

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤

チルドラキズマブ(遺伝子組換え)注射液

**イルミア<sup>®</sup>** 皮下注100mgシリンジ  
**ILUMYA<sup>®</sup>** Subcutaneous Injection 100mg Syringe

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1シリンジ中チルドラキズマブ（遺伝子組換え）100mg
一般名	和名：チルドラキズマブ（遺伝子組換え）(JAN) 洋名：Tildrakizumab（Genetical Recombination）(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年6月29日 薬価基準収載年月日：2020年8月26日 販売開始年月日：2020年9月23日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）：サンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サンファーマ株式会社 くすり相談センター 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） TEL：0120-22-6880 ホームページ： <a href="https://jp.sunpharma.com/">https://jp.sunpharma.com/</a>

本IFは2020年6月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	40
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	40
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	40
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	41
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	41
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	41
6. RMPの概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	42
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	43
1. 販売名	4	8. 副作用	44
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	47
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	47
5. 化学名（命名法）又は本質	5	12. その他の注意	48
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	IX. 非臨床試験に関する項目	49
III. 有効成分に関する項目	6	1. 薬理試験	49
1. 物理化学的性質	6	2. 毒性試験	49
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	52
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 規制区分	52
IV. 製剤に関する項目	7	2. 有効期間	52
1. 剤形	7	3. 包装状態での貯法	52
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	52
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	5. 患者向け資材	52
4. 力価	8	6. 同一成分・同効薬	52
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	52
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	52
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	53
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	53
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	53
10. 容器・包装	9	12. 投薬期間制限に関する情報	53
11. 別途提供される資材類	9	13. 各種コード	53
12. その他	9	14. 保険給付上の注意	53
V. 治療に関する項目	10	XI. 文献	54
1. 効能又は効果	10	1. 引用文献	54
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. その他の参考文献	54
3. 用法及び用量	10	XII. 参考資料	55
4. 用法及び用量に関連する注意	11	1. 主な外国での発売状況	55
5. 臨床成績	11	2. 海外における臨床支援情報	57
VI. 薬効薬理に関する項目	31	XIII. 備考	60
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	31	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	60
2. 薬理作用	31	2. その他の関連資料	60
VII. 薬物動態に関する項目	34	臨床成績における有効性の評価指標	60
1. 血中濃度の推移	34		
2. 薬物速度論的パラメータ	37		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	37		
4. 吸収	37		
5. 分布	37		
6. 代謝	38		
7. 排泄	38		
8. トランスポーターに関する情報	39		
9. 透析等による除去率	39		
10. 特定の背景を有する患者	39		
11. その他	39		

## 略語表

ACR 20	American college of rheumatology 20%improvement criteria	米国リウマチ学会反応基準に基づく 20%改善
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
BSA	Body Surface Area	体表面積
CL	Clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚科学的の生活の質指数
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IC <sub>50</sub>	Concentration at 50% inhibition	50%阻害濃度
IFN	Interferon	インターフェロン
IL-23	Interleukin-23	インターロイキン-23
JAK	Janus Kinase	ヤヌスキナーゼ
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬面積と重症度指標
PGA	Physician's Global Assessment	医師による全般的評価
RH	Relative Humidity	相対湿度
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	シグナル伝達性転写活性化因子 3
T <sub>1/2</sub>	Biological half-life	生物学的半減期
T <sub>max</sub>	The time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

イルミア®皮下注 100mg シリンジ [一般名：チルドラキズマブ（遺伝子組換え）以下、本剤] は、ヒトインターロイキン（IL）-23 の p19 サブユニットに高い親和性で結合するヒト化免疫グロブリン G1/κ モノクローナル抗体製剤であり、IL-23 と IL-23 受容体との結合を阻害し、IL-23 受容体を介した細胞内シグナル伝達及びサイトカイン産生を抑制する。

IL-23 は乾癬、強直性脊椎炎、関節症性乾癬、及びクローン病を含む免疫疾患の発症に関与する炎症性サイトカインである<sup>1)</sup>。炎症モデル動物で IL-23 を阻害すると、組織障害や炎症所見の回復が認められたことなどから<sup>2)</sup>、IL-23 の p19 サブユニットと特異的に結合するチルドラキズマブは免疫疾患の治療薬になり得ると考えられたため、2008 年 10 月に Merck 社により本剤の臨床開発が開始された。

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（P06306 試験）、中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第 II b 相試験（P05495 試験）、国際共同第 III 相試験 [P010 試験（reSURFACE1 試験）]、海外第 III 相試験 [P011 試験（reSURFACE2 試験）] が実施され、本剤の有効性及び安全性が確認された。なお、国際共同第 III 相試験及び海外第 III 相試験を実施中の 2014 年 9 月にインド Sun Pharma 社が Merck 社より本剤のライセンスを獲得したため、本邦ではサンファーマ株式会社が製造販売承認申請を行った。

以上の経緯から、本剤は 2020 年 6 月に「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬」を効能又は効果として、サンファーマ株式会社が製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) IL-23 の p19 サブユニットと特異的に結合し、IL-23 と IL-23 受容体の相互作用を阻害するヒト化抗ヒト IL-23 p19 モノクローナル抗体である。

[「VI. 2. 薬理作用」の項参照]

(2) 既存治療で効果不十分な尋常性乾癬に対して適応症を有する。

[「V. 1. 効能又は効果」の項参照]

(3) 国際共同第 III 相試験 [P010 試験（reSURFACE1 試験）] 及び海外第 III 相試験 [P011 試験（reSURFACE2 試験）] において、尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者<sup>\*1</sup> の皮膚症状の改善が認められた。

投与 12 週後の PASI 75 達成率<sup>\*2</sup> は、国際共同第 III 相試験 [P010 試験（reSURFACE1 試験）] では 63.8%（197/309 例）、海外第 III 相試験 [P011 試験（reSURFACE2 試験）] では 61.2%（188/307 例）であり、投与 12 週後の PGA（0/1）達成率<sup>\*3</sup> は、それぞれ 57.9%（179/309 例）、54.7%（168/307 例）であった。

[「V. 5. 臨床成績」の項参照]

(4) 重大な副作用として、重篤な感染症（0.2%）と重篤な過敏症（頻度不明）が報告されている。その他の副作用として、上気道感染、ALT 増加が 1～5%未満に、気管支炎、毛包炎、口腔ヘルペス、皮膚カンジダ、血中トリグリセリド増加、AST 増加、γ-GTP 増加、蕁麻疹、乾癬性関節症、蛋白尿、尿中血陽性、倦怠感、発熱が 1%未満に認められている（承認時）。

[「VIII. 8. 副作用」の項参照]

※1：本剤の効能又は効果は、「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬」である。

※2：投与 12 週後の乾癬面積と重症度指標（Psoriasis Area and Severity Index：PASI）スコアがベースラインから 75%以上改善した患者の割合

※3：投与 12 週後の医師による全般的評価（Physician's Global Assessment：PGA）スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、かつ PGA スコア 0「病変消失」又は PGA スコア 1「病変軽快」を達成した患者の割合

### 3. 製品の製剤学的特性

本剤は、初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与するプレフィルドシリンジ製剤である。

[「IV. 1. 剤形」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照]

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	[「I. 6. RMPの概要」の項参照]
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド [「XIII. 備考」の項参照] ・患者向け資材：患者向医薬品ガイド [「XIII. 備考」の項参照]
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 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。

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

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】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重篤な感染症</li> <li>・ 重篤な過敏症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 悪性腫瘍</li> <li>・ 免疫原性</li> <li>・ 心血管系事象</li> <li>・ 好中球数減少</li> <li>・ 自殺／自傷行為に関連する事象</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査</li> <li>・ 特定使用成績調査（長期、新規登録患者）</li> <li>・ 製造販売後臨床試験（継続投与試験）</li> <li>・ 特定使用成績調査（長期、試験継続患者）</li> </ul>
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査による情報提供</li> <li>・ 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布</li> <li>・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ul>

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

- (1) 和名  
イルミア®皮下注 100mg シリンジ
- (2) 洋名  
ILUMYA Subcutaneous Injection 100mg Syringe
- (3) 名称の由来  
特になし

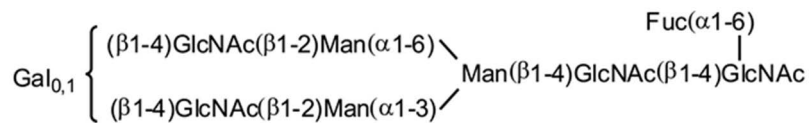
### 2. 一般名

- (1) 和名（命名法）  
チルドラキズマブ（遺伝子組換え）（JAN）
- (2) 洋名（命名法）  
Tildrakizumab（Genetical Recombination）（JAN）  
Tildrakizumabum（INN）
- (3) ステム  
インターロイキン（interleukin）：-ki-  
ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

### 3. 構造式又は示性式

チルドラキズマブは、446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma$ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ $\kappa$  鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

主な糖鎖の推定構造：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：（チルドラキズマブ） $\text{C}_{6426}\text{H}_{9918}\text{N}_{1698}\text{O}_{2000}\text{S}_{46}$ （タンパク質部分、4 本鎖）

（H 鎖） $\text{C}_{2172}\text{H}_{3357}\text{N}_{573}\text{O}_{666}\text{S}_{17}$

（L 鎖） $\text{C}_{1041}\text{H}_{1606}\text{N}_{276}\text{O}_{334}\text{S}_6$

分子量：約 147,000

## 5. 化学名（命名法）又は本質

日本名：

チルドラキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-23 $\alpha$  (p19) サブユニット抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなる。チルドラキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。チルドラキズマブは、446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ( $\gamma$ 1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 ( $\kappa$  鎖) 2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

英名：

Tildrakizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-23  $\alpha$  subunit (p19) antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions. Tildrakizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Tildrakizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains ( $\gamma$ 1-chains) consisting of 446 amino acid residues each and 2 L-chains ( $\kappa$ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

MK-3222

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明又は僅かに白濁した溶液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：5.8～6.1

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験（48 ヶ月、 $-40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  保存）において、規格内であった。

〔測定項目：性状、pH、純度試験、生物活性、定量等〕

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験：イオン交換クロマトグラフィー、ペプチドマップ

定量法：紫外可視吸光度測定

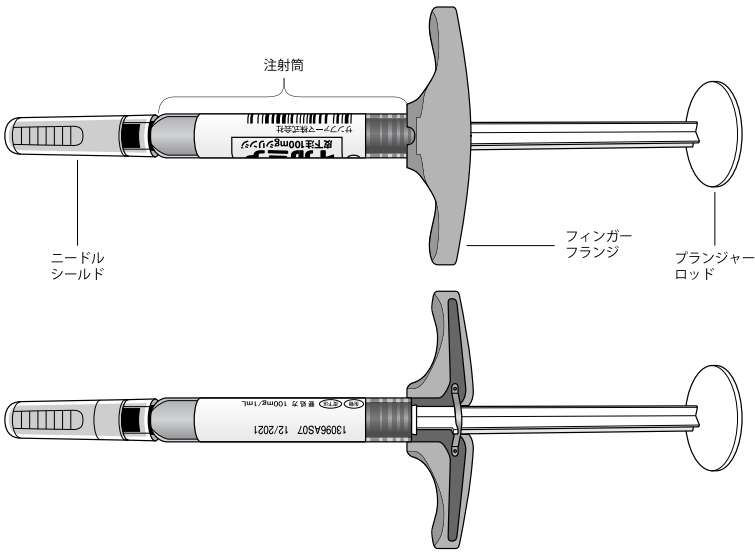
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

本剤は、チルドラキズマブ（遺伝子組換え）を含む薬液を充填した、単回使用針付プレフィルドシリンジ（1mL）である。

#### (2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状	無色～微黄色で、澄明～乳白光を呈する液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

pH：5.7～6.3

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	イルミア®皮下注 100mg シリンジ
有効成分	チルドラキズマブ（遺伝子組換え） 100mg
添加剤	L-ヒスチジン：0.495mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物：1.42mg ポリソルベート 80：0.5mg 精製白糖：70.0mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

生物活性

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温湿度保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3°C	36 ヶ月	針付きガラス製シリンジ	規格内
加速試験	25±2°C/60±5% RH	12 ヶ月		6 ヶ月の純度試験で規格外の変化が認められた
苛酷試験	40±2°C/75±5% RH	6 ヶ月		1 ヶ月の純度試験で規格外の変化が認められた
光安定性試験	積算照度 120 万 lux・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー200W・ h/m <sup>2</sup> 以上曝光			・紙箱に入れ遮光した場合は規格内 ・遮光しなかった場合は、曝光により純度試験で規格外の変化が認められた

測定項目：性状、不溶性異物、pH、純度試験、生物活性、定量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当しない

(2) 包装

1本 (1mL) : 100mg/mL

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

部材	材質・名称
注射筒	ガラス
注射針	ステンレス鋼
ニードルシールド	ポリプロピレン
プランジャーstopper	ゴム
プランジャーロッド	ポリスチレン
フィンガーフランジ	ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

[解説]

中等症から重症の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅱb相試験（P05495試験）、国際共同第Ⅲ相試験〔P010試験（reSURFACE1試験）〕、及び海外第Ⅲ相試験〔P011試験（reSURFACE2試験）〕において、本剤の有効性及び安全性が確認された。

また、生物学的製剤を含む全身療法は、外用薬を含む既存治療で効果不十分な患者に対して行うことが一般的であり、本剤の投与対象となる乾癬患者は「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2019年版）」（日皮会誌 2019; 129: 1845-1864）に規定される既承認の生物学的製剤の投与対象患者に対して使用される既承認の生物学的製剤と同様の位置付けの薬剤となることから、本剤の効能又は効果を「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬」とした。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

以下のいずれかを満たす尋常性乾癬患者に投与すること。

- ・ 光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
- ・ 難治性の皮疹を有する患者。

[解説]

「効能又は効果」の「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬」をより明確にするために具体的に記載した。「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2019年版）」（日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会）の生物学的製剤の対象患者に関する規定、及び本剤の乾癬患者を対象とした臨床試験における患者選択基準等を考慮し、該当する皮膚病変を有する場合に投与することとした。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはチルドラキズマブ（遺伝子組換え）として1回100mgを初回、4週後、以降12週間隔で皮下投与する。

[解説]

本剤は、チルドラキズマブ（遺伝子組換え）100mgを含む単回使用針付プレフィルドシリンジ（1mL）である。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、主に国際共同第Ⅱb相試験（P05495試験）、第Ⅲ相試験（P010試験及びP011試験）の有効性及び安全性の結果に基づき設定した。

国際共同第Ⅱb相試験（P05495試験）において、検討した用量範囲（本剤5～200mg）において用量反応性が示された。また、第Ⅲ相試験（P010試験及びP011試験）において、本剤100mg投与群及び200mg投与群間で効果及び安全性プロファイルに明確な違いが認められなかったため、100mgを至適臨床用量と判断した。

〔「V. 5. 臨床成績」の項参照〕

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。
- 7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

[解説]

- 7.1 他の生物製剤と併用したデータはなく安全性及び有効性は確立していない。
- 7.2 本剤の乾癬に対する治療効果は投与開始から概ね 16 週以内に得られるため、漫然と投与することのないよう治療効果の確認を適切に行う必要がある。16 週以内に治療効果が得られない場合は、本剤の投与継続の可否を含めて治療計画を慎重に検討すること。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

Phase	試験番号	対象	例数	試験デザイン	試験の目的	資料区分
第 I 相 海外	P05661 /P004	健康成人（日本人を含む）	29	単回投与、無作為化、プラセボ対照試験	漸増単回静脈内投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討	参考
第 I 相 海外	P05776 /P005	健康成人（日本人を含む）	37	単回投与、無作為化、プラセボ対照試験	漸増単回皮下投与時の安全性及び忍容性を検討	参考
第 I 相 海外	P06306 /P007	健康成人（白人、中国人及び日本人）	パート 1：53 （日本人：22） パート 2：6 （日本人：6）	単施設、非盲検、複数コホート試験（パート 1）、単コホート試験（パート 2）	パート 1：皮下投与時の薬物動態に及ぼす民族差の影響を検討 パート 2：日本人を対象とした本剤 10mg/kg 静脈内投与時の薬物動態を検討	評価
第 I 相 海外	P05382 /P001	中等症から重症の乾癬患者	77	反復投与、無作為化、プラセボ対照、多施設試験	漸増静脈内投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討	参考
第 I 相 海外	P009	中等症から重症の乾癬患者	20	反復投与、無作為化、並行群間、非盲検、多施設試験	乾癬患者での本剤とチトクローム P450 (CYP) プローブ基質との薬物相互作用を検討	参考
第 II b 相 国際共同	P05495 /P003	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者*1	355 （日本人：45）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定、多施設共同、第 II b 相試験	用量設定試験（有効性の主要評価項目は 16 週時の PASI 75 達成率）	評価
第 III 相 国際共同	P010	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者*1	772 （日本人：158）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第 III 相試験、及び継続投与試験	有効性及び安全性を評価（有効性の主要評価項目は 12 週の PASI 75 及び PGA (0/1) 達成率）	評価/ 参考*2
第 III 相 海外	P011	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者*1	1090	無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間、多施設共同、第 III 相試験、及び継続投与試験	有効性及び安全性を評価（有効性の主要評価項目は 12 週の PASI 75 及び PGA (0/1) 達成率）	評価/ 参考*2

\*1：尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬を含む

\*2：ベース試験（パート 1～3）を評価資料とし、それ以降の継続投与試験は参考資料とした



(2) 臨床薬理試験

海外第 I 相試験（日本人を含む）：健康成人を対象とした単回投与試験（民族比較試験）（P06306/P007 試験）<sup>3)</sup>

パート 1 では、健康成人 53 例 [本剤 50mg 群 19 例（日本人 8 例、白人 7 例、中国人 4 例）、本剤 200mg 群 16 例（日本人 6 例、白人 6 例、中国人 4 例）、本剤 400mg 群 18 例（日本人 8 例、白人 6 例、中国人 4 例）] を対象に単回皮下投与し、パート 2 では、健康成人 6 例（日本人）を対象に、本剤 10mg/kg を単回静脈内投与し、薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。

副作用は、パート 1 で、日本人 9/22 例（41%）、白人 10/19 例（53%）、中国人 5/12 例（42%）、パート 2 で、日本人 0/6 例（0%）に認められた。

パート 1 における主な副作用（いずれかの群で 2 例以上発現）は、注射部位血腫 [日本人 4 例（18%）、白人 3 例（16%）、中国人 2 例（17%）、以下同順]、注射部位疼痛 [2 例（9%）、2 例（11%）、2 例（17%）]、注射部位紅斑 [3 例（14%）、0 例（0%）、2 例（17%）]、頭痛 [2 例（9%）、1 例（5%）、0 例（0%）]、悪心 [0 例（0%）、3 例（16%）、0 例（0%）]、筋肉痛 [0 例（0%）、2 例（11%）、0 例（0%）] であった。

重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

注）本剤の「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

通常、成人にはチルドラキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 100mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

(3) 用量反応探索試験

国際共同第 II b 相試験：用量設定試験（P05495 試験）<sup>4)</sup>

目的	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬を含む）患者に本剤 5mg、25mg、100mg、200mg を皮下投与したときの至適用法及び用量を検討する。
試験デザイン	国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定、多施設共同、第 II b 相試験
対象	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬を含む）患者 355 例（日本人患者 45 例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳以上の患者</li> <li>・ 6 ヶ月以上にわたり局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）</li> <li>・ 光線療法又は全身療法の対象となる患者</li> <li>・ ベースライン時の PASI スコア 12 以上、BSA10%以上、PGA が中等症以上（3 以上）の患者</li> <li>・ 結核スクリーニング基準に従って適格と判断された患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 局面型皮疹のない乾癬、特に乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、薬物治療により発症又は悪化した乾癬、又は新規発症の滴状乾癬患者</li> <li>・ 治験期間中にステロイド剤（経口又は注射）の投与を必要とする患者</li> <li>・ スクリーニング前 2 週間以内に抗生物質の全身投与を必要とする感染症患者、又はスクリーニング前 8 週間以内に入院又は抗生物質の静脈内投与による治療を必要とする重症感染症患者</li> <li>・ 妊婦、試験終了後 6 ヶ月以内に妊娠する意向がある女性、又は授乳中の女性</li> <li>・ ヒト免疫不全ウイルス検査、B 型肝炎ウイルス表面抗原又は C 型肝炎ウイルス検査結果が陽性の患者</li> <li>・ IL-12 及び/又は IL-23 を標的とする薬剤の治療歴のある患者</li> <li>・ 2 種類以上の TNF 製剤を投与され、いずれも効果不十分により中止した患者</li> </ul>

試験方法	<p>本試験は、3つのパート（パート1：0～16週、パート2：16～52週、パート3：52～72週）で構成される。</p> <p><u>パート1（0～16週）：16週間投与〔二重盲検（プラセボ対照）〕</u>  対象患者を本剤 5mg、25mg、100mg、200mg 又はプラセボ群に 1：2：2：2：1 の割合で、体重（≤90kg 又は＞90kg）及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子として無作為に割り付け、0、4週に皮下投与した。</p> <p><u>パート2（16～52週）：36週間投与〔二重盲検〕</u>  本剤の各用量群はパート1終了時（16週）の有効性（PASI 75達成の有無）に基づき、用量を維持又は変更した。プラセボ群は本剤投与に変更し、12週ごとに皮下投与した。</p> <p><u>パート3（52～72週）：20週間の後観察期間</u>  パート2終了後、20週間を観察期間とした。安全性の観点から追加薬剤が必要と判断されない限りは、本試験で規定した併用薬剤の使用のみとした。</p> <p>各投与群の用量</p>																																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>パート1 (0、4週投与)</th> <th colspan="2">パート2 (16、28、40、52週投与)</th> <th>パート3 (52～72週 後観察期間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">本剤 5mg 群</td> <td rowspan="2">本剤 5mg</td> <td>R</td> <td>本剤 5mg</td> <td>—**</td> </tr> <tr> <td>NR</td> <td>本剤 100mg</td> <td>—**</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">本剤 25mg 群</td> <td rowspan="2">本剤 25mg</td> <td>R</td> <td>本剤 25mg</td> <td>—**</td> </tr> <tr> <td>NR</td> <td>本剤 100mg</td> <td>—**</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">本剤 100mg 群</td> <td rowspan="2">本剤 100mg</td> <td>R</td> <td>本剤 25mg 又は本剤 100mg*</td> <td>—**</td> </tr> <tr> <td>NR</td> <td>本剤 200mg</td> <td>—**</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">本剤 200mg 群</td> <td rowspan="2">本剤 200mg</td> <td>R</td> <td>本剤 100mg 又は本剤 200mg*</td> <td>—**</td> </tr> <tr> <td>NR</td> <td>本剤 200mg</td> <td>—**</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">プラセボ群</td> <td rowspan="2">プラセボ</td> <td>R</td> <td>本剤 25mg</td> <td>—**</td> </tr> <tr> <td>NR</td> <td>本剤 100mg</td> <td>—**</td> </tr> </tbody> </table>				投与群	パート1 (0、4週投与)	パート2 (16、28、40、52週投与)		パート3 (52～72週 後観察期間)	本剤 5mg 群	本剤 5mg	R	本剤 5mg	—**	NR	本剤 100mg	—**	本剤 25mg 群	本剤 25mg	R	本剤 25mg	—**	NR	本剤 100mg	—**	本剤 100mg 群	本剤 100mg	R	本剤 25mg 又は本剤 100mg*	—**	NR	本剤 200mg	—**	本剤 200mg 群	本剤 200mg	R	本剤 100mg 又は本剤 200mg*	—**	NR	本剤 200mg	—**	プラセボ群	プラセボ	R	本剤 25mg	—**	NR	本剤 100mg	—**
	投与群	パート1 (0、4週投与)	パート2 (16、28、40、52週投与)		パート3 (52～72週 後観察期間)																																												
	本剤 5mg 群	本剤 5mg	R	本剤 5mg	—**																																												
			NR	本剤 100mg	—**																																												
	本剤 25mg 群	本剤 25mg	R	本剤 25mg	—**																																												
			NR	本剤 100mg	—**																																												
	本剤 100mg 群	本剤 100mg	R	本剤 25mg 又は本剤 100mg*	—**																																												
			NR	本剤 200mg	—**																																												
	本剤 200mg 群	本剤 200mg	R	本剤 100mg 又は本剤 200mg*	—**																																												
NR			本剤 200mg	—**																																													
プラセボ群	プラセボ	R	本剤 25mg	—**																																													
		NR	本剤 100mg	—**																																													
R：レスポンド（PASI 75達成）、NR：ノンレスポンド（PASI 75未達成） *：1：1に無作為化 **：安全性の観点から追加薬剤が必要と判断されない限り、本試験で規定した併用薬剤の使用のみ																																																	
主要評価項目	16週のパシ75達成率																																																
主な副次評価項目	・12週のパシ75達成率 ・16週のPGA（0/1）達成率																																																
安全性評価項目	身体所見、バイタルサイン、臨床検査、心電図、有害事象のモニタリング																																																
解析計画	定義			評価項目																																													
	FAS (Full Analysis Set)	治験薬を1回以上投与され、各パートで有効性が1回以上評価されたすべての患者		すべての有効性 評価項目																																													

	<p><u>有効性</u>          主要評価項目及び副次評価項目は、プラセボ群と本剤の各用量群をCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定*を用いて比較した。有効性の欠如又は反応消失により16週前に治療を中止した患者、又は16週より前に併用禁止薬を使用した患者は、16週時点でPASI 75ノンレスポンドーとした。16週でPASIスコアが得られていない患者は、16週以前の直近のベースライン後の欠測していないPASIスコアを使用した [LOCF (Last-observation-carried forward)]。          * : ベースライン時の体重 (≤90kg、&gt;90kg) 及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子とした。</p>																																																																																																																		
結果	<p><u>患者背景*</u></p> <table border="1" data-bbox="427 533 1401 1377"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤5mg群</th> <th>本剤25mg群</th> <th>本剤100mg群</th> <th>本剤200mg群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>42</td> <td>92</td> <td>89</td> <td>86</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><u>性別 [n (%)]</u></td> </tr> <tr> <td>男</td> <td>31 (74)</td> <td>60 (65)</td> <td>76 (85)</td> <td>65 (76)</td> <td>38 (83)</td> </tr> <tr> <td>女</td> <td>11 (26)</td> <td>32 (35)</td> <td>13 (15)</td> <td>21 (24)</td> <td>8 (17)</td> </tr> <tr> <td>年齢、歳 [中央値 (範囲)]</td> <td>45.0 (21-73)</td> <td>45.5 (20-82)</td> <td>45.0 (20-69)</td> <td>45.5 (18-71)</td> <td>48.0 (21-67)</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><u>人種 [n (%)]</u></td> </tr> <tr> <td>白人</td> <td>31 (74)</td> <td>78 (85)</td> <td>73 (82)</td> <td>73 (85)</td> <td>35 (76)</td> </tr> <tr> <td>アジア人</td> <td>10 (24)</td> <td>13 (14)</td> <td>14 (16)</td> <td>12 (14)</td> <td>11 (24)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>1 (2)</td> <td>1 (1)</td> <td>2 (2)</td> <td>1 (1)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>体重、kg [平均値 (SD)]</td> <td>88.6 (23.1)</td> <td>84.5 (18.5)</td> <td>87.6 (20.9)</td> <td>86.1 (20.9)</td> <td>88.4 (20.5)</td> </tr> <tr> <td>関節症性乾癬有 [n (%)]</td> <td>8 (19)</td> <td>15 (16)</td> <td>16 (18)</td> <td>15 (17)</td> <td>11 (24)</td> </tr> <tr> <td>生物製剤治療歴有 [n (%)]</td> <td>10 (24)</td> <td>19 (21)</td> <td>15 (17)</td> <td>19 (22)</td> <td>13 (28)</td> </tr> <tr> <td>TNF 阻害薬治療歴有 [n (%)]</td> <td>9 (21)</td> <td>17 (18)</td> <td>15 (17)</td> <td>15 (17)</td> <td>12 (26)</td> </tr> <tr> <td>PASIスコア [平均値 (SD)]</td> <td>20.7 (7.65)</td> <td>19.8 (7.86)</td> <td>19.6 (8.14)</td> <td>19.1 (6.09)</td> <td>19.2 (6.24)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : パート1において無作為割り付けされた患者、SD : 標準偏差、TNF : 腫瘍壊死因子</p> <p><u>主要評価項目</u>          16週のPASI 75達成率 (パート1、FAS) ※</p> <table border="1" data-bbox="427 1529 1326 1798"> <thead> <tr> <th></th> <th>達成率 % (n/N)</th> <th>プラセボとの差 (%) [95%信頼区間]</th> <th>p 値*、**</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤 5mg 群</td> <td>33.3 (14/42)</td> <td>28.9 [13.4、44.4]</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 25mg 群</td> <td>64.4 (58/90)</td> <td>60.0 [48.4、71.6]</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 100mg 群</td> <td>66.3 (59/89)</td> <td>61.9 [50.3、73.4]</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 200mg 群</td> <td>74.4 (64/86)</td> <td>70.0 [59.0、81.0]</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>4.4 (2/45)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ : 有効性の欠如又は反応消失により16週前に治療を中止した患者、又は16週より前に併用禁止薬を使用した患者の欠損値はLOCFで補完した。          * : ベースライン時の体重 (≤90kg、&gt;90kg) 及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子としてCMH検定を行った。          ** : 仮説検定の多重性の調整方法として閉検定手順が用いられた。</p>		本剤5mg群	本剤25mg群	本剤100mg群	本剤200mg群	プラセボ群	例数	42	92	89	86	46	<u>性別 [n (%)]</u>						男	31 (74)	60 (65)	76 (85)	65 (76)	38 (83)	女	11 (26)	32 (35)	13 (15)	21 (24)	8 (17)	年齢、歳 [中央値 (範囲)]	45.0 (21-73)	45.5 (20-82)	45.0 (20-69)	45.5 (18-71)	48.0 (21-67)	<u>人種 [n (%)]</u>						白人	31 (74)	78 (85)	73 (82)	73 (85)	35 (76)	アジア人	10 (24)	13 (14)	14 (16)	12 (14)	11 (24)	その他	1 (2)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	体重、kg [平均値 (SD)]	88.6 (23.1)	84.5 (18.5)	87.6 (20.9)	86.1 (20.9)	88.4 (20.5)	関節症性乾癬有 [n (%)]	8 (19)	15 (16)	16 (18)	15 (17)	11 (24)	生物製剤治療歴有 [n (%)]	10 (24)	19 (21)	15 (17)	19 (22)	13 (28)	TNF 阻害薬治療歴有 [n (%)]	9 (21)	17 (18)	15 (17)	15 (17)	12 (26)	PASIスコア [平均値 (SD)]	20.7 (7.65)	19.8 (7.86)	19.6 (8.14)	19.1 (6.09)	19.2 (6.24)		達成率 % (n/N)	プラセボとの差 (%) [95%信頼区間]	p 値*、**	本剤 5mg 群	33.3 (14/42)	28.9 [13.4、44.4]	0.001	本剤 25mg 群	64.4 (58/90)	60.0 [48.4、71.6]	<0.001	本剤 100mg 群	66.3 (59/89)	61.9 [50.3、73.4]	<0.001	本剤 200mg 群	74.4 (64/86)	70.0 [59.0、81.0]	<0.001	プラセボ群	4.4 (2/45)	—	—
	本剤5mg群	本剤25mg群	本剤100mg群	本剤200mg群	プラセボ群																																																																																																														
例数	42	92	89	86	46																																																																																																														
<u>性別 [n (%)]</u>																																																																																																																			
男	31 (74)	60 (65)	76 (85)	65 (76)	38 (83)																																																																																																														
女	11 (26)	32 (35)	13 (15)	21 (24)	8 (17)																																																																																																														
年齢、歳 [中央値 (範囲)]	45.0 (21-73)	45.5 (20-82)	45.0 (20-69)	45.5 (18-71)	48.0 (21-67)																																																																																																														
<u>人種 [n (%)]</u>																																																																																																																			
白人	31 (74)	78 (85)	73 (82)	73 (85)	35 (76)																																																																																																														
アジア人	10 (24)	13 (14)	14 (16)	12 (14)	11 (24)																																																																																																														
その他	1 (2)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0 (0)																																																																																																														
体重、kg [平均値 (SD)]	88.6 (23.1)	84.5 (18.5)	87.6 (20.9)	86.1 (20.9)	88.4 (20.5)																																																																																																														
関節症性乾癬有 [n (%)]	8 (19)	15 (16)	16 (18)	15 (17)	11 (24)																																																																																																														
生物製剤治療歴有 [n (%)]	10 (24)	19 (21)	15 (17)	19 (22)	13 (28)																																																																																																														
TNF 阻害薬治療歴有 [n (%)]	9 (21)	17 (18)	15 (17)	15 (17)	12 (26)																																																																																																														
PASIスコア [平均値 (SD)]	20.7 (7.65)	19.8 (7.86)	19.6 (8.14)	19.1 (6.09)	19.2 (6.24)																																																																																																														
	達成率 % (n/N)	プラセボとの差 (%) [95%信頼区間]	p 値*、**																																																																																																																
本剤 5mg 群	33.3 (14/42)	28.9 [13.4、44.4]	0.001																																																																																																																
本剤 25mg 群	64.4 (58/90)	60.0 [48.4、71.6]	<0.001																																																																																																																
本剤 100mg 群	66.3 (59/89)	61.9 [50.3、73.4]	<0.001																																																																																																																
本剤 200mg 群	74.4 (64/86)	70.0 [59.0、81.0]	<0.001																																																																																																																
プラセボ群	4.4 (2/45)	—	—																																																																																																																

主な副次評価項目

12週のPASI 75達成率（パート1、FAS）※

	達成率 % (n/N)	プラセボとの差 (%) [95%信頼区間]	p 値*
本剤 5mg 群	23.8 (10/42)	19.4 [ 5.2、33.6]	0.009
本剤 25mg 群	58.9 (53/90)	54.4 [42.6、66.3]	<0.001
本剤 100mg 群	60.7 (54/89)	56.2 [44.4、68.0]	<0.001
本剤 200mg 群	72.1 (62/86)	67.7 [56.4、78.9]	<0.001
プラセボ群	4.4 (2/45)	—	—

16週のPGA (0/1) 達成率（パート1、FAS）※

	達成率 % (n/N)	プラセボとの差 (%) [95%信頼区間]	p 値*
本剤 5mg 群	33.3 (14/42)	31.1 [16.2、46.0]	<0.001
本剤 25mg 群	57.8 (52/90)	55.6 [44.5、66.6]	<0.001
本剤 100mg 群	61.8 (55/89)	59.6 [48.6、70.6]	<0.001
本剤 200mg 群	74.4 (64/86)	72.2 [62.0、82.4]	<0.001
プラセボ群	2.2 (1/45)	—	—

※：有効性の欠如又は反応消失により16週前に治療を中止した患者、又は16週より前に併用禁止薬を使用した患者の欠損値はLOCFで補完した。

\*：ベースライン時の体重（≤90kg、>90kg）及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子としてCMH検定を行った。

安全性

本試験のパート 2 までの有害事象は 85.3% (297/348 例)、投与中止に至った有害事象は 5.7% (20/348 例)、副作用は 36.8% (128/348 例) であった。

重篤な有害事象は 6.0% (21/348 例) で、このうち 6 例（喉頭蓋炎、悪性黒色腫、リンパ浮腫、蜂巣炎、細菌性関節炎、虚血性脳卒中 各 1 例）は治験薬との因果関係は否定されなかった。

各パートにおける主な副作用は下記の通りである。

[パート 1] 0～16 週における副作用

	本剤 5mg 群	本剤 25mg 群	本剤 100mg 群	本剤 200mg 群	プラセボ群
安全性評価例数	42	91	89	86	45
副作用発現例数 n (%)	13 (31.0)	24 (26.4)	22 (24.7)	17 (19.8)	10 (22.2)
主な副作用（いずれかの群で 2 例以上発現）、発現例数 n (%)					
下痢	0 (0)	0 (0)	4 (4.5)	1 (1.2)	0 (0)
悪心	0 (0)	3 (3.3)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
疲労	0 (0)	0 (0)	2 (2.2)	0 (0)	1 (2.2)
発熱	0 (0)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0)	0 (0)
鼻咽頭炎	2 (4.8)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (4.7)	2 (4.4)
皮下組織膿瘍	0 (0)	2 (2.2)	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)
上気道感染	2 (4.8)	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)
筋骨格痛	1 (2.4)	2 (2.2)	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)
頭痛	1 (2.4)	3 (3.3)	2 (2.2)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	0 (0)	2 (2.2)	0 (0)	2 (2.3)	1 (2.2)

MedDRA Version : 15.1

[パート2] 16～52週における副作用				
	本剤 5mg 群	本剤 25mg 群	本剤 100mg 群	本剤 200mg 群
安全性評価例数	13	94	153	79
副作用発現例数 n (%)	1 (7.7)	23 (24.5)	32 (20.9)	19 (24.1)
主な副作用 (いずれかの群で2例以上発現)、発現例数 n (%)				
結膜炎	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
疲労	0 (0)	2 (2.1)	1 (0.7)	0 (0)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	2 (2.5)
鼻咽頭炎	1 (7.7)	8 (8.5)	9 (5.9)	3 (3.8)
扁桃炎	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
上気道感染	0 (0)	2 (2.1)	3 (2.0)	2 (2.5)
血中ビリルビン増加	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
咳嗽	0 (0)	2 (2.1)	0 (0)	0 (0)
MedDRA Version : 15.1				
[パート3] 52～72週における副作用				
	本剤 5mg 群	本剤 25mg 群	本剤 100mg 群	本剤 200mg 群
安全性評価例数	10	86	126	67
副作用発現例数 n (%)	0 (0)	4 (4.7)	9 (7.1)	3 (4.5)
主な副作用 (いずれかの群で2例以上発現)、発現例数 n (%)				
鼻咽頭炎	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)	1 (1.5)
MedDRA Version : 15.1				

注) 本剤の「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

通常、成人にはチルドラキズマブ（遺伝子組換え）として、1回 100mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同第Ⅲ相試験 [P010 試験 (reSURFACE1 試験)]<sup>5)</sup>

目的	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬を含む）患者に本剤 100mg、200mg を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を、プラセボを対照として比較検討する。 また継続投与試験において、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬に対する本剤の長期投与による安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第Ⅲ相試験、及び継続投与試験
対象	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬を含む）患者 772 例（日本人患者 158 例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 18 歳以上の患者</li><li>・ 6 ヶ月以上にわたり局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）</li><li>・ 光線療法又は全身療法の対象となる患者</li><li>・ ベースライン時の PASI スコア 12 以上、BSA10%以上、PGA が中等症以上（3 以上）の患者</li><li>・ 結核スクリーニング基準に従って適格と判断された患者</li></ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 局面型皮疹のない乾癬、特に乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、薬物治療により発症又は悪化した乾癬、又は新規発症の滴状乾癬患者</li><li>・ 重症の関節症性乾癬に罹患している又はその既往歴があり、現行治療でコントロール良好な患者</li><li>・ 試験期間中に、乾癬に対する局所治療、光線療法、又は全身治療を必要とすることが見込まれる患者</li><li>・ スクリーニング前 2 週間以内に抗生物質の全身投与を必要とする感染症患者、再発性の感染症の既往歴のある患者、もしくはスクリーニング前 8 週間以内に入院又は抗生物質の静脈内投与による治療を必要とする重症感染症患者</li><li>・ 妊婦、試験終了後 6 ヶ月以内に妊娠する意向がある女性、又は授乳中の女性</li><li>・ チルドラキズマブ又はその他の IL-23/Th-17 経路阻害薬（p40、p19、及び IL-17 拮抗薬など）による治療歴のある患者</li></ul>
試験方法	本試験はベース試験、継続投与試験及び後観察期で構成している。ベース試験はパート 1、2、及び 3 から構成され、パート 1（0～12 週）は 12 週間の二重盲検プラセボ対照の試験、パート 2（12～28 週）は 16 週間の二重盲検の試験、パート 3（28～64 週）は本剤の長期投与による有効性、安全性及び忍容性を評価する 36 週間の投与試験である。  <u>パート 1（0～12 週）：12 週間の投与試験〔二重盲検（プラセボ対照）〕</u> 対象患者を本剤 100mg、200mg 又はプラセボ群に 2：2：1 の割合で、地域（北米、欧州、日本等）、体重（≤90kg 又は >90kg）、生物製剤の治療歴の有無及び関節症性乾癬の分類基準（CASPAR）に基づくベースライン時の関節症性乾癬の有無（日本のみ）を層別因子として無作為に割り付け、0、4 週に皮下投与した。  <u>パート 2（12～28 週）：16 週間の投与試験〔二重盲検〕</u> プラセボ群を本剤 100mg 又は 200mg 群に 1：1 の割合で、再度無作為に割り付けた。本剤群は、同用量を継続した。プラセボ群は 12、16 週に本剤を、本剤群は 16 週に本剤を皮下投与した。

	<p>パート3 (28~64週) : 36週間の投与試験〔二重盲検〕</p> <p>パート2終了時(28週)、本剤に対するレスポonder (PASI 75達成) 及び部分レスポonder (PASI 50以上75未満) は、用量変更なし群、用量変更群、又はプラセボ群に割り付けし、12週ごとに本剤を皮下投与した。ノンレスポonder (PASI 50未達成) は試験中止とした。なお、プラセボ群に再度無作為に割り付けされ、再発した患者 (PASI 最大反応から50%低下) には、本剤を再投与した。</p> <p>各投与群の用量</p> <table border="1" data-bbox="432 544 1423 1030"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>パート1 (0、4週投与)</th> <th>パート2 (16週投与)</th> <th colspan="2">パート3 (28、40、52、64週投与)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">本剤 200mg群</td> <td rowspan="3">本剤200mg</td> <td rowspan="3"></td> <td>R</td> <td>本剤200mg又はプラセボ</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>本剤200mg</td> </tr> <tr> <td>NR</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">本剤 100mg群</td> <td rowspan="3">本剤100mg</td> <td rowspan="3"></td> <td>R</td> <td>本剤100mg又はプラセボ</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>本剤100mg又は200mg</td> </tr> <tr> <td>NR</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">プラセボ群*</td> <td rowspan="4">プラセボ</td> <td rowspan="2">本剤100mg</td> <td>R、PR</td> <td>本剤100mg</td> </tr> <tr> <td>NR</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">本剤200mg</td> <td>R、PR</td> <td>本剤200mg</td> </tr> <tr> <td>NR</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>R : PASI 75 レスポonder (PASI 75 達成)、PR : PASI 部分レスポonder (PASI 50 以上 75 未満)、 NR : ノンレスポonder (PASI 50 未達成)</p> <p>* : パート2において、プラセボ群は12及び16週に本剤を皮下投与した。</p>	投与群	パート1 (0、4週投与)	パート2 (16週投与)	パート3 (28、40、52、64週投与)		本剤 200mg群	本剤200mg		R	本剤200mg又はプラセボ	PR	本剤200mg	NR	—	本剤 100mg群	本剤100mg		R	本剤100mg又はプラセボ	PR	本剤100mg又は200mg	NR	—	プラセボ群*	プラセボ	本剤100mg	R、PR	本剤100mg	NR	—	本剤200mg	R、PR	本剤200mg	NR	—
投与群	パート1 (0、4週投与)	パート2 (16週投与)	パート3 (28、40、52、64週投与)																																	
本剤 200mg群	本剤200mg		R	本剤200mg又はプラセボ																																
			PR	本剤200mg																																
			NR	—																																
本剤 100mg群	本剤100mg		R	本剤100mg又はプラセボ																																
			PR	本剤100mg又は200mg																																
			NR	—																																
プラセボ群*	プラセボ	本剤100mg	R、PR	本剤100mg																																
			NR	—																																
		本剤200mg	R、PR	本剤200mg																																
			NR	—																																
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・12週のPASI 75達成率</li> <li>・12週のPGA (0/1) 達成率</li> </ul>																																			
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・12週のPASI 90達成率</li> <li>・12週のPASI 100達成率</li> </ul>																																			
その他の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・28、40、52、及び64週のPASI 75/90/100達成率</li> <li>・28、40、52、及び64週のPGA (0/1) 達成率</li> <li>・12、28、40、52、及び64週のDLQI (0/1) 達成率</li> <li>・12週のACR 20/50/70達成率 (ベースライン時に関節症性乾癬の併発を認め、日本の治験実施医療機関に登録された患者に限定) 等</li> </ul>																																			
安全性評価項目	身体所見、バイタルサイン、臨床検査、心電図、有害事象のモニタリング																																			
解析計画	<table border="1" data-bbox="432 1592 1431 1709"> <thead> <tr> <th></th> <th>定義</th> <th>評価項目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAS (Full Analysis Set)</td> <td>各パートで治験薬の投与を1回以上受けたすべての患者</td> <td>すべての有効性評価項目</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目及び主な副次評価項目は、プラセボ群と本剤の各用量群をCMH検定*を用いて比較した。95%信頼区間はMiettinen and Nurminen (M&amp;N) 法を用いて算出した。</p> <p>欠測値がある場合はノンレスポonderとした。</p> <p>* : ベースライン時の体重 (≤90kg、&gt;90kg) 及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子とした。</p>		定義	評価項目	FAS (Full Analysis Set)	各パートで治験薬の投与を1回以上受けたすべての患者	すべての有効性評価項目																													
	定義	評価項目																																		
FAS (Full Analysis Set)	各パートで治験薬の投与を1回以上受けたすべての患者	すべての有効性評価項目																																		

結果

患者背景*			
	本剤100mg群	本剤200mg	プラセボ群
例数	309	308	155
性別 [n (%)]			
男	207 (67.0)	226 (73.4)	100 (64.5)
女	102 (33.0)	82 (26.6)	55 (35.5)
年齢、歳 [中央値 (範囲)]	46.0 (18-82)	48.0 (18-76)	47.5 (19-76)
人種 [n (%)]			
白人	217 (70.2)	209 (67.9)	101 (65.2)
アジア人	70 (22.7)	83 (26.9)	42 (27.1)
その他	22 (7.1)	16 (5.2)	12 (7.7)
体重 [n (%)]			
≤90kg	183 (59.2)	182 (59.1)	93 (60.0)
>90kg	126 (40.8)	126 (40.9)	61 (40.0)
関節症性乾癬有 [n (%)]	54 (17.5)	60 (19.5)	19 (12.3)
生物製剤治療歴有 [n (%)]	71 (23.0)	71 (23.1)	34 (21.9)
BSA、% [平均値 (SD)]	29.7 (17.4)	30.9 (17.8)	29.6 (17.3)
PASIスコア [平均値 (SD)]	20.0 (7.85)	20.7 (8.51)	19.3 (7.07)
PGAスコア [n (%)]			
< 3	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
3	206 (66.7)	202 (65.6)	111 (71.6)
4	95 (30.7)	95 (30.8)	41 (26.5)
5	7 (2.3)	11 (3.6)	2 (1.3)

\*：パート1において無作為割り付けされた患者

主要評価項目

12週のPASI 75達成率（パート1、FAS）\*

パート1	PASI 75 達成率% (n/N) †		プラセボとの差 (%) [95%信頼区間] ‡	p 値*、**
	本剤 100mg 群	プラセボ群		
12 週	63.8 (197/309)	5.8 (9/154)	58.0 [51.0、64.1]	<0.001

12週のPGA (0/1) 達成率（パート1、FAS）\*

パート1	PGA (0/1) 達成率% (n/N) †		プラセボとの差 (%) [95%信頼区間] ‡	p 値*、**
	本剤 100mg 群	プラセボ群		
12 週	57.9 (179/309)	7.1 (11/154)	50.9 [43.6、57.4]	<0.001

\*：欠測値はノンレスポnderとして補完

†：観測値及び補完値に基づく

‡：ベースライン時の体重（≤90kg、>90kg）及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子としてM&N法を用いて算出した。

\*：ベースライン時の体重（≤90kg、>90kg）及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子としてCMH検定を行った。

\*\*：仮説検定の多重性の調整方法として閉検定手順が用いられた。



副次評価項目

12週のPASI 90達成率（パート1、FAS）※

パート1	PASI 90 達成率 % (n/N) †		プラセボとの差 (%) [95%信頼区間] ‡	p 値*
	本剤 100mg 群	プラセボ群		
12 週	34.6 (107/309)	2.6 (4/154)	32.1 [25.9、38.0]	<0.001

12週のPASI 100達成率（パート1、FAS）※

パート1	PASI 100 達成率 % (n/N) †		プラセボとの差 (%) [95%信頼区間] ‡	p 値*
	本剤 100mg 群	プラセボ群		
12 週	13.9 (43/309)	1.3 (2/154)	12.7 [8.0、17.3]	<0.001

※：欠測値はノンレスポonderとして補完

†：観測値及び補完値に基づく

‡：ベースライン時の体重（≤90kg、>90kg）及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子としてM&N法を用いて算出した。

\*：ベースライン時の体重（≤90kg、>90kg）及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子としてCMH検定を行った。

その他の副次評価項目

28、40、52、及び64週のPASI 75/90/100達成率（パート2及びパート3、FAS）

パート2	PASIスコア	達成率 % (n/N) ※	
		本剤100mg群	プラセボ→本剤100mg群
28週	PASI 75	74.1 (229/309)	73.0 (54/74)
	PASI 90	47.6 (147/309)	55.4 (41/74)
	PASI 100	21.7 (67/309)	29.7 (22/74)

※：欠測値はノンレスポonderとして補完

パート3	PASIスコア	達成率 % (n/N)	
		本剤100mg群#	本剤100mg→プラセボ群
40週	PASI 75	94.7 (108/114)	79.4 (85/107)
52週		86.7 (98/113)	53.7 (44/82)
64週		87.5 (98/112)	49.0 (25/51)
40週	PASI 90	65.8 (75/114)	44.9 (48/107)
52週		63.7 (72/113)	29.3 (24/82)
64週		58.0 (65/112)	21.6 (11/51)
40週	PASI 100	29.8 (34/114)	18.7 (20/107)
52週		32.7 (37/113)	11.0 (9/82)
64週		32.1 (36/112)	3.9 (2/51)

#：28週のPASI 75レスポonder

28、40、52、及び64週のPGA（0/1）達成率（パート2及びパート3、FAS）

パート2	PGAスコア	達成率 % (n/N) ※	
		本剤100mg群	プラセボ→本剤100mg群
28週	PGA (0/1)	60.8 (188/309)	71.6 (53/74)

※：欠測値はノンレスポonderとして補完

パート3	PGAスコア	達成率 % (n/N)	
		本剤100mg群 <sup>#</sup>	本剤100mg→プラセボ群
40週	PGA (0/1)	75.4 (86/114)	52.8 (56/112)
52週		66.4 (75/113)	35.4 (29/82)
64週		61.6 (69/112)	32.0 (16/50)

# : 28週のPASI 75レスポンド率

12、28、40、52、及び64週のDLQI (0/1) 達成率 (パート1~3、FAS)

パート1	DLQI (0/1) 達成率% (n/N)		プラセボとの差 (%) [95%信頼区間] <sup>‡</sup>	p 値*
	本剤 100mg 群	プラセボ群		
12週	41.5 (126/304)	5.3 (8/150)	36.1 [29.3, 42.5]	<0.001

‡ : ベースライン時の体重 (≤90kg、>90kg) 及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子としてM&N法を用いて算出した。

\* : ベースライン時の体重 (≤90kg、>90kg) 及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子としてCMH検定を行った。

パート2	DLQIスコア	達成率 % (n/N)	
		本剤100mg群	プラセボ→本剤100mg群
28週	DLQI (0/1)	52.4 (152/290)	52.1 (37/71)

パート3	DLQIスコア	達成率 % (n/N)	
		本剤100mg群 <sup>#</sup>	本剤100mg→プラセボ群
40週	DLQI (0/1)	69.6 (80/115)	41.1 (44/107)
52週		63.7 (72/113)	26.5 (22/83)
64週		52.2 (59/113)	19.2 (10/52)

# : 28週のPASI 75レスポンド率

12週のACR 20/50/70 達成率 (ベースライン時に関節症性乾癬の併発を認め、日本の治験実施医療機関に登録された患者に限定)

パート1	ACRスコア	達成率 % (n/N)
		本剤100mg群
12週	ACR 20	38.5 (5/13)
	ACR 50	15.4 (2/13)
	ACR 70	7.7 (1/13)

### 安全性

本試験のパート3までの有害事象は80.6% (615/763例)、投与中止に至った有害事象は2.0% (15/763例)、副作用は20.2% (154/763例)であった。

重篤な有害事象は8.0% (61/763例)で、このうち6例 (蜂巣炎2例、乾癬、胆道の良性新生物、骨結核、喉頭蓋炎各1例)は治験薬との因果関係は否定されなかった。

各パートにおける主な副作用は下記の通りである。

[パート1] 0～12週における副作用

	本剤 100mg 群	本剤 200mg 群	プラセボ群
安全性評価例数	309	308	154
副作用発現例数 (%)	27 (8.7)	24 (7.8)	10 (6.5)
主な副作用 (いずれかの群で2例以上発現)、発現例数 (%)			
疲労	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0)
鼻咽頭炎	3 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.6)
副鼻腔炎	0 (0)	2 (0.6)	2 (1.3)
上気道感染	1 (0.3)	4 (1.3)	2 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0 (0)	0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0 (0)	0 (0)
頭痛	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0)
蛋白尿	2 (0.6)	0 (0)	0 (0)

MedDRA Version : 19.1

[パート2] 12～28週における副作用

	本剤 100mg 群	本剤 200mg 群	プラセボ→ 本剤 100mg 群	プラセボ→ 本剤 200mg 群
安全性評価例数	300	298	74	72
副作用発現例数 (%)	22 (7.3)	28 (9.4)	2 (2.7)	5 (6.9)
主な副作用 (いずれかの群で2例以上発現)、発現例数 (%)				
鼻咽頭炎	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	2 (2.8)
上気道感染	2 (0.7)	7 (2.3)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)

MedDRA Version : 19.1

[パート3] 28～64週における副作用

	本剤 100mg →プラセボ 群	本剤 100mg 群	本剤 100mg →200mg 群	本剤 200mg →プラセボ 群	本剤 200mg 群	プラセボ →本剤 100mg 群	プラセボ →本剤 200mg 群
安全性評価例数	114	135	19	119	160	67	62
副作用発現例数 (%)	17 (14.9)	19 (14.1)	3 (15.8)	21 (17.6)	21 (13.1)	7 (10.4)	3 (4.8)
主な副作用 (いずれかの群で2例以上発現)、発現例数 (%)							
気管支炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)
蜂巣炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.7)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ	1 (0.9)	0 (0)	1 (5.3)	2 (1.7)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)
鼻咽頭炎	0 (0)	2 (1.5)	1 (5.3)	1 (0.8)	3 (1.9)	0 (0)	2 (3.2)
上気道感染	6 (5.3)	2 (1.5)	0 (0)	4 (3.4)	7 (4.4)	2 (3.0)	1 (1.6)
筋肉痛	0 (0)	2 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)
乾癬	3 (2.6)	1 (0.7)	0 (0)	3 (2.5)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)

MedDRA Version : 19.1

注) 本剤の「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

通常、成人にはチルドラギズマブ (遺伝子組換え) として、1回 100mg を初回、4週後、以降 12週間隔で皮下投与する。

②海外第Ⅲ相試験 [P011 試験 (reSURFACE2 試験)]<sup>6)</sup>

目的	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬を含む）患者における本剤の有効性、安全性及び忍容性を、エタネルセプト又はプラセボを対照として比較検討する。 また継続投与試験にて、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬に対する本剤の長期投与による安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間、多施設共同、第Ⅲ相試験及び継続投与試験
対象	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬を含む）患者 1090 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳以上の患者</li> <li>・ 6 ヶ月以上にわたり局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）</li> <li>・ 光線療法又は全身療法の対象となる患者</li> <li>・ ベースライン時の PASI スコア 12 以上、BSA10%以上、PGA が中等症以上（3 以上）の患者</li> <li>・ 結核スクリーニング基準に従って適格と判断された患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 局面型皮疹のない乾癬、特に乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、薬物治療により発症又は悪化した乾癬、又は新規発症の滴状乾癬患者</li> <li>・ エタネルセプトによる治療歴のある患者</li> <li>・ 重症の関節症性乾癬又はその既往歴があり、現行治療でコントロール良好な患者</li> <li>・ 試験期間中に、乾癬に対する局所治療、光線療法、又は全身治療を必要とすることが見込まれる患者</li> <li>・ スクリーニング前 2 週間以内に抗生物質の全身投与を必要とする感染症患者、再発性の感染症の既往歴のある患者、もしくはスクリーニング前 8 週間以内に入院又は抗生物質の静脈内投与による治療を必要とする重症感染症患者</li> <li>・ 妊婦、試験終了後 6 ヶ月以内に妊娠する意向がある女性、又は授乳中の女性</li> <li>・ チルドラキズマブ又はその他の IL-23/Th-17 経路阻害薬（p40、p19、及び IL-17 拮抗薬など）による治療歴のある患者</li> </ul>
試験方法	<p>本試験はベース試験、継続投与試験、後観察期で構成されている。ベース試験はパート 1、2、及び 3 から構成され、パート 1（0～12 週）は 12 週間の二重盲検プラセボ対照の試験、パート 2（12～28 週）は 16 週間の二重盲検の試験、パート 3（28～52 週）は本剤の長期投与による有効性、安全性及び忍容性を評価する 24 週間の投与試験である。</p> <p><u>パート 1（0～12 週）：12 週間の投与試験〔二重盲検（プラセボ対照）〕</u> 対象患者を本剤 100mg、200mg、プラセボ又はエタネルセプト 50mg<sup>*</sup>群に 2：2：1：2 の割合で、地域（例：北米及び欧州）、体重（≤90kg 又は &gt;90kg）、従来の全身療法（メトトレキサート、シクロスポリン、光線療法）による効果の有無及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子として無作為に割り付け、0、4 週に皮下投与した（但し、エタネルセプトは週 2 回投与）。</p> <p>※：エタネルセプトは、尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対し本邦では適応を取得していない（本邦承認外）。</p> <p><u>パート 2（12～28 週）：16 週間の投与試験〔二重盲検〕</u> パート 1 終了時（12 週）、プラセボ群は本剤 100mg 又は 200mg 群に 1：1 の割合で、再度無作為に割り付け、他の 3 群は同用量を継続した。プラセボ群は 12、16 週に本剤を、本剤群は 16 週に本剤を皮下投与した。なお、エタネルセプトは週 1 回投与に変更した。</p>

	<p>パート3 (28~52週) : 24週間の投与試験〔二重盲検〕</p> <p>パート2終了時(28週)、本剤100mg又は200mg群の本剤に対するレスポナー(PASI 75達成)及び部分レスポナー(PASI 50以上75未満)は、用量変更なし群又は用量変更群に割り付けし、ノンレスポナー(PASI 50未達成)は試験中止とした。パート2でプラセボ群から本剤群に割り付けられた患者は試験を継続した。エタネルセプト50mg群のノンレスポナー及び部分レスポナーは本剤200mg投与に変更し、レスポナーは試験中止とした。12週ごとに本剤を皮下投与した。</p> <p>各投与群の用量</p> <table border="1" data-bbox="424 586 1441 1025"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>パート1 (0、4週投与)</th> <th>パート2 (16週投与)</th> <th colspan="2">パート3 (28、40、52週投与)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">本剤 200mg群</td> <td rowspan="3">本剤200mg</td> <td rowspan="3"></td> <td>R</td> <td>本剤100mg又は200mg</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>本剤200mg</td> </tr> <tr> <td>NR</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">本剤 100mg群</td> <td rowspan="3">本剤100mg</td> <td rowspan="3"></td> <td>R</td> <td>本剤100mg</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>本剤100mg又は200mg</td> </tr> <tr> <td>NR</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群*1</td> <td>プラセボ</td> <td>本剤100mg 本剤200mg</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">エタネルセプト 50mg群*2</td> <td rowspan="2">エタネルセプト50mg</td> <td rowspan="2"></td> <td>R</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>PR、NR</td> <td>本剤200mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>R : PASI 75 レスポナー (PASI 75 達成)、PR : PASI 部分レスポナー (PASI 50 以上 75 未満)、NR : ノンレスポナー (PASI 50 未達成)  *1 : パート2において、プラセボ群は12及び16週に本剤を皮下投与した。  *2 : エタネルセプトは、パート1は週2回、パート2は週1回投与</p>	投与群	パート1 (0、4週投与)	パート2 (16週投与)	パート3 (28、40、52週投与)		本剤 200mg群	本剤200mg		R	本剤100mg又は200mg	PR	本剤200mg	NR	—	本剤 100mg群	本剤100mg		R	本剤100mg	PR	本剤100mg又は200mg	NR	—	プラセボ群*1	プラセボ	本剤100mg 本剤200mg			エタネルセプト 50mg群*2	エタネルセプト50mg		R	—	PR、NR	本剤200mg
投与群	パート1 (0、4週投与)	パート2 (16週投与)	パート3 (28、40、52週投与)																																	
本剤 200mg群	本剤200mg		R	本剤100mg又は200mg																																
			PR	本剤200mg																																
			NR	—																																
本剤 100mg群	本剤100mg		R	本剤100mg																																
			PR	本剤100mg又は200mg																																
			NR	—																																
プラセボ群*1	プラセボ	本剤100mg 本剤200mg																																		
エタネルセプト 50mg群*2	エタネルセプト50mg		R	—																																
			PR、NR	本剤200mg																																
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・12週のPASI 75達成率</li> <li>・12週のPGA (0/1) 達成率</li> </ul>																																			
<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・12週のPASI 90 達成率</li> <li>・12週のPASI 100 達成率</li> <li>・28週のPASI 75 達成率</li> <li>・28週のPGA (0/1) 達成率</li> </ul>																																			
<p>その他の副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・40及び52週のPASI 75 達成率</li> <li>・28、40及び52週のPASI 90 達成率</li> <li>・28、40及び52週のPASI 100 達成率</li> <li>・40及び52週のPGA (0/1) 達成率</li> <li>・12、28、40及び52週のDLQI (0/1) 達成率</li> </ul>																																			
<p>安全性評価項目</p>	<p>身体所見、バイタルサイン、臨床検査、心電図、有害事象のモニタリング</p>																																			
<p>解析計画</p>	<table border="1" data-bbox="424 1641 1441 1758"> <thead> <tr> <th></th> <th>定義</th> <th>評価項目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAS (Full Analysis Set)</td> <td>各パートで治験薬の投与を1回以上受けたすべての患者</td> <td>すべての有効性評価項目</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>有効性</u>  主要評価項目及び主な副次評価項目は、プラセボ群と本剤の各用量群をCMH検定*を用いて比較した。プラセボとの群間差の95%信頼区間はM&amp;N法を用いて算出した。欠測値がある場合は、ノンレスポナーとした。  * : ベースライン時の体重 (≤90kg、&gt;90kg) 及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子とした。</p>		定義	評価項目	FAS (Full Analysis Set)	各パートで治験薬の投与を1回以上受けたすべての患者	すべての有効性評価項目																													
	定義	評価項目																																		
FAS (Full Analysis Set)	各パートで治験薬の投与を1回以上受けたすべての患者	すべての有効性評価項目																																		

結果

患者背景*				
	本剤100mg群	本剤200mg群	プラセボ群	エタネルセプト50mg群
例数	307	314	156	313
性別 [n (%)]				
男	220 (71.7)	225 (71.7)	112 (71.8)	222 (70.9)
女	87 (28.3)	89 (28.3)	44 (28.2)	91 (29.1)
年齢、歳 [中央値 (範囲)]	44.0 (19-80)	45.0 (19-80)	46.0 (20-76)	48.0 (19-81)
人種 [n (%)]				
白人	279 (90.9)	284 (90.4)	144 (92.3)	289 (92.3)
アジア人	9 (2.9)	14 (4.5)	3 (1.9)	10 (3.2)
その他	19 (6.2)	16 (5.1)	9 (5.8)	14 (4.5)
体重				
kg [平均値 (SD)]	89.4 (22.1)	88.4 (21.2)	88.7 (22.7)	88.0 (21.5)
≤90kg [n (%)]	176 (57.3)	180 (57.3)	90 (57.7)	180 (57.5)
>90kg [n (%)]	131 (42.7)	134 (42.7)	66 (42.3)	133 (42.5)
関節症性乾癬有 [n (%)]	48 (15.6)	42 (13.4)	23 (14.7)	41 (13.1)
生物製剤治療歴有 [n (%)]	39 (12.7)	38 (12.1)	20 (12.8)	37 (11.8)
BSA、% [平均値 (SD)]	34.2 (18.4)	31.8 (17.2)	31.3 (14.8)	31.6 (16.6)
PASIスコア [平均値 (SD)]	20.5 (7.63)	19.8 (7.52)	20.0 (7.57)	20.2 (7.36)
PGAスコア [n (%)]				
<3	11 (3.6)	14 (4.5)	7 (4.5)	7 (2.2)
3	196 (63.8)	193 (61.5)	91 (58.3)	193 (61.7)
4	95 (30.9)	97 (30.9)	52 (33.3)	103 (32.9)
5	5 (1.6)	7 (2.2)	5 (3.2)	7 (2.2)

\* : パート1において無作為割り付けされた患者

主要評価項目

12週のPASI 75達成率 (パート1、FAS) ※

パート1	PASI 75 達成率 % (n/N) †			プラセボとの差 (%) [95%信頼区間] ‡	p 値*, **
	本剤 100mg 群	プラセボ 群	エタネルセプ ト 50mg 群		
12 週	61.2 (188/307)	5.8 (9/156)	48.2 (151/313)	55.5 [48.3、61.8]	<0.001

12週のPGA (0/1) 達成率 (パート1、FAS) ※

パート1	PGA (0/1) 達成率 % (n/N) †			プラセボとの差 (%) [95%信頼区間] ‡	p 値*, **
	本剤 100mg 群	プラセボ 群	エタネルセプ ト 50mg 群		
12 週	54.7 (168/307)	4.5 (7/156)	47.6 (149/313)	50.2 [43.2、56.5]	<0.001

※ : 欠測値はノンレスポnderとして補完

† : 観測値及び補完値に基づく

‡ : ベースライン時の体重 (≤90kg、>90kg) 及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子としてM&N法を用いて算出した。

\* : ベースライン時の体重 (≤90kg、>90kg) 及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子としてCMH検定を行った。

\*\* : 仮説検定の多重性の調整方法として閉検定手順が用いられた。

副次評価項目

12週のPASI 90及びPASI 100達成率（パート1、FAS）※

パート1	PASI スコア	達成率 % (n/N) †			プラセボとの差 (%) [95%信頼区間] ‡	p 値*
		本剤 100mg 群	プラセボ 群	エタネル セプト 50mg 群		
12 週	PASI 90	38.8 (119/307)	1.3 (2/156)	21.4 (67/313)	37.5 [31.1、43.4]	<0.001
	PASI 100	12.4 (38/307)	0.0 (0/156)	4.8 (15/313)	12.4 [8.5、16.6]	<0.001**

28週のPASI 75達成率（パート2、FAS）※

パート2	PASIスコア	達成率 % (n/N)	
		本剤100mg群	プラセボ→本剤100mg群
28週	PASI 75	70.4 (216/307)	54.3 (38/70)

28週のPGA (0/1) 達成率（パート2、FAS）※

パート2	PGAスコア	達成率 % (n/N)	
		本剤100mg群	プラセボ→本剤100mg群
28週	PGA (0/1)	61.9 (190/307)	47.1 (33/70)

※：欠測値はノンレスポonderとして補完

†：観測値及び補完値に基づく

‡：ベースライン時の体重（≤90kg、>90kg）及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子としてM&N法を用いて算出した。

\*：ベースライン時の体重（≤90kg、>90kg）及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子としてCMH検定を行った。

\*\*：名目上p値 [12週のPASI 100達成率は、プラセボ群と比較して本剤100mg群の方が数値的に高かった（名目上p<0.001）]

その他の副次評価項目

28週のPASI 90及びPASI 100達成率（パート2、FAS）※

パート2	PASIスコア	達成率 % (n/N)	
		本剤100mg群	プラセボ→本剤100mg群
28週	PASI 90	52.1 (160/307)	35.7 (25/70)
	PASI 100	21.5 (66/307)	12.9 (9/70)

※：欠測値はノンレスポonderとして補完

40及び52週のPASI 75/90/100達成率（パート3、FAS）

パート3	PASIスコア	達成率 % (n/N)
		本剤100mg群#
40週	PASI 75	97.6 (207/212)
52週		93.6 (191/204)
40週	PASI 90	78.8 (167/212)
52週		78.4 (160/204)
40週	PASI 100	33.5 (71/212)
52週		35.3 (72/204)

#：28週のPASI 75レスポonder

40及び52週のPGA (0/1) 達成率 (パート3、FAS)

パート3	PGAスコア	達成率 % (n/N)
		本剤100mg群 <sup>#</sup>
40週	PGA (0/1)	84.9 (180/212)
52週		79.4 (162/204)

# : 28週のPASI 75レスポナー

12、28、40及び52週のDLQI (0/1) 達成率 (パート1~3、FAS)

パート1	DLQI (0/1) 達成率 % (n/N) †			プラセボとの差 (%) [95%信頼区間] ‡	p 値*
	本剤 100mg 群	プラセボ 群	エタネルセプト 50mg 群		
12 週	40.2 (119/296)	8.0 (12/150)	35.5 (108/304)	32.1 [24.5、39.1]	<0.001

† : 観測値及び補完値に基づく

‡ : ベースライン時の体重 (≤90kg、>90kg) 及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子としてM&N法を用いて算出した。

\* : ベースライン時の体重 (≤90kg、>90kg) 及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子としてCMH検定を行った。

パート2	DLQIスコア	達成率 % (n/N)	
		本剤100mg群	プラセボ→本剤100mg群
28週	DLQI (0/1)	54.1 (157/290)	38.2 (26/68)

パート3	DLQIスコア	達成率 % (n/N)
		本剤100mg群 <sup>#</sup>
40週	DLQI (0/1)	71.2 (151/212)
52週		68.8 (141/205)

# : 28週のPASI 75レスポナー



安全性

本試験のパート 3 までの有害事象は 75.5% (667/883 例)、投与中止に至った有害事象は 2.2% (19/883 例)、副作用は 31.5% (278/883 例) であった。

重篤な有害事象は 7.1% (63/883 例) で、このうち 5 例 (膀胱移行上皮癌、帯状疱疹、甲状腺癌、創傷感染、乳癌 各 1 例) は治験薬との因果関係は否定されなかった。

各パートにおける主な副作用は下記の通りである。

[パート 1] 0~12 週における副作用

	プラセボ群	本剤 100mg 群	本剤 200mg 群	エタネルセプト 50mg 群
安全性評価例数	156	307	314	313
副作用発現例数 (%)	27 (17.3)	55 (17.9)	58 (18.5)	92 (29.4)
主な副作用 (いずれかの群で 2 例以上発現)、発現例数 (%)				
上腹部痛	0 (0)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
下痢	0 (0)	3 (1.0)	2 (0.6)	3 (1.0)
悪心	0 (0)	2 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.3)
疲労	3 (1.9)	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.6)
注射部位内出血	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.6)	2 (0.6)
注射部位紅斑	1 (0.6)	2 (0.7)	2 (0.6)	26 (8.3)
注射部位血腫	1 (0.6)	2 (0.7)	5 (1.6)	3 (1.0)
注射部位出血	0 (0)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
注射部位疼痛	3 (1.9)	9 (2.9)	5 (1.6)	10 (3.2)
注射部位そう痒感	0 (0)	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (1.3)
注射部位反応	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	14 (4.5)
注射部位腫脹	2 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	7 (2.2)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.0)
鼻咽頭炎	3 (1.9)	17 (5.5)	10 (3.2)	15 (4.8)
鼻炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.6)
副鼻腔炎	0 (0)	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0)
歯感染	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
上気道感染	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)	2 (0.6)
関節痛	1 (0.6)	2 (0.7)	0 (0)	1 (0.3)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	2 (0.6)	4 (1.3)
味覚異常	0 (0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0)
頭痛	1 (0.6)	5 (1.6)	6 (1.9)	5 (1.6)
咳嗽	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	2 (0.6)
口腔咽頭痛	1 (0.6)	2 (0.7)	2 (0.6)	0 (0)
ざ瘡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.6)
紅斑	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	2 (0.6)
そう痒症	0 (0)	1 (0.3)	5 (1.6)	7 (2.2)
発疹	0 (0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0)

MedDRA Version : 19.1

[パート 2] 12~28 週における副作用

	プラセボ→ 本剤 100mg 群	プラセボ→ 本剤 200mg 群	本剤 100mg 群	本剤 200mg 群	エタネルセブ ト 50mg 群
安全性評価例数	69	72	294	299	289
副作用発現例数 (%)	8 (11.6)	11 (15.3)	38 (12.9)	41 (13.7)	49 (17.0)
主な副作用 (いずれかの群で 2 例以上発現)、発現例数 (%)					
下痢	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.7)
注射部位紅斑	0 (0)	0 (0)	3 (1.0)	0 (0)	3 (1.0)
注射部位血腫	0 (0)	0 (0)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0)
注射部位疼痛	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	4 (1.3)	1 (0.3)
注射部位そう 痒感	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)
注射部位反応	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	2 (0.7)	7 (2.4)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)
鼻咽頭炎	2 (2.9)	1 (1.4)	4 (1.4)	12 (4.0)	8 (2.8)
口腔ヘルペス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)
咽頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)
副鼻腔炎	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
扁桃炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.0)	0 (0)
歯感染	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	2 (0.7)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
尿路感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)
関節痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.0)	1 (0.3)
頭痛	0 (0)	2 (2.8)	0 (0)	3 (1.0)	2 (0.7)
蛋白尿	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)	0 (0)
紅斑	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)
そう痒症	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	2 (0.7)	1 (0.3)
高血圧	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)	2 (0.7)

MedDRA Version : 19.1

[パート3] 28～52週における副作用							
	プラセボ →本剤 100mg 群	プラセボ →本剤 200mg 群	本剤 100mg 群	本剤 100mg →200mg 群	本剤 200mg →100mg 群	本剤 200mg 群	エタネルセ プト 50mg →本剤 200mg 群
安全性評価例数	66	69	234	21	110	170	120
副作用発現例数 (%)	6 (9.1)	8 (11.6)	35 (15.0)	4 (19.0)	15 (13.6)	35 (20.6)	24 (20.0)
主な副作用 (いずれかの群で2例以上発現)、発現例数 (%)							
リンパ球減少症	0 (0)	0 (0)	2 (0.9)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
注射部位紅斑	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.2)	1 (0.8)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	3 (1.8)	2 (1.7)
インフルエンザ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	1 (0.6)	0 (0)
鼻咽頭炎	0 (0)	4 (5.8)	11 (4.7)	3 (14.3)	4 (3.6)	15 (8.8)	7 (5.8)
咽頭炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)	2 (1.7)
鼻炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.8)
副鼻腔炎	0 (0)	0 (0)	4 (1.7)	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.6)	3 (2.5)
扁桃炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.2)	1 (0.8)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	3 (1.3)	1 (4.8)	1 (0.9)	4 (2.4)	4 (3.3)
関節痛	0 (0)	1 (1.4)	2 (0.9)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
頭痛	0 (0)	1 (1.4)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.7)
高血圧	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.2)	0 (0)

MedDRA Version : 19.1

注) 本剤の「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。  
 通常、成人にはチルドラキズマブ（遺伝子組換え）として、1回100mgを初回、4週後、以降12週間隔で皮下投与する。  
 エタネルセプトは、尋常性乾癬及び関節症乾癬に対し本邦では適応を取得していない（本邦承認外）。

## 2) 安全性試験

国際共同第Ⅲ相試験 [P010 試験 (reSURFACE1 試験)] の本剤 100mg 投与例において投与 64 週時までに、副作用は 15.9% (383 例中 61 例) に認められ、主な副作用は上気道感染 1.6% (383 例中 6 例)、上咽頭炎 1.3% (383 例中 5 例) であった。

海外第Ⅲ相試験 [P011 試験 (reSURFACE2 試験)] の本剤 100mg 投与例において投与 52 週時までに、副作用は 24.0% (487 例中 117 例) に認められ、主な副作用は上咽頭炎 6.8% (487 例中 33 例) であった。

[「V. 5. 臨床成績 (4) 1) 有効性検証試験」の項参照]

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査（実施中）

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

## (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

完全ヒト型抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体：グセルクマブ

ヒト化抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体：リサンキズマブ

完全ヒト型抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体：ウステキヌマブ

完全ヒト型抗ヒト IL-17 受容体 A モノクローナル抗体：プロダルマブ

ヒト化抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体：イクセキズマブ

完全ヒト型抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体：セクキヌマブ

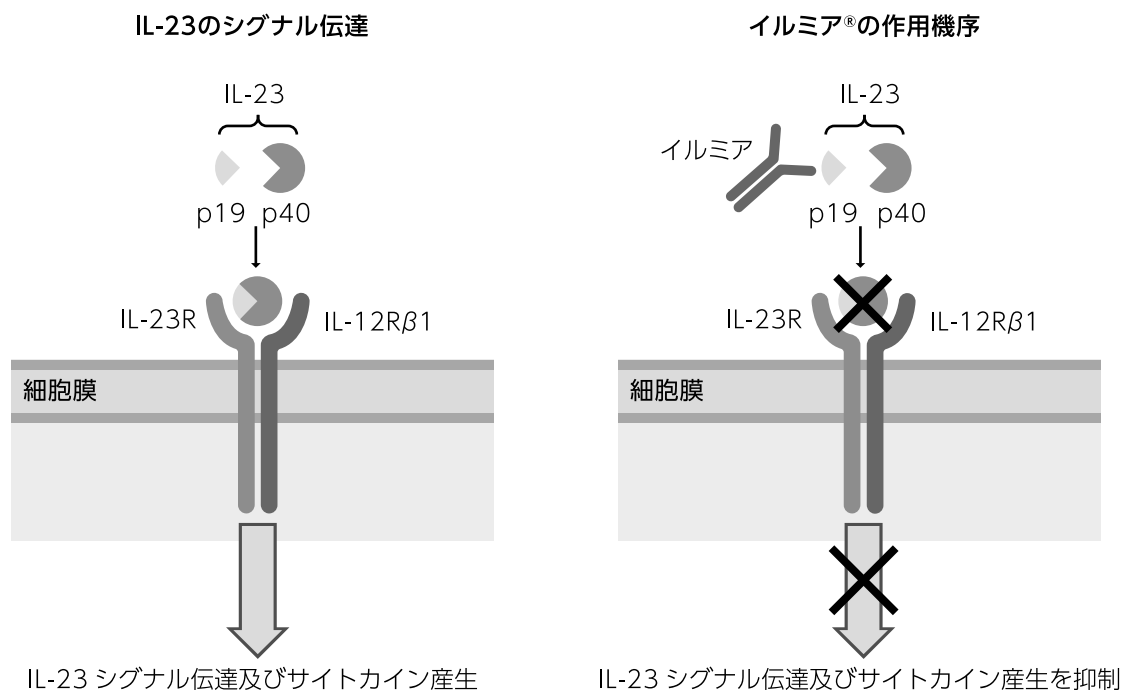
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

チルドラキズマブは、インターロイキン 23 (IL-23) サイトカインの p19 タンパク質サブユニットと特異的に結合するヒト化免疫グロブリン G1/k モノクローナル抗体であり、IL-23 受容体を介した細胞内シグナル伝達及びサイトカインの産生カスケードを抑制する<sup>7)</sup>。

IL-23 のシグナル伝達とチルドラキズマブの作用機序



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) チルドラキズマブの結合親和性 (*in vitro*)

表面プラズモン共鳴法を用いて、ヒト IL-23p19 に結合するチルドラキズマブの解離定数 ( $K_D$ ) を測定した結果、チルドラキズマブは、ヒト IL-23p19 と高い親和性で結合したが (解離定数=297pM)、ヒト IL-12 との結合は 22.2nM まで認められなかった<sup>7)</sup>。

## 2) チルドラキズマブの機能活性 (*in vitro*)

ヒト IL-23 が誘導する生物学的活性に対するチルドラキズマブの阻害作用を確認するため、ヒト IL-23 の存在下で増殖する Ba/F3 細胞株、ヒト IL-23 の存在下で IFN $\gamma$  を産生する初代ヒト脾臓細胞、ヒト IL-23 との結合により STAT3 がリン酸化する白血病性 T 細胞株 KIT225 を用いて IL-23 が誘導する生物学的活性に対するチルドラキズマブの阻害作用を検討した。その結果、チルドラキズマブは IL-23 が誘導する生物学的活性 (Ba/F3 細胞の増殖、IFN $\gamma$  の産生及び STAT3 のリン酸化) を阻害し、阻害時の IC<sub>50</sub> 値は 59~187pM であった<sup>7)</sup>。

## 3) マウス炎症性腸疾患モデルにおける効果 (*in vivo*)

T 細胞依存性 (獲得免疫) 及び骨髄細胞依存性 (自然免疫) の炎症性腸疾患モデルを用いて、抗 IL-23 p19 抗体の有効性を評価した。

チルドラキズマブの獲得免疫に対する作用：

T 細胞依存モデルでは、C3H/HeJBir マウス由来の T 細胞を免疫不全マウスに移植して大腸炎モデルを作成した。マウス相同抗体<sup>\*</sup> 又はアイソタイプ対照抗体を約 4mg/kg (100 $\mu$ g) を週 1 回、4 週間投与した結果、マウス相同抗体を投与したマウスでは大腸炎の完全寛解が組織学的検査で確認された。また、炎症性サイトカイン、ケモカイン、組織リモデリングに関わる酵素、その他の組織損傷マーカーの発現の低下も確認された<sup>8)</sup>。

※：チルドラキズマブはマウス IL-23 と交差反応しないため、マウスにおける試験では、マウス IL-23 p19 に対するチルドラキズマブの相同抗体 (以下、マウス相同抗体) を使用した。

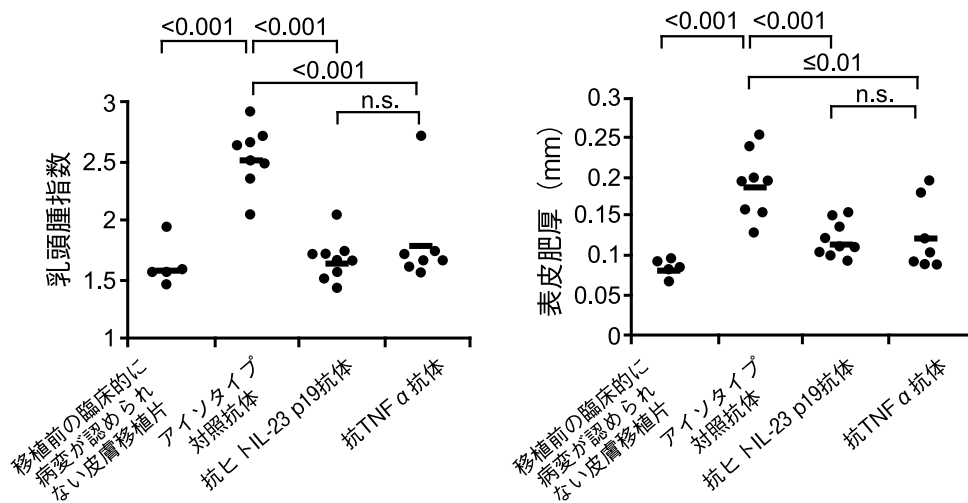
チルドラキズマブの自然免疫に対する作用：

リコンビナーゼ活性化遺伝子 1 又は 2 欠損マウスを用いて大腸炎モデルを作成した。同マウスに、マウス相同抗体 (5~240mg/kg)、アイソタイプ対照抗体 (60~240mg/kg) を投与し、さらに抗 CD40 抗体を投与した。マウス相同抗体を投与したマウスでは大腸の病変が用量依存的に減少していた<sup>2)</sup>。

## 4) ヒト化マウス乾癬モデルにおける抗ヒト IL-23 p19 抗体の効果 (*in vivo*)

乾癬患者の皮膚植片を移植した AGR129 マウスに、抗ヒト IL-23 p19 抗体、アイソタイプ対照抗体又は TNF $\alpha$  抗体 60mg/kg を、移植後 7 日目から 2 週ごとに投与し、移植前及び移植後 5 週目に皮膚の病理組織学的検査を実施した。投与後 5 週目における抗ヒト IL-23 p19 抗体を投与したマウスの移植片は、アイソタイプ対照抗体を投与したマウスと比べて、乳頭腫症指数及び表皮肥厚のいずれも有意に低値を示した ( $p < 0.001$ 、ANOVA 及び Bonferroni 法)。また、抗ヒト IL-23 p19 抗体を投与したマウスと抗 TNF $\alpha$  抗体を投与したマウスの乳頭腫症指数及び表皮肥厚に有意差は認められなかった<sup>9)</sup>。

抗ヒト IL-23 p19 抗体が移植後の患者皮膚の乳頭腫症指数及び表皮肥厚に及ぼす影響 (ACR19 マウス)



p値：ANOVA 及び Bonferroni 法  
n.s.：有意差なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

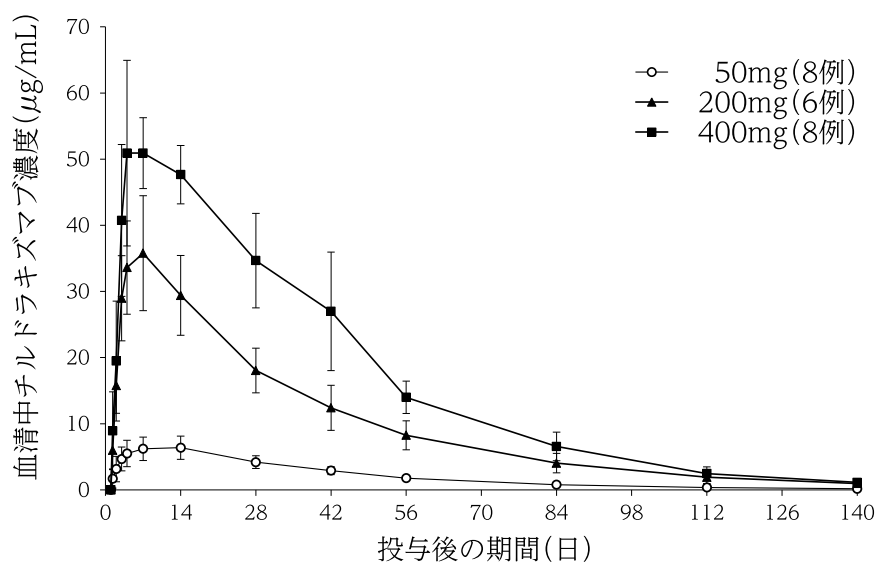
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>3)</sup>

日本人健康成人に本剤 50、200、及び 400mg を単回皮下投与したときの血清中チルドラキズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

日本人健康成人における血清中チルドラキズマブ濃度の推移（単回皮下投与時）



薬物動態パラメータ（単回皮下投与時）

用量	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (day)	AUC <sub>inf</sub> (µg · day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)
50mg	8	6.77 ± 1.91	13.0 (6.0–13.3)	297 ± 54.9 <sup>a</sup>	25.4 ± 2.70 <sup>a</sup>
200mg	6	38.8 ± 8.81	6.0 (2.0–14.0)	1400 ± 330	27.3 ± 4.04 <sup>b</sup>
400mg	8	55.7 ± 9.60	4.5 (3.0–27.1)	2370 ± 272	22.5 ± 2.23

平均値 ± SD [T<sub>max</sub> は例外とし、中央値（範囲）で表した]

a : 6 例

b : 5 例

注) 本剤の「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

通常、成人にはチルドラキズマブ（遺伝子組換え）として、1回 100mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

## 2) 反復投与

日本人乾癬患者に本剤 100mg を 0 週目、4 週目及びそれ以降 12 週ごとに投与したときのチルドラキズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった<sup>5)</sup>。

血清中トラフ濃度 (反復投与时)

用量	4 週目	12 週目	16 週目	28 週目
100mg	4.66 ± 1.82 <sup>a</sup>	2.71 ± 1.55 <sup>b</sup>	1.13 ± 0.821 <sup>b</sup>	1.08 ± 0.831 <sup>c</sup>

平均 ± SD、単位 µg/mL

a : 63 例

b : 62 例

c : 59 例

また、乾癬患者に本剤 100mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で投与したとき、投与後 16 週時までに定常状態に達し、定常状態における薬物動態パラメータの推定値は下表のとおりであった<sup>10)</sup>。

薬物動態パラメータ (反復投与时) [日本人及び外国人の併合データ]

用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (day)	AUC <sub>ss</sub> (µg · day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)
100mg	8.1 (34)	6.2 (46)	305.4 (41)	23.4 (23)

幾何平均値 (CV%)

注) 本剤の「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

通常、成人にはチルドラキズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 100mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

## (3) 中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

### 1) 食事の影響

該当資料なし



## 2) 併用薬の影響（外国人データ）<sup>1)</sup>

本剤投与による CYP プローブ基質（CYP1A2、2C9、2D6、3A4、2C19）の薬物動態に対する影響を検討するため、中等症から重症の外国人乾癬患者を対象に、CYP プローブカクテル<sup>\*</sup>を投与し（本剤投与前、1 日目）、7 日間のウォッシュアウト後 4 週間間隔で本剤 200mg を 2 回投与したところ（本剤 2 回投与後、57 日目）、本剤投与による各 CYP プローブ基質の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、各 CYP 分子種で代謝される薬物の薬物動態に対する影響は認められなかった。

※：カフェイン、ワルファリン+ビタミン K、デキストロメトルフアン、ミダゾラム、オメプラゾール

本剤皮下投与前後の各 CYP プローブ基質の薬物動態パラメータ

		本剤投与前 (1 日目)	本剤 2 回投与後 (57 日目)	最小二乗平均の比 (57 日目/1 日目)
		最小二乗平均 [95% CI] <sup>*</sup>		
カフェイン 200mg <sup>a</sup> (CYP1A2)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	4520 [3980–5130]	4340 [3830–4920]	0.96 [0.88–1.05]
	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	33800 [27400–41800]	38500 [31800–46600]	1.14 [1.01–1.28]
ワルファリン 10mg <sup>a</sup> (CYP2C9)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	381 [348–418]	377 [344–414]	0.99 [0.95–1.03]
	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	15600 [13200–18400]	16700 [13900–20100]	1.07 [0.98–1.17]
デキストロメトルフアン 30mg <sup>b</sup> (CYP2D6)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.872 [0.494–1.54]	1.02 [0.573–1.82]	1.17 [0.96–1.43]
	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	6.85 [3.81–12.3]	8.24 [4.51–15.1]	1.20 [1.00–1.45]
ミダゾラム 2mg <sup>c</sup> (CYP3A4)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	9.15 [7.51–11.2]	9.66 [8.04–11.6]	1.06 [0.86–1.29]
	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	24.6 [19.8–30.7]	27.3 [23.4–32.0]	1.11 [0.94–1.32]

\*：自然対数で変換される線形混合モデルから逆変換した最小二乗法平均と信頼区間

a：19 例（本剤投与前）、17 例（本剤投与後）

b：15 例（本剤投与前）、14 例（本剤投与後）

c：16 例（本剤投与前）、15 例（本剤投与後）

本剤皮下投与前後のオメプラゾール及びその代謝物<sup>†</sup>の薬物動態パラメータ

		5-ヒドロキシオメプラゾール ／オメプラゾールの比		最小二乗平均の比 (57 日目/1 日目)
		本剤投与前 (1 日目) 20 例	本剤 2 回投与後 (57 日目) 18 例	
		最小二乗平均 [95% CI] <sup>*</sup>		
		点推定 [90% CI]		
オメプラゾール 200mg (CYP2C19)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.42 [0.32–0.54]	0.42 [0.32–0.55]	0.99 [0.85–1.15]
	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	0.59 [0.44–0.80] <sup>a</sup>	0.57 [0.39–0.82] <sup>b</sup>	0.96 [0.77–1.19]

†：5-ヒドロキシオメプラゾール

\*：自然対数で変換される線形混合モデルから逆変換した最小二乗法平均と信頼区間

a：16 例

b：15 例

注) 本剤の「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

通常、成人にはチルドラキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 100mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

## 2. 薬物速度論的パラメータ<sup>10)</sup>

### (1) 解析方法

1-コンパートメント母集団薬物動態 (POP-PK) モデルから算出された第IIb相試験 (P05495 試験) 及び第III相試験 (P010 及び P011 試験) における乾癬患者の PK 事後解析 (Posthoc, PK)

### (2) 吸収速度定数

吸収速度定数は 0.45/日 (幾何平均値) と推定された。

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

本剤 (皮下投与) の見かけの全身クリアランス (Clearance : CL) は 0.32L/日 (38%) [幾何平均値 (%CV)] と推定された。

### (5) 分布容積

本剤 (皮下投与) の見かけの分布容積は 10.8L (24%) [幾何平均値 (%CV)] と推定され、血管外分布は限定的で、体重によって異なった。

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

POP-PK 解析には、第I相試験 (P05776、P06306、及び P009 試験)、第IIb相試験 (P05495 試験) 及び第III相試験 (P010 及び P011 試験) の患者を用いた。1次吸収及び1次消失過程の解析には1-コンパートメントモデルを、更にデータを補完するために2-コンパートメントモデルを用いた。

### (2) パラメータ変動要因

本剤の薬物動態パラメータに体重、剤形及びその他の共変量が与える影響を検討するために POP-PK 解析を行ったところ、共変量の影響 (性別、人種、体重) は軽微であった。

ただし、90kg 超での曝露量は臨床的同等性範囲の下限近くであった。

## 4. 吸収

日本人健康被験者に本剤を皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは 92%であった<sup>3)</sup>。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠カニクイザルにチルドラキズマブを 10、100、及び 300mg/kg を、妊娠 20～118 日まで 2 週ごとに反復皮下投与したとき、妊娠 140 日の胎仔の血清中チルドラキズマブ濃度は母動物と同程度であり、胎盤を介した胎仔へのチルドラキズマブの移行が確認された<sup>12)</sup>。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

妊娠カニクイザルにチルドラキズマブを 10 及び 100mg/kg を、妊娠 50 日から出産まで 2 週ごとに反復皮下投与したとき、出産後 28 日の平均乳汁中チルドラキズマブ濃度は、それぞれ 0.0396 及び 0.252µg/mL、出産後 91 日ではそれぞれ 0.000781 及び 0.0147µg/mL であった（定量下限値 0.00391µg/mL）<sup>13)</sup>。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

チルドラキズマブは、一般的なタンパク質分解過程によりアミノ酸に分解される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>

低分子代謝経路 [チトクローム P450 (CYP) 酵素、グルクロン酸抱合等] は関与しない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

チルドラキズマブは他の抗体と同様に主としてタンパク異化作用により排泄され、腎臓又は肝臓を介して排泄されない。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

体重の影響（外国人データを含む）<sup>14)</sup>

中等症から重症の乾癬患者に本剤 100mg を反復皮下投与したときの AUC<sub>ss</sub> 推定値を体重（カットオフ値：90 又は 60kg）で層別したところ、体重 90kg 超に対する 90kg 以下の患者の AUC<sub>ss</sub> 幾何平均比は 1.41、体重 60kg 超に対する 60kg 以下の患者の AUC<sub>ss</sub> 幾何平均比は 1.43 であった。

体重で層別化した AUC<sub>ss</sub>（本剤 100mg 反復皮下投与時）

		AUC <sub>ss</sub> (µg・day/mL)
体重	例数	幾何平均値 (変動係数%)
>90kg	367	254 (32.9)
≤90kg	525	357 (32.0)
>60kg	819	302 (35.6)
≤60kg	73	432 (32.1)

AUC<sub>ss</sub>：定常状態における血清中濃度－時間曲線下面積

注) 本剤の「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

通常、成人にはチルドラキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 100mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む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適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.1、2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.3 参照]

#### 1.2 重篤な感染症

ウイルス及び細菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。

#### [解説]

- 1.1 本剤の使用にあたり、緊急時において十分に対応可能な医療体制のもとで、リスクを上回る有益性が見込まれる患者に使用する必要があるため注意喚起として設定した。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、結核の既往歴を有する患者では結核の活動化の可能性もある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。これらを踏まえて、本剤の有効性及び危険性を患者に十分に説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始する必要がある。副作用が発現した場合は、速やかに主治医に連絡するように患者への指導を行うこと。
- 1.2 本剤は乾癬治療に用いる免疫調整薬であることから、重篤な感染症発現のリスクを増大させる可能性がある。また、一般に乾癬の患者は感染症発現のリスクが高いことが知られている。さらに重症度の高い乾癬患者は、合併症の有病率や軽度炎症状態の合併率がより高いことから、本剤の使用は重篤な感染症の発現に影響する可能性がある。
- 1.3 本剤は既存治療で効果不十分な尋常性乾癬に適用される。そのため、本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [1.1、1.2、8.1、11.1.1 参照]

2.2 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [1.1、8.2 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### [解説]

- 2.1 本剤は乾癬治療に用いる免疫調整薬であり、重篤な感染症の患者では、症状を悪化させる可能性があることから、設定した。
- 2.2 活動性結核の患者では、症状を悪化させる可能性があることから設定した。
- 2.3 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者では、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があることから設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加えインターフェロン  $\gamma$  遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2 参照]
- 8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。
- 8.4 他の生物製剤から変更する場合は、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- 8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.3 参照]

#### [解説]

- 8.1 本剤投与により感染症のリスクを増大させる可能性を否定できないことから注意喚起として設定した。本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。
- 8.2 本剤投与により結核の既往歴を有する患者は結核を活動化させるおそれがあることから、本剤の投与前検査及び抗結核薬投与等に関する注意喚起として設定した。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン  $\gamma$  遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
- 8.3 本剤投与中は感染症発現のリスクを否定することができないため、生ワクチン接種に関する注意喚起として設定した。
- 8.4 本剤と他の生物製剤との併用及び他の生物製剤から変更した臨床データはなく、安全性及び有効性が確立されていない。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があることより、他の生物製剤からの変更時の注意喚起として設定した。
- 8.5 本剤との因果関係は明確ではないが、臨床試験にて悪性腫瘍の発現が報告されていることから悪性腫瘍への注意喚起として設定した。悪性腫瘍の発現に注意すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.1 参照]

##### 9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

結核症の発現に十分に注意すること。

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、8.2 参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

[1.1、8.2 参照]

- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロン $\gamma$ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

#### [解説]

9.1.1 本剤は IL-23 の作用を選択的に抑制する薬剤であり、免疫抑制作用により感染症が悪化する可能性を完全には否定できないことから注意喚起として設定した。感染症の患者あるいは感染症の疑われる患者に対しては、本剤の使用にあたり適切な処置を行い、十分な注意を行うと共に慎重に投与すること。

9.1.2 結核の既往歴を有する患者は結核を活動化させるおそれがあることから、結核症の発現に十分に注意する必要があるため注意喚起として設定した。

本剤の作用により、陳旧性結核を再燃させる可能性があるため、すべての患者に本剤投与に先立ち、結核について既往歴の有無を含む十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うこと。結核既感染の患者に対しては、抗結核薬を投与した上で本剤を投与し、胸部レントゲン検査等を定期的実施する等結核症状発現には十分注意する。なお、患者の状態を十分観察し、結核が疑われる場合は、呼吸器や結核の専門医に相談することも考慮する。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

#### [解説]

妊婦への使用経験は十分に集積されておらず、本剤の使用における安全性は確立されていないため設定した。

本剤を用いた動物試験（カニクイザル）において、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。しかしながら、本剤はカニクイザルの胎盤を通過し、胎児へ移行することが報告されている。[VII. 5. 分布 (2) 血液－胎盤関門通過性の項参照]

ヒトにおける妊娠時曝露の臨床データは限られており、本剤の影響は明らかではない。そのため、本剤を妊婦に投与する際は、本剤の有益性とリスクを十分に判断のうえ、慎重に投与すること。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（カニクイザル）で乳汁中へ移行することが報告されている。

#### [解説]

授乳婦への使用経験は十分に集積されておらず、本剤の使用における安全性は確立されていないため設定した。

本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、本剤を用いた動物試験（カニクイザル）において、乳汁中へ移行することが報告されている。[VII. 5. 分布 (3) 乳汁中への移行の項参照]

授乳婦への投与は、本剤の有益性及び母乳栄養の有益性を十分に考慮し、授乳の継続又は中止を検討のうえ慎重に投与すること。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### [解説]

小児等を対象とした臨床試験を実施しておらず、本剤の使用における安全性は確立されていない。

## (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない



## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 重篤な感染症 (0.2%)

ウイルス及び細菌等による重篤な感染症があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照]

###### 11.1.2 重篤な過敏症 (頻度不明)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

#### [解説]

11.1.1 作用機序から本剤が感染症を引き起こす可能性は完全には否定できないことから、注意喚起として設定した。本剤投与後は観察を十分に行い、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

11.1.2 臨床試験において本剤 100mg 投与における過敏症の発現はすべて非重篤であったが、一般的に生物製剤による治療は、重篤なアナフィラキシー/アナフィラキシー様過敏症反応を引き起こす可能性を否定できないことから、注意喚起として設定した。本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症	上気道感染 <sup>注)</sup>	気管支炎、毛包炎、口腔ヘルペス、皮膚カンジダ
代謝・栄養	—	血中トリグリセリド増加
肝臓	ALT 増加	AST 増加、 $\gamma$ -GTP 増加
皮膚及び皮下組織障害	—	蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害	—	乾癬性関節症
腎及び尿路障害	—	蛋白尿、尿中血陽性
全身障害及び投与局所様態	—	倦怠感、発熱

注) 上咽頭炎、喉頭蓋炎を含む

#### [解説]

本剤の臨床試験で確認された主な副作用を記載した。

#### (3) 副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (P010 試験)、海外第Ⅲ相臨床試験 (P011 試験) 併合データ：  
プラセボ対照期間 (12 週間) における 100mg 投与群患者における副作用一覧

	P010 試験 本剤 100mg 群	P011 試験 本剤 100mg 群	併合解析 本剤 100mg 群
安全性評価例数	309	307	616
副作用発現例数 (%)	27 (8.7)	55 (17.9)	82 (13.3)
副作用 (いずれかの群で 1 例以上発現)、発現例数 (%)			
心臓障害	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
洞性不整脈	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
眼障害	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
眼部腫脹	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
眼球乾燥症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
胃腸障害	2 (0.6)	7 (2.3)	9 (1.5)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
便秘	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
下痢	0 (0.0)	3 (1.0)	3 (0.5)
軟便	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
口唇乾燥	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
悪心	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
歯痛	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (2.6)	20 (6.5)	28 (4.5)
疲労	4 (1.3)	3 (1.0)	7 (1.1)
治癒不良	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
注射部位内出血	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
注射部位紅斑	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
注射部位血腫	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
注射部位出血	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
注射部位疼痛	1 (0.3)	9 (2.9)	10 (1.6)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
注射部位反応	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
注射部位腫脹	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
倦怠感	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
発熱	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	9 (2.9)	23 (7.5)	32 (5.2)
気管支炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
毛包炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
インフルエンザ	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)

	P010 試験 本剤 100mg 群	P011 試験 本剤 100mg 群	併合解析 本剤 100mg 群
鼻咽頭炎	3 (1.0)	17 (5.5)	20 (3.2)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
乳頭腫ウイルス感染	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
歯感染	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
上気道感染	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿路感染	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
臨床検査	5 (1.6)	3 (1.0)	8 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿中血陽性	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.6)	3 (1.0)	5 (0.8)
関節痛	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
四肢痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
乾癬性関節症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害	3 (1.0)	6 (2.0)	9 (1.5)
浮動性めまい	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
味覚異常	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
頭痛	2 (0.6)	5 (1.6)	7 (1.1)
腎および尿路障害	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
蛋白尿	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
勃起増強	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	4 (1.3)	4 (0.6)
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
発声障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.0)	7 (2.3)	10 (1.6)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
斑状出血	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
湿疹	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
多汗症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
寝汗	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)

	P010 試験 本剤 100mg 群	P011 試験 本剤 100mg 群	併合解析 本剤 100mg 群
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
乾癬	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
発疹	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
皮膚萎縮	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
血管障害	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
潮紅	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
血腫	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)

MedDRA version : 19.1

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与 30 分前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻しておくこと。

[解説]

14.1.1 本剤は皮下投与製剤のため、投与前に室温に戻してから投与すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部などの無症状の皮膚で注射しやすい部位を選択すること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位や、傷、発赤、硬結がある部位、乾癬部位には注射しないこと。

14.2.3 同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.4 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

[解説]

14.2.1 本剤の投与において望ましい注射部位を記載した。

14.2.2 注射部位反応の発現を避けるため、皮膚に異常のある部位を避けるように十分に注意すること。

14.2.3 注射部位反応の発現を避けるため、同一箇所への繰り返しの投与は避けること。

14.2.4 本剤は単回の使用に限っており、再利用による投与を避けること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤の臨床試験において 52 週又は 64 週時まで本剤 100mg を投与した乾癬患者（400 例）のうち 6.5%（26 例）に本剤に対する抗体が検出された。この抗体発現と有害事象との明らかな関連性は見られなかった。中和抗体陽性となった患者は 2.5%（10 例）であり、陰性例と比較して陽性例の血中薬物濃度は低い傾向を示したが、例数が少なく中和抗体発現が有効性に及ぼす影響は明らかではない。
- 15.1.2 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。
- 15.1.3 本剤の臨床試験において 52 週又は 64 週までに 1 回以上本剤 100mg が投与された乾癬患者（1,083 例）における悪性腫瘍、非黒色腫皮膚癌及び黒色腫皮膚癌の曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率は、それぞれ 1.70、1.10 及び 0.20 であった。また、プラセボ群（588 例）における各事象の 100 人年当たりの発現率はそれぞれ 0.91、0.91 及び 0.00 であった。[1.1、8.5 参照]
- 15.1.4 本剤の臨床試験（継続投与期を含む）において本剤が投与された 1,994 例のうち自殺既遂 3 例、自殺念慮 3 例及び自殺企図 2 例が報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

#### [解説]

- 15.1.1 本剤の臨床試験における抗体陽性及び中和抗体の発現頻度に基づき記載した。臨床試験において中和抗体の発現が報告されている。発現した中和抗体の有効性への影響が明らかではないため、その他の注意として記載した。
- 15.1.2 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していないため、記載した。
- 15.1.3 本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクの上昇は認められていないが、臨床試験において悪性腫瘍の発現が報告されているため、悪性腫瘍の発現には注意すること。
- 15.1.4 本剤の臨床試験における自殺／自傷行為に関連する事象の発現状況に基づき記載した。臨床試験において自殺／自傷行為に関連する事象はいずれも本剤との因果関係は否定されているが、慢性疾患である乾癬自体が、自傷行為等のリスクを増大させることが報告されていることから、その他の注意として記載した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

<参考>

カニクイザルにチルドラキズマブ 40mg/kg（皮下投与）、140mg/kg（皮下投与及び静脈内投与）を2週間に1回3ヵ月間反復投与<sup>15)</sup>、又は10~100mg/kg（皮下投与）を2週間に1回9ヵ月間反復投与<sup>16)</sup>した結果、心血管系、呼吸器系、中枢神経系に対する影響は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

カニクイザルにチルドラキズマブを単回投与した結果は下記の通りであった<sup>17)</sup>。

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見
カニクイザル (雄3頭/群)	皮下投与	0、0.4、4、40	体重、摂餌量、血液生化学検査値、注入部位所見に影響は認められなかった。
	静脈内投与	40	

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>15、16)</sup>

カニクイザルにチルドラキズマブを9ヵ月間反復投与した結果は下記の通りであった。

動物種	投与期間 (月)	投与経路	用量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日) [全身曝露量比] <sup>a</sup>	主な所見
カニクイザル (雄雌各6頭/群)	3	皮下投与	40 又は 140	140 [133]	死亡例はなく、生殖器官の評価、ホルモンへの影響（エストラジオールとプロゲステロン）、心血管、呼吸器、中枢神経系機能に影響は認められなかった。
		静脈内投与	140	140 [155]	
カニクイザル (雄雌各6頭/群)	9	皮下投与	10、30、100	100 [90]	

a：曝露量比は、乾癬患者を対象とした第I~III相試験（P05495、P009、P010、P011）における母集団薬物動態解析データである  
 $AUC_{0-t, steady-state} = 305 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ （チルドラキズマブを100mg投与）を用いて算出。

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

<参考>

チルドラキズマブはバイオテクノロジー応用医薬品であり、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(ICH S6)において、一般合成医薬品について通常実施されてきた遺伝毒性試験は、バイオ医薬品に対しては適切でないとされていることから、遺伝毒性試験は実施していない。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

チルドラキズマブはマウス及びラットの IL-23 には結合しないことから、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施していない。一方、カニクイザルを用いた 9 ヶ月間反復皮下投与毒性試験でがん原性を示唆する増殖性・前がん病変は認められていない。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

#### 2) 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験<sup>13)</sup>

妊娠カニクイザルにチルドラキズマブ (0、10 又は 100mg/kg) を妊娠 50 日から分娩まで 2 週ごとに 1 回、反復皮下投与した (各 15 頭/群、最大投与回数 9 回)。その結果、妊娠期間及び妊娠/分娩の転帰を含む母動物への影響はみられなかった。新生仔死亡は 100mg/kg 投与群の 2 頭で認められたが、チルドラキズマブ投与との関連性は不明と判断された。生後 6 ヶ月まで生存した出生仔に、チルドラキズマブ投与による変化は認められなかった。母動物に対する無毒無量及び出生仔に対する無影響量はそれぞれ 100mg/kg 及び 10mg/kg と判断された。

#### 3) 胚・胎児発生に関する試験<sup>12)</sup>

妊娠カニクイザルにチルドラキズマブ (0、10、100、又は 300mg/kg) を、妊娠 20~118 日まで 2 週ごとに 1 回、反復皮下投与した (各 11~12 頭/群、妊娠 1±3 日)。その結果、胎仔でチルドラキズマブに関連した異常又は変化は認められなかった。胚・胎児発生に関する無毒性量は 300mg/kg と判断された。

### (6) 局所刺激性試験

#### 1) 局所忍容性試験 (ウサギ)<sup>18)</sup>

ニュージーランド白色種 (NZW) ウサギを用いた静脈内、動脈内、筋肉内及び静脈周囲投与による局所刺激性試験を行った。その結果、いずれの投与経路でも忍容性は良好であり、疼痛、不快感に関連する徴候、浮腫や紅斑などの肉眼的又は組織学的所見は認められなかった。

#### 2) 局所忍容性試験 (サル)

カニクイザルを用いた 3 ヶ月反復投与試験、及び 9 ヶ月反復投与試験により、一般状態、注入部位の肉眼的と組織学的検査を行った。3 ヶ月反復投与試験では、真皮を含む皮膚組織への単核細胞浸潤が認められたが、サルの皮膚で通常認められる自然発生所見と類似していた<sup>15)</sup>。また、9 ヶ月反復投与試験における忍容性は良好であった<sup>16)</sup>。

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 抗原性 (サル)

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験<sup>15, 16)</sup>及び生殖毒性試験<sup>12, 13)</sup>において、抗チルドラキズマブ抗体発現率は低かった。一部の動物で抗チルドラキズマブ抗体の発現に関連した曝露量の低下がみられたが、安全性プロファイルに対する影響はなかった。

### 2) 免疫毒性 (マウス、サル)

チルドラキズマブの IL-23 阻害が生体防御に与える影響を、種々の感染症モデルマウス (結核菌ウシ型 BCG モデル、サルモネラ感染症モデル、リステリア・モノサイトゲネス感染症モデル等) を用いて検討したところ、生体防御機能に対する影響は認められなかった<sup>19~21)</sup>。また、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験においても、チルドラキズマブは投与による免疫毒性に関連した所見は認められなかった<sup>15, 16)</sup>。

### 3) 組織交差反応性試験 (*in vitro*)<sup>22, 23)</sup>

正常なヒト及びカニクイザルの組織に、チルドラキズマブ (20 $\mu$ g/mL 及び 5 $\mu$ g/mL) を添加して、組織交差反応性試験を実施した。正常なヒト組織では、結腸、胃、肝臓、卵管、膵臓等、正常なカニクイザル組織では、副腎、小腸、腎臓、肝臓、リンパ節等、多くの組織の細胞質で陽性像が認められた。しかし、脾臓単核細胞以外の組織・細胞で IL-23 の発現又は産生は報告されていないこと、抗体は通常細胞質内へ到達できないことから、細胞質又は細胞質内顆粒で認められた陽性像の生理学的意義は低く、さらに陽性像が認められた組織について、反復投与毒性試験で異常所見は認められていないことから、安全性上の懸念は低いと判断された。



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：イルミア®皮下注 100mg シリンジ

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：チルドラキズマブ（遺伝子組換え）

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 シリンジを激しく振とうしないこと。

20.3 凍結しないこと。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：リサンキズマブ（遺伝子組換え）、グセルクマブ（遺伝子組換え）

### 7. 国際誕生年月日

2018年3月20日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2020年6月29日

承認番号：30200AMX00498000

薬価基準収載年月日：2020年8月26日

販売開始年月日：2020年9月23日

**9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**11. 再審査期間**

8年（2020年6月29日～2028年6月28日）

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
イルミア®皮下注 100mg シリンジ	3999456G1025	3999456G1025	199086701	629908601

**14. 保険給付上の注意**

特になし

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) Kastelein RA, et al.: Annu Rev Immunol. 2007; 25: 221-242. (PMID: 17291186)
- 2) 社内資料：SN08219 試験 (2020年6月29日承認, CTD 2.6.2.2.2)
- 3) 社内資料：海外第I相試験 (P06306 試験) (2020年6月29日承認, CTD 2.7.6.4)
- 4) 社内資料：国際共同第IIb相試験 (P05495 試験) (2020年6月29日承認, CTD 2.7.6.6)
- 5) 社内資料：国際共同第III相試験 (P010 試験) (2020年6月29日承認, CTD 2.7.6.7)
- 6) 社内資料：海外第III相試験 (P011 試験) (2020年6月29日承認, CTD 2.7.6.8)
- 7) 社内資料：チルドラキズマブの親和性及び生物学的活性 PD001-MK-3222 (SN08197) (2020年6月29日承認, CTD 2.6.2.2.1)
- 8) Elson CO, et al.: Gastroenterology. 2007; 132: 2359-2370. (PMID: 17570211)
- 9) Tonel G, et al.: J Immunol. 2010; 185 (10): 5688-5691. (PMID: 20956338)
- 10) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2020年6月29日承認, CTD 2.7.2.2)
- 11) Khalilieh S, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2018; 84 (10): 2292-2302. (PMID: 29926968)
- 12) 社内資料：生殖発生毒性試験－胚・胎仔発生に関する試験 (SN08292) (2020年6月29日承認, CTD 2.6.4.4)
- 13) 社内資料：生殖発生毒性試験－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 (TT # 12-9004) (2020年6月29日承認, CTD 2.6.6.6.3)
- 14) 社内資料：体重 (2020年6月29日承認, CTD 2.7.2.3.2.3)
- 15) 社内資料：反復投与毒性試験 (SN07184) (2020年6月29日承認, CTD 2.6.6.3.1)
- 16) 社内資料：反復投与毒性試験 (SN07329) (2020年6月29日承認, CTD 2.6.6.3.2)
- 17) 社内資料：単回投与毒性試験 (D54072) (2020年6月29日承認, CTD 2.6.6.2)
- 18) 社内資料：局所忍容性試験 (SN07185) (2020年6月29日承認, CTD 2.6.6.7)
- 19) 社内資料：薬理試験 (SN08165) (2020年6月29日承認, CTD 2.6.2.2.2.4.2)
- 20) 社内資料：薬理試験 (SN08198) (2020年6月29日承認, CTD 2.6.2.2.2.4.3)
- 21) 社内資料：薬理試験 (SN08199) (2020年6月29日承認, CTD 2.6.2.2.2.4.4)
- 22) 社内資料：組織交差反応性試験 (SN07376) (2020年6月29日承認, CTD 2.6.6.8.7.2.1)
- 23) 社内資料：組織交差反応性試験 (SN07377) (2020年6月29日承認, CTD 2.6.6.8.7.2.2)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2020年6月現在、本剤は米国にて2018年3月に承認され、同年9月に欧州及びオーストラリアで承認されている（下表）。また、現在カナダで承認申請中である。

本邦における効能又は効果、用法及び用量、剤形は下記の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 効能及び効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

#### 用法及び用量

通常、成人にはチルドラキズマブ（遺伝子組換え）として1回100mgを初回、4週後、以降12週間隔で皮下投与する。

#### 米国における承認状況

会社名	Sun Pharmaceutical Industries, Inc.
販売名	ILUMYA™ tildrakizumab-asmn injection, solution
剤形・規格	Injection: 100 mg/mL solution in a single-dose pre-filled syringe. LUMYA is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution.
承認日	2018年3月20日
効能又は効果	ILUMYA™ is indicated for the treatment of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy.
用法及び用量	ILUMYA is administered by subcutaneous injection. The recommended dose is 100 mg at Weeks 0, 4, and every twelve weeks thereafter. Each syringe contains 1 mL of 100 mg/mL tildrakizumab-asmn.

#### 欧州における承認状況

会社名	SUN Pharmaceuticals Industries (Europe) B.V.
販売名	Ilumetri™ 100 mg solution for injection in pre-filled syringe.
剤形・規格	Solution for injection (injection) The solution is clear to slightly opalescent and colourless to slightly yellow.
承認日	2018年9月17日
効能又は効果	Ilumetri™ is indicated for the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy.
用法及び用量	<b>Posology</b> The recommended dose of Ilumetri is 100 mg by subcutaneous injection at weeks 0, and 4 and every 12 weeks thereafter. In patients with certain characteristics (e.g. high disease burden, body weight $\geq$ 90kg) 200 mg may provide greater efficacy. Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 28 weeks of treatment. Some patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 28 weeks. <b>Special populations</b> Elderly: No dose adjustment is required. Renal or hepatic impairment: Ilumetri has not been studied in these patient populations. No dose

	<p>recommendations can be made. For further information on elimination of tildrakizumab.</p> <p>Paediatric population: The safety and efficacy of Ilumetri in children and adolescents below the age of 18 years have not yet been established. No data are available.</p> <p><b>Method of administration</b></p> <p>Ilumetri is administered by subcutaneous injection. Injection sites should be alternated. Ilumetri should not be injected into areas where the skin is affected by plaque psoriasis or is tender, bruised, red, hard, thick, or scaly. The pre-filled syringe must not be shaken. Each pre-filled syringe is for single use only. Inject the full amount of tildrakizumab according to the instructions for use provided in the package leaflet. After proper training in subcutaneous injection technique, patients may self-inject Ilumetri if a physician determines that it is appropriate. However, the physician should ensure appropriate follow-up of patients. Patients should be instructed to inject the full amount of Ilumetri according to the instructions provided in the package leaflet. Comprehensive instructions for administration are given in the package leaflet.</p>
--	---

オーストラリアにおける承認状況

会社名	Sun Pharma ANZ Pty Ltd
販売名	ILUMYA™ 100 mg /1 mL solution for injection
剤形・規格	Solution for injection in a single-use pre-filled syringe. The solution is clear to slightly opalescent and colourless to slightly yellow.
承認日	2018年9月5日
効能又は効果	ILUMYA is indicated for the treatment of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy.
用法及び用量	<p><b>Dosage:</b></p> <p>Adults: The recommended dose of ILUMYA is 100 mg by subcutaneous injection at weeks 0, 4 and every 12 weeks thereafter. If a dose is missed, administer the dose as soon as possible. Thereafter, resume dosing at the regularly scheduled interval.</p> <p><b>Method of administration:</b></p> <p>ILUMYA (1mL) is administered by subcutaneous injection. Full instructions for use are provided in the Consumer Medicine Information. After proper training in subcutaneous injection technique, patients may self-inject ILUMYA if a healthcare professional determines that it is appropriate. However, the physician should ensure appropriate follow-up of patients. Sites for injection include abdomen, thighs, or upper arm. Do not administer 5 cm around the navel or where the skin is tender, bruised, abnormally red, indurated or affected by psoriasis. Do not inject into scars, stretch marks, or blood vessels. The pre-filled syringe should be visually inspected for particulate matter and discolouration prior to administration. Product exhibiting particulate matter or discolouration must not be used. Do not shake. ILUMYA does not contain any antimicrobial preservatives. Discard any unused product remaining in the pre-filled syringe. ILUMYA pre-filled syringes are for single-use in one patient only.</p> <p><b>Dosage adjustments in:</b></p> <p><b>Renal or hepatic impairment:</b> ILUMYA has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.</p> <p><b>Elderly (≥ 65 years):</b> No dose adjustment is required.</p> <p><b>Paediatric population:</b> The safety and efficacy of ILUMYA in children and adolescents under 18 years of age has not yet been evaluated.</p>

## 2. 海外における臨床支援情報

### <妊婦等への投与に関する情報>

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（カニクイザル）で乳汁中に移行することが報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年3月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Limited available data with ILUMYA use in pregnant women are insufficient to inform a drug associated risk of adverse developmental outcomes. Human IgG is known to cross the placental barrier; therefore, ILUMYA may be transferred from the mother to the fetus. An embryofetal developmental study conducted with tildrakizumab in pregnant monkeys revealed no treatment-related effects to the developing fetus when tildrakizumab was administered subcutaneously during organogenesis to near parturition at doses up to 159 times the maximum recommended human dose (MRHD). When dosing was continued until parturition, a small increase in neonatal death was observed at 59 times the MRHD [see Data]. The clinical significance of this nonclinical finding is unknown.</p> <p>All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><b>Animal Data</b></p> <p>In an embryofetal developmental study, subcutaneous doses up to 300 mg/kg tildrakizumab were administered to pregnant cynomolgus monkeys once every two weeks during organogenesis to gestation day 118 (22 days from parturition). No maternal or embryofetal toxicities were observed at doses up to 300 mg/kg (159 times the MRHD of 100 mg, based on AUC comparison). Tildrakizumab crossed the placenta in monkeys. In a pre- and postnatal developmental study, subcutaneous doses up to 100 mg/kg tildrakizumab were administered to pregnant cynomolgus monkeys once every two weeks from gestation day 50 to parturition. Neonatal deaths occurred in the offspring of one control monkey, two monkeys at 10 mg/kg dose (6 times the MRHD based on AUC comparison), and four monkeys at 100 mg/kg dose (59 times the MRHD based on AUC comparison). The clinical significance of these nonclinical findings is unknown. No tildrakizumab-related adverse effects were noted in the remaining infants from birth through 6 months of age.</p>

	<p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of tildrakizumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Human IgG is known to be present in human milk. Tildrakizumab was detected in the milk of monkeys [see Data]. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for ILUMYA and any potential adverse effects on the breastfed child from ILUMYA or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Animal Data</p> <p>Very low levels of tildrakizumab were detected in breast milk of monkeys in the pre- and postnatal developmental study described in 8.1. The mean tildrakizumab concentrations in milk were approximately 0.09 – 0.2% of that in serum on postpartum days 28 and 91.</p>
--	---

出典	記載内容
オーストラリアの添付文書 (2018年9月)	<p><u>Use in Pregnancy (Category B1)</u></p> <p>There is limited information regarding the use of ILUMYA in pregnant women. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of ILUMYA during pregnancy. Women of childbearing potential should use an effective method of contraception during treatment and for at least 17 weeks after treatment.</p> <p>Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effect with respect to pregnancy, embryonic/fetal development, parturition or post-natal development. In a pre- and postnatal development toxicity study in monkeys given up to 100 mg/kg tildrakizumab by subcutaneous injections once every 14 days (&gt;100 times the human exposure at the recommended dose), no related increase in pregnancy loss was observed.</p> <p>Tildrakizumab was shown to distribute across the placental barrier. After repeated dosing to pregnant cynomolgus monkeys, serum concentrations were quantifiable in the fetus however the reproduction toxicity studies did not reveal any untoward effects. No harmful effects were noted in neonates at maternal exposures up to 19 times the human exposure at the recommended dose. Two neonatal deaths from monkeys administered tildrakizumab at maternal exposure of &gt;100 times the human exposure at the recommended dose were attributed to possible viral infection and considered of uncertain relationship to the treatment. The clinical significance of these findings is unknown.</p> <p><u>Use in Lactation</u></p> <p>It is not known whether tildrakizumab is excreted in human milk. In a pre-/postnatal development study tildrakizumab was detected at low levels in breast milk in monkeys dosed with tildrakizumab from gestation day 50 to parturition. The milk/serum ratio was <math>\leq 0.002</math>. In the same study, serum levels of tildrakizumab in infants up to 91 days old were similar to, or exceed maternal serum levels. A decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue ILUMYA taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p>

### <小児等への投与に関する情報>

本邦の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

本邦における使用上の注意

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年3月)	<b>8.4 Pediatric Use</b> Safety and effectiveness of ILUMYA in pediatric patients (<18 years of age) have not been established.
欧州の SPC (2019年1月)	<b>4.2 Posology and method of administration</b> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Ilumetri in children and adolescents below the age of 18 years have not yet been established. No data are available.



## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド
- ・患者向け資料：患者向医薬品ガイド

臨床成績における有効性の評価指標

皮膚症状の評価	
乾癬面積と重症度指標 (PASI)	病変面積と4ヵ所の身体領域（頭部、上肢、体幹、下肢）の乾癬病変の紅斑、浸潤、及び鱗屑（それぞれ0～4にグレード付け）のスコアに基づき定量的に評価した。合計スコアは0～72の範囲で、スコアが高いほど高い重症度を示す。 PASI 75、90、及び100達成率は、それぞれPASIスコアにおけるベースラインから75%以上、90%以上、及び100%の改善を達成した患者の割合と定義した。
医師による総合評価 (PGA)	所定の時点における患者の全身の乾癬病変部の重症度を判定するための評価指標。全身の病変は、浸潤、紅斑、落屑についてそれぞれの尺度に基づき評価する。3つのスコアの合計を3で除して最終PGAスコア（0～5）を算出した。各スコアは以下のとおり定義される。  0 = なし                                  3 = 中等度 1 = ほとんど症状なし                  4 = 顕著 2 = 軽度                                      5 = 重度
患者報告アウトカム	
皮膚科学的生活の質指標 (DLQI)	10項目の質問から構成される皮膚疾患特異的QOL評価基準。項目の内容は、症状・感情、日常活動、レジャー、人間関係（各2項目）、仕事・学校/治療（各1項目）。各項目は患者が0～3点で評価し、合計スコアは0～30の範囲となる。各スコアは以下のとおり定義される。  0又は1＝生活に影響なし 2～5＝生活に軽微な影響あり 6～10＝生活に中等度の影響あり 11～20＝生活に大きな影響あり 21～30＝生活に極めて大きな影響あり

製造販売元  
サンファーマ株式会社  
東京都港区芝公園1-7-6

ILM014MA27  
2022年7月改訂