審議結果報告書

平成 26 年 12 月 3 日 医薬食品局審査管理課

[販売名] コセンティクス皮下注150mgシリンジ、コセンティクス皮下

注用150mg

[一般名] セクキヌマブ(遺伝子組換え)

[申請者名] ノバルティス ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成25年12月26日

[審議結果]

平成26年11月28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]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分な検討が必要であることから、適切な製造販売後調査を実施すること。

審査報告書

平成 26 年 11 月 14 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] ①コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ

②コセンティクス皮下注用 150 mg

[一般名] セクキヌマブ(遺伝子組換え)

[申請者名] ノバルティス ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 12 月 26 日

[剤形・含量]①1 シリンジ(1 mL) 中にセクキヌマブ(遺伝子組換え) 150 mg を含有する注射剤

②1 バイアル中にセクキヌマブ(遺伝子組換え)180 mg を含有する用時溶解注射剤¹

[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品

「構 造] 下記、図1及び図2参照

分子式: L鎖分子: C₁₀₂₄H₁₅₉₄N₂₈₀O₃₃₅S₆

H鎖分子: C₂₂₆₈H₃₄₇₇N₅₉₇O₆₈₆S₁₆

分子量: 147942.30 (タンパク質部分)

[本 質] セクキヌマブは、ヒトインターロイキン-17A に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。セクキヌマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。セクキヌマブは、457 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 分子及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 分子で構成される糖タンパク質 (分子量:約 151000) である。

Secukinumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human interleukin-17A. Secukinumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Secukinumab is a glycoprotein (molecular weight : ca. 151000) consisting of two molecules of H-chain (γ 1-chain) containing 457 amino acid residues and two molecules of L-chain (κ -chain) containing 215 amino acid residues.

「特記事項」 なし

[審查担当部] 新薬審查第四部

「日局注射用水1.0 mLで用時溶解して注射液を調製した際に、セクキヌマブ(遺伝子組換え)150 mgを含む注射液1.0 mLを採取できるよう設計されており、調製時の損失を見込んで20%過量充填されている。以下、本報告書においては、本剤の量は、セクキヌマブ(遺伝子組換え)の投与量により表記する。

L鎖 EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSSPCTFG
QGTRLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ
GLSSPVTKSF NRGEC

H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAA
INQDGSEKYY VGSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRVED TAVYYCVRDY
YDILTDYYIH YWYFDLWGRG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA
ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS
SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV
FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK
PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN
YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS

図 1 セクキヌマブ (遺伝子組換え)の H 鎖及び L 鎖 H 鎖 E1:部分的ピログルタミン酸、H 鎖 N307:糖鎖結合、H 鎖 K457:部分的プロセシング L 鎖 C215-H 鎖 C230・H 鎖 C236・H 鎖 C239-H 鎖 C239:鎖間ジスルフィド結合 実線:鎖内ジスルフィド結合

LSLSPGK

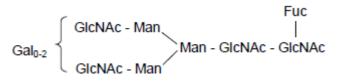


図 2 主な糖鎖の推定構造 Gal: ガラクトース、GlcNAc: N-アセチルグルコサミン、Man: マンノース、Fuc: フコース

審査結果

平成 26 年 11 月 14 日

[販売名] ①コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ

②コセンティクス皮下注用 150 mg

[一般名] セクキヌマブ(遺伝子組換え)

[申請者名] ノバルティス ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 12 月 26 日

[審査結果]

提出された資料から、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する本剤の有効性は示され、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。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、得られた情報等を逐次医師、患者等に対して提供していく必要があると考える。

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・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

[用法・用量] 通常、成人にはセクキヌマブ(遺伝子組換え)として、1回300 mgを、初回、 1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与 する。また、体重により、1回150 mgを投与することができる。

[承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分な検討が必要であることから、適切な製造販売後調査を実施すること。

審査報告(1)

平成 26 年 10 月 23 日

I. 申請品目

[販 売 名] ①コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ

②コセンティクス皮下注用 150 mg

[一般名] セクキヌマブ(遺伝子組換え)

[申請者名] ノバルティス ファーマ株式会社

「申請年月日 平成25年12月26日

[剤形・含量] ①1 シリンジ(1 mL)中にセクキヌマブ(遺伝子組換え)150 mg を含有する注

射剤

②1 バイアル中にセクキヌマブ (遺伝子組換え) 180 mg を含有する用時溶解注

射剤2

「申請時効能・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

[申請時用法・用量] 通常、成人にはセクキヌマブ(遺伝子組換え)として300 mg を、投与開始から

3週間後までは毎週、4週間後からは4週間毎に皮下投与する。また、症状に

より 150 mg を投与することができる。

Ⅱ. 提出された資料の概略及び審査の概略

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(以下、「機構」)における審査の概略は、以下のとおりである。

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

「コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注用 150 mg」(以下、「本剤」)の有効成分であるセクキヌマブ(遺伝子組換え)(以下、「本薬」又は「セクキヌマブ」)は、スイス・ノバルティス社で開発されたヒトインターロイキン-17(以下、「IL-17」)A に対するヒト免疫グロブリン G(IgG) $1/\kappa$ モノクローナル抗体である。

乾癬は、皮膚病変として毛細血管拡張による紅斑、表皮の肥厚及び過剰な鱗屑形成 (角化)、明瞭な境界 (局面)等を呈する炎症性皮膚疾患である。乾癬は症状により、尋常性乾癬、関節症性乾癬/乾癬性関節炎、滴状乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬の5つの病型に分類される。尋常性乾癬は局面型皮疹のみを有するのに対し、関節症性乾癬は局面型皮疹に炎症性関節炎を伴う疾患である。一般に、軽症から中等症の患者に対しては、副腎皮質ステロイド、ビタミン D3 誘導体の外用剤及びこれらの併用療法、中等症から重症の患者に対しては光線療法、光線化学療法及びシクロスポリン、エトレチナート等による全身療法が行われる。また、これらの既存治療で効果不十分な場合の治療薬として、抗 TNFα 抗体製剤であるインフリキシマブ (遺伝子組換え) (以下、「インフリキシマブ」)及びアダリムマブ (遺伝子組換え)(以下、「アダリムマブ」)並びに抗 IL-12/23 抗体製剤であるウステキヌマブ (遺伝子組換え)(以下、「ウステキヌマブ」)が承認されている。

-

² 日局注射用水1.0 mLで用時溶解して注射液を調製した際に、セクキヌマブ(遺伝子組換え)150 mgを含む注射液1.0 mLを採取できるよう設計されており、調製時の損失を見込んで20%過量充填されている。以下、本報告書においては、本剤の量は、セクキヌマブ(遺伝子組換え)の投与量により表記する。

乾癬の病態形成及び局所炎症の維持・増幅に、炎症誘発性サイトカインである IL-17A が関与していると考えられている (Di Cesare A et al, *J Invest Dermatol*, 129: 1339-1350, 2009、Weaver CT et al, *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 8: 477-512, 2013、Iwakura Y et al, *Immunity*, 34: 149-162, 2011)。本剤は、ヒト IL-17 ファミリーのうち IL-17A に高い親和性で結合し、IL-17A の IL-17 受容体への結合を阻害することにより、その生物活性を中和することから、乾癬の治療薬として開発が進められた。

海外においては、本剤の乾癬に対する臨床開発は2007年より開始され、欧州及び米国では2013年10月に承認申請され、現在審査中である。

本邦においては、本剤の乾癬に対する臨床開発は 2009 年 7 月より開始され、今般、日本を含む国際 共同治験の成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

ヒト免疫グロブリンを産生するように遺伝子改変されたトランスジェニックマウスをヒト IL-17A 及びヒト IL-17A と の融合タンパク質で免疫し、その脾細胞をマウスミエローマ細胞である 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た。当該細胞株から IL-17A に対し高親和性及び高中和活性を有する抗 IL-17A 抗体を産生するクローンが選択され、当該クローンから得られた 及び をコードする遺伝子断片、並びに を用いてセクキヌマブ(遺伝子組換え)(以下、「本薬」)の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を無血清培地で浮遊馴化したチャイニーズハムスター卵巣(以下、「CHO」)細胞株に導入し、得られた細胞株から十分な抗体産生能を示したクローンが選択され、当該クローンを起源として、マスターセルバンク(以下、「MCB」)及びワーキングセルバンク(以下、「WCB」)が調製された。

MCB、WCB 及び本薬製造のための培養期間を超えて培養された細胞(以下、「ECB」)に対する特性解析(アイソザイム解析、cDNA 塩基配列、ノーザンブロット、サザンブロット又はコピー数)の結果、本薬製造期間中の遺伝的安定性が確認された。

また、MCB、WCB 及び ECB に対して純度試験(無菌試験、マイコプラズマ否定試験、拡張 S⁺L⁻アッセイ、拡張 XC プラークアッセイ、透過型電子顕微鏡観察、逆転写酵素活性、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験、マウス抗体産生試験、ハムスター抗体産生試験、拡張ウシウイルス否定試験、ウシポリオーマウイルス否定試験又はブタウイルス否定試験)が実施された。その結果、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子以外に、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。現時点で MCB 及び WCB の更新予定はない。

2) 製造方法

 レーション工程からなる。得られた原薬は を内層とする多層性のプラ スチックバッグに充てんされ、-60℃以下で保存される。重要工程は、生産培養、ウイルス不活化、■ 及びナノフィルトレーション工程と設定されている。

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。

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 CHO 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 ECB について純度試験が実施されている(「1)細胞基材の調製及び管理」の項参 照)。また、実生産スケールで得られた未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試 験(培養法及び DNA 染色法)、外来性ウイルス試験(in vitro)及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、 実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性外来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、マイコプラズマ否定試験及び外来性ウイルス試 験(in vitro)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。

2.1	ソイルハンット	ノマン・ドマの人がロント		
		ウイルスクリアラ	ンス指数(log ₁₀)	
製造工程	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
クロマトグラフィー (TCID ₅₀)	а)			
ウイルス不活化				
	≧	≧	≧	≧
ナノフィルトレーション	≧	≧	≧	≧
総ウイルスクリアランス指数	≧20.36	≧18.81	≧17.51	≧14.19
\ \top \top \top \top \top				

表1 ウイルスクリアランス試験結果

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る(それぞれの製法を A、B、C 及 び D<申請製法>とする)。

- 製法 A から製法 B: 宿主細胞、製造所、 スケール、培養工程に用いる培地及び の変 工程の追加、並びにの変更等
- 製法 B から製法 C: WCB の樹立、培養工程に用いる培地、 ***********************、並びに 及びの変更等
- 製法 C から製法 D:製造所及び スケールの変更等

これらの製造方法変更時には品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の同等性/ 同質性が確認されている。なお、宿主細胞が 細胞性である 細胞から CHO 細胞 に変更された製法 A から製法 B への変更時には、非臨床試験及び臨床試験による評価も実施され(「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要 | の項及び「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成 績の概要」の項参照)、同等性/同質性が確認されている。

5) 特性

a) 定量的 PCR の結果

①構造・組成

一次構造

- mRNA 配列分析、エドマン分解による N 末端アミノ酸配列解析、並びに還元 Lys-C 消化及び還元 Asp-N 消化ペプチドマップ分析及びタンデム質量分析 (MS/MS) により、本薬の遺伝子発現構成体 の塩基配列から推定されるアミノ酸配列と一致することが確認された。
- N末端アミノ酸配列解析及び C末端アミノ酸配列解析の結果、重鎖及び軽鎖の N末端のピログルタミル化が認められた。また、重鎖の C末端 Lys 残基又は Lys 残基及び Gly 残基が欠損した分子種が認められた。

高次構造

- 非還元条件 Lys-C 消化ペプチドマップ分析により、軽鎖内及び重鎖内ジスルフィド結合がそれぞれ 2 及び 4 ヵ所、重鎖間及び軽鎖-重鎖間ジスルフィド結合がそれぞれ 2 及び 1 ヵ所存在することが 確認された。
- X線結晶構造解析により、本薬の抗原結合部位、相補性決定領域(以下、「CDR」)の分子の詳細が確認された。申請者は、■鎖 番目の 残基はその位置により抗原認識部位として重要な役割を担っており、当該 残基の は軽鎖 CDR ループ構造を改変する可能性があり、それにより抗原結合能に影響を与えると考察している。
- ・ 遠紫外円偏光二色性(以下、「CD」)スペクトルにより、IgG に特徴的なβシート構造のピークが nm に認められた。また、近紫外 CD スペクトルにより、 nm より長波長において本薬特有のスペクトルが確認された。
- 蛍光分光法により、 nm 付近に蛍光スペクトルのピークが認められた。
- 示差走査熱量測定により、熱転移点は約 ℃、 ℃及び ℃であることが確認された。

糖鎖構造

- Lys-C 消化及び Asp-N 消化ペプチドマップ分析、逆相クロマトグラフィー(以下、「RP-HPLC」)/質量分析(以下、「MS」)、並びに還元条件下のキャピラリーゲル電気泳動法(以下、「CE-SDS」)により、重鎖の■%が重鎖 307 番目の Asn 残基に N-結合型糖鎖修飾を受けていること、及び O-結合型糖鎖修飾は受けていないことが確認された。
- ペプチドマップ分析及び PNGase F 処理後の順相液体クロマトグラフィー/MS により、主な糖鎖構造は末端にガラクトースが付加していないフコシル化糖鎖(以下、「GOF」)であることが確認された。また、その他の主な糖鎖構造は、GOF の末端にガラクトースが 1 個付加した G1F、及びフコースが結合していない GO 糖鎖であることが確認された。

②物理的化学的性質

分子量

• RP-HPLC/エレクトロスプレーイオン化 MS により得られた非還元条件下及び還元アルキル化処理

後の分子量は、それぞれ理論分子量とほぼ一致した。

電気泳動

- ・ SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(以下、「SDS-PAGE」)の結果、非還元条件下では、単量体を示す主バンドの他に、二量体及び断片体 (■鎖<■体>、■■結合により が結合した分子種である ■体、■■体等)のバンドが確認された。また、還元条件下では、重鎖及び軽鎖を示す主バンドの他 ■■ は合により した 体(約 kDa)が確認された。
- ・ 非還元条件下における CE-SDS の結果、単量体の主ピークの他に、 体、 体、 体及び 体のピークが確認された。また、還元条件下では、重鎖及び軽鎖を示すピークの他、 鎖のピーク等が確認された。
- リアントの存在が確認された。
- ・ キャピラリー等電点電気泳動 (cIEF) の結果、主ピーク及び2本の塩基性部ピークの等電点はそれ ぞれ 、■ 及び であった。

液体クロマトグラフィー

- ・ CEX の結果、主ピークの他に、酸性バリアント及び塩基性バリアントが確認された。 酸性バリアントとして が 又は 分子付加した 、断片体、脱アミド化体等が、塩 基性バリアントとして を含む分子種、■鎖の 様基が した分子種、断片体等の存在が確認された。
- RP-HPLC の結果、主ピークの他に、断片体 (画鎖の 画画の 画画 番目の 画画 残基と 画画 番目の 一一 残基の間で切断された分子種、 画画 番目の 一一 残基及び 一番目の 一一 残基の間で切断された分子種)、並びに重鎖及び軽鎖の N 末端がピログルタミル化した分子種が確認された。
- ボロン酸アフィニティークロマトグラフィーの結果、本薬の約 %が糖化されていることが確認された。

その他

- 吸光係数 (280 nm) は mL/ (mg·cm) であった。

③免疫化学的性質

• 抗ヒト IgG 抗体及び抗ヒト IgG 軽鎖抗体によるイムノブロッティング (SDS-PAGE < 還元 >) の結果、理論分子量の位置にバンドが確認された。また、抗宿主細胞由来タンパク (以下、「HCP」) 抗体によるバンドは検出されなかった。

④生物学的性質

- 細胞株 細胞を用いた IL- 分泌阻害アッセイによる 50%効果濃度(以下、「EC50」) は、 μg/mL であった。
- 細胞株 細胞を用いた 分泌阻害アッセイによる EC50 は μg/mL であった。
- 表面プラズモン共鳴(以下、「SPR」)法による遺伝子組換えヒト IL-17A に対する平衡解離定数(Ka) は約 pmol/L であった。
- SPR 法を用いて FcyIa、FcyIIa、FcyIIIa、FcyIIIb 及び新生児 Fc 受容体に対する結合親和性が確認さ れた。また、IL-17A 存在下で本薬はオリゴマーを形成し、Fcyla 及び Fcyllib 受容体に対する結合親 和性が増加することが確認された。

⑤目的物質関連物質

脱アミド体、酸化体及びアミド化体が目的物質関連物質とされた。

⑥不純物

製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、 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。HCP含量については、原薬の規格及び試験方法により管理される。

目的物質由来不純物

■鎖 番目の 残基の酸化体及び 鎖 番目の 残基の酸化体が目的物質由来不純物とされ た。■鎖■番目の■残基の酸化体については、■■■■として原薬の規格及び試験方法とし て管理される。■鎖■番目の■ 残基の酸化体については、苛酷な酸化処理条件下でのみ生じる不純 物であることから、当該不純物の含量を規定するための工程管理試験、並びに原薬及び製剤の規格及び 試験方法は設定されていない。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(ペプチドマップ)、pH、純度試験(CEX、 SEC、SDS-PAGE<還元>、CE-SDS<非還元>、HCP<ELISA>)、エンドトキシン、生物活性()、微生物限度、Immune (紫外可視吸光度測定法<以下、「UV 法」>)及び定量法 (UV法)が設定されている。

7) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は、表2のとおりである。

ロット数 a) 保存条件 実施期間 保存形態 長期保存試験 36ヵ月り プラスチックバッグ 3 加速試験

原薬の安定性試験の概略

a) プロセス D 原薬、b) 安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間をとおして品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、プラスチックバッグを用いて、-60℃以下で保存するとき、36ヵ月と 設定された。なお、原薬の長期保存試験は ヵ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスシリンジ(ステンレス製針付き)(1 mL) 当たり本薬 150 mg を含有するプレフィルドシリンジ製剤(以下、「PFS 製剤」)(コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ)と、1 ガラスバイアル(6 mL) 当たり本薬 180 mg を含有する凍結乾燥バイアル製剤(コセンティクス皮下注用 150 mg) である。シリンジには、針刺し事故を防止する装置(UltraSafe Passive Needle Guard)が装着されている。

PFS 製剤には、トレハロース水和物、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-メチオニン及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。一次包装はガラスシリンジ及びゴム製プランジャーストッパー、二次包装はブリスター包装である。

バイアル製剤には、精製白糖、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。なお、注射用水 1 mL で調製したときに原薬 150 mg を含む注射液 1.0 mL を採取できるよう、表示量に対して 20%過量充てんされている。一次包装はガラスバイアル及びゴム栓、二次包装は紙箱である。

2) 製造方法

PFS 製剤の製造工程は、 の調製、原薬の解凍・ の調製、 の調製、 の調製、 の調製、 無菌 ろ過、充てん、表示・組立て、及び最終包装・保管・試験工程からなる。

バイアル製剤の製造工程は、 の調製、原薬の解凍・ の調製、 の調製、 の調製、 の調製、 の調製、 無菌 ろ過、 たてん、 凍結乾燥・打栓・巻締め、 及び表示・二次包装・保管・試験工程からなる。

いずれの製剤も、重要工程は ろ過及び無菌ろ過工程と設定されている。

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

3) 製造工程の開発の経緯(同等性/同質性)

PFS 製剤の開発段階において、製造スケールの変更が行われた。

バイアル製剤の開発段階における製造方法の主な変更は、以下のとおりである(原薬の製法にあわせて、それぞれ製法 A、B、C D< 申請製法>とされている)。なお、原薬の製法 C から製法 D への変更に際し、バイアル製剤の製造方法は変更されていない。

- 製法 A から製法 B:製造所、製造スケール及び (の) の 変更
- 製法 B から製法 C: 製造所、製造スケール及び の の変更、並びに の最適化

いずれの製剤についても製造方法変更時には品質に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の同等性/同質性が確認されている。

また、PFS 製剤とバイアル製剤について同等性/同質性が確認されている。

4) 製剤の管理

PFS 製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(CEX)、浸透圧、pH、純度試験(CEX、SEC、SDS-PAGE<還元>、CE-SDS<非還元>及び RP-HPLC)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異

バイアル製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(CEX)、浸透圧、pH、純度試験(CEX、SEC、SDS-PAGE<還元>及びCE-SDS<非還元>)、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性(UV 法)、(UV 法)及び定量法(UV 法)が設定されている。

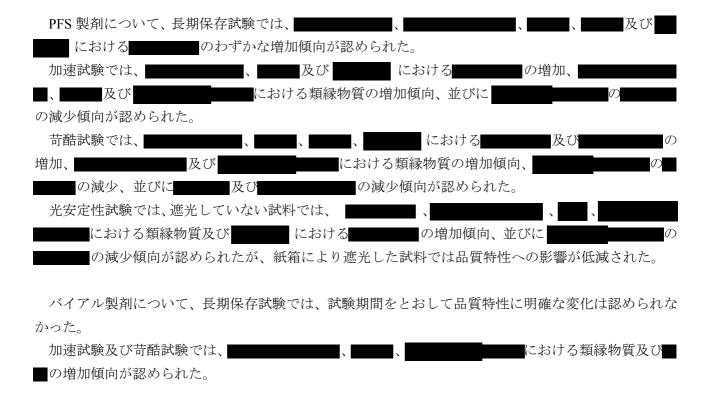
5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

ロット数 a) 実施期間 保存条件 保存形態 ブリスター包装 5 ± 3℃ 24 ヵ月 b) 長期保存試験 されたガラスシ 3 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5^{\circ}\text{RH}$ 加速試験 リンジ(ニードル カ月 苛酷試験 ± °C/ ± %RH ガード付) ブリスター包装 されたガラスシ PFS 製剤 リンジ(ニードル ガード付) 及びブ 積算照度 120 万 lux・h 及び総近紫 光安定性試験 1 リスター包装さ 外放射エネルギー200 W·h/m² れたガラスシリ ンジ(ニードルガ ード付)を紙箱で 遮光 長期保存試験 $5 \pm 3^{\circ}$ C 36 ヵ月 $25 \pm 2^{\circ}C/60 \pm 5\%RH$ 加速試験 3 バイアル ヵ月 \pm $^{\circ}$ C/ \pm $^{\circ}$ %RH ガラスバイアル 苛酷試験 製剤 積算照度 120 万 lux・h 及び総近紫 光安定性試験 外放射エネルギー200 W·h/m²以上

表3 製剤の主要な安定性試験の概略

a) プロセス D 製剤、b) 安定性試験継続中



以上の安定性試験成績を踏まえ、PFS 製剤の有効期間は、ガラスシリンジを用いて遮光下、2~8℃で保存するとき、24ヵ月と設定された。また、バイアル製剤の有効期間は、ガラスバイアルを用いて2~8℃で保存するとき、36ヵ月と設定された。なお、PFS 製剤の長期保存試験は カ月まで継続予定である。

(3) 標準物質

標準物質は原薬から調製され、 C以下で保存される。標準物質の安定性は、現時点で カ月まで確認されている。標準物質の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ペプチドマップ及び生物活性 (CEX、SEC、SDS-PAGE < 還元 > 、及び CE-SDS < 非還元 >)、生物活性 (UV 法) 及び定量法 (UV 法) が設定されている。 なお、今後、 される予定である。一次標準物質更新の際は、特性解析として、 、 、 、 、 、 、 、 、 及び が実施される。

<審査の概略>

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

新添加剤について

製剤には、皮下投与における使用前例がないトレハロース水和物及び皮下投与における使用前例を超える L-ヒスチジン塩酸塩水和物が新添加剤として含有されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、トレハロース水和物及びL-ヒスチジン塩酸塩水和物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) 安全性について

機構は、トレハロース水和物及び L-ヒスチジン塩酸塩水和物ともに、本剤の一日最大使用量を上回る 静脈内投与医薬品としての使用実績があること、及び提出されている毒性試験において皮下投与により 局所刺激性は認められていないことから、安全性上特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

セクキヌマブ(遺伝子組換え)(以下、「本薬」)の効力を裏付ける試験として、IL-17 ファミリー (IL-17A、IL-17AF 及び IL-17F) に対する結合、IL-17A の受容体への結合阻害、IL-17A の生理活性抑制、並びに動物種間における結合能及び中和活性が検討された。副次的薬理試験として、Fcγ 受容体に 対する作用が検討された。安全性薬理試験として、カニクイザルを用いて中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。薬理作用の検討には、ヒト IL-17 で免疫されたマウス脾細胞とミエローマ細胞の融合により得られたハイブリドーマ細胞由来の本薬³ ((「2.<提出された資料の概略>(1)1)細胞基剤の調製及び管理」の項参照)、並びにヒト IL-17A 遺伝子発現構成体を導入した 細胞 細胞株)由来の本薬 ³及びチャイニーズハムスター卵巣(以下、「CHO」)細胞由来の本薬が用いられた。なお、薬力学的薬物相互作用に該当する試験は実施されていない。なお、特に記載のない限り薬理学的パラメータは平均値で示している。

(1) 効力を裏付ける試験

- 1) ヒト IL-17A、IL-17AF 及び IL-17F に対する結合親和性及び選択性
- ① 結合親和性の解析(4.2.1.1-3~6、3.2.S.3.1)

IL-17A、IL-17 ファミリーのうち IL-17A と最も類似性が高い IL-17AF 及び IL-17F 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た。遺伝子組換えヒト IL-17A に対する由来細胞別の本薬の解離定数(以下、 $[K_d]$)は、ハイブリドーマ細胞由来の本薬で 122 pmol/L、 細胞由来の本薬で 227~370 pmol/L、CHO 細胞由来の本薬で 60~204 pmol/L であり、 K_d は由来細胞にかかわらずおおむね同程度であった。また、遺伝子組換えヒト IL-17AF に対する本薬の K_d は、CHO 細胞由来の本薬で 2400 pmol/L であった。遺伝子組換えヒト IL-17F に対する本薬の結合性は低く、 K_d は算出不能であった。

② ヒト IL-17 ファミリー及びその他のサイトカインに対する結合(4.2.1.1-3、4、8)

本薬の各種ヒト IL-17 ファミリー及びヒトサイトカインに対する結合親和性が、表面プラズモン共鳴 測定法により検討された。IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、インターフェロン- γ (以下、「IFN γ 」)、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-13、IL-18、IL-19、IL-20、IL-22、IL-23、TGF β 1、TGF β 2 及び TNF α に対する本薬の結合は認められなかった。

2) ヒトIL-17AのIL-17 受容体への結合に対する阻害(4.2.1.1-7)

ヒトIL-17A とヒトIL-17 受容体(以下、「IL-17RA」)の結合に対する本薬の作用が酵素結合免疫測定法(ELISA)により検討された。ヒトIL-17A と IL-17RA の結合に対して本薬は濃度依存的に阻害作用を示し、50%阻害濃度(以下、「 IC_{50} 」)は 0.51 nmol/L であった。

3) 各種動物由来 IL-17A、IL-17AF 及び IL-17F に対する結合親和性 (4.2.1.1-3~5)

カニクイザル、アカゲザル、マーモセット、マウス並びにラットの IL-17A、IL-17AF 及び IL-17F に対する結合親和性が、表面プラズモン共鳴測定法により検討された。本薬は、マウス及びラットの IL-17A に対して結合は認められなかった。一方、カニクイザル、アカゲザル及びマーモセットの IL-17A に対して結合が認められ、ヒト、カニクイザル、アカゲザル及びマーモセットの IL-17A に対する 細胞由来の本薬の K_d は、それぞれ $0.23\sim0.37$ nmol/L、 $4.0\sim6.0$ nmol/L、 $8.8\sim9$ nmol/L 及び $1.2\sim1.9$ nmol/L であった。また、ヒト及びカニクイザルの IL-17AF に対する本薬の K_d はそれぞれ 2.4 及び 4.3 nmol/L であり、ヒト及びカニクイザルの IL-17F に対する本薬の結合性は低く、 K_d 値は算出不能であった。

³ 異なる細胞により産生されるが、本薬と同一のアミノ酸配列を有しており、本項では本薬と記載する。

4) ヒト線維芽細胞様滑膜細胞における TNFα 及び IL-17A 刺激による IL-6 産生に及ぼす作用 (4.2.1.1-9)

初代培養ヒト線維芽細胞様滑膜細胞を用いて、TNF α (60 pmol/L) 存在下でヒト IL-17A (30 pmol/L)、IL-17AF (1 nmol/L) 及び IL-17F (33 nmol/L) 刺激により誘発される IL-6 産生に対する本薬の作用が検討された。IL-6 産生は本薬の濃度依存的に抑制されたが、IC $_{50}$ は IL-17A、IL-17AF 及び IL-17F 刺激により誘発した場合でそれぞれ 0.14 nmol/L、3.30 nmol/L 及び 1.80 μ mol/L であり、IL-17F により誘発される IL-6 産生に対する本薬の作用は IL-17A 及び IL-17AF に比べて弱かった。

5) カニクイザル滑膜線維芽細胞における IL-17A 刺激による IL-6 産生に及ぼす影響 (4.2.1.1-10)

カニクイザル由来初代培養滑膜線維芽細胞を用いて、カニクイザル IL-17A 及び IL-17F (0.5 及び 5 nmol/L) 刺激により誘発される IL-6 産生に対する本薬の作用が検討された。カニクイザル IL-17A 及び IL-17F により誘発される IL-6 産生は本薬の濃度依存的に抑制され、本薬 $10 \mu mol/L$ 処置によりほぼ抑制された。

6) ヒト皮膚線維芽細胞における各種動物由来 IL-17A 刺激による IL-6 産生に及ぼす作用(4.2.1.1-11)

初代培養ヒト皮膚線維芽細胞を用いて、ヒト IL-17A、カニクイザル IL-17A 及びアカゲザル IL-17A (それぞれ 0.67 nmol/L) 刺激により誘発される IL-6 産生に対する本薬の作用が検討された。IL-6 産生は本薬の濃度依存的に抑制され、ハイブリドーマ細胞由来の本薬の IC_{50} はヒト、カニクイザル及びアカゲザル IL-17A でそれぞれ 0.372 nmol/L、68.7 nmol/L 及び 44.8 nmol/L であった。

7)疾患動物モデルにおける作用

① ヒト IL-17A 産生細胞投与によるマウス関節炎に対する作用(4.2.1.1-12)

ヒト IL-17A を持続的に産生する 3T3-NIH 細胞をマウスの膝関節に注射し作製された関節炎モデルマウスを用いて、膝関節炎症部位における 99mTc の取り込み量を指標として、膝関節炎症及び膝関節腫脹に対する本薬の作用が検討された。3T3-NIH 細胞をマウスの右膝関節に注射する 2 時間前及び 24 時間前に本薬 20 mg/kg を腹腔内投与し、細胞注射の 3 日後に膝関節腫脹を測定したところ、陰性対照抗体(抗ヒト CD25 抗体)投与群で認められた、膝関節腫脹、膝軟骨細胞におけるプロテオグリカン合成能低下及び炎症膝関節の滑膜表層への炎症細胞の浸潤は、本薬投与により抑制された。

② ヒト IL-17A 産生細胞投与によるマウスの好中球遊走に対する作用(4.2.1.1-13)

3T3-NIH 細胞をマウスの空気嚢内に投与し作製された炎症モデルマウスを用いて、炎症部位への多型核白血球の遊走に対する本薬の作用が検討された。本薬(1、3、10 又は 30 mg/kg)を腹腔内投与した 24時間後に 3T3-NIH 細胞をマウスの空気嚢内に注射し、48時間後に多形核白血球の空気嚢への遊走を測定したところ、本薬投与群では、生理食塩水投与群と比較して多型核白血球遊走の用量依存的な抑制が認められ、ED50 は 5.4 mg/kg であった。

8) その他の薬理試験

③ マウス相同抗体の結合親和性、中和活性及び抗原誘発関節炎モデルマウスにおける膝関節腫脹抑制 作用 (4.2.1.1-14、15) 本薬はマウス IL-17A と交差反応性を示さないことから、抗マウス IL-17A モノクローナル抗体(以下、「BZN035」)を代替抗体として用いて、関節炎モデルマウスを用いた試験が実施された。BZN035 のマウス IL-17A に対する K_d 値は 0.067 pmol/L であり、マウス直腸癌細胞にマウス IL-17A を処置することで誘発されるケモカイン(以下、「CXCL1/KC」)分泌に対する BZN035 の中和作用(IC50:0.04 nmol/L)は、ヒト細胞におけるヒト IL-17A の作用に対する本薬の中和作用(IC50:0.14 nmol/L)と同程度であった。また、マウスの IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-12、IL-18、IL-23、TNF α 、IFN γ 及び CXCL1/KC に対する BZN035 の結合は認められなかった。

メチル化ウシ血清アルブミン投与により感作することで関節炎を誘発させたモデルマウスに対し、BZN035(0.015、0.15、1.5 又は 15 mg/kg)を関節炎誘発 2 日前に単回皮下投与したところ、陰性対照抗体(murine $IgG2a\kappa$)投与群と比較して、用量依存的に膝関節腫脹が抑制され、 ED_{50} は 2.11 mg/kg であった。

(2) 副次的薬理試験

1) 遺伝子組換えヒト Fcy 受容体への結合 (3.2.S.3.1)

本薬は、ヒト IgGl 抗体であり、Fcy 受容体と相互作用することが考えられることから、本薬と各種遺伝子組換えヒト Fcy 受容体と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た。本薬は、FcyRIa に対しては高い親和性を示し(K_d 値: $18.7\sim20.0\,\mathrm{nmol/L}$)、FcyRIIa、FcyRIIIa、FcyRIIIb に対する親和性は低かった。

2) ヒト及びカニクイザル新生児 Fc 受容体 (FcRn) への結合 (4.2.1.1-16)

本薬とヒト及びカニクイザルの FcRn と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た。本薬は、pH6.0 の条件下で、ヒト及びカニクイザル FcRn に対して親和性を示し、 K_d 値はヒトで 3.1 $\mu mol/L$ 、カニクイザルで 4.2 $\mu mol/L$ であった。pH7.4 の条件下ではいずれの FcRn に対しても結合は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験(4.2.1.3-1)

カニクイザルに本薬 10、30 又は 100 mg/kg を単回静脈内投与したとき、中枢神経系パラメータ(一般 状態及び行動、姿勢の変化、眼反射及び筋反射機能)、心血管系パラメータ(テレメトリーによる血行動態、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び心電図波形)及び呼吸系パラメータ(呼吸数、血液ガス<二酸化炭素分圧、動脈血酸素分圧、pH 及びヘモグロビン飽和度>)について、本薬投与に関連した変化は認められなかった。

<審査の概略>

申請者は、乾癬の発症に対する IL-17A の役割及び本薬の作用機序について、以下のように考察している。

IL-17A の主要な産生細胞であるヘルパーT (以下、「Th」) 17 細胞の生存及び IL-17A 産生には IL-23 が関与することが知られており (Weaver CT et al, *Annu Rev Immunol*, 25: 821-852, 2007)、乾癬の病態形成には Th17/IL-23/IL-17A の経路が重要な役割を果たすことが示唆されている (Di Cesare A et al, *J Invest Dermatol*, 129: 1339-1350, 2009、Weaver CT et al, *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 8: 477-512, 2013)。産生されたIL-17A は、TNFα (Chiricozzi A et al, *J Invest Dermatol*, 131: 677-687, 2011)、IFNγ (Teunissen MBM et al, *J*

Invest Dermatol, 111: 645-649, 1998)又は IL-22(Tohyama M et al, Eur J Immunol, 39: 2779-2788, 2009)等の 炎症性サイトカインとの相乗作用により、ケラチノサイト及び皮膚線維芽細胞を直接活性化し、炎症性 サイトカイン (IL-6、TNF α 、IL-1 β 及び IL-20 ファミリー並びに GM-CSF)、炎症性ケモカイン(CXCL1、CXCL2、CCL20 及び CXCL8/IL-8)及び抗菌ペプチド(β -デフェンシン 2、リポカリン 2 及び S100A7/Psoriasin 等の S100 タンパク質)等の産生を亢進する(Iwakura Y et al, Immunity, 34: 149-162, 2011)ことにより、好中球及びリンパ球の乾癬病変への動員及び局所炎症の維持・増幅に関与すると考えられている。本薬は、IL-17A と IL-17RA との結合を阻害することで、IL-17A により誘発される上記の炎症カスケードを阻害し、乾癬に対して有効性を示すと考えられる。

また、関節症性乾癬患者の末梢循環血における Th17 細胞数の増加(Jandus C et al, *Arthritis Rheum*, 58: 2307-2317, 2008)、関節リウマチ患者の滑膜組織溶解液における IL-17A の増加(Moran EM et al, *Arthritis Res Ther*, 11: R113, 2009)が報告されていること等も踏まえると、本薬は関節症性乾癬の関節症状に対しても有効性が期待できると考えられる。

機構は、提出された資料より、IL-17A を介した本薬の薬理作用は示されており、乾癬に対する本薬の効果は説明可能であると判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

吸収及び分布に関する資料として、カニクイザル及びマウスを用いた皮下及び静脈内投与試験成績が提出された。薬物動態の検討には、CHO 細胞及び 細胞由来の本薬が用いられた。また、本薬の代替抗体として、抗マウス IL-17A 抗体(BZN035)を用いた検討も行われた。CHO 細胞及び 細胞由来の本薬の血清中濃度は、抗イディオタイプ抗セクキヌマブ抗体を担体として使用した酵素結合免疫測定法(以下、「ELISA」)(定量下限:80 ng/mL)又は IL-17A を担体として使用した ELISA(定量下限:1.2 μg/mL)により、血清中 BZN035 濃度は ELISA(定量下限:7.00 μg/mL)により測定された。本薬に対する抗体(抗セクキヌマブ抗体)は表面プラズモン共鳴法により、BZN035 に対する抗体(抗 BZN035 抗体)はブリッジング ELISA(定量下限:1 μg/mL)により測定された。血清中 IL-17A 濃度はサンドイッチ ELISA(定量下限:81.9 pg/mL)により測定された。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値生標準偏差で示す。

(1) 吸収

1) 単回投与試験(4.2.2.2-1~3、トキシコキネティクス 4.2.3.1-1)

雌雄カニクイザル(各群雌雄各 2~6 例)に CHO 細胞又は 細胞由来の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。

表 4 カニクイザルに CHO 細胞及び 細胞由来の本薬を単回投与したとき	刀薬物動態パラメータ
---------------------------------------	-------------------

		1 / / · (=		7 7 7 7 7	NV/AXC-	1 11/2 7 0	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	>/C 1/2 29/37/EK	// /
投与量 (mg/kg)	投与 経路	例数	$\begin{array}{c} C_{max} \\ (\mu g/mL) \end{array}$	AUC _{inf} (μg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL (mL/da y/kg)	V _{ss} (mL/kg)	資料番号
CHO 細胞	由来の本	薬							
15 a)	s.c.	雄 2	243	5370	2	18	_	_	4.2.2.2-2
10 a)	i.v.	雄 2	319	5730	_	25	1.8	59.0	4.2.2.2-2
10 a)	i.v.	雄 2	275	2680	_	16	3.8	73	4.2.2.2-3
10 b)	i.v.	雄 2	241	2170	_	12	4.8	76	4.2.2.2-3
15 a)		雄 2	76.6	471 c) d)	2	_	_	_	
13 "	s.c.	雌 3	150	896 c) d)	4	_	_	_	42211
150 a)		雄 6	1470	8000 c) d)	2.5	11.8 d)	_	_	4.2.3.1-1
130 "	S.C.	雌 6	1570	8500 c) d)	3	16.1 d)	_	_	
細胞	由来の本	薬							
15 b)	s.c.	雄 3	196 ± 10.6	5640 f)	3 (2-3) e)	_	_	_	4.2.2.2-1
10 b)	i.v.	雄 3	253 ± 12.3	4020 ±703	_	20.1 ± 6.1	2.8 ± 0.6	74.5 ± 7.6	4.2.2.2-1
10 a)	i.v.	雄 2	_	4090	_	15	2.6	48	4.2.2.2-3
10 b)	i.v.	雄 2	301	3780	_	16	2.7	59	4.2.2.2-3

平均値又は平均値±標準偏差

 C_{max} : 最高血清中濃度、 t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、 AUC_{inf} : 血清中濃度曲線下面積、CL: 全身クリアランス、 V_{ss} : 定常状態における分布容積、 $t_{1/2}$: 消失半減期

s.c.:皮下投与、i.v.:静脈内投与

a) 抗イディオタイプ抗体を担体として使用した ELISA により測定、b) IL-17A を担体として使用した ELISA により測定、c) AUC $_{0.168h}$ 、d) 3 例、e) 中央値(範囲)、f) 2 例

4.2.3.1-1 を除くすべての単回投与試験において免疫原性が検討された。抗セクキヌマブ抗体は、細胞由来の本薬 15 mg/kg が単回皮下投与された 1/3 例、 細胞由来の本薬 10 mg/kg が単回静脈内投与された 1/3 例で検出された。

4.2.3.1-1 及び 4.2.2.2-1 の試験において血清中 IL-17A 濃度が測定され、血清中 IL-17A 濃度は本薬投与後 3~10 日目に最高値を示した後、緩やかに低下した。

2) 反復投与試験 (トキシコキネティクス) (4.2.3.2-1~4、4.2.3.5.1-1)

雌雄カニクイザル(各群雌雄各 3~6 例)に CHO 細胞又は 細胞由来の本薬を週1回反復皮下又は静脈内投与したときのトキシコキネティクスが検討された。本薬の薬物動態パラメータは表5のとおりであり、 C_{max} 及び AUC_{0-168h} は投与量に比例して増加し、明らかな性差は認められなかった。本薬を皮下投与したとき、血清中本薬濃度は投与5週目までにほぼ定常状態に達した。

表 5	カニクイザルに CHO 細胞及び	細胞由来の本薬を	を週1回反復投与したときの薬物動態パラ	テメータ
-----	------------------	----------	---------------------	------

12.5 %	+n. t. =.	投与		測定	.,,	雄	2141112112	雌
投与期間	投与量 (mg/kg/week)	投与 経路	例数	側足 時点	C _{max}	AUC _{0-168h}	C _{max}	AUC _{0-168h}
	(mg/kg/week)	准的		时点	$(\mu g/mL)$	(μg·day/mL)	(μg/mL)	(μg·day/mL)
CHO 細胞由来	の本薬							
				1 日目	136	746	196	1013
	15		3	36 日目	360	2267	564	3233
				85 日目	494	3146	618	3896
	50			1 日目	492	2763	467 ^{c)}	2696 °)
13 週間 a)		s.c.	3	36 日目	1710	10542	1640	9625
				85 日目	1990	12042	2040	12708
				1 日目	1820	9750	1700	9042
	150		5	36 日目	4630	25958	5360	30958
				85 日目	5310	32792	5600	34750
	15		3	1 日目	411	1375 ^{d)}	520	1783 ^{d)}
	15		3	22 日目	711	2921 ^{d)}	573	3125 ^{d)}
4 週間 ^{b)}	50 150	i.v.	3	1 日目	1630	4458 ^{d)}	1830	4833 ^{d)}
4 週目 */			3	22 日目	2110	9292 ^{d)}	2960	12583 ^{d)}
			-	1 日目	5060	14542 d)	3970	12708 d)
			5	22 日目	7660	32750 d)	6260	27542 d)
	15		4	1 日目	370	1229 ^{d)}	398	1358 ^{d)}
	13		4	176 日目	785	3804	982	4625
26 週間 ^{a)}	50		4	1 日目	1530	4250	1500	3904
20 週间 "	30	i.v.	4	176 日目	3210	13250	3140	13125
	150		(1 日目	4010	13292	3860	11417
			6	176 日目	8460	38417	8770	34542
細胞由来	その本薬							
	10		2	1 日目	275	881 ^{d)}	295	961 ^{d)}
	10		3	22 日目	443	2050 d)	509	2103 ^{d)}
4 (田目 b)	20		2	1 日目	772	2519 d)	743	2511 ^{d)}
4 週間 ^{b)}	30	i.v.	3	22 日目	1395	5792 ^{d)}	1309	5403 ^{d)}
	100	-	_	1 日目	2873	8492 d)	3159	9042 ^{d)}
	100		5	22 日目	4763	19317 ^{d)}	4814	21575 ^{d)}

平均値

a) 抗イディオタイプ抗体を担体として使用した ELISA により測定、b) IL-17A を担体ベースとした ELISA により測定、c) 2 例、d) AUC $_{0.083-168h}$

すべての反復投与試験において免疫原性が検討された。抗セクキヌマブ抗体は、13週間反復皮下投与 試験において 150 mg/kg 群の雌 1/5 例で検出されたが、当該例の血清中本薬濃度は抗セクキヌマブ抗体 非発現例の血清中本薬濃度と比較して大きな相違は認められなかった。

すべての反復投与試験において血清中 IL-17A 濃度が測定された。血清中 IL-17A 濃度は、大きな個体間変動が認められたものの、いずれの試験においても、本薬投与後2日目から上昇し、投与後4週までに最高値を示し、本薬の休薬により定量下限未満となった。申請者は、本薬投与により血清中 IL-17A 濃度が上昇した要因について、本薬とIL-17A により形成された複合体の消失が遊離 IL-17A と比較して遅いことによると考察している。

(2) 分布

本薬はヒト型 IgG モノクローナル抗体であることから、抗原非特異的な分布は内因性 IgG と同様であると考えられること、また、他の IgG型の抗体医薬品の放射性標識体を用いた組織分布試験においても、正常組織中の放射能濃度推移は比較対照のヒト IgG と同様であり、組織特異的な分布は認められないことが報告されている(Fox JA et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 279: 1000-1008, 1996、Kamath AV et al, *PLoS One*, 7: e45116, 2012)との理由から、本薬の分布試験は実施されていない。なお、胎児移行及び胎盤通過性を検討する試験が実施された。

1) 胎児移行及び胎盤通過性(4.2.2.2-4、4.2.3.5.2-1、4.2.3.5.3-1)

妊娠カニクイザル (5 例) に 細胞由来の本薬 100 mg/kg を、妊娠 $98\sim101$ 日後に単回静脈内投与したとき、妊娠 $99\sim102$ 日後における母動物及び胎児の血清中本薬濃度 4 はそれぞれ 2320 ± 248 及び $52\pm15 \mu\text{g/mL}$ であり、胎児/母動物比は 0.022 であった。

妊娠カニクイザル(各群 13 又は 14 例)に CHO 細胞由来の本薬 15、50 又は 150 mg/kg を、妊娠 20~90 日後に週 1 回反復皮下投与したとき、妊娠 100 日後における血清中本薬濃度 3 は母動物でそれぞれ 312、1020 及び 2890 μ g/mL、胎児でそれぞれ 91.4、201 及び 562 μ g/mL であり、胎児/母動物比は 0.194~0.293 であった。また、羊水中本薬濃度 3 はそれぞれ 10.7、27.9 及び 85.8 μ g/mL であり、羊水/母動物比は 0.030~0.034 であった。

妊娠マウス(各群 3 例)に BZN035 15、50 又は 150 mg/kg を、妊娠 6、11、17 日後及び分娩 4、10、16 日後に皮下投与したとき、分娩 16 日後における AUC_{0-72h} は母動物でそれぞれ 96、328 及び 925 μ g・day/mL、出生児でそれぞれ 148、442 及び 1675 μ g・day/mL であり、出生児/母動物比は 1.3~1.8 であった。

(3) 代謝及び排泄

本薬は IgG1 抗体であり、IgG はエンドサイトーシスを伴う細胞内の異化作用により体内から消失すると考えられるとの理由から、本薬の代謝及び排泄に関する検討は実施されなかった。

<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ついて、特段の問題はないものと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験(血液適合性試験、抗体依存性細胞傷害<以下、「ADCC」>)活性試験、交差反応性試験)が実施された。本薬の毒性試験は、本薬がげっ歯類のIL-17Aとは交差反応しないこと(「(i)薬理試験成績の概要」の項参照)から、交差反応を示すカニクイザルを主に用いて実施されたが、生殖発生毒性試験(受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験)については、本薬の代替抗体として、抗マウスIL-17A 抗体(BZN035)を用いてマウスで実施された。

(1) 単回投与毒性試験

1) サルにおける単回皮下投与毒性試験(4.2.3-1)

雌雄カニクイザルに CHO 細胞由来の本薬 0 (溶媒:滅菌注射用水)、15 又は 150 mg/kg が単回皮下投与された。死亡、本薬投与に関連した一般状態の変化、局所刺激性及び免疫原性は認められなかった。以上より、無毒性量は、150 mg/kg と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

-

⁴ 抗イディオタイプ抗体を担体として使用した ELISA により測定。

反復投与毒性試験として、サルを用いた 3 ヵ月間皮下投与試験、1 ヵ月間及び 6 ヵ月間静脈内投与試験が実施された。いずれの試験においても死亡、本薬投与に関連した一般状態の変化及び局所刺激性は認められなかった。3 ヵ月間皮下投与毒性試験の無毒性量は 150 mg/kg と判断されており、このときの C_{max} (5455 μg/mL) は、乾癬患者に本剤 300 mg を皮下投与したときの推定 C_{max} (導入投与期 103 μg/mL、維持投与期 54.8 μg/mL) 5と比較して導入投与期で約 53 倍、維持投与期で約 100 倍であった。1 ヵ月間静脈内投与試験では、 細胞及び CHO 細胞由来の本薬が用いられ、宿主細胞の違いにより本薬の毒性プロファイルに差異は認められなかった。

1) サルにおける 3 ヵ月間反復皮下投与毒性試験(4.2.3.2-1)

雌雄カニクイザルに CHO 細胞由来の本薬 0 (溶媒:滅菌注射用水)、15、50 又は 150 mg/kg が週 1 回、13 週間皮下投与された。死亡及び本薬投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。免疫表現型検査では、50 mg/kg 以上の投与群の雌で、中等度の総リンパ球数、T 細胞集団及び B 細胞数の減少が認められた。T 細胞依存性抗体産生反応検査では、すべての動物で IgM から IgG への免疫グロブリンクラススイッチが認められ、15 mg/kg 以上の投与群の雄及び 50 mg/kg 以上の投与群の雌では、軽度から中等度の抗キーホールリンペットへモシアニン(以下、「KLH」) IgG 抗体産生の減少が認められた。免疫表現型検査及び T 細胞依存性抗体産生反応検査で認められた変化は、可逆的で個体間変動が認められており、かつ一般状態及び免疫系組織の病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断されている。150 mg/kg 投与群の雌 1/5 例に抗セクキヌマブ抗体が検出されたが、当該動物における本薬の暴露量は抗セクキヌマブ抗体非発現例と比較し大きな相違は認められなかった。以上より、無毒性量は 150 mg/kg と判断されている。

2) サルにおける 1ヵ月間静脈内投与毒性試験(4.2.3.2-2)

雌雄カニクイザルに 細胞由来の本薬 0 (溶媒:滅菌注射用水)、10、30 又は 100 mg/kg が週 1 回、4 週間静脈内投与された。死亡、本薬投与に関連した一般状態の変化及び免疫原性は認められなかった。免疫表現型検査では、10 及び 30 mg/kg 投与群の雌及び 30 mg/kg 投与群の雄で B 細胞数の減少、30 mg/kg 以上の投与群の雌で総リンパ球数及び T 細胞数の減少、100 mg/kg 投与群の雌で T 細胞における細胞傷害性 T 細胞の比率の減少が認められた。10 mg/kg 以上の投与群の雄で NK 細胞数の増加、10 及び 30 mg/kg の投与群の雄で活性化 NK 細胞数の増加、100 mg/kg 投与群の雌で活性化 NK 細胞数の減少が認められたが、いずれの投与群においても NK 細胞活性に変化は認められなかった。これらの変化は、雌では回復性が認められたこと、一般状態及び免疫系組織の病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断されている。以上より、無毒性量は 100 mg/kg と判断されている。

3) サルにおける 1ヵ月間静脈内投与毒性試験(4.2.3.2-3)

雌雄カニクイザルに CHO 細胞由来の本薬 0 (溶媒:滅菌注射用水)、15、50 又は 150 mg/kg が週 1 回、4 週間静脈内投与され、死亡、本薬投与に関連した一般状態の変化、免疫原性及び免疫毒性は認められず、無毒性量は 150 mg/kg と判断されている。

4) サルにおける 6ヵ月間静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

⁵ 臨床試験から得られた薬物動態データを用いて、母集団薬物動態解析により、乾癬患者に本剤 $300\,\mathrm{mg}$ を投与 $4\,\mathrm{JJ}$ 週までは週 $1\,\mathrm{ID}$ 、投与 $4\,\mathrm{JJ}$ 週以降は $4\,\mathrm{JJ}$ 日 回、皮下投与したときの C_{max} の推定値。

雌雄カニクイザルに CHO 細胞由来の本薬 0 (溶媒:滅菌注射用水)、15、50 又は 150 mg/kg が週 1 回、26 週間静脈内投与された。死亡及び免疫原性は認められなかった。150 mg/kg 投与群の雌 1/4 例で発疹、NK 細胞活性の低下及び軽微な脾臓リンパ組織の萎縮が認められたが、投与継続中に消失し、血清学的検査及び免疫系の検査 (リンパ球数及び免疫表現型検査)においても感染を示唆する所見は認められず、体重や摂餌量にも変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考察されている。 T 細胞依存性抗体産生反応検査では、10 mg/kg 以上の投与群で抗 KLH IgM 抗体価及び抗 KLH IgG 抗体価の減少が認められたが、一般状態及び免疫系組織の病理組織学的変化は認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断されている。血液学的検査では、150 mg/kg 投与群の雄で好中球数の減少が認められ、休薬後においても完全回復には至らなかったが、雌では当該所見は認められず、個体間変動が大きかったことから、毒性学的意義はないと判断されている。150 mg/kg 投与群の雌で赤血球パラメータの低値が認められたが、軽微な変化であり、休薬により回復した。血液生化学的検査では、15 mg/kg 以上の投与群でグロブリン値の軽度の増加が認められたが、大量の IgG (本薬)を外因性に投与したことによるもので、毒性学的意義はないと判断されている。以上より、無毒性量は 150 mg/kg と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、遺伝毒性についての懸念は低いと考えられるとの理由から、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

本薬はIgG1抗体であり、その分子構造にがん原性のリスクがないこと、本薬はげっ歯類では薬理作用を示さず、カニクイザルを用いたがん原性試験の実施は困難であること、及び非臨床モデルでこれまでに得られている文献情報(Langowski JL et al, *Nature*, 442: 461–465, 2006、Langowski JL et al, *Trends Immunol*, 28: 207-212, 2007、Xiao et al, *Cancer Res*, 69: 2010-2017, 2009、等)に基づけば、IL-17Aを中和したときに発がんリスクが上昇する可能性は低いと考えられるとの理由から、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験について、胚・胎児発生に関する試験は、本薬を用いてサルで実施され、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は、本薬の代替抗体として、抗マウス IL-17A 抗体 (BZN035) を用いてマウスで実施されている。

1) マウスにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(4.2.3.5.1-1)

雌雄 CD-1 マウスに BZN0350 (溶媒:滅菌注射用水)、15、50 又は 150 mg/kg が、雄では交配前 4 週間から剖検前(交配期間終了後 3 週間以内)まで、雌では交配前 2 週間から妊娠 6 日まで、週 1 回皮下投与された。死亡、BZN035 投与に関連した一般状態、交尾能、性周期及び受胎能の変化並びに免疫原性は認められなかった。以上より、生殖能、受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 150 mg/kg と判断されている。

2) サルにおける胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2-1)

妊娠カニクイザルに CHO 細胞由来の本薬 0 (溶媒:滅菌注射用水)、15、50 又は 150 mg/kg が、妊

娠 20 日から 50 日又は 90 日まで週 1 回皮下投与された。母動物において、死亡、本薬投与に関連した一般状態及び免疫原性は認められず、胚・胎児毒性及び催奇形性も認められなかった。胎児の骨格検査において、用量依存的に尾椎の配列異常を示した個体の割合が増加した(15 mg/kg 投与群 1/16 例 < 6.3% >、50 mg/kg 投与群 2/16 例 < 12.5% >、150 mg/kg 投与群 6/16 例 < 37.5% >)が、カニクイザルで高頻度に認められる自然発生性の変異であること、試験実施施設における当該所見の発現率(31.3%)を大きく上回る発現率ではないことから、本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。以上より、母動物及び胚・胎児に対する無毒性量はいずれも 150 mg/kg と判断されており、このときの C_{max} (5070 μ g/mL)は、乾癬患者に本剤 300 mg を皮下投与したときの C_{max} と比較して導入投与期で 49 倍、維持投与期で 93 倍と推定されている。

3) マウスにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(4.2.3.5.3-1)

妊娠 CD-1 マウスに BZN035 0 (溶媒:滅菌注射用水)、15、50 又は 150 mg/kg が、妊娠 6、11、17 日及び分娩後 4、10、16 日に皮下投与された。母動物において、死亡、BZN035 投与に関連した一般状態の変化、生殖パラメータ(妊娠率、妊娠期間、出生率、着床痕)の変化及び免疫原性は認められなかった。F1 出生児において、生存率、性比、BZN035 投与に関連した一般状態、身体発達及び反射機能の変化並びに免疫原性は認められなかった。F1 成熟動物において、一般状態及び生殖パラメータの変化は認められなかった。P1 成熟動物において、一般状態及び生殖パラメータの変化は認められなかった。免疫表現型検査では、50 mg/kg 以上の投与群で胸腺中の T 細胞数の増加、50 mg/kg 以上の投与群の雄で胂臓のリンパ球数の増加、50 mg/kg 投与群の雄で血液中のリンパ球数の軽度の減少が認められたが、これらの変化はいずれも絶対数の変化であり白血球分画及び T 細胞分画に変化は認められなかったこと、T 細胞依存性抗体産生反応検査において抗 KLH IgM 及び抗 KLH IgG 抗体産生に変化が認められなかったこと、並びにリンパ系組織重量及び病理組織学的所見に変化が認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断されている。F2 出生児において、生存率、性比、BZN035 投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。以上より、母動物及び出生児に対する無毒性量はいずれも150 mg/kg と判断されている。

(6) その他の毒性試験

1) 血液適合性試験(4.2.3.7.7-1)

細胞由来の本薬 0 (溶媒: 5 mmol/L ヒスチジン緩衝液)、0.62、1.25 又は 2.5 mg/mL を、ヒト及 びカニクイザルの全血、血清又は血漿と混合したところ、赤血球に対して溶血性は認められず、血清及 び血漿との適合性も示された。

2) ADCC 活性試験(4.2.3.7.7-2)

IL-17A 産生能力を有するメモリーT 細胞であるヒト由来 B21 T 細胞を用いて、 細胞由来の本薬の ADCC 活性が検討された。本薬($10 \mu g/mL$)は NK 細胞を介した ADCC 活性を示さなかった。

3) ヒト及びカニクイザル正常組織を用いた交差反応性試験 (4.2.3.7.7-3)

細胞由来の本薬(1、20、50 又は230 μg/mL)の、ヒト及びカニクイザル正常組織に対する交差 反応性が検討された。ヒト組織では、腎臓、リンパ節、扁桃及び膀胱の単核細胞/リンパ球で本薬との結合が認められた。本薬の標的分子である IL-17A は活性化 T リンパ球に発現すること(Kennedy J et al, *J Interferon Cytokine Res*, 16: 611-617, 1996、Shin HC et al, *Cytokine*, 11: 257-266, 1999、Albanesi C et al, *J Invest*

Dermatol, 115: 81-87, 2000) から、これらの組織ではリンパ球の一部が活性化されていた可能性があると考察されている。カニクイザル組織では、リンパ節の単核細胞、並びに結腸、食道、小腸、下垂体、前立腺、唾液腺、皮膚、扁桃、尿管、膀胱、子宮及び子宮頸部の上皮基底膜に交差反応性が認められたが、反復投与毒性試験において関連する病理組織学的所見は認められていないことから、毒性学的意義は低いと考察されている。本薬の交差反応性にヒト及びカニクイザルで毒性学的意義がある差異は認められていないと判断されている。

4) ヒト及びカニクイザル正常組織を用いた交差反応性試験(4.2.3.7.7-4)

CHO 細胞由来の本薬 (1、20、50 又は 230 µg/mL) の、ヒト及びカニクイザル正常組織に対する交差 反応性が検討された。ヒト組織では、食道、小腸、胃、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、卵管、膵臓、胎盤、 唾液腺、皮膚、脊髄、脾臓、胸腺、扁桃、子宮及び子宮頸部の単核細胞/リンパ球で本薬との結合が認め られた。単核細胞/リンパ球以外に、骨髄の造血前駆細胞においても本薬との結合が認められたが、当該 細胞の IL-17A 発現状況は不明であることから、CHO 細胞に由来して認められた結合部位又は交差反応 部位である可能性もあると考察されている。カニクイザル組織では、小腸、肝臓、肺、リンパ節、脾臓、 扁桃、子宮及び子宮頸部の単核細胞/リンパ球で本薬との結合が認められた。肝臓及び脾臓(赤脾髄)に おいては、単核細胞/リンパ球以外でも、形態学的にマクロファージと一致する単核細胞と本薬との結合 が認められたが、炎症性疾患ではマクロファージにおいて IL-17 が発現しているとの報告があること (Fujino S et al, Gut, 5: 65-70, 2003)、反復投与毒性試験において関連する毒性変化は認められていないこ とから、毒性学的意義は低いと考察されている。カニクイザル組織ではヒト組織に比べて本薬との結合 が認められた組織数が少なかったことについては、カニクイザルでは健康な若齢の個体を安楽死させた 後、速やかに組織を採取することから、ヒトとの組織採取法の違いが活性化リンパ球の量に影響を及ぼ した可能性、又は本薬のカニクイザル IL-17A に対する結合親和性がヒト IL-17A に比べて低いことから (「(i)薬理試験成績の概要」の項参照)、結合親和性の種差を反映している可能性があると考察されて いる。以上より、本薬の交差反応性にヒト及びカニクイザルで毒性学的意義のある差異はなく、 胞由来の本薬に対する結合性・交差反応性との比較においても、宿主細胞の違いによる毒性学的意義の ある差異はないと判断されている。

<審査の概略>

(1) 免疫系への影響について

申請者は、本薬投与時の免疫系に対する影響について、以下のように説明している。

IL-17A の主作用は細胞外細菌や真菌の排除であり、Th17/IL-17A 経路は、粘膜皮膚バリア組織(消化管、呼吸器及び皮膚)における免疫監視機構の構成因子として重要な役割を担っている。ヒトの Th17/IL-17 経路の原発性免疫不全症において、IL-17A はカンジダ・アルビカンスによる皮膚粘膜感染症や黄色ブドウ球菌による皮膚粘膜感染症の防御機構の一部に関連することが報告されていること(Notarangelo LD et al, *J Allergy Clin Immunol*, 124: 1161-1178, 2009、Maródi L and Casanova JL, *J Allergy Clin Immunol*, 126: 910-917, 2010、Puel A et al, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 12: 616-622, 2012、Bousfiha AA et al, *J Clin Immunol*, 33: 1-7, 2013)、IL-17 経路欠損マウス又は抗 IL-17A 抗体や抗 IL-17F 抗体が投与されたマウスによる検討においても、カンジダあるいはブドウ球菌の感染に対し IL-17 経路が関与することが示唆されていること(Gladiator A et al, *J Immunol*, 190: 521-525, 2013、Ishigame H et al, *Immunity*, 30: 108-119, 2009、Cho JS et al, *J Clin Invest*, 120: 1762-1773, 2010)等を踏まえると、本薬投与による IL-17A を介した

免疫機能低下の影響として、皮膚・粘膜における感染症、特に、カンジダ・アルビカンス及び黄色ブドウ球菌を原因とする感染症の発現リスクが上昇する可能性が考えられる。

機構は、サル反復投与毒性試験の免疫表現型検査及びT細胞依存性抗体産生反応検査において、総リンパ球数、T細胞集団、B細胞数、抗KLHIgG抗体価等の減少が散見されていること、また、サル6ヵ月間反復静脈内投与毒性試験において、回復性の乏しい好中球数の減少が認められていることについて、本薬投与との関連をより詳細に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

サル反復投与毒性試験における免疫表現型検査及び T 細胞依存性抗体産生反応検査で認められた変化は、いずれも用量反応関係が認められず、本薬投与との関連性は低いと考えられる。また、本薬投与に関連した一般状態の変化及び生体防御機能の低下を示唆する免疫系組織の病理組織学的変化は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考える。さらに、乾癬患者を対象とした臨床試験(A2212 試験⁶)において、ヒト末梢血中 T 細胞のサブセット(CD3⁺CD8⁺T 細胞及び CD4⁺T 細胞分画)に対する本薬の影響を検討したところ、大きな変化は認められず、本薬の忍容性は良好であったこと、本薬はカニクイザルでは IL-17A 及び IL-17F により誘発される IL-6 産生に対して抑制作用を示す一方で、ヒトにおいては IL-17A 若しくは IL-17AF に選択的であり(「(i)薬理試験成績の概要」の項参照)、ヒトにおける本薬の作用はサルよりも限定的であると考えられることを踏まえると、当該所見のヒトへの外挿性は低いと考える。また、サル6ヵ月間反復静脈内投与毒性試験において150 mg/kg 投与群の雄で認められた好中球数の減少についても、大きな個体間変動を伴うものであり、対照群の変動範囲を下回った個体は2/6例のみであったこと、雌では好中球数の変動は認められておらず、好中球の分化増殖過程に性差があるとの報告はないこと、暴露量を含め本薬投与による影響に性差は認められていないことから、好中球数の減少は本薬投与に関連した変化ではないと判断した。

機構は、反復投与毒性試験で認められた総リンパ球数、T細胞集団及びB細胞数の低値、及び抗 KLH IgG 及び KLH IgM 抗体産生の低下について、各所見の評価例数が少なく、個体間変動が大きいため、本薬投与による影響の有無を結論付けることは困難であるが、本薬の薬理作用を踏まえると、当該所見は本薬投与に関連した所見である可能性は否定できないと考える。また、サル6ヵ月間反復静脈内投与毒性試験で認められた好中球数の減少についても、IL-17Aの阻害により好中球の産生及び遊走が抑制され、末梢血中の好中球数が減少する可能性が考えられていること(Stark MA et al, Immunity, 22: 285-294, 2005、Weaver CT et al, Annu Rev Immunol, 25: 821-852, 2007)、回復性が確認されていないことを踏まえると、本薬投与に関連した所見と判断することが適切であると考える。本薬の薬理作用を踏まえると、臨床使用においても免疫抑制による感染症の発症が懸念されることから、カンジダ・アルビカンス及び黄色ブドウ球菌等を原因とする重篤な感染症の発現リスクについては、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える(「4. 臨床に関する資料(iii)有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>(2) 安全性について」の項参照)。

(2) がん原性について

機構は、本薬投与による発がん及び悪性腫瘍増悪のリスクについて考察するよう求めた。

_

 $^{^6}$ 外国人乾癬患者を対象に、本剤 3 mg/kg 若しくは 10 mg/kg を単回静脈内投与、又は本剤 10 mg/kg 若しくはプラセボが 2 週に 1 回、3 回静脈内投与された臨床試験(5.3.5.1-3)。

申請者は、以下のように説明した。

IL-17A は、様々な腫瘍組織において発現上昇が認められており、種々の炎症性サイトカイン及び血管新生促進因子の産生を増加させ(Kolls JK and Linden A, *Immunity*, 21: 467-476, 2004、Takahashi H et al, *Immunol Lett*, 98: 189-193, 2005)、腫瘍形成を促進することが報告されていること(Numasaki M et al, *Blood*, 101: 2620-2627, 2003、Numasaki M et al, *J Immunol*, 175: 6177-6189, 2005)、IL-17A が低値又は検出されない IL-23 ノックアウトマウスにおいて腫瘍発生及び移植した腫瘍の増殖がそれぞれ抑制されること(Langowski JL et al, *Nature*, 442: 461-465, 2006)、抗マウス IL-17A 抗体により化学物質誘発性の皮膚乳頭腫の増殖抑制が認められたこと(Xiao M et al, *Cancer Res*, 69: 2010-2017, 2009)等が報告されており、抗IL-17A 抗体である本剤は抗腫瘍作用を有する可能性が考えられる。

一方、IL-17Aは腫瘍免疫監視機構に関与していること(Hirahara N et al, *Oncology*, 61: 79-89, 2001、Benchetrit F et al, *Blood*, 99: 2114-2121, 2002、Honorati MC et al, *Clin Exp Immunol*, 133: 344-349, 2003)、IL-17ノックアウトマウスではIFN γ を産生する腫瘍浸潤性T細胞数及びNK細胞数が減少しており、野生型マウスと比較して、移植したマウス結腸癌細胞(MC38)の増殖及び転移が認められていること(Kryczek I et al, *Blood*, 114: 857-859, 2009)、 γ \deltaT細胞によるIL-17産生は、膀胱癌に対するウシ結核菌カルメット・ゲラン桿菌(BCG)の抗腫瘍効果に重要であること(Takeuchi A et al, *Eur J Immunol*, 41: 246-251, 2011)が報告されており、IL-17Aに腫瘍増殖抑制作用が示唆されていることを踏まえると、抗IL-17A抗体である本薬は腫瘍増殖促進作用を有する可能性も考えられる。このように、IL-17A及びIL-17Aを介するシグナルの有無によるがん原性の修飾には抑制及び促進の両方の報告がある。

また、本薬を用いたサル反復投与毒性試験において、150 mg/kg/週までの用量でがん原性を示唆する 増殖性変化や異型性は認められていないこと、臨床成績における悪性腫瘍の発現率は低く、プラセボ群 及びエタネルセプト(遺伝子組換え)(以下、「エタネルセプト」)群と同程度であったことから(「4. 臨床に関する資料(iii)有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>(2)安全性について」の項参 照)、現時点で本薬のがん原性を示唆する結果は得られていないと考える。

機構は、毒性学的観点からは以上の説明を了承するものの、反復投与毒性試験において T 細胞依存性 抗体産生反応の低下等の免疫毒性所見が散見されていること、IL-17A 又は IL-17A を介するシグナルの 阻害により腫瘍増殖を促進するとの報告があること、免疫抑制作用を有する既承認の生物製剤及び免疫抑制剤と同様に、本薬投与により悪性腫瘍に対する腫瘍抑制機構が影響を受ける可能性は否定できないことを踏まえると、臨床使用時の悪性腫瘍の発現については慎重に検討する必要があると考える(「4. 臨床に関する資料(iii)有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>(2)安全性について」の項参照)。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

参考資料として、乾癬患者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティに関する海外臨床試験 (5.3.1.1-1: A2103 試験)、健康成人を対象とした生物学的同等性に関する海外臨床試験 (5.3.1.2-1: A2106 試験)の成績が提出された。両試験ともにチャイニーズハムスター卵巣(以下、「CHO」)細胞由来の原薬から製造された製剤(以下、「本剤」)が使用された。血清中セクキヌマブ(遺伝子組換え)(以下、「本薬」)濃度(定量下限: 80 ng/mL)及び皮膚間質液中本薬濃度(定量下限: 76 ng/mL)は、抗イディ

オタイプ抗セクキヌマブ抗体を担体として使用した酵素結合免疫測定法(以下、「ELISA」)により測定された。血清中 IL-17A 濃度はメソスケールディスカバリー(以下、「MSD 法」、定量下限: 20 pg/mL)により、皮膚間質液中 IL-17A 濃度はサンドイッチ ELISA(定量下限: 0.02 pg/mL)により測定された。抗セクキヌマブ抗体は表面プラズモン共鳴法又は MSD 法(定量下限: 4 ng/mL)により、抗セクキヌマブ抗体の中和活性は ELISA(閾値濃度: 2.5 μg/mL)により測定された。

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。

1) バイオアベイラビリティ試験(参考 5.3.1.1-1: A2103 試験 < 2009 年 1~5 月>)

乾癬患者(14例)を対象とした海外ランダム化非盲検2剤2期クロスオーバー試験において、本剤皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティが検討された。本剤150mgを単回皮下投与、又は本剤1mg/kgを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表6のとおりであり、皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ(用量で補正したAUC_{inf}の幾何平均の比)は55%であった。

いずれの被験者においても抗セクキヌマブ抗体は検出されなかった。

表 6 外国人健康成人に本剤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

投与 経路	投与量	例数	C_{max} (µg/mL)	AUC _{last} (μg·day/mL)	AUC _{inf} (μg•day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)	V _z (L)
s.c.	150 mg	14	11.8 ± 3.8	364 ± 134	421 ± 164	8.50 (1.00-14.0)	22.2 ± 7.8	_	_
i.v.	1 mg/kg	14	24.1 ± 3.2	376 ± 70.5	441 ± 103	0.09 (0.08-0.33)	27.1 ± 6.3	0.22 ± 0.07	7.1 ± 2.4

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)

 C_{max} : 最高血清中本薬濃度、 AUC_{last} : 0 から最終定量可能時点までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積、 AUC_{inf} : 0 から無限大時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血清中本薬濃度到達時間、 $t_{l/2}$: 消失半減期、CL: 全身クリアランス、 V_z : 消失相での分布容積

s.c.:皮下投与、i.v.:静脈内投与

2) 生物学的同等性試験(参考 5.3.1.2-1: A2106 試験<2011 年 5~11 月>)

健康成人(150 例)を対象とした海外ランダム化非盲検並行群間比較試験において、バイアル製剤及びプレフィルドシリンジ製剤(以下、「PFS 製剤」)の生物学的同等性が検討された。バイアル製剤及び PFS 製剤をそれぞれ 300 mg 単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。バイアル製剤に対する PFS 製剤の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間] は、 C_{max} が 1.04 [0.96, 1.12]、 1.01 1.

抗セクキヌマブ抗体はバイアル製剤投与群で1/68例に検出された。

表7 外国人健康成人にバイアル製剤又はPFS製剤を単回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	$\begin{array}{c} C_{max} \\ (\mu g/mL) \end{array}$	AUC _{last} (μg•day/mL)	AUC _{inf} (μg•day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)	V _z (L)
バイアル 製剤	s.c.	300 mg	68	42.0 ± 11.2	1680 ± 432	1800 ± 498	5.00 (2.00-14.0)	26.6 ± 5.1	0.18 ± 0.06	6.7 ± 1.5
PFS 製剤	s.c.	300 mg	70	43 2 ± 10.4	1680 ± 411	1790 ± 461	5.00 (2.00-14.0)	25.9 ± 4.6	0.18 ± 0.05	6.6 ± 1.7

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の薬物動態に関する評価資料として、健康成人を対象とした国内第 I 相試験(5.3.3.1-1: A1101 試

験)、乾癬患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅱ相試験(5.3.5.1-4: A2220 試験、5.3.5.1-1: A2211 試験、5.3.5.1-2: A2211E1 試験、5.3.5.1-3: A2212 試験、5.3.3.2-2: A2225 試験)、乾癬患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1-5: A2302 試験、5.3.5.2-1: A2304 試験)、母集団薬物動態解析(5.3.3.5-1)、母集団 PK-PASI 解析(5.3.5.3-8)の結果が提出された。また、参考資料として、健康成人を対象とした海外第Ⅱ相試験(5.3.4.1-2: A2104 試験)、乾癬患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(5.3.3.2-1: A2102 試験)等の成績が提出された。A1101、A2220、A2211、A2211E1、A2304、A2212、A2225 及び A2302 試験では CHO 細胞由来の原薬から製造された製剤が使用され、A2104 及び A2102 試験では 細胞株)由来の原薬から製造された製剤⁷が使用された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値生標準偏差で示す。

(1) 健康成人における検討

1) 国内単回静脈内及び皮下投与試験 (5.3.3.1-1:A1101 試験 < 2009 年 2~9 月 >)

健康成人(42例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検用量漸増試験において、本剤を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態が検討された。本剤1、3 若しくは10 mg/kg を単回静脈内投与(2 時間)、又は本剤150 若しくは300 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表8のとおりであり、C_{max}及びAUCは投与量に比例して増加した。皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ(用量で補正したAUC_{inf}の比)は77%であった。また、本剤10 mg/kg を単回静脈内投与又は本剤150 mg を単回皮下投与したときの血清中IL-17A 濃度が測定され、血清中IL-17A 濃度は、いずれの投与群も本剤投与後に増加し、皮下投与群よりも静脈内投与群のほうが高く推移した。

いずれの被験者においても抗セクキヌマブ抗体は検出されなかった。

投与	例	C_{max}	AUC_{last}	AUC_{inf}	t_{max}	$t_{1/2}$	CL	V_z
量	数	$(\mu g/mL)$	(μg·day/mL)	$(\mu g \cdot day/mL)$	(day)	(day)	(L/day)	(L)
1 mg/kg	6	24.0 ± 2.5	475 ± 67.7	520 ± 94.7	0.08 (0.08-0.17)	31.2 ± 5.1	0.12 ± 0.03	5.3 ± 1.0
3 mg/kg	6	70.4 ± 5.9	1500 ± 120	1590 ± 154	0.17 (0.08-0.17)	26.4 ± 5.8	0.11 ± 0.01	4.3 ± 0.6
10 mg/kg	6	264 ± 43.9	5670 ± 580	5990 ± 569	0.08 (0.08-0.17)	25.9 ± 3.3	0.11 ± 0.01	4.2 ± 0.4
150 mg	6	21.1 ± 2.9	999 ± 132	1070 ± 153	8.01 (4.00-21.0)	30.0 ± 6.9	_	_
300 mg	6	46.3 ± 7.6	1800 ± 353	1930 ± 408	8.01 (7.00-14.0)	25.9 ± 5.1	<u>-</u>	_
	量 1 mg/kg 3 mg/kg 10 mg/kg 150 mg 300 mg	量数 1 mg/kg 6 3 mg/kg 6 10 mg/kg 6 150 mg 6 300 6	量数 (μg/mL) 1 mg/kg 6 24.0 ± 2.5 3 mg/kg 70.4 ± 5.9 10 mg/kg 6 264 ± 43.9 150 mg 6 21.1 ± 2.9 300 mg 6 46.3 ± 7.6	量数 (µg/mL) (µg·day/mL) $\frac{1}{mg/kg}$ 6 24.0 ± 2.5 475 ± 67.7 $\frac{3}{mg/kg}$ 6 70.4 ± 5.9 1500 ± 120 $\frac{10}{mg/kg}$ 6 264 ± 43.9 5670 ± 580 $\frac{150}{mg}$ 6 21.1 ± 2.9 999 ± 132 $\frac{300}{mg}$ 6 46.3 ± 7.6 1800 ± 353	量数 (µg/mL) (µg·day/mL) (µg·day/mL) $\frac{1}{mg/kg}$ 6 24.0 ± 2.5 475 ± 67.7 520 ± 94.7 $\frac{3}{mg/kg}$ 6 70.4 ± 5.9 1500 ± 120 1590 ± 154 $\frac{10}{mg/kg}$ 6 264 ± 43.9 5670 ± 580 5990 ± 569 $\frac{150}{mg}$ 6 21.1 ± 2.9 999 ± 132 1070 ± 153 $\frac{300}{mg}$ 6 46.3 ± 7.6 1800 ± 353 1930 ± 408	量数 (µg/mL) (µg·day/mL) (µg·day/mL) (day) $\frac{1}{mg/kg}$ 6 24.0 ± 2.5 475 ± 67.7 520 ± 94.7 0.08 (0.08-0.17) $\frac{3}{mg/kg}$ 6 70.4 ± 5.9 1500 ± 120 1590 ± 154 0.17 (0.08-0.17) $\frac{10}{mg/kg}$ 6 264 ± 43.9 5670 ± 580 5990 ± 569 0.08 (0.08-0.17) $\frac{150}{mg}$ 6 21.1 ± 2.9 999 ± 132 1070 ± 153 8.01 (4.00-21.0) $\frac{300}{mg}$ 6 46.3 ± 7.6 1800 ± 353 1930 ± 408 8.01 (7.00-14.0)	量数 (µg/mL) (µg·day/mL) (µg·day/mL) (day) (day) $\frac{1}{mg/kg}$ 6 24.0 ± 2.5 475 ± 67.7 520 ± 94.7 0.08 (0.08-0.17) 31.2 ± 5.1 $\frac{3}{mg/kg}$ 6 70.4 ± 5.9 1500 ± 120 1590 ± 154 0.17 (0.08-0.17) 26.4 ± 5.8 $\frac{10}{mg/kg}$ 6 264 ± 43.9 5670 ± 580 5990 ± 569 0.08 (0.08-0.17) 25.9 ± 3.3 $\frac{150}{mg}$ 6 21.1 ± 2.9 999 ± 132 1070 ± 153 8.01 (4.00-21.0) 30.0 ± 6.9 $\frac{300}{mg}$ 6 46.3 ± 7.6 1800 ± 353 1930 ± 408 8.01 (7.00-14.0) 25.9 ± 5.1	量数 (µg/mL) (µg·day/mL) (µg·day/mL) (day) (day) (L/day) $\frac{1}{mg/kg}$ 6 24.0 ± 2.5 475 ± 67.7 520 ± 94.7 0.08 (0.08-0.17) 31.2 ± 5.1 0.12 ± 0.03 $\frac{3}{mg/kg}$ 6 70.4 ± 5.9 1500 ± 120 1590 ± 154 0.17 (0.08-0.17) 26.4 ± 5.8 0.11 ± 0.01 $\frac{10}{mg/kg}$ 6 264 ± 43.9 5670 ± 580 5990 ± 569 0.08 (0.08-0.17) 25.9 ± 3.3 0.11 ± 0.01 $\frac{150}{mg}$ 6 21.1 ± 2.9 999 ± 132 1070 ± 153 8.01 (4.00-21.0) 30.0 ± 6.9 — $\frac{300}{mg}$ 6 46.3 ± 7.6 1800 ± 353 1930 ± 408 8.01 (7.00-14.0) 25.9 ± 5.1 —

表 8 日本人健康成人に本剤を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータ

2) 海外単回静脈内投与試験(参考 5.3.4.1-2: A2104 試験 < 2009 年 3~11 月 >)

健康成人(24例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤を 単回静脈内投与したときの薬物動態が検討された。本剤 10 mg/kg を単回静脈内投与(2 時間)したとき 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セクキヌマブ抗体は検出されなかった。

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)

⁷ 異なる細胞により産生されるが、本薬と同一のアミノ酸配列を有しており、本項では本剤と記載する。

表 9 外国人健康成人に本剤を単回静脈内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	$C_{max} \ (\mu g/mL)$	AUC _{last} (μg•day/mL)	AUC _{inf} (μg•day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)	V _z (L)
i.v.	10 mg/kg	12	255 ± 31.9	5944 ± 795	6414 ± 986	0.09 (0.09-0.17)	29.8 ± 4.6	0.12 ± 0.03	5.1 ± 0.7

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値(範囲)

(2) 患者における検討

1) 日本人及び外国人乾癬患者を対象とした単回及び反復皮下投与試験(5.3.5.1-4: A2220 試験<2010 年3月~2011 年2月>)

日本人及び外国人乾癬患者(125 例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤の薬物動態が検討された。本剤 25 mg を単回皮下投与、又は本剤 25、75 若しくは 150 mg を 4 週に 1 回、計 3 回皮下投与したときの投与 12 週後における血清中本薬濃度は、日本人では、それぞれ $0.67\pm0.43~\mu\text{g/mL}$ (3 例)、 $2.82\pm1.29~\mu\text{g/mL}$ (6 例)、 $12.08\pm1.27~\mu\text{g/mL}$ (4 例)及び $19.94\pm6.40~\mu\text{g/mL}$ (5 例)、外国人ではそれぞれ $0.48\pm0.29~\mu\text{g/mL}$ (21 例)、 $3.62\pm2.03~\mu\text{g/mL}$ (17 例)、 $7.86\pm2.76~\mu\text{g/mL}$ (14 例)及び $16.49\pm7.38~\mu\text{g/mL}$ (18 例)であった。

いずれの被験者においても抗セクキヌマブ抗体は検出されなかった。

2) 日本人及び外国人乾癬患者を対象とした単回及び反復皮下投与試験(5.3.5.1-1: A2211 試験<2009 年7月~2010 年12月>)

日本人及び外国人乾癬患者(404 例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤の薬物動態が検討された。本剤 150 mg が単回皮下投与、又は、1 日目、4 及び 8 週後の計 3 回、若しくは 1 日目、1、2 及び 4 週後の計 4 回、反復皮下投与された導入投与期において、血清中本薬濃度は、日本人では投与 4 週後で $8.45\pm4.72~\mu g/mL$ (6 例)、 $8.71\pm4.09~\mu g/mL$ (15 例)及び $30.41\pm8.35~\mu g/mL$ (12 例)、投与 8 週後で $3.45\pm2.32~\mu g/mL$ (6 例)、 $12.28\pm5.85~\mu g/mL$ (15 例)及び $22.73\pm6.07~\mu g/mL$ (12 例)、投与 12 週後で $1.67\pm1.60~\mu g/mL$ (6 例)、 $14.91\pm7.76~\mu g/mL$ (15 例)及び $10.50\pm4.67~\mu g/mL$ (12 例)、外国人では投与 4 週後で $8.89\pm3.20~\mu g/mL$ (51 例)、 $7.84\pm2.92~\mu g/mL$ (104 例)及び 29.29 ± 10.65 (108 例)、投与 8 週後で $4.40\pm2.03~\mu g/mL$ (52 例)、 $11.09\pm4.22~\mu g/mL$ (109 例)及び $21.97\pm8.57~\mu g/mL$ (103 例)、投与 12 週後で $2.14\pm1.30~\mu g/mL$ (45 例)、 $13.08\pm5.41~\mu g/mL$ (108 例)及び $11.94\pm6.36~\mu g/mL$ (99 例)であった。

いずれの被験者においても抗セクキヌマブ抗体は検出されなかった。

3) 日本人及び外国人乾癬患者を対象とした反復皮下投与試験 (5.3.5.1-2: A2211E1 試験 < 2010 年 5 月 ~継続中(2013 年 1 月 21 日カットオフ>)

A2211 試験を完了した日本人及び外国人乾癬患者(275 例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤の薬物動態が検討された。本剤 150 mg を 12 週に 1 回又は 4 週に 1 回皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値は、日本人では投与 12 週後で $3.55\pm2.01~\mu\text{g/mL}$ (8 例)及び $12.53\pm6.20~\mu\text{g/mL}$ (21 例)、投与 24 週後で $3.62\pm1.43~\mu\text{g/mL}$ (7 例)及び $13.45\pm5.84~\mu\text{g/mL}$ (19 例)、外国人では投与 12 週後で $3.01\pm1.65~\mu\text{g/mL}$ (32 例)及び $14.41\pm7.26~\mu\text{g/mL}$ (148 例)、投与 24 週後で $3.35\pm1.77~\mu\text{g/mL}$ (26 例)及び $14.85\pm7.54~\mu\text{g/mL}$ (130 例)であった。

治験薬投与後、抗セクキヌマブ抗体は 3.1% (8/262 例) で検出され、このうち 6 例で中和抗体が認められた。

4) 海外単回及び反復静脈内投与試験 (5.3.5.1-3: A2212 試験 < 2008 年 12 月 ~ 2010 年 9 月 >)

乾癬患者(100 例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤の薬物動態が検討された。本剤 3 mg/kg を単回静脈内投与、本剤 10 mg/kg を単回静脈内投与又は本剤 10 mg/kg を 2 週に 1 回、計 3 回を反復静脈内投与したときの血清中本薬濃度は、投与 4 週後で 14.9 \pm 2.0 μg/mL(30 例)、64.6 \pm 40.2 μg/mL(25 例)及び 130.2 \pm 31.0 μg/mL(30 例)、投与 8 週後で 6.9 \pm 2.4 μg/mL(30 例)、23.7 \pm 5.8 μg/mL(25 例)及び 116.1 \pm 30.3 μg/mL(30 例)、投与 12 週後で 3.0 \pm 1.7 μg/mL(30 例)、12.7 \pm 3.6 μg/mL(25 例)及び 58.3 \pm 20.3 μg/mL(30 例)であった。

本剤投与群では、病変部皮膚における IL-17A 及び IFN-γ の mRNA 発現量の減少、表皮における IL-17A 及び IL-17A 陽性の好中球数の減少、並びに、表皮厚、錯角化、CD3 陽性 T 細胞数の減少、マンロー微小膿瘍の減少及び MPO 陽性細胞数の減少が認められた。

いずれの被験者においても抗セクキヌマブ抗体は検出されなかった。

なお、申請者は、CHO 細胞由来の本剤を用いた本試験における 3 mg/kg 単回静脈内投与群の薬物動態 パラメータは $C_{max}: 76.5\pm16.7 \mu g/mL$ 、AUC $_{inf}: 1454\pm396 \mu g \cdot day/mL$ であり、 細胞由来の本剤を用いた A2102 試験における 3 mg/kg 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ($C_{max}: 74.5\pm13.1 \mu g/mL$ 、AUC $_{inf}: 1629\pm361 \mu g \cdot day/mL$)と類似していると説明している。

5) 日本人及び外国人乾癬患者を対象とした反復皮下投与試験 (5.3.5.1-5: A2302 試験 < 2011 年 6 月 ~ 2013 年 3 月 >)

日本人及び外国人乾癬患者(関節症性乾癬患者を含む)(737 例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤の薬物動態が検討された。本剤 150 mg 又は 300 mg を、投与 4 週まで週 1 回、投与 4 週以降は 4 週に 1 回反復皮下投与したとき、本剤 150 mg 群及び 300 mg 群の血清中本薬濃度のトラフ値は、日本人では投与 24 週後で 16.7 ± 6.18 μ g/mL(26 例)及び 30.9 ± 12.4 μ g/mL(28 例)、投与 52 週後で 17.3 ± 7.65 μ g/mL(24 例)及び 31.9 ± 9.53 μ g/mL(27 例)、外国人では投与 24 週後で 17.8 ± 9.81 μ g/mL(180 例)及び 34.9 ± 17.1 μ g/mL(183 例)、投与 52 週後で 16.6 ± 8.29 μ g/mL(147 例)及び 32.9 ± 15.1 μ g/mL(150 例)であった。

抗セクキヌマブ抗体は、本剤 150 mg 群で 0.3% (2/738 例)、プラセボ群で 0.01% (2/248 例) に検出され、このうち本剤 150 mg 群 1 例で中和抗体が認められた。

6) 日本人及び外国人乾癬患者を対象とした反復皮下投与試験 (5.3.5.2-1: A2304 試験 < 2011 年 8 月 ~ 2013 年 3 月 >)

日本人及び外国人乾癬患者(関節症性乾癬患者を含む)(965 例)を対象としたランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤の薬物動態が検討された。本剤 150 mg 又は 300 mg を、投与 4 週まで週 1 回、投与 4 週以降は 4 週に 1 回反復皮下投与したとき、本剤 150 mg 群及び 300 mg 群の血清中本薬濃度のトラフ値は、日本人では投与 24 週後で $18.2\pm5.37\,\mu\text{g/mL}$ (11 例)及び $28.2\pm11.5\,\mu\text{g/mL}$ (13 例)、投与 52 週後で $19.4\pm5.45\,\mu\text{g/mL}$ (11 例)及び $29.9\pm13.7\,\mu\text{g/mL}$ (13 例)、外国人では投与 24 週後で $18.9\pm10.2\,\mu\text{g/mL}$ (172 例)及び $37.0\pm15.9\,\mu\text{g/mL}$ (181 例)、投与 52 週後で $16.7\pm7.34\,\mu\text{g/mL}$ (157 例)及び 34.8 ± 16.3 (164 例)であった。

抗セクキヌマブ抗体は、0.5%(5/966 例)に検出され、このうち本剤 $150 \,\mathrm{mg}$ 群 2 例で中和抗体が認められた。

(3) 母集団薬物動態解析(5.3.3.5-1)

日本人及び外国人乾癬患者を対象とした臨床試験(A2102、A2103、A2211、A2211E1、A2212、A2220 及び A2302 試験)から得られた血清中本薬濃度データ(1233 例、10193 測定点)を用いて、NONMEM (Version 7.2) により母集団薬物動態解析が実施された。臨床試験における本剤の用法・用量は、3~10 mg/kg の静脈内投与又は 25~300 mg の皮下投与であった。

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⁸、クリアランス(CL)、中央コンパートメントの分布容積(V2)、コンパートメント間クリアランス(Q)及び末梢コンパートメントの分布容積(V3)に対して体重が選択された。体重を共変量として組み入れた最終モデルにより推定された典型的な外国人乾癬患者(男性、体重 90 kg、45 歳)における母集団パラメータ及び個体間変動(CV%)は、CL が 0.19 L/day 及び 32%、V2 が 3.61 L 及び 30%、Q が 0.39 L/day 及び 0%、V3 が 2.87 L 及び 18%であった。また、体重 73.3 kg⁹の日本人乾癬患者における母集団パラメータは、CL が 0.18 L/day、V2 が 3.25 L、Q が 0.33 L/day、V3 が 2.53 L と推定された。本剤 150 mg 又は 300 mg を投与 4 週まで週 1 回、投与 4 週以降は 4 週に 1 回反復皮下投与したときの血清中本薬濃度を推定したところ、投与 12 週後の血清中本薬濃度のトラフ値はそれぞれ 22.1 μ g/mL 及び 44.2 μ g/mL と推定された。

(4) 母集団 PK-PASI 解析(5.3.5.3-8)

日本人及び外国人乾癬患者を対象とした臨床試験(A2102、A2103、A2211、A2212、A2220 及び A2302 試験)から得られた、皮膚症状の一般的な評価項目である Psoriasis Area and Severity Index (以下、「PASI」)スコア¹⁰(1405 例、26587 測定点)を用いて、母集団薬物動態(以下、「PK」)-PASI 解析が実施された。なお、PK の推定においては母集団薬物動態解析で構築したモデル(5.3.3.5-1)、PASI スコアの推定においては、PK-PD 間接反応モデル(Sharma A and Jusko WJ, Br J Clin Pharmacol、45: 229-239、1998)が利用された。本剤 150 mg 又は 300 mg を投与 4 週まで週 1 回、投与 4 週以降は 4 週に 1 回反復皮下投与したときの PASI 75 反応割合¹¹の経時推移を推定したところ、本剤 300 mg 投与時では、本剤 150 mg 投与時と比較し効果の発現が速やかであり、投与 12 週後及び維持投与期における PASI 75 反応割合は、本剤 300 mg 投与時で 83%及び 72%、本剤 150 mg 投与時で 68%及び 62%と予測された。最終モデルに基づき推定された EC50 は 191.5 μg/mL であった。

(5) 薬力学試験

1) 海外単回皮下投与試験(参考 5.3.3.2-2: A2225 試験 < 2012 年 2月~2013 年 1月>)

健康成人及び乾癬患者(各 8 例)を対象とした非盲検試験において、本剤 300 mg を単回皮下投与したときの血清中及び皮膚間質液中の本薬、IL-17A、IL-17F 及び IL-17A によりケラチノサイト等から産生される抗菌ペプチドであるヒト β ディフェンシン 2 (以下、 $\lceil hBD-2 \rfloor$) 濃度が検討された。本剤投与後の血清中本薬濃度に対する皮膚間質液中本薬濃度の割合は、健康成人で $21.5\sim23.4\%$ 、乾癬患者で $27.8\sim39.4\%$ であった。乾癬患者の病変部における hBD-2 濃度は、乾癬患者の非病変部又は健康成人よりも

⁸ 共変量として、体重、年齢、性別、民族(アジア人又は非アジア人)、ベースラインにおける PASI スコアが検討された。

⁹ 母集団薬物動態解析に含まれる日本人乾癬患者の体重(平均値)。

 $^{^{10}}$ 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) \sim 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体表面積の占有割合(頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%)を乗じたスコア(最大値 72.0)。

¹¹ ベースラインからの PASI スコアの減少が 75%以上の被験者の割合。

高く、本剤投与により減少した。乾癬患者における IL-17F 濃度は投与前後で変化しなかった。 いずれの被験者においても抗セクキヌマブ抗体は検出されなかった。

2) Th17/IL-23/IL-17A 経路の関連分子に対する影響(参考 5.3.3.2-1: A2102 試験<2007 年 2~11 月>)

外国人乾癬患者 (36 例) を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 4 週後の皮膚病変部における Th17/IL-23/IL-17A 経路の関連分子の mRNA 発現量に対する影響が検討された。本剤群ではプラセボ群と比較して、Th17 細胞由来の炎症性サイトカインである IL-12B、IL-17A、IL-17F、IL-21 及び IL-22、IL-17A 反応性細胞由来の分子である KRT16 及び DEFB4 (h-BD2 をコードする遺伝子)、Th17 細胞の動員を促進する分子である CCL20、並びに Th1 細胞由来の分子である IFN-γの mRNA 発現量が減少した。

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態の民族差について

申請者は、本剤の薬物動態に対する民族差の影響について、以下のように説明している。

健康成人を対象とした第 I 相試験(A1101、A2104 及び A2106 試験)成績より、本剤を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態は日本人と外国人でほぼ同程度であった。日本人及び外国人乾癬患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験(A2220、A2211、A2211E1、A2302 及び A2304 試験)成績より、日本人乾癬患者に本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値は、外国人乾癬患者とほぼ同程度であった。また、母集団薬物動態解析(5.3.3.5-1)により推定された体重補正した CL を民族別に比較したところ、日本人乾癬患者における CL の中央値(0.21 L/day)は母集団薬物動態解析で推定された典型的な外国人乾癬患者における CL (0.19 L/day)と比較して約 10%高かったが、分布は非アジア人(日本人及び台湾人以外)と類似しており、明らかな民族差は認められなかった。以上より、本剤の薬物動態に本質的な民族差は示されていないと考える。

機構は、以上の回答を了承し、本剤の薬物動態について、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある明らかな民族差は示されていないと判断した。

(2) 抗セクキヌマブ抗体について

申請者は、抗セクキヌマブ抗体の発現状況、薬物動態、有効性及び安全性との関係等について、以下のように説明している。

健康成人及び乾癬患者を対象とした第 I 相試験 (A1101、A2103 及び A2225 試験) 及び第 II 相試験 (A2102、A2104、A2206、A2211、A2212 及び A2220 試験) では、表面プラズモン共鳴法を用いて免疫原性を検討したが、これらの試験では抗セクキヌマブ抗体は認められなかった。

健康成人を対象とした第 I 相試験(A2106 試験)、乾癬患者を対象とした第 II 相試験(A2211E1 及び A2206E1 試験)及び第 III 相試験(A2302、A2303、A2304、A2307、A2308 及び A2309 試験)では、表面 プラズモン共鳴法よりも高感度の MSD 法を用いて免疫原性を検討した。健康成人を対象とした A2106 試験では、本剤 300 mg 群 1 例で抗セクキヌマブ抗体が検出されたが、当該被験者の安全性及び薬物動態について、抗セクキヌマブ抗体非発現例と異なる傾向は認められなかった。乾癬患者を対象とした臨床試験のうち、A2206E1 試験では抗セクキヌマブ抗体は認められず、被験者全例に本剤 150 mg が投与された A2211E1 試験では、抗セクキヌマブ抗体が検出された 3.1%(8/262 例)のうち、6 例に中和抗体

が検出された。A2211E1 試験において抗セクキヌマブ抗体が検出された被験者において、免疫原性に関連する可能性がある有害事象として、季節性アレルギー/悪心及び皮膚炎各 1 例の発現が認められたが、いずれも一過性の軽度な有害事象であり、抗セクキヌマブ抗体の発現との関連はないと考えられ、有効性及び薬物動態について、抗セクキヌマブ抗体非発現例とほぼ同様であった。第Ⅲ相試験(A2302、A2303、A2304、A2307、A2308 及び A2309 試験)では、本剤が投与された 2842 例の免疫原性が評価され、抗セクキヌマブ抗体が検出されたのは本剤 150 mg 群で 0.5%(7/1395 例)、本剤 300 mg 群で 0.2%(3/1410 例)であり、このうち本剤 150 mg 群 3 例で中和抗体が検出された。抗セクキヌマブ抗体が検出された被験者の安全性、有効性及び薬物動態について、抗セクキヌマブ抗体非発現例とほぼ同様であった。

また、第Ⅲ相試験 (A2302、A2304 及び A2307 試験) に組み入れられた日本人乾癬患者では、本剤 150 mg 群で 0.7% (1/148 例) に抗セクキヌマブ抗体が検出され、中和抗体が認められた。当該被験者では有効性の減弱及び薬物動態に対する影響は評価されていないが、安全性については抗セクキヌマブ抗体非発現例とほぼ同様であった。

機構は、以上の検討結果を踏まえると、現時点において抗セクキヌマブ抗体の発現に伴う臨床上の大きな問題は示唆されていないと考えるが、抗セクキヌマブ抗体が検出された被験者で中和抗体活性を示している例も認められることを踏まえて、抗セクキヌマブ抗体及び中和抗体活性の発現について、引き続き注視していく必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、乾癬患者を対象に皮下投与時の用量反応関係が検討された日本を含む国際共同第Ⅱ相試験(A2220 試験<5.3.5.1-4>、A2211 試験<5.3.5.1-1>)、乾癬患者を対象に本剤の有効性及び安全性が検討された日本を含む国際共同第Ⅲ相試験(A2302 試験<5.3.5.1-5>、A2302E1 試験<5.3.5.1-12>、A2304 試験<5.3.5.2-1>、A2304E1 試験<5.3.5.2-3>、A2307 試験<5.3.5.2-2>)、乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(A2303 試験<5.3.5.1-6>)、関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(F2306 試験<5.3.5.1-13>)等の成績が提出された。

(1) 国際共同第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-4: A2220 試験 < 2010 年 3 月 ~ 2011 年 2 月 >)

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者¹²(目標例数 120 例<各群 24 例>)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が、日本、エストニア、ラトビア、アイスランド、カナダ及び米国で実施された。

用法・用量は、本剤 25 mg 単回皮下投与、又は本剤 25、75、150 mg 若しくはプラセボを 4 週に 1 回、計 3 回皮下投与することと設定された。

体重 (90 kg 未満又は 90 kg 以上) を層別因子として、本剤 25 mg を単回皮下投与した群 (以下、「本剤 25 mg 単回投与群」)、本剤 25、75 又は 150 mg を反復皮下投与した群 (以下、それぞれ「本剤 25 mg 反復投与群」、「本剤 75 mg 反復投与群」又は「本剤 150 mg 反復投与群」)又はプラセボ群のいずれかに 1:1:1:1:1にランダム化された 125 例 (本剤 25 mg 単回投与群 29 例、本剤 25 mg 反復投与群 26 例、本

-

 $^{^{12}}$ ①PASI スコアが 12 以上、②Investigator's global assessment(乾癬症状の全般的な重症度を 0 < 異常なし 0 > 0 < 長重度 0 > 0 6 段階で評価する、以下、「 1 「 1 IGA」)スコアが 1 3 以上、③局面型皮疹の病変が 1 BSA(体表面積)の 10 %以上、④スクリーニング及びランダム化の時点で外用療法による十分なコントロールが得られないと考えられ、さらに光線療法又は全身療法のいずれかの治療が奏功しなかったと考えられる、のいずれも満たす、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者。

剤 75 mg 反復投与群 21 例、本剤 150 mg 反復投与群 27 例、プラセボ群 22 例)全例が Full-Analysis-Set (以下、「FAS」)及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 25 mg 単回投与群 51.7% (15/29 例)、本剤 25 mg 反復投与群 38.5% (10/26 例)、本剤 75 mg 反復投与群 19.0% (4/21 例)、本剤 150 mg 反復投与群 25.9% (7/27 例)、プラセボ群 50.0% (11/22 例) に認められ、主な 中止理由は効果不十分(本剤 25 mg 単回投与群 13.8%<4/29 例>、本剤 25 mg 反復投与群 23.1%<6/26 例>、本剤 75 mg 反復投与群 9.5%<2/21 例>、プラセボ群 27.3%<6/22 例>)等であった。

FAS における日本人部分集団は、24 例(本剤 25 mg 単回投与群 4 例、本剤 25 mg 反復投与群 6 例、本 剤 75 mg 反復投与群 5 例、本剤 150 mg 反復投与群 5 例、プラセボ群 4 例)であった。中止例は、本剤 25 mg 単回投与群 25.0% (1/4 例)、本剤 25 mg 反復投与群 33.3% (2/6 例)、本剤 75 mg 反復投与群 20.0% (1/5 例)、プラセボ群 25.0%(1/4 例)に認められ、中止理由はいずれも効果不十分であった。

有効性の主要評価項目である初回投与 12 週後の Psoriasis Area and Severity Index (以下、「PASI」) 1075 反応割合 11 は表 10 のとおりであり、本剤 25 mg 単回投与群、本剤 25 mg 反復投与群とプラセボ群との 対比較において、統計学的に有意な差は認められなかったが、本剤 75 mg 反復投与群、150 mg 反復投与 群とプラセボ群との対比較において、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 PASI 50 反応割合¹³及び PASI 90 反応割合¹⁴は表 10、日本人部分集団における成績は表 11 のとおりであった。

	表 10 投与 12 週後の PASI 50、PASI 75(主要評価項目)、PASI 90 反応割合(FAS、LOCF a))										
	本剤 25	本剤 25	本剤 75	本剤 150		群	羊間差[95%信 頼	頭区間]、p値	(b)		
	mg 単回 投与群	mg 反復 投与群	mg 反復 投与群	mg 反復 投与群	プラセボ 群	本剤 25 mg 単回投与群	本剤 25 mg 反復投与群	本剤 75 mg 反復投与群	本剤 150 mg 反復投 与群		
PASI 50 反応割合	17.2 (5/29)	57.7 (15/26)	81.0 (17/21)	85.2 (23/27)	18.2 (4/22)	-0.9 [-28.3, 26.1]	39.5 [11.4, 63.0]	62.8 [34.2, 82.8]	67.0 [41.5, 84.5]		
PASI 75 反応割合	3.4 (1/29)	19 2 (5/26)	57.1 (12/21)	81.5 (22/27)	9.1 (2/22)	-5.6 [-32.6, 21.7] p=0.308	10.1 [-18.2, 37.3] p=0.362	48.1 [17.6, 70.8] p=0.002	72.4 [48.4, 88.0] p<0.001		
PASI 90	0	7.7	19.0	51.9	4.5	-4.5	3.1	14.5	47.3		
反応割合	(0/29)	(2/26)	(4/21)	(14/27)	(1/22)	[-31.5, 22.8]	[-25.3, 31.1]	[-15.8, 41.9]	[20.1, 69.1]		

b) 地域及び体重(90 kg 未満又は90 kg 以上)を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定(多重性は考慮されていない)

	表 11 投与	12 週後の P	ASI 50、PAS	31 75 (主要評	¥価項目)、F	PASI 90 反応割	台(日本人部分	f集団、LOCF)	
	本剤 25	本剤 25	本剤 75	本剤 150			群間差 [95%	6信頼区間]	
	mg 単回 投与群	mg 反復 投与群	mg 反復 投与群	mg 反復 投与群	プラセ ボ群	本剤 25 mg 単回投与群	本剤 25 mg 反復投与群	本剤 75 mg 反復投与群	本剤 150 mg 反復投 与群
PASI 50 反応割合	0 (0/4)	66.7 (4/6)	80.0 (4/5)	100 (5/5)	25.0 (1/4)	-25.0 [-83.0, 51.0]	41.7 [-26.6, 85.8]	55.0 [-18.0, 93.7]	75.0 [2.6, 99.4]
PASI 75 反応割合	0 (0/4)	16.7 (1/6)	60.0 (3/5)	100 (5/5)	25.0 (1/4)	-25.0 [-83.0, 51.0]	-8.3 [-66.8, 54.5]	35.0 [-35.6, 84.4]	75.0 [2.6, 99.4]
PASI 90 反応割合	0 (0/4)	0 (0/6)	20.0 (1/5)	40.0 (2/5)	0 (0/4)	_	_	20.0 [-41.8, 73.2]	40.0 [-26.2, 85.5]

^{% (}例数)

有害事象は、本剤 25 mg 単回投与群 75.9% (22/29 例)、本剤 25 mg 反復投与群 73.1% (19/26 例)、本 剤 75 mg 反復投与群 76.2%(16/21 例)、本剤 150 mg 反復投与群 88.9%(24/27 例)、プラセボ群 72.7% (16/22 例) に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。死亡例はプラセボ群 1 例(心筋梗塞)に 認められ、治験薬との因果関係は否定された。死亡を除く重篤な有害事象は、本剤 25 mg 反復投与群

a) last observation carried forward (欠測以前の最後の測定値で補完)

¹³ ベースラインからの PASI スコアの減少が 50%以上の被験者の割合。

¹⁴ ベースラインからの PASI スコアの減少が 90%以上の被験者の割合。

7.7% (2/26 例、乾癬性関節症、心房細動/心筋症/ウイルス性胃腸炎/一過性脳虚血発作各 1 例)、本剤 75 mg 反復投与群 4.8% (1/21 例、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群)、プラセボ群 4.5% (1/22 例、急性心筋梗塞) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本剤 25 mg 反復投与群 3.8% (1/26 例、乾癬性関節症)、本剤 150 mg 反復投与群 3.7% (1/27 例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常) に認められ、いずれも治験薬との関連は否定された。

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、本剤 25 mg 単回投与群 6.9% (2/29 例)、本剤 25 mg 反復投与群 7.7% (2/26 例)、本剤 75 mg 群反復投与 9.5% (2/21 例)、本剤 150 mg 反復投与群 22.2% (6/27 例)、プラセボ群 22.7% (5/22 例)に認められた。

表 12 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象(投与 12 週まで、安全性解析対象集団)

事象名	本剤 25 mg 単回投与群 (29 例)	本剤 25 mg 反復投与群 (26 例)	本剤 75 mg 反復投与群 (21 例)	本剤 150 mg 反復投与群 (27 例)	プラセボ群 (22 例)
乾癬	8 (27.6)	4 (15.4)	4 (19.0)	3 (11.1)	2 (9.1)
上気道感染	3 (10.3)	2 (7.7)	1 (4.8)	2 (7.4)	0
筋肉痛	2 (6.9)	0	0	0	1 (4.5)
鼻咽頭炎	1 (3.4)	4 (15.4)	4 (19.0)	4 (14.8)	2 (9.1)
ウイルス性気道 感染	1 (3.4)	1 (3.8)	1 (4.8)	0	2 (9.1)
頭痛	1 (3.4)	2 (7.7)	1 (4.8)	1 (3.7)	0
高血圧	1 (3.4)	1 (3.8)	0	2 (7.4)	0
肉離れ	1 (3.4)	0	0	2 (7.4)	0
そう痒症	1 (3.4)	0	0	1 (3.7)	3 (13.6)
背部痛	0	1 (3.8)	2 (9.5)	1 (3.7)	0
咽頭炎	0	1 (3.8)	0	2 (7.4)	0
疲労	0	0	0	3 (11.1)	1 (4.5)
末梢性浮腫	0	0	0	2 (7.4)	1 (4.5)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤 25 mg 単回投与群 50.0%(2/4 例)、本剤 25 mg 反復投与群 83.3%(5/6 例)、本剤 75 mg 反復投与群 80.0%(4/5 例)、本剤 150 mg 反復投与群 100%(5/5 例)、プラセボ群 75.0%(3/4 例)に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、鼻咽頭炎(本剤 25 mg 反復投与群 33.3% < 2/6 例 >、本剤 75 mg 反復投与群 40.0% < 2/5 例 >、本剤 150 mg 反復投与群 20.0% < 1/5 例 >、プラセボ群 25.0% < 1/4 例 >)、咽頭炎(本剤 150 mg 反復投与群 40.0% < 2/5 例 >)であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 4.5%(1/22 例、急性心筋梗塞)に認められ、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、本剤 25 mg 反復投与群 16.7% (1/6 例)、本剤 75 mg 反復投与群 20.0% (1/5 例)、本剤 150 mg 反復投与群 20.0% (1/5 例)、プラセボ群 50.0% (2/4 例) に認められた。

申請者は、本試験において、本剤 150 mg 反復投与群では PASI 75 反応割合に加え PASI 90 反応割合でもプラセボ群を上回る改善が認められたが、本剤 75 mg 反復投与群以下の投与群ではプラセボ群を上回る改善が認められたのは PASI 75 反応割合のみであったことを踏まえ、本剤 75 mg 以下の用量では効果不十分と判断したことを説明している。

(2) 国際共同第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: A2211 試験 < 2009 年 7 月 ~ 2010 年 12 月 >)

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者¹⁵(目標例数 396 例<単回投与群 66 例、月1回投与群 132 例、早期連続投与群 132 例、プラセボ群 66 例>)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が日本、フランス、ドイツ、アイスランド、イスラエル、ノルウェー及び米国で実施された。

本試験の投与期は2期(投与12週まで:導入投与期、投与12週以降32週まで:維持投与期)から構成され、用法・用量は、本剤150mg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。

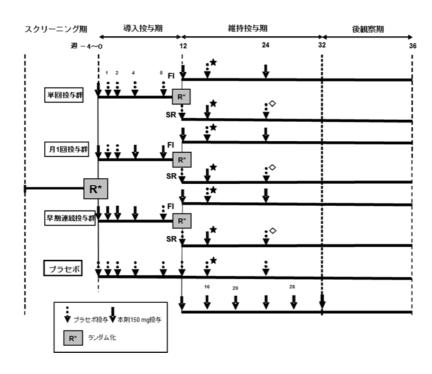


図3 A2211 試験の試験デザイン及び投与スケジュール

- ★:再発(試験中に得られた PASI スコアのベースラインからの最大改善幅の 1/3 以上が失われた時点)が認められた場合は、本剤又はプラセボを盲検下で投与
- ◇: 再発が認められなかった場合はプラセボを投与、再発が認められた場合は本剤を投与
- 導入投与期における本剤群では、投与 12 週後の PASI 75 反応例 (ベースラインからの PASI スコアの減少が 75%以上の被験者の割合)が、固定間隔投与群 (FI) 又は再発時投与群 (SR) に 1:1 に再ランダム化された。
- 維持投与期の本剤投与群及びプラセボ群で再発が認められた被験者(PASI 部分反応例¹⁶及び PASI 50 非反応例¹⁷)には、非盲検下で本剤が投与された。

体重(90 kg 未満又は90 kg 以上)を層別因子として、単回投与群、月1回投与群、早期連続投与群、プラセボ群に1:2:2:1にランダム化された404例(単回投与群66例、月1回投与群138例、早期連続投与群133例及びプラセボ群67例)全例がFAS及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。導入投与期における中止例は、単回投与群7.6%(5/66例)、月1回投与群2.9%(4/138例)、早期連続投与群4.5%(6/133例)、プラセボ群13.4%(9/67例)に認められ、主な中止理由は効果不十分(単回投与群3.0%<2/66例>、月1回投与群0.7%<1/138例>、プラセボ群7.5%<5/67例>)等であった。維持投与期における中止例は、固定間隔投与群13.8%(9/65例)、再発時投与群9.0%(6/67例)、非盲検投与群17.4%(43/247例)に認められ、主な中止理由は同意撤回(固定間隔投与群9.2%<6/65例

_

¹⁵ ①PASI スコアが 12 以上、②IGA スコアが 3 以上、③局面型皮疹の病変が BSA の 10%以上、④スクリーニング及びランダム化の時点で外用療法による十分なコントロールが得られず、さらに光線療法・光線化学療法又は全身療法のいずれかの治療が奏功しなかったと考えられる、のいずれも満たす、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者。

¹⁶ ベースラインからの PASI スコアの減少が 50%以上 75%未満の被験者。

¹⁷ ベースラインからの PASI スコアの減少が 50%未満の被験者。

>、再発時投与群 3.0% < 2/67 例 > 、非盲検投与群 5.3% < 13/247 例 >)等であった。導入投与期を完了 した 380 例(単回投与群 61 例、月 1 回投与群 134 例、早期連続投与群 127 例 ¹⁸、プラセボ群 58 例)の うち、単回投与群の 11.5% (7/61 例)、月 1 回投与群の 41.8% (56/134 例)、早期連続投与群の 54.8% (69/126 例)が PASI 75 反応例であり、維持投与期において、132 例(固定間隔投与群 65 例、再発時投 与群 67 例)がランダム化された。非盲検投与群に移行したのは 247 例であった。

FAS における日本人部分集団は、43 例(単回投与群 7 例、月 1 回投与群 15 例、早期連続投与群 14 例、プラセボ群 7 例)であった。導入投与期における中止例は、単回投与群 14.3%(1/7 例)、早期連続投与群 14.3%(2/14 例)、プラセボ群 14.3%(1/7 例)に認められ、主な中止理由は有害事象(早期連続投与群 14.3%<2/14 例>)等であった。維持投与期における中止例は、再発時投与群 5.3%(1/19 例、同意撤回)、非盲検投与群 5.0%(1/20 例、有害事象)に認められた。導入投与期を完了した 40 例(単回投与群 6 例、月 1 回投与群 15 例、早期連続投与群 12 例¹⁹、プラセボ群 7 例)のうち、単回投与群の 33.3%(2/6 例)、月 1 回投与群例の 66.7%(10/15 例)、早期連続投与群の 66.7%(8/12 例)が PASI 75 反応例であり、維持投与期において、固定間隔投与群、再発時投与群にそれぞれ 10 例がランダム化された。非盲検投与群に移行したのは 20 例であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後の PASI 75 反応割合は表 13 のとおりであり、単回投与群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差は認められなかったが、月 1 回投与群、早期連続投与群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。副次評価項目である投与12 週後の PASI 50 反応割合及び PASI 90 反応割合は表 13、日本人部分集団における成績は表 14 のとおりであった。また、維持投与期の PASI 75 反応割合の経時的推移は表 15 のとおりであった。

	表 15						
	単回投与群	月1回投与	早期連続投	プラセボ群	群間差	[95%信頼区間]	、p値 ^{b)}
	半凹仅分群	群	与群	ノノヒか辞	単回投与群	月1回投与群	早期連続投与群
PASI 50	27.3	60.1	76.5	10.6	16.7	49.5	65.9
反応割合	(18/66)	(83/138)	(101/132)	(7/66)	[-1.1, 33.7]	[35.8, 61.9]	[53.0, 76.8]
PASI 75 反応割合	10.6 (7/66)	42.0 (58/138)	54.5 (72/132)	1.5 (1/66)	9.1 [-8.7, 26.5] p=0.225	40.5 [26.3, 53.6] p<0.001	53.0 [39.1, 65.4] p<0.001
PASI 90	3.0	17.4	31.8	1 5	1.5	15.9	30.3
反応割合	(2/66)	(24/138)	(42/132)	(1/66)	[-16.2, 19.1]	[1.2, 30.2]	[15.4, 44.3]

表 13 投与 12 週後の PASI 50、PASI 75 (主要評価項目)、PASI 90 反応割合 (FAS、LOCF a)

- a) last observation carried forward (欠測以前の最後の測定値で補完)
- b) 逐次的 Dunnett 法により多重性を考慮

表 14 投与 12 週後の PASI 50、PASI 75 (主要評価項目)、PASI 90 反応割合(日本人部分集団、LOCF)

20,11	数 14							
		月1回投与	日和净体机	重続投 プラセボ群 群	群間差 [95%信頼区間]			
	単回投与群	群	与群		単回投与群	月1回投与 群	早期連続投 与群	
PASI 50 反応割合	57.1 (4/7)	73.3 (11/15)	92.9 (13/14)	14 3 (1/7)	42.9 [-16.2, 83.2]	59.0 [13.1, 90.1]	78.6 [33.9, 97.0]	
PASI 75 反応割合	28.6 (2/7)	66.7 (10/15)	71.4 (10/14)	0 (0/7)	28.6 [-29.7, 74.5]	66.7 [25.0, 91.6]	71.4 [25.2, 96.3]	
PASI 90 反応割合	0 (0/7)	40.0 (6/15)	64.3 (9/14)	0 (0/7)	_	40.0 [-3.2, 74.9]	64.3 [17.0, 91.4]	

^{% (}例数)

^{% (}例数)

^{18 1} 例は導入投与期完了直後に中止された。

^{19 1} 例は導入投与期完了直後に中止された。

表 15 維持投与期の PASI 75 反応割合 (FAS、LOCF)

	固定間隔投与群	再発時投与群	非盲検投与群
投与 12 週後 (維持投与期開始時)	100 (65/65)	100 (67/67)	0 (0/247)
投与 16 週後	95.4 (62/65)	77.6 (52/67)	17.4 (43/247)
投与20週後	83.1 (54/65)	62.7 (42/67)	30.0 (74/247)
投与 24 週後	70.8 (46/65)	38.8 (26/67)	38.1 (94/247)
投与28週後	70.8 (46/65)	35.8 (24/67)	40.1 (99/247)

% (例数)

導入投与期(投与12週まで)における有害事象は、単回投与群 62.1% (41/66 例)、月1回投与群 65.9% (91/138 例)、早期連続投与群 66.9% (89/133 例)、プラセボ群 70.1% (47/67 例) に認められ、主な事象は表 16 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、単回投与群 4.5% (3/66 例、高血圧クリーゼ、急性扁桃炎、大腸腺腫各 1 例)、月1回投与群 2.2% (3/138 例、乾癬、腹痛、交通事故各 1 例)、早期連続投与群 4.5% (6/133 例、細菌性肺炎、損傷、乾癬性紅皮症、狭心症、急性呼吸不全、冠動脈疾患各 1 例)、プラセボ群 1.5% (1/67 例、乾癬) に認められ、このうち早期連続投与群 1 例 (細菌性肺炎)は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、単回投与群 1.5% (1/66 例、乾癬)、早期連続投与群 2.3% (3/133 例、乾癬性紅皮症 2 例、細菌性肺炎 1 例)、プラセボ群 1.5% (1/67 例、咽頭炎) に認められ、このうち早期連続投与群 1 例 (細菌性肺炎)、プラセボ群 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。副作用は、単回投与群 15.2% (10/66 例)、月 1 回投与群 15.2% (21/138 例)、早期連続投与群 16.5% (22/133 例)、プラセボ群 16.4% (11/67 例) に認められた。

表 16 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象(投与12週まで、安全性解析対象集団)

衣 16 いりれかり群で 2%	0万一 ひろせん かい	り4いに午音事家(か	(ナ12 週よし、女主	11生胜灯 对 豕来凹 /
事象名	単回投与群	月1回投与群	早期連続投与群	プラセボ群
尹 豕石	(66 例)	(138 例)	(133 例)	(67 例)
鼻咽頭炎	8 (12.1)	31 (22.5)	30 (22.6)	12 (17.9)
頭痛	6 (9.1)	8 (5.8)	11 (8.3)	3 (4.5)
乾癬	6 (9.1)	8 (5.8)	4 (3.0)	7 (10.4)
上気道感染	3 (4.5)	6 (4.3)	2 (1.5)	6 (9.0)
嘔吐	3 (4.5)	3 (2.2)	3 (2.3)	1 (1.5)
上腹部痛	0	3 (2.2)	2 (1.5)	1 (1.5)
下痢	2 (3.0)	3 (2.2)	0	1 (1.5)
高血圧	3 (4.5)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (1.5)
関節痛	2 (3.0)	8 (5.8)	0	0
そう痒症	2 (3.0)	3 (2.2)	1 (0.8)	1 (1.5)
口腔咽頭痛	2 (3.0)	2 (1.4)	2 (1.5)	1 (1.5)
挫傷	2 (3.0)	2 (1.4)	2 (1.5)	0
高コレステロール血症	2 (3.0)	1 (0.7)	0	1 (1.5)
疲労	2 (3.0)	0	2 (1.5)	2 (3.0)
接触性皮膚炎	2 (3.0)	0	1 (0.8)	0
副鼻腔炎	1 (1.5)	5 (3.6)	0	0
全身性そう痒症	1 (1.5)	4 (2.9)	1 (0.8)	2 (3.0)
悪心	1 (1.5)	4 (2.9)	0	1 (1.5)
末梢性浮腫	1 (1.5)	3 (2.2)	2 (1.5)	0
咳嗽	1 (1.5)	2 (1.4)	4 (3.0)	4 (6.0)
気管支炎	0	3 (2.2)	0	0
口腔ヘルペス	0	3 (2.2)	0	0
歯痛	0	2 (1.4)	5 (3.8)	2 (3.0)
尿路感染	0	1 (0.7)	3 (2.3)	0
毛包炎	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (3.0)
鼻閉	0	1 (0.7)	3 (2.3)	0
浮動性めまい	0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (3.0)
不眠症	0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (3.0)
冠動脈疾患	0	0	3 (2.3)	0
流涙増加	0	0	0	2 (3.0)
压(米) (0/)				

例数 (%)

維持投与期(投与12週以降32週まで)における有害事象は、固定間隔投与群66.2%(43/65例)、再発時投与群64.2%(43/67例)、非盲検投与群67.6%(167/247例)に認められ、多く認められた事象は、鼻咽頭炎(固定間隔投与群9.2%<6/65例>、再発時投与群7.5%<5/67例>、非盲検投与群14.2%<35/247例>)、乾癬(固定間隔投与群6.2%<4/65例>、再発時投与群9.0%<6/67例>、非盲検投与群14.2%<35/247例>)、乾癬(固定間隔投与群6.2%<4/65例>、再発時投与群9.0%<6/67例>、非盲検投与群6.9%<17/247例>)、上気道感染(固定間隔投与群3.1%<2/65例>、非盲検投与群6.9%<17/247例>)等であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、固定間隔投与群6.2%(4/65例、肝硬変、上肢骨折、肛門膿瘍、背部痛/椎間板障害各1例)、再発時投与群3.0%(2/67例、感染性小腸結腸炎、下部消化管出血各1例)、非盲検投与群4.9%(12/247例、腎結石症、虫垂炎、筋損傷、膀胱癌、不整脈、結腸癌/結腸狭窄、乾癬性紅皮症、乾癬、横紋筋融解、白内障、ブドウ球菌感染、精巣癌各1例)に認められ、このうち再発時投与群1例(感染性小腸結腸炎)、非盲検投与期3例(横紋筋融解、ブドウ球菌感染、精巣癌各1例)は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、再発時投与群3.0%(2/67例、痒疹、下部消化管出血各1例)、非盲検投与群3.2%(8/247例、耳感染、下痢、虫垂炎、結腸癌、乾癬性紅皮症、乾癬、横紋筋融解、精巣癌各1例)に認められ、このうち非盲検投与群2例(横紋筋融解、精巣癌各1例)は治験薬との因果関係が否定されなかった。副作用は、固定間隔投与群21.5%(14/65例)、再発時投与群10.4%(7/67例)、非盲検投与群15.0%(37/247例)に認められた。

日本人部分集団における導入投与期(投与12週まで)の有害事象は、単回投与群85.7%(6/7例)、月1回投与群46.7%(7/15例)、早期連続投与群57.1%(8/14例)、プラセボ群42.9%(3/7例)に認められた。いずれかの群で2例以上認められた事象は、乾癬(単回投与群42.9%<3/7例>、月1回投与群6.7%<1/15例>、プラセボ群14.3%<1/7例>)、鼻咽頭炎(月1回投与群20.0%<3/15例>、早期連続投与群21.4%<3/14例>)、全身性そう痒症(月1回投与群13.3%<2/15例>)、乾癬性紅皮症(早期連続投与群14.3%<2/14例>)であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、単回投与群14.3%(1/7例、大腸腺腫)、早期連続投与群7.1%(1/14例、乾癬性紅皮症)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、早期連続投与群14.3%(2/14例、乾癬性紅皮症2例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。副作用は、単回投与群28.6%(2/7例)、月1回投与群6.7%(1/15例)、早期連続投与群28.6%(4/14例)に認められた。

日本人部分集団における維持投与期(投与12週以降32週まで)の有害事象は、固定間隔投与群50.0% (5/10 例)、再発時投与群40.0% (4/10 例)、非盲検投与群70.0% (14/20 例)に認められた。いずれかの群で2例以上認められた事象は、鼻咽頭炎(再発時投与群20.0%<2/10 例>、非盲検投与群5.0%<1/20 例>)であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、固定間隔投与群10.0% (1/10 例、背部痛/椎間板障害)、再発時投与群10.0% (1/10 例、感染性小腸結腸炎)、非盲検投与群10.0% (2/20 例、横紋筋融解、白内障各1例)に認められ、このうち再発時投与群1例(感染性小腸結腸炎)、非盲検投与群1例(横紋筋融解)は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、非盲検投与群1例(横紋筋融解)に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。副作用は、固定間隔投与群30.0% (3/10 例)、再発時投与群20.0% (2/10 例)、非盲検投与群15.0% (3/20 例)に認められた。

申請者は、海外第Ⅱ相試験(A2212試験)²⁰及び国際共同第Ⅱ相試験(A2211試験)成績を踏まえ、第

²⁰ 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者(目標例数 100 例<実薬群各 30 例、プラセボ群 10 例>)を対象に、本剤 3 若しくは 10 mg/kg を単回静脈内投与、又は本剤 10 mg/kg 若しくはプラセボを 2 週に 1 回、計 3 回静脈内投与したプラセボ対照ランダム化二重

Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

A2211 試験において、PASI 75/90 反応割合について、早期連続投与群で最も高かったことから、早期の頻回投与は有用と考えた。しかしながら、A2211 試験の早期連続投与群における投与 12 週後の PASI 75 反応割合は 54.5%であり、A2212 試験における 10 mg/kg 反復静脈内投与群の 82.8%と比較して低く、この要因として、A2211 試験の早期連続投与群では血清中本薬濃度のトラフ値が A2212 試験の 10 mg/kg 反復静脈内投与群と比較して低かったこと(「(ii)臨床薬理試験成績の概要」の項参照)から、導入投与初期における本薬の暴露量が低いことに起因すると考えた。したがって、第Ⅲ相試験では、A2211 試験の早期連続投与群よりさらに投与回数を増やし、投与 4 週後までは週 1 回皮下投与することとした。

維持投与期の投与間隔については、A2211 試験の維持投与期において、固定間隔投与群(12 週間隔投与)では PASI 75 反応割合が経時的に減少したのに対し、非盲検投与群(4 週間隔投与)では PASI 75 反応割合が経時的に増加したこと(表 15)から、本剤の維持投与期の投与間隔として、12 週間隔よりも 4 週間隔が適切と考えた。

また、A2211 試験における PASI 75 反応割合は概して低かったことから、第Ⅲ相試験では 150 mg に加えて 300 mg の有効性及び安全性について評価する必要があると考えた。

以上の検討並びに A2102、A2211、A2212 及び A2220 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析及び 母集団 PK-PASI 解析 (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照) で構築したモデルから推定した血 清中本薬濃度及び PASI 75 反応割合も踏まえて、第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量を、150 mg 又は 300 mg を投与 4 週後まで週 1 回、投与 4 週以降は 4 週に 1 回皮下投与することと設定した。

(3) 国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1-5: A2302 試験<2011 年 6 月~2013 年 3 月>)

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者²¹(関節症性乾癬患者を含む)(目標例数 720 例 < 各群 240 例 >)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が日本、アルゼンチン、カナダ、コロンビア、エストニア、アイスランド、イスラエル、ラトビア、リトアニア、メキシコ、台湾及び米国で実施された。

本試験の投与期は2期(投与12週まで:導入投与期、投与12週以降52週まで:維持投与期)から構成され、用法・用量は、本剤150 mg、300 mg 又はプラセボを、図4のとおり皮下投与することと設定された。

_

盲検並行群間比較試験(5.3.5.1-3)。

²¹ ①PASI スコアが 12 以上、②IGA スコアが 3 以上、③局面型皮疹の病変が BSA の 10%以上、④外用療法、光線療法・光線化学療法又は全身療法のいずれかの治療を実施しても十分なコントロールが得られない、のいずれも満たす、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者。

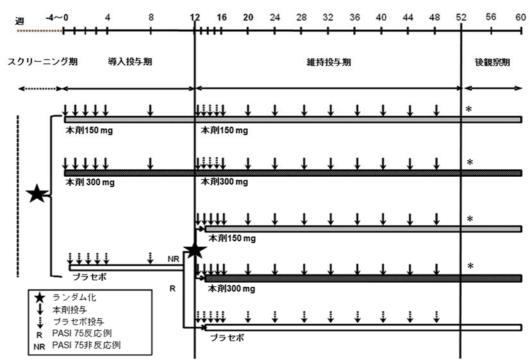


図4 A2302 試験の試験デザイン及び投与スケジュール

維持投与期のプラセボ群においては、投与 12 週後の PASI 75 反応例はプラセボ投与が継続され(以下、「プラセボ→プラセボ群」)、PASI 75 非反応例は、地域及び体重(90 kg 未満又は 90 kg 以上)を層別因子として、本剤 150 mg 群又は 300 mg 群に 1:1 に再ランダム化された(以下、「プラセボ→本剤 150 mg 群」又は「プラセボ→本剤 300 mg 群」)。

地域及び体重(90 kg 未満又は 90 kg 以上)を層別因子として、本剤 150 mg 群、300 mg 群又はプラセボ群に1:1:1にランダム化された 738 例からプラセボ群 1 例²²を除く 737 例(本剤 150 mg 群 245 例、本剤 300 mg 群 245 例、プラセボ群 247 例)が、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。導入投与期における中止例は、本剤 150 mg 群 6.1%(15/245 例)、本剤 300 mg 群 2.9%(7/245 例)、プラセボ群 6.5%(16/248 例)に認められ、主な中止理由は同意撤回(本剤 150 mg 群 3.7% <9/245 例>、本剤 300 mg 群 0.4% <1/245 例>、プラセボ群 3.2% <8/248 例>)等であった。導入投与期を完了したプラセボ群 232 例のうち、維持投与期にプラセボを投与された被験者は 7.8%(18/232 例)であり、維持投与期に再ランダム化された被験者の内訳は、プラセボ→本剤 150 mg 群は 47.0%(109/232 例)、プラセボ→本剤 300 mg 群は 45.3%(105/232 例)であった。

FAS における日本人部分集団は、87 例(本剤 150 mg 群、本剤 300 mg 群、プラセボ群各群 29 例)であった。導入投与期における中止例は、本剤 150 mg 群 10.3%(3/29 例)、本剤 300 mg 群 3.4%(1/29 例)、プラセボ群 6.9%(2/29 例)に認められ、主な中止理由は有害事象(本剤 150 mg 群 6.9% < 2/29 例 >、プラセボ群 3.4% < 1/29 例 >)等であった。導入投与期を完了したプラセボ群 27 例のうち、維持投与期にプラセボを投与された被験者は 7.4%(2/27 例)であり、維持投与期に再ランダム化された被験者の内訳は、プラセボ→本剤 150 mg 群は 51.9%(14/27 例)、プラセボ→本剤 300 mg 群は 40.7%(11/27 例)であった。

有効性の主要評価項目は、投与 12 週後の PASI 75 反応割合及び Investigator's global assessment (以下、「IGA」) スコア²³の 0 又は 1 への改善割合と設定された。投与 12 週後の PASI 75 反応割合は表

_

²² 試験開始前に同意取得されていなかった。

²³ 乾癬症状の全般的な重症度が 0 (異常なし) ~4 (重度) の 5 段階で評価された。

17、IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合は表 19 のとおりであり、本剤 150 mg 群及び 300 mg 群とプラセボ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 150 mg 及び 300 mg の優越性が検証された。また、副次評価項目である PASI 50 反応割合及び PASI 90 反応割合は表 17、日本人部分集団における成績は表 18 のとおりであった。

表 17 投与 12 週後の PASI 50、PASI 75(主要評価項目)、PASI 90 反応割合(FAS、NRI a)

	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間] 、p 値 ^{b) c)}		
	平月 130 IIIg 4中	平月 300 IIIg 杆	ノノにか付	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	
PASI 50 反応割合	83.5 (203/243)	90.6 (222/245)	8.9 (22/246)	74.6 [68.1, 80.1]	81.7 [75.9, 86.4]	
PASI 75 反応割合	71.6 (174/243)	81.6 (200/245)	4.5 (11/246)	67.1 [60.1, 73.3] p<0.0001	77.2 [70.9, 82.4] p<0.0001	
PASI 90 反応割合	39.1 (95/243)	59.2 (145/245)	1.2 (3/246)	37.9 [29.4, 46.0] p<0.0001	58.0 [50.3, 64.7] p<0.0001	

% (例数)

- a) Non responder imputation (欠測値を非反応例として扱う)
- b) 地域及び体重 (90 kg 未満又は 90 kg 以上) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
- c) プラセボ群と本剤 150 mg 群、プラセボ群と本剤 300 mg 群との各対比較における検定の有意水準は a/2 とされ、各用量群において、2 つの主要評価項目がともに統計学的に有意となり、下位に設定されている主要な副次評価項目(投与 12 週時の、PASI90 反応割合、乾癬日誌の疼痛、掻痒及び鱗屑のベースラインからの変化量) に関する検定について、すべて統計学的に有意となった場合には、有意水準 a/2 をもう一方の用量群における仮説に再分配する方法により、多重性が調整された(Bretz F et al, Stat Med, 28: 586-604, 2009)。

表 18 投与 12 週後の PASI 50、PASI 75 (主要評価項目)、PASI 90 反応割合(日本人部分集団、NRI)

	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]	
	本州 130 mg 4中	平月 300 IIIg 4中	ノノにかか	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群
PASI 50 反応割合	93.1 (27/29)	86.2 (25/29)	10.3 (3/29)	82.8 [62.0, 94.3]	75.9 [53.4, 90.0]
PASI 75 反応割合	86.2 (25/29)	82.8 (24/29)	6.9 (2/29)	79.3 [57.7, 92.2]	75.9 [53.4, 90.0]
PASI 90 反応割合	55.2 (16/29)	62.1 (18/29)	0 (0/29)	55.2 [29.5, 75.0]	62.1 [37.2, 80.3]

^{% (}例数)

表 19 IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合(主要評価項目)(FAS 及び日本人部分集団、NRI)

	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	プラセボ群	群間差[95%信頼区間]、p値a)b)		
	平月 130 mg #	本角 300 mg #	フ / C 小和	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	
FAS	51.2 (125/244)	65.3 (160/245)	2.4 (6/246)	48.8 [40.8, 56.2] p<0.0001	62.9 [55.5, 69.2] p<0.0001	
日本人部分集団	55.2 (16/29)	55.2 (16/29)	3.4 (1/29)	51.7 [25.7, 72.3]	51.7 [25.7, 72.3]	

^{% (}例数)

- a) 地域及び体重(90 kg 未満又は 90 kg 以上)を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
- b) 同表 17

導入投与期(投与12週まで)における有害事象は、本剤150 mg 群60.4%(148/245 例)、本剤300 mg 群55.1%(135/245 例)、プラセボ群47.0%(116/247 例)に認められ、主な事象は表20 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤150 mg 群1.6%(4/245 例、肺水腫/心不全、2型糖尿病、基底細胞癌、膀胱癌各1例)、本剤300 mg 群2.4%(6/245 例、喉頭損傷、子宮平滑筋腫、滑液包炎、潰瘍性大腸炎、胆石症、急性腎不全各1例)、プラセボ群1.6%(4/247 例、非心臓性胸痛、アルコール離脱症候群/パニック発作、蜂巣炎、乾癬各1例)に認められ、このうち本剤150 mg 群2例(膀胱癌、肺水腫/心不全各1例)、本剤300 mg 群1例(滑液包炎)、プラセボ群1例(乾癬)は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、本剤150 mg 群2.0%(5/245 例、乾癬性紅皮症、脱毛症、血小板減少症、膀胱癌、乾癬性関節症各1例)、本剤300 mg 群1.2%(3/245 例、湿疹、滑液包炎、潰瘍性大腸炎各1例)、プラセボ群1.6%(4/247 例、乾癬2 例、蜂巣炎、ヘルペスウイルス感染各1例)に認められ、このうち本剤150 mg 群の5 例全例、本剤300 mg 群2 例(湿疹、滑液包炎)、プラセボ群3 例(乾癬2 例、ヘルペスウイルス感染1 例)は治験薬との因果関係が否定されなかった。

副作用は、本剤 150 mg 群 20.0%(49/245 例)、本剤 300 mg 群 16.7%(41/245 例)、プラセボ群 11.3%(28/247 例)に認められた。

表 20 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象 (投与 12 週まで、安全性解析対象集団)

事象名	本剤 150 mg 群 (245 例)	本剤 300 mg 群 (245 例)	プラセボ群 (247 例)
鼻咽頭炎	23 (9.4)	22 (9.0)	19 (7.7)
頭痛	13 (5.3)	12 (4.9)	7 (2.8)
上気道感染	10 (4.1)	9 (3.7)	0
口腔咽頭痛	10 (4.1)	4 (1.6)	3 (1.2)
高血圧	9 (3.7)	0	3 (1.2)
そう痒症	8 (3.3)	9 (3.7)	5 (2.0)
疲労	8 (3.3)	2 (0.8)	2 (0.8)
関節痛	6 (2.4)	2 (0.8)	7 (2.8)
悪心	6 (2.4)	1 (0.4)	6 (2.4)
乾癬	5 (2.0)	3 (1.2)	9 (3.6)
下痢	4 (1.6)	5 (2.0)	3 (1.2)
インフルエンザ様疾患	3 (1.2)	5 (2.0)	3 (1.2)
嘔吐	2 (0.8)	5 (2.0)	2 (0.8)
挫傷	2 (0.8)	5 (2.0)	1 (0.4)

例数 (%)

全投与期(導入投与期及び維持投与期)における有害事象は、本剤 150 mg 群 24 81.3%(287/353 例)、本剤 300 mg 群 25 81.9%(286/349 例)、プラセボ群 26 50.2%(124/247 例)に認められ、主な事象は表 21 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 150 mg 群 5.4%(19/353 例)、本剤 300 mg 群 5.4%(19/349 例)、プラセボ群 2.0%(5/247 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、甲状腺癌(本剤 150 mg 群 0.6%<2/353 例>)、肺炎(本剤 300 mg 群 0.6%<2/349 例>)であった。中止に至った有害事象は、本剤 150 mg 群 5.1%(18/353 例)、本剤 300 mg 群 3.4%(12/349 例)、プラセボ群 2.0%(5/247 例)に認められた。副作用は、本剤 150 mg 群 30.0%(106/353 例)、本剤 300 mg 群 25.2%(88/349 例)、プラセボ群 13.0%(32/247 例)に認められた。

 $^{^{24}}$ 投与 52 週までに本剤 150 mg が投与された集団(導入投与期より本剤 150 mg を継続投与した群及びプラセボ \rightarrow 本剤 150 mg 群を含む)。

²⁵ 投与 52 週までに本剤 300 mg が投与された集団 (導入投与期より本剤 300 mg を継続投与した群及びプラセボ→本剤 300 mg 群を含む)。

²⁶ 投与 52 週までにプラセボが投与された集団 (プラセボ→プラセボ群、プラセボ→本剤 150 mg 群及びプラセボ→本剤 300 mg 群。プラセボ→本剤 150 mg 群及びプラセボ→本剤 300 mg 群については、本剤へ切り替え後のデータは含まれない)。

表 21 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象(投与 52 週まで、安全性解析対象集団)

	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	プラセボ群
基本語	(353 例)	(349 例)	(247 例)
鼻咽頭炎	69 (19.5)	57 (16.3)	20 (8.1)
上気道感染	36 (10.2)	32 (9.2)	2 (0.8)
頭痛	24 (6.8)	31 (8.9)	10(4.0)
高血圧	21 (5.9)	16 (4.6)	3 (1.2)
インフルエンザ様疾患	17 (4.8)	14 (4.0)	3 (1.2)
そう痒症	14 (4.0)	15 (4.3)	5 (2.0)
関節痛	13 (3.7)	14 (4.0)	8 (3.2)
高脂血症	13 (3.7)	9 (2.6)	2 (0.8)
口腔咽頭痛	12 (3.4)	12 (3.4)	3 (1.2)
毛包炎	12 (3.4)	9 (2.6)	2 (0.8)
湿疹	11 (3.1)	9 (2.6)	0
下痢	10 (2.8)	16 (4.6)	4 (1.6)
疲労	10 (2.8)	3 (0.9)	2 (0.8)
不眠症	10 (2.8)	2 (0.6)	0
乾癬	9 (2.5)	8 (2.3)	10 (4.0)
背部痛	9 (2.5)	9 (2.6)	4 (1.6)
咽頭炎	9 (2.5)	9 (2.6)	0
蕁麻疹	9 (2.5)	9 (2.6)	0
気管支炎	8 (2.3)	17 (4.9)	2 (0.8)
インフルエンザ	8 (2.3)	10 (2.9)	3 (1.2)
足部白癬	8 (2.3)	10 (2.9)	0
四肢痛	8 (2.3)	8 (2.3)	3 (1.2)
胃腸炎	8 (2.3)	7 (2.0)	1 (0.4)
肉離れ	8 (2.3)	7 (2.0)	1 (0.4)
歯痛	8 (2.3)	5 (1.4)	2 (0.8)
悪心	8 (2.3)	3 (0.9)	8 (3.2)
うつ病	8 (2.3)	2 (0.6)	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	7 (2.0)	11 (3.2)	2 (0.8)
リンパ節症	7 (2.0)	3 (0.9)	0
口腔ヘルペス	6 (1.7)	8 (2.3)	2 (0.8)
咳嗽	5 (1.4)	16 (4.6)	3 (1.2)
挫傷	5 (1.4)	9 (2.6)	1 (0.4)
筋肉痛	5 (1.4)	5 (1.4)	4 (1.6)
嘔吐	4 (1.1)	7 (2.0)	4 (1.6)
鼻炎	4 (1.1)	7 (2.0)	1 (0.4)
靱帯捻挫	3 (0.8)	8 (2.3)	1 (0.4)
歯周炎	3 (0.8)	7 (2.0)	1 (0.4)
擦過傷	3 (0.8)	7 (2.0)	0
接触性皮膚炎	1 (0.3)	11 (3.2)	1 (0.4)

例数 (%)

日本人部分集団における導入投与期(投与 12 週まで)の有害事象は、本剤 150 mg 群 55.2%(16/29 例)、本剤 300 mg 群 48.3%(14/29 例)、プラセボ群 41.4%(12/29 例)に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、鼻咽頭炎(本剤 150 mg 群 13.8%<4/29 例>、本剤 300 mg 群 17.2%<5/29 例>、プラセボ群 17.2%<5/29 例>)、不眠症(本剤 150 mg 群 6.9%<2/29 例>)、口腔咽頭痛(本剤 150 mg 群 6.9%<2/29 例>)、せつ(本剤 150 mg 群 3.4%<1/29 例>、本剤 300 mg 群 3.4%<1/29 例>、本剤 300 mg 群 6.9%<2/29 例>)、未剤 300 mg 群 3.4%<1/29 例>、プラセボ群 6.9%<2/29 例>)、末梢性浮腫(本剤 300 mg 群 3.4%<1/29 例>、プラセボ群 6.9%<2/29 例>)、末梢性浮腫(本剤 300 mg 群 3.4%<1/29 例>、プラセボ群 6.9%<2/29 例>)、たりは認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 150 mg 群 6.9%(2/29 例、肺水腫/心不全、2 型糖尿病各 1 例)に認められ、このうち 1 例(肺水腫/心不全)は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、本剤 150 mg 群 6.9%(2/29 例、乾癬性

紅皮症、脱毛症各 1 例)、プラセボ群 3.4%(1/29 例、ヘルペスウイルス感染)に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。副作用は、本剤 150 mg 群 6.9%(2/29 例)、本剤 300 mg 群 13.8%(4/29 例)、プラセボ群 6.9%(2/29 例)に認められた。

日本人部分集団における全投与期の有害事象は、本剤 150 mg 群 86.0%(37/43 例)、本剤 300 mg 群 77.5%(31/40 例)、プラセボ群 44.8%(13/29 例)に認められ、主な事象は表 22 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 150 mg 群 7.0%(3/43 例、肺水腫/心不全、2 型糖尿病、大動脈瘤/大動脈血栓症各 1 例)、本剤 300 mg 群 2.5%(1/40 例、肺炎)に認められた。中止に至った有害事象は、本剤 150 mg 群 9.3%(4/43 例、細菌性外耳炎、乾癬性紅皮症、脱毛症、大動脈血栓症/大動脈瘤各 1 例)、プラセボ群 3.4%(1/29 例、ヘルペスウイルス感染)に認められた。副作用は、本剤 150 mg 群 25.6%(11/43 例)、本剤 300 mg 群 27.5%(11/40 例)、プラセボ群 10.3%(3/29 例)に認められた。

表 22 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象(投与 52 週まで、日本人部分集団)

事象名	本剤 150mg 群 (43 例)	本剤 300mg 群 (40 例)	プラセボ群 (29 例)
鼻咽頭炎	20 (46.5)	8(20.0)	5 (17.2)
湿疹	4 (9.3)	3 (7.5)	0
咽頭炎	4 (9.3)	0	0
蕁麻疹	3 (7.0)	2 (5.0)	0
口腔咽頭痛	3 (7.0)	0	0
せつ	2 (4.7)	2 (5.0)	0
足部白癬	2 (4.7)	2 (5.0)	0
背部痛	2 (4.7)	1 (2.5)	0
乾癬	2 (4.7)	0	0
爪囲炎	2 (4.7)	0	0
毛包炎	2 (4.7)	0	0
脱毛症	2 (4.7)	0	0
不眠症	2 (4.7)	0	0
そう痒症	1 (2.3)	1 (2.5)	2 (6.9)
帯状疱疹	0	2 (5.0)	0
接触性皮膚炎	0	2 (5.0)	0
高脂血症	0	2 (5.0)	0
関節痛	0	2 (5.0)	0
末梢性浮腫	0	1 (2.5)	2 (6.9)

例数 (%)

(4) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: A2304 試験 < 2011 年 8 月 ~ 2013 年 3 月 >)

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者²¹(関節症性乾癬患者を含む)(目標例数 918 例 < 各 群 459 例 >)を対象に、再発時に本剤を投与した場合の有効性及び安全性を検討するため、本剤固定間隔投与を対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験が日本、オーストリア、カナダ、フランス、米国等で実施された。

本試験の投与期は2期(投与12週まで:導入投与期、投与12週以降52週まで:維持投与期)から構成され、用法・用量は、本剤150 mg 又は300 mg を、図5のとおり皮下投与することと設定された。

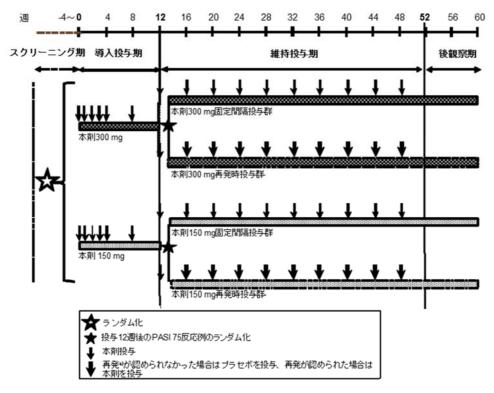


図 5 A2304 試験の試験デザイン及び投与スケジュール

a) 試験中に得られた PASI スコアのベースラインからの最大改善幅の 20%以上が失われ、かつ PASI 75 反応が消失した時点維持投与期では、投与 12 週後の PASI 75 反応例が、導入投与期の各用量群別に、地域及び体重 (90 kg 未満又は 90 kg 以上) を層別因子として、固定間隔投与群又は再発時投与群に 1:1 に再ランダム化された。投与 12 週後の PASI 50 非反応例は投与終了、PASI 部分反応例は A2307 試験への参加が可能とされた。

地域及び体重 (90 kg 未満又は 90 kg 以上) を層別因子として、さらに日本人被験者については関節症性乾癬の既往も層別因子として、本剤 150 mg 群、300 mg 群に 1:1 にランダム化された 966 例のうち本剤 300 mg 群 1 例²⁷を除く 965 例(本剤 150 mg 群 482 例、本剤 300 mg 群 483 例)が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。導入投与期における中止例は、本剤 150 mg 群 3.7%(18/482 例)、本剤 300 mg 群 4.1%(20/484 例)に認められ、主な中止理由は有害事象(本剤 150 mg 群 1.7% < 8/482 例>、本剤 300 mg 群 1.9% < 9/484 例>)等であった。維持投与期における中止例は、本剤 150 mg 固定間隔投与群 8.4%(17/203 例)、本剤 150 mg 再発時投与群 12.1%(25/206 例)、本剤 300 mg 固定間隔投与群 8.3%(18/217 例)、本剤 300 mg 再発時投与群 7.4%(16/217 例)に認められ、主な中止理由は同意撤回(本剤 150 mg 固定間隔投与群 5.4%(11/203 例)、本剤 150 mg 再発時投与群 4.9%(10/206 例)、本剤 300 mg 固定間隔投与群 3.2%(7/217 例)、本剤 300 mg 再発時投与群 3.2%(7/217 例)等であった。導入投与期を完了した 928 例のうち 843 例が PASI 75 反応例であり、維持投与期において、本剤 150 mg 固定間隔投与群に 203 例、本剤 150 mg 再発時投与群に 206 例、本剤 300 mg 固定間隔投与群に 217 例、本剤 300 mg 再発時投与群に 206 例、本剤 300 mg 固定間隔投与群に 217 例、本剤 300 mg 再発時投与群に 217 例がランダム化された。

FAS における日本人部分集団は、61 例(本剤 150 mg 群 31 例、本剤 300 mg 群 30 例)であった。導入投与期における中止例は、本剤 150 mg 群 6.5%(2/31 例)、本剤 300 mg 群 3.2%(1/31 例)に認められ、主な中止理由は有害事象(本剤 150 mg 群 3.2%<1/31 例>、本剤 300 mg 群 3.2%<1/31 例>)等であった。維持投与期における中止例は、本剤 150 mg 再発時投与群 8.3%(1/12 例、同意撤回)、本剤 300 mg

 $^{^{27}}$ スクリーニング時に実施された臨床検査1項目の実施日が、同意取得前と誤って記録されたため、FAS から除外された。

再発時投与群 6.7% (1/15 例、有害事象) に認められた。導入投与期を完了した 59 例のうち 52 例が PASI 75 反応例であり、維持投与期において、本剤 150 mg 固定間隔投与群に 11 例、本剤 150 mg 再発時投与群に 12 例、本剤 300 mg 固定間隔投与群に 14 例、本剤 300 mg 再発時投与群に 15 例がランダム化された。

有効性の主要評価項目である、投与 12 週後に PASI 75 反応例であった被験者において、投与 40 週後 又は 52 週後も PASI 75 反応が持続した被験者²⁸の割合は、表 23 のとおり、群間差の 98.75%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-15%) を下回っており、各用量において、固定間隔投与群に対する再発時投与群の非劣性は検証されなかった。また、日本人部分集団における成績は表 24 のとおりであった。

表 23 PASI 75 反応が持続した被験者の割合 (FAS、NRI)

	本剤 150 mg	本剤 150 mg	本剤 300 mg	本剤 300 mg	群間差 [98.75	%信頼区間] a)
	再発時投与群 固定間隔投与 群	固定間隔投与 群	再発時投与群	固定間隔投与 群	本剤 150 mg	本剤 300 mg
PASI 75 持続例	52.4 (108/206)	62.1 (126/203)	67.7 (147/217)	78.2 (169/216)	-9.61 [-20.10, 0.88]	-10.34 [-19.37, -1.30]

% (例数)

a) 各用量の対比較における検定の有意水準は $\alpha/2$ とし、統計学的に有意になった対比較の有意水準 $\alpha/2$ をもう一方の対比較に再分配する方法により、多重性が調整された(Bretz F et al, Stat Med, 28: 586-604, 2009)

表 24 PASI 75 反応が持続した被験者の割合(日本人部分集団、NRI)

	本剤 150 mg	本剤 150 mg	本剤 300 mg	本剤 300 mg	群間差 [95%	6信頼区間]
	再発時投与 群	固定間隔投 与群	再発時投与 群	固定間隔投与 群	本剤 150 mg	本剤 300 mg
PASI 75 持続例	58.3 (7/12)	63.6 (7/11)	73.3 (11/15)	84.6 (11/13)	-5.3 [-46.0, 35.4]	-11.3 [-45.6, 25.9]

% (例数)

導入投与期(投与12 週まで)における有害事象は、本剤 150 mg 群 51.5%(248/482 例)、本剤 300 mg 群 51.3%(248/483 例)に認められ、主な事象は表 25 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 150 mg 群 1.7%(8/482 例、下腹部痛/尿検査異常、狭心症、肝硬変、全身性浮腫/胸水、大腿動脈閉塞、動悸/うつ病/パニック発作、末梢動脈狭窄、虫垂炎各 1 例)、本剤 300 mg 群 1.9%(9/483 例、失神、天疱瘡、心房細動/急性心筋梗塞、脳振盪/手骨折、胃食道逆流性疾患、腎結石症、基底細胞癌、乳房の良性新生物、肝損傷/膵損傷/大腿骨骨折/腱断裂各 1 例)に認められ、このうち本剤 150 mg 群 3 例(動悸、全身性浮腫/胸水、大腿動脈閉塞各 1 例)、本剤 300 mg 群 2 例(胃食道逆流性疾患、天疱瘡各 1 例)は、治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、本剤 150 mg 群 2.1%(10/482 例、高血圧、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、狭心症、肝硬変、血小板減少症、全身性浮腫、大腿動脈閉塞、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェテーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加8 1 例)、本剤 300 mg 群 4 例(好中球減少症、大腿動脈閉塞、全身性浮腫、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加名 1 例)、本剤 300 mg 群 5 例(皮

膚炎、膿疱性乾癬、天疱瘡、アトピー性皮膚炎、筋骨格硬直各1例)は治験薬との因果関係が否定され

⁻

²⁸ 固定間隔投与群では、投与 52 週後に PASI 75 反応を示した被験者、再発時投与群では、投与 40 週後に本剤が投与されていた被験者 では投与 52 週後に PASI 75 反応を示した被験者、投与 40 週後にプラセボが投与されていた被験者では投与 40 週後に PASI 75 反応を示した被験者と定義された。

なかった。副作用は、本剤 150 mg 群 16.0%(77/482 例)、本剤 300 mg 群 13.0%(63/483 例)に認められた。

表 25 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象(投与 12 週まで、安全性解析対象集団)

事象名	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群
学家石	(482 例)	(483 例)
鼻咽頭炎	48 (10.0)	45 (9.3)
頭痛	22 (4.6)	17 (3.5)
そう痒症	19 (3.9)	11 (2.3)
上気道感染	17 (3.5)	18 (3.7)
高血圧	11 (2.3)	11 (2.3)
咳嗽	10 (2.1)	10 (2.1)
悪心	10 (2.1)	4 (0.8)
背部痛	10 (2.1)	4 (0.8)

例数 (%)

全投与期(導入投与期及び維持投与期)における有害事象は、本剤 150 mg 固定間隔投与群 77.8% (158/203 例)、本剤 300 mg 固定間隔投与群 78.7% (170/216 例)、本剤 150 mg 再発時投与群 75.1% (154/205 例)、本剤 300 mg 再発時投与群 73.3% (159/217 例)に認められ、主な事象は表 26 のとおりであった。死亡例は本剤 150 mg 再発時投与群で 1 例(脳出血)認められた。死亡を除く重篤な有害事象は、本剤 150 mg 固定間隔投与群 5.9% (12/203 例)、300 mg 固定間隔投与群 8.3% (18/216 例)、本剤 150 mg 再発時投与群 6.3% (13/205 例)、本剤 300 mg 再発時投与群 6.5% (14/217 例)に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、基底細胞癌(本剤 300 mg 固定間隔投与群 0.9% < 2/216 例 >)、変形性関節症(本剤 150 mg 再発時投与群 1.0% < 2/205 例 > 、本剤 300 mg 再発時投与群 0.5% < 1/217 例 >)、嘔吐 (本剤 150 mg 再発時投与群 1.0% < 2/205 例 >)、腱断裂(本剤 300 mg 再発時投与群 0.9% < 2/217 例 >)であった。中止に至った有害事象は、本剤 150 mg 固定間隔投与群 1.5% (3/203 例)、本剤 300 mg 固定間隔投与群 3.7% (8/216 例)、本剤 150 mg 再発時投与群 2.0% (4/205 例)、本剤 300 mg 再発時投与群 0.9% (2/217 例)に認められた。

副作用は、本剤 150mg 固定間隔投与群 23.6%(48/203 例)、本剤 300mg 固定間隔投与群 27.8%(60/216 例)、本剤 150 mg 再発時投与群 23.9%(49/205 例)、本剤 300 mg 再発時投与群 24.4%(53/217 例)に認められた。

表 26 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象(投与 52 週まで、安全性解析対象集団)

表 26 いずれかの群で 2				性解析対象集団)
	本剤 150 mg 固定	本剤 300 mg 固定	本剤 150 mg 再発	本剤 300 mg 再発
事象名	間隔投与群	間隔投与群	時投与群	時投与群
	(203 例)	(216 例)	(205 例)	(217 例)
鼻咽頭炎	37 (18.2)	35 (16.2)	32 (15.6)	42 (19.4)
上気道感染	16 (7.9)	16 (7.4)	11 (5.4)	15 (6.9)
頭痛	14 (6.9)	10 (4.6)	14 (6.8)	11 (5.1)
咳嗽	13 (6.4)	11 (5.1)	8 (3.9)	8 (3.7)
そう痒症	12 (5.9)	11 (5.1)	16 (7.8)	6 (2.8)
背部痛	12 (5.9)	10 (4.6)	9 (4.4)	7 (3.2)
気管支炎	11 (5.4)	7 (3.2)	1 (0.5)	6 (2.8)
インフルエンザ	10 (4.9)	6 (2.8)	5 (2.4)	8 (3.7)
高血圧	9 (4.4)	16 (7.4)	10 (4.9)	12 (5.5)
関節痛	8 (3.9)	12 (5.6)	12 (5.9)	13 (6.0)
咽頭炎	8 (3.9)	12 (5.6)	2 (1.0)	7 (3.2)
胃腸炎	7 (3.4)	5 (2.3)	4 (2.0)	5 (2.3)
下痢	6 (3.0)	7 (3.2)	8 (3.9)	10 (4.6)
蕁麻疹	6 (3.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	4 (1.8)
不眠症	6 (3.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	5 (2.5)	6 (2.8)	3 (1.5)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	5 (2.5)	5 (2.3)	0	2 (0.9)
悪心	5 (2.5)	3 (1.4)	6 (2.9)	1 (0.5)
乾癬性関節症	5 (2.5)	2 (0.9)	6 (2.9)	2 (0.9)
副鼻腔うっ血	5 (2.5)	1 (0.5)	0	3 (1.4)
鼻炎	4 (2.0)	6 (2.8)	3 (1.5)	4 (1.8)
高コレステロール血症	4 (2.0)	5 (2.3)	3 (1.5)	2 (0.9)
四肢痛	4 (2.0)	4 (1.9)	6 (2.9)	2 (0.9)
ALT 増加	4 (2.0)	3 (1.4)	4 (2.0)	4 (1.8)
末梢性浮腫	4 (2.0)	3 (1.4)	2 (1.0)	3 (1.4)
ざ瘡	4 (2.0)	2 (0.9)	2 (1.0)	0
γ-GTP 増加	4 (2.0)	1 (0.5)	5 (2.4)	3 (1.4)
歯痛	4 (2.0)	1 (0.5)	4 (2.0)	2 (0.9)
感覚鈍麻	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	3 (1.5)	10 (4.6)	3 (1.5)	5 (2.3)
副鼻腔炎	3 (1.5)	6 (2.8)	7 (3.4)	4 (1.8)
毛包炎	2 (1.0)	6 (2.8)	3 (1.5)	6 (2.8)
接触性皮膚炎	3 (1.5) 3 (1.5)	5 (2.3) 5 (2.3)	5 (2.4) 4 (2.0)	3 (1.4) 2 (0.9)
結膜炎	3 (1.5)		3(1.5)	2(0.9)
村展次 ウイルス性上気道感染	3 (1.5)	5(2.3) 4 (1.9)	0	5 (2.3)
糖尿病	3 (1.5)	2 (0.9)	4 (2.0)	0
高脂血症	2 (1.0)	6 (2.8)	2 (1.0)	1 (0.5)
嘔吐	2 (1.0)	5 (2.3)	2 (1.0)	1 (0.5)
全身性そう痒症	2 (1.0)	2 (0.9)	4 (2.0)	4 (1.8)
口腔ヘルペス	2 (1.0)	2 (0.9)	4 (2.0)	2 (0.9)
脂質異常症	2 (1.0)	1 (0.5)	6 (2.9)	1 (0.5)
消化不良	2 (1.0)	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (0.5)
疲労	1 (0.5)	4 (1.9)	4 (2.0)	4 (1.8)
足部白癬	1 (0.5)	2 (0.9)	4 (2.0)	1 (0.5)
湿疹	0	8 (3.7)	1 (0.5)	7 (3.2)
皮膚炎	0	5 (2.3)	5 (2.4)	1 (0.5)
乾癬	0	5 (2.3)	2 (1.0)	6 (2.8)
注射部位疼痛	0	4 (1.9)	3 (1.5)	5 (2.3)
高尿酸血症	0	1 (0.5)	4 (2.0)	2 (0.9)
細菌性咽頭炎	0	0	0	5 (2.3)
例数(%)	·	<u> </u>	*	, (===)

例数 (%)

日本人部分集団における導入投与期(投与 12 週まで)における有害事象は、本剤 150 mg 群 61.3% (19/31 例)、本剤 300 mg 群 66.7% (20/30 例)に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、鼻咽頭炎(本剤 150 mg 群 16.1% < 5/31 例>、本剤 300 mg 群 23.3% < 7/30 例>)、そう痒症(本剤 150 mg 群 6.5% < 2/31 例>、本剤 300 mg 群 10.0% < 3/30 例>)、湿疹(本剤 150 mg 群 3.2% < 1/31 例>、

本剤 300 mg 群 10.0% < 3/30 例 >)、毛包炎(本剤 300 mg 群 6.7% < 2/30 例 >) であった。死亡例は認め られなかった。重篤な有害事象は、本剤 150 mg 群 3.2% (1/31 例、全身性浮腫/胸水)、本剤 300 mg 群 6.7% (2/30 例、天疱瘡、肝損傷/膵損傷/大腿骨骨折/腱断裂各 1 例) に認められ、本剤 150 mg 群 1 例及び 本剤 300 mg 群 1 例(天疱瘡)は、治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、 本剤 150 mg 群 3.2% (1/31 例、全身性浮腫)、本剤 300 mg 群 3.3% (1/30 例、天疱瘡) 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、本剤 150 mg 群 12.9%(4/31 例)、本剤 300 mg 群 13.3% (4/30 例) に認められた。

日本人部分集団における全投与期(導入投与期及び維持投与期)における有害事象は、150 mg 固定間 隔投与群 90.9% (10/11 例)、300 mg 固定間隔投与群 84.6% (11/13 例)、150 mg 再発時投与群 91.7% (11/12 例)、300 mg 再発時投与群 93.3% (14/15 例) に認められ、主な事象は表 27 のとおりであった。死亡例 は認められなかった。重篤な有害事象は、300 mg 再発時投与群 13.3%(2/15 例、肝損傷/膵損傷/大腿骨 骨折/腱断裂、細菌性扁桃炎各1例)に認められた。中止に至った有害事象は、300 mg 再発時投与群 6.7% (1/15 例、間質性肺疾患) に認められた。副作用は、150 mg 固定間隔投与群 27.3% (3/11 例)、300 mg 固定間隔投与群 46.2% (6/13 例)、150 mg 再発時投与群 16.7% (2/12 例)、300 mg 再発時投与群 46.7% (7/15 例) に認められた。

表 27 いずれた	いの群で2例以上の発	{現が認められた有害	F事象(投与 52 週まで、	日本人部分集団)
	本剤 150 mg	本剤 300 mg	本剤 150 mg	本剤 300 mg
事象名	固定間隔投与群	固定間隔投与群	再発時投与群	再発時投与群
	(11 例)	(13 例)	(12 例)	(15 例)
鼻咽頭炎	3 (27.3)	3 (23.1)	3 (25.0)	6 (40.0)
頭痛	2 (18.2)	0	0	0
そう痒症	1 (9.1)	2 (15.4)	0	1 (6.7)
蕁麻疹	1 (9.1)	0	0	2 (13.3)
湿疹	0	2 (15.4)	0	1 (6.7)
好酸球増加症	0	2 (15.4)	0	0
皮膚炎	0	2 (15.4)	0	0
接触性皮膚炎	0	0	2 (16.7)	0
関節痛	0	0	0	2 (13.3)

例数 (%)

申請者は、本試験における PASI 75 反応が持続した被験者の割合について、再発時投与群の固定間 隔投与群に対する非劣性は検証されず、いずれの用量においても再発時投与群と比較して固定間隔投 与群の有効性が高かったことから、再発時投与による効果維持は十分でなく、4週間隔で継続して投与 することが適切であると考える旨を説明している。

(5) 国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.2-2: A2307 試験<2011 年 12 月~2013 年 2 月>)

A2304 試験における PASI 部分反応例(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、ランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験の投与期は2期(投与8週まで:負荷投与期、投与8週以降36週まで:維持投与期)から構 成され、負荷投与期の用法・用量は、二重盲検下で、本剤 300 mg を 1 日目及び 4 週後に皮下投与(以 下、「皮下投与群」)、又は本剤 10 mg/kg を 1 日目、2 週後、4 週後に静脈内投与(以下、「静脈内投 与群」)することと設定された。維持投与期の用法・用量は、非盲検下で、皮下投与群及び静脈内投与 群ともに、本剤 300 mg を 4 週に 1 回、36 週まで皮下投与することと設定された。

A2304 試験の投与群(本剤 150 mg 群、本剤 300 mg 群) を層別因子として、皮下投与群又は静脈内投 与群に1:1にランダム化された43例²⁹(皮下投与群21例、静脈内投与群22例)全例がFAS及び安全 性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。負荷投与期における中止例は、皮下投与群 4.8% (1/21 例、同意撤回)、静脈内投与群 13.6%(3/22 例、追跡不能、治験実施計画書からの逸脱各 1 例) に認められた。

FAS における日本人部分集団は、5 例(皮下投与群3例、静脈内投与群2例)であり、中止例は認め られなかった。

有効性の主要評価項目は、投与 8 週後の PASI 75 反応割合及び投与 8 週後の IGA スコアの 0 又は 1 へ の改善割合と設定された。投与8週後のPASI75反応割合は表28、投与8週後のIGAスコアの0又は1 への改善割合は表 29 のとおりであり、PASI 75 反応割合は皮下投与群と静脈内投与群との対比較にお いて統計学的に有意な差は認められなかったが、IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合は皮下投与群と静 脈内投与群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、日本人部分集団における成 績は表 28 及び表 29 のとおりであった。

表 28 投与 8 週後の PASI 50、PASI 75(主要評価項目)、PASI 90 反応割合(NRI)								
		FAS			日本人部分集団			
	皮下投与群	静脈内投与群	群間差[95%信頼 区間]、p 値 ^{a)}	皮下投与群	静脈内投与群	群間差 [95%信 賴区間]		
PASI 50 反応割合	90.5 (19/21)	95.2 (20/21)	-4.8 [-36.0, 27.2]	100 (3/3)	100 (2/2)	_		
PASI 75 反応割合	66.7 (14/21)	90.5 (19/21)	23.8 [-8.7, 52.9] p=0.0649	33.3 (1/3)	100 (2/2)	66.7 [-36.0, 99.2]		
PASI 90 反応割合	9.5 (2/21)	61.9 (13/21)	52.4 [21.1, 75.9]	33.3 (1/3)	100 (2/2)	66.7 [-36.0, 99.2]		

a) A2304 試験の投与群(本剤 150 mg 群、本剤 300 mg 群)を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

	衣 29	守の IGA ヘコナの U 文に	よ1、7の以告刊日	(土安計1111月月)	(INKI)
FAS			日本人部分集団		
皮下投与群	静脈内投与群	群間差[95%信頼区 間]、p 値 ^{a)}	皮下投与群	静脈内投与群	群間差 [95%信頼区 間]
33.3 (7/21)	66.7 (14/21)	33.3 [0.9, 60.9] p=0.0332	33.3 (1/3)	100 (2/2)	66.7 [-36.0, 99.2]

a) A2304 試験の投与群(本剤 150 mg 群、本剤 300 mg 群) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

負荷投与期(投与8週まで)における有害事象は、皮下投与群52.4%(11/21例)、静脈内投与群45.5% (10/22 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、鼻咽頭炎 (皮下投与群 14.3%< 3/21 例 > 、静脈内投与群 9.1% < 2/22 例 >)、上気道感染(静脈内投与群 9.1% < 2/22 例 >)、間擦疹(静 脈内投与群 9.1% < 2/22 例 >) であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められな かった。副作用は、皮下投与群 14.3% (3/21 例)、静脈内投与群 18.2% (4/22 例) に認められた。

全投与期における有害事象は、皮下投与群 71.4%(15/21 例)、静脈内投与群 81.8%(18/22 例)に認め られ、主な事象は表 30 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、静脈内投与 群 4.5% (1/22 例、アレルギー性皮膚炎) に認められた。中止に至った有害事象は、静脈内投与群 4.5% (1/22 例、アレルギー性皮膚炎) に認められた。副作用は皮下投与群 33.3% (7/21 例)、静脈内投与群

^{% (}例数)

^{% (}例数)

²⁹ A2304 試験の PASI 部分反応例を 140 例と予測したが、A2304 試験の PASI 75 反応割合が予測より高かったため、PASI 部分反応例が 想定を下回った。

36.4% (8/22 例) に認められた。

表 30 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象(投与 40 週まで、安全性解析対象集団)

事象名	皮下投与群 (21 例)	静脈内投与群 (22 例)
鼻咽頭炎	4 (19.0)	5 (22.7)
咽頭炎	2 (9.5)	1 (4.5)
上気道感染	1 (4.8)	2 (9.1)
毛包炎	0	3(13.6)
頭痛	0	2 (9.1)
間擦疹	0	2 (9.1)

例数 (%)

日本人部分集団における負荷投与期(投与8週まで)の有害事象は、皮下投与群66.7%(2/3例、季節性アレルギー/高血圧、潰瘍性歯肉炎/下痢/咽頭炎各1例)に認められた。死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

日本人部分集団における全投与期の有害事象は、皮下投与群 100% (3/3 例)、静脈内投与群 50% (1/2 例)に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、咽頭炎 (皮下投与群 66.7% < 2/3 例 >)であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は、皮下投与群 33.3% (1/3 例、上気道感染)、静脈内投与群 50% (1/2 例、毛包炎)に認められた。

(6) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-12: A2302E1 試験 < 2012 年 6 月~継続中 (2013 年 8 月 16 日カットオフ、投与 68 週までのデータ) >)

A2302 試験又は A2303 試験 (コア試験) で本剤が投与され、投与 52 週後に PASI 50 反応以上が得られた乾癬患者 (関節症性乾癬患者を含む) (目標例数 1220 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験の投与期は2期(最初の再発まで:ランダム化治療中断期、最初の再発以降:治療期)から構成され、用法・用量は、本剤150 mg、300 mg 又はプラセボを、図6のとおり皮下投与することと設定された。また、治験薬は自己投与することも可とされた。

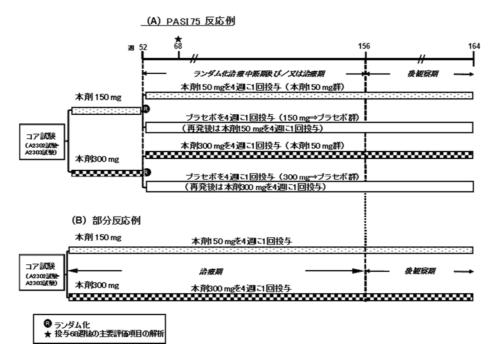


図 6 A2302E1 試験の試験デザイン及び投与スケジュール

コア試験の投与 52 週後における PASI 75 反応例のランダム化治療中断期では、最初の再発(A2302 又は A2303 試験における PASI スコアのベースラインからの最大改善幅の 50%超が失われた場合)が認められた場合に治療期に移行することと設定された。 PASI 75 反応例の治療期の用法・用量は、本剤 150 mg 群及び本剤 300 mg 群は、再発と診断された来院時及びその後 3 週間はプラセボを週 1 回皮下投与し、その後はコア試験と同一の用量の本剤を 4 週に 1 回、皮下投与することと設定された。 150 mg \rightarrow プラセボ群及び 300 mg \rightarrow プラセボ群は、コア試験と同一の用量の本剤に切り替え、再発と診断された来院時及びその後 3 週間は週 1 回、その後は 4 週に 1 回、本剤を皮下投与することと設定された。

コア試験の投与52 週後におけるPASI部分反応例は、ランダム化治療中断期に参加せず、治療期のみに参加することと設定された、週数は、コア試験からの通算の週数。

コア試験の投与 52 週後の PASI 75 反応例については、地域及びコア試験の投与 52 週後の体重(90 kg 未満又は 90 kg 以上)を層別因子として、本剤 150 mg 群、本剤 300 mg 群、150 mg→プラセボ群又は 300 mg→プラセボ群に 2:2:1:1 にランダム化された。コア試験の投与 52 週後の PASI 75 反応例及び部分反応例の合計 1146 例(本剤 150 mg 群 459 例³0、本剤 300 mg 群 462 例³1、150 mg→プラセボ群 150 例、300 mg→プラセボ群 181 例)全例が全治療期(ランダム化治療中断期及び治療期)の安全性解析対象集団とされ、このうち投与 52 週後の PASI 75 反応例であり、1 回以上の有効性評価が実施された 990 例(本剤 150 mg 群 297 例、本剤 300 mg 群 363 例、150 mg→プラセボ群 150 例、300 mg→プラセボ群 180 例)がランダム化治療中断期における FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。ランダム化治療中断期における中止例は、本剤 150 mg 群 3.0%(9/301 例)、本剤 300 mg 群 1.1%(4/363 例)、150 mg→プラセボ群 2.0%(3/150 例)、300 mg→プラセボ群 2.8%(5/181 例)に認められ、主な中止理由は有害事象(本剤 150 mg 群 1.0%<3/301 例>、本剤 300 mg 群 0.6%<2/363 例>、150 mg→プラセボ群 0.7%<1/150 例>)等であった。

FAS(投与 52 週後の PASI 75 反応例及び部分反応例)における日本人部分集団は、67 例(本剤 150 mg 群 24 例、本剤 300 mg 群 23 例、150 mg \rightarrow プラセボ群 11 例、300 mg \rightarrow プラセボ群 9 例)であった。中止例は、本剤 300 mg 群 1 例(有害事象)であった。

有効性の主要評価項目である投与 68 週までの PASI 75 反応の累積消失率は表 31 のとおりであり、本 剤 150 mg 群及び本剤 300 mg 群については、それぞれ 150 mg \rightarrow プラセボ群及び 300 mg \rightarrow プラセボ群と

53

³⁰ 150 mg→プラセボ群 150 例のうち、本剤 150 mg による治療期へ移行した 59 例を含む。

¹³⁰ mg → プラセボ群 181 例のうち、本剤 300 mg による治療期へ移行した 46 例を含む。

の対比較において統計学的な有意な差が認められた。また、日本人部分集団の 68 週までの PASI 75 反応の累積消失率は、表 32 のとおりであった。

表 31	投与 68 週までの	PASI 75 反応の	思積消失率	(FAS)

	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	150 mg- プラセボ群	300 mg- プラセボ群
イベント数 (例数)	80 (297)	44 (363)	87 (150)	77 (180)
累積消失率 [95%信頼区間] a)	49.8 [25.8, 79.7]	25.4 [9.8, 56.5]	74.3 [56.9, 88.8]	64.7 [52.0, 77.2]
ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)} p値 ^{c), d)}	0.30 [0.22, 0.42] p<0.0001	0.20 [0.14, 0.29] p <0.0001		

- a) Kaplan-Meier 法
- b) 地域及び投与 52 週後の体重 (90 kg 未満又は 90 kg 以上) を層とし、投与群、コア試験、コア試験におけるベースライン PASI スコア、継続試験におけるベースライン PASI スコアを説明変数とした層別 Cox 比例ハザードモデル
- c) 地域及び投与 52 週後の体重 (90 kg 未満又は 90 kg 以上) を層とした層別 log-rank 検定
- d) 各用量の対比較における検定の有意水準は $\alpha/2$ とし、統計学的に有意になった対比較の有意水準 $\alpha/2$ をもう一方の対比較に再分配する方法により、多重性が調整された(Bretz F et al, Stat Med , 28: 586-604, 2009)

表 32 投与 68 週までの PASI 75 反応の累積消失率 (日本人部分集団、投与 52 週後における PASI 75 反応例)

	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	150 mg- プラセボ群	300 mg- プラセボ群	
イベント数 (例数)	8 (24)	1 (23)	8 (11)	4 (9)	
累積消失率 [95%信頼区間] a)	100.0 [100.0, 100.0]	4.3 [0.6, 27.1]	77.3 [48.9, 96.2]	48.1 [21.2, 83.6]	

a) Kaplan-Meier 法

全治療期(ランダム化治療中断期及び治療期)における有害事象は、本剤 150 mg 群 44.0%(202/459 例)、本剤 300 mg 群 51.1%(236/462 例)、150 mg→プラセボ群 46.0%(69/150 例)、300 mg→プラセボ群 48.1%(87/181 例)に認められ、主な事象は表 33 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 150 mg 群 1.5%(7/459 例)、本剤 300 mg 群 1.9%(9/462 例)、150 mg→プラセボ群 1.3%(2/150 例)、300 mg→プラセボ群 3.3%(6/181 例)に認められ、このうち本剤 150 mg 群 1 例(心膜炎)、本剤 300 mg 群 1 例(胆嚢癌/遠隔転移を伴う肝癌/中毒性肝炎)、150 mg→プラセボ群 1 例(穿孔性虫垂炎)は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、本剤 150 mg 群 1.5%(7/459 例)、本剤 300 mg 群 0.6%(3/462 例)、150 mg→プラセボ群 0.7%(1/150 例)に認められ、このうち本剤 150 mg 群 2 例(異汗性湿疹、肝機能検査値異常各 1 例)、本剤 300 mg 群 2 例(上気道感染、胆嚢癌各 1 例)は治験薬との因果関係が否定されなかった。副作用は、本剤 150 mg 群 10.9%(50/459 例)、本剤 300 mg 群 11.3%(52/462 例)、150 mg→プラセボ群 9.3%(14/150 例)、300 mg→プラセボ群 11.6%(21/181 例)に認められた。

表 33 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象 (全治療期、安全性解析対象集団)

55 1 7 166 5 4 1 1 27 0 5 1 2 5 5 5 5 6 6 6 7 6 7 6 7 6 7 6 7 6 7 6 7						
事象名	本剤 150 mg 群 (459 例)	本剤 300 mg 群 (462 例)	150 mgー プラセボ群 (150 例)	300 mgー プラセボ群 (181 例)		
鼻咽頭炎	41 (8.9)	49 (10.6)	13 (8.7)	10 (5.5)		
関節痛	14 (3.1)	9 (1.9)	4 (2.7)	8 (4.4)		
頭痛	9 (2.0)	12 (2.6)	1 (0.7)	2 (1.1)		
上気道感染	5 (1.1)	10 (2.2)	5 (3.3)	7 (3.9)		

例数 (%)

日本人部分集団における全治療期(ランダム化治療中断期及び治療期)における有害事象は、本剤 150 mg 群 51.7%(15/29 例)、本剤 300 mg 群 42.9%(12/28 例)、150 mg \rightarrow プラセボ群 45.5%(5/11 例)、300 mg \rightarrow プラセボ群 33.3%(3/9 例)に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は鼻咽頭炎(本剤 150 mg 群 24.1%<7/29 例>、本剤 300 mg 群 14.3%<4/28 例>、150 mg \rightarrow プラセボ群 27.3%<3/11

例>)、胃食道逆流性疾患(本剤 300 mg 群 7.1%<2/28 例>)、胃腸炎(本剤 150 mg 群 6.9%<2/29 例>)であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 150 mg 群 1 例(白内障)、本剤 300 mg 群 2 例(処置後感染/胆嚢癌/遠隔転移を伴う肝癌、大腸ポリープ各 1 例)に認められた。中止に至った有害事象は、本剤 300 mg 群 1 例(胆嚢癌)に認められた。副作用は、本剤 150 mg 群 3.4%(1/29 例)、本剤 300 mg 群 14.3%(4/28 例)、150 mg→プラセボ群 18.2%(2/11 例)、300 mg→プラセボ群 11.1%(1/9 例)に認められた。

(7) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-3: A2304E1 試験 < 2012 年 9 月 ~ 継続中 (2013 年 8 月 9 日カットオフ) >)

A2304 試験又は A2307 試験を完了した乾癬患者(関節症性乾癬患者を含む)(目標例数 740 例)を対象に、本剤の長期安全性及び忍容性等を検討するため、長期投与試験が実施された。

用法・用量は、本剤 $150 \,\mathrm{mg}$ 、 $300 \,\mathrm{mg}$ 又はプラセボを、図 $7 \,\mathrm{mg}$ のとおり皮下投与することと設定された。また、治験薬は自己投与することも可とされた。

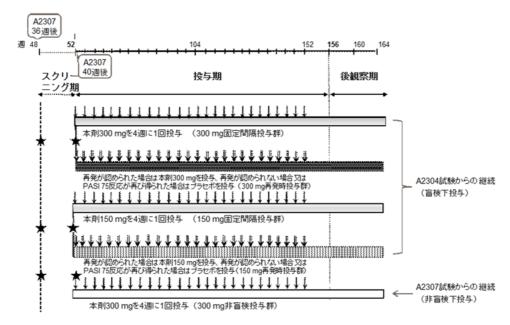


図7 A2304E1 試験の試験デザイン及び投与スケジュール 週数は、コア試験からの通算の週数。

本試験に組み入れられた 675 例全例が FAS 及び有効性解析対象集団とされ、安全性解析対象集団とされた。中止例は、150 mg 固定間隔投与群 2.6%(4/152 例)、300 mg 固定間隔投与群 3.6%(6/168 例)、150 mg 再発時投与群 9.3%(14/150 例)、300 mg 再発時投与群 9.3%(16/172 例)、300 mg 非盲検投与群 3.0%(1/33 例)に認められ、主な中止理由は有害事象(300 mg 固定間隔投与群 2.4%<4/168 例>、150 mg 再発時投与群 1.3%<2/150 例>、300 mg 再発時投与群 3.5%<6/172 例>、300 mg 非盲検投与群 3.0%<1/33 例>)等であった。

FAS における日本人部分集団は、51 例 (150 mg 固定間隔投与群 10 例、300 mg 固定間隔投与群 13 例、150 mg 再発時投与群 10 例、300 mg 再発時投与群 14 例、300 mg 非盲検投与群 4 例)であった。中止例は、300 mg 再発時投与群 2 例(有害事象、治験担当医師の判断各 1 例)であった。

有害事象は、150 mg 固定間隔投与群 59.2%(90/152 例)、300 mg 固定間隔投与群 58.9%(99/168 例)、150 mg 再発時投与群 56.0%(84/150 例)、300 mg 再発時投与群 58.7%(101/172 例)、300 mg 非盲検投与群 69.7%(23/33 例)に認められ、主な事象は表 34 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、150 mg 固定間隔投与群 5.3%(8/152 例)、300 mg 固定間隔投与群 4.2%(7/168 例)、150 mg 再発時投与群 2.7%(4/150 例)、300 mg 再発時投与群 2.9%(5/172 例)、300 mg 非盲検投与群 3.0%(1/33 例)に認められ、このうち 150 mg 再発時投与群 1 例(肛門膿瘍)、300 mg 再発時投与群 1 例(意識変容状態)、300 mg 非盲検投与群 2 例(ブドウ球菌感染性滑液包炎、尿路感染各 1 例)は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、150 mg 固定間隔投与群 0.7%(1/152 例、人口流産)、300 mg 固定間隔投与群 1.8%(3/168 例、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、湿疹、肝内胆管癌各 1 例)、150 mg 再発時投与群 1.3%(2/150 例、膿痂疹性湿疹、気管支炎各 1 例)、300 mg 再発時投与群 3.5%(6/172 例、乾癬、皮膚炎、関節痛、四肢圧挫損傷、呼吸困難、乾癬性関節症各 1 例)、300 mg 非盲検投与群 3.0%(1/33 例、ブドウ球菌感染性滑液包炎)に認められ、このうち 300 mg 固定間隔投与群 1 例(クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎)、150 mg 再発時投与群 1 例(膿痂疹性湿疹)、300 mg 再発時投与群 3 例(乾癬、皮膚炎、関節痛各 1 例)、300 mg 非盲検投与群 1 例(ブドウ球菌感染性滑液包炎)は治験薬との因果関係が否定されなかった。

副作用は、150 mg 固定間隔投与群 15.8%(24/152 例)、300 mg 固定間隔投与群 14.9%(25/168 例)、150 mg 再発時投与群 14.7%(22/150 例)、300 mg 再発時投与群 17.4%(30/172 例)、300 mg 非盲検投与群 33.3%(11/33 例)に認められた。

表 34 いずれかの群で 2% (300 mg 非盲検投与群では 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)

4 しかり 群 C 2% (300 mg	升目恢仅分析	(14 7 M) M	しい光光が沁め	り40に有音事	亥 (女王)王)]
	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	300 mg
事象名	固定間隔	固定間隔	再発時	再発時	非盲検
学 多石	投与群	投与群	投与群	投与群	投与群
	(152 例)	(168 例)	(150 例)	(172 例)	(33 例)
鼻咽頭炎	19 (12.5)	15 (8.9)	19 (12.7)	22 (12.8)	8 (24.2)
上気道感染	6 (3.9)	9 (5.4)	4 (2.7)	5 (2.9)	0
頭痛	6 (3.9)	6 (3.6)	4 (2.7)	4 (2.3)	1 (3.0)
関節痛	6 (3.9)	5 (3.0)	5 (3.3)	5 (2.9)	2 (6.1)
下痢	5 (3.3)	2 (1.2)	3 (2.0)	3 (1.7)	1 (3.0)
背部痛	4 (2.6)	6 (3.6)	6 (4.0)	6 (3.5)	2 (6.1)
インフルエンザ	4 (2.6)	3 (1.8)	3 (2.0)	6 (3.5)	0
毛包炎	3 (2.0)	4 (2.4)	0	5 (2.9)	1 (3.0)
副鼻腔炎	3 (2.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	5 (2.9)	1 (3.0)
口腔咽頭痛	3 (2.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	4 (2.3)	0
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	3 (2.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.2)	0
歯痛	3 (2.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	0
高血圧	2 (1.3)	7 (4.2)	1 (0.7)	6 (3.5)	1 (3.0)
咳嗽	2 (1.3)	6 (3.6)	2 (1.3)	5 (2.9)	0
肉離れ	2 (1.3)	4 (2.4)	1 (0.7)	1 (0.6)	0
腹痛	2 (1.3)	2 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.2)	1 (3.0)
悪心	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (2.0)	1 (0.6)	1 (3.0)
湿疹	1 (0.7)	3 (1.8)	3 (2.0)	1 (0.6)	0
乾癬	0	2 (1.2)	4 (2.7)	2 (1.2)	0
乾癬性関節炎	0	0	3 (2.0)	1 (0.6)	0
変形性脊椎症	0	0	1 (0.7)	0	2 (6.1)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、 $150 \, \mathrm{mg}$ 固定間隔投与群 50.0%(5/10 例)、 $300 \, \mathrm{mg}$ 固定間隔投与群 69.2%(9/13 例)、 $150 \, \mathrm{mg}$ 再発時投与群 70.0%(7/10 例)、 $300 \, \mathrm{mg}$ 再発時投与群 78.6%(11/14 例)、 $300 \, \mathrm{mg}$ 非盲検投与群 50.0%(2/4 例)に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は鼻咽頭炎

(150 mg 固定間隔投与群 10.0%<1/10 例>、300 mg 固定間隔投与群 30.8%<4/13 例>、150 mg 再発時投与群 20.0%<2/10 例>、300 mg 再発時投与群 14.3%<2/14 例>)、毛包炎(300 mg 固定間隔投与群 15.4%<2/13 例>)、季節性アレルギー(300 mg 再発時投与群 14.3%<2/14 例>)、頭痛(150 mg 固定間隔投与群 20.0%<2/10 例>、150 mg 再発時投与群 10.0%<1/10 例>、300 mg 再発時投与群 7.1%<1/14 例>)、高血圧(300 mg 固定間隔投与群 15.4%<2/13 例>、150 mg 再発時投与群 10.0%<1/10 例>、300 mg 再発時投与群 10.0%<1/10 例>、300 mg 再発時投与群 10.0%<1/10 例>、300 mg 再発時投与群 10.0%<1/10 例>、300 mg 再発時投与群 1 例(製帯損傷/半月板損傷)、300 mg 再発時投与群 1 例(意識変容状態)に認められ、このうち 100 mg 再発時投与群 1 例(意識変容状態)は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、100 mg 再発時投与群 1 例(皮膚炎)に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。副作用は、100 mg 固定間隔投与群 100 (2/10 例)、100 mg 再発時投与群 100 (3/14 例)に認められた。

有効性の評価項目である投与 76 週後の PASI 反応割合について、FAS 及び日本人部分集団における成績は表 35 のとおりであった。

	表 35 投与 76 通後の PASI 50/75/90 反応割合 (OC)							
	FAS				日本人部分集団			
	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
	固定間隔	固定間隔	再発時投	再発時投	固定間隔	固定間隔	再発時投	再発時投
	投与群	投与群	与群	与群	投与群	投与群	与群	与群
PASI 50	90.8	97.3	89.9	93.3	90.0	100.0	80.0	92.9
反応割合	(128/141)	(142/146)	(116/129)	(140/150)	(9/10)	(13/13)	(8/10)	(13/14)
PASI 75	66.0	83.6	47.3	45.3	80.0	100.0	50.0	57 1
反応割合	(93/141)	(122/146)	(61/129)	(68/150)	(8/10)	(13/13)	(5/10)	(8/14)
PASI 90	40.4	67.8	12.4	17.3	40.0	76.9	0	7.1
反応割合	(57/141)	(99/146)	(16/129)	(26/150)	(4/10)	(10/13)	J	(1/14)

表 35 投与 76 週後の PASI 50/75/90 反応割合 (OC)

% (例数)

(8) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-6: A2303 試験 < 2011 年 6 月 ~ 2013 年 4 月 >)

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 ²¹ (関節症性乾癬患者を含む) (目標例数 1264 例 < 各 群 316 例 >) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びエタネルセプト (遺伝子組換え) (以下、「エタネルセプト」) を対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。なお、欧州を中心とした主要な国において、乾癬に対して既承認の生物製剤の中でエタネルセプトが標準的な治療薬とされていることから、実薬対照としてエタネルセプト (本邦では乾癬に係る効能・効果は承認されていない) が選択された。

本試験の投与期は 2 期(投与 12 週まで:導入投与期、投与 12 週以降 52 週まで:維持投与期)から構成され、用法・用量は、本剤 $150\,\mathrm{mg}$ 、 $300\,\mathrm{mg}$ 、エタネルセプト $50\,\mathrm{mg}$ 又はプラセボを、図 $8\,\mathrm{mg}$ のとおり皮下投与することと設定された。

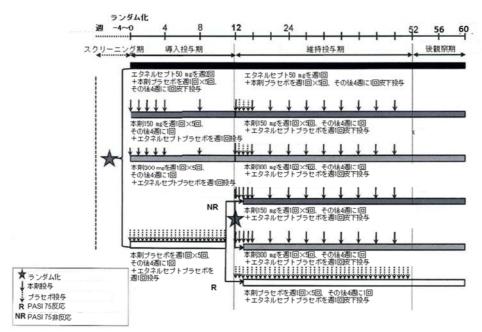


図8 A2303 試験の試験デザイン及び投与スケジュール

維持投与期のプラセボ群においては、投与 12 週後の PASI 75 反応例はプラセボ投与が継続され(以下、「プラセボ→プラセボ群」)、PASI 75 非反応例は、地域及び体重(90 kg 未満又は 90 kg 以上)を層別因子として、本剤 150 mg 群又は本剤 300 mg 群に 1:1 に再ランダム化し、4 週までは週 1 回、その後は 4 週に 1 回、52 週まで皮下投与することと設定された(以下、「プラセボ→本剤 150 mg 群」又は「プラセボ→本剤 300 mg 群」)。

地域及び体重 (90 kg 未満又は 90 kg 以上) を層別因子として、本剤 150 mg 群、300 mg 群、エタネルセプト群、プラセボ群に 1:1:1:1にランダム化された 1306 例からプラセボ群 1 例³²を除く 1305 例 (本剤 150 mg 群 327 例、本剤 300 mg 群 327 例、エタネルセプト群 326 例及びプラセボ群 325 例)が、FAS 及び有効性解析対象集団とされ、さらに治験薬未投与 2 例を除く 1303 例(本剤 150 mg 群 327 例、本剤 300 mg 群 326 例、エタネルセプト群 323 例及びプラセボ群 327 例)が、安全性解析対象集団とされた。導入投与期における中止例は、本剤 150 mg 群 3.7%(12/327 例)、本剤 300 mg 群 4.6%(15/327 例)、エタネルセプト群 6.4%(21/326 例)、プラセボ群 7.7%(25/326 例)に認められ、主な中止理由は同意撤回(本剤 150 mg 群 1.5%<5/327 例>、本剤 300 mg 群 1.5%<5/327 例>、エタネルセプト群 1.5%<5/326 例>、プラセボ群 3.1%<10/326 例>)等であった。導入投与期を完了したプラセボ群 301 例のうち、維持投与期でプラセボを投与された被験者は 5.6%(17/301 例)であり、維持投与期に再ランダム化された被験者の内訳は、プラセボ→本剤 150 mg 群及びプラセボ→本剤 300 mg 群いずれも 47.2%(142/301 例)であった。

有効性の主要評価項目は、投与 12 週後の PASI 75 反応割合及び投与 12 週後の IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合と設定された。投与 12 週後の PASI 75 反応割合は表 36、投与 12 週後の IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合は表 37 のとおりであり、本剤 150 mg 群、本剤 300 mg 群とプラセボ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 150 mg 及び本剤 300 mg の優越性が検証された。また、副次評価項目である PASI 50 反応割合及び PASI 90 反応割合は表 36 のとおりであった。

³² 同意取得前に臨床検査が実施されたことから、FAS 及び安全性解析対象集団から除外された。

表 36 投与 12 週後の PASI 50、PASI 75 (主要評価項目)、PASI 90 反応割合 (FAS、NRI)

	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群				エタネルセフ [95%信 _]		
	41干	伊干	ト石干		本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群
PASI 50 反応割合	81.3 (266/327)	91.6 (296/323)	70.0 (226/323)	15.1 (49/324)	66.2 [60.1, 71.8]	76.5 [71.2, 81.3]	11.4 [3.6, 19.0]	21.7 [13.9, 29.2]
PASI 75 反応割合	67.0 (219/327)	77.1 (249/323)	44.0 (142/323)	4.9 (16/324)	62.0 [55.8, 67.8] p<0.0001	72 2 [66.4, 77.1] p<0.0001	23.0 [15.3, 30.4]	33.1 [25.6, 40.4]
PASI 90 反応割合	41.9 (137/327)	54.2 (175/323)	20.7 (67/323)	1.5 (5/324)	40.4 [33.0, 47.2] p<0.0001	52.6 [45.8, 58.9] p<0.0001	21.2 [13.5, 28.5]	33.4 [25.9, 40.7]

^{% (}例数)

表 37 投与 12 週後の IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合(主要評価項目) (FAS、NRI)

本剤 150 mg	本剤 300 mg	エタネルセプ ト群	プラセボ群	プラセボ群との差 「95%信頼区間〕、p 値 ^{a) b)}		エタネルセプト群との差 「95%信頼区間〕	
群	群			本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群
51.1 (167/327)	62.5 (202/323)	27 2 (88/323)	2.8 (9/324)	48.3 [41.3, 54.7] p<0.0001	59.8 [53.2, 65.6] p<0.0001	23.8 [16.3, 31.2]	35.3 [27.8, 42.5]

^{% (}例数)

導入投与期(投与12週まで)における有害事象は、本剤150mg群58.4%(191/327例)、本剤300mg 群 55.5% (181/326 例)、エタネルセプト群 57.6% (186/323 例)、プラセボ群 49.8% (163/327 例) に認め られ、主な事象は表 38 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 150 mg 群 2.1%(7/327 例、第 6 脳神経麻痺、口腔咽頭痛/嚥下障害、クローン病、皮膚疼痛/不眠症/非心臓性胸 痛、頭部損傷、過量投与、裂傷各 1 例)、本剤 300 mg 群 1.2%(4/326 例、前立腺腫大、肛門膿瘍、肋骨 骨折、過量投与各1例)、エタネルセプト群0.9%(3/323例、急性胆のう炎、一過性脳虚血発作、尿道結 石各1例)、プラセボ群1.8%(6/327例、乾癬2例、過量投与、腱損傷、アルコール中毒/禁酒、蜂巣炎 各 1 例)に認められ、このうち本剤 150 mg 群 2 例((第 6 脳神経麻痺、クローン病各 1 例)、本剤 300 mg 群 1 例 (過量投与)、エタネルセプト群 1 例 (一過性脳虚血発作)、プラセボ群 1 例 (蜂巣炎) は治 験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、本剤 150 mg 群 0.9% (3/327 例、細菌 性咽頭炎、乾癬性紅皮症、クローン病各 1 例)、本剤 300 mg 群 1.5% (5/326 例、薬疹、転倒、貨幣状湿 疹、トランスアミナーゼ上昇、蕁麻疹各1例)、エタネルセプト群1.9%(6/323例、一過性脳虚血発作、 注射部位浮腫、潰瘍性大腸炎、好中球減少症、注射部位発疹、肝酵素上昇各1例)、プラセボ群0.9%(3/327 例、乾癬 3 例)に認められ、このうち本剤 150 mg 群 1 例(クローン病)、本剤 300 mg 群 2 例(貨幣状 湿疹、蕁麻疹各1例)、エタネルセプト群4例(一過性脳虚血発作、注射部位浮腫、潰瘍性大腸炎、注射 部位発疹各1例)、プラセボ群1例(乾癬)は治験薬との因果関係が否定されなかった。副作用は、本剤 150 mg 群 21.4% (70/327 例)、本剤 300 mg 群 18.7% (61/326 例)、エタネルセプト群 22.9% (74/323 例)、 プラセボ群 14.7% (48/327 例) に認められた。

a) 地域及び体重(90 kg 未満又は 90 kg 以上)を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) プラセボ群と本剤 150 mg 群、プラセボ群と本剤 300 mg 群との各対比較における検定の有意水準は α/2 と設定され、各用量群において、2 つの主要 評価項目がともに統計学的に有意になり、下位に設定されている主要な副次評価項目(投与 12 週時の PASI 90 反応割合、投与 12 週時の、PASI 75 反応割合及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合における、エタネルセプト群との非劣性及び優越性、投与 12 週時の PASI 75 反応例及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合における、エタネルセプト群との非劣性及び優越性、投与 12 週時の PASI 75 反応例及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善例における投与 52 週時までの維持期間における、エタネルセプト群との非劣性及び優越性、12 週時の、乾癬日誌の疼痛、掻痒及び鱗屑のベースラインからの変化量)の検定について、すべて統計学的に有意となった場合には、有意水準 α/2 をもう一方の用量群における仮説に再分配する方法により、多重性が調整された(Bretz F et al, Stat Med, 28: 586-604, 2009)。

a) 地域及び体重(90 kg 未満又は 90 kg 以上)を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) 同表 36

表 38 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象(投与 12 週まで、安全性解析対象集団)

	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	エタネルセプト群	プラセボ群
事象名	(327 例)	(326 例)	(323 例)	(327 例)
鼻咽頭炎	45 (13.8)	35 (10.7)	36 (11.1)	26 (8.0)
頭痛	16 (4.9)	30 (9.2)	23 (7.1)	23 (7.0)
関節痛	14 (4.3)	5 (1.5)	12 (3.7)	10 (3.1)
下痢	12 (3.7)	17 (5.2)	11 (3.4)	6 (1.8)
そう痒症	12 (3.7)	8 (2.5)	8 (2.5)	11 (3.4)
上気道感染	10 (3.1)	7 (2.1)	7 (2.2)	3 (0.9)
高血圧	10 (3.1)	5 (1.5)	5 (1.5)	4 (1.2)
背部痛	8 (2.4)	8 (2.5)	9 (2.8)	6 (1.8)
悪心	6 (1.8)	8 (2.5)	4 (1.2)	7 (2.1)
咳嗽	5 (1.5)	11 (3.4)	4 (1.2)	4 (1.2)
口腔咽頭痛	5 (1.5)	9 (2.8)	4 (1.2)	7 (2.1)
疲労	5 (1.5)	7 (2.1)	5 (1.5)	3 (0.9)
乾癬	5 (1.5)	1 (0.3)	2 (0.6)	8 (2.4)
鼻炎	4 (1.2)	7 (2.1)	3 (0.9)	4 (1.2)
発熱	2 (0.6)	5 (1.5)	7 (2.2)	3 (0.9)
鼻漏	1 (0.3)	7 (2.1)	2 (0.6)	1 (0.3)
注射部位紅斑	0	0	16 (5.0)	0

例数 (%)

全投与期における有害事象は、本剤 150 mg 群³³77.6%(364/469 例)、本剤 300 mg 群³⁴80.5%(376/467 例)、エタネルセプト群 78.3%(253/323 例)、プラセボ群³⁵51.4%(168/327 例)に認められ、主な事象は表 39 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 150 mg 群 5.1%(24/469 例)、本剤 300 mg 群 5.8%(27/467 例)、エタネルセプト群 6.2%(20/323 例)、プラセボ群 2.1%(7/327 例)に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、一過性脳虚血性発作(エタネルセプト群 0.6%<2/323 例>、プラセボ群 0.3%<1/327 例>)であった。中止に至った有害事象は、本剤 150 mg 群 2.1%(10/469 例)、本剤 300 mg 群 3.0%(14/467 例)、エタネルセプト群 3.7%(12/323 例)、プラセボ群 0.9%(3/327 例)に認められた。副作用は本剤 150 mg 群 28.8%(135/469 例)、本剤 300 mg 群 30.8%(144/467 例)、エタネルセプト群 33.1%(107/467 例)、プラセボ群 14.7%(48/327 例)に認められた。

³³ 投与 52 週までに本剤 150 mg が投与された集団 (導入投与期より本剤 150 mg を継続投与した群及びプラセボ→本剤 150 mg 群を含む)。

³⁴ 投与 52 週までに本剤 300 mg が投与された集団 (導入投与期より本剤 300 mg を継続投与した群及びプラセボ→本剤 300 mg 群を含む)。

³⁵ 投与 52 週までにプラセボが投与された集団 (プラセボ→プラセボ群、プラセボ→本剤 150 mg 群及びプラセボ→本剤 300 mg 群。プラセボ→本剤 150 mg 群及びプラセボ→本剤 300 mg 群については、本剤へ切り替え後のデータは含まれない)。

表 39 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象(投与 52 週まで、安全性解析対象集団)

表 39 いずれかの群で			(投与 52 週まで、安全	性解析対象集団)
事象名	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	エタネルセプト群	プラセボ群
尹豕石	(469 例)	(467 例)	(323 例)	(327 例)
鼻咽頭炎	108 (23.0)	122 (26.1)	86 (26.6)	26 (8.0)
頭痛	47 (10.0)	58 (12.4)	40 (12.4)	24 (7.3)
下痢	36 (7.7)	38 (8.1)	22(6.8)	7 (2.1)
関節痛	33 (7.0)	24 (5.1)	23 (7 1)	10 (3.1)
上気道感染	26 (5.5)	26 (5.6)	18 (5.6)	3 (0.9)
高血圧	22 (4.7)	20 (4.3)	14 (4 3)	4 (1.2)
そう痒症	21 (4.5)	16 (3.4)	16 (5.0)	11 (3.4)
背部痛	20 (4.3)	31 (6.6)	26 (8.0)	6 (1.8)
口腔咽頭痛	20 (4.3)	25 (5.4)	10 (3 1)	7 (2.1)
咳嗽	15 (3.2)	30 (6.4)	12 (3.7)	4 (1.2)
発熱	14 (3.0)	18 (3.9)	15 (4.6)	3 (0.9)
気管支炎	14 (3.0)	17 (3.6)	9 (2.8)	2 (0.6)
毛包炎	14 (3.0)	13 (2.8)	8 (2.5)	1 (0.3)
インフルエンザ	12 (2.6)	22 (4.7)	11 (3.4)	3 (0.9)
胃腸炎	12 (2.6)	18 (3.9)	8 (2.5)	3 (0.9)
疲労	12 (2.6)	16 (3.4)	6 (1.9)	3 (0.9)
上腹部痛	12 (2.6)	14 (3.0)	3 (0.9)	4 (1.2)
歯痛	12 (2.6)	13(2.8)	7 (2 2)	6 (1.8)
副鼻腔炎	11 (2.3)	9 (1.9)	5 (1.5)	1 (0.3)
乾癬	11 (2.3)	8 (1.7)	7 (2.2)	8 (2.4)
腹痛	11 (2.3)	6 (1.3)	8(2.5)	4 (1.2)
咽頭炎	10 (2.1)	13 (2.8)	6 (1.9)	0
扁桃炎	10 (2.1)	12 (2.6)	3 (0.9)	2 (0.6)
悪心	10 (2.1)	11 (2.4)	7 (2.2)	7 (2.1)
湿疹	10 (2.1)	11 (2.4)	2 (0.6)	0
高コレステロール血症	10 (2.1)	6 (1.3)	7 (2.2)	5 (1.5)
末梢性浮腫	10 (2.1)	3 (0.6)	6 (1.9)	4 (1.2)
筋肉痛	9 (1.9)	10 (2.1)	9 (2.8)	4 (1.2)
鼻炎	8 (1.7)	14 (3.0)	6 (1.9)	4 (1.2)
尿路感染	8 (1.7)	13 (2.8)	10 (3 1)	3 (0.9)
四肢痛	8 (1.7)	13 (2.8)	4 (1.2)	4 (1.2)
インフルエンザ様疾患	8 (1.7)	8 (1.7)	9 (2.8)	1 (0.3)
足部白癬	7 (1.5)	10 (2.1)	4 (1.2)	0
口腔カンジダ症	6 (1.3)	12 (2.6)	0	0
ウイルス性上気道感染	6 (1.3)	11 (2.4)	1 (0 3)	1 (0.3)
嘔吐	4 (0.9)	10 (2.1)	9 (2.8)	1 (0.3)
口腔ヘルペス	4 (0.9)	10 (2.1)	9 (2.8)	0
結膜炎	3 (0.6)	10 (2.1)	3 (0.9)	1 (0.3)
鼻漏	3 (0.6)	10 (2.1)	2 (0.6)	1 (0.3)
注射部位紅斑	0	0	17 (5.3)	0
例数 (%)	•			

例数(%)

(9) 海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1-13: F2306 試験<2011 年 9 月~継続中(2013 年 10 月 9 日カットオフ、投与 52 週までのデータ>)

関節症性乾癬患者³⁶(目標例数 600 例<各群 200 例>)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又はプラセボを、図9のとおり投与することと設定された。

-

³⁶ 関節症性乾癬/乾癬性関節炎の分類基準 (CASPAR) に基づき関節症性乾癬と診断され、①腫脹関節数及び圧痛関節数が 3 以上、② NSAIDs、DMARD 又は抗 TNFα 抗体製剤による治療で効果不十分のいずれも満たす関節症性乾癬患者。

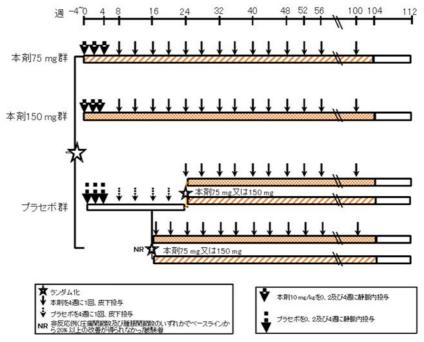


図9 F2306 試験の試験デザイン及び投与スケジュール

抗 TNF α 抗体製剤の治療経験(効果不十分/治療経験あり又は治療経験なし)を層別因子として、本剤 75 mg 群、本剤 150 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1:1 にランダム化された 606 例(本剤 75 mg 群 202 例、本剤 150 mg 群 202 例、プラセボ群 202 例)が、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 75 mg 群 13.9%(28/202 例)、本剤 150 mg 群 10.9%(22/202 例)、プラセボ群 20.3%(41/202 例)に認められ、主な中止理由は効果不十分(本剤 75 mg 群 3.0% < 6/202 例>、本剤 150 mg 群 3.5% < 7/202 例>、プラセボ群 6.4% < 13/202 例>)等であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週後の ACR20%改善割合は表 40 のとおりであり、本剤 75 mg 群、本剤 150 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 75 mg 及び本剤 150 mg の優越性が検証された。また、副次評価項目である ACR50%改善割合及び探索評価項目である ACR70%改善割合は表 40 のとおりであった。

23 70	及于 2 7 週 及 り ACK	20/0 (工女们画"只日/	, ACR3070, ACR707	ON LIND, INC)	
	本剤 75 mg 群	本剤 150 mg 群	プラセボ群	群間差[95%信頼区間]、p 値 ^{a) b)}		
	本州 /3 mg 杆	平月 130 mg 杆	/		本剤 150 mg 群	
ACR20%改善割合	50.5 (102/202)	50.0 (101/202)	17.3 (35/202)	33.2 [24 5, 41.8] p<0.0001	32.7 [24.0, 41.3] p<0.0001	
ACR50%改善割合	30.7 (62/202)	34.7 (70/202)	7.4 (15/202)	23.3 [16.0, 30.6] p<0.0001	27 2 [19.7, 34.7] p<0.0001	
ACR70%改善割合	16.8 (34/202)	18.8 (38/202)	2.0 (4/202)	14.9 [9.4, 20.4]	16.8 [11.1, 22.6]	

表 40 投与 24 週後の ACR20% (主要評価項目) 、ACR50%、ACR70%改善割合 (FAS、NRI)

% (例数)

有効性の副次評価項目である投与 24 週後の van der Heijde modified total Sharp score (mTSS) のベースラインからの変化量は表 41 のとおりであった。

a) 投与群、抗 TNFα 抗体製剤による治療経験の有無及び体重を説明変数とした logistic 回帰モデル

b) プラセボ群と本剤 75 mg 群、プラセボ群及び本剤 150 mg 群との各対比較における検定の有意水準は α/2 とし、各用量群において、主要評価項目が統計学的に有意となり、下位に設定されている副次評価項目(乾癬の皮膚病変が BSA の 3%以上である患者を対象とした投与 24 週後の、PASI 75、PASI 90 反応割合、投与 24 週後の、DAS28-CRP スコア、SF-36 身体要素スコア、HAQ-DI のベースラインからの変化量、ACR50%改善割合)の検定がすべて統計学的に有意となった場合には、有意水準 α/2 をもう一方の用量群における仮説に再分配する方法により、多重性が調整された(Bretz F et al, Stat Med, 28: 586-604, 2009)

表 41 投与 24 週後の mTSS のベースラインからの変化量 (FAS、Linear Extrapolation a)

	本剤 75 mg 群	本剤 150 mg 群	プラセボ群
ベースライン	20.4 ± 39.4 (181)	$22.3 \pm 48.0 (185)$	$28.5 \pm 63.5 (179)$
投与 24 週時	20.42 ± 39.63 (181)	$22.40 \pm 48.01 (185)$	$29.03 \pm 63.90 (179)$
変化量	$0.02 \pm 1.60 (181)$	$0.13 \pm 1.18 (185)$	$0.57 \pm 2.48 (179)$
プラセボ群との差 [95%信	-0.54 [-0.96, -0.11]	-0.47 [-0.87, -0.07]	
賴区間] 、p 値 ^{b) c)}	p=0.0132	p=0.0212	
併合群のプラセボ群との差	-0.50 [-0.	89, -0.11]	
[95%信頼区間]、p値 ^{b)c)}	p=0.	0113	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

- a) 欠測値は線形外挿法 (Linear Extrapolation) により補完
- b) 投与群、抗 TNFα 抗体製剤による治療経験の有無、体重、ベースライン値を説明変数としたノンパラメトリック共分散分析モデル
- c) 表 40 注釈 b)の対象となる仮説族を第一族とし、第一族の仮説がすべて統計学的に有意となった場合に第二族を検定することとされ、第二族では、投与 24 週後の mTSS のベースラインからの変化量、dactylitis(指炎)の有無、enthesitis(付着部炎)の有無の順に併合群とプラセボとの比較を行い、最後に投与 24 週後の mTSS のベースラインからの変化量について、有意水準 a/2 より各用量群とプラセボ群との各対比較を行い、一方が有意となれば再配分する方法により、多重性が調整された(Bretz F et al, Stat Med, 28: 586-604, 2009)

投与 16 週までに、有害事象は、本剤 75 mg 群 60.4%(122/202 例)、本剤 150 mg 群 64.9%(131/202 例)、プラセボ群 58.4%(118/202 例)に認められ、主な事象は表 42 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 75 mg 群 2.5%(5/202 例)、本剤 150 mg 群 4.5%(9/202 例)、プラセボ群 5.0%(10/202 例)に認められ、このうち本剤 75 mg 群 1 例(肺炎/心不全)、本剤 150 mg 群 4 例(非心臓性胸痛/腹痛、大葉性肺炎/肺膿瘍、ウイルス感染、蜂巣炎各 1 例)は治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、本剤 75 mg 群 2.0%(4/202 例)、本剤 150 mg 群 1.5%(3/202 例)、プラセボ群 2.5%(5/202 例)に認められ、このうち本剤 75 mg 群 3 例(胆石症、血管浮腫、筋骨格系胸痛各 1 例)、本剤 150 mg 群 3 例(過敏症、非心臓性胸痛/腹痛、ウイルス感染各 1 例)、プラセボ群 3 例(発疹、過敏症、うつ病各 1 例)は治験薬との因果関係が否定されなかった。副作用は、本剤 75 mg 群 22.3%(45/202 例)、本剤 150 mg 群 26.7%(54/202 例)、プラセボ群 19.8%(40/202 例)に認められた。

表 42 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象(投与 16 週まで、安全性解析対象集団)

市色名	本剤 75 mg 群	本剤 150 mg 群	プラセボ群
事象名	(202 例)	(202 例)	(202 例)
鼻咽頭炎	14 (6.9)	19 (9.4)	9 (4.5)
頭痛	11 (5.4)	11 (5.4)	6 (3.0)
上気道感染	9 (4.5)	13 (6.4)	10 (5.0)
高コレステロール血症	8 (4.0)	6 (3.0)	5 (2.5)
高血圧	7 (3.5)	3 (1.5)	5 (2.5)
悪心	5 (2.5)	4 (2.0)	2 (1.0)
背部痛	5 (2.5)	3 (1.5)	2 (1.0)
疲労	5 (2.5)	1 (0.5)	5 (2.5)
胃食道逆流性疾患	5 (2.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
下痢	4 (2.0)	6 (3.0)	6 (3.0)
口腔咽頭痛	4 (2.0)	3 (1.5)	3 (1.5)
うつ病	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (3.0)
脂質異常症	3 (1.5)	4 (2.0)	7 (3.5)
気管支炎	3 (1.5)	3 (1.5)	6 (3.0)
尿路感染	2 (1.0)	4 (2.0)	2 (1.0)
浮動性めまい	2 (1.0)	4 (2.0)	1 (0.5)
咽頭炎	2 (1.0)	4 (2.0)	0
発疹	2 (1.0)	3 (1.5)	8 (4.0)
貧血	1 (0.5)	0	6 (3.0)
擦過傷	1 (0.5)	5 (2.5)	1 (0.5)
発熱	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (0.5)
耳感染	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (0.5)
咳嗽	1 (0.5)	4 (2.0)	6 (3.0)
高脂血症	1 (0.5)	0	4 (2.0)
そう痒症	0	6 (3.0)	3 (1.5)
口腔ヘルペス	0	5 (2.5)	1 (0.5)

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の局面型皮疹に対する有効性について

申請者は、乾癬の病態、症状等に大きな民族差はないと考えられること、乾癬の診断、治療目標、治療体系等の外因性民族的要因についても、本邦と海外で重要な差は認められないこと、本剤の薬物動態に民族差は認められないこと(「(ii)臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>(1)本剤の薬物動態の民族差について」の項参照)、国際共同試験として実施された第Ⅱ相試験においても、本剤の有効性及び安全性成績は全体集団と日本人部分集団で類似していたことから、局面型皮疹に対する有効性を検討する国際共同第Ⅲ相試験(A2302 試験)に日本が参画可能と考える旨を説明している。また、それぞれの国際共同試験には一定数の日本人患者が組み入れられ、<提出された資料の概略>の項の記載のとおり、全体集団と日本人部分集団の成績は類似していたことから、当該試験成績に基づき、日本人患者における有効性を評価することは可能と考える旨を説明している。

機構は、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に実施された、主要な国際共同第Ⅲ相試験である A2302 試験において、皮膚症状の評価項目である PASI 75 反応割合についてプラセボに対する本剤の優越性が示されていること、また、海外第Ⅲ相試験(A2303 試験)においても A2302 試験と同様に、PASI 75 反応割合についてプラセボに対する本剤の優越性が示され、海外において標準的な乾癬治療薬として用いられているエタネルセプトとの比較においても大きく異ならない成績が得られていることから、尋常性乾癬の局面型皮疹に対する本剤の有効性は示されていると判断した。また、局面型皮疹は尋常性乾癬及

び関節症性乾癬に共通する皮膚症状であることから、国際共同第Ⅲ相試験(A2302 試験)成績等に基づき、関節症性乾癬の局面型皮疹に対する本剤の有効性も期待できると判断した。

さらに、A2302 試験において、全体集団における成績と日本人部分集団における成績との一貫性が確認されたことから、当該試験成績に基づき日本人尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者の局面型皮疹に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

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。本邦における乾癬の患者数は約 10 万人と報告されており、このうち関節症性乾癬を有する患者は 3.6%と報告されていること(小澤晃, 日皮会誌 116: 143-63, 2006)から、本邦における関節症性乾癬患者数は約 3600 人と見積もられ、本邦において関節症性乾癬患者のみを対象とした検証的試験を実施することは困難と考えられた。また、関節症性乾癬患者を対象とした検証的試験に日本から参画したとしても、全体集団と日本人部分集団の結果の一貫性を検討可能な日本人例数を組み入れることは困難と考えられたことから、局面型皮疹に対する有効性を検討する国際共同第Ⅲ相試験(A2302 及び A2304 試験)に日本人関節症性乾癬患者も組み入れ、このうちベースライン時に一定の基準37を満たした被験者については、皮膚症状に加え、ACR コアセットに基づき関節症状も評価することとした。当該試験には日本人関節症性乾癬患者 30 例が組み入れられ、このうち ACR コアセットが評価された 14 例における投与 12 週後の ACR20%改善割合は、本剤 150 mg 群 71.4%(5/7 例)、本剤 300 mg 群 60.0%(3/5 例)、プラセボ群 0%(0/2 例)であり、本剤投与により関節症状が改善することが示唆された。

また、関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(F2306 試験)において、本剤 10 mg/kg を投与1日目、2 及び 4 週後に静脈内投与した後、本剤 75 mg 又は 150 mg を皮下投与したときの有効性が検討され、主要評価項目である投与 24 週後の ACR20%改善割合は、本剤 75 mg 群 50.5%(102/202 例)、本剤 150 mg 群 50.0%(101/202 例)、プラセボ群 17.3%(35/202 例)であり、本剤 75 mg 群及び 150 mg 群ともにプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた(「<提出された資料の概略>(11)海外第Ⅲ相試験」の項参照)。さらに、関節症性乾癬患者を対象に本剤 75 mg、150 mg 又は 300 mgを皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する海外第Ⅲ相試験(F2312 試験)が現在実施中であり、速報値ではあるが、主要評価項目である投与 24 週後の ACR20%改善割合は、本剤 75 mg 群 29.3%(29/99 例)、本剤 150 mg 群 51.0%(51/100 例)、本剤 300 mg 群 54.0%(54/100 例)、プラセボ群 15.3%(15/98 例)であり、本剤 75 mg 群、本剤 150 mg 群及び 300 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた(それぞれ p=0.02、p<0.0001、p<0.001、logistic 回帰モデル)。

以上より、海外臨床試験成績も参考に、日本人関節症性乾癬患者における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数が限られることを踏まえると、日本人関節症性乾癬患者を含む臨床試験において、関節症状に対する本剤の有効性の検証が実施されていないことについてはやむを得なかったと考える。その上で、国際共同第Ⅲ相試験(A2302 及び A2304 試験)に組み入れられ、本剤 150 mg 又は 300 mg が投与された日本人関節症性乾癬患者において、少数例での評価ではあるものの、関節症状の改善傾向が認められたこと、さらに、海外第Ⅲ相試験(F2306 試験)及び海外第Ⅲ相試

_

³⁷ CASPAR 基準で関節症性乾癬と診断され、圧痛関節数及び腫脹関節数がいずれも3以上。

験 (F2312 試験) において、関節症性乾癬患者における関節症状に対する本剤 150 mg 又は 300 mg 投与時の有効性が示されていることを踏まえると、日本人関節症性乾癬患者における本剤 150 mg 又は 300 mg 投与時の関節症状に対する有効性は期待できるものと考える。ただし、日本人関節症性乾癬患者の成績は非常に限られていることから、製造販売後調査等において関節症状に対する本剤の有効性について、さらに検討する必要があると考える。

(2) 安全性について

申請者は、第Ⅲ相プラセボ対照比較試験 4 試験 (A2302、A2303、A2308 及び A2309 試験) の導入投与期(投与 12 週まで)を併合したデータ(以下、「併合 A」)、及び乾癬患者を対象とした臨床試験 10 試験 (A2211、A2211E1 < 2013 年 1 月 21 日カットオフ > 、A2212、A2220、A2302、A2303、A2304、A2307、A2308 < 2013 年 1 月 15 日カットオフ > 及び A2309 試験 < 2013 年 4 月 10 日カットオフ >)の全投与期(導入投与期及び維持投与期)を併合したデータ(以下、「併合 B」)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。

有害事象の本剤群とプラセボ群の比較、本剤 2 用量間 (150 mg、300 mg) の比較は、主に併合 A に基づき評価し、乾癬患者を対象とした併合 B のデータも参考とした。死亡、重篤な有害事象等の発現頻度の低い事象については、主に併合 B のデータに基づき評価した。

併合 A 及び併合 B における有害事象の概要は表 43 のとおりであった。

		併合 A (導入投与期)				併合 B (全投与期)			
	本剤 150 mg 群 (692 例)	本剤 300 mg 群 (690 例)	プラセボ 群 (694 例)	エタネル セプト群 (323 例)	本剤 150 mg 群 ^{a)} (1395 例)	本剤 300 mg 群 ^{b)} (1410 例)	本剤併合 群 [©] (3430 例)	プラセボ 群 ^{d)} (793 例)	エタネル セプト群 (323 例)
死亡	0	0	0	0	1	0	1	0	0
有害事象	412 (59.5)	388 (56.2)	340 (49.0)	186 (57.6)	1066 (76.4)	1091 (77.4)	2637 (76 9)	413(52.1)	253 (78.3)
重篤な有害事 象	14 (2.0)	14 (2.0)	12 (1.7)	3 (0.9)	76 (5.5)	85 (6.0)	207 (6.0)	15(1.9)	20 (6.2)
中止に至った 有害事象	8 (1.2)	9 (1.3)	9 (1.3)	6 (1.9)	43 (3.1)	46 (3.3)	118 (3.4)	11(1.4)	12 (3.7)
因果関係が否 定できない有 害事象(副作 用)	140 (20.2)	120 (17.4)	90 (13.0)	74 (22.9)	373 (26.7)	377 (26.7)	892 (26.0)	107 (13.5)	107 (33.1)
総暴露期間 (人・年)	157.2	157.5	155.4	73.0	1142.0	1177.5	2724.6	201.3	293.5

表 43 乾癬患者を対象とした臨床試験における有害事象の概要 (併合 A 及び併合 B)

例数 (%)

併合 A において本剤 150 mg 群又は 300 mg 群のいずれかで 3%以上に認められた有害事象は表 44 の とおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の概要は表 43 のとおりであり、本剤投与群で 2 例以上に認められた事象は過量投与(本剤 150 mg 群、本剤 300 mg 群各 1 例)、肺水腫(本剤 150 mg 群 2 例)であった。

a) 投与 52 週までに本剤 150 mg 投与を受けた集団 (導入投与期より本剤 150 mg を継続投与した群、導入投与期より本剤 150 mg 投与 を受け維持投与期から再発時に投与した群、及びプラセボ→本剤 150 mg 群を含む)

b) 投与 52 週までに本剤 300 mg 投与を受けた集団 (導入投与期より本剤 300 mg を継続投与した群、導入投与期より本剤 300 mg 投与を受け維持投与期から再発時に投与した群、及びプラセボ→本剤 300 mg 群を含む)

c) 用法・用量及び投与期間の異なる第Ⅲ試験の本剤群及び第Ⅱ相試験の本剤群

d) 投与 52 週までにプラセボ投与を受けた集団 (プラセボ→本剤 150 mg 群及びプラセボ→本剤 300 mg 群。プラセボ→本剤 150 mg 群 及びプラセボ→本剤 300 mg 群については、本剤へ切り替え後のデータは含まれない。第Ⅱ 相試験のプラセボ群を含む)

表 44 本剤投与群で 3%以上に認められた有害事象 (併合 A)

	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	プラセボ群	エタネルセプト群
事象名	(692 例)	(690 例)	(694 例)	(323 例)
鼻咽頭炎	85 (12.3)	79 (11.4)	60 (8.6)	36 (11.1)
頭痛	38 (5.5)	45 (6.5)	36 (5.2)	23 (7.1)
上気道感染	22 (3.2)	17 (2.5)	5 (0.7)	7 (2.2)
高血圧	22 (3.2)	7 (1.0)	12 (1.7)	5 (1.5)
そう痒症	21 (3.0)	23 (3.3)	18 (2.6)	8 (2.5)
下痢	18 (2.6)	28 (4.1)	10 (1.4)	11 (3.4)

例数 (%)

併合 B において、本剤 150 mg 群又は本剤 300 mg 群で多く認められた有害事象(5%以上)は、鼻咽頭炎(本剤 150 mg 群 19.1%<267/1395 例>、本剤 300 mg 群 19.9%<281/1410 例>、本剤併合群 20.0% <687/3430 例>、プラセボ群 9.2%<73/793 例>、エタネルセプト群 26.6%<86/323 例>)、頭痛(本剤 150 mg 群 8.0%<111/1395 例>、本剤 300 mg 群 8.2%<115/1410 例>、本剤併合群 8.2%<280/3430 例>、プラセボ群 5.4%<43/793 例>、エタネルセプト群 12.4%<40/323 例>)、上気道感染(本剤 150 mg 群 6.6%<92/1395 例>、本剤 300 mg 群 6.5%<91/1410 例>、本剤併合群 6.7%<228/3430 例>、プラセボ群 1.6%<13/793 例>、エタネルセプト群 5.6%<18/323 例>)、関節痛(本剤 150 mg 群 5.0%<69/1395 例>、本剤 300 mg 群 4.8%<68/1410 例>、本剤併合群 5.1%<174/3430 例>、プラセボ群 2.3%<18/793 例>、エタネルセプト群 7.1%<23/323 例>)、下痢(本剤 150 mg 群 4.5%<63/1395 例>、本剤 300 mg 群 5.6%<79/1410 例>、本剤併合群 4.8%<163/3430 例>、プラセボ群 1.6%<13/793 例>、エタネルセプト群 6.8%<22/323 例>)であった。

2013 年 7 月 31 日までに死亡は 6 例報告され、このうち治験薬投与期間中の死亡は 1 例(脳出血、本剤 150 mg 群)であった。その他 5 例の死亡例の死因は、腸管虚血/高カリウム血症/腎不全(継続試験中³⁸、第 II 相本剤群)、アスペルギルス症(試験中止後、第 II 相本剤群)、死因不明(試験終了後、本剤 300 mg 群)、心筋梗塞(後観察期、プラセボ群)、自殺既遂(治験薬割り付け前)であった。すべての死亡例について、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の概要は表 43 のとおりであり、主な事象は肺炎(本剤 150 mg 群 0.2% < 3/1395 例 >、本剤 300 mg 群 0.2% < 3/1410 例 >、本剤併合群 0.2% < 6/3430 例 >)、蜂巣炎(本剤 150 mg 群 0.1% < 2/1395 例 >、本剤 300 mg 群 0.1% < 1/1410 例 >、本剤併合群 0.2% < 5/3430 例 >、プラセボ群 0.3% < 2/793 例 >、エタネルセプト群 0.3% < 1/323 例 >)等であった。

日本人部分集団における安全性について、併合 A における日本人被験者は、A2302 試験に参加した日本人被験者 87 例のみであった (A2302 試験における日本人部分集団の安全性については<提出された資料の概略> (3) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-5: A2302 試験) の項参照)。

併合 B における日本人被験者の有害事象発現率は、本剤 150 mg 群 87.1%(61/70 例)、本剤 300 mg 群 82.9%(58/70 例)、本剤併合群 82.6%(171/207 例)、プラセボ群 42.5%(17/40 例)であり、主な事象は鼻咽頭炎(本剤 150 mg 群 38.6% < 27/70 例 > 、本剤 300 mg 群 24.3% < 17/70 例 > 、本剤併合群 28.5%(59/207 例)、プラセボ群 12.5% < 5/40 例 >)、湿疹(本剤 150 mg 群 7.1% < 5/70 例 > 、本剤 300 mg 群 10.0% < 7/70 例 > 、本剤併合群 6.8% < 14/207 例 >)であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 150 mg 群 5.7%(4/70 例、肺水腫/心不全、2型糖尿病、大動脈血栓症/大動脈瘤/非心臓性胸痛、全身性浮腫/胸水各 1 例)、本剤 300 mg 群 5.7%(4/70 例、肺炎、天疱瘡、肝損傷/膵損傷/大腿骨骨折/腱断裂、細菌性扁桃炎各 1 例)、本剤併合群 6.8%(14/207 例、本剤 150 mg 及び 300 mg の発現例の他、

38 データ固定後に報告された死亡であり、試験総括報告書に含まれていない。

.

第Ⅱ相本剤群で背部痛/椎間板障害、大腸腺腫、感染性小腸結腸炎、乾癬性紅皮症、横紋筋融解/心室細動/敗血症性ショック、白内障各 1 例)に認められた。

以上より、日本人部分集団では全体集団と比較して有害事象発現率がやや高い傾向が認められ、鼻咽頭炎等の発現率が高かったことによるものと考えられたが、認められた事象の種類は全体集団と類似していたこと、有害事象の大部分は軽度又は中等度であったことから、日本人乾癬患者において特に懸念される安全性上の問題はないと考える。

機構は、臨床試験における有害事象、本剤の薬理作用等を踏まえ、特に以下に示す事象について重点的に検討を行った。

1) 重篤な感染症

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 の免疫応答への関与は既承認の生物製剤が標的とする炎症性サイトカイン (TNFα、IL-12/23、IL-6等)と比較し限定的であると考えられているものの、Th17/IL-17A 経路は、粘膜皮膚バリア組織(消化管、呼吸器及び皮膚)における免疫監視機構の構成因子として重要な役割を担っており、IL-17 は好中球の活性化、遊走等、感染防御に関与していること、カンジダ・アルビカンスによる皮膚粘膜感染症や黄色ブドウ球菌による皮膚粘膜感染症の防御機構の一部に関連することが報告されている (「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要 <審査の概略 > 」の項参照)。

臨床試験における重篤な感染症(「感染症および寄生虫症」(SOC)に分類された重篤な有害事象)の発現率は、併合 A では本剤 150 mg 群 0.1%(1/692 例)、本剤 300 mg 群 0.1%(1/690 例)、プラセボ群 0.3%(2/694 例)であり、エタネルセプト群での発現は認められなかった。併合 B では本剤 150 mg 群 0.9%(12/1395 例)、本剤 300 mg 群 1.1%(16/1410 例)、エタネルセプト群 1.2%(4/323 例)、プラセボ群 0.3%(2/793 例)であった。

併合 B の本剤併合群で 2 例以上に認められた重篤な感染症は、肺炎 6 例(本剤 150 mg 群、本剤 300 mg 群各 3 例)、蜂巣炎 5 例(本剤 150 mg 群 2 例、本剤 300 mg 群 1 例、第 Π 相本剤群 2 例)、細菌性膿瘍 4 例(本剤 150 mg 群 3 例、第 Π 相本剤群 1 例)、虫垂炎 4 例(本剤 150 mg 群 1 例、本剤 300 mg 群 2 例、第 Π 相本剤群 1 例)、肛門膿瘍 2 例(本剤 300 mg 群 1 例、第 Π 相本剤群 1 例)及び尿路性敗血症 2 例(本剤 150 mg 群、本剤 300 mg 群各 1 例)であった。

結核については、併合 A 及び B のいずれの投与群においても、治験薬投与期間中の新たな発現、潜在性結核の再活性化は認められなかった。

ウイルス性肝炎については、併合 B における本剤 150 mg 群 2 例に B 型肝炎が認められ、いずれも重 篤と報告されたが、試験開始時にウイルス性肝炎の既往・合併は認められなかった。2 例のうち 1 例は 肝機能検査値異常が認められ、治験薬との関連は否定されなかったが、薬物治療により軽快した。もう 1 例は肝機能検査値の悪化を伴うものではなかった。

日和見感染症は、併合 B における本剤 150 mg 群 0.1% (1/1395 例、食道カンジダ症)、本剤 300 mg 群 0.2% (3/1410 例、食道カンジダ症)、プラセボ群 0.1% (1/793 例、サイトメガロウイルス性胃腸炎)、エタネルセプト群 0.3% (1/323 例、消化器カンジダ症) に認められたが、重篤な事象は認められなかった。

ブドウ球菌感染に関連する有害事象は、併合 B において本剤 $150 \,\mathrm{mg}$ 群 0.2% (3/1395 例、ブドウ球菌感染、ブドウ球菌皮膚感染、ブドウ球菌眼感染)、本剤 $300 \,\mathrm{mg}$ 群 0.1% (1/1410 例、ブドウ球菌感染)に認められ、プラセボ群及びエタネルセプト群には認められなかった。重篤な事象は第II 相本剤群で 1 例

(ブドウ球菌感染)に認められ、治験薬との関連は否定されなかったが、投与中止には至らず、薬物治療により回復した。

なお、臨床試験における感染症の発現率はプラセボ群に比べ本剤群で高い傾向が認められたこと等を 踏まえ、添付文書において、感染症の患者又は感染症が疑われる患者に対する慎重投与の規定を設ける こと、重要な基本的注意及び重大な副作用の項において、感染症に係る注意喚起を行うことを予定して いる。

機構は、本剤投与時の結核の発現リスクについて公表文献等も踏まえ考察するよう求めた。 申請者は、以下のように説明した。

IL-17A は結核菌や他の病原体感染には関連しないことが報告されている (Notarangelo LD et al, *J Allergy Clin Immunol*, 124: 1161-1178, 2009、Maródi L and Casanova JL, *J Allergy Clin Immunol*, 126: 910-917, 2010、Puel A et al, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 12: 616-622, 2012、Bousfiha AA et al, *J Clin Immunol*, 33: 1-7, 2013)。また、感染症モデルマウスでは、細胞外細菌及び真菌の病原体による感染症への IL-17 の関与が確認されているが、結核菌等の細胞内細菌病原体、寄生虫及びウイルス病原体感染への防御機構における IL-17 の関与は明らかではないことが報告されている (Okamoto Yoshida Y et al, *J Immunol*, 184: 4414-4422, 2010、Freches D et al, *Immunol*, 140: 220-231, 2013、O'Garra A et al, *Immunol*, 31: 475-527, 2013)。

本剤の臨床試験においても、新たに結核を発症した患者は認められず、潜在性結核感染症患者において、結核の再活性化は認められなかったことから、本剤投与が結核に対する易感染性を惹起するというシグナルは現時点では認められていないと考える。しかしながら、活動性結核の患者については本剤の臨床試験において除外基準に設定しており、投与経験がないことから、活動性結核の患者については添付文書の慎重投与の項に記載し注意喚起する予定である。

さらに機構は、本薬の非臨床試験においても好中球数減少が認められている(「3. 非臨床に関する資料(iii) 毒性試験成績の概要 4) サルにおける 6ヵ月間静脈内投与毒性試験(4.2.3.2-4)」の項参照)ことから、臨床試験における好中球数減少の発現状況及び感染症の発現との関連について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

併合 A 及び併合 B において、好中球数減少の発現率は、本剤 150 mg 群、本剤 300 mg 群及びエタネルセプト群で同程度であり、プラセボ群では認められなかった(併合 A: 本剤 150 mg 群 0.3%<2/692 例 >、本剤 300 mg 群 0.6%<4/690 例 >、エタネルセプト群 0.6%<2/323 例 >、併合 B: 本剤 150 mg 群 1.1%<16/1410 例 >、エタネルセプト群 1.5%<5/323 例 >)。併合 B において認められた主な事象は、白血球減少症(本剤 150 mg 群 0.6%<8/1395 例 >、本剤 300 mg 群 0.6%<8/1410 例 >、エタネルセプト群 0.9%<8/1410 例 >、エタネルセプト群 0.9%<8/1395 例 > 、本剤 300 mg 群 0.7%<9/1395 例 >、本剤 300 mg 群 0.5%<7/1410 例 >、エタネルセプト群 1.2%<4/323 例 >))等であった。重篤な有害事象は認められなかった。

また、併合 B において、血液学的検査により Grade 3 の好中球数減少が認められた被験者は、本剤 150 mg 群 0.6% (8/1395 例)、本剤 300 mg 群 0.7% (10/1410 例)、プラセボ群 0.1% (1/793 例) であり、エタネルセプト群では認められなかった。Grade 4 の好中球数減少はエタネルセプト群 0.3% (1/323 例) に認められた。Grade 3 の好中球数減少が認められた本剤群 18 例のうち、2 例は好中球数減少が認められた前後 1 週間以内に感染症(膀胱炎、ウイルス性上気道感染各 1 例) が発現していたが、それ以外の 16 例

は好中球数減少が認められた前後2週間以内に感染症の発現は認められなかったことから、好中球数減少と感染症の発現との関連は示唆されていないと考える。

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、重篤な感染症の発現は、既承認の生物製剤と同様に本剤においても最も懸念される事象であると考えること、乾癬患者を対象とした臨床試験において本剤投与により重篤な感染症の発現が認められていることから、乾癬に対して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り、申請者が予定している安全対策案に加えて、添付文書の警告欄等において重篤な感染症の発現に関する注意喚起を記載すること、重篤な感染症の患者を禁忌に設定すること等の対応も必要と考える。また、本剤投与時の重篤な感染症の発現状況については、製造販売後調査等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、重篤な感染症の診断・治療が可能な専門科との連携の下で、重篤な感染症の予防・早期発見等が図れるよう、徹底した対策を講じることが重要であると考える(「(7) 製造販売後の安全対策について」の項参照)。

また、結核については、本剤の臨床試験において結核の新規の発現及び潜在性結核の再活性化は認められていないものの、臨床試験における検討例数は結核の発現リスクを評価する上では十分とは言えないこと、結核菌感染の感染防御を担う成熟肉芽腫の形成に $\gamma\delta$ 型 T 細胞が産生する IL-17 が必要であるとの報告 (Okamoto Yoshida Y et al, *J Immunol*, 184: 4414-4422, 2010) 等も踏まえると、本剤投与と結核発現との関連について否定できないと考えることから、結核の発現に関しても乾癬に対して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と考える。したがって、申請者の予定している安全対策に加えて、活動性結核の患者を禁忌に設定すること、結核の既往歴を有する患者を慎重投与に設定すること、本剤投与に先立ち結核感染の有無を確認し、必要な患者には抗結核薬を投与する旨を重要な基本的注意において注意喚起する等の対応も必要と考える。

さらに、好中球数減少については、現時点でのデータからは好中球数減少と感染症の発現との明確な 関連は認められていないと考えるが、好中球数減少は本剤の薬理作用より想定される事象であり、臨床 試験において本剤投与群における好中球数減少の発現率は、プラセボ群と比較して高い傾向が認められ ていること、血液学的検査において重度な好中球数減少がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認 められていることを踏まえると、本剤投与による好中球数減少の発現に伴い感染症が惹起される可能性 も否定できないと考えることから、本剤投与時の好中球数減少の発現について添付文書において注意喚 起を行うとともに、製造販売後調査等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。

2) 真菌感染症、カンジダ症

申請者は、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 シグナル伝達に関連した遺伝子に異常がある場合にカンジダ症を発症しやすいことが知られており (Gaffen SL et al, *Immunol Res*, 50: 181-187, 2011)、IL-17 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 (Cypowyj S et al, *Eur J Immunol*, 42: 2246-2254, 2012)。

併合 A における真菌感染症の発現状況は、表 45 のとおりであった。併合 B における真菌感染症の発現率は、本剤 150 mg 群 5.0%(69/1395 例)、本剤 300 mg 群 6.3%(89/1410 例)、プラセボ群 1.0%(8/793 例)、エタネルセプト群 3.7%(12/323 例)であり、総暴露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率は、本剤 150 mg 群 6.2、本剤 300 mg 群 7.9、プラセボ群 4.0、エタネルセプト群 4.2 であった。本剤群での発

現率はプラセボ群及びエタネルセプト群と比較して高い傾向が認められた。

なお、真菌感染症に関しては、カンジダ症及び足部白癬を添付文書のその他の副作用の項に記載し、 注意喚起する予定である。

		公朱延り光光小八八 (万		m.v.
事象名	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	プラセボ群	エタネルセプト群
7 3/1	(692 例)	(690 例)	(694 例)	(323 例)
真菌感染症	12 (1.7)	15 (2.2)	6 (0.9)	3 (0 9)
カンジダ感染	3 (0.4)	8 (1.2)	2 (0.3)	1 (0 3)
外陰部膣カンジダ症	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
口腔カンジダ症	1 (0.1)	4 (0.6)	1 (0.1)	0
カンジダ症	0	1 (0.1)	0	0
カンジダ性亀頭炎	0	1 (0.1)	0	0
食道カンジダ症	0	1 (0.1)	0	0
消化器カンジダ症	0	0	0	1 (0 3)
白癬感染	8 (1.2)	5 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.3)
足部白癬	5 (0.7)	5 (0.7)	0	0
体部白癬	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
癜風	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
股部白癬	1 (0.1)	0	0	0
トリコフィトン感染症	0	0	0	1 (0 3)

表 45 真菌感染症の発現状況 (併合 A)

例数 (%)

機構は、真菌感染症の発現率が本剤投与群で高いことを踏まえ、カンジダ症、白癬等の表在性真菌感染症に加え、深在性真菌感染症の発現リスクが本剤投与により増加する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

真菌感染症の発現率が本剤投与群で高い傾向が認められるが、真菌感染症発現症例はすべて非重篤であり、標準的な薬物療法が奏効し、本剤の中断又は中止を要する症例は認められなかった。また、深在性真菌感染症として播種性アスペルギルス感染症が1例に認められたが、当該事象は本剤投与終了から1年以上経過後に発症していることから、本剤投与ではなく2回の肝移植による免疫抑制に起因する可能性があると考える。したがって、本剤投与による深在性真菌感染症の発現リスクは示唆されていないと考える。

機構は、IL-17 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 (Cypowyj S et al, *Eur J Immunol*, 42: 2246-2254, 2012)、本剤の臨床試験においても、表在性真菌感染症であるカンジダ症及び白癬感染がプラセボ群及びエタネルセプト群と比較して、本剤群で高い傾向が認められていることから、本剤投与時には、カンジダ症をはじめとする表在性真菌感染症の発現に十分に注意する必要があると考える。また、臨床試験成績からは、本剤投与時に深在性真菌感染症の発現リスクが増加する傾向は認められていないものの、免疫抑制剤の前治療又は併用投与等で免疫機能が低下した患者等では当該リスクが増加する可能性も否定できないと考えることから、本剤投与時の真菌感染症の発現状況については、深在性真菌感染症の発現の有無も含め、製造販売後調査等において検討する必要があると考える。

3) 悪性腫瘍

申請者は、悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

乾癬患者では肝臓、食道、口腔、咽頭等の癌の発現が多いことが報告されている(Boffetta P et al, J Invest

Dermatol, 117: 1531-1537, 2001)。また、サルを用いた反復投与毒性試験において、本薬 150 mg/kg までの用量でがん原性を示唆する増殖性変化や異型性は認められていないが、Th17 細胞及び Th17 関連サイトカインの腫瘍発生に関しては、抑制及び促進のいずれの作用も示唆されている(「3. 非臨床に関する資料(iii)毒性試験成績の概要<審査の概略>(2)がん原性について」の項参照)。

臨床試験において、併合 A における悪性腫瘍の発現率は、いずれの投与群も 0.5%未満であり、用量依存的な発現率の増加は認められなかった。

併合 B における悪性腫瘍の発現率は表 46 のとおりであった。発現した悪性腫瘍の多くは皮膚癌(主に悪性黒色腫以外の皮膚癌)であり、リンパ腫の発現は認められなかった。総暴露期間で調整した 100人・年当たりの発現率は、本剤 150 mg 群 1.0、本剤 300 mg 群 0.8、プラセボ群 1.5、エタネルセプト群 0.7 であり、投与群間で同程度であった。

	衣 40 志性胆	2660年先人の (1776	D)	
事象名	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	プラセボ群	エタネルセプト群
争豕石	(1395 例)	(1410 例)	(793 例)	(323 例)
悪性および詳細不明の腫瘍	11 (0.8)	9 (0.6)	3 (0.4)	2 (0.6)
基底細胞癌	5 (0.4)	4 (0.3)	1 (0.1)	0
甲状腺癌	2 (0.1)	0	0	0
扁平上皮癌	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	0
表皮内悪性黒色腫	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
濾胞性甲状腺癌	1 (0.1)	0	0	0
膀胱癌	1 (0.1)	0	0	0
悪性新生物	1 (0.1)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.1)	0	0	0
新生物	0	1 (0.1)	0	1 (0.3)
悪性黒色腫	0	1 (0.1)	0	0
腎癌	0	1 (0.1)	0	0
ボーエン病	0	0	0	1 (0.3)

表 46 悪性腫瘍の発現状況 (併合 B)

例数 (%)

また、米国 National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) データベースを用い、併合 B における悪性黒色腫以外の皮膚癌を除く悪性腫瘍の標準化発生比(Standardized Incidence Rate、以下、「SIR」)及び 95%信頼区間を算出した結果、本剤投与時の SIR [95%信頼区間] は、本剤 150 mg 群で 0.67 [0.18, 1.72]、本剤 300 mg 群で 0.64 [0.17, 1.63] であり、本剤投与時の悪性腫瘍の発現率は、米国の一般集団における予測発生率と同程度であった。

さらに、悪性黒色腫以外の皮膚癌について、併合 B における総暴露期間で調整した悪性腫瘍の発現率を既承認の生物製剤の臨床試験における発現率と比較したところ、異なる試験間の比較であるため結果の解釈には留意する必要があるものの、100 人・年当たりの悪性腫瘍の発現率は、本剤 150 mg 群 0.6、本剤 300 mg 群 0.4、インフリキシマブ(遺伝子組換え)(以下、「インフリキシマブ」) $^{39}0.4$ 、アダリムマブ(遺伝子組換え)(以下、「アダリムマブ」) $^{40}0.7$ 、ウステキヌマブ(遺伝子組換え)(以下、「ウステキヌマブ」) $^{41}0.5$ であり、本剤の悪性腫瘍発現リスクが既承認の生物製剤を上回る傾向は認められなかった。

なお、臨床試験において、本剤投与により悪性腫瘍の発現リスクが増加する傾向は認められなかった ことから、添付文書等での特段の注意喚起は不要と考えるが、本剤は免疫調節作用を有することから、

³⁹ インフリシキマブを用いて実施したすべての臨床試験。添付文書 臨床成績 7. 海外臨床試験後の悪性腫瘍発生頻度の項参照。

⁴⁰ 尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、関節リウマチ、クローン病患者対象の臨床試験。添付文書 臨床成績 8. 悪性腫瘍発現頻 度 (海外臨床試験) の項参照。

⁴¹乾癬患者対象の臨床試験。添付文書 臨床成績 2. 悪性腫瘍発現頻度(海外臨床成績)の項参照。

本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況については、製造販売後も注視していく予定である。

機構は、現時点では、本剤と悪性腫瘍発現との因果関係は明らかではないものの、臨床試験における検討例数は悪性腫瘍の発現リスクを評価する上では十分とは言えないこと、既承認の生物製剤と同様、本剤投与により悪性腫瘍に対する腫瘍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も乾癬に対して既承認の生物製剤と同様に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使用経験がある場合が多く、特に皮膚癌の発現が懸念されることも踏まえ、乾癬患者における本剤投与時の皮膚癌をはじめとした悪性腫瘍の発現状況について、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。

4) 投与部位反応又は免疫反応

申請者は、投与部位反応又は免疫反応の発現状況について、以下のように説明している。

併合 A 及び併合 B における過敏症の発現率は、本剤 150 mg 群、本剤 300 mg 群及びエタネルセプト群で同程度であり、プラセボ群と比較して高かった(併合 A:本剤 150 mg 群 4.5% < 31/692 例 > 、本剤 300 mg 群 4.5% < 31/690 例 > 、プラセボ群 1.3% < 9/694 例 > 、エタネルセプト群 4.6% < 15/323 例 > 、併合 B:本剤 150 mg 群 8.2% < 115/1395 例 > 、本剤 300 mg 群 9.4% < 132/1410 例 > 、プラセボ群 1.1% < 9/793 例 > 、エタネルセプト群 8.4% < 27/323 例 >)

併合 B において認められた主な事象は、湿疹(本剤 150 mg 群 1.7% < 23/1395 例 > 、本剤 300 mg 群 2.6% < 37/1410 例 > 、プラセボ群 0.1% < 1/793 例 > 、エタネルセプト群 0.6% < 2/323 例 >)、蕁麻疹(本剤 150 mg 群 1.8% < 25/1395 例 > 、本剤 300 mg 群 1.4% < 20/1410 例 > 、プラセボ群 0.1% < 1/793 例 > 、エタネルセプト群 0.9% < 3/323 例 >)等であった。重篤な有害事象は、本剤 150 mg 群 1 例(接触性皮膚炎)、本剤 300 mg 群 1 例(皮膚炎)、第 Π 相本剤群 1 例(アレルギー性皮膚炎)、プラセボ群 1 例(剥脱性皮膚炎)に認められた。

投与部位反応又は免疫反応の発現率は、併合 A では本剤 150 mg 群及び本剤 300 mg 群とプラセボ群で同程度であり、併合 A、併合 B ともに本剤群の発現率はエタネルセプト群と比較して低かった(併合 A:本剤 150 mg 群 12.3% < 85/692 例 > 、本剤 300 mg 群 14.2% < 98/690 例 > 、プラセボ群 11.8% < 82/694 例 > 、エタネルセプト群 18.3% < 59/323 例 > 、併合 B:本剤 150 mg 群 21.0% < 292/1395 例 > 、本剤 300 mg 群 22.6% < 318/1410 例 > 、プラセボ群 13.2% < 105/793 例 > 、エタネルセプト群 29.4% < 95/323 例 >)。

併合 B において認められた主な事象は、そう痒症(本剤 150 mg 群 4.7% < 66/1395 例 > 、本剤 300 mg 群 3.8% < 54/1410 例 > 、プラセボ群 2.6% < 21/793 例 > 、エタネルセプト群 5.0% < 16/323 例 >)、咳嗽(本剤 150 mg 群 3.2% < 44/1395 例 > 、本剤 300 mg 群 5.0% < 70/1410 例 > 、プラセボ群 1.6% < 13/793 例 > 、エタネルセプト群 3.7% < 12/323 例 >)等であった。重篤な有害事象の発現率は、本剤 150 mg 群 0.5%(7/1395 例)、本剤 300 mg 群 0.4%(5/1410 例)、本剤併合群 0.5%(17/3430 例)、プラセボ群 0.6%(5/793 例)、エタネルセプト群 0.6%(2/323 例)に認められ、本剤群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎(本剤 150 mg 群 1 例、本剤 300 mg 群 2 例)、乾癬(本剤 150 mg 群、本剤 300 mg 群 各 1 例)、クローン病(本剤 150 mg 群 2 例)であった。

アナフィラキシー反応と報告された事象は、A2303 試験の本剤 150 mg 群で 1 例に認められた。本事象は非重篤で、当該被験者はナッツアレルギーの既往があり、投与開始 12 日後(直近の治験薬投与 2 日後)に中等度のアナフィラキシー反応を発現し、治験薬との関連は否定された。また、強直性脊椎炎患

者を対象とした臨床試験において、本剤 10 mg/kg 2 回静脈内投与群で重篤なアナフィラキシー反応が 1 例報告されている。当該被験者は投与初日にアナフィラキシー症状(蕁麻疹、口唇浮腫、息切れ)が発現し、治験薬との関連は否定されなかったが、薬物治療により回復した。

なお、投与部位反応又は免疫反応に関しては、添付文書において、本剤の成分に対し重篤な過敏症の 既往歴のある患者を禁忌に設定するとともに、過敏症反応を重大な副作用、蕁麻疹をその他の副作用の 項に記載し、注意喚起する予定である。

機構は、本剤の臨床試験において重篤なアナフィラキシーの発現例が認められていることも踏まえ、アナフィラキシーをはじめとする過敏症の発現状況について、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。

5) クローン病の悪化又は発現を含む炎症性腸疾患

申請者は、本剤投与とクローン病の悪化又は新規発現との関連について、以下のように説明している。 クローン病及び乾癬の成因には IL-17 及び IL-17 産生 T 細胞が関与すると考えられていること (Skroza N et al, *Biomed Res Int*, 2013: 983902, 2013)、乾癬とクローン病を合併している症例は多く、乾癬患者におけるクローン病の罹患率は、非乾癬患者と比較し 4 倍程度高いことが報告されていること (Lee FI et al, *Am J Gastroenterol*, 85: 962-963, 1990、Li WQ et al, *Ann Rheum Dis*, 72: 1200-1205, 2013)、また、乾癬とクローン病はともに抗 TNFα 抗体製剤が有効であることから、乾癬とクローン病の病態形成には共通の要因があると考えられている。一方、クローン病患者を対象とした臨床試験においては、本剤の有効性は示されず、プラセボ群と比べ本剤群において活動期のクローン病の症状が悪化する傾向が認められている (Hueber W et al, *Gut*, 61: 1693-1700, 2012)。

併合 A において、クローン病を含む炎症性腸疾患の発現率は、本剤 150 mg 群 0.1%<1/692 例 > 、本剤 300 mg 群 0.1%<1/690 例 > 、エタネルセプト群 0.3%<1/323 例 > であり、プラセボ群では認められなかった。

併合 B において、炎症性腸疾患は、本剤 150 mg 群 0.3%(4/1395 例、潰瘍性大腸炎、クローン病各 2例)、本剤 300 mg 群 0.2%(3/1410 例、潰瘍性大腸炎 2 例、痔瘻 1 例)、本剤併合群 0.3%(9/3430 例、本剤 150 mg 及び 300 mg の発現例の他、第 II 相本剤群でクローン病、硬化性胆管炎各 1 例)、エタネルセプト群 0.3%(1/323 例、潰瘍性大腸炎)に認められ、プラセボ群では認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 150 mg 群 3 例(潰瘍性大腸炎 1 例、クローン病 2 例)、本剤 300 mg 群 3 例(潰瘍性大腸炎 2 例、痔瘻 1 例)、本剤併合群 7 例(本剤 150 mg 及び 300 mg の発現例の他、第 II 相本剤群でクローン病1 例)に認められた。併合 B の本剤群で認められたクローン病3 例のうち、クローン病の新規発症は1例、クローン病の悪化は2 例であった。クローン病が悪化した2 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

なお、クローン病に対する IL-17 の病態生理学的役割に関する一貫した報告はなく(Fuss IJ, Mucosal Immunology, 4: 366-367, 2011、Monteleone I et al, Current Molecular Medicine, 12: 592-597, 2012)、乾癬患者におけるクローン病の罹患率は、非乾癬患者と比較し 4 倍程度高いとの報告があること(Li WQ et al, Ann Rheum Dis. 72: 1200-1205, 2013)も踏まえると、本剤投与によりクローン病の悪化又は新規発現が引き起こされる可能性は低いと考える。しかしながら、クローン病患者を対象とした臨床試験において、プラセボ群と比べ本剤群において活動期のクローン病の症状が悪化する傾向が認められていること、乾癬患者を対象とした臨床試験でも、本剤投与例においてクローン病の悪化又は新規発現が認められてい

ること、クローン病には免疫系の異常反応が関与していると考えられており、IL-17 は消化管を介した 細菌免疫に対し、腸管粘膜を保護する役割を担っている可能性があることも踏まえ、添付文書において、 活動期にあるクローン病の患者に対する慎重投与の規定を設け、本剤を投与する場合には観察を十分に 行う旨を注意喚起する予定である。

機構は、現時点では、本剤投与とクローン病の悪化又は新規発現との関連は明らかではないと考えるものの、クローン病患者を対象とした臨床試験において、プラセボ群と比べ本剤群において活動期のクローン病の症状が悪化する傾向が認められていること等を踏まえると、申請者の説明のとおり、添付文書において活動期のクローン病患者への投与に係る注意喚起を行うことが適切と考える。また、乾癬患者を対象とした臨床試験では潰瘍性大腸炎の有害事象も散見されることから、製造販売後調査等において、クローン病のみでなく、本剤投与と潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患の悪化又は新規発現との関連について更に検討する必要があると考える。

6) 乾癬の悪化又は発現

申請者は、乾癬症状の悪化又は新規発現について、以下のように説明している。

抗 TNFα 抗体製剤投与が乾癬の悪化及び新規発現に関与する可能性が示唆されていることから、乾癬の悪化及び新規発現に対する本剤投与の影響を評価した。乾癬症状の悪化又は新規発現については、乾癬性紅皮症、滴状乾癬、爪乾癬、類乾癬、乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性皮膚炎、リバウンド乾癬を、乾癬の症状に関連する有害事象と定義した。

併合 B において発現した乾癬の症状に関連する有害事象のうち、最も発現率が高かったのは乾癬(本剤 150 mg 群 1.6% < 22/1395 例 > 、本剤 300 mg 群 2.2% < 31/1410 例 > 、プラセボ群 3.5% < 28/793 例 > 、エタネルセプト群 2.2% < 7/323 例 >)であり、次いで乾癬性関節症(本剤 150 mg 群 1.3% < 18/1395 例 > 、本剤 300 mg 群 1.0% < 14/1410 例 > 、プラセボ群 0.6% < 14/1410 例 > 、エタネルセプト群 1.3% < 14/1410 例 > 、プラセボ群 1.0% < 14/1410 例 > 、プラセボ群 1.0% < 14/1410 例 > 、プラセボ群 1.0% < 14/1410 例 > 、 14/1410

併合 B において、総暴露期間で調整した乾癬の症状に関連する有害事象の発現率は表 47 のとおりであり、投与群間で大きな違いは認められなかった。

事象名	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	プラセボ群	エタネルセプト群
尹 豕石	(1395 例)	(1410 例)	(793 例)	(323 例)
乾癬	22 (1.9)	31 (2.7)	28 (14.2)	7 (2.4)
乾癬性関節症	18 (1.6)	14 (1.2)	5 (2.5)	1 (0.3)
乾癬性紅皮症	5 (0.4)	1 (0 1)	1 (0.5)	1 (0.3)
膿疱性乾癬	2 (0.2)	4 (0 3)	1 (0.5)	0
乾癬性皮膚炎	1 (0.1)	1 (0 1)	0	0
滴状乾癬	0	1 (0.1)	1 (0.5)	1 (0.3)
爪乾癬	0	1 (0 1)	0	0

表 47 総暴露期間で調整した乾癬の症状に関連する有害事象発現状況 (併合 B)

また、本剤 150 mg 又は 300 mg が投与され、乾癬の症状に関連する有害事象が発現した被験者のうち、原疾患(乾癬)の悪化と考えられた被験者(有害事象発現時又はその前後の PASI スコアがベースラインと比較して増加した被験者)は、本剤 150 mg 群 11 例、本剤 300 mg 群 2 例42と少なかった。

例数 (総暴露期間で調整した人・年当たりの発現率)

⁴² このうち本剤 150 mg 群 4 例、本剤 300 mg 群 2 例は、プラセボ投与時に乾癬の症状に関連する有害事象が発現した。

以上より、本剤投与が乾癬の症状の悪化を引き起こす可能性は低いと考える。

なお、乾癬以外の疾患を対象とした臨床試験(本剤群 1068 例、プラセボ群 367 例)の本剤投与群において、乾癬の症状に関連する有害事象は、関節リウマチ患者を対象とした臨床試験で 2 例、非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした臨床試験で 1 例に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、治験薬の投与が継続された。乾癬の有病割合が 2~3%であることも踏まえると、本剤投与が乾癬の新規発現を引き起こす可能性は低いと考える。

機構は、現時点のデータからは本剤投与と乾癬の悪化との明確な関連は認められていないと考えるが、 抗 TNFα 抗体製剤投与が乾癬の悪化及び新規発現に関与する可能性が示唆されていることを踏まえると、 免疫系に対する作用を有する本剤においても同様の影響が認められる可能性も否定できないと考えら れること、本剤の乾癬患者を対象とした臨床試験において乾癬の悪化及び新規発現に係る適切な評価は 困難であると考えられることから、今後、他疾患に使用した際の影響等についてさらに情報を収集した 上で、本剤投与時のリスクの有無を引き続き検討する必要があると考える。

7) 心血管・脳血管関連事象

申請者は、心血管・脳血管関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

乾癬患者では高血圧、糖尿病、肥満、脂質異常症又はメタボリックシンドロームを合併している患者が多いことが報告されている(Neimann AL et al, *J Am Acad Dermatol*, 55: 829-835, 2006、Langan SM et al, *J Invest Dermatol*, 132: 556-562, 2012)。また、乾癬患者では、心血管系有害事象の発現リスクが上昇することが知られており、心血管系有害事象の発現リスクは乾癬の重症度に伴い上昇することが示唆されている(Armstrong AW et al, *Dermatology*, 225: 121-126, 2012、Golden JB et al, *Cytokine*, 62: 195-201, 2013)。 IL-17A と心血管系有害事象の発現リスクの関連については、血中 IL-17A 濃度が低い心筋梗塞患者で心血管系有害事象の発現リスクが増加することを示唆する報告(Simon T et al, *Eur Heart J*, 34: 570-577, 2013)がある一方で、心不全患者では IL-17A の血中濃度が高いとの報告(Todd J et al, *Cytokine*, 64: 660-665, 2013)もある。

併合 A 及び併合 B における心血管・脳血管関連事象の概要は表 48 のとおりであった。併合 B における総暴露期間で調整した心血管・脳血管関連事象の人・年当たりの発現率は、本剤 $150\,\mathrm{mg}$ 群 2.7、本剤 $300\,\mathrm{mg}$ 群 3.3、プラセボ群 6.5、エタネルセプト群 $4.9\,\mathrm{cm}$ であり、本剤投与群の発現率はプラセボ群若しくはエタネルセプト群と比較して高い傾向は認められなかった。主要な心血管イベント $43\,\mathrm{cm}$ (Major adverse cardiovascular events、以下、「MACE」)の発現率については、本剤投与群とプラセボ群又はエタネルセプト群との比較、本剤 $150\,\mathrm{mg}$ 群と本剤 $300\,\mathrm{mg}$ 群の比較のいずれにおいても、臨床的に重要と考えられる差異は認められず、MACE 発現例のほとんどが、心血管・脳血管系の既往歴や合併症、喫煙等の MACE 発現のリスク因子を有していた。

なお、本剤投与により心血管系有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかったものの、乾癬と 心血管イベントの発現は関連する可能性があることが示唆されていることを踏まえ、本剤投与時の心血 管・脳血管系有害事象の発現状況については、製造販売後調査等においても注視していく予定である。

_

⁴³ 心筋梗塞、卒中、心血管死。

表 48 心血管・脳血管関連事象及び MACE の発現状況 (併合 A 及び併合 B)

併合A	本剤 150mg 群 (692 例)	本剤 300mg 群 (690 例)	プラセボ群 (694 例)	エタネルセプト群 (323 例)
心血管・脳血管関連事象	7 (1.0)	3 (0.4)	11 (1.6)	6 (1.9)
MACE	0	2 (0.3)	0	0
併合 B	本剤 150mg (1395 例)	本剤 300mg (1410 例)	プラセボ (793 例)	エタネルセプト (323 例)
心血管・脳血管関連事象	30 (2.2)	38 (2.7)	13 (1.6)	14 (4.3)
MACE	5 (0.4)	6 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.3)

例数 (%)

機構は、現時点では、本剤投与と心血管・脳血管系有害事象の発現との関連は明らかではないと考えるが、臨床試験における検討例数は心血管・脳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、本剤投与の心血管・脳血管系に及ぼす影響については、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。

以上より、機構は、本剤投与時には免疫抑制作用による有害事象、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、臨床試験において対照薬とされたエタネルセプトを上回る傾向は示唆されていないと考えられることを踏まえると、既承認の生物製剤と同様の安全対策を講じ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十分に情報を集積した上で、本剤の安全性プロファイルを更に明確にしていく必要があると考える。

(3) 用法・用量について

1) 通常用量 (300 mg) 及び 150 mg の投与について

申請者は、申請用法・用量を「通常、成人にはセクキヌマブ(遺伝子組換え)として 300 mg を、投与開始から 3 週間後までは毎週、4 週間後からは 4 週間毎に皮下投与する。また、症状により 150 mg を投与することができる。」と設定した根拠について、本剤 150 mg 及び 300 mg の有効性を検討したプラセボ対照第Ⅲ相試験(A2302、A2303、A2308⁴⁴及び A2309⁴⁵試験)の結果を踏まえて、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験(A2302 試験)における各有効性評価項目の結果は表 49 のとおりであり、臨床的 意義のある改善を意味する PASI 75 反応割合に加え、皮膚症状の寛解又はほぼ寛解を意味する PASI 90 反応割合及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合、皮膚症状の完全消失(完全寛解)を意味する PASI 100 反応割合及び IGA スコアの 0 への改善割合のすべてにおいて、本剤 300 mg 群では本剤 150 mg 群と比較して高い改善が示され、日本人部分集団においても全体集団と同様の結果が得られた。他のいずれの海外第Ⅲ相試験(A2303、A2308 及び A2309 試験)においても同様に、本剤 300 mg 群では本剤 150 mg と比較して高い皮膚症状改善効果が示された。

⁴⁴ 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者(目標例数 171 例<各群 57 例>)を対象に、本剤(プレフィルドシリンジ製剤)150 mg 又は 300 mg を、国際共同第Ⅲ相試験(A2302 試験)と同一の用法・用量で皮下投与したプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験(5.3.5.1-7)。なお、治験薬は自己投与することと設定された。

⁴⁵ 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者(目標例数 171 例<各群 57 例>)を対象に、本剤(オートインジェクター製剤)150 mg 又は 300 mg を、国際共同第Ⅲ相試験(A2302 試験)と同一の用法・用量で皮下投与したプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間 比較試験(5.3.5.1-8)。なお、治験薬は自己投与することと設定された。

また、PASI 50 反応が得られる時期が一般的に効果発現時期と考えられていることから、効果発現時期として PASI スコアの平均値がベースラインから 50%減少した時点を検討したところ、A2302 及び A2303 試験における効果発現時期は本剤 300 mg 群では投与 3 週後であったのに対し、本剤 150 mg 群では投与 4 週後であり、本剤 300 mg 群で効果発現が早かった。さらに、本剤 300 mg と 150 mg の安全性プロファイルに大きな違いは認められなかったこと(「(2) 安全性について」の項参照)も踏まえて、300 mg を通常用量とすることが適切であると考えた。

表 49	投与 12 又は 52 週後の PAS	は50/75/90/100 反応割合	IGA スコアの 0 ▽は 1	への改基割合	(42302試驗)

			全体集団			日本人部分集団	
	評価時点	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	プラセボ群	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	プラセボ群
PASI 50	投与 12 週後	83.5 (203/243)	90.6 (222/245)	8.9 (22/246)	93.1 (27/29)	86.2 (25/29)	10.3 (3/29)
反応割合	投与 52 週後	77.0 (187/243)	84.5 (207/245)		79.3 (23/29)	93.1 (27/29)	
PASI 75	投与 12 週後	71.6 (174/243)	81.6 (200/245)	4.5 (11/246)	86.2 (25/29)	82.8 (24/29)	6.9 (2/29)
反応割合	投与 52 週後	60.1 (146/243)	74.3 (182/245)		75.9 (22/29)	86.2 (25/29)	
PASI 90	投与 12 週後	39.1 (95/243)	59.2 (145/245)	1.2 (3/246)	55.2 (16/29)	62.1 (18/29)	0 (0/29)
反応割合	投与 52 週後	36.2 (88/243)	60.0 (147/245)		41.4 (12/29)	69.0 (20/29)	
PASI 100	投与 12 週後	12.8 (31/243)	28.6 (70/245)	0.8 (2/246)	10.3 (3/29)	27.6 (8/29)	0 (0/29)
反応割合	投与 52 週後	20.2 (49/243)	39.2 (96/245)		10.3 (3/29)	41.4 (12/29)	
IGA スコア の 0 又は 1	投与 12 週後	51.2 (125/244)	65.3 (160/245)	2.4 (6/246)	55.2 (16/29)	55.2 (16/29)	3.4 (1/29)
への改善割 合	投与 52 週後	41.4 (101/244)	60.4 (148/245)		34.5 (10/29)	62.1 (18/29)	
IGA スコア の 0 への改	投与 12 週後	16.4 (40/244)	32.2 (79/245)	0.8 (2/246)	10.3 (3/29)	24.1 (7/29)	0 (0/29)
善割合	投与 52 週後	25.8 (63/244)	43.3 (106/245)		10.3 (3/29)	41.4 (12/29)	

例数 (%)

一方、本剤 150 mg 群においても、一定数の患者で、ほぼ寛解又は寛解 (PASI 90/100 反応、IGA スコアの 0 又は 1 への改善) に達し、52 週まで維持されていること (表 49) 、国際共同第Ⅲ 相試験 (A2302 試験) における投与 12 週後の本剤 150 mg 群の PASI 75 反応割合 (71.6 %) は、既承認の生物製剤と同程度であったこと (「(5) 臨床的位置付けについて」の項参照) から、本剤 150 mg も推奨用量に含める意義があると考えた。

以上より、300 mg を通常用量とし、症状により 150 mg を投与することも可能となるよう申請用法・用量を設定した。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験(A2302 試験)において、全体集団では本剤 300 mg 群の有効性が本剤 150 mg 群を上回る傾向が認められたのに対し、日本人部分集団では本剤 150 mg 群と本剤 300 mg 群の有効性に大きな差異は認められなかった要因について考察するとともに、本邦における本剤の通常用量を 300 mg と設定することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

A2302 試験において、全体集団と日本人部分集団で体重が異なる傾向が認められた(全体集団 88.55 kg、日本人集団 74.4 kg) ことから、体重による血清中本薬濃度及び有効性への影響について検討した。 その結果、A2302 試験における体重と血清中本薬濃度のトラフ値との関連については、図 10 に示すように、低体重の患者は高体重の患者と比較して血清中本薬濃度が高くなる傾向が認められた。

また、A2302 試験について、血清中本薬濃度のトラフ値を低トラフ濃度(22.5 μ g/mL 以下)、中トラフ濃度(22.5 μ g/mL 超 38.0 μ g/mL 以下)及び高トラフ濃度(38.0 μ g/mL 超)に分類し、有効性(PASI ス

コア)との関連を検討したところ、トラフ値別の PASI スコアのベースラインからの変化率(平均値生標準偏差)は、低トラフ濃度、中トラフ濃度及び高トラフ濃度の順に、本剤 $150 \,\mathrm{mg}$ 群で -77.60 ± 21.47 (119 例)、 -83.26 ± 19.79 (81 例)及び -92.87 ± 8.20 (16 例)、本剤 $300 \,\mathrm{mg}$ 群で -77.34 ± 25.67 (26 例)、 -89.00 ± 12.055 (64 例)及び -92.10 ± 13.36 (129 例)であり、トラフ値が上昇すると、ベースラインからの PASI スコアの変化率が増加する傾向が認められた。

さらに、体重と有効性の関連については、プラセボ対照第III相試験 4 試験を併合した投与 12 週後までのデータについて、体重を 10 kg 区切りで細分化し、PASI 75/90/100 反応割合との関連を検討したところ、図 11 のとおり、体重と有効性に負の関係が認められ、 $60 \, \mathrm{kg}$ 以下の体重層を除き、本剤 $300 \, \mathrm{mg}$ 群での有効性が本剤 $150 \, \mathrm{mg}$ 群を上回った。

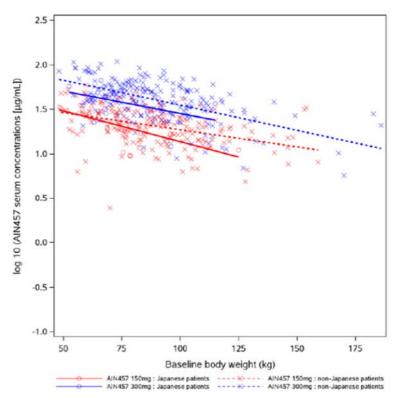


図 10 投与 12 週後における体重別の血清中セクキヌマブ濃度(A2302 試験) 赤色記号:本剤 150 mg 群、青色記号:本剤 300 mg 群、×及び点線:非日本人、○及び実線:日本人

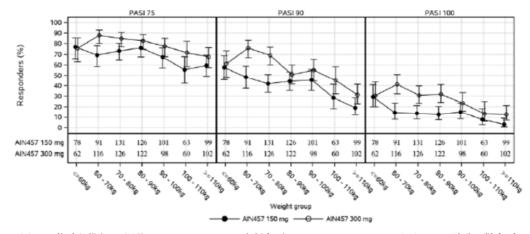


図 11 体重と投与 12 週後の PASI 75/90/100 反応割合(A2302、A2303、A2308 及び A2309 試験の併合データ)

A2302 試験の日本人部分集団における本剤 150 mg 群と本剤 300 mg 群の体重分布を検討したところ、 60 kg 以下の患者が本剤 300 mg 群 (2/29 例) では本剤 150 mg 群 (5/29 例) と比較して少ない傾向が認 められた。上述のとおり体重と有効性には負の関係が認められることから、高い治療効果が得られると 考えられる低体重の患者が本剤 300 mg 群で比較的少なかったことが、日本人部分集団では本剤 150 mg 群と本剤 300 mg 群の有効性に大きな差異は認められなかった要因となった可能性があると考える。さ らに、プラセボ対照第Ⅲ相試験4試験に日本人を含む国際共同試験であるA2304試験を加えた併合集団 で、投与 12 週後の有効性に対するロジスティック回帰モデルに基づく解析を実施した結果、体重で調 整したオッズ比(150 mg/300 mg)は1より小さく、本剤 300 mg 群の有効性が本剤 150 mg 群より高いこ とが示されたことからも、A2302 試験の日本人部分集団においても体重分布に偏りがなければ全体集団 と同様に本剤 150 mg 群に比べ本剤 300 mg 群で高い有効性が得られることが示唆されていると考える。 また、A2302 試験の日本人部分集団において、寛解又はほぼ寛解を意味する PASI 90 又は 100 反応割 合については本剤 300 mg 群の有効性が本剤 150 mg 群を上回る傾向が認められていること、生物製剤の 導入等を踏まえ、国内外ともに乾癬の治療目標が従来の PASI 75 反応達成から皮膚症状の寛解又はほぼ 寛解を意味する PASI 90 反応達成に変化してきていること(鳥居秀嗣, 中川秀己, 日皮会誌, 123: 1935-1944, 2013, Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis, CHMP/EWP/2454/02, 2004) を踏まえると、日本人乾癬患者においても通常用量を 300 mg と設定するこ とが妥当であると考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、日本人乾癬患者における本剤の通常用量を 300 mg と設定することについて妥当と判断した。

また、複数のプラセボ対照第III相試験において、本剤 150 mg のプラセボに対する優越性は検証されており、150 mg 投与により PASI 90 又は PASI 100 反応を達成している被験者も一定数認められることを踏まえると、本剤 150 mg も臨床的に意義のある用量と考えられ、推奨用量に含めることは可能と考える。ただし、申請用法・用量のように「症状により 150 mg を投与することができる」と設定することについては、症状に関する患者背景(乾癬の重症度、ベースラインの PASI スコア、ベースラインの IGA スコア)別のいずれの部分集団解析においても、本剤 300 mg 群の有効性は一貫して本剤 150 mg 群を上回る傾向が認められていること(表 50)を踏まえると、症状により本剤の用量を調節する必要性は乏しいと考える。一方で、体重と血清中本薬濃度及び有効性との関連において、低体重の患者では高体重の患者と比較して、血清中本薬濃度及び有効性が高い傾向が認められていることを踏まえ、体重により本剤 150 mg の使用が推奨される患者を選択することが可能か検討するよう求めた。

表 50 投与 12 週後の PASI 75/90 反応割合、IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合の部分集団解析の結果 (A2302、A2303、A2308 及び A2309 試験の併合データ、非反応補完)

			本剤 150 mg 群 (692 例)	本剤 300 mg 群 (691 例)	プラセボ群 (692 例)	エタネルセプ ト群 (326 例)
		PASI 75 反応割合	69.5 (139/200)	78.1 (157/201)	1.6 (3/193)	34.4 (31/90)
	中等症	PASI 90 反応割合	30.5 (61/200)	53.7 (108/201)	0 (0/193)	8.9 (8/90)
季	1.47匹	IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合	50.0 (100/200)	68.7 (138/201)	1.0 (2/193)	18.9 (17/90)
重症度		PASI 75 反応割合	69.1 (338/489)	80.0 (388/485)	5.2 (26/496)	47.6 (111/233)
	重症	PASI 90 反応割合	45.4 (222/489)	57.7 (280/485)	1.6 (8/496)	25.3 (59/233)
	里址	IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合	52.0 (255/490)	63.5 (308/485)	2.6 (13/496)	30.5 (71/233)
		PASI 75 反応割合	69.5 (255/367)	77.8 (274/352)	4.1 (15/364)	39.8 (64/161)
	20 以下	PASI 90 反応割合	37.1 (136/367)	56.0 (197/352)	0.8 (3/364)	14.9 (24/161)
ベースライン	20 00 1	IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合	52.9 (194/367)	67.6 (238/352)	2.2 (8/364)	26.7 (43/161)
の PASI スコア		PASI 75 反応割合	68.9 (222/322)	81.1 (271/334)	4.3 (14/325)	48.1 (78/162)
	20 超	PASI 90 反応割合	45.7 (147/322)	57.2 (191/334)	1.5 (5/325)	26.5 (43/162)
	20 旭	IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合	49.8 (161/323)	62.3 (208/334)	2.2 (7/325)	27.8 (45/162)
		PASI 75 反応割合	71.2 (311/437)	81.3 (353/434)	4.5 (19/423)	40.7 (79/194)
	3	PASI 90 反応割合	42.3 (185/437)	59.2 (257/434)	0.5 (2/423)	19.1 (37/194)
ベースライン	3	IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合	55.3 (242/438)	69.6 (302/434)	2.4 (10/423)	27.8 (54/194)
の IGA スコア		PASI 75 反応割合	65.9 (166/252)	76.2 (192/252)	3.7 (10/267)	48.8 (63/129)
	4	PASI 90 反応割合	38.9 (98/252)	52.0 (131/252)	2.2 (6/267)	23.3 (30/129)
	7	IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合	44.8 (113/252)	57.1 (144/252)	1.9 (5/267)	26.4 (34/129)

% (例数)

申請者は、以下のように説明した。

プラセボ対照第Ⅲ相試験 4 試験の併合データについて、投与 12 週後の体重($10 \, \mathrm{kg}$ 区切り)別の PASI 75/90 反応割合及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合の群間差及び 95%信頼区間は図 12 のとおりであり、体重が $60 \, \mathrm{kg}$ を超える集団ではいずれの区分でも本剤 $300 \, \mathrm{mg}$ 群での有効性が本剤 $150 \, \mathrm{mg}$ 群と比較して高い傾向が示されているのに対し、 $60 \, \mathrm{kg}$ 以下の集団では、群間差はほとんど認められず、 $300 \, \mathrm{mg}$ 投与により得られるベネフィットは、 $60 \, \mathrm{kg}$ を超える集団と比較して限定的であると考えられた。

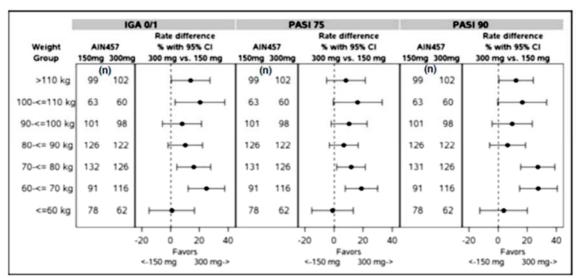


図 12 投与 12 週後の体重別 IGA スコアの 0 又は 1 への改善割合及び PASI 75/90 反応割合の 用量間差及び 95%信頼区間

(A2302、A2303、A2308 及び A2309 試験の併合データ、非反応補完)

また、A2302 及び A2303 試験の併合集団において、PASI スコアの平均値がベースラインから 75%減少するまでの期間は、体重が 60 kg を超える集団では本剤 150 mg 群及び本剤 300 mg 群でそれぞれ 9.5 週及び 6.7 週であり、本剤 300 mg 群で約 3 週早く減少が認められたのに対し、60 kg 以下の集団ではそれぞれ 6.2 週及び 5.0 週と用量間で大きな差が認められなかったことは、体重が 60 kg 以下の集団では本剤 150 mg の使用を考慮し得ることを支持するデータと考える。なお、日本人乾癬患者の体重分布データについて、A2302 及び A2304 試験、並びにアダリムマブの使用症例全例を対象として実施された製造販売後調査 46 の結果より、体重が 60 kg 以下の患者は日本人乾癬患者全体の 16 ~27%と推定された。

以上より、本剤の通常用量は 300 mg とし、体重 60kg 以下を目安として、低体重患者では 150 mg も 使用可能することが妥当と考える。

機構は、本剤 150 mg においても臨床的に意義のある治療効果が認められていること、また、事後的な検討ではあるものの、体重と血清中本薬濃度及び有効性との間に関連が示唆され、体重 60 kg 以下の患者では本剤 150 mg と 300 mg 投与時の有効性に大きな相違は認められないことが示唆されていることを踏まえると、本剤の通常用量は 300 mg と設定した上で、低体重の患者に対しては、150 mg も使用可能とする合理性はあると考える。

以上を踏まえ、申請時の用法・用量を以下のように変更するとともに、用法・用量に関連する使用上の注意において、体重 60 kg 以下を目安に、低体重の患者においては 150 mg の投与を考慮する旨を記載することが適切であると考える。以上の機構の判断については、専門協議において議論することとしたい。

[用法・用量] 通常、成人にはセクキヌマブ(遺伝子組換え)として<u>、1回300 mg を、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に</u>皮下投与<u>し、以降、</u>4週間<u>の間隔で</u>皮下投与する。また、<u>体重により、1回150 mg</u>を投与することができる。

(下線部変更)

(4) 効能・効果について

機構は、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、悪性腫瘍の発現リスクも含め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、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」と設定することが適切と判断した。

(5) 臨床的位置付けについて

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、乾癬に対して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。

46 エーザイ株式会社 (2012) 適正使用情報 Vol. 3 (尋常性乾癬・関節症性乾癬) ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL。

本剤と既承認の生物製剤であるアダリムマブ、インフリキシマブ及びウステキヌマブの主要な臨床試験における有効性の成績は表 51 のとおりであり、異なる試験間の比較であるため結果の解釈には留意する必要があるものの、本剤の主要評価時点における有効性は、本剤 150 mg で既承認の生物製剤と比較して同程度かやや優れ、本剤 300 mg では既承認の生物製剤よりも優れると考えられた。同様に、関節症状に対する有効性を本剤及び既承認の生物製剤の海外臨床試験に基づき比較したところ、主要評価時点の ACR20%改善割合は、本剤 75 mg 群 51.5%、本剤 150 mg 群 55.9%(以上、F2306 試験、投与 12 週後)、インフリキシマブ 58.0%(投与 14 週後)、アダリムマブ 58%(投与 12 週後)、ウステキヌマブ 42.1%(投与 12 週後)であり 47、関節症状に対する有効性は他の生物製剤とほぼ同様と考えられた。安全性については、本剤群での重篤な感染症及び寄生虫症、MACE、心血管・脳血管関連事象、悪性腫瘍、過敏症、免疫又は投与部位反応、自己免疫疾患、炎症性腸疾患及び好中球減少症の発現率は実薬対照であるエタネルセプト群と同程度であり、特定の有害事象の発現リスクの上昇は認められなかった(「(2)安全性について」の項参照)。本剤と既承認の生物製剤の臨床試験における主要な有害事象の発現状況の比較(表 52)からも、本剤で特徴的な安全性の懸念はないものと考えられた。

以上より、本剤の有効性及び安全性に加え、投与経路、投与間隔等の利便性も踏まえると、本剤は乾癬に対する生物製剤の第一選択となりうると考えられる。

また、プラセボ対照第Ⅲ相試験を併合した投与 12 週までのデータにおいて、生物製剤による前治療あり(前治療有効例又は無効例)の部分集団の PASI 75 反応割合は表 53 のとおりであり、無効例に対しても本剤の有効性が期待できることが示唆された。さらに安全性上の問題で既承認の生物製剤の使用が困難であった患者における本剤の安全性について、有害事象の発現率は、本剤 150 mg 群 50% (9/18 例)、本剤 300 mg 群 52.6%(10/19 例)、プラセボ群 77.8%(7/9 例)、エタネルセプト群 0%(0/1 例)であり、評価例数は限られるものの、本剤投与群の発現率及び発現事象についてプラセボ群と比較して大きな違いは認められなかったことから、既承認の生物製剤で効果不十分又は忍容不良等の患者に対しても本剤が選択されうると考える。ただし、他の生物製剤から本剤への切り替え時のデータは十分に得られていないことから、製造販売後調査等において、切り替え時の安全性及び有効性の情報を収集していく予定である。

表 51 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	アダリムマブ	インフリキシマブ	ウステキヌマブ
試験名	国際共同試験(A2302 試験)	国内臨床試験(M04-688 試 験)	国内臨床試験(TA-650- 15 試験)	国内臨床試験
投与方法		0 週後に 80 mg、2、4、6 週後に 40 mg を皮下投与	0、2、6 週後に 5 mg/kg を 静脈内投与	0、4 週後に 45 mg を皮 下投与
主要評価項目	投与 12 週後の PASI 75 反応割合	投与 16 週後の PASI 75 反 応割合	投与 10 週後の PASI 75 反応割合	投与12週後のPASI75 反応割合
申請又は承認用法 用量における PASI 75 反応割合	150 mg 群 : 71.6% (174/243 例) 300 mg 群 : 81.6% (200/245 例) プラセボ群 : 4.5% (11/246 例)	62.8% (27/43 例) プラセボ群: 4.3% (2/46 例)	68.6%(24/35 例) プラセボ群:0%(0/19 例)	59.4% (38/64 例) プラセボ群:6.5%(2/31 例)

_

⁴⁷ 本剤及びウステキヌマブの臨床試験においては抗 TNFα 抗体製剤の投与経験の有無にかかわらず組み入れられたのに対し、インフリキシマブ及びアダリムマブの臨床試験においては抗 TNFα 抗体製剤の投与経験のない関節症性乾癬患者が対象とされた。

表 52 乾癬患者における本剤及び他の生物製剤の安全性の比較(国際共同試験及び海外臨床試験)

	本剤 150 mg	本剤 300 mg	アダリムマブ	インフリキシマブ	ウステキヌマブ
	(1395 例)	(1410 例)	(1696 例)	(1564 例)	(2266 例)
全有害事象	1066 (76.4)	1091 (77.4)	1300 (76.7)	1371 (87.7)	1676 (74.0)
重篤な感染症及び寄生虫症	12 (0.9)	16 (1.1)	21 (1.2)	26 (1.7)	15 (0.7)
カンジダ感染	21 (1.5)	41 (2.9)	_	_	_
結核	1 (<0.1)	0	3 (0.2)	2 (0.1)	0
心臓障害	46 (3.3)	46 (3.3)	_	54 (3.5)	35 (1.5)
血管障害	91 (6.5)	88 (6.2)	_	189 (12.1)	89 (3.9)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	47 (3.4)	42 (3.0)	22 (1.3)	46 (2.9)	45 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	158 (11.3)	164 (11.6)	_	465 (29.7)	268 (11.8)
免疫系障害	18 (1.3)	16 (1.1)	_	60 (3.8)	24 (1.1)
過敏症	115 (8.2)	132 (9.4)	_	48 (3.1)	5 (0 2)
潰瘍性大腸炎	2 (0.1)	2 (0.1)	_	0	1 (<0.1)
クローン病	2 (0.1)	0	_	0	0
好中球減少症	15 (1.1)	16 (1.1)	_	16 (1.0)	0

例数(%)、一:不明/入手不能

表 53 生物製剤の治療効果別の投与 12 週後の PASI 75 反応割合

(A2302、A2303、A2308 及び A2309 試験の併合データ、非反応補完)

	本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群	プラセボ群	エタネルセプト群
生物製剤の前治療あり	60.0 (96/160)	74.0 (108/146)	2.7 (4/147)	53.3 (24/45)
生物製剤の前治療無効	47.8 (33/69)	66.0 (33/50)	7.1 (4/56)	37.5 (6/16)
生物製剤の前治療無効ではない	69.2 (63/91)	78.1 (75/96)	0 (0/91)	62.1 (18/29)

% (例数)

機構は、本邦において乾癬に係る効能を有する生物製剤と本剤の有効性を直接比較した臨床試験はないこと、また、本剤の使用経験は限られており、現時点において既承認の生物製剤との安全性プロファイルの異同を十分に検討することも困難であることから、現時点では、本剤は乾癬に対する生物製剤の選択肢の一つとみなすことが妥当と考える。今後、これまでに得られている臨床試験成績に加えて、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、本剤の作用機序は既承認の生物製剤とは異なること及び臨床試験成績から既承認の生物製剤で効果不十分又は忍容不良な患者に対しても有用性が期待できると考えられるものの、現時点でのデータは限られていることから、製造販売後調査等において他の生物製剤からの切り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。

2) 既存の治療法との併用について

機構は、乾癬の皮膚障害の難治例等に対しては、シクロスポリン、エトレチナート等の全身療法、光線療法又は外用療法と併用される可能性が想定されるが、本剤の臨床試験においてこれらと本剤の併用に係る十分なデータは得られておらず、特に、本剤と免疫抑制作用を有する全身療法との併用時には、免疫抑制作用の増強により感染症や悪性腫瘍が発現する可能性、また本剤と光線療法との併用時にも、皮膚癌のリスクが増大する可能性が否定できないと考えられることから、併用時には各治療法の安全性を熟慮した上で、リスク・ベネフィットが慎重に判断されるよう、添付文書等において、免疫抑制剤又は光線療法との併用時の安全性は確立していない旨を記載し、注意喚起することが適切と考える。

また、本剤と他の生物製剤との併用について具体的なエビデンスはないが、関節リウマチ患者において生物製剤の併用で重篤な感染症の発現率が高まったとの報告があることから、本剤についても他の生物製剤との併用は避けることが適切と考える。同様に、他の生物製剤からの切り替え時にも、重篤な感染症等の発現に十分に注意する必要があり、これらについても添付文書等において注意喚起すべきであ

ると考える。さらに、製造販売後調査等においても、全身療法、光線療法又は外用療法との併用の実態 (割合、患者背景、併用期間等)、併用時の安全性及び有効性、並びに、他の生物製剤からの切り替え の実態(割合、患者背景、休薬期間等)、切り替え時の安全性、有効性等について慎重に検討し、得ら れた情報を医療現場に情報提供する必要があると考える。

(6) 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、国際共同第Ⅲ相試験の長期継続投与試験 (A2302E1 及び A2304E1 試験) の日本人部分集団成績より、以下のように説明している。

長期継続投与試験(A2302E1 試験)に移行した被験者 1146 例のうち日本人被験者は 70 例であり、このうち自己投与が実施された患者は 16 例であった。長期継続投与試験(A2304E1 試験)に移行した被験者 675 例のうち日本人被験者は 51 例であり、このうち自己投与が実施された患者は 10 例であった。

A2302E1 及び A2304E1 試験の日本人部分集団における、自己投与開始後の本剤 150 mg 群及び本剤 300 mg 群の PASI 75/90/100 反応率は表 54 のとおりであり、本剤の自己投与開始後も自己投与開始前と同様に有効性が維持されることが示唆された。

(A2302E1 及び A2304E1 試験) A2302E1 試験 A2304E1 試験 本剤 150 mg 群 本剤 300 mg 群 本剤 150 mg 群 本剤 300 mg 群 100 (8/8) 100 (4/4) 66.7 (2/3) 100 (2/2) PASI 75 投与52週(自己投与開始前) 50.0 (4/8) 100 (4/4) 100 (2/2) PASI 90 33.3 (1/3) PASI 100 75.0 (3/4) 50.0 (1/2) 0 0 PASI 75 87.5 (7/8) 100 (4/4) 66.7 (2/3) 100 (2/2) 投与 56 週 PASI 90 100 (4/4) 33.3 (1/3) 100 (2/2) 37.5 (3/8) **PASI 100** 50.0 (2/4) 87.5 (7/8) 100 (4/4) 66.7 (2/3) 100 (2/2) PASI 75 投与 60 週 PASI 90 50.0 (4/8) 100 (4/4) 33.3 (1/3) 100 (2/2) PASI 100 50.0 (2/4) 100 (2/2) PASI 75 87.5 (7/8) 100 (4/4) 66.7 (2/3) 100 (2/2) 50.0 (2/4) 投与 64 週 PASI 90 50.0 (4/8) 33.3 (1/3) 100 (2/2) PASI 100 12.5 (1/8) 50.0 (2/4) 50.0 (1/2) 0 PASI 75 87.5 (7/8) 100 (4/4) 66.7 (2/3) 100(2/2)

表 54 日本人部分集団における自己投与 a)開始後 16 週までの PASI 75/90/100 反応割合

PASI 90

投与 68 调

安全性について、A2302E1 及び A2304E1 試験の日本人部分集団における、投与者別(自己投与又は医療従事者による投与)の全有害事象、免疫又は投与部位反応及び過敏症の発現状況は表 55 及び表 56 のとおりであった。

50.0 (4/8)

100 (4/4)

50.0 (2/4)

33 3 (1/3)

0

100(2/2)

50.0 (1/2)

全有害事象発現率は、医療従事者による投与例と比べて自己投与例で高い傾向が認められたが、自己 投与例で認められた有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であったこと、免疫又は投与部位反応 及び過敏症の発現率は、医療従事者による投与例と比較して、自己投与群で高い傾向は認められなかっ たことから、自己投与に伴う安全性の懸念は認められていないと考える。

PASI 100
 12.5 (1/8)

 % (反応が認められた被験者数/各評価時点の評価被験者数)

a) 1回以上自己投与した被験者

表 55 日本人部分集団における投与者別の有害事象発現状況(A2302E1 試験)

公 65 首件外的为来因(E450) 51次 1 日 51次 1 日 5 30 2 5 6 7 6 7 6 7 6 7 6 7 6 7 6 7 6 7 6 7 6						
	自	己投与(16例)	医療従事者による投与(54例)		
	本剤 150 mg 群 (9 例)	本剤 300 mg 群 (4 例)	プラセボ群 (4 例)	本剤 150 mg 群 (20 例)	本剤 300 mg 群 (24 例)	プラセボ群 (16 例)
全有害事象	6 (66.7)	2 (50.0)	2 (50.0)	9 (45.0)	10 (41.7)	6 (37.5)
免疫又は投与部位反応	1 (11.1)	0	0	0	2 (8.3)	1 (6.3)
過敏症	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0

例数 (%)

表 56 日本人部分集団における投与方法別の有害事象発現状況 (A2304E1 試験)

	自己投与(10例)		医療従事者による投与(41例)	
	本剤 150 mg 群 本剤 300 mg 群		本剤 150 mg 群	本剤 300 mg 群
	(5 例)	(5 例)	(15 例)	(26 例)
全有害事象	2 (40.0)	4 (80.0)	10 (66.7)	18 (69.2)
免疫又は投与部位反応	0	1 (20.0)	1 (6.7)	4 (15.4)
過敏症	0	1 (20.0)	0	5 (19.2)

例数 (%)

以上のように、A2302E1 及び A2304E1 試験の日本人部分集団における自己投与時の安全性及び有効性の結果は、導入投与期及び維持投与期ともにすべての投与が自己投与にて実施された海外第Ⅲ相試験 (A2308 及び A2309 試験)とも同様であったことから、日本人乾癬患者に本剤を自己投与した場合の有効性及び安全性について特段の問題はないと考える。

機構は、本剤製造販売後の自己投与に係る医療従事者への説明及び患者に対する教育内容について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の自己投与の適用に関しては、事前に自己投与のリスクと本剤のリスク及び自己投与方法を説明し、患者がリスクについて理解し、すべての自己投与の手順を問題なく行うことが可能であると判断される場合のみ自己投与を開始する。また、自己投与適用後も、患者が適切に自己投与を行うことができない、又は自己投与に不安がある場合は、自己投与を一時中断して再教育を行う、又は医療従事者による投与に変更することとする。

また、自己投与に関する説明資材として、医療従事者向けには自己注射指導のためのガイドブック等、 患者向けには自己注射実施ガイドブック等を作成するとともに、本剤の自己投与に関連する情報をウェ ブサイトに掲載する予定である。

機構は、本剤の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) 製造販売後の安全対策について

機構は、本剤の安全性プロファイルは既承認の生物製剤と大きく乖離するものではなく、現時点において既承認の生物製剤を上回る安全性上の新たな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、また、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、悪性腫瘍等の発現状況について更に情報収集が必要と

考えることから、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、乾癬に十分な知識・経験をもつ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他科、他施設と連携して対応することが重要であり、製造販売後調査等に おいて他科・他施設との連携が使用実態下においても実施されていることを確認する必要があると考え 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に対する詳細な資料の提供、本剤投与時の安全性について適切かつ分かりやすく記載した患者向け解説書等の作成、製造販売後に得られた安全性情報の申請者ホームページ等における逐次公表等により、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。

Ⅲ.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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-4、5.3.5.1-5、5.3.5.2-1) 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

- ・実施医療機関の長が、1年に1回以上、当該実施医療機関において治験を継続して行うことの適否 について治験審査委員会の意見を聴いていなかった
- ・治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載事項の不備

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は新規の作用機序を有する生物製剤であり、新たな治療の選択肢を提供するものであることから、臨床的意義があると考える。用法・用量についてはさらに検討が必要と考える。安全性については、製造販売後調査等において、重篤な感染症等の有害事象の長期投与時を含む発現状況等について更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、本申請を承認して差し支えない と考える。

審査報告(2)

平成 26 年 11 月 14 日

I. 申請品目

[販売 3] ①コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ

②コセンティクス皮下注用 150 mg

「一般名] セクキヌマブ(遺伝子組換え)

[申請者名] ノバルティス ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 12 月 26 日

Ⅱ.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、本申請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 20 達第8号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した機構の判断は支持され、下記の 2 点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の用法・用量に関する機構の判断は支持されるとともに、専門委員からは、本剤の通常用量は1回300mgとし、体重60kg以下を目安とする低体重患者には1回150mgも投与可能とすることは適切であり、目安とする体重を添付文書において明確に情報提供することが重要である旨の意見が出された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本剤の用法・用量を以下のとおり整備するとともに、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の注意喚起を付すよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量] 通常、成人にはセクキヌマブ(遺伝子組換え)として、1回300 mg を、初回、 1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与 する。また、体重により、1回150 mg を投与することができる。

「用法・用量に関連する使用上の注意]

体重 60 kg 以下の患者では 1 回 150 mg の投与を考慮すること。

(2) 医薬品リスク管理計画(案) について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の製造販売後の安全対策に関する機構の判断は支持されるとともに、専門委員からは、免疫抑制作用を有する既承認の生物製剤と同様に、結核等を含

む重篤な感染症の発現に対して十分な安全対策を講じる必要があり、長期投与時の重篤な感染症、悪性腫瘍等の発現状況についても更に調査を行う必要がある旨の意見が出された。

機構は、審査報告(1)の「II.4. 臨床に関する資料(iii)有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>(7)製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議における議論も踏まえ、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 57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、並びに表 58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 57 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

201 区架町リハノ自住	可画(朱)にわりる女王住使的事件	R. 及い作別はに関する便引事項			
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 ・好中球数減少 ・過敏症反応	・悪性腫瘍 ・心血管・脳血管系事象 ・結核 ・免疫原性 ・炎症性腸疾患	・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の確認					

表 58 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

~		一次而久王庄监[Jin] 3/7人0 / 7 / 7 / 1 / 1 / 1 / 1 / 1 / 1 / 1 / 1
Ī	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)}	・医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布 ・自己投与に関する医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供
		・ 市販直後調査

a) 本剤の承認取得後に A2302E1 及び A2304E1 試験 (継続中) を製造販売後臨床試験に切り 替えて、最長 4 年間の長期安全性を検討する

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 59 のとおり、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者計 900 例(安全性解析対象として)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、結核、好中球数減少、真菌感染症、過敏症反応、炎症性腸疾患、悪性腫瘍、心血管系有害事象・脳血管系有害事象を重点調査項目として、使用実態下での本剤の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 59 特定使用成績調査計画の骨子(案)

目的	使用実態下における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及び関節症性乾癬患者	
観察期間	52週間(観察期間終了後、中止の有無に限らず投与開始3年後まで追跡調査を実施する)	
予定症例数	900 例	
重点調査項目	 ・重篤な感染症 ・結核 ・好中球数減少 ・真菌感染症 ・過敏症反応 ・炎症性腸疾患 ・悪性腫瘍 ・心血管・脳血管系事象 	
主な調査項目	・患者背景・治療歴・本剤の使用状況	

機構は、本調査を実施し、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、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・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

[用法・用量] 通常、成人にはセクキヌマブ(遺伝子組換え)として、1回300 mgを、初回、 1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与 する。また、体重により、1回150 mgを投与することができる。

[承 認 条 件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分な検討が必要であることから、適切な製造販売後調査を実施すること。