

審議結果報告書

令和 4 年 8 月 1 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 スペビゴ点滴静注450mg
〔一 般 名〕 スペソリマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
〔申請年月日〕 令和 3 年 9 月 30 日

〔審 議 結 果〕

令和 4 年 7 月 29 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。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和4年7月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] スペビゴ点滴静注 450 mg
[一 般 名] スペソリマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 令和3年9月30日
[剤形・含量] 1バイアル中にスペソリマブ（遺伝子組換え）450 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] スペソリマブは遺伝子組換え抗ヒトインターロイキン-36 受容体モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。スペソリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。スペソリマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。
Spesolimab is a recombinant anti-human interleukin-36 receptor monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. Spesolimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Spesolimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 215 amino acid residues each.

[構 造]

アミノ酸配列：

L 鎖

QIVLTQSPGT LSLSPGERAT MTCTASSSVS SSYFHWYQQK PGQAPRLWIY
RTSRLASGVP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDAATYYCH QFHRSPITFG
AGTKLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNMF YPREAKVQWK
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSSTL TLSKADYEKH KVVACEVTHQ
GLSSPVTKSF NRGEC

H 鎖

```

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSFT SSWIHWVKQA PGQGLEWMGE
INPGNVRTNY NENFRNKVTM TVDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCTVVF
YGEPLYFPYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVTVV PSSSLGTQTY
ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHTCPP CPAPEAAGGP SVFLFPPKPK
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK

```

鎖内ジスルフィド結合：図中の実線

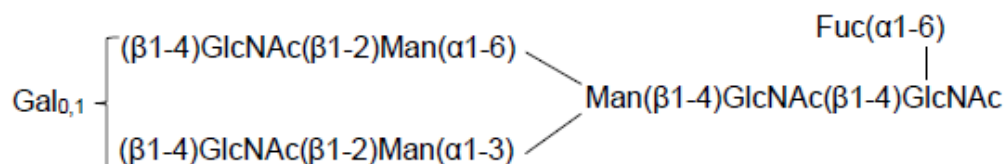
鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C215－H 鎖 C222、H 鎖 C228－H 鎖 C228、H 鎖 C231－H 鎖 C231

部分的ピログルタミン酸：L 鎖 Q1、H 鎖 Q1

糖鎖結合：H 鎖 N299

部分的プロセシング：H 鎖 K449

主な糖鎖の推定構造



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

分子式：C₆₄₈₀H₉₉₈₈N₁₇₃₆O₂₀₁₂S₄₆（タンパク質部分、4本鎖）

（H 鎖）C₂₂₀₁H₃₃₉₂N₅₈₂O₆₇₄S₁₇

（L 鎖）C₁₀₃₉H₁₆₀₆N₂₈₆O₃₃₂S₆

分子量：約 149,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の膿疱性乾癬における急性症状に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性等について、製造販売後の調査等において、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

膿疱性乾癬における急性症状の改善

[用法及び用量]

通常、成人にはスペソリマブ（遺伝子組換え）として、1回 900 mg を点滴静注する。なお、急性症状が持続する場合には、初回投与の1週間後に 900 mg を追加投与することができる。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和4年7月4日

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

申請品目

〔販 売 名〕 スペビゴ点滴静注用 450 mg
〔一 般 名〕 スペソリマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
〔申請年月日〕 令和3年9月30日
〔剤形・含量〕 1 バイアル中にスペソリマブ（遺伝子組換え）450 mg を含有する注射剤

〔申請時の効能・効果〕 急性期膿疱性乾癬（汎発型）の治療

〔申請時の用法・用量〕 通常、成人にはスペソリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900 mg を点滴静注する。なお、急性期症状が持続する場合には、初回投与の1週間後に 900 mg を追加投与することができる。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	14
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	19
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	36
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	36
10. その他	36

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「スぺビゴ点滴静注用 450 mg」の有効成分であるスぺソリマブ（遺伝子組換え）は、ベーリンガーインゲルハイム社により創製された IL-36 受容体（IL-36R）に結合するヒト化 IgG1k モノクローナル抗体であり、IL-36R を介したシグナル伝達の阻害作用を有する。

膿疱性乾癬（GPP）は乾癬の一病型とされており、広範囲にわたる無菌性膿疱を特徴とする好中球性の炎症性皮膚疾患で、尋常性乾癬が先行する症例と先行しない症例の両者が知られている。GPP の急性症状は、外来刺激（感染、ステロイドの使用や中断、ストレス、妊娠等）によって誘発され、急速に広がる痛みを伴う突発性の皮膚症状（無菌性膿疱を含む）であり、高熱、極度の倦怠感などの全身症状を伴い、呼吸不全や循環不全を合併する場合もある。海外のデータベースを用いた研究では、GPP の急性症状により入院した患者において、入院後 4 週間の死亡率は 2.5%と報告されている（J Am Acad Dermatol 2021; 85: AB20）。

GPP の急性症状に対する治療として、本邦におけるガイドラインでは、呼吸不全、循環不全に対する一次治療としての副腎皮質ステロイドの全身投与とともに、エトレチナート、シクロスポリン、MTX、生物製剤（抗 TNF α 抗体製剤）及び顆粒球単球吸着除去療法による全身療法が推奨されている（GPP 診療ガイドライン 2014）。現在、本邦では GPP に係る効能・効果を有する生物製剤として、抗 TNF α 抗体製剤（アダリムマブ、インフリキシマブ、セルトリズマブ ペゴル）、抗 IL-17A 抗体製剤（イキシズマブ、セクキヌマブ）、抗 IL-17A/IL-17F 抗体製剤（ビメキズマブ）、抗 IL-17 受容体 A 抗体製剤（ブロダルマブ）及び抗 IL-23 p19 抗体製剤（グセルクマブ、リサンキズマブ）が承認されている。

GPP の分子的な病態は、家族内発症例における解析を契機として明らかにされ、IL-36 シグナル伝達の亢進が GPP を引き起こすこととされている。IL-36 シグナル伝達は、通常、IL-36R に結合する IL-36 と IL-36 受容体拮抗因子（IL36RN）の拮抗したバランスにより適切に調節されているが、IL-36 の過剰産生や IL36RN の機能喪失変異によりシグナル伝達の亢進が生じることで、炎症が持続すると考えられている（Expert Rev Clin Immunol 2021; 17: 1015-27）。また、尋常性乾癬が先行しない GPP 患者の大半では、IL36RN 遺伝子に変異が認められることが報告されている（J Invest Dermatol 2013; 133: 2514-21）。本薬は IL-36R に結合し、IL-36R を介したシグナル伝達を阻害することで、GPP の急性症状に対する治療効果が期待できるとして開発が進められた。

本剤の GPP に係る臨床開発は、2017 年 1 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。海外においては、GPP の急性症状に対する治療薬として、2022 年 6 月現在、米国及び欧州において審査中である。

なお、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号）に基づき、本剤の販売名が、申請時の「スぺビゴ点滴静注用 450 mg」から「スぺビゴ点滴静注 450 mg」に変更される予定である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

■■■■■■■■■■ で免疫した ■■■■■■■■■■ と ■■■■■■■■■■ を融合することにより作製されたハイブリドーマから、■■■■■■■■■■ を指標にクローンが選択された。当該クローンから得られた軽鎖及び重鎖の可変領域の配列をヒト化し、各配列とヒト IgG1 ■■■■ 抗体の定常領域配列を発現ベクターに挿入することにより、本薬の重鎖及び軽鎖の遺伝子発現構成体がそれぞれ構築された。なお、

を目的に Fc 領域の 番目及び 番目の が に置換されている。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び PPCB に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。遺伝子発現構成体について、において、MCB、WCB 及び PPCB の が確認され、 と同定された。 は、 こと、 は こと、 並びに ことから、通常の製造条件において は本薬の品質に影響を与えないことが確認されている。

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

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB 融解・種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、 クロマトグラフィー、 ろ過、 クロマトグラフィー、 クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過・透析ろ過、処方調製・充填・試験及び凍結・保管工程からなる。

重要工程は、 、 、 、 及び 工程とされている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び PPCB について純度試験が実施されている (2.1.1 項参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、透過型電子顕微鏡観察、マイコプラズマ否定試験、無菌試験及び *in vitro* ウイルス試験が実施され、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の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対する透過型電子顕微鏡観察以外の試験は、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、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小ウイルス
クロマトグラフィー				
クロマトグラフィー				
ウイルス除去過程				
総ウイルススクリアランス指数	≥17.80	≥16.04	≥15.46	≥14.02

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、B、C 及び申請製法とする）。なお、試験には、試験にはの原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- ・ 製法 A から製法 B : の変更
- ・ 製法 B から製法 C : 、及び処方の変更、及び工程の最適化
- ・ 製法 C から申請製法 : の変更及び工程の最適化

上記の製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等／同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、分子量、二次構造、三次構造、熱安定性、ジスルフィド結合、翻訳後修飾 ()
物理的・化学的性質	サイズバリエーション (高分子量体、低分子量体)、電荷バリエーション ()
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	IL-36R 結合活性
	、結合活性
	IL-36R 結合阻害活性

生物学的性質について検討が行われ、主なものは以下のとおりであった。

- ・ IL-36R に対する結合活性が SPR 法によって確認された。
- ・ 、及び に対する結合活性が によって確認された。
- ・ を用いて、本薬の IL-36R 結合阻害活性が確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 項における特性解析結果等に基づき、及び が目的物質関連

物質とされた。また、高分子量体及び低分子量体が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ法）、浸透圧、pH、純度試験（SEC、CGE〔非還元、還元〕、HCP）、不均一性（[REDACTED]）、エンドトキシン、微生物限度、IL-36R 結合阻害活性及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	6	-40±[REDACTED]℃	36 カ月 ^{b)}	ステンレス製タンク
加速試験	6	2~8℃	12 カ月	
苛酷試験	3	25±[REDACTED]℃/60±[REDACTED]%RH	6 カ月	

a) [REDACTED]で製造された原薬

b) ロットは [REDACTED] カ月まで実施、[REDACTED] ロット [REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[REDACTED]における[REDACTED]の減少傾向及び[REDACTED]の増加傾向、[REDACTED]における[REDACTED]の減少傾向及び[REDACTED]の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなるとともに、[REDACTED]における[REDACTED]及び[REDACTED]の減少、並びに[REDACTED]における[REDACTED]の減少及び[REDACTED]の増加が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、ステンレス製タンクを用いて、-40±[REDACTED]℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（10 mL）に、内容液量 7.5 mL あたり本薬 450 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、精製白糖、L-アルギニン塩酸塩、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍・プール・分割・ろ過、希釈・ろ過、最終処方液のプール・分割・ろ過、無菌ろ過、充填・打栓、キャップ巻締め、外観検査、試験・保管及びラベル表示・二次包装・保管・試験工程からなる。

重要工程は、[] 及び [] 工程とされている。

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。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 1、2 及び申請製法とする）。[] 試験では [] の製剤が使用され、[] 試験では [] の製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 2：[] 及び処方の変更、[]、[] 工程の最適化
- 製法 2 から申請製法：[] の変更、[]、[]、並びに [] 工程の最適化

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ法）、浸透圧、pH、純度試験（SEC、CGE〔非還元、還元〕）、不均一性（陽イオン交換クロマトグラフィー）、[]、[]、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、IL-36R 結合阻害活性及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	6	2～8℃	36 カ月 ^{b)}	ガラスバイアル 及び ブチルゴム栓
加速試験	6	25±℃/60±%RH	12 カ月	
苛酷試験（温度）	6	40±℃/75±%RH	6 カ月	
苛酷試験（光）	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上、20±℃		

a) [] で製造された原薬を用いて、[] で製造された製剤

b) [] ロットは [] カ月まで実施、[] ロットは [] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、[] における [] の減少傾向及び [] の増加傾向、[] における [] 及び [] の減少傾向、[] における [] の減少傾向及び [] の増加傾向、陽イオン交換クロマトグラフィーにおける [] の減少傾向及び [] の増加傾向、並びに []、[] の減少傾向が認められた。また、不溶性異物検査で [] 粒子が検出されるロットが認められた（2.R.1 項参照）。

加速試験では、長期保存試験で認められた変化が大きくなった。

苛酷試験（温度）では、加速試験で認められた変化に加えて、陽イオン交換クロマトグラフィーにおける[]の減少傾向、[]の低下、並びに[]の増加が認められた。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びブチルゴム栓を用い、紙箱遮光下、2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

以下の検討等により、物質特性及び工程パラメータの管理、工程内管理試験並びに規格及び試験方法の組合せによる品質の管理戦略が構築された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 項参照）。

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関する品質について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

製剤の CQA : IL-36R 結合阻害活性、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、エンドトキシン、バイオバーデン、無菌、性状（澄明性及び濁度）、性状（色調）、不溶性異物、不溶性微粒子、浸透圧、pH、タンパク質含量、XXXXXXXXXXXXXX、採取容量

リスクアセスメント及び工程特性解析に基づき、CQA 及び工程性能に影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの特定、並びにそれら物質特性及び工程パラメータの操作範囲が検討された。

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

機構は、製剤の安定性試験において[]の製品由来粒子が確認され、製剤の規格として不溶性異物について [] []の[]の製品由来粒子を許容することが設定されている点を踏まえ、①認められた粒子が製品由来であると判断した根拠、②規格試験において目視検査により[]粒子が製品由来であると識別可能か否か、③設定された不溶性異物の規格が本剤の安全性の観点から適切と考えた理由について説明を求め、申請者はそれぞれ以下のとおり回答した。

- ② 不溶性異物検査を行う試験担当者は製品由来粒子と外来性異物を識別する訓練及び適格性評価を受けており、これまでに実施された目視検査の結果は [REDACTED] を用いた特性解析の結果と一致していることから、目視検査により製品由来粒子を識別可能と考える。また、目視検査により識別した粒子について、[REDACTED] の機器を用いた特性解析により定期的に検証を行う。
- ③ 安定性試験において認められた [REDACTED] 粒子に経時的な増加傾向は認められないこと及び本剤投与時には 0.2 µm インラインフィルターが使用されることから、製品由来粒子を許容する不溶性異物の規格ではあるが、製剤の安全性に特段の懸念はないと考える。

機構は、本剤において認められる [REDACTED] 粒子について、目視検査により製品由来粒子と外来性異物との判別が適切に行われること、目視検査で認められた粒子について機器を用いた特性解析により定期的に検証が行われ、目視検査の適切性が確認されることを踏まえると、製剤中の [REDACTED] 粒子を管理することは可能と判断した。製剤中の不溶性異物は、本剤に対する免疫原性の発現等のリスク因子であると考えられるが、上記の管理に加え、本剤の投与には 0.2 µm インラインフィルターが使用されることも考慮すると、申請者の提案する不溶性異物の規格は受入れ可能と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、IL-36R に対する結合親和性、IL-36 刺激によるシグナル伝達に対する作用を検討した *in vitro* 試験成績、皮膚炎症モデルにおける作用を検討した *in vivo* 試験成績等が提出された。副次的薬理試験として、[REDACTED] に対する結合を検討した試験成績が提出された。また、安全性薬理試験は実施されていないが、マウスを用いた反復投与毒性試験において、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（5.2 項参照）。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す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 IL-36R に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1-01 及び-02）

SPR 法により、各種動物の IL-36R に対する本薬の結合が検討され、ヒト IL-36R に対する K_D は 223 pmol/L であった。ヒト以外の IL-36R について、本薬（0.5 µmol/L）のマウス、ラット、ハムスター、ミニブタ、マーモセット及びアカゲザル IL-36R への結合は認められず、カニクイザル IL-36R を用いた試験では、わずかなシグナルのみが検出された。また、IL-36R と同じ IL-1R ファミリーに属するヒト IL-1R1（0.125～1 µmol/L）に対する本薬の結合は認められなかった。

3.1.2 IL-36 刺激によるシグナル伝達に対する作用（CTD 4.2.1.1-05～-07）

IL-36 刺激によるシグナル伝達に対する本薬の作用が ELISA 又は ECL により検討され、結果は表 5 のとおりであった。

表5 IL-36 刺激によるシグナル伝達に対する本薬の阻害作用

刺激	シグナル	IC ₅₀ (nmol/L)			
		ヒト 角化細胞	ヒト 皮膚線維芽細胞	ヒト 腸筋線維芽細胞	カニクイザル 皮膚線維芽細胞
ヒト IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ ^{a)}	NF- κ B リン酸化	0.8~2.2	5.6~16.0	3.1~3.7	—
ヒト又はカニクイザル IL-36 β ^{b)}		—	—	—	>3,000
ヒト IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ ^{a)}	IL-8 産生	0.8~3.5	0.6~1.3	2.0~5.2	—

a) 1 nmol/L、b) 9.22 nmol/L (ヒト) 又は 16.9 nmol/L (カニクイザル)、—: 未実施

また、健康被験者の血液から調製した PBMC を、ヒト IL-12 (10 ng/mL) 存在下でヒト IL-36 (100 ng/mL) で刺激したときの IFN- γ 産生量の増加を本薬 (3~300 nmol/L) は阻害した。

なお、ヒト皮膚線維芽細胞において、ヒト IL-1 β (0.63 nmol/L) 刺激による IL-8 産生に対して本薬 (0.004~67 nmol/L) の影響は認められなかった。

3.1.3 マウスの IL-36 誘発性耳介腫張モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1-09 及び-10)

本薬のマウス IL-36R への結合は認められなかったことから (3.1.1 項参照)、マウス IL-36R に対する本薬のマウス相同抗体 (マウス IL-36R に対する K_D: 240 pmol/L) が作製され、C57BL/6 マウスの IL-36 誘発性耳介腫張モデルにおける作用が検討された。マウス相同抗体又はコントロール抗体 (ラット IgG1 抗体) 250 μ g を腹腔内投与した後、マウス IL-36 (IL-36 α 、IL-36 β 及び IL-36 γ 各 0.01 μ g の混合物) を 1 日 1 回 2 日間耳介に皮内投与したところ、コントロール抗体投与群と比較してマウス相同抗体投与群では耳介腫張が 77%抑制され、耳介組織中の IL-33 産生も 70%抑制された。

3.1.4 マウスのイミキモド誘発性耳介腫張モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1-11)

C57BL/6 マウスのイミキモド誘発性耳介腫張モデルにおけるマウス相同抗体の作用が検討された。イミキモド 5%クリーム (20 μ L) を 1 日 1 回 7 日間、耳表面に塗布し、マウス相同抗体又はコントロール抗体 (マウス IgG2a 抗体) 500 μ g を塗布開始前日から 3 日おきに 3 回腹腔内投与したところ、コントロール抗体投与群と比較してマウス相同抗体投与群では耳介腫張が 53%抑制された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 に対する結合 (CTD 4.2.1.1-04)

本薬の ADCC 活性及び CDC 活性は検討されていないものの、により本薬の に対する結合が検討され、 を目的に に変異 (及び) を導入した本薬は、野生型 IgG1 抗体 (アダリムマブ及び BI674311 [抗 IL-36R 抗体]) と比較して 、 、 、 及び に対する結合能の低下 (0~44%) が認められた。

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.3.2-03、-04、-09 及び-10)

マウスを用いた反復投与毒性試験 (5.2 項参照) において、本薬 10 及び 50 mg/kg (静脈内投与) を週 2 回 2 週間、又はマウス相同抗体 10 及び 50 mg/kg (静脈内投与) を週 2 回 4、13 若しくは 26 週間投与したとき、一般状態観察及び病理学的評価等において、中枢神経系及び呼吸系に対する本薬又はマウス相同抗体の投与に関連した変化は認められなかった。また、マウス相同抗体を用いた毒性試験において、心血管系に対する病理学及び組織学的な影響は認められず、ヒト正常組織の凍結切片を用いた組織交差反応性試験 (5.7.1 項参照) でも、心血管組織 (心臓、血管等) に本薬特異的な結合は検出されなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本薬による IL-36R を介したシグナル伝達に対する阻害作用は示されており、当該シグナル伝達経路が病態形成に関与すると考えられる膿疱性乾癬に対する本薬の効果は期待し得ると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布及び排泄に関する資料として、マウス及びカニクイザルを用いた腹腔内、静脈内又は皮下投与試験成績、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成績が提出された。薬物動態の検討には本薬又はマウス相同抗体が用いられ、マウス血清中本薬濃度（定量下限：10 ng/mL）は ECL、サル血清中本薬濃度（定量下限：100 ng/mL）、マウス血清中マウス相同抗体濃度（定量下限：20 ng/mL 又は 250 ng/mL）及びサル血清中 ADA は ELISA、マウス血清中 ADA（検出感度：10 ng/mL [4.1.2 項に記載の試験]）は薬物架橋 ECL を用いて検出された。本薬はモノクローナル抗体で分子量は約 149 kDa であることから、静脈内投与後は主に血液や間質液に分布すると推定されること、また、本薬はペプチド及びアミノ酸へと分解され再利用又は排泄されることが考えられることから、出生児への移行を除き、分布、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。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±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2-01）

マウスにマウス相同抗体を単回腹腔内投与したとき及びカニクイザルに本薬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及び ADA の発現状況は、表 6 のとおりであった。マウス腹腔内投与時のクリアランスは用量依存的であったことから、標的介在性の薬物消失の寄与が示唆された。また、カニクイザル皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 62.6%であった。

表 6 本薬又はマウス相同抗体単回投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路 [投与物質]	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	T _{max} (h)	CL 又は CL/F ^{a)} (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)	t _{1/2} (h)	ADA 発現例
マウス	腹腔内 [相同抗体]	0.3	雌 3	6.52±0.07	186±3	4±4	1.62±0.02	—	—	0/3 例
		1.5	雌 2	29.4, 30.1	2,691, 4,016	4, 4	0.37, 0.56	—	—	0/2 例
		10	雌 2	243, 252	69,432, 84,109	1, 24	0.12, 0.14	—	—	0/2 例
カニクイ ザル	静脈内 [本薬]	0.3	雄 3	6.19±1.10	1,369±31	3.3±4.0	0.219±0.005	83.0±6.3	284±19	0/3 例
		1.5	雄 3	41.5±4.3	8,040±1,797	3.0±1.7	0.193±0.046	65.2±3.2	288±41	0/3 例
		10	雄 3	243±23	60,643±10,736	2±2	0.168±0.027	75.5±13.1	349±94	2/3 例
	皮下 [本薬]	1.5	雄 3	14.4±2.4	5,034±779	80±37	—	—	213±72	2/3 例

平均値±標準偏差、2 例の場合は個別値、—：未算出

a) 腹腔内投与の場合は CL/F、静脈内投与の場合は CL

4.1.2 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.3.2-03 及び-10）

マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験（5.2 項参照）において、マウス相同抗体を週 2 回反復静脈内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。マウス相同抗体の曝露量は検討された用量範囲において明らかな性差はなく、用量に比例して増加し、反復投与により蓄積傾向が認められた。そのため、10 mg/kg 以上を反復投与した場合、標的介在性の薬物消失は飽和していることが示唆された。10 mg/kg 群 7/52 例、50 mg/kg 群 4/62 例で ADA の発現が認められ、Day 29 における血清中マウス相同抗体濃度は ADA 陰性例と比較して ADA 陽性例で低い傾向が認められた。

表7 マウス相同抗体週2回反復静脈内投与時のマウスの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定時点	例数	C _{max} (µg/mL)		AUC ₀₋₉₆ (µg·h/mL)		T _{max} (h)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
10	Day 1	雌雄各 4/時点	275	193	12,100	10,600	0.25	0.25
	Day 29	雌雄各 4/時点	548	568	33,200	28,900	0.25	0.25
50	Day 1	雌雄各 4/時点	1,080	1,110	54,100	52,700	0.25	0.25
	Day 29	雌雄各 4/時点	2,500	2,340	167,000	129,000	0.25	0.25

また、マウスを用いた2週間反復投与毒性試験(5.2項参照)において、本薬を週2回反復静脈内投与したときのDay 15における血清中本薬濃度は表8のとおりであり、明らかな性差はなく、用量に比例した増加が認められた。なお、免疫原性の評価は実施されていない。

表8 本薬週2回反復静脈内投与時のDay 15におけるマウス血清中本薬濃度 (µg/mL)

投与量 (mg/kg)	雄	雌
10	277 (10)	204 (10)
50	1,258 (10)	1,080 (10)

平均値 (例数)

4.2 分布及び排泄

4.2.1 出生児への移行 (CTD 4.2.3.5.3-01)

マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験(5.5項参照)において、妊娠マウスに妊娠6日目から授乳18日目までの期間、マウス相同抗体を週2回反復静脈内投与したときの血清中マウス相同抗体濃度は表9のとおりであり、母動物に加え出生児でもマウス相同抗体が検出された。

表9 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験における母動物及び出生児の血清中マウス相同抗体濃度 (µg/mL)

投与量 (mg/kg)	母動物		出生児	
	授乳22日目 ^{a)}	授乳23日目 ^{a)}	出生4日目	出生22日目
10	31.1±19.3 (12)	57.3±78.2 (7)	44.9±13.2 (31)	22.3±11.0 (9)
50	174±66 (11)	215±71 (6)	176±36 (24)	125±30 (10)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 各動物において、いずれかの時点で測定された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。本薬の胎盤通過性及び乳汁中排泄については直接的に検討されていないものの、一般にヒトIgGは胎盤通過及び乳汁移行することが知られており、マウス相同抗体を投与された妊娠マウスの出生児においてマウス相同抗体が検出されていることを考慮すると、本薬の胎盤通過性及び乳汁移行を添付文書において注意喚起する必要があると考える。また、マウスにマウス相同抗体を投与した場合、ADAの発現及びADA陽性例で血清中マウス相同抗体濃度の低下が認められており、本薬のヒト投与時のADA発現の有無、並びに薬物動態、有効性及び安全性への影響については、臨床試験成績を踏まえて判断したいと考える(6.R.2項参照)。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬を用いた反復投与毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験(組織交差反応性試験、溶血性試験及びサイトカイン遊離試験)が実施された。また、マウス相同抗体を用いて、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬を用いた単回投与毒性試験は実施されていない。本薬のマウスを用いた静脈内経路による2週間反復投与毒性試験（5.2 項参照）の初回投与時において、急性症状及び死亡は認められず、概略の致死量は50 mg/kg 超とされた。

5.2 反復投与毒性試験

本薬を用いたマウス2週間反復投与毒性試験が実施され（表10）、全身毒性所見は認められず、無毒性量は50 mg/kg と判断された。

マウス相同抗体を用いたマウス4、13及び26週間反復投与毒性試験が実施され、全身毒性所見は認められなかった。

表10 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (ICR)	静脈内	2週間（2回/週） ＋休薬2週間	本薬： 0 ^{a)} 、10、50	なし	50	4.2.3.2-10
		4週間（2回/週） ＋休薬4週間	マウス相同抗体： 0 ^{b)} 、10、50	なし	50	4.2.3.2-03
		13週間（2回/週） ＋休薬4週間	マウス相同抗体： 0 ^{b)} 、10、50	なし	50	4.2.3.2-04
		26週間（2回/週） ＋休薬4週間	マウス相同抗体： 0 ^{b)} 、10、50	なし	50	4.2.3.2-09

a) 0.9%塩化ナトリウム溶液、b) 20 mmol/L クエン酸ナトリウム、230 mmol/L トレハロース、0.05%ポリソルベート 80 (pH6.0)

5.3 遺伝毒性試験

本薬は天然型のアミノ酸のみで構成されるモノクローナル抗体であり、核膜又はミトコンドリア膜を通過せず、DNA や核内の他の染色体物質とも直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性の懸念は低いと判断され、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はげっ歯類の IL-36R と交差しないことから（3.1.1 項参照）、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていない。申請者は、以下の点から、本薬の IL-36 シグナル伝達阻害活性が発がん性に関与する可能性は低い旨を説明している。

- マウス相同抗体を用いた26週間反復投与毒性試験において、がん原性を示唆する増殖性病変は認められていない（5.2 項参照）。
- IL-36 シグナルの活性化により、腫瘍に対する免疫応答が亢進されることが示唆されている一方（Cancer Cell 2015; 28: 296-306、Oncoimmunology 2017 ; 6: e1322238）、現時点までに IL-36 シグナル伝達阻害による腫瘍形成促進の報告はない。
- IL-36R ノックアウトマウスの180日齢までの表現型解析において、増殖性又は腫瘍発生を示唆する所見は認められていない（CTD 4.2.3.7.7-04）。

5.5 生殖発生毒性試験

マウス相同抗体を用いたマウスの受胎能及び着床までの初期胚発生試験、胚・胎児発生試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験が実施された（表11）。胚・胎児発生試験において、マウス相

同抗体の投与により胚吸収率の増加が認められたが、試験施設の背景値の範囲内であること並びに受胎能及び着床までの初期胚発生試験において胚発生に影響が認められていないことから毒性と判断されなかった。

表 11 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{b)} (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床 までの初期胚 発生試験	雌雄 マウス (ICR)	静脈内	雄：交配 4 週間 ～剖検前日 雌：交配 2 週間 ～妊娠 7 日 (2 回/週)	0 ^{c)} 、10、50	親動物 なし 受胎能・初期胚発生 なし	親動物：50 受胎能：50 初期胚発生：50	4.2.3.5.1-01
	雌 マウス ^{a)} (ICR)		雌：交配後 6、9 及び 12 日目	50	親動物 なし 胚・胎児発生 なし	—	
胚・胎児 発生試験	雌 マウス (ICR)	静脈内	交配後 6、9、12 及び 15 日目 帝王切開： 交配後 18 日目	0 ^{c)} 、10、50	母動物 なし 胚・胎児発生 50：胚吸収率高値	母動物：50 胚・胎児発生：10	4.2.3.5.2-01
出生前及び出生 後の発生並びに 母体の機能試験	雌 マウス (ICR)	静脈内	母動物： 妊娠 6 日目 ～授乳 18 日目 (2 回/週)	0 ^{c)} 、10、50	母動物 なし 出生児 なし	母動物：50 出生児：50	4.2.3.5.3-01

a) 胚・胎児発生試験で認められた胚吸収率高値の発生原因の検討を目的に実施された。

b) マウス相同抗体

c) 20 mmol/L クエン酸ナトリウム、230 mmol/L トレハロース、0.05%ポリソルベート 80 (pH6.0)

5.6 局所刺激性試験

本薬の皮下投与製剤¹⁾について、ウサギを用いた局所刺激性試験が実施され、局所刺激性は認められなかった（表 12）。また、本薬の静脈内経路における局所刺激性について、反復投与毒性試験（5.2 項参照）において評価され、本薬投与による局所刺激性に関連した病理組織学的な所見は認められず、安全性上の懸念は低いと判断された。

表 12 局所刺激性試験の概要

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌ウサギ (NZW)	本薬皮下投与製剤 0 ^{a)} 又は 150 mg を単回皮下投与し、 局所刺激性を評価	なし 局所刺激性は認められない	4.2.3.6-01

a) 0.9%塩化ナトリウム溶液

5.7 その他の試験

5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト正常組織の凍結切片を用いた組織交差反応性試験が実施され、主に上皮組織の細胞膜及び細胞質で陽性像が認められた（表 13）。本薬を用いた組織交差反応性試験で陽性像が認められた組織・細胞に対する安全性について、マウス相同抗体を用いた反復投与毒性試験（5.2 項参照）成績から、安全性上の懸念は低いと判断された。

¹⁾ 本薬 150 mg/mL、45 mmol/L 酢酸ナトリウム、150 mmol/L スクロース、25 mmol/L アルギニン、0.04%ポリソルベート 20 (pH 5.5)

表 13 組織交差反応性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト 正常組織	凍結切片に本薬 (2、10 µg/mL) を処理し、直接 免疫ペルオキシ ダーゼ法により 組織への結合を 検出	細胞膜に陽性像が認められた組織： 膀胱（移行上皮）、乳腺、眼球（扁平上皮、角膜、結膜）、食道（扁平上皮、粘膜下食道腺）、肺（細気管支）、下垂体、前立腺、唾液腺（導管、腺房、筋上皮）、皮膚（表皮、毛嚢、皮脂腺、汗腺）、胸腺（ハッサル小体、リンパ上皮）、扁桃腺（扁桃上皮、表面、陰窩）、尿管（移行上皮）、子宮頸管（扁平上皮、内子宮口及び子宮頸管腺） 細胞質に陽性像が認められた組織： 膀胱（移行上皮）、乳腺、眼球（扁平上皮、角膜、結膜）、食道（扁平上皮、粘膜下食道腺）、肺（細気管支）、下垂体、前立腺、唾液腺（導管、腺房、筋上皮）、皮膚（表皮、毛嚢、皮脂腺、汗腺）、胸腺（ハッサル小体、リンパ上皮）、甲状腺濾胞細胞・傍濾胞細胞の細胞質及び細胞質内顆粒、扁桃腺（扁桃上皮、表面、陰窩）、尿管（移行上皮）、子宮頸管（扁平上皮、内子宮口及び子宮頸管腺）、扁桃腺リンパ球	4.2.3.7.7-01

5.7.2 溶血性試験

ヒト全血を用いた *in vitro* 溶血性試験が実施され（表 14）、本薬が溶血性を示す可能性は低いと判断された。

表 14 溶血性試験の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
<i>in vitro</i> 溶血性	ヒト全血	ヒト全血に本薬を 0 ^{a)} 又は 4 mg/mL となるよう添加し、37℃で 20 分反応後、遠心分離して得た上清中の遊離ヘモグロビン濃度を測定	溶血性なし。	4.2.3.7.7-02

a) 0.9%塩化ナトリウム溶液

5.7.3 サイトカイン遊離試験

ヒト全血を用いた *in vitro* サイトカイン遊離試験が実施され（表 15）、本薬による IL-2、IL-6、IL-8、TNFα 及び IFN-γ の遊離を促す作用は認められなかった。

表 15 サイトカイン遊離試験の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
サイトカイン 遊離試験	ヒト全血	可溶化及びプレート固相化抗体法を用いて、ヒト全血に本薬を 0.2、2.0、20 及び 200 µg/mL で添加し、24 時間反応後、IL-2、IL-6、IL-8、TNFα 及び IFN-γ 濃度を測定	IL-2、IL-6、IL-8、TNFα 及び IFN-γ の遊離は認められない。	4.2.3.7.7-03

5.R 機構における審査の概略

機構は、実施された毒性試験の成績を踏まえると、非臨床安全性評価の面からは本薬のヒトに対する安全性上の特段の懸念は認められていないと考える。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は ELISA（定量下限：10 ng/mL 又は 20 ng/mL）、ADA は ECL（検出感度：健康被験者対象試験 [0.8 ng/mL]、GPP 患者対象試験 [2.5 ng/mL]）、中和抗体はルシフェラーゼアッセイ（検出感度：健康被験者対象試験 [262 ng/mL]、GPP 患者対象試験 [294 ng/mL]）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、健康成人及び GPP 患者を対象とした臨床試験成績、母集団薬物動態解析等が提出された。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。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-01 : 1368-0001 試験 [2015 年 9 月～2016 年 5 月])

外国人健康成人に本薬 0.001～10 mg/kg を 30 分かけて単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。本薬の曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC) は、低用量では用量比を上回る増加が認められた一方、0.3～10 mg/kg の用量範囲では用量に比例した増加が認められ、0.3 mg/kg までの用量範囲においては標的介在性の薬物消失の寄与が示唆された。本薬群 8 例 (0.003 mg/kg 群 1 例、0.01 mg/kg 群 2 例、0.03 mg/kg 群 3 例、1 mg/kg 群 2 例)、プラセボ群 1 例で ADA の発現が認められ、このうち本薬群 5 例 (0.01 mg/kg 群 2 例、0.03 mg/kg 群 2 例、1.0 mg/kg 群 1 例)、プラセボ群 1 例では治験薬投与後に ADA の発現が認められた。

表 16 健康成人における単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL (L/day)	V_{ss} (L)
0.01	4	0.02±0.01	0.03±0.02	1.14±1.03	54.8±65.8	42.1±15.8
0.03	6	0.42±0.09	2.40±0.55	5.03±0.87	0.979±0.118	6.92±1.18
0.05	3	1.01±0.16	13.0±0.9	19.5±4.5	0.332±0.056	8.55±0.85
0.1	5	1.97±0.24	28.0±4.8	15.9±4.0	0.284±0.030	6.38±1.32
0.3	4	6.63±0.22	127±8	20.5±2.3	0.188±0.017	6.03±0.27
1	6	20.4±2.7	578±147	37.2±18.4	0.156±0.056	7.26±1.48
3	6	60.7±4.4	1,260±88	26.0±3.5	0.193±0.016	7.38±0.97
6	6	154±20	3,410±517	34.4±6.4	0.159±0.027	7.29±1.30
10	4	235±7	5,150±949	30.1±7.9	0.156±0.013	6.36±1.33

平均値±標準偏差

0.001 及び 0.003 mg/kg 投与群では、全ての測定点で定量下限未満であった。

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-02 : 1368-0002 試験 [2016 年 8 月～2017 年 8 月])

外国人健康成人に本薬 3～20 mg/kg を週 1 回 4 週間反復静脈内投与、又は本薬 20 mg/kg 単回静脈内投与²⁾したときの薬物動態パラメータは表 17 及び表 18 のとおりであった。反復投与により蓄積傾向が認められたが、4 回目の投与までに血漿中本薬濃度は定常状態に達しなかった。初回投与及び 4 回目投与後の本薬の曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC) は検討した用量範囲で用量に比例した増加が認められた。また、20 mg/kg 単回静脈内投与時の曝露量は、0.3 mg/kg 以上の用量で線形性を示すことを示唆する 1368-0001 試験 (6.2.1.1 項参照) と矛盾しない成績であった。3 mg/kg 群 1 例、6 mg/kg 群 1 例、20 mg/kg (反復) 群 1 例、20 mg/kg (単回) 群 1 例に ADA の発現が認められ、このうち、20 mg/kg (反復) 群 1 例及び 20 mg/kg (単回) 群 1 例では本薬投与後に ADA の発現が認められた。

表 17 健康成人における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定日	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)
3	1 週目	6	79.2±15.8	299±26	—
	4 週目	6	142±6	761±32	33.8±4.9
6	1 週目	6	130±11	555±54	—
	4 週目	6	254±23	1,390±64	27.3±7.3
10	1 週目	6	234±56	934±151	—
	4 週目	6	476±100	2,530±413	32.6±3.5
20	1 週目	6	429±83	1,780±235	—
	4 週目	4	833±131	4,680±600	32.1±3.9

平均値±標準偏差、—：算出なし

²⁾ 3 mg/kg 及び 6 mg/kg 群では 30 分、10 mg/kg 群及び 20 mg/kg (単回) 群では 60 分、20 mg/kg (反復) 群では 90 分かけて投与された。

表 18 健康成人における単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)	V _{ss} (L)
20	6	509±169	10,600±1,910	35.5±5.2	0.165±0.028	7.94±1.30

平均値±標準偏差

6.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-03 : 1368-0009 試験 [2017 年 5 月～2018 年 1 月])

日本人健康成人に本薬 300～1,200 mg を 90 分かけて単回静脈内投与、又は本薬 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 19 のとおりであった。本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は検討した用量範囲で用量に比例した増加が認められた。300 mg (静脈内) 群 2 例、600 mg 群 1 例、1,200 mg 群 1 例)、300 mg (皮下) 群 1 例で本薬投与後に ADA の発現が認められた。

表 19 日本人健康成人における単回投与時の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL 又は CL/F ^{a)} (L/day)	V _{ss} 又は V _d /F ^{a)} (L)
静脈内	300	6	100±11	1,920±374	0.13 [0.06, 0.17]	27.8±2.9	0.161±0.032	6.27±1.12
	600	6	196±34	3,980±742 ^{b)}	0.10 [0.06, 0.17]	34.3±3.2 ^{b)}	0.155±0.028 ^{b)}	7.00±0.78 ^{b)}
	1,200	6	402±50	7,150±1,240 ^{b)}	0.08 [0.06, 0.17]	30.2±7.1 ^{b)}	0.172±0.032 ^{b)}	6.63±0.79 ^{b)}
皮下	300	6	32.9±7.0	1,420±326	5.50 [3.00, 14.2]	26.6±4.2	0.222±0.056	8.29±1.42

平均値±標準偏差、t_{max} : 中央値 [範囲]

a) 皮下投与では CL/F、V_d/F、b) 5 例

6.2.2 GPP 患者における検討

6.2.2.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-01 : 1368-0013 試験 [2019 年 2 月～2021 年 1 月])

日本人及び外国人 GPP 患者に本薬 900 mg を 90 分かけて単回、又は 2 回静脈内投与 (用法・用量の詳細は 7.2.1 項参照) したときの薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。本薬が投与され ADA の評価が可能であった 50 例中 23 例で本薬投与後に ADA の発現が認められ、うち 20 例は中和抗体も陽性であった。ADA 又は中和抗体陽性例では、ADA 陰性例と比較して CL が大きく、本薬の AUC は小さく、t_{1/2} は短い傾向が認められた。

表 20 GPP 患者 (Day 8 以降に本薬が投与された被験者等を除く) における本薬単回又は 2 回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

投与回数	ADA 発現状況	例数	AUC _{last} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)	V _{ss} (L)
1 回 ^{a)}	ADA 陰性 (日本人患者)	18 (1)	4,130±1,010 (4,650)	24.1±4.4 (27.5)	0.213±0.070 (0.182)	7.30±1.85 (7.68)
	ADA 陽性 (日本人患者)	14 (1)	3,130±1,540 (4,420)	15.3±11.5 (13.1)	0.341±0.177 (0.202)	7.38±2.84 (6.43)
	うち中和抗体陽性 (日本人患者)	11 (1)	2,670±984 (4,420)	10.5±7.1 (13.1)	0.379±0.172 (0.202)	6.94±1.59 (6.43)
2 回 ^{b)}	ADA 陰性	5	7,390±1,470	25.5±2.9	—	—
	ADA 陽性 [全例中和抗体も陽性]	4	5,140±3,540	16.0±5.5	—	—

平均値±標準偏差、— : 算出なし、日本人被験者は各区分 1 例のため個別値を記載

a) 本薬を 1 回のみ投与された被験者 (本薬群 : Day 1、プラセボ群 : Day 8)、b) 本薬を 2 回投与された被験者 (本薬群 : Day 1+8)

6.2.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-01)

健康成人、GPP 患者及びその他の疾患患者を対象とした 14 の臨床試験³⁾から得られた血漿中本薬濃度データ (557 例、6,369 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM ver.7.4) が実施された。

³⁾ 健康被験者対象 : 1368-0001、-0002、0003、-0009 及び-0029 試験、GPP 患者対象 : 1368-0011、-0013 及び-0025 試験、PPP 患者対象 : 1368-0015 及び-0016 試験、AD 患者対象 : 1368-0032 試験、UC 患者対象 : 1368-0004、-0005 及び-0010 試験

本薬の薬物動態は、ADA 陰性時には線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された⁴⁾。共変量の検討の結果⁵⁾、CL 及び分布容積に対して体重、線形クリアランスに対して UC/AD の影響を共変量としたモデルが最終モデルとされた⁶⁾。また、ADA 陽性患者における本薬の血漿中薬物動態に対する影響を記述するために、ADA 抗体価の関数として経時的に変化する飽和性の排泄経路が追加された（パラメータ化は Michaelis-Menten パラメータ [$V_{\max\text{ADA}}$ 及び K_{mADA}] が用いられた）。

最終モデルから推定された ADA 陰性の GPP 患者における単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ（中央値 [95%CI]）は $t_{1/2\beta}$: 25.5 [24.4, 26.3] day、CL : 0.184 [0.175, 0.194] L/day、 V_{ss} : 6.39 [6.17, 6.70] L、 AUC_{inf} : 4,750 [4,510, 4,970] $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、 C_{max} : 238 [218, 256] $\mu\text{g/mL}$ であった。

6.2.4 薬物相互作用

薬物相互作用を検討する臨床試験は実施されていない。

慢性的な炎症性疾患では炎症性サイトカインの増加により CYP の発現が抑制されることがあり、当該疾患に対する生物製剤等の治療により炎症性サイトカインが正常化し、間接的に薬物間相互作用を引き起こす可能性はある。しかしながら、GPP 患者を対象とした臨床試験における知見⁷⁾等を踏まえると、GPP 患者における炎症性サイトカインの上昇は一過性の急性症状発現時に限られ、上昇した CRP、IL-6 等の炎症性バイオマーカーは本薬投与により速やかに正常値まで低下することから、GPP の急性症状に対して本薬を投与したときに、臨床的に重要な薬物間相互作用を引き起こす可能性は低い旨、申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の民族差について

申請者は、本薬の薬物動態における民族差について、以下のように説明している。

日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 4 試験⁸⁾において、線形性が確認されている用量範囲 (0.3 mg/kg 以上) で本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 21 のとおりであり、投与量で補正した $C_{\text{max,norm}}$ 及び $\text{AUC}_{\text{inf,norm}}$ に日本人と白人で明らかな違いは認められず、クリアランス、 $t_{1/2}$ 等のパラメータも同程度であった。また、母集団薬物動態解析 (6.2.3 項参照) においても、人種は有意な共変量として特定されなかった。

以上より、本薬の薬物動態について、明らかな民族差はないものと考える。

⁴⁾ 皮下投与後の吸収過程は 0 次吸収後に 1 次吸収が生じるモデルにより記述された。

⁵⁾ 共変量として、体重、年齢、性別、人種、疾患の有無（健康被験者又は GPP、PPP、UC 若しくは AD 患者）、ベースラインにおける GPP の重症度 (GPPASI、GPPGA)、ADA 抗体価（時間変動）、中和抗体の有無、腎機能、ベースラインのアルブミン、肝機能、ベースライン及び持続的（時間変動）CRP、併用薬として用いられた免疫抑制薬又は経口ステロイド（これらの治療薬を安定したベースライン用量として投与していたか、又はこれらの治療薬を救援治療として投与し残りの試験期間も投与し続けたのかを考慮）、皮下投与量、皮下投与容量、皮下注射部位が検討された。

⁶⁾ 皮下投与の場合は、バイオアベイラビリティに対して注射部位も共変量として考慮された。

⁷⁾ 急性症状が認められる GPP 患者を対象とした 1368-0013 試験におけるベースラインの CRP（中央値 [第一四分位、第三四分位]）は 31.3 [9.1, 108.9] mg/L (48 例) と正常範囲外であったのに対し、急性症状を発現していない GPP 患者を対象とした 1368-0027 試験 (20██年██月██日データカットオフ) では 3.5 [1.3, 5.4] mg/L (32 例) と、大部分の患者で正常範囲内であった。

⁸⁾ 1368-0001、-0002、-0003 及び -0009 試験

表 21 日本人及び白人健康被験者に本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	日本人 (16 例)	白人 (42 例)
体重 ^{a)} (kg)	64.2 (10.8)	79.4 (16.3)
AUC _{inf, norm} (µg·day/mL/mg)	6.24 (18.2)	6.41 (22.7)
C _{max, norm} (µg/mL/mg)	0.329 (13.3)	0.297 (24.0)
CL (L/day)	0.160 (18.2)	0.156 (22.7)
t _{1/2} (day)	30.2 (17.0)	29.3 (28.9)
V _{ss} (L)	6.55 (24.4)	6.57 (21.0)

幾何平均値 (CV%)、a) 算術平均値 (CV%)

機構は、以上の説明を了承し、本邦から参加した国際共同試験成績を本薬の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと考える。

6.R.2 ADA について

申請者は、ADA の発現状況並びに ADA が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

GPP 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (1368-0013 試験) において、本薬の AUC は ADA 陰性例と比較して ADA 又は中和抗体陽性例で小さい傾向が認められたが (6.2.2.1 項参照)、ADA 発現区分別の有効性評価項目の成績は表 22 のとおりであり、ADA 又は中和抗体の発現による本薬の有効性への明確な影響は認められなかった。

また、安全性に関して、過敏症の発現割合及び総曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数は、ADA 陰性例 7.4% (2/27 例) 及び 33.7/100 人・年、ADA 陽性例 12.5% (3/24 例) 及び 58.9/100 人・年、中和抗体陽性例 15.0% (3/20 例) 及び 69.7/100 人・年であり、ADA 又は中和抗体の発現による本薬の安全性への明確な影響は認められなかった。

表 22 ADA 発現区分別の有効性評価項目の成績 (1368-0013 試験、無作為化集団、OC)

評価項目	投与群 [本薬投与日]	ADA 発現状況	Day 8	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
GPPGA 膿疱 サブスコア (0) 達成率	プラセボ群 [Day 8]	ADA 陰性		100 (8/8)	100 (6/6)	85.7 (6/7)	85.7 (6/7)
		ADA 陽性		71.4 (5/7)	85.7 (6/7)	71.4 (5/7)	60.0 (3/5)
		うち中和抗体陽性		60.0 (3/5)	80.0 (4/5)	80.0 (4/5)	50.0 (2/4)
	本薬群 [Day 1]	ADA 陰性	100 (12/12)	91.7 (11/12)	91.7 (11/12)	83.3 (10/12)	100 (12/12)
		ADA 陽性	90.0 (9/10)	90.0 (9/10)	90.0 (9/10)	100 (10/10)	60.0 (6/10)
		うち中和抗体陽性	88.9 (8/9)	88.9 (8/9)	88.9 (8/9)	100 (9/9)	55.6 (5/9)
	本薬群 [Day 1+8]	ADA 陰性		40.0 (2/5)	20.0 (1/5)	40.0 (2/5)	80.0 (4/5)
		ADA 陽性		50.0 (3/6)	66.7 (4/6)	66.7 (4/6)	100 (5/5)
		うち中和抗体陽性		50.0 (3/6)	66.7 (4/6)	66.7 (4/6)	100 (5/5)
GPPGA 合計スコア (0/1) 達成率	プラセボ群 [Day 8]	ADA 陰性		75.0 (6/8)	66.7 (4/6)	100 (7/7)	100 (7/7)
		ADA 陽性		57.1 (4/7)	85.7 (6/7)	100 (7/7)	80.0 (4/5)
		うち中和抗体陽性		40.0 (2/5)	80.0 (4/5)	100 (5/5)	75.0 (3/4)
	本薬群 [Day 1]	ADA 陰性	100 (12/12)	91.7 (11/12)	91.7 (11/12)	83.3 (10/12)	100 (12/12)
		ADA 陽性	50.0 (5/10)	70.0 (7/10)	80.0 (8/10)	90.0 (9/10)	60.0 (6/10)
		うち中和抗体陽性	44.4 (4/9)	66.7 (6/9)	77.8 (7/9)	88.9 (8/9)	55.6 (5/9)
	本薬群 [Day 1+8]	ADA 陰性		20.0 (1/5)	20.0 (1/5)	40.0 (2/5)	80.0 (4/5)
		ADA 陽性		16.7 (1/6)	83.3 (5/6)	66.7 (4/6)	80.0 (4/5)
		うち中和抗体陽性		16.7 (1/6)	83.3 (5/6)	66.7 (4/6)	80.0 (4/5)

% (例数)、各評価項目の定義は 10 項参照

機構は、以下のように考える。

限られた臨床試験成績から、ADA の発現による本薬の有効性及び安全性に対する影響を結論付けることは困難であるが、ADA の発現により本薬の曝露量の低下傾向が認められていることから、ADA の発現が本薬の薬物動態及び有効性に影響を及ぼす可能性は否定できない。本薬の臨床試験における ADA

の発現状況並びに ADA 発現による血漿中本薬濃度、有効性及び安全性に対する影響について添付文書等で適切に情報提供するとともに、製造販売後においても ADA の発現による影響について引き続き注視し、得られた情報を速やかに医療現場へ提供する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 23 に示す 2 試験の成績が提出された。

表 23 有効性及び安全性に関する主な評価資料

実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量の概略 (すべて静脈内投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
国際共同	1368-0011	I	急性症状が認められる GPP 患者	7	本剤 10 mg/kg 単回	安全性、薬物動態、有効性
国際共同	1368-0013	II	急性症状が認められる GPP 患者	①35 ②18	①本剤 900 mg 単回 ^{a)} ②プラセボ ^{a)}	有効性、安全性 【Day 8 における GPPGA 膿疱サブスコア (0) 達成率】

a) 症状が残存する場合、Day 8 に本剤 900 mg を非盲検で投与することが可能とされた。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 急性症状が認められる GPP 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.2-01:1368-0011 試験 [2017 年 1 月～2018 年 1 月])

急性症状が認められる GPP 患者 (表 24) (目標例数 6 例以上 10 例以下) を対象に、本剤単回静脈内投与時の安全性、薬物動態及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が日本、マレーシア、チュニジア、フランス、台湾、韓国で実施された⁹⁾。

表 24 主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞ ① 以下の症状を伴う GPP の記録がある (IL36RN 変異の有無は問わない) : 発熱、無力症、筋肉痛、CRP 増加又は末梢血好中球増加 (ULN 超) を伴う白血球増加 ② 紅斑及び膿疱が BSA の 10% 以上に及ぶ GPP の急性症状が認められる ③ GPPGA 合計スコアが 3 以上 ④ (維持療法を実施している被験者のみ) レチノイド及び/又は MTX を一定用量で 4 週間以上使用している ⑤ 18 歳 (本邦では 20 歳) 以上 75 歳以下 ＜主な除外基準＞ ① 医師により、直ちに生命を脅かす GPP の急性症状が認められる、又は集中治療が必要と判断されている (生命を脅かす合併症は、主に心血管性又はサイトカインに起因するショック、呼吸窮迫等であるが、これらに限定されない) ② 急性汎発型発疹性膿疱症が認められる ③ 鑑別診断により中毒性表皮壊死融解症又はスティーブンス・ジョンソン症候群による臨床症状と判断されている ④ IL-36R 阻害剤の使用経験がある ⑤ 以下の治療が実施されている (投与開始前 6 カ月間 : B 細胞又は T 細胞除去療法、ナタリズマブ、セクキヌマブ、ウスデキヌマブ、グセルクマブ、チルドラキズマブ、briakinumab、efalizumab / 投与開始前 4 カ月間 : プロダルマブ、イクセキズマブ / 投与開始前 12 週間 : アダリムマブ、インフリキシマブ、生物製剤以外の乾癬に対する治療薬 / 投与開始前 6 週間 : エタネルセプト / 投与開始前 30 日間 : 治療薬 [乾癬に対するものを除く]、治療医療機器、MTX 以外の全身性免疫抑制剤、トファシチニブ、アブレミラスト、レチノイド以外の全身性乾癬治療薬、光線化学療法 [PUVA 療法等] / 投与開始前 14 日間 : 光線療法 [UVA 照射、UVB 照射等]、乾癬又は他の皮膚疾患に対する局所療法 / 投与開始前 7 日間 : anakinra)
--

本試験では、本剤 10 mg/kg を単回静脈内投与¹⁰⁾後に 20 週間の観察期間が設定され、投与 28 日以降にその他の急性症状が認められた場合には、使用制限薬/治療 (主な除外基準⑤、表 24) の投与/実施が可能とされた。

⁹⁾ 日本人被験者 1 例が登録されたが、スクリーニング不適格とされ、組み入れられなかった。

¹⁰⁾ 60 分かけて静脈内投与された。治療薬の調製開始から投与完了までの時間が 300 分を超えない場合には、医師の判断により投与時間を最大 240 分まで延長可能とされた。

本試験に組み入れられた7例のうち、治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされ、当該集団においてGPP患者の皮膚症状をスコア化して評価するGPPASI又はGPPGAがベースライン及びベースライン後1回以上評価され、かつ重要なプロトコル違反がない7例全例がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

有害事象は、100% (7/7 例) の被験者に認められ、主な事象は表25のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、57.1% (4/7 例) の被験者に認められた。

表25 2例以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (7例)	事象名	本剤投与例 (7例)
関節痛	3 (42.9)	末梢性浮腫	2 (28.6)
上気道感染	2 (28.6)	好酸球増加症	2 (28.6)
悪寒	2 (28.6)	湿疹	2 (28.6)

例数 (%)

有効性について、主な有効性評価項目の成績は表26のとおりであった。

表26 主な有効性評価項目の成績 (FAS、NRI)

評価時点 ^{a)}	評価項目	本剤投与例	評価項目	本剤投与例
Day 7	GPPGA 合計スコア (0/1) 達成率	71.4 (5/7)	GPPASI 75 達成率	28.6 (2/7)
Week 2		71.4 (5/7)		42.9 (3/7)
Week 4		100 (7/7)		71.4 (5/7)
Week 12		71.4 (5/7)		57.1 (4/7)
Day 7	GPPGA 膿疱 サブスコア (0/1) 達成率	71.4 (5/7)	GPPASI 50 達成率	85.7 (6/7)
Week 2		85.7 (6/7)		85.7 (6/7)
Week 4		100 (7/7)		85.7 (6/7)
Week 12		71.4 (5/7)		71.4 (5/7)
Day 7	GPPGA 紅斑 サブスコア (0/1) 達成率	42.9 (3/7)	% (例数) a) 評価時点は以下のとおり。Week 2 : Day 14±1、Week 4 : Day 28±2、Week 12 : Day 84±7 各評価項目の定義は 10 項参照	
Week 2		42.9 (3/7)		
Week 4		71.4 (5/7)		
Week 12		28.6 (2/7)		
Day 7	GPPGA 鱗屑 ／痂皮形成 サブスコア (0/1) 達成率	42.9 (3/7)		
Week 2		85.7 (6/7)		
Week 4		71.4 (5/7)		
Week 12		57.1 (4/7)		

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 急性症状が認められるGPP患者を対象とした国際共同試験(CTD 5.3.5.1-01:1368-0013 試験〔2019年2月～2021年1月〕)

急性症状が認められるGPP患者 (表27) (目標例数51例〔本剤群34例、プラセボ群17例〕¹¹⁾) を対象に、本剤によるGPPの急性症状に対する有効性の検証及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、マレーシア、フランス等の12の国又は地域で実施された。

¹¹⁾ 主要評価項目であるDay 8におけるGPPGA膿疱サブスコア (0) 達成率及び副次評価項目であるDay 8におけるGPPGA合計スコア (0/1) 達成率の期待値として、両評価項目で共にプラセボ群を10%、本剤群を60%と仮定し、有意水準片側2.5%の下、両評価項目で共に統計的に有意な差が検出できる検出力として93.9%が確保できる被験者数として、51例 (本剤群34例、プラセボ群17例) が目標例数とされた。

表 27 主な選択・除外基準及び治験薬投与の開始基準

＜主な選択基準＞

- 以下の a)～c)のいずれかを満たす（*IL36RN* 変異の有無は問わない）
 - GPPGA 合計スコアが 0 又は 1、かつ ERASPEN 基準[†]（本邦では JDA 診断基準[‡]）に基づき GPP と診断された記録があり、発熱、無力症、筋肉痛、CRP 増加又は末梢血好中球増加（ULN 超）を伴う白血球増加が認められたことがある
 - ERASPEN 基準を満たす中等度から重度の GPP の急性症状が認められ、かつ ERASPEN 基準（本邦では JDA 診断基準）に基づき GPP と診断された記録があり、発熱、無力症、筋肉痛、CRP 増加又は末梢血好中球増加（ULN 超）を伴う白血球増加が認められたことがある
 - 中等度から重度の GPP の急性症状の初発エピソードが認められ、かつ発熱、無力症、筋肉痛、CRP 増加又は末梢血好中球増加（ULN 超）を伴う白血球増加が認められる（治験薬投与前に皮膚生検が実施され〔本邦のみ〕、外部専門家委員会において、診断の適切性が後ろ向きに確認される）
- （該当する被験者のみ）レチノイド、MTX 及びシクロスポリンを治験薬初回投与前に中止する
- 18 歳以上 75 歳以下

＜主な除外基準＞

- SAPHO 症候群の患者
- 原発性の乾癬性紅皮症を有する
- 膿疱を伴わない、又は膿疱が乾癬の局面型皮疹に局限している原発性の尋常性乾癬を有する
- 薬剤誘発性の急性汎発性発疹性膿疱症が認められる
- 医師により、直ちに生命を脅かす GPP の急性症状が認められる、又は集中治療が必要と判断されている（生命を脅かす合併症は、主に心血管性又はサイトカインに起因するショック、呼吸窮迫症候群、腎不全等であるが、これらに限定されない）
- IL-36R* 阻害剤の使用経験がある
- 以下の治療が実施されている（投与開始前 5.5 カ月間：セクキヌマブ[※]／投与開始前 5 カ月間：チルドラキズマブ[※]／投与開始前 4 カ月間：リツキシマブ[※]、ウスチキヌマブ[※]／投与開始前 3 カ月間：ナタリズマブ[※]、アレムツズマブ[※]、グセルクマブ[※]、イキシキズマブ[※]、アダリムマブ[※]、生物製剤以外の乾癬に対する治験薬[※]／投与開始前 2 カ月間：プロダルマブ、インフリキシマブ、リサンキズマブ[※]、efalizumab、visilizumab、briakinumab／投与開始前 6 週間：エタネルセプト／投与開始前 30 日間：治験薬〔乾癬に対するものを除く〕、治験医療機器、全身性免疫抑制剤、トファシチニブ、アブレミラスト、その他の全身性乾癬治療薬、光線化学療法〔PUVA 療法等〕、顆粒球吸着療法／投与開始前 2 週間：シクロスポリン、MTX、レチノイド等の全身性薬剤の投与開始／投与開始前 1 週間：乾癬又は他の皮膚疾患に対する局所療法の開始、anakinra）
- ※2019 年 7 月 19 日付けの治験実施計画書の改訂により、除外基準に抵触する期間が投与開始前 2 カ月間に変更されるとともに、リサンキズマブに係る規定が追加された。
- 治験薬投与開始前 2 週間以内に、シクロスポリン、MTX 又はレチノイドの用量増量を実施している

＜治験薬投与開始基準＞

選択基準を満たし、除外基準に抵触しない被験者のうち、以下のすべてを満たす場合に治験薬の投与が開始された。

- GPPGA 合計スコアが 3 以上
- 膿疱の新規形成又は増悪が認められる
- GPPGA 膿疱サブスコアが 2 以上
- BSA の 5%以上に及ぶ紅斑に膿疱が認められる

[†] ERASPEN 基準に基づく GPP の診断

肢端部以外の皮膚表面に、原発性、無菌性の肉眼で確認できる膿疱が存在する（膿疱形成が乾癬局面に局限する症例を除く）

- 全身性の炎症、局面型乾癬の有無を問わない
- 再発性（複数回発現）又は持続性（3 カ月超）

[‡] JDA 診断基準に基づく GPP の診断

- 発熱あるいは全身倦怠感等の全身症状を伴う
- 全身又は広範囲の潮紅皮膚面に無菌性膿疱が多発し、ときに融合して膿海を形成する
- 病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする好中球性角層下膿疱を証明する
- 以上の臨床的及び組織学的所見が繰り返し認められる（ただし、初発の場合には臨床経過から角層下膿疱症及び膿疱型薬疹〔急性汎発性発疹性膿疱症を含む〕を除外する）

用法・用量は、本剤 900 mg 又はプラセボを単回静脈内投与¹²⁾することと設定され、いずれの投与群の被験者も Day 8 に症状が残存する場合¹³⁾は、本剤 900 mg を非盲検下で 1 回追加投与することが可能とされた。また、治験薬の投与等¹⁴⁾により一定の効果¹⁵⁾が認められた被験者において、Day 8 以降に GPP の急性症状の再燃¹⁶⁾が認められた場合は、非盲検下で本剤 900 mg の投与が 1 回のみ可能（合計 3 回ま

¹²⁾ 90 分かけて静脈内投与された。Infusion reaction 等の安全性上の理由から、医師の判断で投与速度の変更、投与中止・再開が可能とされたが、総投与時間は 180 分を超えないこととされた。

¹³⁾ GPPGA 合計スコアが 2 以上かつ、GPPGA 膿疱サブスコアが 2 以上

¹⁴⁾ 投与 1 日目における治験薬の投与、投与 8 日目における本剤の投与、又は救済治療

¹⁵⁾ GPPGA 合計スコア（0/1）の達成

¹⁶⁾ GPPGA 合計スコアが 2 以上増加し、かつ GPPGA 膿疱サブスコアが 2 以上

で)とされた。試験期間中は、医師の判断により標準治療による救済治療が可能とされたが、Day 2～7に救済治療を実施した被験者に対する Day 8 における本剤投与は不可とされた。Day 8 以降の本剤投与の有無及び時期、並びに本薬皮下投与製剤を用いた非盲検試験 (1368-0025 試験) への参加の有無により、12～28 週間の観察期間が設定された。

本試験では、当初、Day 8 における GPPGA 膿疱サブスコア (0) 達成率及び Day 8 における GPPGA 合計スコア (0/1) 達成率が co-primary endpoint とされ、目標例数を 27 例と設定して試験が開始されたが、海外規制当局との議論を踏まえ、2019 年 7 月 19 日付けの治験実施計画書の改訂により、主要評価項目は Day 8 における GPPGA 膿疱サブスコア (0) 達成率、目標例数については 51 例に変更された。

無作為化¹⁷⁾された 53 例 (本剤群 35 例、プラセボ群 18 例) が無作為化集団とされ、有効性解析対象集団とされた。このうち Day 1 に治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤群 8.6% (3/35 例、同意撤回 2 例、被験者の出国 1 例)、プラセボ群 5.6% (1/18 例、同意撤回) に認められた。

無作為化集団のうち、日本人部分集団は 2 例 (本剤群 1 例、プラセボ群 1 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である Day 8 における GPPGA 膿疱サブスコア (0) 達成率 (定義は 10 項参照) は表 28 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 28 のとおりであった。

表 28 有効性の主要評価項目の成績 (無作為化集団、EN^{a)}-NRI)

		本剤群	プラセボ群
全体集団	Day 8 における GPPGA 膿疱サブスコア (0) 達成率	54.3 (19/35)	5.6 (1/18)
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)}	48.7 [21.5, 67.2]	
	p 値 ^{c)}	0.0004	
日本人部分集団	Day 8 における GPPGA 膿疱サブスコア (0) 達成率	100 (1/1)	0 (0/1)

% (例数)、評価項目の定義は 10 項参照

a) 「死亡」及び「救済治療」後の評価は non-responder とされた。

b) Chan 及び Zhang 法 (Biometrics 1999; 55: 1202-9)

c) Suissa-Shuster Z-pooled 検定 (J R Stat Soc Ser A Stat Soc 1985; 148: 317-27)、有意水準片側 2.5%

Day 7 までの有害事象は、本剤群 77.1% (27/35 例)、プラセボ群 66.7% (12/18 例) に認められ、主な事象は表 29 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 14.3% (5/35 例 [膿疱性乾癬 3 例、DRESS/薬物性肝障害/尿路感染 1 例、膿疱性乾癬/関節炎 1 例])、プラセボ群 16.7% (3/18 例 [膿疱性乾癬 3 例]) に認められ、このうち本剤群に認められた DRESS/薬物性肝障害/尿路感染及び関節炎各 1 例、プラセボ群に認められた膿疱性乾癬 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。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、本剤群 34.3% (12/35 例)、プラセボ群 33.3% (6/18 例) に認められた。

¹⁷⁾ 地域 (日本/日本以外) が層別因子とされた。

表 29 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象 (Day 7 まで、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (35 例)	プラセボ群 (18 例)	事象名	本剤群 (35 例)	プラセボ群 (18 例)
膿疱性乾癬	13 (37.1)	7 (38.9)	悪心	2 (5.7)	0
頭痛	3 (8.6)	1 (5.6)	関節痛	2 (5.7)	0
発熱	2 (5.7)	4 (22.2)	疲労	2 (5.7)	0
四肢痛	2 (5.7)	1 (5.6)	CRP 増加	2 (5.7)	0
末梢性浮腫	2 (5.7)	1 (5.6)	浮動性めまい	0	2 (11.1)
尿路感染	2 (5.7)	0	例数 (%)		

本剤投与期間¹⁸⁾における、本剤を 1 回以上投与された被験者での有害事象は 92.2% (47/51 例) に認められ、主な事象は表 30 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 25.5% (13/51 例 [膿疱性乾癬 7 例、DRESS、DRESS/薬物性肝障害/尿路感染、膿疱性乾癬/関節炎、インフルエンザ、皮膚有棘細胞癌、膿疱性乾癬/乾癬各 1 例]) に認められ、このうち膿疱性乾癬 3 例、DRESS、DRESS/薬物性肝障害/尿路感染、関節炎、インフルエンザ各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は 62.7% (32/51 例) に認められた。

表 30 3 例以上認められた有害事象 (本剤投与期間、安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (51 例)	事象名	本剤投与例 (51 例)
膿疱性乾癬	27 (52.9)	乾癬	4 (7.8)
頭痛	5 (9.8)	筋肉痛	4 (7.8)
発熱	5 (9.8)	尿路感染	3 (5.9)
下痢	5 (9.8)	インフルエンザ	3 (5.9)
嘔吐	5 (9.8)	そう痒症	3 (5.9)
四肢痛	5 (9.8)	関節痛	3 (5.9)
悪心	4 (7.8)	例数 (%)	

本剤投与期間において、日本人部分集団 (本剤群 1 例、プラセボ群 1 例) では、本剤群の被験者に有害事象は認められず、プラセボ群の被験者で Day 4 に高尿酸血症が、Day 8 における本剤投与後の Day 15 に腎機能障害が認められたが、いずれの事象も非重篤で本剤との因果関係は否定された。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について以下のように説明している。

以下の点を踏まえると、急性症状が認められる GPP 患者に対する本剤の有効性の検証を目的とした 1368-0013 試験を、本邦を含めた国際共同試験として実施して臨床データパッケージを構築し、日本人 GPP 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

- GPP の診断は、本邦では JDA 診断基準 (GPP 診療ガイドライン 2014)、海外では ERASPEN 基準 (J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31: 1792-9) に基づき実施されており、JDA 診断基準では、ERASPEN 基準と比較して、全身症状及び病理組織学的な証明が必要となる点が異なっている (表

¹⁸⁾ 本剤の初回投与日～本剤最終投与 16 週後、試験終了日又は 1368-0025 試験での治験薬投与のうちのいずれか早い日

27 参照)。しかしながら、以下の①及び②に示す、適切な選択基準の設定及び診断の確実性を増すための方策を実施することにより、JDA 診断基準に基づく GPP 患者集団と大きく異なる外国人 GPP 患者集団を臨床試験へ組み入れることは可能である。なお、本邦の専門医を含む外部専門家委員会を設置し、1368-0013 試験に組み入れられたすべての被験者の本邦における GPP 診断基準への該当性について確認するとともに、当該確認結果を踏まえた感度解析等を実施し、結果の頑健性についての検討を行う（表 31）。

- ① 全身症状の病歴を有する GPP 患者の組入れを担保するため、選択基準について、再発例の場合には過去に全身症状が認められたことのある患者を、初発例の場合には初発エピソードに加え、全身症状が認められている患者を組み入れる。
 - ② 病理組織学的検査は侵襲的検査であり、海外では一般的ではないことを考慮し、外国人被験者は病理組織学的検査の実施を必須とはしないものの、他疾患との鑑別を可能とする情報も含め、GPP の診断に有用な情報（GPP の臨床経過に関する情報、病歴、過去の服薬歴等）を可能な限り取得し、試験への参加の適否の判断に活用する。
- 本邦において GPP に係る効能・効果を有する薬剤としてエトレチナート、シクロスポリン、MTX、抗 TNF α 抗体製剤等の生物製剤等が承認されている。海外では、これらの薬剤は GPP ではなく乾癬に対して承認されているが、GPP 患者にも使用されている医療実態があることを踏まえると、GPP の治療体系に国内外で大きな違いはない。
 - 日本人及び外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験の成績等から、本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていない（6.R.1 項参照）

また、1368-0013 試験の「対象患者」、「有効性評価項目」及び「用法・用量」については、以下のよう

<対象患者>

GPP の急性症状の重症度は一様ではないが、適切な治療が行われない場合には、肺、肝臓、腎臓等の臓器不全、ショック、敗血症など致死的な症状に至る場合もあるため（Acta Derm Venereol 2020; 100: adv00034）、急性期における GPP 治療では、致死的な症状に至る前に急性症状の主症状である膿疱等の症状を、迅速かつ完全に消失させることが重要と考えられている。したがって、1368-0013 試験では、全身症状の既往がある GPP 患者を予め試験に登録し、6 カ月間のスクリーニング期間中に中等度以上の急性症状が認められた患者に本剤を投与し、急性症状が認められる GPP 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価する計画とした。また、初発例についても一定の条件の下、参加を可能とした（表 27 参照）。

<有効性評価項目>

乾癬に対する有効性評価指標として医師による全般評価（sPGA/IGA）及び PASI が一般的に用いられていることから、実臨床に携わる医学専門家の意見も踏まえ、これらの指標を GPP に特異的な有効性評価が可能となるよう構成要素である「紅斑」、「浸潤・肥厚」及び「鱗屑」のうち、「浸潤・肥厚」を「膿疱」に改変した GPPGA 及び GPPASI を有効性評価指標として使用することとした。急性期における GPP 治療では、膿疱等の症状を迅速かつ完全に消失させることが望まれていることから、Day 8 における GPPGA 膿疱サブスコア（0）達成率を主要評価項目として設定することとした。

<用法・用量>

急性症状が認められる GPP 患者を対象とした第 I 相試験 (1368-0011 試験、7.1.1 項参照) では、10 mg/kg 単回静脈内投与 (平均投与量 [平均体重] : 628.9 mg [62.8 kg]) により、7 例全例で有効性が認められ、安全性が確認された。1368-0013 試験では、投与の利便性の向上を図るために固定用量とすることとし、大部分の GPP 患者の体重は 70~90 kg との想定の下、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (1368-0009 試験、6.2.1.3 項参照) では 1,200 mg までの単回静脈内投与、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (1368-0002 試験、6.2.1.2 項参照) では 20 mg/kg (平均体重 : 75.6 kg) の週 1 回 4 週間反復静脈内投与による忍容性・安全性が確認されていることから、体重 90 kg の被験者における 10 mg/kg の投与量が 900 mg となることも踏まえ、用法・用量を 900 mg の単回静脈内投与と設定した。また、GPP の急性症状の重篤性を考慮し、治験薬投与後も症状が残存する場合には、Day 8 に 900 mg を追加で静脈内投与することも可能とした。

機構は、以上の説明を了承し、日本人が参加した 1368-0013 試験の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより GPP の急性症状に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。本剤の用法・用量を検討するにあたり、10 mg/kg に相当する用量以外の用量における情報を取得することは有用であったと考えるものの、対象患者数が非常に限られていることを踏まえると、単一の用法・用量の設定となったことは許容可能と考える。

また、1368-0013 試験では試験開始後に主要評価項目及び目標例数の変更が実施されており (7.2.1 項参照)、これらは試験目的に関連することから、試験開始後の変更は避けることが望ましかったと考える。しかしながら、GPP 患者数は限られることに加え、本剤の投与対象は急性症状が認められる患者のみであることを踏まえると、新たな臨床試験を計画・実施するより、実施中の 1368-0013 試験計画を変更し、本剤の有効性及び安全性を評価するとの方針は、一定程度、理解可能と考える。その上で、主要評価項目及び目標例数の変更は二重盲検下で実施されていることから、変更後の試験成績に基づき本剤の有効性を評価することは可能と判断した。なお、当初の co-primary endpoint の 1 つであった Day 8 における GPPGA 合計スコア (0/1) 達成率についても有効性が確認されている (表 31)。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のとおり説明している。

急性症状が認められる GPP 患者を対象とした 1368-0013 試験では、主要評価項目である Day 8 における GPPGA 膿疱サブスコア (0) 達成率について、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された (表 28)。

7.R.1 項に記載したとおり、1368-0013 試験に組み入れられた被験者について本邦における GPP 診断基準への該当性を確認したところ、7 例 (膿疱を伴う尋常性乾癬 3 例、再発性環状紅斑様乾癬、角層下膿疱症、アロポー稽留性肢端皮膚炎、PPP 各 1 例) の被験者が ERASPEN 基準に該当するが、JDA 診断基準では GPP と診断されない被験者であった。また、この 7 例の被験者以外に、本剤群の 1 例が GPP ではなくネザートン症候群と診断された。これらの本邦において GPP と診断されない 8 例を除いた集団における感度解析の結果は表 31 のとおりであり、全体集団と同様の傾向が認められた。

表 31 GPP の症状スコアに基づく有効性評価項目の結果 (1368-0013 試験、無作為化集団、EN^{a)}-NRI)

	全体集団		JDA 診断基準に基づく GPP 患者集団	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
Day 8 における GPPGA 膿疱サブスコア (0) 達成率	54.3 (19/35)	5.6 (1/18)	67.9 (19/28)	5.9 (1/17)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)} p 値 ^{c)}	48.7 [21.5, 67.2] 0.0004		62.0 [32.8, 79.9]	
Day 8 における GPPGA 合計スコア (0/1) 達成率	42.9 (15/35)	11.1 (2/18)	53.6 (15/28)	11.8 (2/17)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)}	31.7 [2.2, 52.7]		41.8 [9.7, 63.8]	

% (例数)、p 値は主要評価項目の主たる解析のみ記載

a) 「死亡」及び「救済治療」後の評価は non-responder とされた。

b) Chan 及び Zhang 法 (Biometrics 1999; 55: 1202-9)

c) Suissa-Shuster Z-pooled 検定 (J R Stat Soc Ser A Stat Soc 1985; 148: 317-27)、有意水準片側 2.5%

その他の皮膚症状に関する有効性評価項目の成績は表 32 のとおりであり、いずれの評価項目についても Day 8 において本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められ、その傾向は投与 12 週時まで維持された。また、Day 8 における本剤の追加投与により、本剤群では各評価項目を達成した被験者数の増加が、プラセボ群の被験者では本剤群の被験者と同程度の有効性¹⁹⁾が認められた。

表 32 皮膚症状に関する他の有効性評価項目の成績
(1368-0013 試験、無作為化集団、EN^{a)}-NRI [本剤群 (単回)、プラセボ群] 又は EN-ID8^{b)}-NRI [本剤群 (単回+追加)])

評価時点 ^{c)}	評価項目	本剤群		プラセボ群	評価項目	本剤群		プラセボ群
		単回	単回+追加			単回	単回+追加	
Day 8	GPPGA 膿疱 サブスコア (0) 達成率	54.3 (19/35)		5.6 (1/18)	GPPASI75 達成率	11.4 (4/35)		5.6 (1/18)
Week 2		51.4 (18/35)	65.7 (23/35)	11.1 (2/18)		34.3 (12/35)	37.1 (13/35)	5.6 (1/18)
Week 4		51.4 (18/35)	65.7 (23/35)	11.1 (2/18)		45.7 (16/35)	51.4 (18/35)	11.1 (2/18)
Week 8		48.6 (17/35)	62.9 (22/35)	11.1 (2/18)		45.7 (16/35)	60.0 (21/35)	11.1 (2/18)
Week 12		42.9 (15/35)	60.0 (21/35)	11.1 (2/18)		40.0 (14/35)	57.1 (20/35)	11.1 (2/18)
Day 8	GPPGA 合計スコア (0/1) 達成率	42.9 (15/35)		11.1 (2/18)	GPPASI50 達成率	42.9 (15/35)		27.8 (5/18)
Week 2		45.7 (16/35)	51.4 (18/35)	11.1 (2/18)		51.4 (18/35)	57.1 (20/35)	5.6 (1/18)
Week 4		48.6 (17/35)	65.7 (23/35)	11.1 (2/18)		54.3 (19/35)	77.1 (27/35)	11.1 (2/18)
Week 8		45.7 (16/35)	60.0 (21/35)	11.1 (2/18)		48.6 (17/35)	71.4 (25/35)	11.1 (2/18)
Week 12		40.0 (14/35)	60.0 (21/35)	11.1 (2/18)		51.4 (18/35)	71.4 (25/35)	11.1 (2/18)
Day 8	GPPGA 膿疱 サブスコア (0/1) 達成率	57.1 (20/35)		11.1 (2/18)	% (例数) a) 「死亡」、「救済治療」、「Day 8 における本剤投与」及び「Day 8 以降の本剤投与」後の評価は non-responder とされた。 b) 「死亡」、「救済治療」及び「Day 8 以降の本剤投与」後の評価は non-responder とされた。 c) 評価時点は次のとおり (以降の表についても同様)。Week 2 : Day 15±3、Week 4 : Day 29±3、Week 8 : Day 57±7、Week 12 : Day 85±7			
Week 2		54.3 (19/35)	80.0 (28/35)	11.1 (2/18)				
Week 4		54.3 (19/35)	80.0 (28/35)	11.1 (2/18)				
Week 8		51.4 (18/35)	71.4 (25/35)	11.1 (2/18)				
Week 12		51.4 (18/35)	71.4 (25/35)	11.1 (2/18)				
Day 8	GPPGA 紅斑 サブスコア (0/1) 達成率	17.1 (6/35)		5.6 (1/18)				
Week 2		17.1 (6/35)	20.0 (7/35)	5.6 (1/18)				
Week 4		25.7 (9/35)	28.6 (10/35)	5.6 (1/18)				
Week 8		28.6 (10/35)	40.0 (14/35)	11.1 (2/18)				
Week 12		25.7 (9/35)	40.0 (14/35)	11.1 (2/18)				
Day 8	GPPGA 鱗屑 ／痂皮形成 サブスコア (0/1) 達成率	17.1 (6/35)		11.1 (2/18)				
Week 2		37.1 (13/35)	45.7 (16/35)	5.6 (1/18)				
Week 4		45.7 (16/35)	65.7 (23/35)	11.1 (2/18)				
Week 8		42.9 (15/35)	57.1 (20/35)	11.1 (2/18)				
Week 12		37.1 (13/35)	51.4 (18/35)	11.1 (2/18)				

JDA の重症度判定スコア (定義は 10 項参照) 及びその構成要素の成績は表 33 のとおりであり、概ね本剤群がプラセボ群を上回る傾向と、本剤群における投与 12 週時までのスコアの改善傾向が認められた。また、主な臨床検査値の成績は表 34 のとおりであった。

¹⁹⁾ プラセボ群の被験者のうち 15 例が Day 8 に本剤を投与され、当該被験者における Week 2 (本剤投与 1 週後) の GPPGA 膿疱サブスコア (0) 達成率は 73.3% (11/15 例)、GPPGA 合計スコア (0/1) 達成率は 53.3% (8/15 例) であった。

表 33 JDA の重症度判定スコアに関する成績 (1368-0013 試験、無作為化集団、OC-ID8^{a)})

評価時点	評価項目	本剤群 単回（＋追加）	プラセボ群		評価項目	本剤群 単回（＋追加）	プラセボ群
ベースライン	JDA 重症度 判定スコア	7.88±3.01 (32)	8.35±2.76 (17)		発熱スコア	0.66±0.73 (35)	0.56±0.51 (18)
Day 8		4.81±2.33 (32)	6.31±2.50 (16)			0.25±0.44 (32)	0.47±0.62 (17)
Week 2		3.81±2.40 (26)	(※)			0.20±0.41 (30)	(※)
Week 4		2.56±1.42 (27)				0.23±0.43 (30)	
Week 8		2.25±2.25 (24)				0.11±0.32 (27)	
Week 12		2.08±1.21 (24)				0.12±0.33 (25)	
ベースライン	紅斑面積 (全体) スコア	2.11±0.63 (35)	2.33±0.77 (18)	全身 症状・ 検査 所見の 評価	白血球数 スコア	0.65±0.69 (34)	0.78±0.73 (18)
Day 8		1.97±0.65 (32)	2.06±0.83 (17)			0.31±0.47 (32)	0.31±0.48 (16)
Week 2		1.77±0.73 (30)	(※)			0.20±0.48 (30)	(※)
Week 4		1.23±0.73 (30)				0.18±0.39 (28)	
Week 8		1.07±0.78 (27)				0.16±0.47 (25)	
Week 12		1.00±0.58 (25)				0.04±0.20 (24)	
ベースライン	膿疱を伴う 紅斑面積 スコア	1.83±0.62 (35)	1.89±0.76 (18)		CRP スコア	1.21±0.65 (33)	1.29±0.47 (17)
Day 8		0.63±0.87 (32)	1.53±0.87 (17)			0.91±0.53 (32)	1.18±0.53 (17)
Week 2		0.27±0.52 (30)	(※)			0.73±0.53 (26)	(※)
Week 4		0.23±0.43 (30)				0.52±0.57 (29)	
Week 8		0.19±0.40 (27)				0.54±0.58 (26)	
Week 12		0.20±0.50 (25)				0.52±0.51 (25)	
ベースライン	浮腫の面積 スコア	1.14±0.85 (35)	1.17±0.92 (18)		血清 アルブミン スコア	0.30±0.53 (33)	0.24±0.56 (17)
Day 8		0.66±0.79 (32)	0.71±0.92 (17)			0.09±0.30 (32)	0.35±0.49 (17)
Week 2		0.43±0.82 (30)	(※)			0.07±0.26 (29)	(※)
Week 4		0.23±0.43 (30)				0.03±0.19 (29)	
Week 8		0.19±0.56 (27)				0.00±0.00 (27)	
Week 12		0.12±0.33 (25)				0.00±0.00 (25)	

平均値±標準偏差 (例数)、網掛け部は本剤群 (単回) 又はプラセボ群の成績、それ以外は本剤群 (単回+追加) の成績を示す。

a) 「救済治療」及び「Day 8 以降の本剤投与」後の成績を除外した OC。

(※) プラセボ群では 18 例中 1 例で Day 8 までに救済治療が、15 例で Day 8 に本剤の追加投与が実施されたことから、Week 2 以降の成績は記載しない。

表 34 臨床検査に関する成績 (1368-0013 試験、安全性解析対象集団、OC-ID8^{a)})

評価時点	検査項目	本剤群 単回 (+追加)	プラセボ群	検査項目	本剤群 単回 (+追加)	プラセボ群
ベースライン	白血球数 ($10^9/L$)	11.4±3.6 (33)	11.3±4.2 (16)	CRP (mg/L)	61.7±65.0 (32)	51.8±61.9 (16)
Day 8		9.0±2.3 (31)	8.9±2.0 (15)		29.4±37.9 (30)	43.9±49.2 (16)
Week 2		8.2±2.6 (30)	(※)		15.2±19.8 (26)	(※)
Week 4		8.0±1.5 (28)			9.4±27.8 (29)	
Week 8		7.7±2.7 (25)			16.9±65.1 (26)	
Week 12		6.9±1.5 (24)			3.7±4.3 (25)	
ベースライン	好中球数 ($10^9/L$)	8.9±3.5 (33)	8.9±4.0 (16)	平均値±標準偏差 (例数) 表の記載及び脚注については表 33 参照		
Day 8		6.3±2.3 (31)	6.4±1.9 (15)			
Week 2		5.6±2.4 (30)	(※)			
Week 4		5.3±1.4 (28)				
Week 8		5.1±2.6 (25)				
Week 12		4.3±1.3 (24)				

疼痛及び疲労に関する評価項目 (定義は 10 項参照) の成績は表 35 のとおりであり、いずれの評価項目についても本剤群がプラセボ群を上回る傾向と、本剤群における投与 12 週時までの改善傾向が認められた。

表 35 患者報告アウトカムに関する成績 (1368-0013 試験、無作為化集団、OC-ID8^{a)})

評価時点	評価項目	本剤群 単回（＋追加）	プラセボ群	評価項目	本剤群 単回（＋追加）	プラセボ群
ベースライン	疼痛 VAS （低値ほど良好）	76.4±16.8 (35)	64.6±27.6 (18)	FACIT-Fatigue （高値ほど良好）	18.1±14.2 (35)	19.0±14.9 (18)
Day 8		43.5±27.9 (32)	49.9±24.4 (17)		31.8±11.1 (32)	24.2±13.8 (17)
Week 2		30.5±30.4 (30)	（※）		36.5±13.4 (30)	（※）
Week 4		20.3±23.8 (30)			40.9±9.0 (30)	
Week 8		12.7±21.9 (27)			42.3±9.4 (27)	
Week 12		15.4±25.7 (24)			45.6±5.1 (25)	

平均値±標準偏差 (例数)、表の記載及び脚注については表 33 参照

日本人被験者 (本剤群 1 例、プラセボ群 1 例) における主な有効性評価項目に係るスコア値の推移は表 36 のとおりであり、本剤投与によって主要評価項目である Day 8 における GPPGA 膿疱サブスコア (0) が達成された。プラセボ群の被験者にも Day 8 に本剤が投与され、Week 2 には GPPGA 膿疱サブスコア (0) が達成された。ただし、いずれの被験者も本剤投与後に GPP の急性症状の再燃は認められなかったものの、救済治療 (表 36 参照) が実施されたことから、本剤の有効性を十分に検討することは困難であった。

表 36 日本人被験者における有効性の概要 (1368-0013 試験、無作為化集団)

評価時点	GPPGA 膿疱サブスコア		GPPGA 合計スコア		GPPASI スコア		JDA 重症度判定スコア	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
ベースライン	2	2	3	3	14.3	5.2	3	4
Day 8	0	3	2	3	28.6	32.5	6	4
Week 2	0	0	1	1	5.2	8.4	3	4
Week 4	0	0	1	1	0.4	2.4	1	1
Week 8	0	0	1	1	6.1	0.3	1	2
Week 12	0	0	1	1	5.4	1.0	1	2

<本剤投与>

本剤群：Day 1 のみ、プラセボ群：Day 8 のみ

<各被験者における救済治療について>

本剤群：シクロスポリン (Day 8～Day 112)、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用剤 (Day 24～)

プラセボ群：シクロスポリン (Day 11～)、ジフルプレドナート外用剤 (Day 11～)

患者背景別の部分集団解析が実施され、各部分集団の例数は非常に限られており、結果の解釈に注意を要するものの、いずれの部分集団においても本剤の有効性に明確な差異は認められなかった (表 37)。

表 37 患者背景別の Day 8 における有効性評価項目の成績 (1368-0013 試験、無作為化集団、EN^{a)}-NRI)

		GPPGA 膿疱サブスコア (0) 達成率		GPPGA 合計スコア (0/1) 達成率	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
全体集団		54.3 (19/35)	5.6 (1/18)	42.9 (15/35)	11.1 (2/18)
性別	男性	57.1 (8/14)	0 (0/3)	35.7 (5/14)	0 (0/3)
	女性	52.4 (11/21)	6.7 (1/15)	47.6 (10/21)	13.3 (2/15)
人種	アジア人	62.5 (10/16)	7.7 (1/13)	50.0 (8/16)	15.4 (2/13)
	白人	47.4 (9/19)	0 (0/5)	36.8 (7/19)	0 (0/5)
体重	≤70 kg	61.1 (11/18)	8.3 (1/12)	55.6 (10/18)	16.7 (2/12)
	70 kg<	47.1 (8/17)	0 (0/6)	29.4 (5/17)	0 (0/6)
BMI	<25kg/m ²	60.0 (9/15)	0 (0/9)	53.3 (8/15)	0 (0/9)
	25kg/m ² ≤、<30 kg/m ²	50.0 (5/10)	16.7 (1/6)	30.0 (3/10)	33.3 (2/6)
	30kg/m ² ≤	50.0 (5/10)	0 (0/3)	40.0 (4/10)	0 (0/3)
ベースライン時の GPPGA 合計スコア	3	57.1 (16/28)	6.7 (1/15)	46.4 (13/28)	13.3 (2/15)
	4	42.9 (3/7)	0 (0/3)	28.6 (2/7)	0 (0/3)
ベースライン時の GPPGA 膿疱サブスコア	≤3	54.5 (12/22)	8.3 (1/12)	40.9 (9/22)	8.3 (1/12)
	4	53.8 (7/13)	0 (0/6)	46.2 (6/13)	16.7 (1/6)
ベースライン時の JDA 重症度判定スコア	軽症・中等症 (≤10)	46.4 (13/28)	7.7 (1/13)	32.1 (9/28)	15.4 (2/13)
	重症 (11≤)	100 (4/4)	0 (0/4)	100 (4/4)	0 (0/4)
ベースライン時における局面型乾癬	あり	66.7 (4/6)	0 (0/3)	50.0 (3/6)	0 (0/3)
	なし	51.7 (15/29)	6.7 (1/15)	41.4 (12/29)	13.3 (2/15)
GPP に対して過去に使用された治療薬 ^{b)}	あり	56.0 (14/25)	0 (0/10)	48.0 (12/25)	10.0 (1/10)
	なし	50.0 (5/10)	12.5 (1/8)	30.0 (3/10)	12.5 (1/8)
スクリーニング期間の GPP 基礎治療薬 ^{c)}	あり	58.3 (7/12)	0 (0/7)	41.7 (5/12)	0 (0/7)
	なし	52.2 (12/23)	9.1 (1/11)	43.5 (10/23)	18.2 (2/11)
IL36RN 変異	あり	100 (5/5)	0 (0/2)	80.0 (4/5)	0 (0/2)
	なし	45.8 (11/24)	0 (0/12)	33.3 (8/24)	8.3 (1/12)
CARD14 変異	あり	60.0 (3/5)	—	60.0 (3/5)	—
	なし	54.2 (13/24)	5.9 (1/17)	37.5 (9/24)	11.8 (2/17)
AP1S3 変異	あり	100 (1/1)	—	100 (1/1)	—
	なし	53.6 (15/28)	5.9 (1/17)	39.3 (11/28)	11.8 (2/17)

% (例数)、—: 該当なし、年齢については 65 歳以上の被験者が 2 例 (いずれも本剤群) のみであったことから、提示していない。

a) 「死亡」及び「救済治療」後の評価は non-responder とされた。

b) MTX、シクロスポリン、ベタメタゾン吉草酸エステル、カルシポトリオール水和物・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、クロベタゾールプロピオン酸エステル、カルシポトリオール、ベタメタゾン、クロベタゾン酪酸エステル、モメタゾンフランカルボン酸エステル、プレドニゾン、アダリムマブ

c) MTX、シクロスポリン、ベタメタゾン吉草酸エステル、カルシポトリオール水和物・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、クロベタゾールプロピオン酸エステル、アシトレチン、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル

以上より、急性症状が認められる GPP 患者に対する本剤の有効性は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。

急性症状が認められる GPP 患者を対象とした 1368-0013 試験では、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され、皮膚症状、全身症状、患者報告アウトカム等に関する成績も本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められていることから、GPP の急性症状に対する本剤の有効性は示されている。臨床試験における日本人被験者数は極めて限られているものの、本剤群の被験者で主要評価項目の達成が認められる等の本剤の有効性を示唆する成績が得られていることを踏まえると、急性症状が認められる日本人 GPP 患者においても本剤の有効性は期待できる。なお、臨床試験における成績は限られていることから、製造販売後の調査等において、使用実態下における本剤の有効性や疾患活動性の推移について情報収集に努め、得られた情報を臨床現場へ適切に提供することが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、1368-0013 試験の被験者数が限られていること及び急性症状に対する単回投与を基本とした用法であったことも考慮し、本剤投与例の成績を含む GPP 患者対象の 4 試験（1368-0011 試験〔7.1.1 項参照〕、1368-0013 試験〔7.2.1 項参照〕、1368-0025 試験²⁰⁾及び 1368-0027 試験²¹⁾）の併合データ（以下、「4 試験併合集団」）の解析結果等を加えて、本剤の安全性について、以下のように説明している。

1368-0013 試験及び 4 試験併合集団における安全性の概略及び注目すべき有害事象の発現状況は表 38 のとおりであり、本剤群とプラセボ群で安全性の概略に明らかな違いは認められなかったが、感染症及び過敏症はプラセボ群よりも本剤群で多く認められた。

表 38 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	1368-0013 試験		4 試験併合集団	
	Day 7 まで		本剤投与例	本剤投与例
	本剤群	プラセボ群		
例数	35	18	51	66
総曝露期間（人・年）	0.7	0.3	13.0	45.4
安全性の概略				
全有害事象	27 (77.1) 8,650.7	12 (66.7) 6,445.6	47 (92.2) 1,874.1	64 (97.0) 1,227.7
重篤な有害事象	5 (14.3) 833.9	3 (16.7) 987.2	13 (25.5) 127.0	18 (27.3) 54.3
死亡	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	2 (3.0) 4.4
副作用	12 (34.3) 2,159.1	6 (33.3) 2,306.8	32 (62.7) 479.0	43 (65.2) 202.6
注目すべき有害事象				
感染症	6 (17.1) 987.2	1 (5.6) 292.2	24 (47.1) 262.8	31 (47.0) 131.3
重篤な感染症	1 (2.9) 154.1	0	2 (3.9) 15.8	3 (4.5) 6.9
日和見感染	0	0	0	0
結核	0	0	1 (2.0) 7.7	1 (1.5) 2.2
悪性腫瘍	0	0	1 (2.0) 7.7	2 (3.0) 4.4
皮膚の悪性黒色腫	0	0	0	0
非黒色腫皮膚癌	0	0	1 (2.0) 7.7	1 (1.5) 2.2
非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍	0	0	0	1 (1.5) 2.2
過敏症	3 (8.6) 478.5	1 (5.6) 289.9	5 (9.8) 42.3	12 (18.2) 29.1
重篤な過敏症	1 (2.9) 154.1	0	2 (3.9) 15.9	2 (3.0) 4.5
MACE	0	0	0	1 (1.5) 2.2
肝機能障害	1 (2.9) 154.1	0	1 (2.0) 7.8	1 (1.5) 2.2
自殺／自傷関連事象	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	0
ギラン・バレー症候群	0	0	0	0
脱髄性多発ニューロパチー	0	0	0	0

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数
事象の定義は 10 項参照

²⁰⁾ 1368-0013 試験又は 1368-0027 試験を完了した被験者を対象とした本薬皮下投与製剤の継続投与試験（CTD 5.3.5.2-02、参考、20 年 月 日データカットオフ）で、GPP の急性症状の再燃時に本剤の投与が可能とされた。

²¹⁾ 慢性期の GPP 患者を対象とした本薬皮下投与製剤の国際共同第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-02、参考、20 年 月 日データカットオフ）で、GPP の急性症状の再燃時に本剤の投与が可能とされた。併合解析には、本剤投与後のデータが用いられた。

4 試験併合集団の本剤投与例において認められた主な有害事象は表 39 のとおりであった。

表 39 本剤投与例で 5%以上認められた有害事象（4 試験併合集団、安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (66 例)	事象名	本剤投与例 (66 例)	事象名	本剤投与例 (66 例)
膿疱性乾癬	36 (54.5)	そう痒症	7 (10.6)	無力症	5 (7.6)
発熱	9 (13.6)	嘔吐	7 (10.6)	末梢性浮腫	5 (7.6)
関節痛	7 (10.6)	悪心	6 (9.1)	四肢痛	5 (7.6)
下痢	7 (10.6)	上気道感染	6 (9.1)	乾癬	5 (7.6)
頭痛	7 (10.6)	尿道感染	6 (9.1)	筋肉痛	4 (6.1)

例数 (%)

4 試験併合集団において、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤投与例 27.3% (18/66 例〔膿疱性乾癬 8 例、DRESS、インフルエンザ、膿疱性乾癬/肺炎、腺癌、皮膚有棘細胞癌、貧血、膿疱性乾癬/脳血管発作/顔面麻痺、DRESS/薬物性肝障害/尿路感染、膿疱性乾癬/乾癬、膿疱性乾癬/関節炎各 1 例〕) に認められ、このうち 9 例（膿疱性乾癬 4 例、DRESS、インフルエンザ、肺炎、DRESS/薬物性肝障害/尿路感染、関節炎各 1 例）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

また、急性症状が認められる GPP 患者を対象とした拡大治験（1368-0073 試験、20 年 月 日データカットオフ）では 5 例の被験者に本剤が投与され、有害事象として 1 例に毛細血管漏出症候群が認められたが、治験薬投与前に発現した事象であり、治験薬との因果関係は否定されている。

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況、本剤の薬理作用、GPP 患者における疾患特性等を踏まえた注目すべき有害事象の発現状況（表 38）を確認した上で、特に以下に示す事象について詳細に検討を行った。以下の各項では特段の記載がない限り、表 38 に記載した安全性の成績に基づき記載する。

7.R.3.1 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現リスクについて、以下のように説明している。

1368-0013 試験の Day 7 までの感染症の発現はプラセボ群と比較して本剤群で多く、重篤な感染症が本剤群 1 例（尿路感染）で認められた。この被験者を含め、4 試験併合集団において重篤な感染症は 3 例（尿路感染、インフルエンザ、肺炎各 1 例）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。また、1368-0013 試験の本剤投与後 1 例において、1368-0025 試験への移行時に実施されたクオンティフェロン検査が陽性となり潜伏結核（非重篤）の発現が報告されたが、他の異常所見は認められなかったことから活動性結核は除外され、イソニアジド投与により 1368-0025 試験に移行した。

以上より、本剤投与による感染症の発現リスクは否定できないことから、感染症の発現について注意喚起を行うとともに、製造販売後の調査等により本剤投与時における感染症の発現リスクについて、引き続き検討する予定である。

機構は、申請者の説明は了承でき、添付文書等において本剤投与時の重篤な感染症、結核等の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、製造販売後の調査等において、本剤投与時における感染症の発現リスクについて引き続き検討することは適切であると考えます。

7.R.3.2 過敏症

申請者は、本剤投与時の過敏症の発現リスクについて、以下のように説明している。

1368-0013 試験の Day 7 までの過敏症の発現はプラセボ群と比較して本剤群で多かったが、4 試験併合集団において認められた事象の多くは非重篤な蕁麻疹、湿疹等で、アナフィラキシーは認められなかった。1368-0013 試験において、治験薬との因果関係は否定されず、DRESS として報告された重篤な過敏症が 2 例あったが、1 例は DRESS と関連する可能性があるスピラマイシンが併用され、スピラマイシンの再投与により同様の症状が認められた。もう 1 例は、RegiSCAR スコアリング基準では DRESS と診断されず、本剤投与 2 日後に皮疹、肝酵素上昇、浮腫が出現し、薬物治療なしで 10 日以内に回復したという臨床経過であったことを踏まえ、2 例ともに DRESS であった可能性は低く、本剤投与による DRESS の発現リスクは明確ではないと考える。

しかしながら、一般に抗体医薬品等のタンパク質製剤では重篤な過敏症を引き起こす可能性があり、本剤についても非重篤ではあるものの過敏症の発現が認められていることを踏まえると、添付文書等において重篤な過敏症の発現について注意喚起する予定である。

機構は、添付文書等において重篤な過敏症の発現について注意喚起するとの申請者の説明を了承するとともに、過敏症の発現状況について製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要があると考える。

7.R.3.3 悪性腫瘍

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

4 試験併合集団において、悪性腫瘍は 2 例（皮膚有棘細胞癌、腺癌各 1 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。現時点では、本剤投与と悪性腫瘍の発現との関係を示唆する成績は得られていないが、本剤の薬理作用を踏まえると悪性腫瘍の発現リスクを完全に否定することはできないことから、悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとして設定し、製造販売後も情報を収集するとともに、添付文書等において悪性腫瘍の発現について注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られているデータからは、本剤投与と悪性腫瘍の発現との因果関係は明らかではないものの、本剤の薬理作用を踏まえると免疫調節作用により悪性腫瘍の抑制機構が影響を受ける可能性は否定できない。臨床試験において悪性腫瘍の発現も認められていること等を踏まえ、悪性腫瘍を重要な潜在的リスクと設定した上で、公表文献等も含めて製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。また、添付文書等において悪性腫瘍の発現について注意喚起することは適切である。

7.R.3.4 末梢性ニューロパチー

申請者は、本剤投与時の末梢性ニューロパチーの発現リスクについて、以下のように説明している。

本剤の GPP 以外（UC、PPP、HS）の患者を対象とした臨床試験において、1 例ずつ計 3 例のギラン・バレー症候群が報告され、このうち HS 患者に認められた事象は治験薬との因果関係は否定されなかった。しかしながら、これら 3 例に認められた臨床経過及び症状は不均一で、典型的なギラン・バレー症候群と異なる点も多かったことから、改めて外部専門家委員会による評価を行った結果、PPP 及び HS 患

者に発現した事象はギラン・バレー症候群でないと判定され、3 例のいずれの事象についても本剤投与と関連する可能性は低いとされた。また、3 例すべての被験者についてギラン・バレー症候群と確定診断された根拠を確認することはできなかった。以上の点を踏まえると、これらの事象は末梢神経障害として扱うことが適切と考える。

IL-36 シグナルの阻害による末梢神経障害のリスク増加を示唆する報告はなく、非臨床試験でも本薬及びマウス相同抗体による神経学的所見は認められていないことから、本剤投与と末梢神経障害との関連は明確ではないと考えるものの、臨床試験において認められた事象を踏まえ、末梢性ニューロパチーを重要な潜在的リスクとして設定し、製造販売後も情報を収集するとともに、添付文書等において末梢性ニューロパチーの発現について注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承し、添付文書等において末梢性ニューロパチーの発現について注意喚起するとともに、公表文献等も含めて製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要があると考える。

以上の検討より、本剤の安全性は許容可能であるものの、本剤投与時には感染症や全身性の過敏症反応等の発現に注意する必要があるとあり、重篤な事象が発現する可能性もあることから、本剤についての十分な知識と GPP 治療に関して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、緊急時に十分に対応できる医療施設において使用する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

7.R.4.1 臨床的位置付けについて

申請者は、GPP 治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦におけるガイドラインでは、GPP の急性症状に対する治療として、呼吸不全、循環不全に対する一次治療としての副腎皮質ステロイドの全身投与とともに、エトレチナート、シクロスポリン、MTX、生物製剤（抗 TNF α 抗体製剤）及び顆粒球単球吸着除去療法による全身療法が推奨されている（GPP 診療ガイドライン 2014）。ガイドラインでは急性期の GPP に対する具体的な治療アルゴリズムは示されておらず、生物製剤の臨床的位置付けを明確にするためにはランダム化対照比較試験が必要である旨の記載もなされている。

既承認の生物製剤は、急性症状の有無を問わない GPP 患者を対象とした非盲検非対照試験において、投与 12～16 週後の全般的な疾患の改善等が評価されているが、本剤は、急性症状が認められる GPP 患者を対象としたプラセボ対照試験である 1368-0013 試験において有効性が検証され、安全性も確認されたことから、GPP の急性症状に対して高いエビデンスレベルでの臨床試験成績を有する治療薬剤として、臨床現場へ提供できるものと考ええる。

機構は、以下のように考える。

7.R.2 及び 7.R.3 における検討の結果から、本剤は GPP の急性症状に対する治療選択肢の一つとなり得る。また、本剤は、GPP の発症と密接に関与することが知られている IL-36 シグナル伝達経路を直接

の標的とする薬剤であることに加え、今後得られる製造販売後の情報等も踏まえ、関係学会等において本剤の臨床的位置付けについて更なる議論がなされていくことが望まれる。

7.R.4.2 既存の治療法との併用について

申請者は、本剤と既存の治療法との併用について、以下のように説明している。

1368-0013 試験では、ステロイドやシクロスポリン等の併用は制限されており、本剤単独投与時の有効性及び安全性が確認されていることから、本剤は GPP の急性症状に対して単独で使用されることを想定している。しかしながら、既存の治療法（生物製剤を含む）を実施中に発現した GPP の急性症状に対して本剤が使用される可能性や、本剤投与後に残存する症状に対して既存の治療法（生物製剤を含む）が実施される可能性はある。

1368-0013 試験では 11 例（本剤群 6 例、プラセボ群 5 例）に、シクロスポリン、MTX、経口・外用ステロイド、生物製剤（アダリムマブ、インフリキシマブ、イキセキズマブ）等の救済治療が実施された。本剤を 1 回以上投与された被験者における救済治療前後の有害事象の発現状況は表 40 のとおりであり、厳密な比較は困難なものの、救済治療を実施した被験者に安全性上の特段の懸念は認められなかった。

また、UC 患者を対象とした臨床試験（1368-0010 試験）では、抗 TNF α 抗体製剤併用下で本剤 1,200 mg が 4 週間隔で 3 回静脈内投与され、安全性上の特段の懸念は認められなかった。

表 40 本剤を 1 回以上投与された被験者における有害事象の発現状況
(1368-0013 試験、Week 12 まで、安全性解析対象集団)

対象集団	本剤投与例	本剤投与例のうち救済治療を実施した被験者	
対象期間	救済治療前	救済治療前	救済治療後
例数	50	10	10
総曝露期間（人・年）	10.5	0.5	2.3
有害事象	43 (86.0) 2,096.9	7 (70.0) 6,087.5	8 (80.0) 1,276.0
重篤な有害事象	11 (22.0) 129.0	2 (20.0) 445.4	2 (20.0) 95.5
副作用	29 (58.0) 524.1	4 (40.0) 1,365.4	2 (20.0) 105.6

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数

プラセボ群の被験者 1 例で本剤投与前に救済治療が実施されたため、当該被験者は除外されている。

機構は、以下のように考える。

臨床試験においても救済治療の実施が必要であったことも踏まえると、GPP の急性症状に対して本剤は単独投与だけでなく、既存の治療法との併用投与も想定される。現時点までに得られているデータからは、本剤と既存の治療法（生物製剤を含む）との併用に関して、明らかな安全性上の懸念は認められていないものの、本剤の投与を企図する医師が併用治療を適切に選択できるよう、臨床試験における併用治療の規定、併用された薬剤に関する情報等について情報提供する必要がある。また、製造販売後の調査等において、既存の治療法の併用状況について情報を収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果について申請時の効能・効果から記載を整備し、「膿疱性乾癬における急性症状の改善」と設定することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 項における検討等を踏まえ、申請時の用法・用量から記載を整備し、本剤の用法・用量を「通常、成人にはスペソリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900 mg を点滴静注する。なお、急性症状が持続する場合には、初回投与の 1 週間後に 900 mg を追加投与することができる。」と設定することは可能と判断した。なお、本剤の投与対象は急性症状を呈する GPP 患者であって、医師が本剤による治療効果を勘案した適切な治療戦略を立案するためにも、本剤による治療反応が得られる時期の目安を添付文書に記載することが適切と考える。また、1368-0013 試験では、Day 8 以降に GPP の急性症状の再燃が認められた場合、非盲検下で本剤 900 mg の投与が可能とされ（7.2.1 項参照）、再燃時投与された 5 例の被験者はいずれも症状改善等が認められたものの、臨床試験における再投与時の成績は限られていることから、製造販売後の調査等において、症状再燃時に本剤が投与された患者の安全性及び有効性についても可能な限り情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、急性期の GPP 患者を対象に、製造販売後の使用実態下における安全性の確認及び疾患活動性の把握を行うことを目的とした特定使用成績調査の実施を予定している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、臨床試験成績を踏まえると本剤の安全性は許容可能である。ただし、臨床試験における日本人 GPP 患者の例数は極めて少なく、また、併用治療や再燃時投与に係る検討も限られていることから、これらの点についても検討可能となるよう製造販売後の調査等において情報を収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供することが必要である。

また、7.R.3 項に記載したとおり、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と GPP 治療に関して十分な知識・経験を持つ医師により使用されることが重要であり、こうした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して資材等を活用し適切に情報提供を行う必要がある。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の GPP の急性症状に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は GPP の急性症状に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また、製造販売後の調査等において、日本人 GPP 患者における使用実態下での安全性等について、さらに検討する必要があると考える。

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

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
GPPGA 合計スコア	紅斑、膿疱、鱗屑／痂皮形成サブスコアの平均より求める。0=全項目とも 0、1= 0 を超え 1.5 未満、2= 1.5 以上 2.5 未満、3= 2.5 以上 3.5 未満、4= 3.5 以上
GPPGA 紅斑サブスコア	0 = 消失：正常又は炎症後の色素沈着過剰 1 = ほぼ消失：淡いびまん性のピンク色又はわずかに赤色 2 = 軽度：淡赤色 3 = 中等度：明るい赤色 4 = 重度：濃赤色
GPPGA 膿疱サブスコア	0 = 消失：肉眼で確認可能な膿疱なし 1 = ほぼ消失：低密度の小さな孤立性（非融合性）膿疱が散在 2 = 軽度：中程度の密度で小さな孤立性（非融合性）膿疱が集簇 3 = 中等度：高密度の膿疱でいくつかの融合あり 4 = 重度：極めて高密度で、膿海を伴う膿疱
GPPGA 鱗屑／痂皮形成サブスコア	0 = 消失：鱗屑も痂皮形成もなし 1 = ほぼ消失：表在性で限局的な鱗屑又は病変周縁部に限局した痂皮形成 2 = 軽度：主に細かい鱗屑又は痂皮形成 3 = 中等度：中等度の鱗屑又は病変の大半又は全体を覆う痂皮形成 4 = 重度：重症の鱗屑又は病変の大半又は全体を覆う痂皮形成
GPPGA _{xx} スコア (0) 又は (0/1) 達成率	各 GPPGA スコアが 0 又は 0 若しくは 1 を達成した被験者の割合
GPPASI	全身を頭部、体幹、上肢、下肢の 4 部位に区分し、各部位について紅斑、膿疱及び鱗屑の症状を、0（なし）、1（軽度）、2（中等度）、3（高度）又は 4（極めて高度）の 5 段階で評価し総和した症状スコアに、各部位における病変面積の占有割合に応じたスコア（0：なし、1：1～9%、2：10～29%、3：30～49%、

項目	定義
	4 : 50～69%、5 : 70～89%、6 : 90～100%) 及び各部位の病変面積の占有割合 (頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%) を乗じたスコア (最大値 72.0)
GPPASI 50、75 達成率	GPPASI スコアがベースラインから 50%又は 75%以上減少した被験者の割合
JDA 重症度判定スコア	皮膚症状 (紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫面積) の各項目を 0～3、全身症状及び臨床検査所見 (発熱、白血球数、CRP、血清アルブミン) の各項目を 0～2 で評価したスコア。合計スコアは 0 (最良) ～17 (最悪) であり、軽度 : 0～6、中等度 : 7～10、重度 : 11～17 と定義されている。
疼痛 VAS	被験者による痛みの程度の評価。過去 1 週間を振り返ったときの GPP が原因で経験した痛みを 0 (痛みなし) ～100 (激しい痛み) の間で評価。スコアが高いほど痛みが強い。
FACIT-Fatigue	被験者による疲労及び疲労による日常活動や機能への影響を評価する指標であり、13 項目の設問からなる質問票を用いて、過去 1 週間を振り返って、5 段階の尺度 (0 : 全くあてはまらない、1 : わずかにあてはまる、2 : 多少あてはまる、3 : かなりあてはまる、4 : 非常によくあてはまる) で回答し、算出したスコア (最大値 52) 。スコアが低いほど疲労が大きいことを示す。

表 38 の各事象の定義について

事象	定義
感染症	感染症および寄生虫症 (SOC)
重篤な感染症	感染症および寄生虫症 (SOC) のうち重篤な事象
日和見感染	日和見感染 (狭域 SMQ)
結核	申請者が作成した MedDRA 検索式に基づく結核関連事象
悪性腫瘍	悪性腫瘍 (狭域サブ SMQ)、血液学的悪性腫瘍 (狭域サブ SMQ) 及び非血液学的悪性腫瘍 (狭域サブ SMQ)
皮膚の悪性黒色腫	皮膚黒色腫 (眼球を除く) (HLT)
非黒色腫皮膚癌	皮膚黒色腫 (眼球を除く) (HLT) を除く皮膚悪性腫瘍 (広域サブ SMQ)
過敏症	過敏症 (狭域 SMQ)、アナフィラキシー反応 (狭域 SMQ)、血管浮腫 (狭域 SMQ)
重篤な過敏症	過敏症のうち重篤な事象
MACE	申請者が作成した MedDRA 検索式に基づく主要心血管事象
肝機能障害	AST/ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上 (AST/ALT はベースライン値の 2 倍、総ビリルビンはベースライン値の 1.5 倍を満たす)、AST/ALT が基準値上限の 10 倍以上 (1368-0011 試験以外の試験)
自殺/自傷関連事象	うつ病および自殺/自傷 (狭域 SMQ)、自殺/自傷 (狭域サブ SMQ)
うつ病	うつ病および自殺/自傷 (狭域 SMQ)、うつ病 (自殺/自傷を除く) (狭域サブ SMQ)
ギラン・バレー症候群	ギラン・バレー症候群 (狭域 SMQ)
脱髄性ニューロパチー	脱髄 (狭域 SMQ)

審査報告（2）

令和4年7月15日

申請品目

〔販 売 名〕	スベビゴ点滴静注 450 mg
〔一 般 名〕	スベソリマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
〔申請年月日〕	令和3年9月30日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項及び安全対策、並びに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）に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、並びに製造販売後の検討事項及び安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 臨床試験において検討された日本人 GPP 患者数は極めて限られていることから、製造販売後の調査等において、使用実態下における本剤の安全性及び有効性に係る情報を可能な限り収集し、臨床現場に適切に提供することが重要である。
- 得られた臨床試験成績に基づく既存の治療法との併用や再燃時の本剤の再投与に関する検討には限界があることから、製造販売後の調査等において、これらの点についても情報収集し、得られた情報を医療現場に提供することが、本剤の適正使用のために重要である。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 41 に示す安全性検討事項を設定すること、表 42 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・重篤な感染症 ・重篤な過敏症	・悪性腫瘍 ・末梢性ニューロパチー ・免疫原性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	該当なし	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

申請者は、表 43 のとおり、急性症状が認められる GPP 患者を対象に特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性（再燃時の本剤再投与に係る情報を含む）について検討する旨を説明した。

表 43 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投与時の安全性の確認及び疾患活動性の把握
調査方法	連続調査方式
対象患者	急性症状が認められる GPP 患者
観察期間	初回投与から 28 週間
予定症例数	38 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	・安全性検討事項：重篤な感染症、重篤な過敏症 ・患者背景（年齢、性別、体重、罹病期間、合併症・既往歴、GPP の臨床経過等） ・本剤の投与状況 ・前治療歴 ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性評価（JDA 重症度判定スコア、全身症状〔疲労感、倦怠感、疼痛〕）

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・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。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

急性期膿疱性乾癬（汎発型）の治療における急性症状の改善

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[用法・用量]

通常、成人にはスペソリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900 mg を点滴静注する。なお、急性期症状が持続する場合には、初回投与の 1 週間後に 900 mg を追加投与することができる。

（申請時より取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-curve	血漿中（血清中）濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	AUC from time 0 to t hours	投与開始時点から t 時間までの AUC
AUC _{inf}	AUC from time 0 to infinity	投与開始時点から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from time 0 to the last observed concentration	投与開始時点から最終測定時点までの AUC
AUC _τ	AUC over the dosing interval	投与間隔ごとの AUC
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body surface area	体表面積
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDR	Complementarity determining region	相補性決定領域
CGE	Capillary gel electrophoresis	キャピラリー電気泳動法
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance following extravascular administration	血管外投与後の見かけのクリアランス
C _{max}	Maximal measured concentration in plasma or serum	最高血漿中（血清中）濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemis symptoms	好酸球増加及び全身症状を伴う薬物反応
ECL	electrochemiluminescent	電気化学発光法
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EN	Primary estimand	主要 estimand
ERASPEN	European rare and severe psoriasis expert network	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
	ptor	
GPP	Generalized pustular psoriasis	膿疱性乾癬
GPP 診療ガイドライン 2014	—	膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版、日皮会誌 2015; 125: 2211-57
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HS	Hidradenitis suppurativa	化膿性汗腺炎
IFN	Interferon	インターフェロン

略語	英語	日本語
IGA	Investigator's global assessment	医師による全般的評価
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-36R	Interleukin 36 receptor	インターロイキン 36 受容体
JDA	Japanese dermatological association	日本皮膚科学会
K_D	Dissociation constant	解離定数
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要有害心血管イベント
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NF κ B	Nuclear factor kappa B	核内因子 κ B
NRI	Non responder imputation	ノンレスポnder補完法
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬面積・重症度指標
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PPCB	Post-production cell bank	生産培養終了後の細胞から作製したセルバンク
PPP	Palmoplantar pustulosis	掌蹠膿疱症
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除液体クロマトグラフィー
sPGA	Static physician global assessment	医師による皮膚病変の静的総合評価指標
$t_{1/2}$	Terminal half-life	消失半減期
t_{max}	Time from dosing to the maximum measured concentration of the analyte in plasma or serum	最高血漿中（血清中）濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VAS	Visual analog scale	視覚アナログ尺度
V_{ss}	Apparent volume of distribution at steady state	定常状態における見かけの分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase following an extravascular dose	血管外投与後の終末相の見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	スベピゴ点滴静注 450 mg
本薬	—	スベソリマブ（遺伝子組換え）

※生物製剤の一般名については、（遺伝子組換え）を省略して記載した。