下投与したときの本薬の胎児移行性及び乳汁中排泄が検討された。25 及び 90 mg/kg 群それぞれにおける分娩 14 日後の血清中本薬濃度は、母動物では 6.7±11.8 及び 95.2±81.0 μg/mL、出生児では 14.1±43.1 及び 108±50.2 μg/mL であり、出生児で検出された本薬は胎盤を介して胎児期に移行したと考えられた。

乳汁中には 90 mg/kg 群のみでわずかに本薬が検出され（0.081±0.084 μg/mL）、乳汁中濃度は血清中濃度の 0.098%であった。

4.R　機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績に基づき、本薬の生体内挙動の一定の把握は可能と考える。

5.　毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、その他の毒性試験（組織交差反応性試験）が実施された。本薬の毒性試験は、本薬がマウス及びラットの IL-17 受容体 A とは交差反応しないこと（3.1.8 参照）から、交差反応を示すカニクイザルを用いて実施された。抗ブロダルマブ抗体の産生又は抗ブロダルマブ抗体の産生を示唆する血清中本薬濃度の低下が認められた動物は少数であり（4.1.2 参照）、いずれの *in vivo* 試験においても投与期間中の本薬曝露量は毒性評価を実施するのに十分であると判断された。なお、特に記載のない限り *in vivo* 試験の溶媒として、[redacted]溶液が用いられた。

5.1　単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。カニクイザルの 1、3 及び 6 カ月間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2-1、4.2.3.2-2 及び 4.2.3.2-3）において本薬 350 mg/kg までの用量が皮下又は静脈内に投与された。本薬の初回投与後の忍容性は良好であり、急性の毒性所見は認められなかったことから、皮下又は静脈投与時の概略の致死量は 350 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、サルを用いた 1 カ月間反復皮下又は静脈内投与毒性試験並びに 3 及び 6 カ月間反復皮下投与毒性試験が実施された。6 カ間皮下投与毒性試験の無毒性量は 90 mg/kg と判断されており、このときの 2 週間当たりの推定 AUC（11,417 μg･day/mL）は、乾癬患者に本薬 210 mg を 2 週に 1 回反復皮下投与したときの $AUC_{0\text{-}\tau}$（319 μg･day/mL）[2]と比較し、36 倍であった。

5.2.1 サル 1 カ月間反復皮下及び静脈内投与試験（CTD4.2.3.2-1）

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒対照）、25、90 又は 350 mg/kg が 1 週間隔で 4 回皮下投与、又は本薬 350 mg/kg が 1 週間隔で 4 回静脈内投与された。一部の動物では、1 カ月の投与期間終了後 13 週間の回復期間が設けられた。

350 mg/kg 皮下及び静脈内投与群では四肢の皮膚の痂皮、慢性炎症及び潰瘍が認められ、350 mg/kg 静脈内投与群では眼窩周囲や頭部の痂皮が認められ、痂皮部位では細菌が検出された。投与期間中又は 13 週間の回復期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

認められた皮膚の病変は限局的で軽微であり、動物の一般状態に影響を及ぼさず、回復性が示されたことから、毒性学的意義はないと判断された。以上より、無毒性量は皮下投与、静脈内投与ともに 350 mg/kg と判断された。

5.2.2 サル 3 カ月間反復皮下投与試験（CTD4.2.3.2-2）

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒対照）、25、90 又は 350 mg/kg が 1 週間隔で 14 回皮下投与され、一部の動物では、3 カ月の投与期間終了後 17 週間の回復期間が設けられた。

90 mg/kg 以上の投与群において、投与部位における組織球性の炎症が認められ、350 mg/kg 群において、投与部位の腫脹、痂皮、肥厚、膿瘍並びに赤色、暗赤色及び黄褐色化が認められた。17 週間の回復期間中に、350 mg/kg 群で新たに投与部位の瘢痕形成が認められたが、瘢痕形成を含むすべての所見に回復性が認められた。

350 mg/kg 群で認められた投与部位の所見は重篤度から毒性と判断されたが、90 mg/kg 群で認められた投与部位の所見は軽微であり、全身状態に影響を及ぼさなかったことから毒性学的意義はないと判断された。以上より、無毒性量は 90 mg/kg と判断された。

5.2.3 サル 6 カ月間反復皮下投与試験（CTD4.2.3.2-3）

性成熟した雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒対照）、10、25 又は 90 mg/kg が 1 週間隔で 27 回皮下投与され、一部の動物では、6 カ月の投与期間終了後 6 カ月間の回復期間が設けられた。本試験では、キーホールリンペットヘモシアニンを用いた T 細胞依存性の抗体産生、精子検査、特殊染色（過ヨウ素酸シッフ染色、グラム染色及びグロコット染色）標本の検査を含む病理学的検査等も実施された。

[2] 日本人乾癬患者を対象に本剤 210 mg が反復皮下投与された臨床試験（CTD5.3.5.1-1：4827-002）。

本薬 10 mg/kg 以上の投与群においてリンパ球浸潤を主体とし、マクロファージや好中球の浸潤を伴う表在性の舌炎、25 mg/kg 以上の投与群において、皮膚の落屑、口や鼻の周囲、腹部、鼠径部、後肢、胸部、腋窩、前肢等における発赤及びドライスキン、胸部及び腋窩の表皮肥厚／過角化、常在微生物である酵母及び細菌の異常増殖[3]やリンパ球浸潤を特徴とする表在性の皮膚炎、舌の角質層における菌糸体[4]、投与部位における慢性炎症、90 mg/kg 群において、痂皮、皮膚の赤色化、好中球数増加及び皮膚等の炎症に対する二次的な反応と考えられる胸骨骨髄中の細胞数増加が認められた。T 細胞依存性抗体産生及び精子検査に本薬投与の影響は認められなかった。6 カ月の回復期間後にすべての所見に回復性が認められた。

3 及び 6 カ月反復皮下投与毒性試験で認められた皮膚及び舌の炎症について、申請者は以下のように説明している。

IL-17 は上皮細胞等からの炎症性サイトカイン、ケモカイン、抗菌ペプチドの産生誘導等に関与し（3.R 参照）、*IL-17 受容体 A*、*IL-17A* 及び *IL-17F* 遺伝子欠損マウスを用いた細菌感染モデルでは、好中球動員の遅延、細菌クリアランスの低減、死亡率の上昇等が認められる（Immunity 2009; 30:108-19、J Immunol 2011; 186: 1666-74 等）。また、*IL-17 受容体 A* 遺伝子欠損及び *IL-17A* 遺伝子欠損マウスでは、播種性カンジダ・アルビカンス感染に対する感受性が高く、重度の皮膚粘膜カンジダ症を引き起こすこと（J Immunol 2010; 185: 5453-62、J Infect Dis 2004; 190: 624-31）が報告されており、その発生機序として好中球動員又は抗菌ペプチド産生の低下が示唆されている（J Exp Med 2009; 206: 299-311）。以上より、皮膚及び舌において認められた炎症は、IL-17 シグナル経路を介した常在微生物叢に対する宿主の免疫調節機能を本薬が阻害することに起因する所見と考えられた。しかし、本薬投与の影響と考えられた変化は軽微な皮膚所見であり、動物の全身状態には影響を与えなかったことから、毒性学的意義は小さく、無毒性量は 90 mg/kg と判断した。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はマウス及びラットの IL-17 受容体 A とは交差反応せず（3.1.8 参照）薬理活性を示さないことから、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていない。

IL-17 シグナル経路は血管新生誘導（Blood 2003; 101: 2620-7 等）及び炎症性サイトカインの産生亢進（Cancer Res 1999; 59: 3698-704 等）を介して腫瘍の形成促進へ関与すること、並びに IL-17 シグナル経路は腫瘍形成抑制作用に関与すること（Blood 2002; 99: 2114-21 等）が報告されており、IL-17 によるがん原性の修飾については腫瘍の促進及び抑制の両方への関与が示唆されている。しかしながら、以下の点を踏まえると、本薬の発がんリスクは低いと判断された。

- 本薬の 6 カ月間反復投与毒性試験において、発がん性を示唆する所見及び免疫系への影響は認められなかったこと（5.2.3 参照）。
- 臨床試験における悪性腫瘍の発現率は、一般集団と同程度であったこと（7.R.3.5 参照）。

[3] 特殊染色（過ヨウ素酸シッフ染色、グラム染色及びグロコット染色）の結果に基づく。
[4] 特殊染色（過ヨウ素酸シッフ染色及びグロコット染色）の結果に基づく。

5.5　生殖発生毒性試験

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験及びサルを用いた拡充型の出生前及び出生後の発生に関する試験が実施された。拡充型の出生前及び出生後の発生に関する試験において、母動物及び出生児に対する無毒性量は 90 mg/kg と判断され、2 週間あたりの推定 AUC（6,458 μg･day/mL）は、乾癬患者に本剤 210 mg を 2 週に 1 回皮下投与したときの $AUC_{0\text{-}\tau}$（319 μg･day/mL）[2]と比較し、約 20 倍であった。

5.5.1　サルにおける雌雄生殖能に関する評価（CTD4.2.3.2-3）

性成熟した雌雄カニクイザルを用いた 6 カ月反復皮下投与毒性試験において、雌雄生殖器の病理組織検査、精子検査（運動能、密度、形態）等が実施されたが、最高用量の 90 mg/kg 群でも、本薬投与による影響は認められなかった。以上より、雌雄生殖能に対する無毒性量は 90 mg/kg と判断された。

5.5.2　ウサギにおける胚・胎児発生に関する用量設定試験（CTD4.2.3.5.2-1）

妊娠ウサギに本薬 0（溶媒対照）、25、90 又は 350 mg/kg が、妊娠 7 及び 14 日後に皮下投与された。

母動物においては、25 mg/kg 以上の群で腎糸球体における免疫複合体の沈着等、90 mg/kg 以上の群で摂餌量及び体重の減少、腎糸球体の基底膜の肥厚、350 mg/kg 群で 1/7 例の死亡が認められた。胚・胎児においては、25 及び 90 mg/kg 群で各 1/7 例の流産、90 mg/kg 以上の群で胎児体重の低下が認められた。

母動物の死亡及び流産の原因として、抗ブロダルマブ抗体産生に起因した腎臓での免疫複合体沈着等に伴う腎毒性が考えられた。抗ブロダルマブ抗体産生による曝露量の低下及び腎臓での免疫複合体の沈着が認められたため、本薬の生殖発生毒性を評価する動物種としてウサギは適切ではないと判断された。本薬を用いた臨床試験において抗ブロダルマブ抗体の産生頻度は低く、腎臓への影響が報告されていないことから、免疫原性による腎臓への影響はウサギに特有の変化であり、ヒトでのリスクになる可能性は低いと判断された。

5.5.3　サルにおける拡充型の出生前及び出生後の発生に関する試験（CTD4.2.3.5.3-1）

妊娠カニクイザルに本薬 0（溶媒対照）、25 又は 90 mg/kg が、妊娠 20～22 日後から分娩まで 1 週間隔で 19～22 回皮下投与された。本試験では、出生児ではリンパ球サブセット解析及びキーホールリンペットヘモシアニンに対する T 細胞依存性抗体産生測定、行動観察等が実施され、出生後 180 日に剖検され、外表及び内臓の検査並びに器官重量測定が実施された。

母動物において、本薬投与の影響は認められなかった。

胚・胎児及び出生児において、出生 28 日後までに 25 mg/kg 群の 1/12 例及び 90 mg/kg 群の 3/13 例の出生児の死亡が認められた。出生児の死亡は、いずれも育児放棄、臍帯腐敗等によるものであり、本薬投与による母動物及び出生児に対する影響ではないと判断された。また、出生 28 日後までに認められた出生児の死亡割合は、マカク属のサル（Lab Anim Sci 1989; 39: 205-12、J Med Primatol 1975; 4: 8-22）及び当該試験が実施された施設における拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験の背景値と同程度であった。生存出生児に本薬投与による影響は認められなかった。

以上より、母動物、胎児及び出生児に対する無毒性量は 90 mg/kg と判断された。

5.6　局所刺激性試験（CTD4.2.3.6-1）

ウサギに非臨床試験で用いられた処方 1 の本薬 70 mg/mL、処方 2[5]の本薬（溶媒：10 mmol/L L-グルタミン酸、3% L-プロリン、0.01%ポリソルベート 20 溶液）140 mg/mL 及び希釈された処方 2 の本薬（溶媒：10 mmol/L L-グルタミン酸、3% L-プロリン、0.01%ポリソルベート 20 溶液）70 mg/mL が背部に単回皮下投与され、局所刺激性が評価された。

投与部位の肉眼検査では、処方 1 及び希釈された処方 2 の本薬 70 mg/mL では、投与部位の局所刺激反応は認められなかったが、処方 2 の本薬 140 mg/mL では、投与 24 時間以内に浮腫及び紅斑が認められ、投与 72 時間後に回復性が認められた。投与部位の病理組織学的検査では、いずれの本薬の投与部位においても、皮下投与による変化と考えられる出血、線維化、筋線維の変性及び再生並びにマクロファージ浸潤が同程度に認められた。

本剤の臨床試験において報告された注射部位反応には回復性が認められたことから、本剤の局所刺激性が臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと判断された。

5.7　その他の毒性試験

ヒト、カニクイザル及びウサギの組織交差反応性試験（CTD4.2.3.7.7-1）

本薬のヒト、カニクイザル及びウサギの正常組織に対する交差反応性が検討され、いずれの動物においても、様々な組織中の単核細胞及び樹状細胞（形態学的にリンパ球、クッパー細胞を含むマクロファージ、組織球及び樹状細胞に一致した細胞）、表皮、粘膜上皮及び毛包上皮細胞に対して交差反応性が認められた。当該試験で認められた交差反応性は、報告されている IL-17 受容体の発現部位（N Engl J Med 2009; 361: 888-98）と概ね一致するものであった。

5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本剤の臨床使用にあたり毒性学的観点からは特段の問題はないと考える。

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

評価資料として、健康成人を対象とした海外臨床試験（20130307 及び 20120337 試験）、健康成人及び乾癬患者を対象とした国内外の臨床試験（4827-001 及び 20060279 試験）、乾癬患者を対象とした国内外の臨床試験（20110184、4827-002、20090062、20101227 及び 4827-004 試験）及び母集団薬物動態解析等の成績が提出された。

血清中本薬濃度は西洋わさびペルオキシダーゼで標識した抗ブロダルマブ抗体を用いた ELISA 法（定量範囲：50～2,000 ng/mL）により測定された。本薬に対する結合抗体は電気化学発光法（定量下限：5～15 ng/mL）により、本薬に対する中和抗体は IL-17 受容体 A を発現しているヒト包皮線維芽細胞を用いたバイオアッセイ法（定量下限：2.5 μg/mL）により測定された。IL-17 受容体占有率は、ヒト末梢血中の白血球表面上の IL-17 受容体 A と抗 IL-17 受容体 A 蛍光標識抗体の結合をフローサイトメトリーにより測定することで算出された。なお、投与量は本薬としての用量を示す。

6.1　生物学的同等性試験（CTD5.3.1.2-1：20130307 試験〔2014 年 9 月～2014 年 11 月〕）

健康成人（145 例）を対象とした無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験において、210 mg プレフ

[5] 市販予定製剤と同処方。

ィルドシリンジ製剤（市販予定製剤）[6]、又は 140 mg 及び 70 mg プレフィルドシリンジ製剤各 1 本を皮下投与したときの生物学的同等性が検討された。①本剤 210 mg 及び②本剤 140 mg／70 mg 皮下投与時の C_{max} は 13.8±7.9 及び 14.8±7.7 μg/mL、AUC_t は 125±69.0 及び 149±81.5 μg·day/mL であり、②に対する①の幾何最小二乗平均の比［90% CI］は C_{max} 0.98［0.91, 1.05］、AUC_t 0.89［0.82, 0.98］であったことから、①及び②の生物学的同等性が示された。

6.2 単回投与時の検討

6.2.1 国内静脈内及び皮下投与試験（CTD5.3.3.2-1：4827-001 試験〔2011 年 11 月～2012 年 6 月〕）

健康成人及び乾癬患者を対象とした単盲検用量漸増試験において、健康成人に本剤 210 mg を静脈内投与、本剤 70、140、210、420 mg を皮下投与、乾癬患者に本剤 140 又は 350 mg を皮下投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。申請者は、血清中本薬濃度が高くなると標的を介したクリアランスが飽和し、細網内皮系による遅い消失の寄与が高くなることにより、本薬は非線形の薬物動態を示したと説明している。

いずれの被験者においても抗ブロダルマブ抗体は検出されなかった。

表 6　本剤を単回静脈内及び皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	投与経路	投与量	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC_t (μg･day/mL)
健康成人	静脈内	210 mg	6	64.3 ± 10.2	4.1 (0.5 - 7.9) [a)]	396 ± 57
	皮下	70 mg	6	1.3 ± 1.1	1.0 (1.0 - 3.0)	5.4 ± 6.2
		140 mg	6	4.5 ± 4.0	2.0 (1.0 - 4.0) [b)]	53.2 ± 47.6 [b)]
		210 mg	6	10.0 ± 4.7	4.0 (4.0 - 7.0)	119 ± 58
		420 mg	6	21.6 ± 5.2	7.0 (4.0 - 11.0)	349 ± 80
乾癬患者	皮下	140 mg	6	4.5 ± 3.8	2.0 (2.0 - 7.0)	35.2 ± 35.0
		350 mg	7	14.5 ± 4.6	7.0 (2.0 - 7.0)	194 ± 90

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（範囲）、AUC_t：最終測定点までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
a)　単位：時間、b)　5 例

6.2.2 海外静脈内及び皮下投与試験（CTD5.3.3.2-2：20060279 試験〔2007 年 12 月～2009 年 9 月〕）

健康成人及び乾癬患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験において、健康成人に本剤 21、210、700 mg を静脈内投与、7、21、70、210、420 mg を皮下投与したとき、乾癬患者に本剤 700 mg を静脈内投与、140、350 mg を皮下投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータ[7]は表 7 のとおりであった。

健康成人では、本剤 21 mg 静脈内投与時、210 mg 及び 420 mg 皮下投与時で各 1 例に、乾癬患者では、本剤 700 mg 静脈内投与時、350 mg 皮下投与時で各 1 例に抗ブロダルマブ結合抗体が検出されたが、中和抗体は検出されなかった。

[6] 国内臨床試験では 70 mg 及び 140 mg プレフィルドシリンジが用いられ、これらは 210 mg プレフィルドシリンジと充填量のみ異なる。
[7] 本剤 7 mg 皮下投与群ではすべての薬物動態試料が定量下限未満であり、本剤 21 mg 皮下投与群では大半の薬物動態試料が定量下限未満であったため、薬物動態パラメータは検討されなかった。

表 7　本剤を単回静脈内及び皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	投与経路	投与量	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC_t (μg･day/mL)
健康成人	静脈内	21 mg	3	6.7 ± 2.1	0.63 (0.63 - 4.0) a)	9.9 ± 3.3
		210 mg	4	63.9 ± 12.6	0.65 (0.63 - 0.65) a)	345 ± 60.1
		700 mg	6	159 ± 29.5	0.67 (0.67 - 0.75) a)	1500 ± 369
	皮下	70 mg	6	2.5 ± 1.4	2.0 (2.0 - 4.0)	13.0 ± 8.9
		210 mg	6	10.6 ± 8.9	4.0 (3.0 - 4.0)	116 ± 114
		420 mg	6	23.6 ± 5.4	7.0 (4.0 - 7.0)	390 ± 106
乾癬患者	静脈内	700 mg	8	198 ± 39.6	2.0 (0.68 - 4.9) a)	1660 ± 352
	皮下	140 mg	4	5.5 ± 3.0	2.0 (1.8 - 2.2)	26.3 ± 14.5
		350 mg	8	12.3 ± 5.8	7.0 (1.9 - 7.0)	151 ± 104

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（範囲）
a)　単位：時間

6.2.3　海外皮下投与試験（CTD5.3.3.1-2：20120337 試験〔2013 年 3 月～2013 年 5 月〕）

健康成人を対象として、十分な期間をあけて本剤 140 mg を 2 回皮下投与したとき、投与 1 回目及び 2 回目の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。投与時期及び被験者を因子とした分散分析により投与 1 回目及び 2 回目の薬物動態パラメータを比較したとき、推定した C_{max} の個体間及び個体内変動はそれぞれ 87.8%及び 46.6%、AUC_t の個体間及び個体内変動はそれぞれ 108.9%及び 56.3%であった。

表 8　本剤を皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与回	投与量	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC_t (μg･day/mL)
1 回目	140 mg	26	7.8 ± 4.5	3.0 (1.0 - 4.0)	57.9 ± 38.3
2 回目	140 mg	24	7.5 ± 4.3	3.0 (2.0 - 4.0)	56.8 ± 36.1

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（範囲）

6.3　反復投与時の検討

6.3.1　乾癬患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.1-1：4827-002 試験〔2012 年 11 月～2013 年 7 月〕）

尋常性及び関節症性乾癬患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 70 mg、140 mg 及び 210 mg を 0、1、2、4 週、以後 2 週間隔で皮下投与したときの薬物動態が検討され、本剤反復投与時の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。

いずれの被験者においても抗ブロダルマブ抗体は検出されなかった。

表 9　日本人乾癬患者における本剤反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	$AUC_{0-\tau}$ (μg･day/mL)
70 mg	15	2.3 ± 1.7	2.9 (2.0 - 4.2)	14.3 ± 12.9
140 mg	15	6.0 ± 3.6	3.2 (1.8 - 7.0)	56.1 ± 49.6
210 mg	11	27.3 ± 11.1	2.9 (1.9 - 6.9)	319 ± 136

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（範囲）

6.3.2　乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-4：4827-004 試験〔2013 年 1 月～2014 年 5 月〕）

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした非盲検非対照試験において、本剤 140 mg を 0、1、2、4 週、以後 2 週間隔で皮下投与したとき[8]の薬物動態が検討され、本剤反復投与時の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。申請者は、4827-002 試験における血清中濃度と比較して 4827-004 試験における血清中濃度が高い傾向にあった要因について、体重が低い傾向であったこと（4827-002 試験：73.8±9.7 kg、

[8] 投与 4 週以降に効果不十分な場合に 210 mg への増量が可能とされた。

4827-004 試験：64.7±18.5 kg）が考えられると説明している。

膿疱性乾癬患者 1 例において、抗ブロダルマブ結合抗体が検出されたが、中和抗体は検出されなかった。

表 10　日本人膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における本剤反復投与時の薬物動態パラメータ

病型	投与量	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	$AUC_{0-\tau}$ (μg･day/mL)
膿疱性乾癬	140 mg	4	10.1 ± 9.1	3.0 (2.0 - 3.1)	92.0 ± 89.9
乾癬性紅皮症	140 mg	4	11.8 ± 8.6	2.0 (1.9 - 6.9)	125 ± 108
	210 mg	1	31.3	6.9	364

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（範囲）

6.3.3　乾癬患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.1-2：20090062 試験〔2009 年 12 月～2010 年 9 月〕）

尋常性及び関節症性乾癬患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 70 mg、140 mg 及び 210 mg を 0、1、2、4 週、以後 2 週間隔又は本剤 280 mg を 4 週間隔で皮下投与したときの薬物動態が検討され、本剤反復投与時の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。

抗ブロダルマブ結合抗体は 7.6%（12/158 例）で検出されたが、中和抗体は検出されなかった。

表 11　外国人乾癬患者における本剤反復投与時の薬物動態パラメータ

用法・用量	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	$AUC_{0-\tau}$ (μg･day/mL)
70 mg Q2W	9	1.3 ± 1.4	2.0 (0.0 - 6.9)	9.5 ± 11.1
140 mg Q2W	11	9.6 ± 7.5	2.8 (1.9 - 11.8)	87.7 ± 86.0
210 mg Q2W	9	23.3 ± 13.6	2.0 (0.0 - 7.9)	237 ± 186
280 mg Q4W	7	11.4 ± 9.02	2.9 (1.9 - 6.8)	119 ± 102

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（範囲）

6.3.4　乾癬患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.1-6：20101227 試験〔2009 年 12 月～2010 年 9 月〕）

関節症性乾癬患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 140 mg 及び 280 mg を 0、1、2、4 週、以後 2 週間隔で皮下投与したときの薬物動態が検討され、本剤反復投与時の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。

抗ブロダルマブ結合抗体は 280 mg 群で 1 例検出されたが、中和抗体は検出されなかった。

表 12　外国人関節症性乾癬患者における本剤反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	$AUC_{0-\tau}$ (μg･day/mL)
140 mg	14	7.4 ± 5.4	3.0 (2.0 - 7.9)	71.2 ± 72.6
280 mg	21	18.5 ± 17.8	5.0 (0.0 - 7.9)	214 ± 229

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（範囲）

6.4　薬物相互作用（CTD5.3.3.4-1：20110184 試験〔2013 年 9 月～2014 年 7 月〕）

炎症性サイトカインが CYP 等の薬物代謝酵素により代謝を受ける薬物のクリアランスに影響を与えることが報告されている（Clin Pharmacokinet 2010; 49: 295-310、Crit Care Med 2003; 31: 1338-46）ことを踏まえ、CYP3A4 基質であるミダゾラムと本薬の薬物相互作用が、乾癬患者（31 例）を対象とした臨床薬理試験において検討された。ミダゾラム 2 mg 単独投与時及びミダゾラム／本剤 210 mg 併用時のミダゾラムの C_{max} は 9.9±3.6 及び 11.5±4.6 ng/mL、AUC_t は 30.5±11.5 及び 39.0±19.2 ng･h/mL であった。ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用時の幾何平均値の比［90% CI］は C_{max} 1.16［1.00, 1.36］、AUC_t 1.23［1.12, 1.37］であった。申請者は、認められた影響の程度を考慮すると、この薬物相互作用によるミダゾラムの用量調

節は必要ないと考える旨を説明している。

6.5　母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5-1）

健康成人及び乾癬患者を対象とした国内臨床試験（4827-001 及び 4827-002 試験）、海外臨床試験（20060279 及び 20090062 試験）から得られた血清中本薬濃度データ（340 例、2703 測定点）を用いて、NONMEM（version7.2）により母集団薬物動態解析が実施された。

基本モデルとして体重を共変量とした一次吸収及び一次消失過程を含む2-コンパートメントモデルが構築され、追加の共変量として CL（クリアランス）、V_1（中央コンパートメントの分布容積）、V_{max} に対して民族（日本人又は非日本人）、CL、V_{max} に対して疾患（健康成人・乾癬患者）が検討された結果、基本モデルが最終モデルとされた。

最終モデルより推定された母集団薬物動態パラメータ（個体間変動 : %CV）は、CL : 0.26 L/day（43.7%）、V_1 : 4.1 L（29.6%）、V_2（末梢コンパートメントの分布容積）: 2.4 L（35.0%）、K_a（吸収速度定数）: 0.27 d^{-1}（59.3%）、V_{max} : 4.6 mg/day（29.3%）であった。

6.6　母集団薬物動態／薬力学解析（CTD5.3.3.5-3）

健康成人及び乾癬患者を対象とした海外臨床試験（20060279、20090062、20120102 及び 20120104 試験）から得られた血清中本薬濃度データ、PASI スコア及び sPGA 反応率を用いて、母集団薬物動態／薬力学解析が実施された。

薬物動態の推定には、海外臨床試験（20060279、20110106、20110184、20090062、20120102、20120103 及び 20120104 試験）の血清中本薬濃度データを用いた NONMEM（version7.2）による母集団薬物動態解析モデルが利用された。一次吸収及び一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量選択の結果、CL（クリアランス）、V_{max}、Q（コンパートメント間のクリアランス）、V_1（中央コンパートメントの分布容積）及び V_2（末梢コンパートメントの分布容積）に対する共変量として体重が、V_{max} に対する共変量としてベースライン PASI スコアが選択され、最終モデルとされた。薬力学の推定には、間接反応モデル（J Pharmacokinet Biopharm 1996; 24: 611-35）が用いられた。構築したモデルから、IC_{50} 0.58 μg/mL、IC_{90} 1.51 μg/mL と推定され、IC_{50} に対する有意な共変量として体重が選択され、体重が重い被験者では IC_{50} が上昇することが予測された。

6.R　機構における審査の概略

6.R.1　薬物動態／薬力学的な民族差について

申請者は、以下の点から日本人と外国人とで本剤の薬物動態及び薬力学に問題となる差異は認められていない旨を説明している。

- 健康成人を対象とした国内外の第 I 相試験（国内 4827-001 試験、海外 20060279 及び 20120337 試験）及び第Ⅱ相試験（国内 4827-002 試験、海外 20090062 試験）において、本剤を静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータは概ね類似していたこと（6.1.2 及び 6.1.3 参照）。
- 母集団薬物動態解析に基づき、日本人及び外国人各 1,000 例において本剤 70、140、210 mg を 0、1、2 週、以後 2 週間隔で投与したときの定常状態における血清中曝露をシミュレーション[9]したところ、

[9] 4827-002 試験の被験者体重（74.2±17.1 kg）及び 20090062 試験の被験者体重（90.0±21.8 kg）から正規乱数で発生させた日本人及び外国人の体重を基に、用量群ごとに日本人と外国人それぞれシミュレーションされた（サンプルサイズ : 1,000 例）。

図 1 のとおり、日本人の血清中本薬濃度は外国人に比べてやや高い傾向を示したが、外国人の予測値と概ね類似した分布を示したこと。

- 日本人及び外国人における本薬投与時の IL-17 受容体占有率を検討したところ、表 13 のとおりであり、概ね類似していたこと。
- ブリッジング試験（4827-002 試験）及びブリッジング対象試験（20090062 試験）における、平均血清中本薬濃度 C_{ss} と PASI スコア改善率の関係は類似していたこと（図 2）。

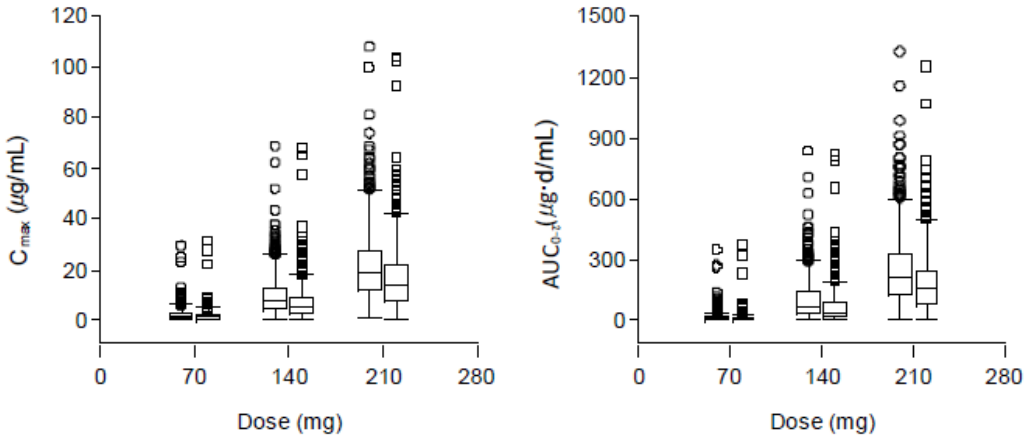


図 1　日本人及び外国人の乾癬患者に本剤を反復皮下投与したときの定常状態における血清中曝露の予測値
（左側：日本人〔平均体重 74.2 kg〕、右側：外国人〔平均体重 90.0 kg〕）

表 13　日本人及び外国人における本剤を皮下投与したときの IL-17 受容体の占有率の推移

			IL-17 受容体占有率（%）						
投与量	試験名	例数	投与前	3 日後	5 日後	8 日後	15 日後	29 日後	64 日後
70 mg	4827-001	6	0.4	86.4	－	75.8	36.6	－	3.6
	20060279	6	5.7	94.6	92.7	88.6	－	−4.4	9.4 a)
140 mg	4827-001	6	0.2	86.8	－	85.2	70.9	9.7	−6.0
	20060279	4	3.4	－	－	97.2	81.7	−0.5	−6.3
210 mg	4827-001	6	0.4	93.1	－	94.7	92.2	14.8	3.1
	20060279	6	−7.6	－	95.5	96.1	－	31.8	−5.6
350 mg	4827-001	7	0.03	94.7	－	96.4	94.1	54.4	4.7
	20060279	8	−2.8	－	－	98.0	95.7	69.7	−9.0
420 mg	4827-001	6	2.2	94.4	－	95.4	95.4	89.7	3.2
	20060279	6	0.6	－	97.8	－	96.3	91.1	10.1

－：データなし
a)　43 日後

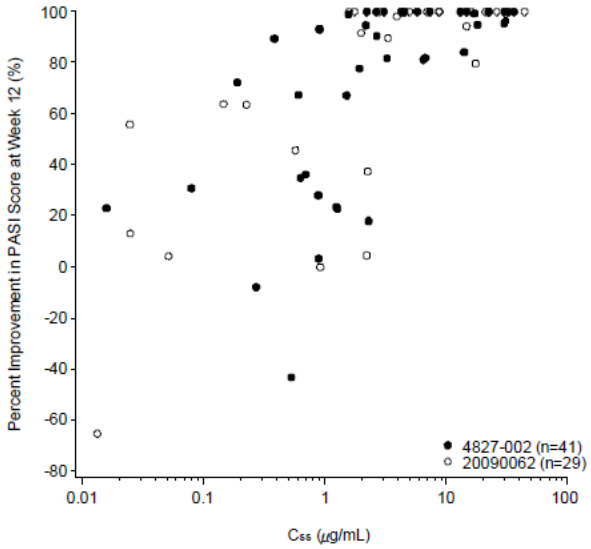


図 2　日本人及び外国人乾癬患者における血清中本薬濃度と PASI スコア改善率の関係（投与後 12 週時）

機構は、申請者の説明を了承し、海外臨床試験成績を利用する上で、薬物動態の観点から特段の問題はないと考える。

6.R.2　本剤の有効性と血清中本薬濃度との関係、用法・用量について

申請者は、血清中本薬濃度と有効性の関係及び本剤 210 mg を用量とする臨床薬理学的な妥当性について、以下のとおり説明している。

第Ⅱ相試験（4827-002 及び 20090062 試験）及び海外第Ⅲ相試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験）における、投与開始後 8～10 週又は 10～12 週時における C_{ss} と PASI スコア改善率の関係を表 14 に示す。C_{ss} 依存的に PASI スコア改善率の上昇傾向が認められ、PASI スコア改善率が 75%以上 90%未満であった被験者の C_{ss} の中央値に基づき、5.0 μg/mL 程度の C_{ss} を維持することで、本剤の有効性が期待できると考えた。

表 14　臨床試験における PASI 達成率毎の部分集団における血清中本薬濃度

	血清中本薬濃度（μg/mL）			
	PASI 50 以上 75 未満	PASI 75 以上 90 未満	PASI 90 以上 100 未満	PASI 100
例数	6	8	12	26
第Ⅱ相試験（4827-002 及び 20090062）	0.21 (0.025 - 1.5)	4.9 (0.39 - 17.5)	3.3 (0.90 - 30.9)	8.8 (1.6 - 44.2)
例数	13	41	79	91
第Ⅲ相試験（20120102、20120103 及び 20120104）	3.2 (0.16 - 8.7)	5.0 (0.32 - 45.9)	7.5 (0.16 - 44.9)	10.7 (1.7 - 64.6)

中央値（範囲）

また、国内第Ⅱ相試験（4827-002 試験）における C_{ss} と体重の関係は表 15 のとおりであり、体重が重いほど C_{ss} が小さくなる傾向が認められたが、本剤 210 mg 群では、すべての体重区分において、C_{ss} の平均値が 5.0 μg/mL を上回ったことから、有効性が得られると考えられる血清中本薬濃度を達成するためには、本剤の投与用量は 210 mg が妥当と考える。

表 15　国内第Ⅱ相試験（4827-002 試験）の各本剤群における体重毎の血清中本薬濃度

	血清中本薬濃度（μg/mL）							
	40 kg 以上 50 kg 未満	50 kg 以上 60 kg 未満	60 kg 以上 70 kg 未満	70 kg 以上 80 kg 未満	80 kg 以上 90 kg 未満	90 kg 以上 100 kg 未満	100 kg 以上 110 kg 未満	120 kg 以上 130 kg 未満
例数	1	2	1	4	1	3	2	1
70 mg	1.5	2.4 ± 1.2	0.39	1.5 ± 0.71	0.53	0.39 ± 0.44	0.36 ± 0.48	0.27
例数	0	2	2	8	2	1	0	0
140 mg	－	6.0 ± 2.0	4.5 ± 3.2	3.6 ± 4.4	3.9 ± 3.7	2.7	－	－
例数	0	1	4	5	1	0	0	0
210 mg	－	17.1	30.5 ± 5.9	19.7 ± 10.4	13.1	－	－	－

平均値又は平均値±標準偏差
110 kg 以上 120 kg 未満の被験者では C_{ss} は算出されなかった。

機構は、臨床薬理学的観点から、血清中本薬濃度と PASI 改善率が関連しており、高体重の患者に対しても十分な有効性を得るためには、本剤 210 mg が用量として適切と考える申請者の説明は受入れ可能であり、本剤の推奨用量は 210 mg が妥当と判断する申請者の考えに特段の問題はないと考える。

6.R.3　抗ブロダルマブ抗体について

申請者は、抗ブロダルマブ抗体の発現が本剤の臨床使用上、特段の問題はない旨を、以下のとおり説明している。

国内 4827-003 試験 2 例、4827-004 試験 1 例、海外臨床試験（20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 試験を併合したデータ）の全被験者の 2.7%（122/4,461 例）で抗ブロダルマブ結合抗体が検出されたが、中和抗体は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験）の被験者を対象に、抗ブロダルマブ結合抗体の薬物動態に対する影響を検討した結果は表 16 のとおりであった。抗ブロダルマブ結合抗体陽性被験者の血清中本薬濃度は、陰性被験者と比較してやや低い傾向が認められたものの、四分位範囲に大きな差異は認められておらず、抗ブロダルマブ結合抗体の発現は本薬の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考える。

表 16　抗ブロダルマブ結合抗体の有無別の血清中本薬濃度

投与量	測定時期	抗体の有無（例数）	血清中本薬濃度（μg/mL）					
			平均値± 標準偏差	最小値	25 パーセンタイル値	中央値	75 パーセンタイル値	最大値
140 mg	24 週時	無（188）	2.5 ± 3.7	BLQ	BLQ	0.46	3.94	21.7
		有（3）	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	48 週時	無（176）	3.3 ± 4.4	BLQ	BLQ	1.6	5.2	22.1
		有（5）	3.5 ± 3.2	BLQ	0.96	3.3	6.0	7.4
210 mg	24 週時	無（344）	9.7 ± 11.4	BLQ	0.86	6.3	15.4	61.1
		有（4）	5.3 ± 6.8	BLQ	0.65	3.0	9.9	15.1
	48 週時	無（316）	10.4 ± 11.3	BLQ	1.4	7.9	15.3	68.4
		有（6）	8.0 ± 6.9	0.052	0.42	9.5	9.9	18.5

BLQ：定量下限（0.05 μg/mL）未満

有効性について、20120103 及び 20120104 試験において、本剤 140 mg 又は 210 mg を維持期まで継続した被験者における、抗ブロダルマブ結合抗体の有無別の sPGA（0 又は 1）達成率は表 17 のとおりであり、有効性に影響を及ぼさなかった。

表 17　投与後 52 週時における抗ブロダルマブ結合抗体の有無別の sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）

抗ブロダルマブ結合抗体（例数）	140 mg Q2W 群	210 mg Q2W 群
有（35）	23.8（5/21）	50.0（7/14）
無（1,314）	44.4（292/657）	62.3（409/657）

%（例数）

安全性について、海外臨床試験併合データの抗ブロダルマブ結合抗体の有無別の有害事象の発現状況は、表 18 のとおりであり、抗ブロダルマブ結合抗体は安全性に影響を及ぼさなかった。

表 18　抗ブロダルマブ結合抗体の有無別の 5%以上認められた有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

	抗ブロダルマブ抗体の有無	
	有（107 例）	無（4,354 例）
全有害事象	93 (86.9)	3,551 (81.6)
鼻咽頭炎	24 (22.4)	724 (16.6)
上気道感染	21 (19.6)	600 (13.8)
関節痛	18 (16.8)	462 (40.6)
四肢痛	14 (13.1)	155 (3.6)
高血圧	9 (8.4)	219 (5.0)
咳嗽	8 (7.5)	184 (4.2)
頭痛	7 (6.5)	349 (8.0)
背部痛	7 (6.5)	236 (5.4)
インフルエンザ	7 (6.5)	156 (3.6)
咽頭炎	6 (5.6)	151 (3.5)
胃腸炎	6 (5.6)	124 (2.8)
筋骨格痛	6 (5.6)	107 (2.5)

例数（%）

機構は、検討例数は限られているものの、現時点で抗ブロダルマブ抗体陽性被験者において、臨床上の問題は特段認められていないと考える。なお、引き続き抗ブロダルマブ抗体の及ぼす影響について情報収集すべきと考える。

6.R.4　投与部位の違いによる影響

申請者は、投与部位の違いが本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のとおり説明している。

海外第Ⅲ相試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験）において、初回投与時の部位別の血清中本薬濃度は表 19 のとおりであり、投与部位別の血清中本薬濃度に大きな差異は認められなかった。

表 19　投与部位別の投与 1 週後における血清中本薬濃度

投与量	投与部位（例数）	血清中本薬濃度（μg/mL）
210 mg	上腕部（774）	7.3 ± 5.3
	腹部（399）	7.9 ± 5.2
	大腿部（78）	11.9 ± 6.6

海外第Ⅲ相試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験）において、投与後 12 週時までの最大 8 回の投与中、同一部位への投与回数が 6 回以上かつ全投与の 80%以上であった被験者における、投与部位別の本剤の有効性は表 20 のとおりであり、投与部位の違いによる本剤の有効性への影響は認められなかった。また、曝露期間で調整した有害事象の発現率は、上腕部、腹部及び大腿部でそれぞれ、298.4 件／100 人･年、370.9 件／100 人･年、349.7 件／100 人･年であり、投与部位の違いが安全性に影響を及ぼす傾向は認め

られなかった[10]。

表 20　本薬の投与部位別の投与後 12 週時の有効性（NRI）

投与量	投与部位（例数）	PASI 75 達成率	PASI 100 達成率	sPGA（0 又は 1）達成率
210 mg	上腕部（531）	84.6 (449/531)	40.7 (216/531)	76.6 (407/531)
	腹部（271）	88.2 (239/271)	38.0 (103/271)	83.0 (225/271)
	大腿部（32）	96.9 (31/32)	40.6 (13/32)	90.6 (29/32)

%（例数）

機構は、上腕部及び腹部への投与と比較して大腿部への投与時には血清中本薬濃度が高い傾向が認められているものの、投与部位毎の有効性及び安全性成績を踏まえると、大腿部へ投与したときに他の投与部位と比較して臨床的に大きな差異は認められておらず、いずれの投与部位に投与しても特段の問題はないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な評価資料として、国内で実施された尋常性及び関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅱ相試験（4827-002 試験）、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした試験（4827-004 試験）、長期投与試験（4827-003 及び 4827-005 試験）、海外で実施された尋常性及び関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅱ相試験（20090062 試験）、長期投与試験（20090403 試験）及び第Ⅲ相試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験）、関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅱ相試験（20101227 試験）の成績等が提出された。

7.1　第Ⅱ相試験

7.1.1　国内第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.1-1：4827-002 試験〔2012 年 11 月～2013 年 7 月〕）（ブリッジング試験）

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性及び関節症性乾癬患者[11]（目標例数 140 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 70、140、210 mg 又はプラセボを 0、1、2、4 週、以後 2 週間隔で 12 週間皮下投与することと設定された。

無作為化された 151 例（70 mg 群 39 例、140 mg 群 37 例、210 mg 群 37 例、プラセボ群 38 例）全例が FAS とされ、FAS のうち治験薬が投与された 151 例（70 mg 群 39 例、140 mg 群 37 例、210 mg 群 37 例、プラセボ群 38 例）が安全性解析対象集団、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤 70 mg 群 5.1%（2/39 例）及びプラセボ群 10.5%（4/38 例）に認められ、中止理由は有害事象（70 mg 群 2.6%〔1/39 例〕、プラセボ群 2.6%〔1/38 例〕）、同意撤回（70 mg 群 2.6%〔1/39 例〕、プラセボ群 2.6%〔1/38 例〕）及び治験責任医師の判断（プラセボ群 5.3%〔2/38 例〕）であった。

有効性について、主要評価項目である投与後 12 週時におけるベースラインからの PASI スコア[12]改善率は表 21 のとおりであり、プラセボ群と 70、140 及び 210 mg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。副次評価項目である PASI 50、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率及び sPGA[13]（0 又は 1）及び sPGA 0 達成率は表 22 のとおりであった。

---

[10] 投与後 52 週時までに、同一部位への投与回数が 22 回以上かつ全投与回数の 80%以上であった被験者について比較を行った。
[11] ①乾癬病変が体表面積の 10%以上、②PASI スコアが 12 以上、を満たす患者。
[12] 身体を頭部、体幹、上肢、下肢の 4 部位に区分し、それぞれについて紅斑、肥厚（局面の隆起、硬結）及び鱗屑（落屑）の症状を 0（なし）～4（極めて高度）の 5 段階で評価し総和した症状スコアに、体表面積に対する病変面積の割合及び各部位の病変面積の占有割合（頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%）を乗じたスコア（最大値 72.0）。
[13] 皮膚病変全体の浸潤／肥厚、紅斑、鱗屑／落屑の各症候のスコア（0～5）に基づいて、包括的に評価したスコア。

表 21　投与後 12 週時の PASI スコア改善率（FAS、BVCF）

	70 mg 群 （39 例）	140 mg 群 （37 例）	210 mg 群 （37 例）	プラセボ群 （38 例）
PASI スコア改善率	37.7 ± 46.8	82.2 ± 28.1	96.8 ± 7.4	9.4 ± 45.4
プラセボ群との群間差 [95% CI] a)	28.3 [12.05, 44.5]	72.8 [56.4, 89.2]	87.3 [70.9, 103.8]	
p 値 b)	p<0.001	p<0.001	p<0.001	

平均値±標準偏差

a)　投与群を説明変数とした分散分析モデル

b)　Williams 検定により多重性を調整（有意水準は片側 2.5%）

表 22　投与後 12 週時の PASI 50、75、90 及び 100 達成率及び sPGA 達成率（FAS、NRI）

	70 mg 群	140 mg 群	210 mg 群	プラセボ群
PASI 50 達成率	35.9 (14/39)	83.8 (31/37)	100.0 (37/37)	18.4 (7/38)
PASI 75 達成率	25.6 (10/39)	78.4 (29/37)	94.6 (35/37)	7.9 (3/38)
PASI 90 達成率	15.4 (6/39)	64.9 (24/37)	91.9 (34/37)	2.6 (1/38)
PASI 100 達成率	2.6 (1/39)	35.1 (13/37)	59.5 (22/37)	0 (0/38)
sPGA（0 又は 1）達成率	25.6 (10/39)	78.4 (29/37)	94.6 (35/37)	5.3 (2/38)
sPGA 0 達成率	2.6 (1/39)	43.2 (16/37)	70.3 (26/37)	0 (0/38)

%（例数）

有害事象は、70 mg 群 53.8%（21/39 例）、140 mg 群 56.8%（21/37 例）、210 mg 群 73.0%（27/37 例）、プラセボ群 44.7%（17/38 例）に認められ、主な事象は表 23 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、70 mg 群 5.1%（2/39 例、乾癬及び心筋梗塞各 1 例）、210 mg 群 2.7%（1/37 例、穿孔性虫垂炎）、プラセボ群 2.6%（1/38 例、頸骨骨折）に認められ、頸骨骨折を除いていずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。これらの重篤な有害事象の転帰は、乾癬を除きいずれも軽快又は回復であった。

中止に至った有害事象は、プラセボ群 2.6%（1/38 例、気管支肺炎）、70 mg 群 2.6%（1/39 例、心筋梗塞）、210 mg 群 2.7%（1/37 例、穿孔性虫垂炎）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（以下、「副作用」）は、70 mg 群 28.2%（11/39 例）、140 mg 群 35.1%（13/37 例）、210 mg 群 40.5%（15/37 例）、プラセボ群 18.4%（7/38 例）に認められた。

表 23　いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	70 mg 群 （39 例）	140 mg 群 （37 例）	210 mg 群 （37 例）	プラセボ群 （38 例）
鼻咽頭炎	5 (12.8)	5 (13.5)	4 (10.8)	3 (7.9)
下痢	2 (5.1)	1 (2.7)	3 (8.1)	0
上気道の炎症	2 (5.1)	2 (5.4)	0	0
血中ビリルビン増加	2 (5.1)	1 (2.7)	0	0
齲歯	1 (2.6)	0	2 (5.4)	0
毛包炎	0	2 (5.4)	2 (5.4)	0
湿疹	0	2 (5.4)	1 (2.7)	0
皮膚乳頭腫	0	2 (5.4)	0	0
日光皮膚炎	0	2 (5.4)	0	0
挫傷	0	1 (2.7)	0	2 (5.3)
乾皮症	0	0	3 (8.1)	0
足部白癬	0	0	2 (5.4)	1 (2.6)
錯感覚	0	0	2 (5.4)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (5.4)	0
季節性アレルギー	0	0	2 (5.4)	0

例数（%）

7.1.2　海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.1-2：20090062 試験〔2009 年 12 月～2010 年 9 月〕）（ブリッジング対象試験）

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性及び関節症性乾癬患者[14]（目標例数 175 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、カナダ等 5 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 70、140、210 mg 又はプラセボを 0、1、2、4 週、以後 2 週間隔で 12 週間皮下投与（Q2W）、若しくは本剤 280 mg を 4 週間隔で 3 回皮下投与（投与開始 1、2、6 及び 10 週時にプラセボを皮下投与）すること（Q4W）と設定された。

薬物濃度測定[15]（有・無）及び BMI（35 kg/m^2 以下・35 kg/m^2 超）を層別因子として、本剤 70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、280 mg Q4W 群又はプラセボ群に無作為化された 198 例（70 mg Q2W 群 39 例、140 mg Q2W 群 39 例、210 mg Q2W 群 40 例、280 mg Q4W 群 42 例、プラセボ群 38 例）全例が FAS とされ、FAS のうち治験薬が投与された 195 例（70 mg Q2W 群 38 例、140 mg Q2W 群 39 例、210 mg Q2W 群 40 例、280 mg Q4W 群 41 例、プラセボ群 37 例）が安全性解析対象集団、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、70 mg Q2W 群 5.1%（2/39 例）、140 mg Q2W 群 2.6%（1/39 例）、210 mg Q2W 群 7.5%（3/40 例）、280 mg Q4W 群 4.8%（2/42 例）、プラセボ群 15.8%（6/38 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（210 mg Q2W 群 2.5%〔1/40 例〕、プラセボ群 7.9%〔3/38 例〕）等であった。

有効性について、主要評価項目である投与後 12 週時の PASI スコア改善率は表 24 のとおりであり、プラセボ群と 70 mg 群、140 mg 群、210 mg 群及び 280 mg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。副次評価項目である PASI 50、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率及び sPGA（0 又は 1）及び sPGA 0 達成率は表 25 のとおりであった。

表 24　投与後 12 週時の PASI スコア改善率（FAS、BVCF）

	70 mg Q2W 群（39 例）	140 mg Q2W 群（39 例）	210 mg Q2W 群（40 例）	280 mg Q4W 群（42 例）	プラセボ群（38 例）
PASI スコア改善率	45.0 ± 41.7	85.9 ± 22.5	86.3 ± 27.6	76.0 ± 32.7	16.0 ± 27.0
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] [b)]	28.9 [15.8, 42.1]	70.5 [57.4, 83.7]	70.9 [57.8, 84.0]	60.5 [47.6, 73.5]	
p 値 [a), b)]	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	

平均値 ± 標準偏差

a)　ベースライン値、BMI（35 以下・35 超）を説明変数とした共分散分析モデル

b)　プラセボ群と 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、280 mg Q4W 群、70 mg Q2W 群との対比較の順に階層が設定された逐次検定法により多重性を調整

表 25　投与後 12 週時の PASI 50、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率及び sPGA 達成率（FAS、NRI）

	70 mg Q2W 群	140 mg Q2W 群	210 mg Q2W 群	280 mg Q4W 群	プラセボ群
PASI 50 達成率	51.3 (20/39)	89.7 (35/39)	90.0 (36/40)	81.0 (34/42)	15.8 (6/38)
PASI 75 達成率	33.3 (13/39)	76.9 (30/39)	82.5 (33/40)	66.7 (28/42)	0 (0/38)
PASI 90 達成率	17.9 (7/39)	71.8 (28/39)	75.0 (30/40)	57.1 (24/42)	0 (0/38)
PASI 100 達成率	10.3 (4/39)	38.5 (15/39)	62.5 (25/40)	28.6 (12/42)	0 (0/38)
sPGA（0 又は 1）達成率	25.6 (10/39)	84.6 (33/39)	80.0 (32/40)	69.0 (29/42)	2.6 (1/38)
sPGA 0 達成率	10.3 (4/39)	41.0 (16/39)	62.5 (25/40)	28.6 (12/42)	0 (0/38)

%（例数）

有害事象は、70 mg Q2W 群 68.4%（26/38 例）、140 mg Q2W 群 69.2%（27/39 例）、210 mg Q2W 群 82.5%（33/40 例）、280 mg Q4W 群 73.2%（30/41 例）、プラセボ群 62.2%（23/37 例）に認められ、主な事象は表 26 のとおりであった。死亡は認められなかった。

[14] ①乾癬病変が体表面積の 10%以上、②PASI スコアが 12 以上、を満たす患者。

[15] 一部の被験者では、血清中本薬濃度測定のための採血が頻回に実施された。

重篤な有害事象は、70 mg Q2W 群 2.6%（1/38 例、腎仙痛）、210 mg Q2W 群 2.5%（1/40 例、好中球減少症）、プラセボ群 2.7%（1/37 例、子宮外妊娠）に認められ、好中球減少症は治験薬との因果関係は否定されなかった。これら重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。

中止に至った有害事象は、210 mg Q2W 群 5.0%（2/40 例、好中球減少症 2 例）、280 mg Q4W 群 2.4%（1/41 例、蕁麻疹）及びプラセボ群 2.7%（1/37 例、副鼻腔炎）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、70 mg Q2W 群 26.3%（10/38 例）、140 mg Q2W 群 30.8%（12/39 例）、210 mg Q2W 群 37.5%（15/40 例）、280 mg Q4W 群 24.4%（10/41 例）、プラセボ群 18.9%（7/37 例）に認められた。

表 26　いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	70 mg Q2W 群（38 例）	140 mg Q2W 群（39 例）	210 mg Q2W 群（40 例）	280 mg Q4W 群（41 例）	プラセボ群（37 例）
鼻咽頭炎	6 (15.8)	1 (2.6)	4 (10.0)	2 (4.9)	3 (8.1)
悪心	4 (10.5)	1 (2.6)	1 (2.5)	0	1 (2.7)
上気道感染	3 (7.9)	3 (7.7)	2 (5.0)	5 (12.2)	2 (5.4)
下痢	3 (7.9)	2 (5.1)	3 (7.5)	0	1 (2.7)
背部痛	3 (7.9)	2 (5.1)	0	1 (2.4)	0
注射部位疼痛	3 (7.9)	1 (2.6)	1 (2.5)	1 (2.4)	0
疲労	2 (5.3)	2 (5.1)	2 (5.0)	0	2 (5.4)
頭痛	2 (5.3)	2 (5.1)	1 (2.5)	0	1 (2.7)
処置による疼痛	2 (5.3)	1 (2.6)	0	0	1 (2.7)
口腔ヘルペス	2 (5.3)	0	0	0	0
咽頭炎	1 (2.6)	3 (7.7)	3 (7.5)	2 (4.9)	1 (2.7)
乾癬性関節症	1 (2.6)	3 (7.7)	0	1 (2.4)	0
関節痛	1 (2.6)	2 (5.1)	0	4 (9.8)	1 (2.7)
注射部位紅斑	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (7.5)	4 (9.8)	1 (2.7)
四肢痛	1 (2.6)	0	3 (7.5)	4 (9.8)	0
乾癬	1 (2.6)	0	1 (2.5)	2 (4.9)	1 (2.7)
胃腸炎	1 (2.6)	0	1 (2.5)	2 (4.9)	2 (5.4)
口腔咽頭痛	0	2 (5.1)	1 (2.5)	2 (4.9)	0
咳嗽	0	2 (5.1)	0	3 (7.3)	0
アレルギー性鼻炎	0	2 (5.1)	0	0	1 (2.7)
便秘	0	2 (5.1)	0	0	0
限局性感染	0	0	2 (5.0)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	2 (5.0)	0	0
膿疱性乾癬	0	0	2 (5.0)	0	0
結膜炎	0	0	2 (5.0)	0	0
好中球減少症	0	0	2 (5.0)	0	0
注射部位硬結	0	0	1 (2.5)	2 (4.9)	0
筋骨格痛	0	0	0	2 (4.9)	0

例数（%）

7.1.3　海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.1-6：20101227 試験〔2011 年 10 月～継続中（2014 年 7 月データカットオフ）

Classification Criteria for Psoriatic Arthritis（CASPAR）分類により関節症性乾癬と診断されて 6 カ月以上経過し、関節圧痛 3 カ所以上及び関節腫脹 3 カ所以上を有する関節症性乾癬患者（目標例数 156 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国及びカナダで実施された。

用法・用量は、本剤 140、280 mg 又はプラセボを 0、1、2、4 週、以後 2 週間隔で 12 週間皮下投与され（評価期）、12 週以降（長期投与期）はすべての被験者に対して、本剤 280 mg[16]を 2 週間隔で皮下投与することと設定された。

体重（100 kg 以下・100 kg 超）及び生物製剤使用歴（有・無）を層別因子として、140 mg Q2W 群、280 mg Q2W 群又はプラセボ群に無作為化された 168 例（140 mg Q2W 群 57 例、280 mg Q2W 群 56 例、プラセボ群 55 例）全例が FAS とされ、FAS のうち治験薬が投与された 167 例（140 mg Q2W 群 56 例、280 mg Q2W 群 56 例、プラセボ群 55 例）が安全性解析対象集団、FAS が有効性解析対象集団とされた。

評価期における中止例は、140 mg Q2W 群 5.3%（3/57 例）、280 mg Q2W 群 7.1%（4/56 例）、プラセボ群 5.5%（3/55 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（140 mg Q2W 群 3.5%〔2/57 例〕、280 mg Q2W 群 3.6%〔2/56 例〕、プラセボ群 3.6%〔2/55 例〕）等であった。評価期の治験薬投与を完了した 157 例（140 mg Q2W 群 53 例、280 mg Q2W 群 52 例、プラセボ群 52 例）のうち 280 mg Q2W 群の 1 例を除く 156 例が長期投与期に移行した。

有効性について、主要評価項目である投与後 12 週時の ACR20%達成率は表 27 のとおりであり、プラセボ群と 140 mg 群及び 280 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められた。また、副次評価項目である ACR50 及び ACR70%達成率は表 27 のとおりであった。

表 27　投与後 12 週時の ACR20、ACR50、ACR70%達成率（FAS、NRI）

	140 mg Q2W 群	280 mg Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] 、p 値 a) b)	
				140 mg Q2W 群	280 mg Q2W 群
ACR20%達成率	36.8 (21/57)	39.3 (22/56)	18.2 (10/55)	18.7 [2.5, 34.8] p=0.0314	21.1 [4.7, 37.5] p=0.0156
ACR50%達成率	14.0 (8/57)	14.3 (8/56)	3.6 (2/55)	10.4 [0.1, 20.7]	10.6 [0.2, 21.1]
ACR70%達成率	5.3 (3/57)	5.4 (3/56)	0 (0/55)	5.3 [-0.5, 11.1]	5.4 [-0.5, 11.3]

%（例数）

a)　体重（100 kg 以下・100 kg 超）及び生物製剤使用歴（有・無）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b)　プラセボ群と 280 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群との対比較の順に階層が設定された逐次検定法により多重性を調整

評価期における有害事象は、140 mg Q2W 群 62.5%（35/56 例）、280 mg Q2W 群 71.4%（40/56 例）、プラセボ群 65.5%（36/55 例）に認められ、主な事象は表 28 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、140 mg Q2W 群 1.8%（1/56 例、腹痛）、280 mg Q2W 群 3.6%（2/56 例、胆嚢炎及び蜂巣炎各 1 例）、プラセボ群 1.8%（1/55 例、蜂巣炎）に認められ、280 mg Q2W 群の蜂巣炎は治験薬との因果関係は否定されなかった。これら重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。

中止に至った有害事象は、140 mg Q2W 群 3.6%（2/56 例、口腔内潰瘍形成及び乾癬性関節症各 1 例）、280 mg Q2W 群 3.6%（2/56 例、下痢／悪心／嘔吐／頭痛／ほてり及び皮膚細菌感染各 1 例）、プラセボ群 3.6%（2/55 例、悪心／十二指腸胃逆流／口唇腫脹／疲労／頭痛／咽頭刺激感／全身性そう痒症及び蜂巣炎各 1 例）に認められ、蜂巣炎及び乾癬性関節症を除いて治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、140 mg Q2W 群 30.4%（17/56 例）、280 mg Q2W 群 28.6%（16/56 例）、プラセボ群 18.2%（10/55 例）に認められた。

[16] 治験実施計画書改訂（2013 年 5 月 16 日）に伴い、本剤 280 mg の 2 週間隔皮下投与から本剤 210 mg の 2 週間隔皮下投与に変更された。

表 28　いずれかの群で 3 例以上の発現が認められた有害事象（評価期、安全性解析対象集団）

事象名	140 mg Q2W 群 （56 例）	280 mg Q2W 群 （56 例）	プラセボ群 （55 例）
上気道感染	5 (8.9)	8 (14.3)	4 (7.3)
疲労	5 (8.9)	3 (5.4)	2 (3.6)
悪心	4 (7.1)	1 (1.8)	2 (3.6)
乾癬性関節症	4 (7.1)	0	3 (5.5)
関節痛	3 (5.4)	1 (1.8)	1 (1.8)
浮動性めまい	3 (5.4)	1 (1.8)	0
頭痛	2 (3.6)	5 (8.9)	4 (7.3)
下痢	2 (3.6)	5 (8.9)	2 (3.6)
注射部位紅斑	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.5)
鼻咽頭炎	0	0	3 (5.5)

例数（%）

長期投与期（投与 108 週まで）における有害事象は、140 mg／280 mg 投与例 92.5%（49/53 例）、280 mg／280 mg 投与例 98.0%（50/51 例）、プラセボ／280 mg 投与例 96.2%（50/52 例）に認められ、主な事象は表 29 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、140 mg／280 mg 投与例 15.1%（8/53 例）、280 mg／280 mg 投与例 19.6%（10/51 例）、プラセボ／280 mg 投与例 9.6%（5/52 例）に認められ、いずれかのコホートで 2 例以上に認められた事象は、冠動脈疾患（140 mg／280 mg 群 2 例）及び胆石症（プラセボ／280 mg 群 2 例）であった。

中止に至った有害事象は、140 mg／280 mg 投与例 15.1%（8/53 例）、280 mg／280 mg 投与例 9.8%（5/51 例）、プラセボ／280 mg 投与例 9.6%（5/52 例）に認められ、いずれかのコホートで 2 例以上に認められた事象は、乾癬性関節症（140 mg／280 mg 投与例 2 例、280 mg／280 mg 投与例 2 例及びプラセボ／280 mg 投与例 1 例）であった。

副作用は、140 mg／280 mg 投与例 50.9%（27/53 例）、280 mg／280 mg 投与例 56.9%（29/51 例）、プラセボ／280 mg 投与例 48.1%（25/52 例）に認められた。

表 29　いずれかのコホートで 3 例以上の発現が認められた有害事象（長期投与期、安全性解析対象集団）

事象名	140 mg／280 mg 投与例（53 例）	280 mg／280 mg 投与例（51 例）	プラセボ／280 mg 投与例（52 例）
上気道感染	11 (20.8)	10 (19.6)	5 (9.6)
関節痛	11 (20.8)	6 (11.8)	4 (7.7)
鼻咽頭炎	10 (18.9)	9 (17.6)	8 (15.4)
下痢	10 (18.9)	9 (17.6)	1 (1.9)
尿路感染	9 (17.0)	8 (15.7)	4 (7.7)
乾癬性関節症	8 (15.1)	11 (21.6)	6 (11.5)
副鼻腔炎	8 (15.1)	7 (13.7)	3 (5.8)
乾癬	7 (13.2)	3 (5.9)	4 (7.7)
気管支炎	6 (11.3)	7 (13.7)	4 (7.7)
悪心	6 (11.3)	5 (9.8)	3 (5.8)
発熱	5 (9.4)	3 (5.9)	1 (1.9)
滑液包炎	5 (9.4)	2 (3.9)	1 (1.9)
嘔吐	5 (9.4)	2 (3.9)	0
口腔咽頭痛	4 (7.5)	7 (13.7)	3 (5.8)
咳嗽	4 (7.5)	6 (11.8)	3 (5.8)
蜂巣炎	4 (7.5)	3 (5.9)	0
口内炎	4 (7.5)	3 (5.9)	0
背部痛	4 (7.5)	2 (3.9)	3 (5.8)
副鼻腔うっ血	4 (7.5)	2 (3.9)	2 (3.8)
口腔カンジダ症	4 (7.5)	2 (3.9)	2 (3.8)
関節炎	4 (7.5)	1 (2.0)	2 (3.8)
不眠症	4 (7.5)	1 (2.0)	1 (1.9)
インフルエンザ	4 (7.5)	0	5 (9.6)
疲労	3 (5.7)	2 (3.9)	2 (3.8)
手根管症候群	3 (5.7)	0	1 (1.9)
血尿	3 (5.7)	0	0
呼吸困難	3 (5.7)	0	0
筋肉痛	3 (5.7)	0	0
うつ病	2 (3.8)	6 (11.8)	1 (1.9)
四肢痛	2 (3.8)	5 (9.8)	3 (5.8)
筋骨格痛	2 (3.8)	5 (9.8)	2 (3.8)
発疹	2 (3.8)	4 (7.8)	2 (3.8)
高血圧	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (5.8)
頭痛	1 (1.9)	4 (7.8)	3 (5.8)
筋痙縮	1 (1.9)	4 (7.8)	3 (5.8)
浮動性めまい	1 (1.9)	4 (7.8)	2 (3.8)
坐骨神経痛	1 (1.9)	4 (7.8)	2 (3.8)
胃腸炎	1 (1.9)	3 (5.9)	5 (9.6)
インフルエンザ様疾患	1 (1.9)	3 (5.9)	2 (3.8)
錯感覚	1 (1.9)	3 (5.9)	1 (1.9)
糖尿病	1 (1.9)	3 (5.9)	1 (1.9)
注射部位疼痛	1 (1.9)	2 (3.9)	4 (7.7)
注射部位紅斑	1 (1.9)	1 (2.0)	4 (7.7)
足部白癬	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (5.8)
胃食道逆流性疾患	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (5.8)
処置による疼痛	1 (1.9)	0	4 (7.7)
季節性アレルギー	1 (1.9)	0	3 (5.8)
貧血	0	4 (7.8)	1 (1.9)
末梢性浮腫	0	3 (5.9)	2 (3.8)
裂傷	0	3 (5.9)	1 (1.9)
不安	0	3 (5.9)	1 (1.9)
口腔内潰瘍形成	0	3 (5.9)	0
痔核	0	1 (2.0)	3 (5.8)

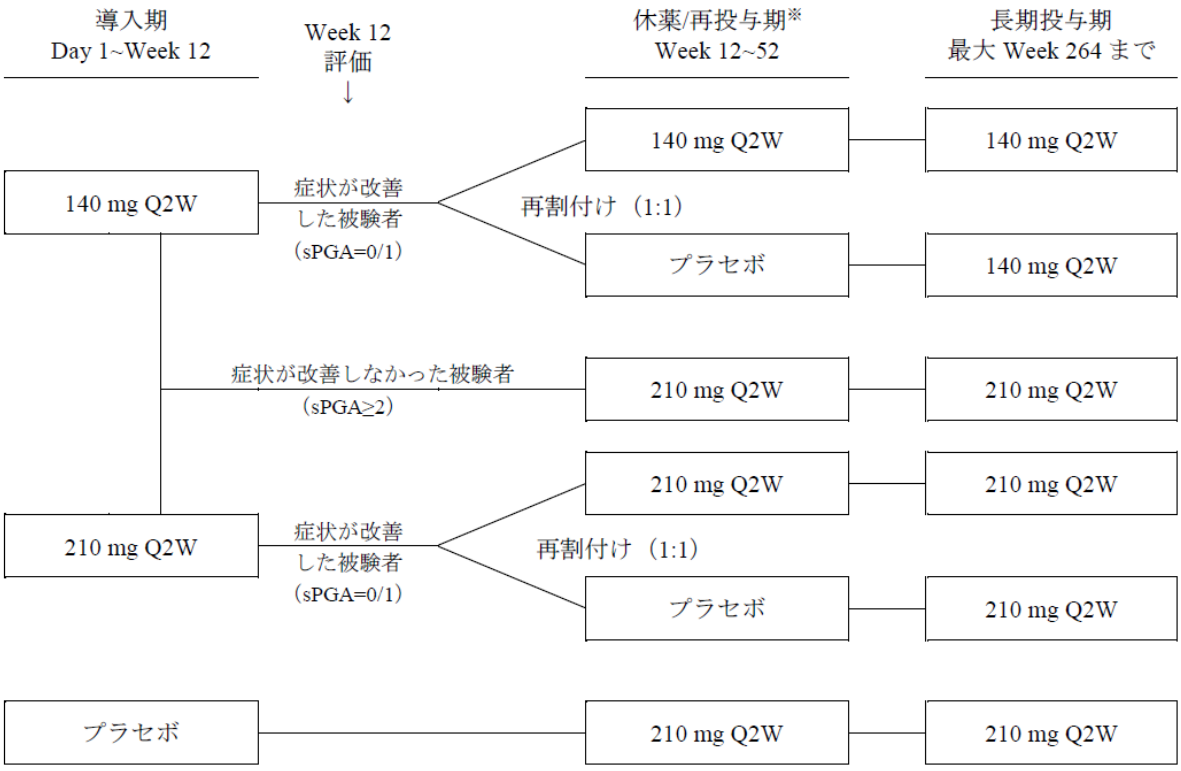
例数（%）

7.2　第Ⅲ相試験

7.2.1　海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-3：20120102 試験〔2012 年 8 月～継続中（2014 年 3 月データカットオフ）〕）

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性及び関節症性乾癬患者[17]（目標例数 600 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、カナダ等 6 カ国で実施された。

本試験は 3 期（導入期：投与後 12 週まで、休薬／再投与期：投与後 12 週以降 52 週まで、長期投与期：投与後 52 週以降最大 264 週間）から構成され、用法・用量は、本剤 140、210 mg 又はプラセボを図 3 のとおり皮下投与することと設定された。



※Week 16~52 で症状が悪化した時点（sPGA≥3）で、導入期の KHK4827 投与量を週に 1 回連続 3 回投与し、それ以降は 2 週に 1 回投与する。

図 3　20120102 試験の割付け及び投与スケジュール
Q2W＝0、1、2、4 週、以後 2 週間隔で皮下投与
再投与したにもかかわらず、効果が不十分であった場合は、レスキュー投与として本剤 210 mg Q2W 投与が可能。

体重（100 kg 以下・100 kg 超）、生物製剤使用歴（有・無）及び地域を層別因子として、140 mg 群、210 mg 群又はプラセボ群に無作為化された 661 例（140 mg 群 219 例、210 mg 群 222 例、プラセボ群 220 例）全例が FAS とされ、FAS のうち治験薬が投与された 661 例（140 mg 群 219 例、210 mg 群 222 例、プラセボ群 220 例）が安全性解析対象集団、FAS が有効性解析対象集団とされた。

導入期における中止例は、140 mg 群 5.0%（11/219 例）、210 mg 群 4.5%（10/222 例）、プラセボ群 5.5%（12/220 例）であり、主な中止理由は有害事象（140 mg 群 1.4%〔3/219 例〕、210 mg 群 0.9%〔2/222 例〕、プラセボ群 1.4%〔3/220 例〕）等であった。導入期を完了した 633 例のうち 628 例（140 mg 群 208 例、210 mg 群 212 例、プラセボ群 208 例）が休薬／再投与期に移行した。140 mg 群 208 例のうち sPGA 0 又は 1 を達成した 116 例が 140 mg／140 mg 群（57 例）及び 140 mg／プラセボ群（59 例）に無作為化され、sPGA が 2 以上であった被験者（92 例）には本剤 210 mg が 2 週間隔で皮下投与された。210 mg 群 212 例のうち

[17] ①乾癬病変が体表面積の 10%以上、②PASI スコアが 12 以上、④sPGA スコアが 3 以上、を満たす患者。

sPGA が 0 又は 1 を達成した 167 例が 210 mg／210 mg 群（83 例）及び 210 mg／プラセボ群（84 例）に無作為化され、sPGA が 2 以上であった被験者（45 例）には本剤 210 mg が 2 週間隔で皮下投与された。また、プラセボ群の 208 例には本剤 210 mg が 2 週間隔で皮下投与された。

有効性について、主要評価項目である投与後 12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は表 30 のとおりであり、プラセボ群と 140 mg 群及び 210 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 140 mg 及び 210 mg の優越性が検証された。また、副次的評価項目である PASI 100 達成率及び sPGA 0 達成率は表 31 のとおりであった。

表 30　投与後 12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率（FAS、NRI）

	140 mg 群	210 mg 群	プラセボ群	群間差［95%信頼区間］、p 値 a), b)	
				140 mg 群	210 mg 群
PASI 75 達成率	60.3 (132/219)	83.3 (185/222)	2.7 (6/220)	57.5 [49.4, 64.7] p<0.001	80.6 [74.7, 85.7] p<0.001
sPGA（0 又は 1）達成率	53.9 (118/219)	75.7 (168/222)	1.4 (3/220)	52.5 [44.1, 60.0] p<0.001	74.3 [67.7, 80.2] p<0.001

%（例数）

a) 体重（100 kg 以下・100 kg 超）、生物製剤使用歴（有・無）、地域及びベースライン値（PASI 75 達成率：PASI スコアの中央値以下・中央値超、sPGA（0 又は 1）達成率：sPGA スコア：3・4・5）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) 主要評価項目である投与後 12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率における、210 mg 群とプラセボ群、140 mg 群とプラセボ群との対比較、副次評価項目である、投与後 12 週時の PASI 100 達成率、sPGA（0）達成率、投与後 52 週時の sPGA（0 又は 1）達成率における 210 mg 群とプラセボ群との対比較、投与後 12 週時の PASI 100 達成率、sPGA（0）達成率、投与後 52 週時の sPGA（0 又は 1）達成率における 140 mg 群とプラセボ群との対比較の順に階層が設定され、逐次検定法により多重性が調整された。ただし、主要評価項目である投与後 12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率においては、両方の対比較とも統計学的に有意な場合にのみ、次の対比較へ移行することと計画された。

表 31　投与後 12 週時の PASI 100 達成率、sPGA 0 達成率（FAS、NRI）

	140 mg 群	210 mg 群	プラセボ群
PASI 100 達成率	23.3 (51/219)	41.9 (93/222)	0.5 (1/220)
sPGA 0 達成率	23.3 (51/219)	41.9 (93/222)	0.5 (1/220)

%（例数）

導入期（投与後 12 週まで）における有害事象は、140 mg 群 57.5%（126/219 例）、210 mg 群 59.0%（131/222 例）、プラセボ群 50.9%（112/220 例）に認められ、主な事象は表 32 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、140 mg 群 2.7%（6/219 例、蜂巣炎、憩室炎、急性膵炎、小腸捻転、椎間板突出及び発熱各 1 例）、210 mg 群 1.8%（4/222 例、蜂巣炎、背部痛、急性胆嚢炎及び糖尿病各 1 例）、プラセボ群 1.4%（3/220 例、乾癬 2 例、慢性閉塞性肺疾患 1 例）に認められ、このうち発熱、210 mg 群の蜂巣炎のみ治験薬との因果関係は否定されなかった。これらの重篤な有害事象の転帰は、140 mg 群の蜂巣炎及びプラセボ群の乾癬 2 例を除き、いずれも回復であった。

中止に至った有害事象[18]は、140 mg 群 1.8%（4/219 例、乾癬性関節症、不整脈、急性膵炎及び好酸球数増加各 1 例）、210 mg 群 0.9%（2/222 例、乾癬及び指炎各 1 例）、プラセボ群 1.4%（3/220 例、乾癬 2 例、疼痛 1 例）に認められ、140 mg 群の 3 例（乾癬性関節症、不整脈及び好酸球数増加各 1 例）、210 mg 群の 2 例（乾癬及び指炎各 1 例）、プラセボ群の 1 例（疼痛）は治験薬との関連は否定されなかった。

副作用は、140 mg 群 20.1%（44/219 例）、210 mg 群 18.0%（40/222 例）、プラセボ群 10.9%（24/220 例）に認められた。

[18] 他の臨床試験では治験中止に至った有害事象が集計されたが、20120102 試験では治験薬投与中止に至った有害事象のみ集計された。

表 32　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（導入期、安全性解析対象集団）

事象名	140 mg 群 （219 例）	210 mg 群 （222 例）	プラセボ群 （220 例）
鼻咽頭炎	20 (9.1)	21 (9.5)	22 (10.0)
上気道感染	18 (8.2)	18 (8.1)	14 (6.4)
頭痛	12 (5.5)	11 (5.0)	7 (3.2)
関節痛	10 (4.6)	6 (2.7)	6 (2.7)
高血圧	8 (3.7)	2 (0.9)	4 (1.8)

例数（%）

導入期及び休薬／再投与期における有害事象は、140 mg 群[19]75.4%（46/61 例）、210 mg 群[20]74.9%（259/346 例）、140 mg／210 mg 群[21]83.8%（83/99 例）、本剤／プラセボ群[22]70.6%（101/143 例）に認められ、主な事象は表 33 のとおりであった。死亡は 210 mg 群 3 例（突然死、企図的過量投与、食道静脈瘤出血各 1 例）及び本剤／プラセボ群 1 例（脳血管発作）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、140 mg 群 6.6%（4/61 例）、210 mg 群 6.1%（21/346 例）、140 mg／210 mg 群 10.1%（10/99 例）、本剤／プラセボ群 4.2%（6/143 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は、急性心筋梗塞（210 mg 群 2 例）であった。

中止に至った有害事象 [18]は、140 mg 群 6.6%（4/61 例）、210 mg 群 2.6%（9/346 例）、140 mg／210 mg 群 1.0%（1/99 例）、本剤／プラセボ群 0.7%（1/143 例）に認められた。

副作用は、140 mg 群 31.1%（19/61 例）、210 mg 群 27.2%（94/346 例）、140 mg／210 mg 群 29.3%（29/99 例）、本剤／プラセボ群 28.0%（40/143 例）に認められた。

[19] 導入期及び休薬／再投与期に本剤 140 mg が投与された被験者。
[20] 導入期及び休薬／再投与期に本剤 210 mg が投与された被験者、及び導入期にプラセボ、休薬／再投与期に本剤 210 mg が投与された被験者。
[21] 導入期に本剤 140 mg、休薬／再投与期に本剤 210 mg が投与された被験者。
[22] 導入期に本剤 140 又は 210 mg、休薬／再投与期にプラセボが投与された被験者。

表 33　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（導入期及び休薬／再投与期、安全性解析対象集団）

事象名	140 mg 群 （61 例）	210 mg 群 （346 例）	140 mg／210 mg 群 （99 例）	本剤／プラセボ群 （143 例）
上気道感染	11 (18.0)	47 (13.6)	15 (15.2)	13 (9.1)
鼻咽頭炎	9 (14.8)	45 (13.0)	14 (14.1)	28 (19.6)
頭痛	6 (9.8)	21 (6.1)	7 (7.1)	10 (7.0)
高血圧	5 (8.2)	12 (3.5)	7 (7.1)	1 (0.7)
咳嗽	5 (8.2)	11 (3.2)	2 (2.0)	3 (2.1)
関節痛	4 (6.6)	25 (7.2)	14 (14.1)	7 (4.9)
悪心	4 (6.6)	12 (3.5)	1 (1.0)	2 (1.4)
嘔吐	3 (4.9)	3 (0.9)	2 (2.0)	2 (1.4)
血中ブドウ糖増加	3 (4.9)	3 (0.9)	1 (1.0)	0
血中尿酸増加	3 (4.9)	2 (0.6)	2 (2.0)	1 (0.7)
発熱	3 (4.9)	2 (0.6)	2 (2.0)	1 (0.7)
背部痛	2 (3.3)	19 (5.5)	3 (3.0)	5 (3.5)
そう痒症	2 (3.3)	12 (3.5)	3 (3.0)	4 (2.8)
口腔咽頭痛	2 (3.3)	7 (2.0)	4 (4.0)	2 (1.4)
四肢痛	2 (3.3)	6 (1.7)	2 (2.0)	2 (1.4)
歯感染	2 (3.3)	4 (1.2)	4 (4.0)	2 (1.4)
結膜炎	2 (3.3)	4 (1.2)	2 (2.0)	5 (3.5)
脂漏性皮膚炎	2 (3.3)	2 (0.6)	1 (1.0)	2 (1.4)
鼻出血	2 (3.3)	2 (0.6)	1 (1.0)	0
椎間板突出	2 (3.3)	2 (0.6)	0	1 (0.7)
貧血	2 (3.3)	0	0	0
良性前立腺肥大症	2 (3.3)	0	0	0
C-反応性蛋白増加	2 (3.3)	0	0	0
感染性小腸結腸炎	2 (3.3)	0	0	0
穿刺部位反応	2 (3.3)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (1.6)	15 (4.3)	2 (2.0)	7 (4.9)
下痢	1 (1.6)	13 (3.8)	4 (4.0)	7 (4.9)
気管支炎	1 (1.6)	12 (3.5)	4 (4.0)	7 (4.9)
歯痛	1 (1.6)	11 (3.2)	2 (2.0)	1 (0.7)
乾癬性関節症	1 (1.6)	7 (2.0)	3 (3.0)	1 (0.7)
肉離れ	1 (1.6)	7 (2.0)	3 (3.0)	1 (0.7)
転倒	1 (1.6)	1 (0.3)	3 (3.0)	2 (1.4)
咽頭炎	0	11 (3.2)	2 (2.0)	7 (4.9)
尿路感染	0	9 (2.6)	4 (4.0)	3 (2.1)
鼻炎	0	7 (2.0)	1 (1.0)	5 (3.5)
筋骨格痛	0	6 (1.7)	3 (3.0)	1 (0.7)
ウイルス性上気道炎	0	5 (1.4)	5 (5.1)	2 (1.4)
毛包炎	0	5 (1.4)	4 (4.0)	1 (0.7)
足部白癬	0	5 (1.4)	3 (3.0)	1 (0.7)
胃腸炎	0	5 (1.4)	2 (2.0)	5 (3.5)
関節炎	0	5 (1.4)	1 (1.0)	5 (3.5)
乾癬	0	4 (1.2)	3 (3.0)	2 (1.4)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.3)	3 (3.0)	1 (0.7)

例数（%）

7.2.2　海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-4：20120103 試験〔2012 年 8 月～継続中（2014 年 9 月データカットオフ）〕）

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性及び関節症性乾癬患者[23]（目標例数 1,800 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、ポーランド等 11 カ国実施された。

本試験は 3 期（導入期：投与後 12 週時まで、維持期：投与後 12 週以降 52 週時まで、長期投与期：投与後 52 週以降最大 264 週間）から構成され、用法・用量は、本剤 140、210 mg、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）[24]、若しくはプラセボを図 4 のとおり皮下投与することと設定された。

[23] ①乾癬病変が体表面積の 10%以上、②PASI スコアが 12 以上、④sPGA スコアが 3 以上、を満たす患者。
[24] ベースライン時の体重が 100 kg 以下の場合はウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45 mg、100 kg 超の場合はウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 90 mg を、投与開始から 0、4、12 週時、以後 12 週間隔で投与。

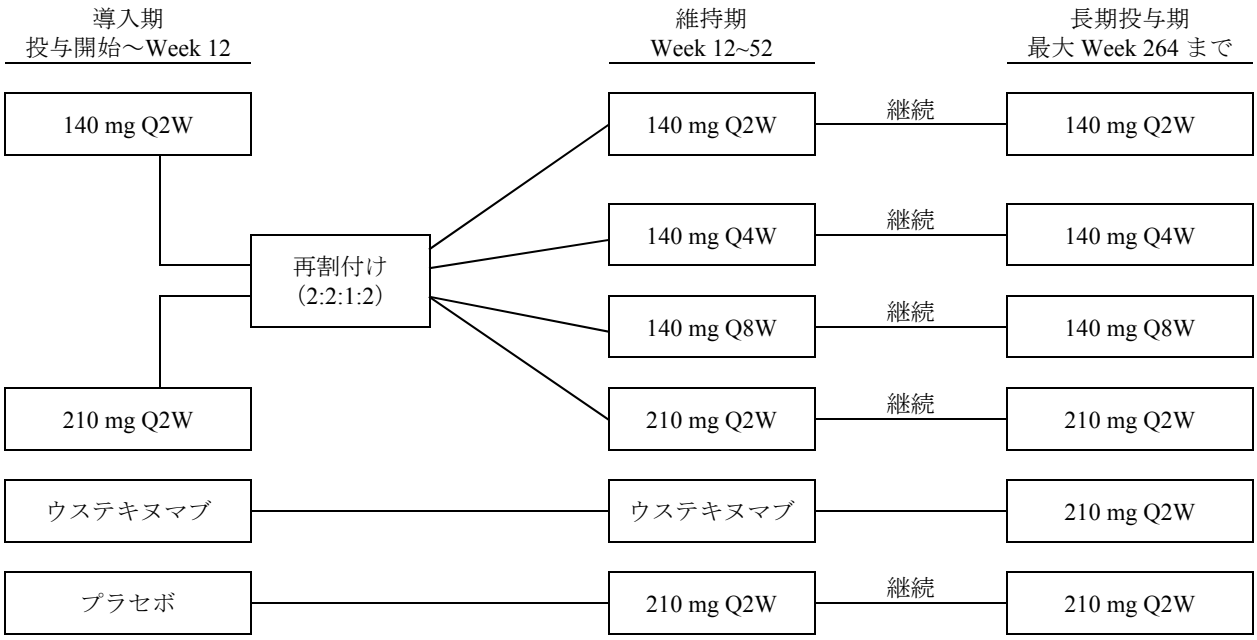


図 4　20120103 試験の割付け及び投与スケジュール
Q2W：0、1、2、4 週、以後 2 週間隔で皮下投与、Q4W：4 週間隔で皮下投与、Q8W：8 週間隔で皮下投与
12 週時に来院しなかった被験者は、その後の治験薬の投与が中止された。
16 週時に、効果不十分であった場合（sPGA 3 以上又は sPGA 2 以上が 4 週間以上継続した場合）、投与群にかかわらず本剤 210 mg Q2W でのレスキュー投与が許容された。16～52 週までで効果不十分であった場合、本剤群では本剤 210 mg Q2W のレスキュー投与が許容され、ウステキヌマブ群ではウステキヌマブ（遺伝子組換え）の投与が継続された。

導入期において、ベースライン時の体重（100 kg 以下・100 kg 超）、生物製剤使用歴（有・無）及び地域を層別因子として、140 mg 群、210 mg 群、ウステキヌマブ群又はプラセボ群に 2：2：1：1 に無作為化された 1,831 例（140 mg 群 610 例、210 mg 群 612 例、ウステキヌマブ群 300 例、プラセボ群 309 例）が FAS とされ、FAS のうち、治験薬が投与された 1,828 例（140 mg 群 607 例、210 mg 群 612 例、ウステキヌマブ群 300 例、プラセボ群 309 例）が安全性解析対象集団、FAS が有効性解析集団とされた。

導入期における中止例は、140 mg 群 3.6%（22/610 例）、210 mg 群 2.5%（15/612 例）、ウステキヌマブ群 3.0%（9/300 例）、プラセボ群 2.9%（9/309 例）であり、主な中止理由は同意撤回（140 mg 群 1.8%〔11/610 例〕、210 mg 群 0.3%〔2/612 例〕、ウステキヌマブ群 1.0%〔3/300 例〕、プラセボ群 1.6%〔5/309 例〕）等であった。1,776 例（140 mg 群 588 例、210 mg 群 597 例、ウステキヌマブ群 291 例、プラセボ群 300 例）が導入期を完了し、導入期に 140 mg 又は 210 mg 群であった 1,185 例が 140 mg Q2W 群 337 例、140 mg Q4W 群 335 例、140 mg Q8W 群 168 例及び 210 mg Q2W 群 334 例に無作為化された。

有効性について、主要評価項目である、①投与後 12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率に関するプラセボ群と 140 mg 群及び 210 mg 群との各対比較、②投与後 12 週時の PASI 100 達成率に関するウステキヌマブ群と 210 mg 群及び Weight-Based 集団[25]との各対比較の結果は、表 34 のとおりであった。プラセボ群と本剤 140 mg 群及び 210 mg 群との各対比較、並びにウステキヌマブ群と本剤 210 mg 群及び Weight-Based 集団との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 140 mg 及び 210 mg の優越性、並びにウステキヌマブに対する本剤 210 mg 及び Weight-Based の優越性が検証された。

[25] 本剤 140 mg 群の体重 100 kg 以下の被験者及び本剤 210 mg 群の体重 100 kg 超の被験者からなる集団。

表 34　投与後 12 週時の PASI 75、PASI 100 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率（FAS、NRI）

	140 mg 群	210 mg 群	Weight-Based 集団	ウステキヌマブ群	プラセボ群
PASI 75 達成率	66.6 (406/610)	86.3 (528/612)	77.0 (470/610)	70.0 (210/300)	8.1 (25/309)
プラセボとの群間差［95% CI］、p 値 a), b)	58.5 [52.6, 64.0] p<0.001	78.2 [73.3, 82.6] p<0.001			
sPGA（0 又は 1）達成率	58.0 (354/610)	78.6 (481/612)	68.9 (420/610)	61.0 (183/300)	3.9 (12/309)
プラセボとの群間差［95% CI］、p 値 a), b)	54.1 [48.1, 59.9] p<0.001	74.7 [69.5, 79.3] p<0.001			
PASI 100 達成率	25.7 (157/610)	44.4 (272/612)	33.6 (205/610)	21.7 (65/300)	0.6 (2/309)
ウステキヌマブとの群間差［95% CI］、p 値 a), b)		22.8 [16.0, 29.5] p<0.001	11.9 [5.0, 18.8] p<0.001		

%（例数）

a)　体重（100 kg 以下・100 kg 超）、生物製剤使用歴（有・無）、地域及びベースライン値（PASI 75 達成率及び PASI 100 達成率：PASI スコアの中央値以下・中央値超、sPGA（0 又は 1）達成率：sPGA スコア 3・4・5）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b)　主要評価項目である投与後 12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率に関する 210 mg 群とプラセボ群、140 mg 群とプラセボ群との対比較、副次評価項目である投与後 12 週時の PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率に関する 210 mg 群とプラセボ群との対比較、投与後 12 週時の PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率に関する 140 mg 群とプラセボ群との対比較等の順に階層が設定された（有意水準は両側 1%）。
主要評価項目である投与後 12 週時の PASI 100 達成率について、210 mg 群とウステキヌマブ群、Weight-Based 集団とウステキヌマブ群との対比較、副次評価項目である、投与後 12 週時の PASI 100 達成率における、140 mg 群とウステキヌマブ群との対比較、投与後 12 週時の PASI 75 達成率における、210 mg 群とウステキヌマブ群、Weight-Based 集団とウステキヌマブ群との対比較の順に階層が設定され、逐次検定法により多重性が調整された（有意水準は両側 4%）。
ただし、主要評価項目である投与後 12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率に関して、いずれの対比較とも統計学的に有意な場合にのみ次の対比較へ移行することが計画され、プラセボ群との対比較のファミリー又はウステキヌマブ群との対比較のファミリーの間で、各ファミリー内の対比較がすべて統計学的に有意となった場合には α の再利用を行うことが計画された（Stat Med 2009; 28: 739-61）。

導入期（投与後 12 週まで）における有害事象は、140 mg 群 60.1%（365/607 例）、210 mg 群 57.8%（354/612 例）、ウステキヌマブ群 59.0%（177/300 例）、プラセボ群 53.4%（165/309 例）に認められ、主な事象は表 35 のとおりであった。死亡は 210 mg 群の 1 例（脳梗塞）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤 140 mg 群 2.1%（13/607 例）、210 mg 群 1.0%（6/612 例）、ウステキヌマブ群 1.3%（4/300 例）、プラセボ群 2.6%（8/309 例）に認められ、このうち 140 mg 群 2 例（蜂巣炎、不安定狭心症各 1 例）、210 mg 群 1 例（蜂巣炎）、プラセボ群 1 例（大腸菌性尿路感染）は治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれかの群で 2 例以上認められた事象はなく、転帰は 140 mg 群の 2 例（膵癌／膵腫瘤、狭心症各 1 例）、210 mg 群の 1 例（くも膜下出血）、ウステキヌマブ群の 1 例（前立腺癌）、及びプラセボ群の 3 例（血中ブドウ糖増加／コントロール不良の糖尿病、股関節部骨折、靭帯断裂各 1 例）を除き、いずれも回復であった。

中止に至った有害事象は、140 mg 群 1.2%（7/607 例、好中球数減少、狭心症、好酸球性胃腸炎、膵癌、湿疹、蕁麻疹及び好中球減少症各 1 例）、210 mg 群 1.0%（6/612 例、肝酵素上昇、虫垂炎、食道カンジダ症、ブドウ球菌皮膚感染、上部消化管出血、脳梗塞及びくも膜下出血各 1 例）、ウステキヌマブ群 1.3%（4/300 例、急性冠動脈症候群、無力症、疲労及び前立腺癌各 1 例）、プラセボ群 0.3%（1/309 例、肝機能検査異常）に認められた。140 mg 群の 4 例（湿疹、好中球数減少、好中球減少症、好酸球性胃腸炎）、210 mg 群の 1 例（ブドウ球菌皮膚感染）及びウステキヌマブ群の 2 例（無力症、疲労）では治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、140 mg 群 20.4%（124/607 例）、210 mg 群 23.2%（142/612 例）、ウステキヌマブ群 16.0%（48/300 例）、プラセボ群 13.3%（41/309 例）に認められた。

表 35　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（導入期、安全性解析対象集団）

事象名	140 mg 群 （607 例）	210 mg 群 （612 例）	ウステキヌマブ群 （300 例）	プラセボ群 （309 例）
鼻咽頭炎	45 (7.4)	45 (7.4)	18 (6.0)	14 (4.5)
頭痛	35 (5.8)	31 (5.1)	12 (4.0)	9 (2.9)
関節痛	33 (5.4)	28 (4.6)	9 (3.0)	12 (3.9)
上気道感染	30 (4.9)	33 (5.4)	20 (6.7)	23 (7.4)
そう痒症	19 (3.1)	14 (2.3)	6 (2.0)	7 (2.3)
疲労	11 (1.8)	16 (2.6)	12 (4.0)	2 (0.6)

例数（%）

導入期及び維持期における有害事象は、140 mg Q2W 群[26]76.0%（79/104 例）、210 mg Q2W 群[27]78.0%（379/486 例）、140 mg Q2W／210 mg Q2W 群[28]82.7%（350/423 例）、140mg Q4W／Q8W[29]86.7%（436/503 例）、ウステキヌマブ／210 mg Q2W 群[30]68.6%（35/51 例）、ウステキヌマブ群[31]84.0%（252/300 例）に認められ、主な事象は表 36 のとおりであった。維持期に死亡は 4 例（210 mg Q2W 群 1 例〔死亡〕、140 mg Q2W／210 mg Q2W 群 1 例〔稽留流産〕、ウステキヌマブ群 2 例〔死亡、膵癌各 1 例〕）に認められ、膵癌の 1 例のみ治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、140 mg Q2W 群 6.7%（7/104 例）、210 mg Q2W 群 5.8%（28/486 例）、140 mg Q2W／210 mg Q2W 群 6.4%（27/423 例）、140mg Q4W／Q8W 群 5.0%（25/503 例）、ウステキヌマブ／210 mg Q2W 群 2.0%（1/51 例）、ウステキヌマブ群 7.0%（21/300 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は、蜂巣炎（140 mg Q2W／210 mg Q2W 群 3 例、140mg Q4W／Q8W 群 1 例）、不安定狭心症（210 mg Q2W 群 2 例、140 mg Q2W 群、140 mg Q2W／210 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群各 1 例）、胆石症（210 mg Q2W 群 2 例、140 mg Q2W／210 mg Q2W 群 1 例）、失神（140 mg Q4W／Q8W 群 2 例）であった。

中止に至った有害事象は、140 mg Q2W 群 4.8%（5/104 例）、210 mg Q2W 群 3.1%（15/486 例）、140 mg Q2W／210 mg Q2W 群 1.7%（7/423 例）、140mg Q4W／Q8W 群 3.0%（15/503 例）、ウステキヌマブ／210 mg Q2W 群 5.9%（3/51 例）、ウステキヌマブ群 3.3%（10/300 例）に認められた。

副作用は、140 mg Q2W 群 33.7%（35/104 例）、210 mg Q2W 群 32.7%（159/486 例）、140 mg Q2W／210 mg Q2W 群 33.3%（141/423 例）、140mg Q4W／Q8W 群 38.4%（193/503 例）、ウステキヌマブ／210 mg Q2W 群 25.5%（13/51 例）、ウステキヌマブ群 30.7%（92/300 例）に認められた。

[26] 導入期及び維持期に本剤 140 mg Q2W が投与された被験者。
[27] 導入期及び維持期に本剤 210 mg Q2W が投与された被験者、及び導入期にプラセボ、維持期に本剤 210 mg Q2W が投与された被験者。
[28] 導入期に本剤 140 mg Q2W、維持期に本剤 210 mg Q2W が投与された被験者、及び導入期に本剤 210 mg Q2W、維持期に本剤 140 mg Q2W が投与された被験者。
[29] 維持期に本剤 140 mg Q4W 又は本剤 140 mg Q8W が投与された被験者。
[30] 導入期にウステキヌマブ（遺伝子組換え）が投与され、維持期に本剤 210 mg Q2W が投与された被験者。
[31] 導入期及び維持期にウステキヌマブ（遺伝子組換え）が投与された被験者。

表 36　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（導入期及び維持期、安全性解析対象集団）

事象名	140 mg Q2W 群（104 例）	210 mg Q2W 群（486 例）	140 mg Q2W／210 mg Q2W 群（423 例）	140mg Q4W／Q8W 群（503 例）	ウステキヌマブ／210 mg Q2W 群（51 例）	ウステキヌマブ群（300 例）
鼻咽頭炎	17 (16.3)	65 (13.4)	83 (19.6)	88 (17.5)	7 (13.7)	40 (13.3)
関節痛	11 (10.6)	32 (6.6)	51 (12.1)	53 (10.5)	5 (9.8)	22 (7.3)
頭痛	10 (9.6)	31 (6.4)	30 (7.1)	57 (11.3)	1 (2.0)	23 (7.7)
そう痒症	9 (8.7)	18 (3.7)	24 (5.7)	34 (6.8)	3 (5.9)	12 (4.0)
背部痛	7 (6.7)	21 (4.3)	15 (3.5)	32 (6.4)	0	13 (4.3)
四肢痛	7 (6.7)	17 (3.5)	10 (2.4)	19 (3.8)	5 (9.8)	3 (1.0)
上気道感染	5 (4.8)	66 (13.6)	65 (15.4)	75 (14.9)	6 (11.8)	46 (15.3)
高血圧	5 (4.8)	17 (3.5)	22 (5.2)	34 (6.8)	0	17 (5.7)
口腔咽頭痛	4 (3.8)	14 (2.9)	17 (4.0)	23 (4.6)	1 (2.0)	7 (2.3)
下痢	4 (3.8)	10 (2.1)	20 (4.7)	26 (5.2)	1 (2.0)	14 (4.7)
痛風	4 (3.8)	9 (1.9)	8 (1.9)	6 (1.2)	0	4 (1.3)
皮膚乾燥	4 (3.8)	4 (0.8)	3 (0.7)	8 (1.6)	0	2 (0.7)
気管支炎	3 (2.9)	18 (3.7)	11 (2.6)	17 (3.4)	1 (2.0)	9 (3.0)
筋肉痛	3 (2.9)	16 (3.3)	9 (2.1)	22 (4.4)	0	7 (2.3)
尿路感染	3 (2.9)	12 (2.5)	16 (3.8)	19 (3.8)	0	8 (2.7)
筋骨格痛	3 (2.9)	11 (2.3)	10 (2.4)	17 (3.4)	2 (3.9)	4 (1.3)
発熱	3 (2.9)	9 (1.9)	8 (1.9)	15 (3.0)	3 (5.9)	6 (2.0)
咳嗽	2 (1.9)	22 (4.5)	19 (4.5)	20 (4.0)	0	9 (3.0)
疲労	2 (1.9)	19 (3.9)	8 (1.9)	14 (2.8)	2 (3.9)	19 (6.3)
インフルエンザ	2 (1.9)	14 (2.9)	11 (2.6)	17 (3.4)	0	10 (3.3)
悪心	2 (1.9)	12 (2.5)	13 (3.1)	11 (2.2)	1 (2.0)	12 (4.0)
歯痛	2 (1.9)	9 (1.9)	14 (3.3)	14 (2.8)	0	11 (3.7)
関節炎	2 (1.9)	8 (1.6)	11 (2.6)	7 (1.4)	2 (3.9)	2 (0.7)
乾癬性関節症	2 (1.9)	8 (1.6)	9 (2.1)	23 (4.6)	0	1 (0.3)
嘔吐	2 (1.9)	6 (1.2)	11 (2.6)	9 (1.8)	0	11 (3.7)
裂傷	2 (1.9)	3 (0.6)	6 (1.4)	4 (0.8)	2 (3.9)	5 (1.7)
副鼻腔炎	1 (1.0)	17 (3.5)	18 (4.3)	16 (3.2)	2 (3.9)	14 (4.7)
ウイルス性上気道感染	1 (1.0)	11 (2.3)	11 (2.6)	11 (2.2)	1 (2.0)	9 (3.0)
肉離れ	1 (1.0)	8 (1.6)	11 (2.6)	16 (3.2)	0	5 (1.7)
乾癬	0	11 (2.3)	8 (1.9)	16 (3.2)	1 (2.0)	2 (0.7)
不眠症	0	9 (1.9)	6 (1.4)	3 (0.6)	2 (3.9)	8 (2.7)
麦粒腫	0	4 (0.8)	6 (1.4)	4 (0.8)	2 (3.9)	1 (0.3)
注射部位反応	0	2 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (3.9)	4 (1.3)

例数（%）

7.2.3　海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-5：20120104 試験〔2012 年 9 月～継続中（2014 年 8 月データカットオフ）〕）

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性及び関節症性乾癬患者[32]（目標例数 1,800 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、20120103 試験と同一試験計画の無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、ポーランド等 11 カ国で実施された（試験計画については、7.2.2 参照）。

ベースライン時の体重（100 kg 以下・100 kg 超）、生物製剤使用歴（有・無）及び地域を層別因子として、140 mg 群、210 mg 群、ウステキヌマブ群又はプラセボ群に 2：2：1：1 に無作為化された 1,881 例（140 mg 群 629 例、210 mg 群 624 例、ウステキヌマブ群 313 例、プラセボ群 315 例）全例が FAS とされ、治験薬が投与された 1,874 例（140 mg 群 626 例、210 mg 群 622 例、ウステキヌマブ群 313 例、プラセボ群 313 例）が安全性解析対象集団、FAS が有効性解析対象集団とされた。

導入期における中止例は、140 mg 群 3.7%（23/629 例）、210 mg 群 3.2%（20/624 例）、ウステキヌマブ群 3.8%（12/313 例）、プラセボ群 4.1%（13/315 例）であり、主な中止理由は同意撤回（140 mg 群 1.1%〔7/629 例〕、210 mg 群 0.8%〔5/624 例〕、ウステキヌマブ群 1.0%〔3/313 例〕、プラセボ群 2.2%〔7/315 例〕）等であった。1,816 例（140 mg 群 604 例、210 mg 群 608 例、ウステキヌマブ群 303 例、プラセボ群 301 例）が

[32] ①乾癬病変が体表面積の 10%以上、②PASI スコアが 12 以上、③sPGA スコアが 3 以上、を満たす患者。

導入期を完了し、導入期に 140 mg 又は 210 mg 群であった 1,200 例が 140 mg Q2W 群 343 例、140 mg Q4W 群 341 例、140 mg Q8W 群 174 例及び 210 mg Q2W 群 342 例に無作為化された。

有効性について、主要評価項目である、①投与後 12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率に関するプラセボ群と 140 mg 群及び 210 mg 群との各対比較、②投与後 12 週時の PASI 100 達成率に関するウステキヌマブ群と 210 mg 群及び Weight-Based 集団との各対比較の結果は、表 37 のとおりであった。プラセボ群と本剤 140 mg 群及び 210 mg 群との各対比較、並びにウステキヌマブ群と本剤 210 mg 群及び Weight-Based 集団との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 140 mg 及び 210 mg の優越性、並びにウステキヌマブに対する本剤 210 mg 及び Weight-Based の優越性が検証された。

表 37　投与後 12 週時の PASI 75、PASI 100 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率（FAS、NRI）

	140 mg 群	210 mg 群	Weight-Based 集団	ウステキヌマブ群	プラセボ群
PASI 75 達成率	69.2 (435/629)	85.1 (531/624)	77.1 (484/628)	69.3 (217/313)	6.0 (19/315)
プラセボとの群間差［95% CI］、p 値 a), b)	63.1 [57.5, 68.3] p<0.001	79.1 [74.4, 83.4] p<0.001			
sPGA（0 又は 1）達成率	59.9 (377/629)	79.6 (497/624)	68.5 (430/628)	57.2 (179/313)	4.1 (13/315)
プラセボとの群間差［95% CI］、p 値 a), b)	55.8 [49.9, 61.4] p<0.001	75.5 [70.4, 80.0] p<0.001			
PASI 100 達成率	27.0 (170/629)	36.7 (229/624)	30.4 (191/628)	18.5 (58/313)	0.3 (1/315)
ウステキヌマブとの群間差［95% CI］、p 値 a), b)		18.2 [11.4, 24.8] p<0.001	11.9 [5.1, 18.6] p<0.001		

%（例数）

a)　体重（100 kg 以下・100 kg 超）、生物製剤使用歴（有・無）、地域及びベースライン値（PASI 75 達成率及び PASI 100 達成率：PASI スコアの中央値以下・中央値超、sPGA（0 又は 1）達成率：sPGA スコア 3・4・5）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b)　主要評価項目である投与後 12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率における、210 mg 群とプラセボ群、140 mg 群とプラセボ群との対比較、副次評価項目である、投与後 12 週時の PASI 100 達成率、sPGA（0）達成率における 210 mg 群とプラセボ群との対比較、投与後 12 週時の PASI 100 達成率、sPGA（0）達成率における 140 mg 群とプラセボ群との対比較等の順に階層が設定された（有意水準は両側 1%）。
主要評価項目である、投与後 12 週時の PASI 100 達成率における、210 mg 群とウステキヌマブ群、Weight-Based 集団とウステキヌマブ群との対比較、副次評価項目である、投与後 12 週時の PASI 100 達成率における、140 mg 群とウステキヌマブ群との対比較、投与後 12 週時の PASI 75 達成率における、210 mg 群とウステキヌマブ群、Weight-Based 集団とウステキヌマブ群との対比較の順に階層が設定され、逐次検定法により多重性が調整された（有意水準は両側 4%）。
ただし、主要評価項目である投与後 12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率においては、両方の対比較とも統計学的に有意な場合にのみ次の対比較へ移行することが計画され、プラセボ群との対比較のファミリー又はウステキヌマブ群との対比較のファミリーの間で、各ファミリー内の対比較がすべて統計学的に有意となった場合には α の再利用を行うことが計画された（Stat Med 2009; 28: 739-61）。

導入期における有害事象は、140 mg 群 52.6%（329/626 例）、210 mg 群 56.8%（353/622 例）、ウステキヌマブ群 53.7%（168/313 例）、プラセボ群 48.6%（152/313 例）に認められ、主な事象は表 38 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、140 mg 群 1.6%（10/626 例）、210 mg 群 1.4%（9/622 例）、ウステキヌマブ群 0.6%（2/313 例）、プラセボ群 1.0%（3/313 例）に認められ、このうち 140 mg 群 2 例（虫垂炎、丘疹性皮疹各 1 例）、210 mg 群 1 例（クリプトコッカス性髄膜炎）は治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれかの群で 2 例以上認められた事象はなく、転帰は 210 mg 群の 1 例（膀胱癌）を除き、いずれも回復であった。

中止に至った有害事象は、140 mg 群 0.8%（5/626 例、関節痛 2 例、白血球減少症／好中球減少症、乾癬及び心筋梗塞各 1 例）、210 mg 群 1.1%（7/622 例、糸球体腎炎、急性腎不全、関節痛、クリプトコッカス性髄膜炎、潰瘍性大腸炎、胃炎、乾癬性紅皮症、インフルエンザ様疾患、節足動物咬傷及び膀胱癌各 1 例）、ウステキヌマブ群 0.6%（2/313 例、肝機能検査異常及び好中球数異常各 1 例）、プラセボ群 1.0%（3/313 例、腎不全、白血球減少症及び限局性感染各 1 例）に認められた。140 mg 群の 3 例（関節痛、乾癬、白血球減

少症／好中球減少症各 1 例）、210 mg 群の 2 例（潰瘍性大腸炎及びクリプトコッカス性髄膜炎各 1 例）及びプラセボ群の 1 例（白血球減少症）では治験薬との関連は否定されなかった。

副作用は、140 mg 群 15.5%（97/626 例）、210 mg 群 19.9%（124/622 例）、ウステキヌマブ群 15.3%（48/313 例）、プラセボ群 12.5%（39/313 例）に認められた。

表 38　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（導入期、安全性解析対象集団）

事象名	140 mg 群（626 例）	210 mg 群（622 例）	ウステキヌマブ群（313 例）	プラセボ群（313 例）
鼻咽頭炎	36 (5.8)	31 (5.0)	16 (5.1)	22 (7.0)
頭痛	32 (5.1)	21 (3.4)	11 (3.5)	14 (4.5)
関節痛	25 (4.0)	36 (5.8)	6 (1.9)	10 (3.2)
疲労	20 (3.2)	20 (3.2)	4 (1.3)	6 (1.9)
上気道感染	19 (3.0)	33 (5.3)	16 (5.1)	17 (5.4)
そう痒症	17 (2.7)	9 (1.4)	6 (1.9)	15 (4.8)

例数（%）

導入期及び維持期における有害事象は、140 mg Q2W 群 [26]71.7%（81/113 例）、210 mg Q2W 群 [27]79.1%（387/489 例）、140 mg Q2W／210 mg Q2W 群 [28]80.6%（345/428 例）、140mg Q4W／Q8W 群 [29]81.6%（420/515 例）、ウステキヌマブ／210 mg Q2W 群 [30]69.1%（47/68 例）、ウステキヌマブ群 [31]80.2%（251/313 例）に認められ、主な事象は表 39 のとおりであった。維持期に死亡は 2 例（140 mg Q2W／210 mg Q2W 群 2 例〔心停止、偶発的死亡各 1 例〕認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、140 mg Q2W 群 4.4%（5/113 例）、210 mg Q2W 群 4.7%（23/489 例）、140 mg Q2W／210 mg Q2W 群 5.8%（25/428 例）、140 mg Q4W／Q8W 群 5.8%（30/515 例）、ウステキヌマブ／210 mg Q2W 群 4.4%（3/68 例）、ウステキヌマブ群 2.9%（9/313 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は、心筋梗塞（140 mg Q2W／210 mg Q2W 群 3 例、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q4W／Q8W 群各 1 例）、胆石症（140 mg Q4W／Q8W 群 2 例、210 mg Q2W 群 1 例）、腎結石症（140 mg Q2W／210 mg Q2W 群 2 例、140 mg Q4W／Q8W 群 1 例）、蜂巣炎（210 mg Q2W 群 2 例、ウステキヌマブ群 1 例）、転倒（140 mg Q2W／210 mg Q2W 群 2 例）、血小板減少症（140 mg Q4W／Q8W 群 2 例）であった。

中止に至った有害事象は、140 mg Q2W 群 3.5%（4/113 例）、210 mg Q2W 群 2.5%（12/489 例）、140 mg Q2W／210 mg Q2W 群 2.1%（9/428 例）、140 mg Q4W／Q8W 群 1.6%（8/515 例）、ウステキヌマブ群 1.3%（4/313 例）に認められた。

副作用は、140 mg Q2W 群 27.4%（31/113 例）、210 mg Q2W 群 28.6%（140/489 例）、140 mg Q2W／210 mg Q2W 群 30.6%（131/428 例）、140 mg Q4W／Q8W 群 33.4%（172/515 例）、ウステキヌマブ／210 mg Q2W 群 29.4%（20/68 例）、ウステキヌマブ群 24.6%（77/313 例）に認められた。

表 39　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（導入期及び維持期、安全性解析対象集団）

事象名	140 mg Q2W 群（113 例）	210 mg Q2W 群（489 例）	140 mg Q2W／210 mg Q2W 群（428 例）	140mg Q4W／Q8W 群（515 例）	ウステキヌマブ／210 mg Q2W 群（68 例）	ウステキヌマブ群（313 例）
鼻咽頭炎	15 (13.3)	63 (12.9)	70 (16.4)	54 (10.5)	6 (8.8)	48 (15.3)
関節痛	12 (10.6)	49 (10.0)	54 (12.6)	50 (9.7)	5 (7.4)	19 (6.1)
口腔咽頭痛	10 (8.8)	20 (4.1)	18 (4.2)	24 (4.7)	0	13 (4.2)
上気道感染	7 (6.2)	51 (10.4)	42 (9.8)	68 (13.2)	6 (8.8)	47 (15.0)
頭痛	7 (6.2)	34 (7.0)	28 (6.5)	36 (7.0)	4 (5.9)	18 (5.8)
悪心	7 (6.2)	12 (2.5)	14 (3.3)	10 (1.9)	1 (1.5)	6 (1.9)
背部痛	6 (5.3)	24 (4.9)	20 (4.7)	11 (2.1)	1 (1.5)	16 (5.1)
筋肉痛	6 (5.3)	9 (1.8)	11 (2.6)	9 (1.7)	2 (2.9)	6 (1.9)
四肢痛	5 (4.4)	10 (2.0)	13 (3.0)	21 (4.1)	2 (2.9)	8 (2.6)
そう痒症	5 (4.4)	8 (1.6)	21 (4.9)	27 (5.2)	1 (1.5)	9 (2.9)
紅斑	5 (4.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	3 (0.6)	0	0
疲労	4 (3.5)	22 (4.5)	19 (4.4)	25 (4.9)	1 (1.5)	8 (2.6)
尿路感染	4 (3.5)	22 (4.5)	14 (3.3)	13 (2.5)	2 (2.9)	15 (4.8)
下痢	4 (3.5)	17 (3.5)	14 (3.3)	19 (3.7)	2 (2.9)	6 (1.9)
気管支炎	4 (3.5)	11 (2.2)	11 (2.6)	17 (3.3)	1 (1.5)	11 (3.5)
乾癬	4 (3.5)	6 (1.2)	9 (2.1)	20 (3.9)	0	2 (0.6)
咽頭炎	3 (2.7)	22 (4.5)	6 (1.4)	13 (2.5)	0	7 (2.2)
咳嗽	3 (2.7)	16 (3.3)	18 (4.2)	26 (5.0)	0	14 (4.5)
口腔ヘルペス	3 (2.7)	10 (2.0)	14 (3.3)	7 (1.4)	0	3 (1.0)
インフルエンザ	2 (1.8)	14 (2.9)	17 (4.0)	10 (1.9)	3 (4.4)	13 (4.2)
筋骨格痛	2 (1.8)	10 (2.0)	12 (2.8)	7 (1.4)	3 (4.4)	2 (0.6)
インフルエンザ様疾患	2 (1.8)	3 (0.6)	10 (2.3)	16 (3.1)	0	2 (0.6)
高血圧	1 (0.9)	21 (4.3)	25 (5.8)	22 (4.3)	3 (4.4)	16 (5.1)
副鼻腔炎	1 (0.9)	8 (1.6)	14 (3.3)	20 (3.9)	3 (4.4)	5 (1.6)
乾癬性関節症	1 (0.9)	7 (1.4)	14 (3.3)	13 (2.5)	1 (1.5)	4 (1.3)
胃腸炎	1 (0.9)	5 (1.0)	7 (1.6)	18 (3.5)	1 (1.5)	6 (1.9)
体重増加	1 (0.9)	6 (1.2)	6 (1.4)	3 (0.6)	3 (4.4)	4 (1.3)

例数（%）

7.2.4　国内長期投与試験（CTD5.3.5.2-1：4827-003 試験〔2013 年 2 月～2014 年 7 月〕）

4827-002 試験の投与期（12 週間）を完了した尋常性及び関節症性乾癬患者（目標例数 140 例）を対象に、長期投与時の安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 140 mg 又は 210 mg を 2 週間隔で 52 週間、皮下投与することと設定[33]された。

総投与症例 145 例[34]（140 mg 群 73 例、210 mg 群 72 例）全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。中止例は、140 mg 群の 12.3%（9/73 例）、210 mg 群の 4.2%（3/72 例）で認められ、主な中止理由は同意撤回（140 mg 群 2.7%〔2/73 例〕、210 mg 群 1.4%〔1/72 例〕）等であった。

有害事象は、140 mg 群 86.3%（63/73 例）、210 mg 群 91.7%（66/72 例）に認められ、主な事象は表 40 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、140 mg 群 5.5%（4/73 例、節足動物刺傷アレルギー、蜂巣炎、変形性関節症及び静脈瘤各 1 例）、210 mg 群 5.6%（4/72 例、心筋虚血、蜂巣炎、感染及び接触性皮膚炎各 1 例）に認められた。このうち 140 mg 群の 1 例（蜂巣炎）及び 210 mg 群の 2 例（蜂巣炎、感染各 1 例）では治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰はいずれも軽快又は回復であった。

中止又は休薬に至った有害事象は、140 mg 群 8.2%（6/73 例、耳下腺炎、咽頭炎、心房細動、ブドウ球菌性膿痂疹、上気道の炎症及び血中ビリルビン増加各 1 例）、210 mg 群 16.7%（12/72 例、上気道の炎症 3 例、発熱 2 例、咽頭炎、蜂巣炎、胃腸炎、口腔カンジダ症、感染性腸炎、血中ビリルビン増加、好酸球数

[33] 4827-002 試験で本剤 140 mg 群又は 210 mg 群であった被験者に対しては同用量が投与され、本剤 70 mg 群又はプラセボ群であった被験者は、本剤 140 mg 群又は 210 mg 群に無作為に割り付けられた。再割付けされた被検者には投与開始後 1 週時にも本剤が投与された。
[34] プラセボ群 34 例、70 mg 群 37 例、140 mg 群 37 例及び 210 mg 群 37 例のうち、プラセボ群及び本剤 70 mg 群であった 71 例が 140 mg 群（36 例）又は 210 mg 群（35 例）に無作為化された。

増加、胸部コンピュータ断層撮影異常、肝酵素上昇、細胞マーカー増加及び薬疹各 1 例）に認められた。このうち 140 mg 群の 4 例（咽頭炎、耳下腺炎、ブドウ球菌性膿痂疹及び血中ビリルビン増加各 1 例）及び 210 mg 群の 6 例（上気道の炎症 2 例、口腔カンジダ症、細胞マーカー増加、肝酵素上昇、蜂巣炎、好酸球数増加及び胃腸炎各 1 例）では治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、140 mg 群 57.5%（42/73 例）、210 mg 群 55.6%（40/72 例）に認められた。

表 40　いずれかの群で 3 例以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	140 mg 投与例 （73 例）	210 mg 投与例 （72 例）
鼻咽頭炎	23 (31.5)	28 (38.9)
関節痛	9 (12.3)	3 (4.2)
上気道の炎症	7 (9.6)	8 (11.1)
接触性皮膚炎	6 (8.2)	8 (11.1)
毛包炎	5 (6.8)	7 (9.7)
背部痛	5 (6.8)	5 (6.9)
湿疹	4 (5.5)	5 (6.9)
齲歯	4 (5.5)	4 (5.6)
頭痛	4 (5.5)	3 (4.2)
足部白癬	3 (4.1)	8 (11.1)
咽頭炎	3 (4.1)	6 (8.3)
皮膚乳頭腫	3 (4.1)	5 (6.9)
肝機能異常	3 (4.1)	2 (2.8)
インフルエンザ	3 (4.1)	2 (2.8)
節足動物刺傷	3 (4.1)	2 (2.8)
筋骨格痛	3 (4.1)	2 (2.8)
皮脂欠乏性湿疹	3 (4.1)	2 (2.8)
2 型糖尿病	3 (4.1)	1 (1.4)
汗疹	3 (4.1)	1 (1.4)
そう痒症	3 (4.1)	1 (1.4)
胃炎	3 (4.1)	0
季節性アレルギー	2 (2.7)	5 (6.9)
蜂巣炎	2 (2.7)	4 (5.6)
発熱	2 (2.7)	3 (4.2)
皮脂欠乏症	2 (2.7)	3 (4.2)
乾皮症	1 (1.4)	7 (9.7)
血中トリグリセリド増加	1 (1.4)	6 (8.3)
歯周炎	1 (1.4)	5 (6.9)
皮膚乾燥	1 (1.4)	4 (5.6)
口腔カンジダ症	0	6 (8.3)
脂漏性皮膚炎	0	4 (5.6)
異汗性湿疹	0	3 (4.2)

例数（%）

7.2.5　国内臨床試験（CTD5.3.5.2-4：4827-004 試験〔2013 年 1 月～2014 年 5 月〕）

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者（目標例数各 4 例以上）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法･用量は、本剤 140 mg を 0、1、2、4 週、以後 2 週間隔で 52 週後まで皮下投与することと設定され、投与後 4 週以降において効果不十分と判断された場合[35]には、本剤 210 mg を 2 週間隔で皮下投与することと設定された。

総投与症例 30 例（膿疱性乾癬患者 12 例、乾癬性紅皮症患者 18 例）全例が FAS 及び安全性解析対象集団[36]とされ、、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は膿疱性乾癬患者 17%（2/12 例）、乾癬性紅皮

[35] 膿疱性乾癬患者は、4 週以降に「膿疱の程度スコア」が中等度以上の場合には 210 mg への増量が可能とされた。乾癬性紅皮症患者は、4 週以降に PASI 改善率が 50%未満の場合には 210 mg への増量が可能とされた。増量後に 140 mg への減量は禁止された。
[36] FAS は治験薬の投与を受け、かつ有効性データが得られた集団、安全性解析対象集団は治験薬の投与を受けた集団と定義。

症患者 11%（2/18 例）に認められた。

有効性の主要評価項目である各評価時点の全般改善度[37]（一部抜粋）は表 41 のとおりであり、最終評価時点で「改善」以上の全般改善度が得られた被験者は、膿疱性乾癬患者 91.7%（11/12 例）、乾癬性紅皮症患者 100%（18/18 例）であった。8 例（膿疱性乾癬患者 3 例、乾癬性紅皮症患者 5 例）の被験者においては、本剤 140 mg で十分な効果が得られず[38]、210 mg への増量が行われ、増量したすべての被験者で PASI スコアの改善等の症状の改善が認められた。

表 41　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における全般改善度の推移（FAS）

評価時期	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	24 週	36 週	52 週	最終時 a)
膿疱性乾癬									
例数	12	11	12	12	12	11	11	10	12
全般改善度（例〔%〕）									
寛解	0	0	3 (25.0)	3 (25.0)	6 (50.0)	3 (27.3)	7 (63.6)	6 (60.0)	7 (58.3)
改善	9 (75.0)	8 (72.7)	6 (50.0)	7 (58.3)	5 (41.7)	7 (63.6)	3 (27.3)	4 (40.0)	4 (33.3)
不変	3 (25.0)	2 (18.2)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (9.1)	0	0
悪化	0	1 (9.1)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (9.1)	0	0	1 (8.3)
乾癬性紅皮症									
例数	18	18	18	18	18	16	15	16	18
全般改善度（例〔%〕）									
寛解	0	0	2 (11.1)	3 (16.7)	4 (22.2)	7 (43.8)	8 (53.3)	11 (68.8)	12 (66.7)
改善	17 (94.4)	18 (100.0)	16 (88.9)	15 (83.3)	14 (77.8)	9 (56.3)	7 (46.7)	5 (31.3)	6 (33.3)
不変	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
悪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a) 投与後 52 週時又は中止時

有害事象は、93.3%（28/30 例、膿疱性乾癬患者 91.7%〔11/12 例〕、乾癬性紅皮症患者 94.4%〔17/18 例〕）に認められ、主な事象は表 42 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、16.7%（5/30 例、膿疱性乾癬患者 3 例〔肝細胞癌、腰椎骨折及び膿疱性乾癬各 1 例〕、乾癬性紅皮症患者 2 例〔異所性妊娠及び前立腺癌各 1 例〕）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は肝細胞癌及び前立腺癌の 2 例を除き、回復又は軽快であった。

中止又は休薬に至った非重篤な有害事象は、20.0%（6/30 例、膿疱性乾癬患者 3 例〔好中球数減少、脱毛症及び全頭脱毛症各 1 例〕、乾癬性紅皮症患者 3 例〔心室性期外収縮、鼻咽頭炎／頭痛／肝機能検査異常及び白血球数減少／食道カンジダ症／口腔咽頭痛各 1 例〕）に認められ、心室性期外収縮、好中球数減少及び頭痛の 3 事象以外は治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、53.3%（16/30 例、膿疱性乾癬患者 66.7%〔8/12 例〕、乾癬性紅皮症患者 44.4%〔8/18 例〕）に認められた。

[37] PASI スコア、乾癬所見の推移、乾癬性の関節炎を併発する場合には関節症状、爪症状や頭皮症状を併発する場合にはそれらの症状、膿疱性乾癬の場合には膿疱の程度スコアも含めて治験責任医師又は治験分担医師が 1：寛解、2：改善、3：不変、4：悪化の 4 段階で総合評価。

[38] 膿疱性乾癬：投与後 4 週以降に「膿疱の程度スコア」が中等度以上、乾癬性紅皮症：投与後 4 週以降に PASI 改善率が 50%未満。

表 42　全体集団で 2 例以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	膿疱性乾癬 （12 例）	乾癬性紅皮症 （18 例）	合計 （30 例）
鼻咽頭炎	4 (33.3)	6 (33.3)	10 (33.3)
下痢	2 (16.7)	1 (5.6)	3 (10.0)
毛包炎	2 (16.7)	1 (5.6)	3 (10.0)
皮膚乳頭腫	2 (16.7)	1 (5.6)	3 (10.0)
皮膚乾燥	2 (16.7)	1 (5.6)	3 (10.0)
関節周囲炎	1 (8.3)	2 (11.1)	3 (10.0)
関節痛	1 (8.3)	1 (5.6)	2 (6.7)
頸部痛	1 (8.3)	1 (5.6)	2 (6.7)
変形性脊椎症	1 (8.3)	1 (5.6)	2 (6.7)
接触性皮膚炎	1 (8.3)	1 (5.6)	2 (6.7)
蕁麻疹	1 (8.3)	1 (5.6)	2 (6.7)
皮脂欠乏症	1 (8.3)	1 (5.6)	2 (6.7)
齲歯	0	2 (11.1)	2 (6.7)
歯牙破折	0	2 (11.1)	2 (6.7)

例数（%）

7.2.6　国内長期投与試験（CTD5.3.5.2-5：4827-005 試験〔2014 年 1 月～継続中〕2015 年 1 月カットオフ）

4827-003 及び 4827-004 試験を完了した乾癬患者を対象に、長期投与時の安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 140 mg を 4 週間隔で皮下投与することとされ、4827-004 試験において本剤 210 mg が投与されていた被験者では本剤 210 mg を 2 週間隔で皮下投与可能と設定された。また、投与開始後 2 週～28 週時において、一定の基準[39]を満たした患者は、本剤 140 mg の 2 週間隔投与又は本剤 210 mg の 2 週間隔投与可能と設定された。全ての患者において、投与開始後 28 週時以降は、治験責任医師の判断により、本剤 140 mg の 2 週間隔、4 週間隔、8 週間隔投与又は本剤 210 mg の 2 週間隔投与の変更[40]が可能と設定された。

総投与症例 155 例（140 mg 群 148 例、210 mg 群 7 例）全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は、140 mg 群の 1.4%（2/148 例）で認められた。

有害事象は 80.0%（124/155 例）に認められ、主な事象は表 43 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、3.9%（6/155 例、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、網膜剥離、蜂巣炎、自殺企図、良性前立腺肥大症及び乾癬各 1 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰はいずれも回復であった。

中止又は休薬に至った有害事象は、1.9%（3/155 例、蜂巣炎、細菌性肺炎及び気分変調性障害各 1 例）に認められ、このうち蜂巣炎及び細菌性肺炎は治験薬との因果関係は否定されなかった。副作用は、31.6%（49/155 例）に認められた。

[39] 4827-003 試験から移行した被験者は sPGA スコアが「3（中等度）」以上となった場合又は「2（軽度）」が 4 週間以上継続した場合。4827-004 試験から移行した被験者は全般改善度が 4827-004 試験の 52 週時と比較して「4（悪化）」となった場合。

[40] 減量又は投与間隔を延長する場合は、①210 mg の 2 週間隔、②140 mg の 2 週間隔、③140 mg の 4 週間隔、④140 mg の 8 週間隔の順に変更することとされた。

表 43　3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 （181 例）
鼻咽頭炎	26 (16.8)
齲歯	10 (6.5)
足部白癬	8 (5.2)
節足動物刺傷	7 (4.5)
背部痛	7 (4.5)
下痢	5 (3.2)
歯周炎	5 (3.2)

例数（%）

7.2.7　海外長期投与試験（CTD5.3.5.2-2：20090403 試験〔2010 年 4 月～継続中（2014 年 6 月データカットオフ、投与 168 週までのデータ〕）

20090062 試験を完了した乾癬患者（目標例数 155 例）を対象に、長期投与時の安全性を検討するため、非盲検非対照試験が米国、カナダ等の 5 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 210 mg を 0、1、2、4 週、以後 2 週間隔で最大 360 週間皮下投与することと設定された。20090062 試験において本剤が投与された被験者は、6 週間以上の休薬期間が設定された。治験実施計画書改訂（2011 年 1 月）により、体重 100 kg 以下の被験者に対して、本剤 140 mg を投与すること[41]と変更され、65.2%（118/181 例）の被験者の本剤投与量が減量された。治験実施計画書改訂（2012 年 4 月）により、本剤 140 mg で効果不十分[42]の被験者に対して、本剤 210 mg に増量すること[43]とされ、16.6%（30/181 例）の被験者の本剤投与量が増量された。

総投与症例 181 例全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は、25.4%（46/181 例）であり、主な中止理由は有害事象 7.7%（14/181 例）、同意撤回 7.2%（13/181 例）等であった。

有害事象は、96.7%（175/181 例）に認められ、主な事象は表 44 のとおりであった。死亡は 1 例（大動脈瘤破裂）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、12.7%（23/181 例）に認められ、2 例以上認められた事象は心筋梗塞（1.7%〔3/181 例〕）であった。中止に至った有害事象は、10.5%（19/181 例）に認められ、2 例以上認められた事象は乾癬（2.8%〔5/181 例〕）、乾癬性関節症（1.1%〔2/181 例〕）であった。副作用は、29.3%（53/181 例）に認められた。

[41] 20090062 試験の部分集団解析の結果から、100 kg 以下の被験者に対しては本剤 140 mg 投与により十分な PASI 75 達成率が得られると判断されたことから変更された。
[42] 4 週間以上にわたり sPGA スコアが 3 又は 2 であった被験者。
[43] 本剤 140 mg で効果不十分な被験者に対する増量効果を検討可能とするために変更された。

表 44　3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 （181 例）
鼻咽頭炎	49 (27.1)
上気道感染	41 (22.7)
関節痛	34 (18.8)
インフルエンザ	23 (12.7)
胃腸炎	21 (11.6)
副鼻腔炎	20 (11.0)
背部痛	20 (11.0)
口腔咽頭痛	18 (9.9)
乾癬	17 (9.4)
気管支炎	16 (8.8)
乾癬性関節症	16 (8.8)
肉離れ	15 (8.3)
四肢痛	14 (7.7)
頭痛	14 (7.7)
不安	13 (7.2)
高血圧	13 (7.2)
ウイルス性上気道感染	11 (6.1)
咽頭炎	10 (5.5)
レンサ球菌性咽頭炎	10 (5.5)
鼻炎	10 (5.5)
筋骨格痛	10 (5.5)
胃食道逆流性疾患	10 (5.5)
悪心	10 (5.5)
挫傷	10 (5.5)
腎結石症	10 (5.5)
腱炎	9 (5.0)
下痢	9 (5.0)
疲労	9 (5.0)
手根管症候群	9 (5.0)
結膜炎	8 (4.4)
変形性関節症	8 (4.4)
腹痛	8 (4.4)
注射部位疼痛	8 (4.4)
咳嗽	8 (4.4)
不眠症	8 (4.4)
季節性アレルギー	8 (4.4)
尿路感染	7 (3.9)
滑液包炎	7 (3.9)
頚部痛	7 (3.9)
便秘	7 (3.9)
注射部位紅斑	7 (3.9)
毛包炎	6 (3.3)
麦粒腫	6 (3.3)
口腔カンジダ症	6 (3.3)
外陰腟真菌感染	6 (3.3)
筋肉痛	6 (3.3)
嘔吐	6 (3.3)
処置による疼痛	6 (3.3)
接触性皮膚炎	6 (3.3)
そう痒症	6 (3.3)
アレルギー性鼻炎	6 (3.3)
片頭痛	6 (3.3)

例数（%）

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　海外臨床試験の利用可能性について

本申請は、ブリッジング戦略に基づくものであり、プラセボ対照無作為化並行群間二重盲検比較試験として実施された国内第Ⅱ相試験（4827-002 試験）をブリッジング試験、海外第Ⅱ相試験（20090062 試験）をブリッジング対象試験と位置付けて実施し、両試験成績の比較結果に基づき、国内臨床試験成績に加え

て海外第Ⅲ相臨床試験成績（局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした 3 試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験））を主要な有効性・安全性の評価資料として臨床データパッケージが構築された（図 5）。

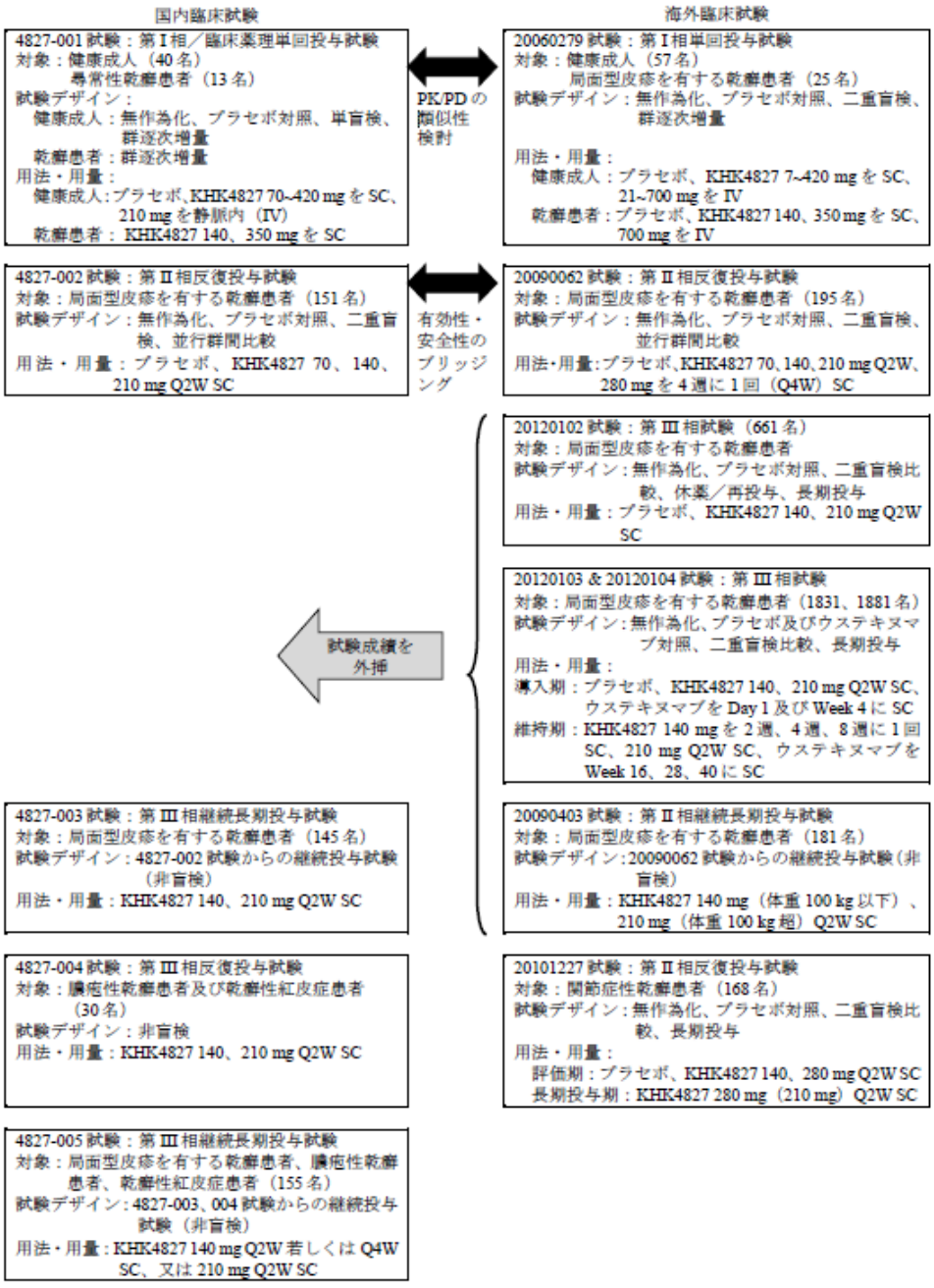


図 5　本承認申請に係る臨床データパッケージ

申請者は、本承認申請に係る臨床データパッケージの妥当性及び海外臨床試験の成績の利用可能性について、以下のように説明している。

国内外における乾癬の定義、診断基準及び治療体系に大きな相違はないこと、日本人と外国人において臨床上問題となる本薬の薬物動態の差異は認められていないこと（6.R.1 参照）等から、医薬品規制調和国際会議（ICH） E5 ガイドライン（「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」平成 10 年 8 月 11 日付け医薬審第 672 号）に基づき、ブリッジング戦略により本剤の国内開発を行うことは

可能と考えた。なお、ブリッジングの成立要件として、「国内第Ⅱ相試験（4827-002 試験）において、投与後 12 週時における PASI スコア改善率について、プラセボに対する本剤の優越性を検証した上で、海外第Ⅱ相試験成績（20090062 試験）の用量反応関係と視覚的に類似していること」及び「安全性プロファイルが国内第Ⅱ相試験と海外第Ⅱ相試験とで大きく異ならないこと」と事前に設定した。

国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅱ相試験の投与後 12 週時における PASI スコア改善率は、表 45 及び図 6 のとおりであり、両試験において、プラセボ群と本剤 70、140 及び 210 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、用量反応関係は概ね類似していると考えた。

表 45　ブリッジング試験及びブリッジング対象試験の投与後 12 週時における PASI スコア改善率（FAS、BVCF）

	70 mg 群	140 mg 群	210 mg 群	プラセボ群
国内第Ⅱ相試験 （ブリッジング試験）	37.7 ± 46.8 (39)	82.2 ± 28.1 (37)	96.8 ± 7.4 (37)	9.4 ± 45.4 (38)
プラセボ群との群間差 [95% CI]、p 値	28.3 [12.05, 44.5] p<0.001	72.8 [56.4, 89.2] p<0.001	87.3 [70.9, 103.8] p<0.001	
海外第Ⅱ相試験 （ブリッジング対象試験）	45.0 ± 41.7 (39)	85.9 ± 22.5 (39)	86.3 ± 27.6 (40)	16.0 ± 27.0 (38)
プラセボ群との群間差 [95% CI]、p 値	28.9 [15.8, 42.1] p<0.0001	70.5 [57.4, 83.7] p<0.0001	70.9 [57.8, 84.0] p<0.0001	

平均値±標準偏差（例数）

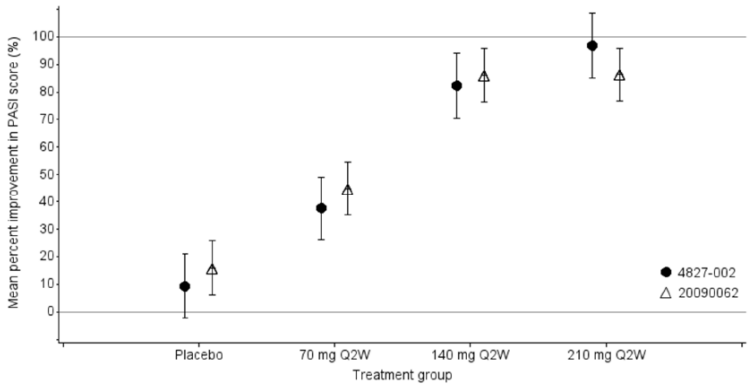


図 6　国内第Ⅱ相試験（4827-002 試験）及び海外第Ⅱ相試験（20090062 試験）における
投与後 12 週時の PASI スコア改善率（平均値及び 95% CI）

両試験の背景因子を比較検討したところ、海外第Ⅱ相試験と比較して、国内第Ⅱ相試験では女性被験者の割合（国内 20.5%、海外 37.8%）、体重（国内 74.2±17.1 kg、海外 89.6±21.6 kg）、BMI（国内 26.6±5.6 kg/m^2、海外 30.1±6.9 kg/m^2）、関節症性乾癬被験者の割合（国内 15.9%、海外 24.4%）、生物製剤の使用歴を有する被験者の割合（国内 10.6%、海外 32.7%）が低く、ベースラインの PASI スコア（国内 27.0±11.6、海外 19.4±6.9）、病変部位の体表面積割合（国内 40.9±22.4%、海外 24.4±14.5%）が高い、等の傾向が認められた。各部分集団解析の結果は、表 46 に示すとおり、体重及び BMI が大きい被験者では、本剤群における PASI スコア改善率が小さくなる傾向が認められたが、試験全体の成績に影響するほどではなく、これら背景因子の差異は本剤の有効性評価に大きく影響を及ぼすものではないと考えた。

表 46　国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅱ相試験の投与後 12 週時における PASI スコア改善率の部分集団解析結果（FAS、BVCF）

背景因子		国内第Ⅱ相試験				海外第Ⅱ相試験			
		プラセボ群	70 mg 群	140 mg 群	210 mg 群	プラセボ群	70 mg 群	140 mg 群	210 mg 群
性別	男性	10.7 ± 53.0 (27)	31.7 ± 47.1 (34)	80.4 ± 30.5 (30)	95.9 ± 8.1 (29)	16.5 ± 25.6 (22)	36.4 ± 46.3 (22)	85.2 ± 22.7 (28)	90.3 ± 17.9 (25)
	女性	6.4 ± 18.2 (11)	78.2 ± 13.0 (5)	89.9 ± 12.7 (7)	100.0 ± 0.0 (8)	15.3 ± 29.6 (16)	56.2 ± 33.0 (17)	87.9 ± 22.9 (11)	79.6 ± 38.7 (15)
体重（kg）	75 kg 以下	3.4 ± 51.8 (21)	55.7 ± 38.2 (20)	86.9 ± 24.8 (21)	98.6 ± 2.4 (24)	25.2 ± 34.0 (11)	84.7 ± 18.9 (13)	99.9 ± 0.4 (8)	98.8 ± 2.7 (11)
	75 kg 超 90 kg 以下	14.7 ± 24.5 (11)	20.9 ± 43.2 (8)	76.0 ± 31.7 (11)	94.3 ± 9.2 (9)	16.1 ± 25.9 (13)	39.7 ± 32.8 (8)	95.0 ± 10.6 (8)	76.7 ± 39.6 (11)
	90 kg 超 100 kg 以下	20.0 ± 61.1 (5)	41.8 ± 32.7 (5)	88.4 ± 16.6 (3)	99.5 ± 0.8 (3)	7.2 ± 22.6 (7)	49.4 ± 19.9 (5)	96.7 ± 3.4 (9)	99.1 ± 2.0 (5)
	100 kg 超	26.2 (1)	− 3.4 ± 62.1 (6)	58.4 ± 58.9 (2)	65.3 (1)	10.0 ± 20.2 (7)	7.0 ± 33.0 (13)	65.9 ± 26.9 (14)	78.9 ± 28.4 (13)
BMI（kg/m^2）	25 未満	15.4 ± 35.1 (15)	55.5 ± 43.9 (12)	85.9 ± 27.3 (17)	98.6 ± 2.4 (19)	29.3 ± 32.0 (9)	74.8 ± 30.7 (11)	99.8 ± 0.5 (6)	96.7 ± 10.7 (11)
	25 以上 30 未満	0.79 ± 52.4 (16)	41.8 ± 39.6 (17)	83.0 ± 27.5 (14)	94.4 ± 8.8 (10)	10.8 ± 28.9 (16)	69.9 ± 29.2 (10)	96.7 ± 8.2 (14)	88.7 ± 25.5 (15)
	30 以上 35 未満	21.1 ± 54.6 (6)	15.7 ± 13.8 (4)	75.9 ± 24.3 (4)	99.4 ± 0.8 (5)	16.2 ± 18.8 (5)	16.7 ± 38.6 (10)	79.7 ± 29.8 (10)	80.0 ± 44.7 (5)
	35 以上	−11.9 (1)	4.8 ± 69.1 (6)	58.4 ± 58.9 (2)	88.4 ± 20.0 (3)	11.2 ± 19.0 (8)	8.6 ± 12.4 (8)	66.9 ± 21.9 (9)	73.1 ± 32.4 (9)
関節症状	あり	−18.9 ± 20.8 (7)	− 3.3 ± 61.3 (6)	61.6 ± 41.0 (6)	98.3 ± 1.7 (5)	3.2 ± 33.4 (7)	46.7 ± 39.4 (8)	90.1 ± 19.7 (11)	89.0 ± 28.4 (12)
	なし	15.8 ± 47.2 (31)	45.1 ± 40.6 (33)	86.2 ± 23.8 (31)	96.5 ± 7.9 (32)	18.9 ± 25.0 (31)	44.6 ± 42.9 (31)	84.3 ± 23.6 (28)	85.1 ± 27.7 (28)
生物製剤の使用歴	あり	−67.6 ± 69.8 (3)	26.1 ± 95.7 (5)	95.4 ± 2.0 (3)	99.3 ± 1.7 (5)	17.9 ± 28.7 (12)	30.4 ± 45.7 (13)	81.6 ± 28.6 (10)	89.2 ± 26.5 (16)
	なし	16.0 ± 37.3 (35)	39.4 ± 37.3 (34)	81.1 ± 29.1 (34)	96.4 ± 7.9 (32)	15.1 ± 26.7 (26)	52.4 ± 38.4 (26)	87.4 ± 20.3 (29)	84.3 ± 28.7 (24)
PASI スコア	20.4 以下	−3.7 ± 52.6 (15)	53.1 ± 31.7 (12)	89.9 ± 12.7 (8)	98.7 ± 2.7 (15)	13.1 ± 27.1 (24)	51.7 ± 39.3 (28)	88.0 ± 19.0 (29)	89.7 ± 26.6 (24)
	20.4 超	18.0 ± 39.0 (23)	30.8 ± 51.2 (27)	80.1 ± 30.9 (29)	95.4 ± 9.2 (22)	21.0 ± 26.9 (14)	28.0 ± 44.8 (11)	79.9 ± 30.9 (10)	81.1 ± 29.2 (16)
病変部位の体表面積割合	25%以下	−8.6 ± 55.4 (14)	49.7 ± 34.0 (12)	89.7 ± 11.5 (11)	98.8 ± 2.8 (12)	11.6 ± 26.8 (26)	50.5 ± 37.3 (26)	84.7 ± 24.5 (30)	83.8 ± 32.5 (24)
	25%超	20.0 ± 35.7 (24)	32.4 ± 51.2 (27)	79.1 ± 32.4 (26)	95.8 ± 8.7 (25)	25.6 ± 25.7 (12)	34.1 ± 49.2 (13)	90.1 ± 14.2 (9)	90.0 ± 18.5 (16)

平均値±標準偏差（例数）

また、両試験で発現した有害事象の種類及び発現率は類似していた（7.1.1 及び 7.1.2 参照）。

以上より、ブリッジングの成立要件は確認できたと考え、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験の成績等を利用して、国内での臨床データパッケージを構築することは可能と判断した。

機構は、ブリッジング戦略に係る申請者の説明を了承し、国内第Ⅱ相試験、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験の成績等を利用して、臨床データパッケージを構築し、本剤の乾癬患者における有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2　有効性について

7.R.2.1　局面型皮疹に対する有効性について

機構は、局面型皮疹を有する尋常性及び関節症性乾癬患者を対象に実施された、国内第Ⅱ相試験（4827-002 試験）及び海外第Ⅱ相試験（20090062 試験）において、皮膚症状の評価項目である PASI スコア改善率について、プラセボ群と本剤 70、140 及び 210 mg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められたこと（7.1.1 及び 7.1.2 参照）、関節症状を有する被験者でも、表 46 のとおり、皮膚症状に対する有効性が示唆されたこと、海外第Ⅲ相試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験）において、主要評

価項目である投与後 12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率について、プラセボに対する本剤 140 及び 210 mg の優越性が検証されたこと（7.2.1、7.2.2 及び 7.2.3 参照）から、局面型皮疹に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.2　関節症性乾癬の関節症状に対する有効性について

申請者は、関節症性乾癬の関節症状に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

局面型皮疹に対する有効性を検討する国内第Ⅱ相試験（4827-002 試験）及び国内長期投与試験（4827-003 試験）の日本人関節症性乾癬患者のうち、CASPAR 基準で関節症性乾癬と診断され、登録時の疼痛（圧痛）関節数、腫脹関節数のいずれも 0 でない被験者については、皮膚症状に加え、ACR コアセットに基づき関節症状が評価された。国内第Ⅱ相試験では、ACR コアセットが評価された 19 例の投与後 12 週時の ACR20 達成例は、本剤 70 mg 群 1/5 例、140 mg 群 2/5 例、210 mg 群 4/4 例、プラセボ群 0/5 例であった。また、国内長期投与試験では、ACR コアセットが評価された 13 例の投与後 52 週時の ACR20 達成例は、本剤 140 mg 群 3/5 例、210 mg 群 6/8 例であった。以上より、本剤投与による関節症状の改善が示唆されたと考える。

また、関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（20101227 試験）において、投与後 12 週時の ACR20 達成率は、本剤 140 mg 群 36.8%（21/57 例）、280 mg 群 39.3%（22/56 例）、プラセボ群 18.2%（10/55 例）であり、プラセボ群と本剤 140 及び 280 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められた（7.1.3 参照）。

以上より、日本人関節症性乾癬患者の関節症状に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、本邦における関節症性乾癬の患者は少数であり、日本人関節症性乾癬患者を対象とした検証的試験を計画・実施することは困難であることから、海外の関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験及び日本人関節症性乾癬患者を対象とした国内臨床試験の成績を以て、関節症性乾癬患者における本剤の有効性及び安全性を評価することはやむを得ないと考える。海外第Ⅱ相試験（20101227 試験）の ACR20 達成率について、プラセボ群と本剤 140 及び 280 mg 群との対比較により統計学的に有意な差が認められたこと、並びに国内第Ⅱ相試験（4827-002 試験）の関節症性乾癬患者に関する成績を踏まえると、日本人関節症性乾癬患者の関節症状に対する本剤の有効性は期待できると判断する。ただし、日本人患者の成績は限られていることから、製造販売後調査では、関節症性乾癬患者の関節症状に対する本剤の有効性について、引き続き検討する必要があると考える。

7.R.2.3　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性について

申請者は、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性について、以下のように説明している。

本邦における膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者の割合は乾癬患者全体の約 1%であり（平成 25 年度衛生行政報告例の概況 厚生労働省 2014; 1-31 等）、検証的試験の実施は困難であることを踏まえ、非盲検非対照試験により当該患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することを計画した。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした国内臨床試験（4827-004 試験）における有効性の結果は、表 47 のとおりであり、全般改善度が「改善」以上の被験者割合は、最終評価時点で 96.7%（29/30 例）であり、PASI 改善

率、重症度スコア[44]（日皮会誌 2010; 120: 815-39）、病変部位の体表面積割合、sPGA[45]（0 又は 1）達成率、NAPSI スコア[46]及び PSSI スコア[47]について改善する傾向が認められ、その効果は投与後 52 週まで維持することが示された。以上より、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における本剤の有効性は示唆されたと考える。

表 47　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における有効性評価項目の推移（FAS）

	ベースライン	2 週	4 週	8 週	12 週	24 週	36 週	52 週	最終評価時[a)]
膿疱性乾癬									
例数	12	12	11	12	12	11	11	10	12
全般改善度改善又は寛解	―	9 (75.0)	8 (72.7)	9 (75.0)	10 (83.3)	10 (90.9)	10 (90.9)	10 (100.0)	11 (91.7)
PASI スコア改善率	―	50.4 ± 36.2	57.1 ± 38.5	60.7 ± 46.1	64.0 ± 42.0	68.6 ± 44.0	85.1 ± 36.5	92.7 ± 18.8	78.5 ± 54.2
重症度スコア	4.4 ± 2.4	2.8 ± 1.7	2.5 ± 1.5	1.9 ± 1.8	1.9 ± 2.5	1.3 ± 1.0	1.0 ± 1.8	0.5 ± 0.5	0.8 ± 1.4
NAPSI スコア[b)]	10.8 ± 7.9	―	―	―	7.0 ± 6.8	5.5 ± 5.5	4.0 ± 3.7	2.5 ± 3.8	2.5 ± 3.8
PSSI スコア[c)]	16.7 ± 13.0	―	―	―	2.9 ± 3.5	3.3 ± 6.9	0.8 ± 1.5	0.4 ± 0.5	1.2 ± 2.6
乾癬性紅皮症									
例数	18	18	18	18	18	16	15	16	18
全般改善度改善又は寛解	―	17 (94.4)	18 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	18 (100.0)
PASI スコア改善率	―	48.0 ± 27.3	67.6 ± 26.2	79.6 ± 24.8	85.1 ± 18.4	91.6 ± 14.9	95.5 ± 7.5	95.3 ± 14.5	93.4 ± 16.4
病変部位の体表面積割合（%）	87.9 ± 4.6	65.5 ± 19.1	44.1 ± 23.6	24.0 ± 21.6	15.2 ± 17.3	9.0 ± 11.6	4.8 ± 7.2	2.2 ± 6.7	3.3 ± 8.3
sPGA（0 又は 1）達成率）	1 (5.6)	5 (27.8)	10 (55.6)	10 (55.6)	12 (66.7)	15 (93.8)	15 (100.0)	15 (93.8)	16 (88.9)
NAPSI スコア[b)]	6.2 ± 3.3	―	―	―	3.9 ± 3.5	2.8 ± 3.6	1.5 ± 2.7	1.6 ± 3.2	1.5 ± 3.1
PSSI スコア[c)]	35.4 ± 18.2	―	―	―	3.0 ± 5.7	2.3 ± 3.8	0.8 ± 1.6	0.7 ± 2.5	1.1 ± 2.9

例数（%）又は平均値±標準偏差
a)　投与後 52 週時又は中止時
b)　NAPSI スコアは膿疱性乾癬 4 例、乾癬性紅皮症 11～13 例で評価。
c)　PSSI スコアは膿疱性乾癬 7～9 例、乾癬性紅皮症 15～18 例で評価。

機構は、4827-004 試験の成績から本剤の膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性について評価することには限界があると考えるものの、最終評価時点で全般改善度が「改善」以上の被験者[48]は、膿疱性乾癬患者 11/12 例、乾癬性紅皮症患者 18/18 例であったこと、PASI スコア改善率等の他の評価項目でも改善する傾向が認められたことから、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する本剤の有効性は期待できると判断する。ただし、国内臨床試験における評価例数は極めて限られていることから、製造販売後調査において膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する本剤の有効性について、引き続き検討する必要があると考える。

7.R.3　安全性について

申請者は、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験（20090062、20120102、20120103 及び 20120104 試験）の導入期（投与後 12 週時まで）を併合したデータ（Pool A）、上記の 4 試験に海外第Ⅲ相試験（20090403

[44] 皮膚症状及び全身症状・検査所見（発熱、白血球、CRP 及び血清アルブミン）を評価した合計スコア（0-17）を算出。
[45] 皮膚病変全体について、紅斑、浸潤、落屑の各徴候のスコアに基づいて、包括的に 0-5 で評価。
[46] 爪乾癬の状態が最も悪い爪を 4 等分し、それぞれについて爪母乾癬及び爪床乾癬の有無を評価し、合計スコア（0-32）を算出。
[47] 頭皮の紅斑、浸潤、鱗屑の皮膚所見、病巣範囲を評価した合計スコア（0-72）を算出。
[48] 8 例（膿疱性乾癬患者 3 例、乾癬性紅皮症患者 5 例）は 4 週以降に 140 mg から 210 mg に増量した。

試験）を加えた 5 試験における投与開始日から投与後 52 週時までを併合したデータ（Pool B[49]）、Pool B の 5 試験の全投与期（投与開始日から 2014 年 3～9 月データカットオフまで）のデータ（Pool C[49]）、国内第Ⅱ相試験、国内長期投与試験、国内臨床試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）を併合したデータ（国内併合 1）、及び局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び国内長期投与試験（4827-002 及び 4827-003 試験）の併合データ（国内併合 2）に基づき、本剤の安全性について、以下のように説明している。

Pool A、Pool C 及び国内併合 2 における有害事象の概要は表 48 のとおりであった。

表 48　乾癬患者を対象とした臨床試験における有害事象発現状況（Pool A、Pool C 及び国内併合 2）

	Pool A（導入期）				Pool C（全投与期）				国内併合 2	
	140 mg Q2W 群	210 mg Q2W 群	プラセボ群	ウステキヌマブ群	140 mg Q2W 投与例 a)	210 mg Q2W 投与例 b)	ウステキヌマブ/本剤投与例 c)	本剤投与例 d)	140 mg Q2W 投与例	210 mg Q2W 投与例
例数	1,491	1,496	879	613	279	1,291	564	4,461	73	72
死亡	0	1 (0.1)	0	0	0	3 (0.2)	0	8 (0.2)	0	0
有害事象	845 (56.7)	870 (58.2)	451 (51.3)	345 (56.3)	222 (79.6)	1,072 (83.0)	340 (60.3)	3,644 (81.7)	66 (90.4)	68 (94.4)
重篤な有害事象	29 (1.9)	20 (1.3)	15 (1.7)	6 (1.0)	15 (5.4)	88 (6.8)	15 (2.7)	315 (7.1)	5 (6.8)	5 (6.9)
治験薬投与中止に至った有害事象	16 (1.1)	17 (1.1)	8 (0.9)	6 (1.0)	14 (5.0)	37 (2.9)	9 (1.6)	141 (3.2)	6 (8.2)	12 (16.7)
副作用	277 (18.6)	320 (21.4)	111 (12.6)	96 (15.7)	97 (34.8)	446 (34.5)	112 (19.9)	1,505 (33.7)	44 (60.3)	45 (62.5)
総曝露期間（人・年）	334.0	335.6	194.9	139.5	302.7	1471.5	310.0	5,448.8	79.0	82.1

例数（%）
a)　総投与回数の 75%以上で本剤 140 mg が投与され、他の用量は投与されなかった被験者
b)　総投与回数の 75%以上で本剤 210 mg が投与され、他の用量は投与されなかった被験者
c)　ウステキヌマブ及び本剤 210 mg が投与された被験者
d)　本剤が投与された全ての被験者

Pool A 及び Pool C で認められた主な有害事象は表 49 及び表 50 のとおりであり、Pool A では、プラセボ群又はウステキヌマブ群と比較して、本剤投与群で発現率が特に高い事象は認められず、Pool A 及び Pool C では、本剤 140 mg Q2W 投与例と比較して 210 mg Q2W 投与例で発現率が特に高い事象は認められなかった。また、海外臨床試験の併合データと比較して、国内併合 1 及び 2 において有害事象の種類や発現率について特に差異は認められなかった。

表 49　いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（Pool A）

事象名	140 mg Q2W 群（1,491 例）	210 mg Q2W 群（1,496 例）	プラセボ群（879 例）	ウステキヌマブ群（613 例）
鼻咽頭炎	101 (6.8)	101 (6.8)	61 (6.9)	34 (5.5)
上気道感染	70 (4.7)	86 (5.7)	56 (6.4)	36 (5.9)
頭痛	81 (5.4)	64 (4.3)	31 (3.5)	23 (3.8)
関節痛	71 (4.8)	71 (4.7)	29 (3.3)	15 (2.4)
そう痒症	41 (2.7)	28 (1.9)	27 (3.1)	12 (2.0)

例数（%）

[49] 曝露期間（最終投与日から Q2W 群では 14 日間後まで、Q4W 群では 28 日間後まで、Q8W 群では 56 日後まで）に発現した事象が集計された。

表 50　本剤投与例において 3%以上に認められた有害事象（Pool C）

事象名	140 mg Q2W 投与例（279 例）	210 mg Q2W 投与例（1,291 例）	ウステキヌマブ／本剤投与例（564 例）	本剤投与例（4,461 例）
鼻咽頭炎	54 (19.4)	214 (16.6)	43 (7.6)	748 (16.8)
関節痛	29 (10.4)	126 (9.8)	22 (3.9)	480 (10.8)
頭痛	27 (9.7)	93 (7.2)	18 (3.2)	356 (8.0)
上気道感染	26 (9.3)	196 (15.2)	40 (7.1)	621 (13.9)
口腔咽頭痛	18 (6.5)	42 (3.3)	6 (1.1)	189 (4.2)
背部痛	17 (6.1)	80 (6.2)	14 (2.5)	243 (5.4)
そう痒症	17 (6.1)	42 (3.3)	4 (0.7)	190 (4.3)
悪心	13 (4.7)	39 (3.0)	3 (0.5)	137 (3.1)
四肢痛	12 (4.3)	38 (2.9)	16 (2.8)	169 (3.8)
気管支炎	11 (3.9)	49 (3.8)	10 (1.8)	171 (3.8)
高血圧	11 (3.9)	52 (4.0)	13 (2.3)	228 (5.1)
下痢	11 (3.9)	48 (3.7)	15 (2.7)	193 (4.3)
咳嗽	10 (3.6)	52 (4.0)	10 (1.8)	192 (4.3)
咽頭炎	9 (3.2)	61 (4.7)	8 (1.4)	157 (3.5)
インフルエンザ	8 (2.9)	46 (3.6)	12 (2.1)	163 (3.7)
尿路感染	8 (2.9)	46 (3.6)	11 (2.0)	159 (3.6)
疲労	7 (2.5)	49 (3.8)	7 (1.2)	161 (3.6)
副鼻腔炎	6 (2.2)	53 (4.1)	13 (2.3)	188 (4.2)
乾癬性関節症	6 (2.2)	27 (2.1)	7 (1.2)	140 (3.1)

例数（%）

観察期間を含めた Pool C において 16 例の死亡が認められ、死因の内訳は自殺既遂 2 例、死亡、心停止、脳血管発作、大動脈瘤破裂、心筋症、外傷性肺損傷、貪食細胞性組織球症、偶発的死亡、企図的過量投与、食道静脈瘤出血、脳梗塞、稽留流産、心肺不全及び突然死各 1 例であった。このうち、貪食細胞性組織球症 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。また、国内併合 1 において死亡は認められなかった。

Pool C で認められた重篤な有害事象は、心筋梗塞 17 例（0.4%、0.3 件／100 人･年）、蜂巣炎 11 例（0.2%、0.2 件／100 人･年）、胆石症 8 例（0.2%、0.1 件／100 人･年）等であった。国内併合 1 で最も多く認められた重篤な有害事象は、蜂巣炎 3 例（1.7%）であった。

機構は、本剤の薬理作用等を踏まえ、以下に示す事象について重点的に検討を行った。

7.R.3.1　感染症

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

IL-17 シグナル経路は感染に対する生体防御機構に重要であること（Curr Allergy Asthma Rep 2013; 13: 587-95）が示唆されている。また、毒性試験において、常在微生物（酵母及び細菌）の異常増殖を伴う皮膚炎及び角質層に菌糸体を伴う舌炎が認められたことから、本剤投与時の感染症の発現リスクについて検討した。

臨床試験における「感染症および寄生虫症（SOC）」に属する主な有害事象の発現状況は表 51 のとおりであった。Pool A 及び Pool B において、プラセボ投与例及びウステキヌマブ投与例と比較して、本剤投与例で発現率が特段高い事象は認められなかった。また、Pool C における「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現状況は Pool B と概ね同様であった。

表 51　本剤投与例において 1%以上に認められた感染症および寄生虫症（SOC）の発現状況（Pool A 及び Pool B）

	Pool A（導入期）				Pool B（投与後 52 週時まで）			
	140 mg Q2W 群	210 mg Q2W 群	プラセボ群	ウステキヌマブ群	140 mg Q2W 投与例 a)	210 mg Q2W 投与例 b)	ウステキヌマブ投与例 c)	本剤投与例 d)
例数	1,491	1,496	879	613	280	1,335	613	4,019
感染症および寄生虫症（SOC）	340 (22.8)	412 (27.5)	206 (23.4)	156 (25.4)	116 (41.4)	672 (50.3)	331 (54.0)	2,092 (52.1)
鼻咽頭炎	101 (6.8)	101 (6.8)	61 (6.9)	34 (5.5)	40 (14.3)	174 (13.0)	88 (14.4)	598 (14.9)
上気道感染	70 (4.7)	86 (5.7)	56 (6.4)	36 (5.9)	23 (8.2)	166 (12.4)	93 (15.2)	505 (12.6)
尿路感染	17 (1.1)	16 (1.1)	8 (0.9)	10 (1.6)	7 (2.5)	43 (3.2)	23 (3.8)	126 (3.1)
咽頭炎	14 (0.9)	22 (1.5)	9 (1.0)	5 (0.8)	5 (1.8)	47 (3.5)	12 (2.0)	114 (2.8)
インフルエンザ	13 (0.9)	19 (1.3)	4 (0.5)	7 (1.1)	5 (1.8)	33 (2.5)	23 (3.8)	110 (2.7)
気管支炎	11 (0.7)	19 (1.3)	12 (1.4)	7 (1.1)	8 (2.9)	41 (3.1)	20 (3.3)	125 (3.1)
結膜炎	11 (0.7)	11 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.3)	5 (1.8)	20 (1.5)	9 (1.5)	62 (1.5)
胃腸炎	10 (0.7)	10 (0.7)	10 (1.1)	3 (0.5)	2 (0.7)	23 (1.7)	10 (1.6)	89 (2.2)
副鼻腔炎	9 (0.6)	16 (1.1)	11 (1.3)	8 (1.3)	3 (1.1)	40 (3.0)	19 (3.1)	134 (3.3)
ウイルス性胃腸炎	8 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.7)	4 (1.4)	15 (1.1)	13 (2.1)	44 (1.1)
ウイルス性上気道感染	9 (0.6)	9 (0.6)	5 (0.6)	4 (0.7)	1 (0.4)	19 (1.4)	12 (2.0)	72 (1.8)
口腔ヘルペス	7 (0.5)	5 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.7)	4 (1.4)	20 (1.5)	10 (1.6)	67 (1.7)
鼻炎	6 (0.4)	14 (0.9)	6 (0.7)	7 (1.1)	3 (1.1)	27 (2.0)	13 (2.1)	65 (1.6)
耳感染	6 (0.4)	3 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.7)	12 (0.9)	4 (0.7)	40 (1.0)
毛包炎	5 (0.3)	8 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.4)	12 (0.9)	10 (1.6)	53 (1.3)
口腔カンジダ症	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	4 (1.4)	21 (1.6)	1 (0.2)	60 (1.5)
蜂巣炎	3 (0.2)	4 (0.3)	6 (0.7)	3 (0.5)	2 (0.7)	25 (1.9)	3 (0.5)	46 (1.1)

例数（%）

a)　投与後 52 週時まで本剤 140 mg が Q2W で投与された被験者

b)　投与後 52 週時まで本剤 210 mg が Q2W で投与された被験者

c)　投与後 52 週時までウステキヌマブが投与された被験者

d)　本剤が投与された全被験者

重篤な感染症の発現について、国内併合 1 では、2.8%（5/177 例）、Pool A では、本剤 140 mg Q2W 群で 0.5%（7/1,491 例）、本剤 210 mg Q2W 群で 0.5%（7/1,496 例）、ウステキヌマブ群で 0.3%（2/613 例）、プラセボ群で 0.2%（2/879 例）、Pool B では、本剤投与例で 1.0%（42/4,019 例）、ウステキヌマブ投与例で 0.8%（5/613 例）に認められ、投与群間で発現率に大きな違いは認められなかった。Pool C では、「感染症および寄生虫症（SOC）」に属する重篤な有害事象の発現率は、本剤投与例で 1.3%（59／4,461 例、1.2 件／100 人･年）であり、主な事象は蜂巣炎 11 例（0.2%、0.2 件／100 人･年）、肺炎、尿路感染、虫垂炎各 4 例（0.1%、0.1 件／100 人･年）、敗血症、憩室炎、胃腸炎各 3 例（0.1%、0.1 件／100 人･年）等であった。

結核について、国内併合 1 では、結核の既往を有する被験者が 1 例含まれていたが、「結核感染（HLT）」に属する有害事象は認められなかった。Pool C では、「結核感染（HLT）」に属する有害事象として、潜伏結核 2 例及び硬結性紅斑 1 例が認められた。潜伏結核の発現が認められた被験者において結核の発症は認められておらず、硬結性紅斑に関しては、治験薬の投与を中止することなく回復しており、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定されている。以上を踏まえ、現時点では、本剤投与により、新たな結核感染又は潜在性結核患者の結核発症が惹起される可能性は示唆されていないと考える。

なお、Pool C において、C 型肝炎 1 例が認められたが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定されている。

以上より、本剤投与例における感染症の発現状況について、プラセボ投与例及びウステキヌマブ投与例を大きく上回る傾向は認められていない。しかしながら、本薬の作用機序から感染症が発現する可能性は否定できないこと、本剤の投与により重篤な感染症を発現した被験者が認められたこと等を踏まえ、本剤の使用に際しては、感染症等が発症した際に十分に対応できる医療施設で使用することとし、医療関係者向け資材及び添付文書の警告及び重要な基本的注意の項に記載して注意喚起する予定である。また、本剤の臨床試験では活動性結核の患者に対する投与経験はなく、結核の既往を有する患者に本剤を投与した場

合に結核が活性化する可能性を完全に否定できないことを踏まえ、重篤な感染症患者及び活動性結核の患者を禁忌とし、感染症又は感染症が疑われる患者、及び結核の既往歴を有する患者に対しては慎重投与の規定を設けることとする。さらに、製造販売後調査において重篤な感染症等の発現状況を引き続き検討することとする。

機構は、以下のように考える。

本剤の薬理作用を踏まえると重篤な感染症が発現する可能性は否定できず、臨床試験でも重篤な感染症の発現が認められたこと等を考慮すると、既承認の生物製剤と同様に注意喚起を行うことが適切である。また、現時点では結核の新規発現、潜在性結核の再活性化は認められていないものの、臨床試験における評価例数及び観察期間は、結核の発現リスクを評価する上で十分ではなく、IL-17 シグナル経路と結核発現との関連が示唆されている（J Immunol 2010; 184: 4414-22）ことを踏まえると、結核の発現に関しても既承認の生物製剤と同様に注意喚起を行うことが適切である。本剤投与時の重篤な感染症及び結核の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討するとともに、乾癬の主な診療科である皮膚科と、重篤感染症の診断・治療が可能な医師との連携の下で、重篤な感染症の予防・早期発見等が図られるよう、安全対策を徹底することが重要である（7.R.8 参照）。

7.R.3.2　カンジダ症を含む真菌感染症

申請者は、本剤投与時のカンジダ症を含む真菌感染症の発現状況について、以下のように説明している。

IL-17 シグナル経路がカンジダに対する粘膜防御の中心的な役割を担うこと（Eur J Immunol 2012; 42: 2246-54、J Exp Med 2010; 207: 299-308 等）を踏まえ、本剤投与時のカンジダ症を含む真菌感染症の発現リスクについて検討した。

臨床試験における「真菌感染症（HLGT）」に属する主な有害事象の発現状況は表 52 のとおりであった。Pool A 及び Pool B において、プラセボ投与例及びウステキヌマブ投与例と比較して本剤投与例で、真菌感染症の発現率は高い傾向が認められ、また、用量依存的に発現率が上昇する傾向が認められた。また、Pool C における真菌感染症の発現率は、6.6%（295／4,461 例、7.2 件／100 人･年）であった。Pool C では、「真菌感染（HLGT）」に属する重篤な有害事象としてコクシジオイデス症、クリプトコッカス性髄膜炎が各 1 例認められたが、いずれも転帰は回復であった。国内併合 2 における「真菌感染症（HLGT）」に属する事象の発現率は、140 mg Q2W 投与例 6.8%（5/73 例）、210 mg Q2W 投与例 25.0%（18/72 例）であり、主な事象は、足部白癬（140 mg Q2W 4.1%〔3/73 例〕、210 mg Q2W 13.9%〔10/72 例〕）であった。

表 52　本剤投与例において 3 例以上認められた真菌感染症（HLGT）に属する有害事象の発現状況（Pool A 及び Pool B）

	Pool A（導入期）				Pool B（投与後 52 週時まで）			
	140 mg Q2W 群	210 mg Q2W 群	プラセボ群	ウステキヌマブ群	140 mg Q2W 投与例	210 mg Q2W 投与例	ウステキヌマブ投与例	本剤投与例
例数	1,491	1,496	879	613	280	1,335	613	4,019
真菌感染症（HLGT）	17 (1.1)	36 (2.4)	8 (0.9)	6 (1.0)	11 (3.9)	68 (5.1)	18 (2.9)	212 (5.3)
口腔カンジダ症	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	4 (1.4)	21 (1.6)	1 (0.2)	60 (1.5)
外陰部腟カンジダ症	3 (0.2)	1 (0.1)	0	0	3 (1.1)	3 (0.2)	1 (0.2)	11 (0.3)
足部白癬	2 (0.1)	10 (0.7)	0	2 (0.3)	1 (0.4)	11 (0.8)	4 (0.7)	28 (0.7)
外陰腟真菌感染	2 (0.1)	3 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.2)	0	4 (0.3)	4 (0.7)	18 (0.4)
食道カンジダ症	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	3 (0.1)
口腔真菌感染	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.4)	5 (0.4)	0	14 (0.3)
癜風	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)	0	3 (0.2)	2 (0.3)	9 (0.2)
皮膚カンジダ	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	6 (0.1)
カンジダ感染	0	4 (0.3)	0	0	0	3 (0.2)	0	10 (0.2)
カンジダ性間擦疹	0	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	3 (0.1)
性器カンジダ症	0	2 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	4 (0.1)
真菌感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0	3 (0.2)	2 (0.3)	14 (0.3)
皮膚真菌感染	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)	2 (0.3)	5 (0.1)
体部白癬	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.4)	4 (0.3)	0	8 (0.2)
股部白癬	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	4 (0.3)	1 (0.2)	7 (0.2)
爪真菌症	0	1 (0.1)	0	0	0	3 (0.2)	0	8 (0.2)
白癬感染	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	3 (0.1)

例数（%）

本薬の薬理作用を踏まえると真菌感染症が発現する可能性は否定できず、臨床試験においてもプラセボ投与例及びウステキヌマブ投与例と比較して、本剤投与例で高い発現傾向が認められたことを踏まえ、白癬及びカンジダ症の発現リスクについては添付文書において、注意喚起する予定である。

機構は以下のように考える。

IL-17 シグナル経路がカンジダに対する粘膜防御の中心的な役割を担うことが示唆されていること（Eur J Immunol 2012; 42: 2246-54）、臨床試験においても、本剤投与例における真菌感染症の発現率は、プラセボ投与例及びウステキヌマブ投与例と比較して高い傾向が認められていることから、本剤投与時には真菌感染症の発現に注意する必要がある。また、現時点での検討例数は限られていることを踏まえ、製造販売後調査において、他の感染症と同様に引き続き発現状況を検討する必要がある。

7.R.3.3　炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）

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

大腸炎モデル動物の病態形成に IL-17 が関与することを示唆する報告（Biochem Biophys Res Commun 2008; 377: 12-6、J Exp Med 2008; 205: 1063-75 等）、並びに IL-17A が保護的に作用することを示唆する報告（Nat Immunol 2009; 10: 603-9）があり、各種大腸炎モデルにおける IL-17 の作用に関する報告は一貫していない。

毒性試験では本薬の腸に対する影響は認められていないが、各種大腸炎モデルを用いた薬理試験では、本薬のマウス相同抗体により病態の増悪又は治療効果の欠如が認められており（3.2.3 参照）、本剤投与時の炎症性腸疾患の発現リスクについて検討を行った[50]。

Pool A では、クローン病を含む炎症性腸疾患関連事象の発現は、本剤群では認められなかった。

[50] 乾癬患者を対象とした臨床試験では、クローン病を合併する患者は除外基準に設定された。

Pool C では、炎症性腸疾患関連の事象は 0.8%（35/4461 例）に認められ、認められた事象は、小腸炎 6 例、血便排泄 5 例、直腸出血 4 例、大腸炎、十二指腸潰瘍、びらん性胃炎各 3 例、潰瘍性大腸炎、胃潰瘍各 2 例、クローン病、腸炎、潰瘍、下部消化管出血、口唇びらん、顕微鏡的大腸炎、びらん性食道炎各 1 例であった。このうち、重篤な事象は、十二指腸潰瘍 3 例、小腸炎、びらん性胃炎、クローン病、腸炎、下部消化管出血各 1 例であった。Pool C には、潰瘍性大腸炎の合併のある被験者が 2 例、既往歴のある被験者が 2 例含まれたが、潰瘍性大腸炎の悪化又は再燃は認められていない。なお、既往歴を有する被験者において grade 1 の下痢が 1 件認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

国内併合 1 では、炎症性腸疾患関連の事象は 6.8%（12/177 例）に認められ、認められた事象は上腹部痛、便秘各 5 例、腹痛、粘膜の炎症、肛門出血各 1 例であった。なお、重篤な事象は認められなかった。

以上より、乾癬患者に本剤を投与することで新規に炎症性腸疾患を発症させる懸念及び潰瘍性大腸炎を悪化させる懸念は示されていないと考えるが、本剤の薬理作用からクローン病を悪化させる可能性は否定できないこと、クローン病患者を対象とした臨床試験（200900702 及び 20100008 試験）ではクローン病の症状の悪化が認められたことから、添付文書の慎重投与の項に活動期のクローン病患者を設定し、医療関係者向け資材においても注意喚起を行うこととする。また、製造販売後調査において引き続きクローン病の発現状況を検討することとする。なお、クローン病患者を対象とした海外臨床試験は、クローン病の増悪に関する懸念から中止されている。

機構は、本剤投与時に炎症性腸疾患が発現するリスクは示されていないと考えるが、クローン病患者を対象とした臨床試験で活動期のクローン病の症状が悪化する傾向が認められたこと等を踏まえると、添付文書の慎重投与の項に活動期のクローン病患者設定することは適切と考える。ただし、臨床試験における評価例数及び観察期間は、クローン病及び潰瘍性大腸炎の発現リスクを評価する上では十分と言えないことから、本剤投与時のクローン病及び潰瘍性大腸炎の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.3.4　好中球減少症

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

IL-17 受容体 A 遺伝子欠損マウスでは好中球数の減少が認められており、これは非造血系細胞からの顆粒球コロニー形成刺激因子産生が抑制されることに起因すると考えられている（J Immunol 2008; 181:1357-64）。また、IL-17 シグナル経路を標的とする他剤の臨床試験で好中球減少症が報告されていることを踏まえ、好中球減少症に関して検討を行った。

臨床試験における好中球減少症に関連した有害事象の発現状況は表 53 のとおりであり、Pool A では、プラセボ群と比較して本剤群の発現率が高い傾向は認められなかった。Pool C では重篤な好中球減少症が 1 例に認められたが、投与中止後に回復している。また、Pool C では好中球数の 0.5×10^9／L 未満への減少が 4 例に認められたが、いずれの症例でも感染症との関連は認められなかった。なお、国内併合 1 における発現率は、好中球減少症 1.1%（2/177 例）、好中球数減少 0.6%（1/177 例）、白血球数減少 0.6%（1/177 例）であった。

本薬の薬理作用を踏まえると本剤投与により好中球減少症が発現する可能性は否定できず、臨床試験で好中球減少症に関連した有害事象が認められていることを考慮し、添付文書及び医療関係者向け資材に記載して注意喚起を行い、製造販売後調査において引き続き発現状況を検討することとする。

表 53　好中球数減少に関連した有害事象の発現状況（Pool A 及び Pool C）

	Pool A（導入期）				Pool C（全投与期）			
	140 mg Q2W 群	210 mg Q2W 群	プラセボ群	ウステキヌマブ群	140 mg Q2W 投与例	210 mg Q2W 投与例	ウステキヌマブ／本剤投与例	本剤投与例
例数	1,491	1,496	879	613	279	1,291	564	4,461
好中球減少症 a)	7 (0.5)	10 (0.7)	0	3 (0.5)	2 (0.7)	7 (0.5)	2 (0.4)	27 (0.6)
白血球減少症	3 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)	0	9 (0.2)
好中球数減少 a)	2 (0.1)	3 (0.2)	0	1 (0.2)	0	4 (0.3)	1 (0.2)	8 (0.2)
好中球数異常	2 (0.1)	2 (0.1)	0	1 (0.2)	0	3 (0.2)	0	5 (0.1)
白血球数異常	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	3 (0.2)	1 (0.2)	7 (0.2)
白血球数減少	0	1 (0.1)	0	2 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	5 (0.1)
汎血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
好中球数の減少が認められた例数								
1.0×10^9 / L 以上 1.5×10^9 / L 未満	13 (0.9)	19 (1.3)	3 (0.3)	2 (0.3)	6 (2.2)	34 (2.6)	5 (0.9)	102 (2.3)
0.5×10^9 / L 以上 1.0×10^9 / L 未満	3 (0.2)	7 (0.5)	0	0	1 (0.4)	6 (0.5)	0	19 (0.4)
0.5×10^9 / L 未満	2 (0.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	4 (0.1)

例数（%）

a)　医師の報告に基づき事象が集計された。

機構は、本薬の薬理作用から好中球減少症の発現が想定されること、臨床試験における好中球減少症の発現率はプラセボ投与例と比較して本剤投与例で高い傾向が認められていることを踏まえると、本剤投与により好中球減少症が発現する可能性は示唆されると考える。また、本剤投与により 0.5×10^9／L 未満に好中球数が減少した被験者が認められており、本剤投与による好中球数の減少に伴い感染症が惹起される可能性も否定できないと考えることから、本剤投与時の好中球減少症等の発現について添付文書に記載して注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において感染症の発現との関連も含め発現状況を引き続き検討する必要があると考える。

7.R.3.5　悪性腫瘍

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

カニクイザルを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験では本薬のがん原性は示唆されていない。しかし、腫瘍形成に対して IL-17 シグナル経路が促進的又は抑制的に働くことが報告されており（5.4 参照）、悪性腫瘍に対する IL-17 の役割は明らかにされていないこと、及び事象の重篤性を考慮し、悪性腫瘍の発現リスクについて検討を行った。

Pool A 及び Pool B における悪性腫瘍関連事象の発現状況は表 54 のとおりであった。Pool C における本剤併合群では、Pool B の事象に加えて、基底細胞癌 4 例、皮膚有棘細胞癌 3 例、前立腺癌 2 例、扁平上皮癌、皮膚の新生物、結腸癌、膀胱移行上皮癌、直腸癌及び浸潤性乳管癌各 1 例が認められ、悪性黒色腫を除く皮膚癌関連事象の曝露期間で調整した発現率は 0.5 件／100 人･年であった。

表 54　悪性腫瘍関連事象の発現状況（Pool A 及び Pool B）

	Pool A（導入期）				Pool B（投与後 52 週時まで）			
	140 mg Q2W 群	210 mg Q2W 群	プラセボ群	ウステキヌマブ群	140mg Q2W 投与例	210mg Q2W 群投与例	ウステキヌマブ投与例	本剤投与例
例数	1,491	1,496	879	613	280	1,335	613	4,019
Malignancies（adjudicated）[a)]	3 (0.2)	3 (0.2)	0	1 (0.2)	0	12 (0.9)	8 (1.3)	28 (0.7)
基底細胞癌	2 (0.1)	0	0	0	0	4 (0.3)	6 (1.0)	13 (0.3)
膵癌	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
膀胱癌	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
陰茎扁平上皮癌	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
扁平上皮癌	0	1 (0.1)	0	0	0	3 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.1)
前立腺癌	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (<0.1)
膵腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (<0.1)
胆管腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
乳癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
食道癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う小腸癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
ボーエン病	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード 1、2、3	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)

例数（%）

a)　良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）の事象で Amgen により悪性腫瘍と判断された。

国内併合 1 では、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）」に属する事象のうち、皮膚乳頭腫 6.8%（12/177 例）、脂漏性角化症 1.1%（2/177 例）、脂肪腫、皮膚の新生物、化膿性肉芽腫、前立腺癌及び肝細胞癌各 0.6%（1/177 例）が認められた。

米国立がん研究所の Surveillance epidemiology and end results（SEER）データベースを用い、Pool C における悪性腫瘍の標準化発生比［95% CI］を算出したところ、全世界、欧州及び米国の一般集団と比較して、それぞれ 0.91［0.58, 1.37］、0.96［0.39, 1.98］及び 0.90［0.45, 1.61］であり、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクが一般集団と比較して高い傾向は示唆されなかった。また、Pool C における Malignancies（adjudicated）の観察期間で調整した発現率［95% CI］は 0.9［0.68, 1.20］件／100 人･年であり、他の乾癬治療薬の悪性腫瘍関連事象の発現率（36,465.5 人・年）は 1.429［1.309, 1.557］件／100 人･年と比較して低かった（CTD5.3.5.3-6）。

国内外の臨床試験における悪性腫瘍の発現率は一般集団と同程度であったこと、悪性腫瘍関連事象の発現率について、本剤の用量反応関係は認められなかったこと、Pool B におけるウステキヌマブ投与群と比較して本剤投与群の悪性腫瘍関連事象の発現率は低かったこと、観察期間で調整した悪性腫瘍の発現率は他の乾癬治療薬と比較して本剤で低かったことから、本剤の悪性腫瘍のリスクは認められていないと考えられることから、現時点で特段の措置を講ずる必要はないと考える。

機構は、現時点では、悪性腫瘍発現のリスクは示されていないものの、本剤投与により悪性腫瘍の抑制機構が影響を受ける可能性は否定できないことから、添付文書の警告欄等において悪性腫瘍の発現に関する注意喚起を行う必要があると考える。また、一般に乾癬患者は光線療法、免疫抑制作用を有する薬剤の治療歴を有する場合が多く、特に皮膚癌の発現が懸念されることも踏まえ、本剤投与時の皮膚癌を含む悪性腫瘍の発現状況については、製造販売後調査において注視する必要があると考える。

7.R.3.6　心血管系関連事象

申請者は、本剤投与時の虚血性脳血管障害及び虚血性心疾患関連事象、並びに MACE（心筋梗塞、卒中及び心血管死）の発現状況について、以下のように説明している。

IL-17 シグナル経路は、心筋梗塞後の修復過程では炎症を誘導することにより増悪因子として働くこと（Int J Cardiol 2013; 163: 326-34、J Am Coll Cardiol 2012; 59: 420-9）、アテローム性動脈硬化症及び急性冠症候群においてはアテローム生成促進作用を有すること（Circ Res 2012; 110: 675-87、J Immunol 2010; 185: 5820-7）が示唆されており、本薬はその薬理作用から、心筋リモデリング及びアテローム生成に対して保護的に作用すると考えられる。しかし、乾癬患者では心血管系疾患を合併している割合が高く、糖尿病、高血圧、脂質異常症、喫煙、肥満等の典型的な心血管系関連事象のリスク因子の合併率も高いこと（J Am Acad Dermatol 2006; 55: 829-35）を踏まえ、心血管系関連事象について検討を行った。

臨床試験における虚血性脳血管障害及び虚血性心疾患関連事象、並びに MACE[51]の発現状況は表 55 のとおりであった。国内併合 1 における発現率は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1.1%（2/177 例）、心電図 T 波逆転、心筋梗塞、心筋虚血及びプリンツメタル狭心症各 0.6%（1/177 例）であった。生物製剤も含めた他の乾癬治療薬の臨床試験の全被験者（19498.5 人･年）を対象とした MACE の発現件数［95% CI］は、0.451［0.362, 0.556］件/100 人･年であり、本剤の臨床試験における MACE の発現率（0.56 件［0.37, 0.82］件/100 人･年）と大きく異なるものではなかった。

MACE を発現した全ての被験者は心血管系のリスク因子を有していたこと、本剤の投与により心血管系事象の発現リスクが上昇する傾向は認められていないことを踏まえると、現時点で特段の対応を講ずる必要はないと考える。

[51] 20120102、20120103 及び 20120104 試験では、MACE の可能性が疑われる有害事象は Cardiovascular Events Committee により盲検下で判定が行われた。その他の海外臨床試験及び国内臨床試験では同様の判定は実施されていない。

表 55　虚血性脳血管障害、虚血性心疾患関連事象及び MACE の発現状況（Pool A 及び Pool C）

	Pool A（導入期）				Pool C（全投与期）			
	140 mg Q2W 群	210 mg Q2W 群	プラセボ群	ウステキヌマブ群	140 mg Q2W 投与例	210 mg Q2W 投与例	ウステキヌマブ／本剤投与例	本剤投与例
例数	1,491	1,496	879	613	279	1,291	564	4,461
虚血性脳血管障害（SMQ）	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	10 (0.2)
脳血管発作	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	3 (0.1)
脳梗塞	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (<0.1)
頸動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)
脳虚血	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
虚血性心疾患（SMQ）	4 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (1.1)	9 (0.7)	0	46 (1.0)
狭心症	2 (0.1)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)	0	14 (0.3)
不安定狭心症	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	4 (0.1)
心筋梗塞	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.4)	3 (0.2)	0	17 (0.4)
心筋虚血	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	2 (<0.1)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	4 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (<0.1)
心電図 T 波逆転	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.1)
冠動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)
冠動脈攣縮	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
虚血性心筋症	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
心電図異常 T 波	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
MACE [a)]	3	0	0	0	1 (0.4)	5 (0.4)	0	27 (0.6)
心筋梗塞	2 (0.1)	0	0	0	1 (0.4)	4 (0.3)	0	18 (0.4)
卒中	1 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	7 (0.2)
心血管死	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)

例数（%）、a) MACE の Pool C は第Ⅲ相試験のみに基づく（140 mg Q2W 投与例 277 例、210 mg Q2W 投与例 1,278 例、ウステキヌマブ／本剤投与例 564 例、本剤投与例 4,270 例）

機構は、現時点では、本剤の投与に伴い心血管系有害事象の発現リスクが上昇することは示唆されていないと考えるが、臨床試験における検討例数は心血管系有害事象の発現リスクを評価する上では十分とは言えないことから、本剤の投与が心血管系に及ぼす影響については、今後も引き続き検討する必要があると考える。

7.R.3.7　うつ病及び自殺／自傷行為

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

全身性炎症とうつ病との関連を指摘する研究報告は複数存在するが、IL-17 シグナル経路とうつ病や自殺／自傷行為、その他の精神障害との関連は明らかになっていない。また、本薬をカニクイザルに 1、3、6 カ月間反復投与した試験では、本薬投与に起因すると考えられる行動薬理学的変化は認められなかった。

また、本剤の開発中、海外臨床試験において治験薬を投与された約 6,000 例の被験者のうち、自殺／自傷行為の関連事象が 7 例（自殺既遂 3 例、自殺企図 3 例、自殺念慮 1 例、いずれの事象も治験責任医師及び Amgen Inc.ともに治験薬との因果関係は否定[52]している）に発現したことから、「自殺念慮及び行動」が重要な潜在的リスクとして設定され、当時実施中であった本剤に関するすべての臨床試験において、自殺の危険性及びうつ症状の重症度を評価するために C-SSRS 及び PHQ-8 が新たに規定された。

以上の経緯を踏まえ、うつ病及び自殺／自傷行為に関する検討を行った。

[52]このうち自殺既遂 1 例及び自殺企図 1 例は、関節リウマチ患者を対象とした臨床試験で認められた。

Pool A 及び Pool B における「うつ病（自殺／自傷行為を除く）（SMQ）」及び「自殺／自傷行為（SMQ）」に属する有害事象の発現状況は表 56 のとおりであり、本剤群の発現率はプラセボ群及びウステキヌマブ群と同程度であった。

表 56　うつ病（自殺／自傷行為を除く）（SMQ）、うつ病、抑うつ気分及び自殺／自傷行為（SMQ）の発現状況（Pool A 及び Pool B）

	Pool A（導入期）				Pool B（投与後 52 週時まで）			
	140 mg Q2W 群	210 mg Q2W 群	プラセボ群	ウステキヌマブ群	140mg Q2W 投与例	210mg Q2W 投与例	ウステキヌマブ投与例	本剤投与例
例数	1,491	1,496	879	613	280	1,335	613	4,019
うつ病（自殺／自傷行為を除く）（SMQ）	13 (0.9)	11 (0.7)	9 (1.0)	6 (1.0)	4 (1.4)	15 (1.1)	19 (3.1)	82 (2.0)
うつ病	9 (0.6)	5 (0.3)	5 (0.6)	3 (0.5)	2 (0.7)	9 (0.7)	10 (1.6)	55 (1.4)
抑うつ気分	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.1)	5 (0.8)	9 (0.2)
自殺／自傷行為（SMQ）	0	1 (0.1)	0	0	0	4 (0.3)	2 (0.3)	6 (0.1)
自殺企図	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (<0.1)
自殺念慮	0	0	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.1)
企図的過量投与	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
故意の自傷行為	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)

例数（%）

Pool C の本剤併合群における「うつ病（自殺／自傷行為を除く）（SMQ）」の発現率は 2.5%（112/4,461 例）であり、主に認められた事象はうつ病 1.7%（75/4,461 例）、抑うつ気分 0.3%（14/4,461 例）であった。また、Pool C の申請時のデータカットオフ（2014 年 3 月～9 月）までに 16 例、その後、2015 年 3 月のデータカットオフまでに 10 例に「自殺／自傷行為（SMQ）」に属する事象が発現した。自殺／自傷行為に関連する有害事象 26 例の内訳は、自殺既遂 3 例、企図的過量投与 1 例、自殺企図 4 例、自殺行為 2 例、故意の自傷行為 1 例、自殺念慮 17 例（うち 1 例は自殺企図と重複、うち 2 例は自殺行為と重複）及び希死念慮を有するうつ病 1 例であった。このうち、自殺既遂 1 例、自殺企図 2 例、自殺念慮 7 例及び希死念慮を有するうつ病 1 例では治験薬との因果関係は否定されなかったが、自殺企図 1 例及び自殺念慮 2 例を除き、いずれの被験者もうつ病等の精神障害の合併又は既往を有していた。なお、観察期間で調整した自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現率は 0.33／100 人･年であり、自殺既遂関連事象は 0.05／100 人･年、自殺行動関連事象は 0.14／100 人･年、自殺念慮関連事象は 0.23／100 人･年であった[53]。また、関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験（CTD5.3.5.4-4：20090402 試験）では、本剤 210 mg Q2W 投与の 1 例で自殺既遂が認められたが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定されている。国内併合 1 における「精神障害（SOC）」に属する有害事象の発現率は、気分変調性障害 0.6%（1/177 例）、自殺企図 0.6%（1/177 例）であった。4827-005 試験の本剤 140 mg Q4W 群で自殺企図が 1 例認められたが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定されている。

海外第Ⅲ相試験（20120103 及び 20120104 試験）で評価された C-SSRS[54]及び PHQ-8[55]スコアは表 57 及び 58 のとおりであり、ウステキヌマブ群と比較して本剤併合群のスコアが大きく上回る傾向は認められなかった。

[53] 自殺既遂関連事象：自殺既遂、企図的過量投与、自殺行動関連事象：自殺既遂、企図的過量投与、自殺企図、自殺行為、故意の自傷行為、自殺念慮関連事象：自殺念慮、希死念慮を有するうつ病

[54] 自殺念慮の深刻度について、1：死んでしまいたいという願望、2：積極的な自殺念慮（具体性なし）、3：積極的な自殺念慮（自殺方法の考えがあるが計画はない）、4：積極的な自殺念慮（実行する意思があるが計画はない）、5：積極的な自殺念慮（具体的な計画及び実行する意思がある）の 5 段階で評価し、最も深刻な自殺念慮について自殺行動の有無を回答する。自殺念慮の深刻度 4 又は 5 と回答した場合、あるいは自殺行動を認めた場合に陽性と判定し、メンタルヘルス専門医の診察を受け、治験薬投与を中止した。

[55] 過去 2 週間のうつ関連症状 8 項目について、0：全くない、1：数日あてははまる、2：半分以上の日で当てはまる、3：ほとんど毎日あてはまる、の 4 段階で評価した合計スコア。

表 57　海外第Ⅲ相試験（20120103 及び 20120104 試験）において投与後 52 週までの
C-SSRS に基づく自殺念慮の最大の深刻度（安全性解析対象集団）

	140 mg Q2W 群 a)	210 mg Q2W 群 b)	本剤併合群 c)	ウステキヌマブ群 d)
自殺傾向の既往のある被験者	0 例	3 例	17 例	9 例
スコア 1 以上	0	0	3 (17.6)	1 (11.1)
スコア 4 又は 5	0	0	1 (5.9)	0
スコア 4 又は 5、あるいは自殺行動を認めた	0	0	1 (5.9)	0
自殺傾向の既往のない被験者	25 例	74 例	497 例	104 例
スコア 1 以上	2 (8.0)	3 (4.1)	16 (3.2)	1 (1.0)
スコア 4 又は 5	0	0	0	0
スコア 4 又は 5、あるいは自殺行動を認めた	0	0	0	0

例数（%）
a)　投与後 52 週時まで本剤 140 mg が Q2W で投与された被験者
b)　投与後 52 週時まで本剤 210 mg が Q2W で投与された被験者
c)　本剤が投与された全被験者
d)　投与後 52 週時までウステキヌマブが投与された被験者

表 58　海外第Ⅲ相試験（20120103 及び 20120104 試験）において投与後 52 週時までに認められた
最大 PHQ-8 合計スコア（安全性解析対象集団）

	140 mg Q2W 群 （15 例）	210 mg Q2W 群 （145 例）	本剤併合群 （474 例）	ウステキヌマブ群 （78 例）
0-4（None-minimal）	13 (86.7)	116 (80.0)	388 (81.9)	69 (88.5)
5-9（Mild）	2 (13.3)	23 (15.9)	68 (14.3)	6 (7.7)
10-14（Moderate）	0	4 (2.8)	11 (2.3)	2 (2.6)
15-19（Moderately Severe）	0	1 (0.7)	5 (1.1)	1 (1.3)
20-24（Severe）	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0

例数（%）

乾癬治療薬として既承認又は開発中の薬剤の臨床試験成績を基にした各事象の発現率［95% CI］は、うつ病（重篤及び非重篤）1.378［1.149, 1.638］、自殺既遂 0.028［0.012, 0.055］、自殺企図 0.040［0.011, 0.101］、自殺念慮及び行動関連事象 0.109［0.023, 0.320］件／100 人･年であった（CTD5.3.5.3-6）。他の乾癬治療薬の臨床試験と比較して、本剤の臨床試験で認められた自殺／自傷行為の関連事象の発現率は高い傾向が認められたが、総観察人年の違いが影響した可能性があると考える。

以上、本剤と自殺／自傷行為との関連性を説明しうる作用機序は特定されておらず、本剤が自殺／自傷行為の発現に影響を及ぼした可能性は考え難いが、本剤の臨床試験で認められた自殺／自傷行為関連事象の発現率は他の乾癬治療薬の臨床試験で認められた発現率に比べて高い傾向にあったことから、事象の重篤性を鑑み、自殺／自傷行為を本剤の重要な潜在的リスクに設定し、今後も引き続き検討を行う。また、自殺／自傷行為が報告された被験者の多くがうつ病、自殺念慮又は自殺企図の既往を有していたことから、うつ病、自殺念慮、自殺企図等の重度の精神病状態にある患者又はその既往を有する患者は、添付文書の慎重投与の項に設定し、医療関係者向け資材と併せて注意喚起をする予定である。さらに、製造販売後に引き続き自殺関連事象の発現に関して情報収集を行う。

機構は、自殺／自傷行為の関連事象が発現した 26 例（自殺既遂 3 例、企図的過量投与 1 例、自殺企図 4 例、自殺行為 2 例、故意の自傷行為 1 例、自殺念慮 17 例〔うち 1 例は自殺企図と重複、うち 2 例は自殺行為と重複〕、希死念慮を有するうつ病 1 例）のうち、多くの被験者は精神障害等の自殺／自傷行為のリスク因子を有していたこと、C-SSRS 及び PHQ-8 による自殺の危険性やうつ病に関する評価では本剤投与によるスコアの悪化傾向は認められていないことを踏まえると、現時点で、うつ病及び自殺／自傷行為の関連事象の発現と本剤投与との関連を明確に示唆する情報は得られていないと考える。しかし、本剤投与との

因果関係が否定されていない事象も認められていることを踏まえると、申請者の説明のとおり、うつ病・うつ状態又はその既往のある患者、並びに自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者を慎重投与と設定することは理解できる。なお、臨床試験における検討例数及び観察期間は限られており、本剤の神経精神学的作用に関する評価をする上では十分と言えないことから、製造販売後においては、本剤投与後の自殺／自傷行為関連事象の発現状況等を注視し、必要に応じて措置を行う必要があると考える。

以上の機構の判断及び適正使用の具体的な方策については専門協議における検討を踏まえ判断したいと考える。

7.R.3.8　過敏症及び注射部位反応

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

本剤はモノクローナル抗体の皮下投与製剤であり、過敏症反応及び注射部位反応が発現する可能性は否定できないことから検討を行った。

Pool A 及び Pool C における「過敏症（SMQ）」及び「注射部位反応（AMQ）」に属する有害事象の発現状況は表 59 のとおりであり、アナフィラキシーの発現は認められなかった。Pool C では重篤な事象として、発疹、皮膚炎、接触性皮膚炎、紅斑、蕁麻疹が各 1 例認められた。注射部位反応について、ウステキヌマブ投与例と本剤投与例で発現傾向に差異は認められなかったが、過敏症については、ウステキヌマブ投与例と比較して本剤長期投与例で発現率が高い傾向が認められた。また、「注射部位反応（AMQ）」に属する有害事象が認められた 281 件のうち 3 件では投与が休止されたが、投与中止には至らなかった。

表 59　本剤投与例において 4 例以上認められた過敏症及注射部位反応関連事象の発現状況（Pool A 及び Pool C）

	Pool A（導入期）				Pool C（全投与期）			
	140 mg Q2W 群	210 mg Q2W 群	プラセボ群	ウステキヌマブ群	140 mg Q2W 投与例	210 mg Q2W 投与例	ウステキヌマブ/本剤投与例	本剤投与例
例数	1,491	1,496	879	613	279	1,291	564	4,461
過敏症（SMQ）	39 (2.6)	26 (1.7)	27 (3.1)	8 (1.3)	20 (7.2)	64 (5.0)	13 (2.3)	227 (5.1)
そう痒症	18 (1.2)	10 (0.7)	14 (1.6)	5 (0.8)	10 (3.6)	15 (1.2)	2 (0.4)	71 (1.6)
接触性皮膚炎	7 (0.5)	5 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.4)	4 (0.3)	2 (0.4)	13 (0.3)
アレルギー性鼻炎	7 (0.5)	2 (0.1)	4 (0.5)	0	0	3 (0.2)	0	9 (0.2)
蕁麻疹	4 (0.3)	5 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.7)	1 (0.4)	4 (0.3)	0	10 (0.2)
発疹	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	1 (0.4)	6 (0.5)	0	14 (0.3)
過敏症	3 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.3)	0	0	4 (0.3)	0	9 (0.2)
結膜炎	3 (0.2)	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.1)	0	14 (0.3)
湿疹	2 (0.1)	5 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.4)	6 (0.5)	3 (0.5)	14 (0.3)
好酸球数増加	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)	0	4 (0.1)
皮膚炎	2 (0.1)	0	0	0	2 (0.7)	3 (0.2)	0	11 (0.2)
季節性アレルギー	2 (0.1)	0	0	0	1 (0.4)	3 (0.2)	0	8 (0.2)
皮膚剥脱	2 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	4 (0.1)
全身性そう痒症	1 (0.1)	3 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.4)	4 (0.3)	1 (0.2)	7 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	7 (0.2)
紅斑	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.4)	3 (0.2)	1 (0.2)	7 (0.2)
好酸球増加症	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	4 (0.1)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	4 (0.1)
注射部位発疹	0	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.4)	4 (0.1)
注射部位反応（AMQ）	25 (1.7)	23 (1.5)	11 (1.3)	12 (2.0)	13 (4.7)	35 (2.7)	11 (2.0)	146 (3.3)
注射部位疼痛	7 (0.5)	9 (0.6)	3 (0.3)	4 (0.7)	2 (0.7)	8 (0.6)	2 (0.4)	40 (0.9)
注射部位紅斑	6 (0.4)	5 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.7)	4 (0.3)	0	25 (0.6)
注射部位反応	5 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	5 (1.8)	6 (0.5)	4 (0.7)	26 (0.6)
注射部位内出血	4 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.7)	3 (0.2)	2 (0.4)	24 (0.5)
注射部位腫脹	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	8 (0.2)
注射部位そう痒感	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	4 (0.3)	1 (0.2)	11 (0.2)
血管穿刺部位内出血	2 (0.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.2)	4 (0.1)
注射部位出血	1 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	5 (0.4)	1 (0.2)	10 (0.2)
注射部位浮腫	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.4)	3 (0.2)	0	5 (0.1)
注射部位硬結	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	4 (0.1)
注射部位発疹	0	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.4)	4 (0.1)
注射部位血腫	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	4 (0.1)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	4 (0.1)

例数（%）、SMQ：Standardised MedDRA queries、AMQ：Amgen-defined medical queries

国内併合 2 における「過敏症（SMQ）」の発現率は、本剤 140 mg で 30.1%（22/73 例）、210 mg で 45.8%（33/72 例）であり、主な事象は接触性皮膚炎（140 mg、9.6%〔7/73 例〕、210 mg、11.1%〔8/72 例〕）、湿疹（140 mg、8.2%〔6/73 例〕、210 mg、8.3%〔6/72 例〕）、季節性アレルギー（140 mg、2.7%〔2/73 例〕、210 mg、9.7%〔7/72 例〕）、アレルギー性鼻炎（140 mg、2.7%〔2/73 例〕、210 mg、4.2%〔3/72 例〕）であった。重篤な事象として接触性皮膚炎 1 例が認められた。国内併合 2 における「注射部位反応（AMQ）」の発現率は、本剤 140 mg で 5.5%（4/73 例）、210 mg で 2.8%（2/72 例）であり、主な事象は注射部位内出血（140 mg、1.4%〔1/73 例〕、210 mg、1.4%〔1/72 例〕）、注射部位疼痛（140 mg、2.7%〔2/73 例〕）等であった。重篤な事象は認められなかった。

以上を踏まえ、過敏症及び注射部位反応に関して添付文書及び医療関係者向け資材にて注意喚起を行う。また、過敏症反応の発現状況について、製造販売後調査において引き続き検討を行うこととする。

機構は、臨床試験では過敏症関連の重篤な有害事象の発現は認められていないものの、本剤はモノクローナル抗体製剤であり、ショック、アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現する可能性は否定できないと考えられることから、添付文書にて注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において過敏症反応及び注射部位反応の発現状況等について引き続き検討する必要があると考える。

以上より、機構は、本剤投与時には IL-17 シグナル経路の阻害による免疫系への影響による有害事象、特に重篤な感染症等の発現に十分な留意が必要と考えるが、その発現リスクについて、臨床試験で対照薬とされたウステキヌマブを上回る傾向は示唆されていないことを踏まえると、既承認の生物製剤と同様の安全対策を講ずることで管理可能と考える。また、日本人部分集団の安全性情報からも、日本人乾癬患者で特に留意すべき事象は示唆されていないと考えるが、現時点での本剤の使用経験は限られていることから、製造販売後調査等において情報を集積した上で、本剤の安全性プロファイルをさらに明確にしていく必要があると考える。

7.R.4　用法・用量について

申請者は、申請用法・用量を「通常、成人にはブロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。」と設定した根拠について、以下の点に基づき説明している。

- 国内第Ⅱ相試験（4827-002 試験）における PASI スコア改善率について、プラセボ群と本剤 70 mg 群、140 mg 群及び 210 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められており、本剤 210 mg の PASI スコア改善率が最も高かったこと（7.1.1 参照）。
- 国内長期投与試験（4827-003 試験）において、表 60 に示すように、210 mg 群は 140 mg 群と比較して、投与後 52 週時まで、一貫して高い有効性が認められたこと。
- 海外第Ⅲ相試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験）における投与後 12 週時の PASI 75、PASI 100 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率について、本剤 210 mg 群は 140 mg 群と比較して、一貫して高い傾向が認められたこと（7.2 参照）。
- 海外第Ⅲ相試験（20120103 及び 20120104 試験）における投与後 12 週時の PASI 100 達成率について、本剤 210 mg 群はウステキヌマブ群と比較して、統計学的に有意に高かったこと（7.2 参照）。
- 海外第Ⅲ相試験（20120103 及び 20120104 試験）における投与後 52 週時の sPGA（0 又は 1）達成率について、表 61 に示すとおり、本剤 210 mg／210 mg Q2W 群が他群と比較して高かったこと。
- 本剤の有効性に対して体重が影響を及ぼす可能性が示唆されており（表 46）、表 62 及び 63 に示すように、体重 70 kg 以下の被験者では 140 mg と 210 mg で同程度の PASI 75 達成率であったが、臨床的に重要な指標である PASI 100 を達成するためには、いずれの体重区分でも 210 mg の用量が必要と考えられたこと。
- 実施した臨床試験において、本剤 210 mg で特段の問題となる安全性上の懸念は示されていないこと（7.R.3 参照）。
- 日本人の関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者において、本剤 210 mg の有効性は示唆されており、安全性上の懸念は認められていないこと（7.1 及び 7.2.5 参照）。

表 60　国内長期投与試験（4827-003 試験）における有効性評価項目の推移

評価時期	投与量	PASI 75 達成率	PASI 90 達成率	PASI 100 達成率	sPGA（0 又は 1）達成率	病変部位の体表面積割合
0 週 a)	140 mg	46.6 (34/73)	37.0 (27/73)	19.2 (14/73)	47.9 (35/73)	23.1 ± 24.3
	210 mg	59.7 (43/72)	52.8 (38/72)	30.6 (22/72)	56.9 (41/72)	18.1 ± 23.1
12 週	140 mg	85.3 (58/68)	79.4 (54/68)	38.2 (26/68)	83.8 (57/68)	7.8 ± 16.5
	210 mg	97.2 (70/72)	93.1 (67/72)	52.8 (38/72)	94.4 (68/72)	4.0 ± 11.4
24 週	140 mg	83.1 (54/65)	78.5 (51/65)	44.6 (29/65)	81.5 (53/65)	6.1 ± 14.6
	210 mg	95.8 (69/72)	91.7 (66/72)	48.6 (35/72)	93.1 (67/72)	3.1 ± 10.4
52 週	140 mg	87.5 (56/64)	81.3 (52/64)	50.0 (32/64)	79.7 (51/64)	4.7 ± 12.1
	210 mg	95.7 (66/69)	88.4 (61/69)	56.5 (39/69)	92.8 (64/69)	2.3 ± 7.6

%（例数）、病変部位の体表面積割合は平均値（%）±標準偏差

a)　国内第Ⅱ相試験（4827-002 試験）では、プラセボ及び本剤 70 mg 群に割り付けられた被験者を含む。

表 61　海外第Ⅲ相試験（20120103 及び 20120104 試験成績併合）の投与後 52 週時における sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）

140 mg ／140 mg Q8W	140 mg ／140 mg Q4W	140 mg ／140 mg Q2W	140 mg／ 210 mg Q2W	210 mg ／140 mg Q8W	210 mg ／140 mg Q4W	210 mg ／140 mg Q2W	210 mg／ 210 mg Q2W
7.7 (13/169)	14.2 (48/337)	39.2 (133/339)	58.5 (197/337)	2.9 (5/173)	10.3 (35/339)	48.4 (165/341)	64.9 (220/339)

%（例数）、投与 12 週までの用量（いずれも Q2W 投与）／投与 12 週以降 52 週目までの用法・用量

表 62　国内第Ⅱ相試験（4827-002 試験）の投与後 12 週時における PASI 75 及び PASI 100 達成率の体重毎の部分集団解析結果（NRI）

	60 kg 以下	60 kg 超 70 kg 以下	70 kg 超 80 kg 以下	80 kg 超 90 kg 以下	90 kg 超 100 kg 以下	100 kg 超
PASI 75 達成率						
140 mg	87.5 (7/8)	100 (8/8)	70.0 (7/10)	66.7 (4/6)	66.7 (2/3)	50.0 (1/2)
210 mg	100 (7/7)	100 (10/10)	100 (8/8)	87.5 (7/8)	100 (3/3)	0 (0/1)
PASI 100 達成率						
140 mg	50.0 (4/8)	25.0 (2/8)	40.0 (4/10)	16.7 (1/6)	33.3 (1/3)	50.0 (1/2)
210 mg	71.4 (5/7)	70.0 (7/10)	62.5 (5/8)	37.5 (3/8)	66.7 (2/3)	0 (0/1)

%（例数）

表 63　海外第Ⅲ相試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験成績併合）の
投与後 12 週時における PASI 75 及び PASI 100 達成率の体重毎の部分集団解析結果（NRI）

	60 kg 以下	60 kg 超 70 kg 以下	70 kg 超 80 kg 以下	80 kg 超 90 kg 以下	90 kg 超 100 kg 以下	100 kg 超 110 kg 以下	110 kg 超 120 kg 以下	120 kg 超 130 kg 以下	130 kg 超
PASI 75 達成率									
140 mg	92.2 (83/90)	89.3 (134/150)	77.6 (197/254)	72.0 (219/304)	65.9 (162/246)	50.0 (86/172)	46.9 (53/113)	34.4 (22/64)	26.2 (17/65)
210 mg	94.7 (89/94)	86.8 (145/167)	91.4 (223/244)	88.9 (263/296)	87.1 (210/241)	80.3 (139/173)	85.7 (78/91)	74.5 (41/55)	57.7 (56/97)
PASI 100 達成率									
140 mg	54.4 (49/90)	44.7 (67/150)	38.2 (97/254)	27.6 (84/304)	18.3 (45/246)	14.5 (25/172)	8.8 (10/113)	1.6 (1/64)	0 (0/65)
210 mg	67.0 (63/94)	48.5 (81/167)	52.5 (128/244)	42.9 (127/296)	33.2 (80/241)	39.3 (68/173)	25.3 (23/91)	21.8 (12/55)	12.4 (12/97)

%（例数）

機構は、以下の理由等から、申請者の説明のとおり、本剤の用法・用量を「通常、成人にはブロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。」と設定することは可能と判断した。

・局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（4827-002 試験）及び海外臨床試験（20090062、20120102、20120103 及び 20120104 試験）のいずれの試験でも、投与後 52 週間にわたり、PASI 75 達成率をはじめとした有効性評価項目で本剤 210 mg 群が 140 mg 群を上回っていることから、本剤の有効性を維持するためには 210 mg を 2 週間隔で投与することが必要と考えられること

・体重区分の部分集団において臨床的に意義の大きい PASI 100 達成率は本剤 210 mg 群が本剤 140 mg 群を上回っていること

・本剤 210 mg 群で安全性上の大きな懸念は認められていないこと

7.R.5　効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討、並びに、本剤投与時には乾癬に対する既承認の生物製剤と同様に、致命的な経過をたどる可能性がある重篤な感染症等の発現が懸念され、長期投与時の安全性は十分に明らかにされていないことを考慮すると、本剤は乾癬に対する標準的な治療法である光線療法又はシクロスポリン、エトレチナート等の全身療法が効果不十分、あるいは忍容不良の患者等に対して使用されるべきであると考える。

したがって、本剤の効能・効果は、既承認の生物製剤と同様に、承認申請どおり「既存治療で効果不十分な下記疾患　尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」と設定することが適切と判断した。

7.R.6　臨床的位置付けについて

7.R.6.1　既承認の生物製剤に対する本剤の位置付けについて

申請者は、既承認の生物製剤と比較した本剤の位置付けについて以下のように説明している。

本剤の第Ⅲ相試験で対照薬として設定されたウステキヌマブ（遺伝子組換え）の成績、並びに本剤と既承認の生物製剤であるアダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え）及びセクキヌマブ（遺伝子組換え）の主要な臨床試験、並びに本剤の第Ⅲ相試験で対照薬として設定されたウステキヌマブ（遺伝子組換え）の有効性の成績は表 64 のとおりである。異なる試験間の比較については結果の解釈には留意する必要があるものの、本剤 210 mg において既承認の生物製剤より早期から有効性が認められ、また主要評価時期における PASI 75 達成率について既存の生物製剤と比較して高い傾向が認められた。また、海外第Ⅲ相試験（20120103 及び 20120104 試験）における PASI 100 達成率について、本剤 210 mg とウステキヌマブとの対比較において統計学的に有意な差が認められた。

表 64　乾癬患者における本剤及び他の生物製剤の有効性の比較

		本剤		ウステキヌマブ		アダリムマブ	インフリキシマブ		セクキヌマブ
用法・用量		0、1、2、以降 2 週間に 1 回 210 mg を皮下投与		0、4 週後に体重 100 kg 以下の被験者は 45 mg、100 kg 超の被験者は 90 mg を皮下投与		0 週に 80 mg、2 週後以降は 40 mg を 2 週間に 1 回皮下投与	0、2、6 週後に 5 mg/kg を静脈内投与		0、1、2、3、4、8 週後に 300 mg を皮下投与
主要評価項目		投与後 12 週時の PASI 75 達成率		投与後 12 週時の PASI 75 達成率		投与後 16 週時の PASI 75 達成率	投与後 10 週時の PASI 75 達成率		投与後 12 週時の PASI 75 達成率
試験名		20120103 試験	20120104 試験	20120103 試験	20120104 試験	国内臨床試験（M04-688 試験）	国内臨床試験	海外併合試験	国際共同試験（A2302 試験）及び海外臨床試験（A2303、A2308、A2309 試験）併合
申請又は承認用法用量における PASI 75 達成率	1 週後	4.6 (28/612)	2.4 (15/624)	0	0.3 (1/313)				0.6 (4/686)
	2 週後	24.7 (151/612)	20.4 (127/624)	2.7 (8/300)	3.5 (11/313)	2.3 (1/43)	2.9 (1/34)	5.4 (38/710)	3.4 (23/686)
	4 週後	60.8 (372/612)	58.5 (365/624)	19.0 (57/300)	14.1 (44/313)	14.0 (6/43)	47.1 (16/34) [a]	60.8 (428/704) [a]	36.7 (252/686)
	8 週後	81.4 (498/612)	80.1 (500/624)	56.3 (169/300)	51.8 (162/313)	41.9 (18/43)			71.9 (493/686)
	12 週後	86.3 (528/612)	85.1 (531/624)	70.0 (210/300)	69.3 (217/313)	53.5 (23/43)	68.6 (24/35) [b]	79.3 (566/714) [b]	79.4 (545/686)
	16 週後					62.8 (27/43)			

%（例数）、a) 投与後 6 週時に評価、b) 投与後 10 週時に評価

本剤の海外第Ⅲ相試験においてウステキヌマブ群と比較して本剤群で特に発現率が高い事象は認められなかった（7.2.2 及び 7.2.3 参照）。また、国内臨床試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）及び海外臨床試験（20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 試験）における主な有害事象の発現状況を、既承認の生物製剤と比較した結果、表 65 のとおり、本剤で発現率が特に高い事象は認められなかった。

表 65　本剤及び既存の生物製剤の有害事象の発現状況（国内臨床試験及び海外臨床試験成績併合）

	本剤		ウステキヌマブ		アダリムマブ		インフリキシマブ		セクキヌマブ	
	国内（177）	海外 a)（4,461）	国内（126）	海外（2,266）	国内（163）	海外（1,696）	国内（114）	海外（1,564）	国内（207）	海外（3,430）
総曝露期間	275.2 人・年	5,448.8 人・年	平均 11.7 週	平均 33.7 週	396 人・年	1,684.2 人・年	平均 427.5 日	平均 42.0 週	170.0 人・年	2,724.6 人・年
重篤な感染症及び寄生虫症	5 (2.8)	59 (1.3)	1 (0.8)	15 (0.7)	4 (2.5)	21 (1.2)	2 (1.8)	23 (1.5)	3 (1.4)	40 (1.2)
カンジダ症（HLT）	11 (6.2)	137 (3.1)	1 (0.8)	8 (0.4)	1 (0.6)	3 (0.2)	4 (3.5)	22 (1.4)	4 (1.9)	69 (2.0)
注射部位反応	34 (19.2)	701 (15.7)	5 (4.0)	268 (11.8)	88 (54.0)	―	16 (14.0)	465 (29.7)	13 (6.3)	397 (11.6)
過敏症	0	9 (0.2)	0	5 (0.2)	－	－	2 (1.8)	48 (3.1)	－	8 (0.2)
好中球数減少症	2 (1.1)	27 (0.6)	0	2 (0.1)	－	－	0	16 (1.0)	0	16 (0.5)
自殺念慮及び行動										
自殺既遂（PT）	0	1 (<0.1) b)	0	0 c)	－	1 (<0.1)	0	0	0	0
自殺企図（PT）	1 (0.6)	6 (0.1) d)	0	1 (<0.1)	－	－	0	3 (0.2)	0	0
自殺念慮（PT）	0	15 (0.3) e)	0	1 (<0.1)	－	2 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)

例数（%）、－：不明／入手不能
a)　本剤の自殺念慮及び行動に関する海外データは 2015 年 3 月カットオフ時点のデータに基づく（4,464 例、7,894.6 人・年）
b)　企図的過量投与（PT）1 例、その他曝露期間外に自殺既遂（PT）3 例発現
c)　その他カットオフ後に 1 例発現
d)　自殺企図（PT）3 例、自殺行為（PT）2 例、故意の自傷行為（PT）1 例、その他曝露期間外に自殺企図（PT）1 例発現
e)　自殺念慮（PT）14 例、希死念慮を有するうつ病（PT）1 例、その他曝露期間外に自殺念慮（PT）3 例発現

以上より、本剤は既存の生物製剤と比較して、高い皮膚症状改善作用を示し、安全性プロファイルは良好と考えられたことから、乾癬患者に対する生物製剤の第一選択薬となりうるものと考える。さらに、表 46、66 に示すとおり、既存の生物製剤治療歴がある患者に対しても高い有効性を示し、特に懸念すべき有害事象は認められていないと考えることから、既承認の生物製剤で効果が不十分な患者、及び安全性の理由で既承認の生物製剤の投与を中止した患者においても治療の選択肢の一つとなりうるものと考える。

表 66　生物製剤の治療歴有無別の主な有害事象発現状況（Pool C）

	生物製剤治療歴	
	あり（1,262 例）	なし（3,008 例）
全有害事象	1,025 (81.2)	2,434 (80.9)
鼻咽頭炎	207 (16.4)	491 (16.3)
上気道感染	153 (12.1)	424 (14.1)
関節痛	139 (11.0)	303 (10.1)
頭痛	93 (7.4)	246 (8.2)
背部痛	78 (6.2)	140 (4.7)
高血圧	71 (5.6)	143 (4.8)
副鼻腔炎	71 (5.6)	97 (3.2)

例数（%）

機構は、海外第Ⅲ相試験の PASI 100 達成率について、本剤とウステキヌマブ（遺伝子組換え）との対比較において統計学的に有意な差が認められていること、有害事象の発現率等に大きな差異はないことから、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）と比較して本剤が有用であるとの申請者の主張は理解できると考える。しかし、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）以外の生物製剤と本剤を直接比較した臨床試験はないこと、本剤の使用経験は限られており、現時点で既承認の生物製剤と安全性プロファイルの異同を十分に検討することは困難であることから、現時点では本剤を生物製剤の第一選択薬と結論付けることは困難と考える。今後、本剤の臨床試験の成績に加えて、製造販売後調査、適切に実施された国内外の研究報告等を踏まえて、関係学会等において本剤の臨床的位置付けが議論されていくものと考える。また、本剤は既承認の生物製剤で効果不十分な患者、及び忍容性不良により既承認の生物製剤の投与を中止した患者における治療選択肢の一つとなりうると判断する申請者の考えに異論はないが、今後、他の生物製剤のからの切替え時の情報を収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.6.2　既存の治療法との併用について

申請者は、外用療法（副腎皮質ステロイド、ビタミン D3 製剤等）、光線療法、全身療法（シクロスポリン、経口副腎皮質ステロイド、メトトレキサート等）、生物製剤と本剤との併用について以下のように説明している。

国内臨床試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）における、副腎皮質ステロイド外用剤併用の有無別の感染症及び寄生虫症の発現率は、「あり」79.0%（79/100 例）、「なし」62.3%（48/77 例）であり、明らかな違いは認められなかった。しかし、副腎皮質ステロイド製剤等と併用したときのデータは限られていることから、本剤と外用療法との併用時には、外用薬の副作用や皮膚感染症に十分に注意する必要があると考える。また、海外 20101227 試験における、全身療法（経口副腎皮質ステロイド及びメトトレキサート）併用の有無別の感染症及び寄生虫症の発現リスクは、「あり」134.8/100 人･年、「なし」98.6/100 人･年であり、併用することで明らかな感染リスクの増加は認められておらず、副腎皮質ステロイド外用剤、同経口剤及びメトトレキサートと本剤との併用時に大きな懸念は示唆されていないと考える。光線療法、生物製剤及びシクロスポリンと本剤との併用経験は得られていないため、原則併用すべきでないと考えるが、光線療法については一部の難治性皮疹に対して行われる可能性があること、生物製剤及びシクロスポリンについては、本剤への切替え時に症状の再燃を避ける目的で一時的に併用される可能性があることを踏まえて、本剤と免疫抑制作用を有する全身療法及び光線療法との併用に際しては、リスク・ベネフィットを十分検討した上で併用の可否を判断し、併用中は重篤な感染症、皮膚癌等の発現を考慮して注意深い経過観察を行う必要があるため、添付文書のその他の注意の項に併用時の安全性及び有効性は確立していない旨を記載し、注意喚起を行う。

機構は、本剤と他の全身療法及び光線療法との併用時の安全性データは現時点では限られているため、申請者の対応に加えて、本剤と他の生物製剤との併用についての具体的な事例は得られていないが、関節リウマチ患者において生物製剤の併用により重篤な感染症の発現率が高まったとの報告もあることから、本剤についても他の生物製剤の併用を避ける旨を添付文書等において注意喚起を行うことが適切と考える。また、製造販売後調査において他の乾癬治療との併用時の有効性及び安全性情報を収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.7　自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、国内長期投与試験（4827-003 及び 4827-005 試験）の成績より、以下のように説明している。

国内長期投与試験（4827-003 試験）において、投与後 12 週時以降に 140 mg 及び 210 mg 群でそれぞれ 28.8%（21/73 例）及び 22.2%（16/72 例）の被験者で、最長 40 週間にわたり複数回の自己投与が行われた。これらの被験者における PASI 75/90/100 達成率は、表 67 のとおりであり、自己投与の前後で一定の値で推移した。

表 67　国内長期投与試験（4827-003 試験）で自己投与を行った被験者の PASI 75/90/100 達成率

		140 mg Q2W	210 mg Q2W
自己投与開始時点	PASI 75 達成率	85.7 (18/21)	100.0 (16/16)
	PASI 90 達成率	76.2 (16/21)	100.0 (16/16)
	PASI 100 達成率	28.6 (6/21)	56.3 (9/16)
最終評価時点	PASI 75 達成率	81.0 (17/21)	100.0 (16/16)
	PASI 90 達成率	66.7 (14/21)	93.8 (15/16)
	PASI 100 達成率	33.3 (7/21)	50.0 (8/16)

%（例数）

国内長期投与試験（4827-003 試験）で本剤を複数回自己投与した被験者 37 例において、自己投与開始前及び開始後の有害事象発現率は、81.1%（30/37 例）及び 70.3%（26/37 例）であった。自己投与時に 2 例以上の被験者で発現した有害事象は、背部痛 8.1%（3/37 例）、傾眠、アレルギー性鼻炎及び乾皮症各 5.4%（2/37 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

国内長期投与試験（4827-005 試験）で本剤を複数回自己投与した被験者 60 例において、発現した主な有害事象は、鼻咽頭炎 18.3%（11/60 例）、齲歯及び足部白癬各 6.7%（4/60 例）、歯周炎、背部痛及び接触性皮膚炎各 5.0%（3/60 例）等であり、鼻咽頭炎及び歯周炎各 2 例及び足部白癬 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。また、いずれの試験においても、自己投与時に注射部位反応に関連した事象は認められなかった。

以上より、本剤を自己投与したときの有効性及び安全性に特段の問題はないと考える。なお、自己投与の適用に関しては、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者に対して十分な教育訓練を実施したのち、患者が本剤投与によるリスクと対処法を理解し、患者自身が確実に投与できると確認された場合に実施する。そのため、医師が患者を教育訓練する際に使用する説明用資材を作成するとともに、患者向けには自己投与の手順や留意点を説明した資材を作成する予定である。

機構は、自己投与時の安全性及び有効性について現時点で特段の問題は示唆されていないと考えるが、日本人乾癬患者における自己投与時の安全性及び有効性に関する情報は限られていることから、製造販売後調査等において引き続き検討する必要があると考える。また、自己投与移行時の管理体制については、本邦における類薬の状況も参考に十分に整備しておく必要があると考える。

7.R.8　製造販売後の安全対策について

申請者は、本剤の製造販売後の安全対策について以下のように説明している。

本剤の安全性プロファイル等を踏まえると、本剤は、乾癬の診断及び治療に精通した医師により使用され、重篤な感染症等の副作用発現時には他科・他施設と連携して対応可能な施設において使用されるよう注意喚起を行うことが重要であると考える。よって、添付文書において注意喚起を行うとともに、適正使

用が推進されるよう医療関係者向け資材を作成し情報提供を行う。さらに、国内外の臨床試験において自殺／自傷行為に関連する事象が認められたことを踏まえ、本剤投与前に問診で精神系疾患の合併及び既往の有無の確認を行った上で、本剤投与の可否を判断し、経過を十分に観察するよう注意喚起する。

機構は、現時点において、本剤で既承認の生物製剤を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと考える。しかしながら、本剤の長期の使用経験等は限られていること、既承認の生物製剤と同様に、免疫抑制作用を有する薬剤に共通して発現が懸念される重篤な感染症等の発現状況について、さらに情報収集が必要と考えることから、申請者の対応に加えて、これらの情報収集が可能な長期投与に係る製造販売後調査等を実施することが適切と考える。また、本剤の使用に当たっては、乾癬の診断、治療に精通した医師により使用されること、重篤な感染症等の副作用発現時には感染症治療の知識・経験を有する医師と連携して対応することが重要であり、製造販売後調査において、他科・他施設との連携が使用実態下においても図られていることを確認する必要がある。

さらに、本剤の適正使用が推進されるよう、医師等の医療関係者向け資材に加え、本剤投与時のリスクについて適切かつ分かりやすく記載した患者向け資材等を作成し、製造販売後に得られた追加の安全性情報については、医療関係者及び患者への適切かつ迅速な情報提供がなされる必要があると考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、新規の作用機序を有する生物製剤であり、乾癬治療における新たな治療の選択肢を提供するものであることから、臨床的意義はあると考える。また、機構は、製造販売後調査において重篤な感染症等の有害事象の長期投与時の発現状況等についてさらに検討する必要があると考える。

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

以上

審査報告（2）

平成 28 年 5 月 18 日

申請品目

［販　売　名］　ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ
［一　般　名］　ブロダルマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　協和発酵キリン株式会社
［申請年月日］　平成 27 年 7 月 30 日

1. 審査内容

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

1.1 有効性、用法・用量及び効能・効果について

専門協議では、審査報告（1）に記載したルミセフ皮下注 210 mg シリンジ（以下、「本剤」）の有効性、用法・用量及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門協議において、専門委員からは以下の意見が出され、審査報告（1）に記載した本剤の安全性に関する機構の判断は支持された。

- 本剤の安全性プロファイルを踏まえると、既承認の生物製剤と同様、申請者は関連学会と連携して安全対策を講じる必要がある。特に、本剤を長期投与したときの重篤な感染症、悪性腫瘍、自殺関連事象等の発現状況については、製造販売後に引き続き検討することが適切と考える。
- 自殺念慮、自殺企図、自殺既遂等の自殺関連事象の発現状況、本剤投与時の C-SSRS、PHQ-8 スコア成績を勘案すると、現時点で本剤投与と自殺関連事象との関連について結論付けることは困難である。ただし、本剤投与と自殺関連事象の発現との関連を完全に否定できないこと、うつや自殺念慮等の既往歴を有していた被験者に自殺関連事象が多く認められたことを踏まえると、うつ病、うつ状態、自殺念慮及び自殺企図の既往歴のある患者に対しては本剤を慎重に投与するよう注意喚起し、経過を観察することが重要であると考える。
- 本剤投与による自殺関連事象の発現リスクについては現時点では明確でないと考えられる。したがって、医療関係者及び患者に対しては、当該事象に関して過剰な注意喚起を行うことにより、本剤を必要とする患者への投与が躊躇されるような状況に陥らないよう、適切に情報提供を行うことが重要であると考える。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討、及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 68 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 69 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 68　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・重篤な感染症 ・重篤な過敏症 ・活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪 ・好中球数減少	・悪性腫瘍 ・免疫原性 ・炎症性腸疾患 ・自殺／自傷行為に関連する事象	なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 69　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査 ・製造販売後臨床試験 a)	・市販直後調査 ・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・自己投与に関する医療関係者向け資材及び患者向け資材の作成と提供 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

a) 本剤の承認取得後に 4827-005 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に切り替えて、各医療機関において本剤が処方可能となるまで実施。

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 70 のとおり、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者計 600 例（安全性解析対象症例として）を対象に、観察期間を 52 週間とする特定使用成績調査を実施し、重篤な感染症、重篤な過敏症、好中球数減少、炎症性腸疾患、悪性腫瘍、自殺／自傷行為に関連する事象を重点調査項目として、使用実態下での本剤の長期使用における安全性及び有効性について検討すること、観察期間終了後は投与開始 3 年後まで重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現状況について追跡調査を実施し、長期投与時の安全性について更に検討すること等を説明した。

表 70　特定使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	使用実態下での本剤の長期安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症
観察期間	本剤投与後 52 週間（本剤投与中止の有無に限らず本剤投与 3 年後まで追跡調査を実施）
予定症例数	600 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	・ 重点調査項目：好中球数減少、重篤な感染症、重篤な過敏症、炎症性腸疾患（クローン病及び活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪等）、悪性腫瘍、自殺／自傷行為に関連する事象 ・ 患者背景（罹患期間、重症度、合併症、既往等） ・ 治療歴 ・ 本剤の投与状況 ・ 併用療法 ・ 臨床検査 ・ 有害事象（悪性腫瘍の発現含む） ・ 有効性

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
68	9	また、Pool C の申請時のデータカットオフ（2014 年 3 月～9 月）までに 16 例、その後、2015 年 3 月のデータカットオフまでに 10 例に「自殺／自傷行為（SMQ）」に属する事象が発現した。	また、Pool C の申請時のデータカットオフ（2014 年 3 月～9 月）までに 16 例、その後、2015 年 3 月のデータカットオフまでに 11 例に「自殺／自傷行為（SMQ）」に属する事象が発現した。なお、申請時のカットオフデータに含まれていた 16 名のうち 1 名で報告された有害事象が、その後のデータクリーニングにおいて既往歴に修正された。

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

3-1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

3-2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.1-5、5.3.5.2-1、5.3.5.2-4、5.3.5.2-5）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

・治験実施計画書からの逸脱（再割付に係る規定の不遵守、除外基準に係る規定（前治療薬のウォッシュアウト期間）の確認不備）

4. 総合評価

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

［効能又は効果］

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

［用法及び用量］

通常、成人にはブロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上