

総合製品情報概要

ILUMYA®



ヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤

イルミア®

薬価基準収載

皮下注
100mgシリンジ

ILUMYA® チルドラキズマブ(遺伝子組換え)注射液

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品*

*注意-医師等の処方箋により使用すること

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。

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

目次

I. 開発の経緯	5
II. 特徴(性)	6
III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)	7
1. 警告	7
2. 禁忌	7
3. 組成・性状	7
4. 効能又は効果	8
5. 効能又は効果に関連する注意	8
6. 用法及び用量	8
7. 用法及び用量に関連する注意	8
8. 重要な基本的注意	8
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	9
11. 副作用	9
14. 適用上の注意	10
15. その他の注意	10
IV. 臨床成績	11
1. 国際共同第IIb相臨床試験(P05495試験):用量設定試験	11
2. 国際共同第III相臨床試験(P010試験(reSURFACE1試験)):検証試験	18
3. 海外第III相臨床試験(P011試験(reSURFACE2試験)):検証試験(海外データ)	30
V. 薬物動態	41
1. 血中濃度	41
(1) 単回投与(日本人健康成人)	41
(2) 反復投与	42
(3) 体重の影響(外国人データを含む)	42
2. 吸収	42
3. 分布	43
(1) 胎仔移行(サル)	43
(2) 乳汁中移行(サル)	43
(3) 分布容積(外国人データを含む)	43
4. 代謝	43
5. 排泄	43
6. 薬物相互作用(外国人データ)	44

VI. 薬効薬理	45
1. 作用部位・作用機序	45
2. 非臨床試験	46
(1) チルドラキズマブの結合親和性 (<i>in vitro</i>)	46
(2) チルドラキズマブの機能活性 (<i>in vitro</i>)	46
(3) ヒト化マウス乾癬モデルにおける抗ヒトIL-23p19抗体の効果 (<i>in vivo</i>)	47
VII. 安全性薬理試験及び毒性試験	48
1. 安全性薬理試験 (サル)	48
2. 毒性試験	48
(1) 単回投与毒性試験 (サル)	48
(2) 反復投与毒性試験 (サル)	48
(3) がん原性試験 (サル)	49
(4) 生殖・毒性試験 (サル)	49
(5) 局所忍容性試験 (ウサギ、サル)	49
(6) その他の毒性試験	50
VIII. 有効成分に関する理化学的知見	51
IX. 製剤学的事項	52
X. 取扱い上の注意	53
XI. 包装	53
XII. 関連情報	53
XIII. 主要文献	54
XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	55

本資料で使用している略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
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
C _{max}	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	皮膚科学的生活の質指標
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IC ₅₀	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
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
SD	Standard Deviation	標準偏差
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	シグナル伝達性転写活性化因子 3
T _{1/2}	Biological half-life	生物学的半減期
T _{max}	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

本資料で使用している有効性評価項目の定義

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。 PASI75、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。
医師による全般的評価 (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」、「1=ほとんど症状なし」、「2=軽度」、「3=中等度」、「4=顕著」、「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」。

I. 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の産生を抑制する。

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¹⁾。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²⁾、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相臨床試験(P06306試験)、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第IIb相臨床試験(P05495試験)、国際共同第III相臨床試験[P010試験(reSURFACE1試験)]、海外第III相臨床試験[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相臨床試験及び海外第III相臨床試験を実施中の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。

II. 特徴(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-23p19モノクローナル抗体である。(45頁)

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。(8頁)

3 国際共同第Ⅲ相臨床試験〔P010試験(reSURFACE1試験)〕及び海外第Ⅲ相臨床試験〔P011試験(reSURFACE2試験)〕(海外データ)において、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者の皮膚症状の改善が認められた。(18~40頁)

投与12週後のPASI75達成率^{注1)}は、国際共同第Ⅲ相臨床試験〔P010試験(reSURFACE1試験)〕では63.8%(197/309例)、海外第Ⅲ相臨床試験〔P011試験(reSURFACE2試験)〕(海外データ)では61.2%(188/307例)であり、投与12週後のPGA(0/1)達成率^{注2)}は、それぞれ57.9%(179/309例)、54.7%(168/307例)であった。

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)

詳細については添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。(9、10頁)

注1) 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

注2) 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

イルミア®の効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

イルミア®の用法及び用量

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。

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

添付文書[2020年6月作成(第1版)]に基づき作成

1. 警告

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。

2. 禁忌

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤の有効成分であるチルドラキズマブ(遺伝子組換え)はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	イルミア皮下注 100mg シリンジ
性状	無色～微黄色で、澄明～乳白光を呈する液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

開発の経緯

特徴(性)

製品情報
(ILUMYA®)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

Ⅲ.製品情報(ドラッグインフォメーション)

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

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。

6. 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。

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。

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 γ 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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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 γ 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

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。

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。

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。

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。

Ⅲ.製品情報(ドラッグインフォメーション)

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 ^{注)}	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、γ-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

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。

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。

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週時まで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人年あたりの発現率は、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人年あたりの発現率はそれぞれ0.91、0.91及び0.00であった。

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。

IV. 臨床成績

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は7～10頁をご参照ください。

本剤は国内及び海外の臨床試験成績に基づき承認されました。このため、一部国内の承認内容と異なる用法及び用量が含まれています。11～40頁の試験が該当します。

1. 国際共同第IIb相臨床試験 (P05495試験) : 用量設定試験³⁾

3) 承認時評価資料 : 国際共同第IIb相試験 (P05495試験) (2020年6月承認, CTD 2.7.6.6)

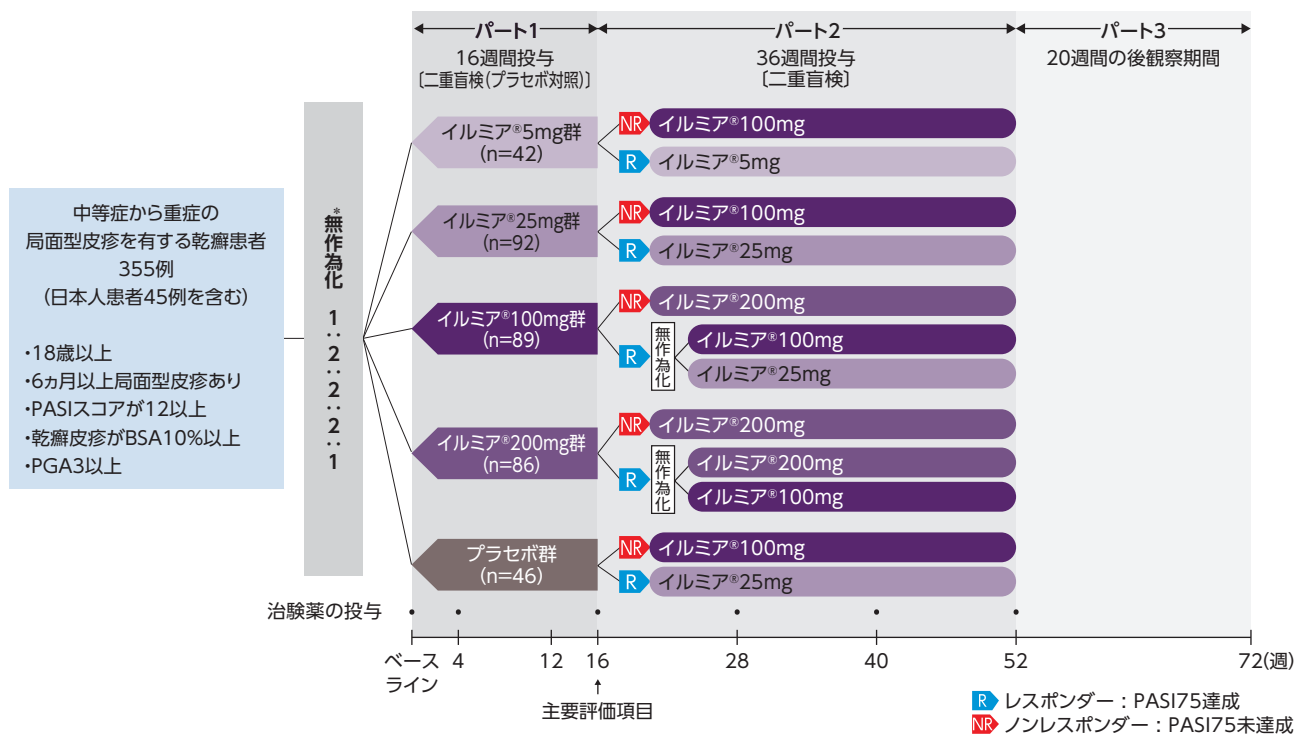
■ 試験の概要

試験期間 : 2010年10月29日～2012年10月24日

目的 : 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者にイルミア®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IIb相試験

対象 : 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者355例 (日本人患者45例)



*層別因子 : ベースライン時の体重 (≤90kg、>90kg)、生物製剤の治療歴の有無

方法 : 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。

パート1 (0～16週) : 16週間投与 (二重盲検 (プラセボ対照))

対象患者をイルミア®5mg群、イルミア®25mg群、イルミア®100mg群、イルミア®200mg群又はプラセボ群に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。

パート2 (16～52週) : 36週間投与 (二重盲検)

パート1終了時 (16週) の有効性 (PASI75達成の有無) に基づき、用量を維持又は変更した。プラセボ群はイルミア®投与に変更し、12週ごとに皮下投与した。

パート3 (52～72週) : 20週間の後観察期間

投与終了後、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。

イルミア®の効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

イルミア®の用法及び用量

通常、成人にはチルドラクズマブ (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。

開発の経緯
特徴(性)
製品情報
(トランプ)
イノベーター
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意
包装
関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

IV. 臨床成績

評価項目：有効性：

[主要評価項目] 16週のPASI75達成率

[主な副次評価項目] 12週のPASI75達成率、16週のPGA (0/1) 達成率

安全性：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：すべての有効性評価項目の解析対象は、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とした(FAS)。

主要評価項目及び副次評価項目は、プラセボ群とイルミア®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PASI75ノンレスポnder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、>90kg)及び生物製剤の治療歴の有無を層別因子とした。

※ 臨床試験で使用した評価指標については、「本資料で使用している有効性評価項目の定義(4頁)」をご参照ください。

■ 患者背景(パート1において無作為割り付けされた患者)

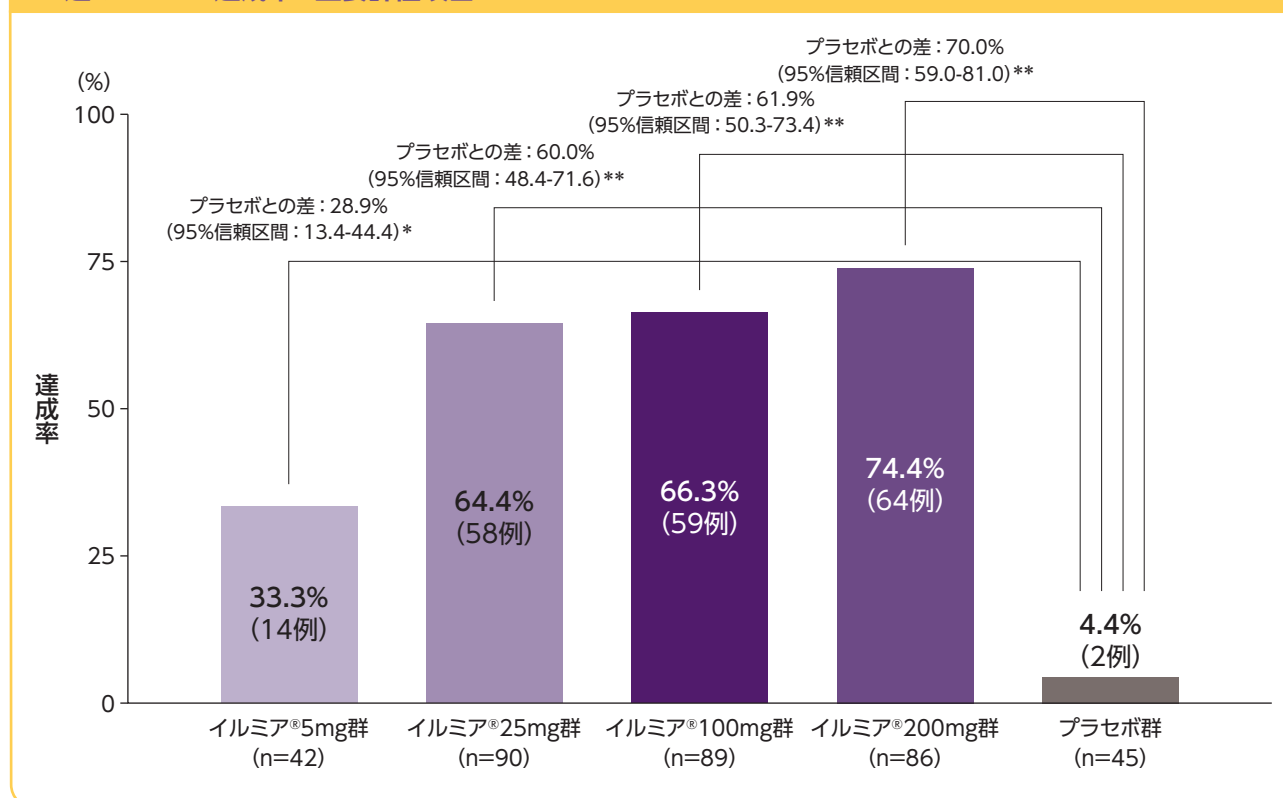
	イルミア® 5mg群 (n=42)	イルミア® 25mg群 (n=92)	イルミア® 100mg群 (n=89)	イルミア® 200mg群 (n=86)	プラセボ群 (n=46)
年齢中央値(範囲)、歳	45.0(21-73)	45.5(20-82)	45.0(20-69)	45.5(18-71)	48.0(21-67)
性別、n(%)					
男性	31(74)	60(65)	76(85)	65(76)	38(83)
女性	11(26)	32(35)	13(15)	21(24)	8(17)
人種、n(%)					
白人	31(74)	78(85)	73(82)	73(85)	35(76)
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)
体重平均値(SD)、kg	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)

■ 有効性

16週のPASI75達成率：主要評価項目

主要評価項目である16週のPASI75達成率は、イルミア®5mg群で33.3%、イルミア®25mg群で64.4%、イルミア®100mg群で66.3%、イルミア®200mg群で74.4%及びプラセボ群で4.4%であった。各用量のイルミア®群はプラセボ群に比べて、16週のPASI75達成率がいずれも有意に高かった(イルミア®5mg群：p=0.001、イルミア®25mg群、イルミア®100mg群、イルミア®200mg群：p<0.001、CMH検定)。

16週のPASI75達成率：主要評価項目



FAS、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場合、欠損値はLOCFで補完した。

*p=0.001、**p<0.001 (vs. プラセボ群)

CMH検定[層別因子：ベースライン時の体重(≤90kg、>90kg)、生物製剤の治療歴の有無]

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。

※本試験は用量設定試験であり、一部承認外の用量群の試験成績が含まれている。

イルミア®の効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

イルミア®の用法及び用量

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。

開発の経緯

特徴(性)

製品情報
(トランプ
イノマニシヨ)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

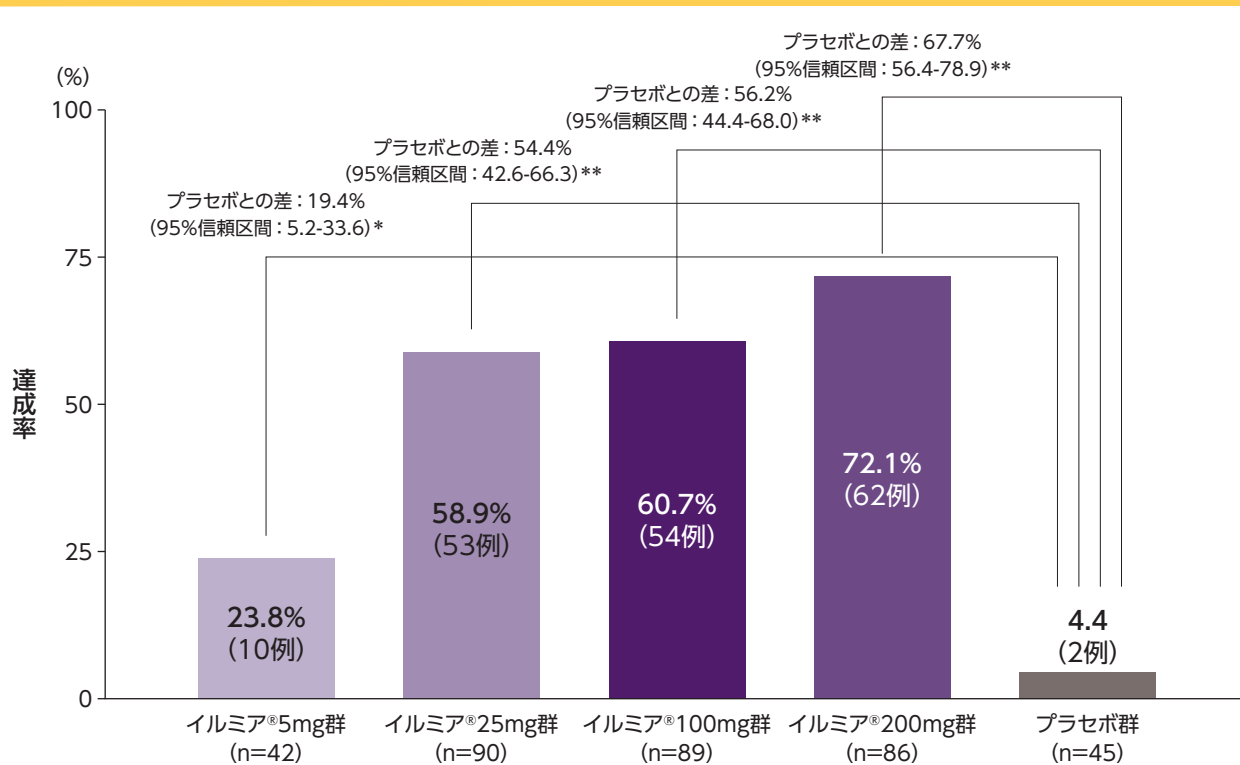
IV. 臨床成績

12週のPASI75達成率：主な副次評価項目

12週のPASI75達成率は、イルミア®5mg群で23.8%、イルミア®25mg群で58.9%、イルミア®100mg群で60.7%、イルミア®200mg群で72.1%及びプラセボ群で4.4%であった。

各用量のイルミア®群はプラセボ群に比べて、12週のPASI75達成率がいずれも有意に高かった(イルミア®5mg群：p=0.009、イルミア®25mg群、イルミア®100mg群、イルミア®200mg群：p<0.001、CMH検定)。

12週のPASI75達成率：主な副次評価項目



FAS、有効性の欠如又は反応消失により治療を中止した患者、又は併用禁止薬を使用した場合、欠損値はLOCFで補完した。

*p=0.009、**p<0.001 (vs. プラセボ群)

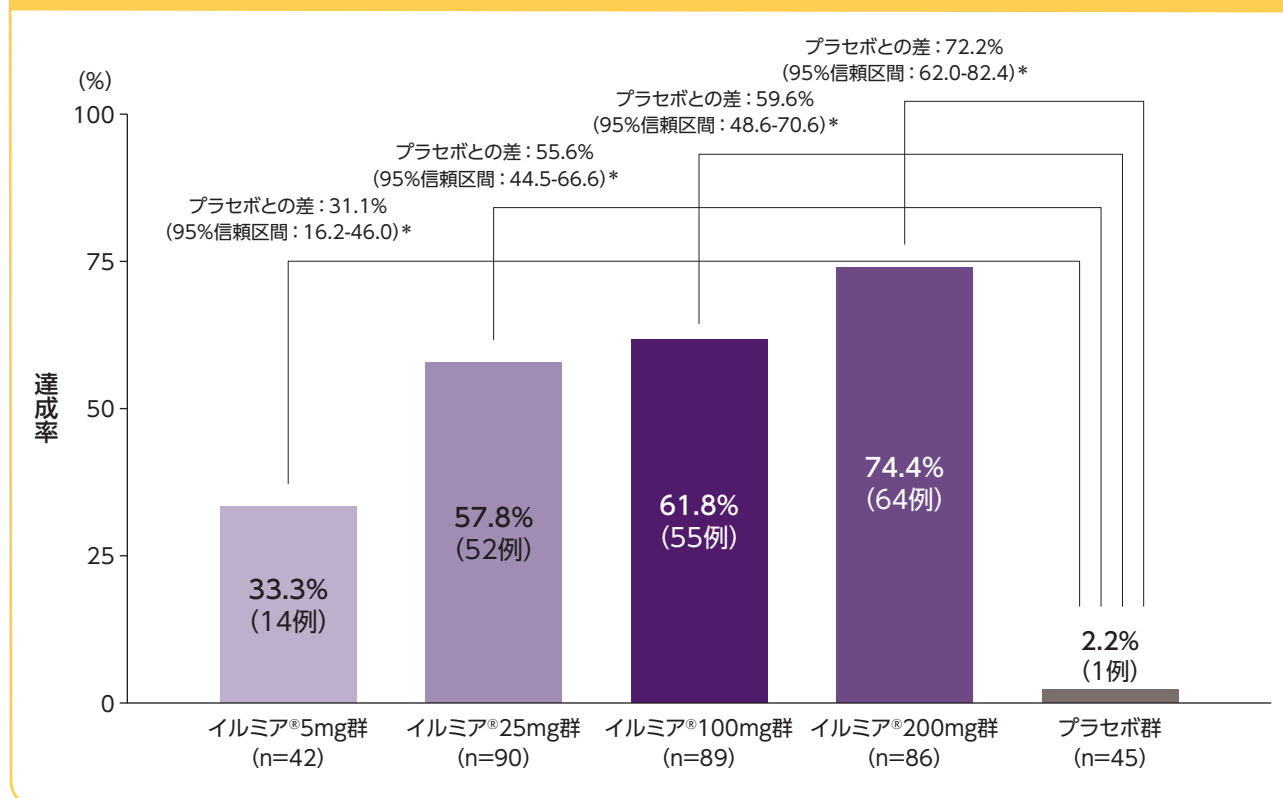
CMH検定(層別因子：ベースライン時の体重(≤90kg、>90kg)、生物製剤の治療歴の有無)

※本試験は用量設定試験であり、一部承認外の用量群の試験成績が含まれている。

16週のPGA(0/1)達成率：主な副次評価項目

16週のPGA(0/1)達成率は、イルミア®5mg群で33.3%、イルミア®25mg群で57.8%、イルミア®100mg群で61.8%、イルミア®200mg群で74.4%及びプラセボ群で2.2%であった。

各用量のイルミア®群はプラセボ群に比べて、16週のPGA(0/1)達成率がいずれも有意に高かった(イルミア®5mg群、イルミア®25mg群、イルミア®100mg群及びイルミア®200mg群：p<0.001、CMH検定)

16週のPGA(0/1)達成率：主な副次評価項目

FAS、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場合、欠損値はLOCFで補完した。

*p<0.001 (vs. プラセボ群)

CMH検定(層別因子：ベースラインの体重(≤90kg、>90kg)、生物製剤の治療歴の有無)

※本試験は用量設定試験であり、一部承認外の用量群の試験成績が含まれている。

イルミア®の効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

イルミア®の用法及び用量

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。

開発の経緯

特徴(性)

製品情報
(トラップ)
(イノマニシム)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製薬業者の氏名
又は名称及び住所

IV. 臨床成績

■ 安全性：安全性評価対象集団

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)はイルミア®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)

	イルミア®5mg群 (n=42)	イルミア®25mg群 (n=91)	イルミア®100mg群 (n=89)	イルミア®200mg群 (n=86)	プラセボ群 (n=45)
副作用発現例数 (%)	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 (%)					
下痢	0	0	4 (4.5)	1 (1.2)	0
悪心	0	3 (3.3)	1 (1.1)	0	0
疲労	0	0	2 (2.2)	0	1 (2.2)
発熱	0	1 (1.1)	2 (2.2)	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	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0
上気道感染	2 (4.8)	0	0	1 (1.2)	0
筋骨格痛	1 (2.4)	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0
頭痛	1 (2.4)	3 (3.3)	2 (2.2)	0	0
そう痒症	0	2 (2.2)	0	2 (2.3)	1 (2.2)

MedDRA Ver. 15.1

パート1における投与中止に至った副作用は、イルミア®5mg群でリンパ節症1例 (2.4%)、イルミア®200mg群でリンパ浮腫1例 (1.2%)、プラセボ群でALT増加、γ-GTP増加各1例 (2.2%)であった。

パート2 (16~52週)

	イルミア®5mg群 (n=13)	イルミア®25mg群 (n=94)	イルミア®100mg群 (n=153)	イルミア®200mg群 (n=79)
副作用発現例数 (%)	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 (%)				
結膜炎	0	0	2 (1.3)	0
疲労	0	2 (2.1)	1 (0.7)	0
気管支炎	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	2 (1.3)	0
上気道感染	0	2 (2.1)	3 (2.0)	2 (2.5)
血中ビリルビン増加	0	0	2 (1.3)	0
咳嗽	0	2 (2.1)	0	0

MedDRA Ver. 15.1

パート2における投与中止に至った副作用は、イルミア®25mg群でγ-GTP増加、悪性黒色腫、虚血性脳卒中各1例 (1.1%)、イルミア®100mg群で高脂血症、高トリグリセリド血症各1例 (0.7%)、イルミア®200mg群でうつ病1例 (1.3%)であった。

パート3 (52~72週)

	イルミア®5mg群 (n=10)	イルミア®25mg群 (n=86)	イルミア®100mg群 (n=126)	イルミア®200mg群 (n=67)
副作用発現例数(%)	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(%)				
鼻咽頭炎	0	0	2(1.6)	1(1.5)

MedDRA Ver. 15.1

パート3における投与中止に至った副作用はなしであった。

■ 用量設定の結論

イルミア®100mg及び200mgの忍容性は高く、PASI75とPGA(0/1)達成率に基づいて総合的に評価し、これらの用量が至適用量と考えられた。本試験成績に基づき、第Ⅲ相臨床試験で検証する用量は100mg及び200mgと設定した。

イルミア®の効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

イルミア®の用法及び用量

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。

開発の経緯

特徴(性)

製品情報
(トランプ
イノメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

IV. 臨床成績

2. 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (P010試験 (reSURFACE1試験)) : 検証試験^{4, 5)}

4) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (P010試験) (2020年6月承認, CTD 2.7.6.7)

5) Reich K, et al.: Lancet. 2017; 390(10091): 276-288. (PMID: 28596043) (COI: 本試験はMerck & Co.の資金提供により実施され、著者にMerck & Co.より講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、本論文の著者のうち6名は、Merck & Co.の社員である。)

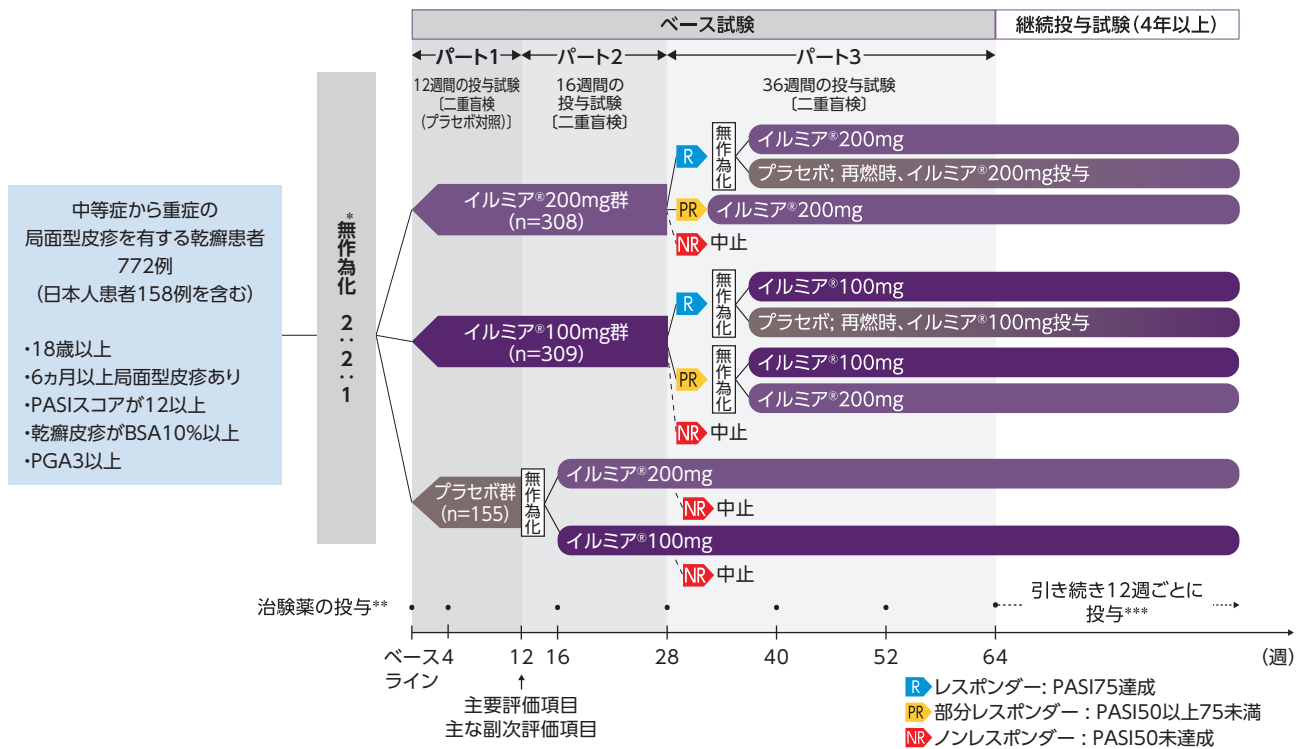
試験の概要

試験期間：2012年12月10日～2015年10月28日 (ベース試験期間)

目的：中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者にイルミア®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イルミア®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患者772例 (日本人患者158例)



*層別因子：地域 (北米、欧州、日本 等)、体重 (≤90kg、>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)

**パート1でプラセボ群に割り付けられた症例は12週時にイルミア®を、イルミア®群にはプラセボを投与している。

***2018年7月に治験実施計画書が改訂され、投与64週～市販薬が使用可能となる (又は2020年12月) までに変更された。28週の有効性評価において、ノンレスポnder (NR) となった症例は以降の試験を中止とした。

イルミア®の効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

イルミア®の用法及び用量

通常、成人にはチルドラクズマブ (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。

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)はイルミア®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。

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)〕

対象患者をイルミア®100mg群、イルミア®200mg群又はプラセボ群に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。

パート2(12~28週)：16週間の投与試験〔二重盲検〕

プラセボ群をイルミア®100mg又は200mg群に1：1の割合で、再度無作為に割り付けた。イルミア®100mg又は200mg群は同用量を継続した。プラセボ群は12、16週にイルミア®を、イルミア®群では16週にイルミア®を皮下投与した。

パート3(28~64週)：36週間の投与試験〔二重盲検〕

パート2終了時(28週)、イルミア®に対するレスポンド(PASI75達成)及び部分レスポンド(PASI50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、用量変更なし群、用量変更群は12週ごとにイルミア®を皮下投与した。ノンレスポンド(PASI50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、再燃した患者(PASI最大反応から50%低下)には、イルミア®を再投与した。

評 価 項 目：有効性：

[主要評価項目] 12週のPASI75達成率、12週のPGA(0/1)達成率

[主な副次評価項目] 12週のPASI90達成率、12週のPASI100達成率

[その他の副次評価項目] 28、40、52及び64週のPASI75/90/100達成率、

ベースラインからの平均PASIスコアの変化、

28、40、52及び64週のPGA(0/1)達成率、

12、28、40、52及び64週のDLQI(0/1)達成率、休薬後の再燃割合の推移 等

安全性：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：すべての有効性評価項目の解析対象は、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とした(FAS)。

主要評価項目及び主な副次評価項目は、プラセボ群とイルミア®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&N)法を用いて算出した。欠測値がある場合はノンレスポンドとした(NRI)。

*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た。

※ 臨床試験で使用した評価指標については、「本資料で使用している有効性評価項目の定義(4頁)」をご参照ください。

開発の経緯

特徴(性)

製品情報
(トランプ
イノマシー)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製薬業者の氏名
又は名称及び住所

IV. 臨床成績

■ 患者背景 (パート1において無作為割り付けされた患者)

	イルミア [®] 100mg群 (n=309)	イルミア [®] 200mg群 (n=308)	プラセボ群 (n=155)
年齢中央値(範囲)、歳	46.0(18-82)	48.0(18-76)	47.5(19-76)
性別、n(%)			
男性	207(67.0)	226(73.4)	100(64.5)
女性	102(33.0)	82(26.6)	55(35.5)
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			
≤90kg、n(%)	183(59.2)	182(59.1)	93(60.0)
>90kg、n(%)	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)

イルミア[®]の効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

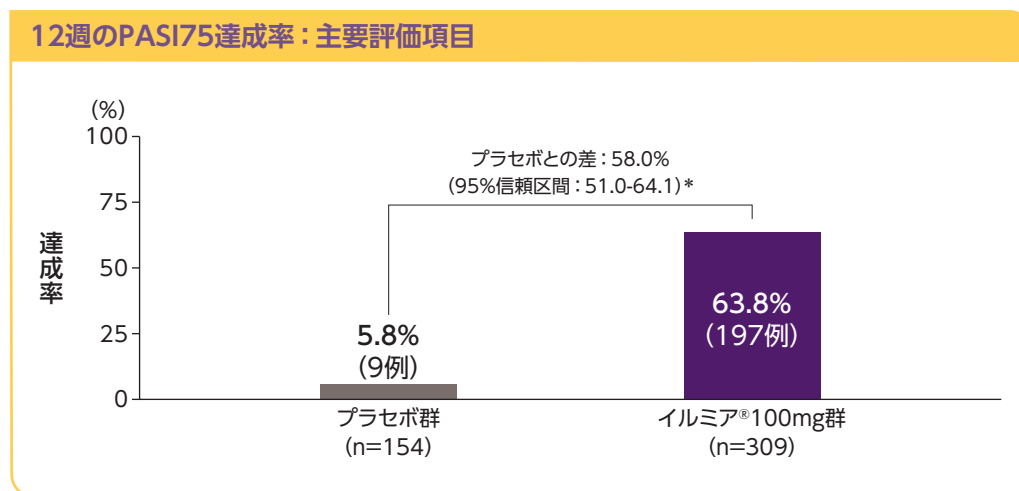
イルミア[®]の用法及び用量

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。

■ 有効性

12週のPASI75達成率：主要評価項目

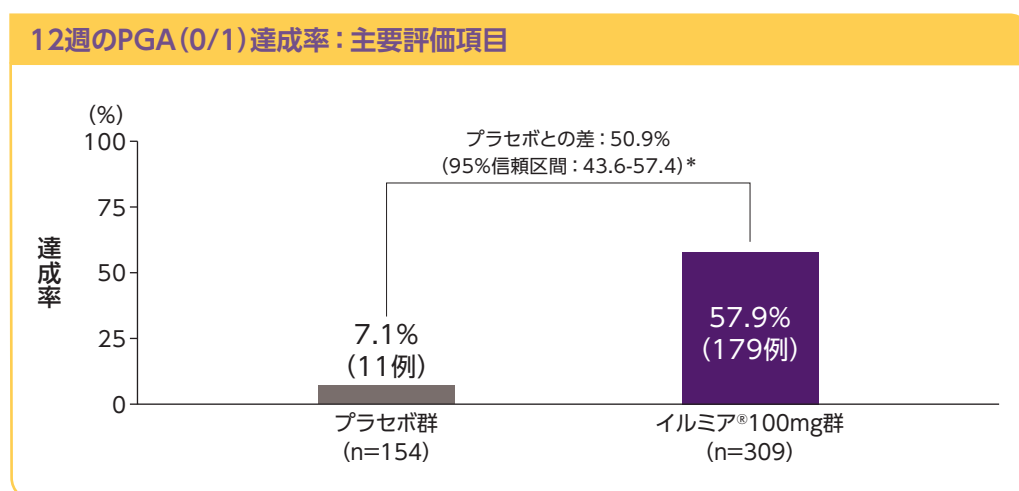
主要評価項目である12週のPASI75達成率は、イルミア®100mg群で63.8% (197/309例)、プラセボ群で5.8% (9/154例) であり、プラセボ群に対するイルミア®100mg群の優越性が検証された (プラセボとの差58.0%、95%信頼区間：51.0-64.1、 $p < 0.001$ 、CMH検定)。



FAS, NRI
* $p < 0.001$ (vs. プラセボ群)
CMH検定 [層別因子：ベースライン時の体重 ($\leq 90\text{kg}$, $> 90\text{kg}$)、生物製剤の治療歴の有無]
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。
プラセボとの差の95%信頼区間はM&N法により算出
※イルミア®200mgの投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除している。

12週のPGA (0/1)達成率：主要評価項目

主要評価項目である12週のPGA (0/1)達成率は、イルミア®100mg群で57.9% (179/309例)、プラセボ群で7.1% (11/154例) であり、プラセボ群に対するイルミア®100mg群の優越性が検証された (プラセボとの差50.9%、95%信頼区間：43.6-57.4、 $p < 0.001$ 、CMH検定)。

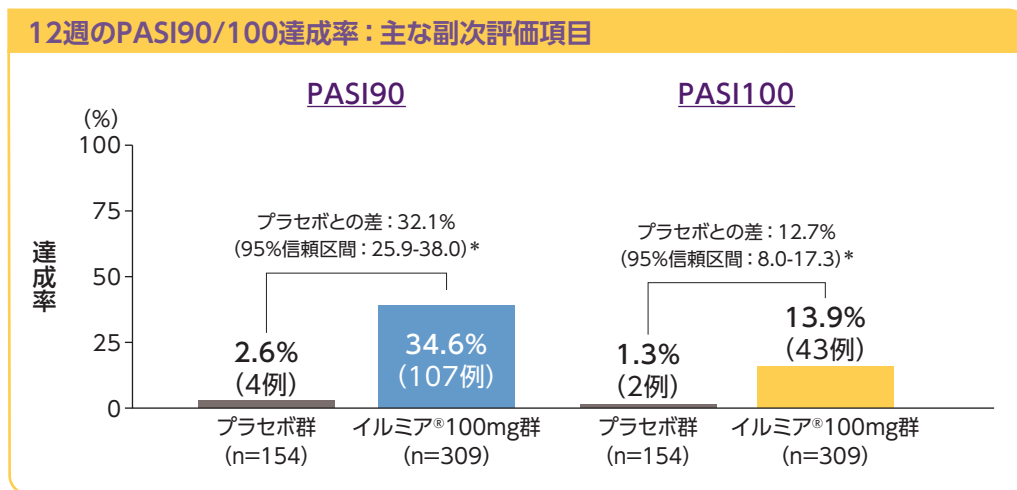


FAS, NRI
* $p < 0.001$ (vs. プラセボ群)
CMH検定 [層別因子：ベースライン時の体重 ($\leq 90\text{kg}$, $> 90\text{kg}$)、生物製剤の治療歴の有無]
仮説検定の多重性の調整方法として閉検定手順が用いられた。
プラセボとの差の95%信頼区間はM&N法により算出
※イルミア®200mgの投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除している。

IV. 臨床成績

12週のPASI90/100達成率：主な副次評価項目

副次評価項目である12週のPASI90/100達成率は、以下のとおりであった。



FAS, NRI

* $p < 0.001$ (vs. プラセボ群)

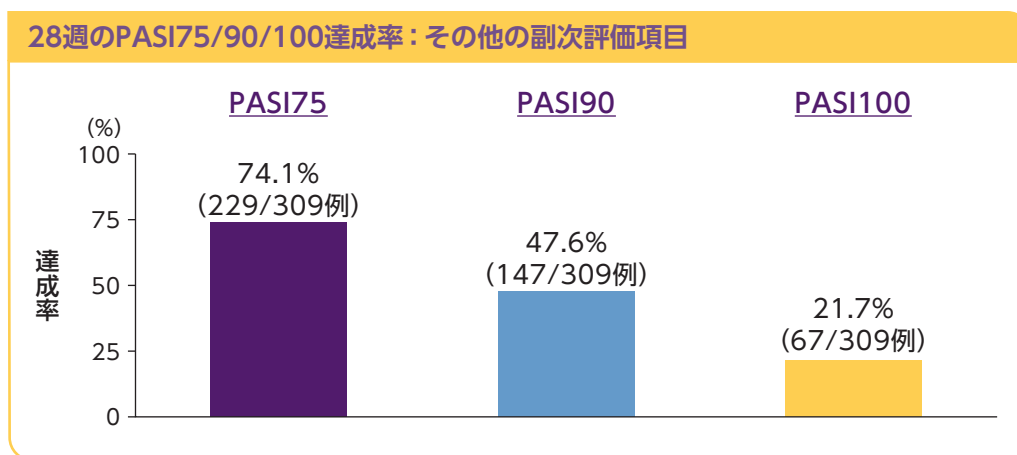
CMH検定 [層別因子：ベースライン時の体重 ($\leq 90\text{kg}$, $> 90\text{kg}$)、生物製剤の治療歴の有無]

プラセボとの差の95%信頼区間はM&N法により算出

※イルミア®200mgの投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除している。

28週のPASI75/90/100達成率：その他の副次評価項目

イルミア®100mgを投与された309例における28週のPASI75/90/100達成率は以下のとおりであった。



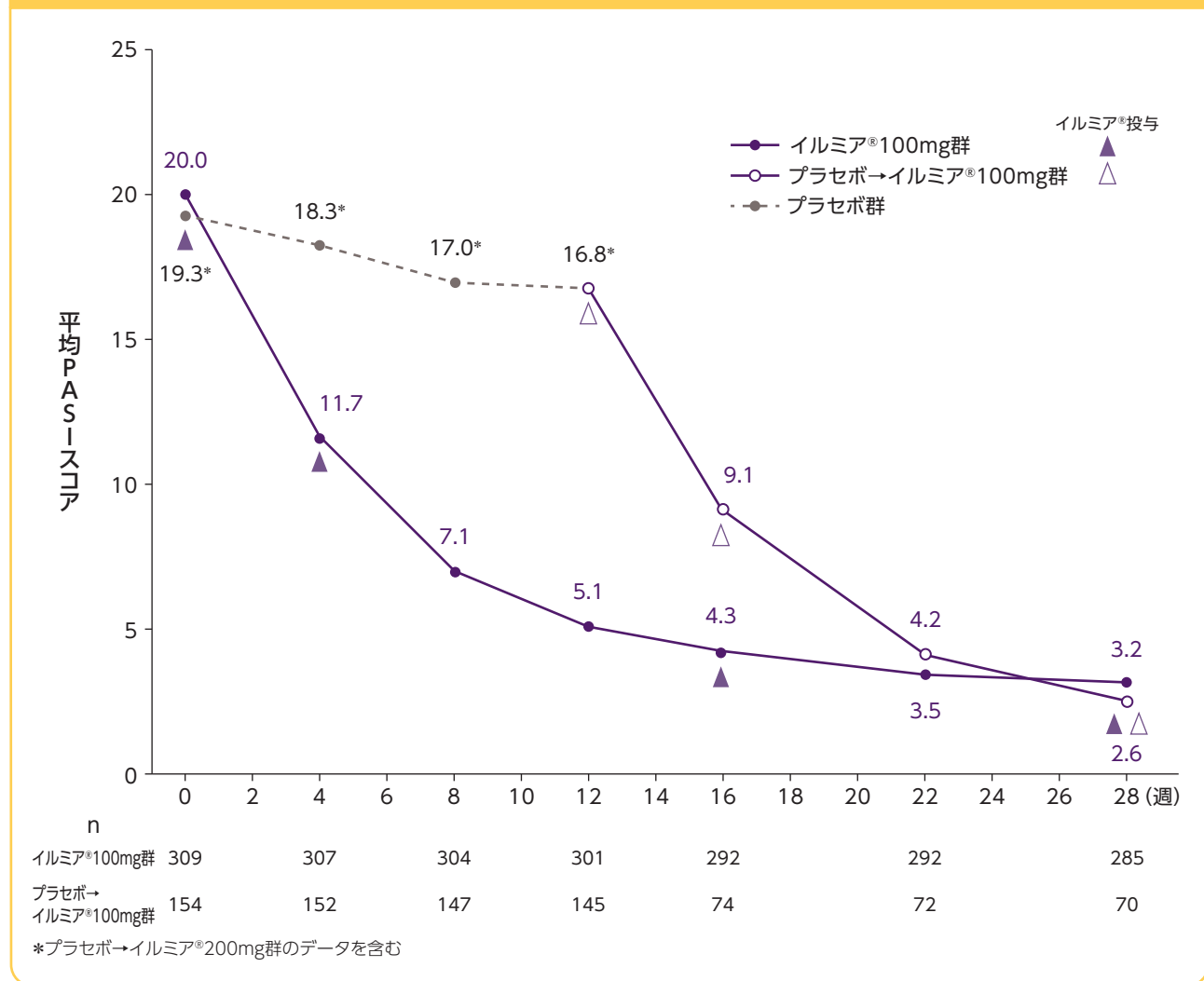
FAS, NRI

※イルミア®200mgの投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除している。

ベースライン(0週)から28週までの平均PASIスコアの変化：その他の副次評価項目

イルミア®100mg群において、平均PASIスコアはベースライン(0週)時の20.0から28週時3.2となった。プラセボに割り付けられ、12週以降イルミア®100mgを投与された群においては、ベースライン(0週)時の19.3から28週(薬剤投与開始から16週)時で2.6となった。

ベースライン(0週)から28週までの平均PASIスコアの変化：その他の副次評価項目



FAS

※イルミア®200mgの投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除している。

イルミア®の効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

イルミア®の用法及び用量

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。

開発の経緯

特徴(性)

製品情報
(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

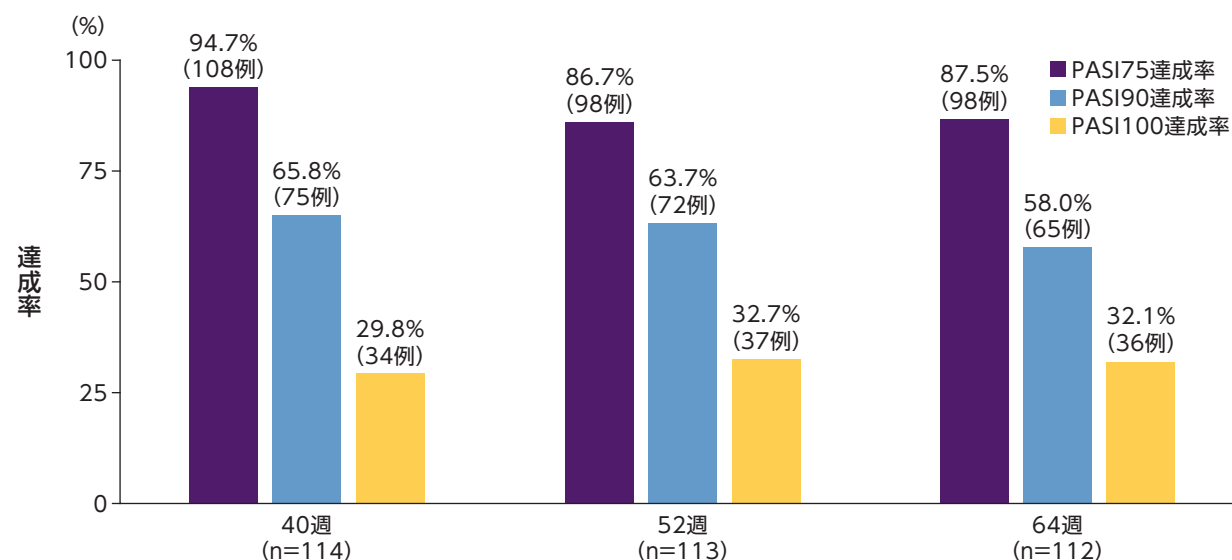
製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

IV. 臨床成績

40、52、及び64週のPASI75/90/100達成率：その他の副次評価項目

パート1でイルミア®100mg群に割り付けられ、28週時にレスポnder（PASI75達成）であった患者のうち、イルミア®100mgを継続した患者におけるPASI75/90/100達成率は以下のとおりであった。

イルミア®100mg継続例における40、52、及び64週のPASI75/90/100達成率：その他の副次評価項目



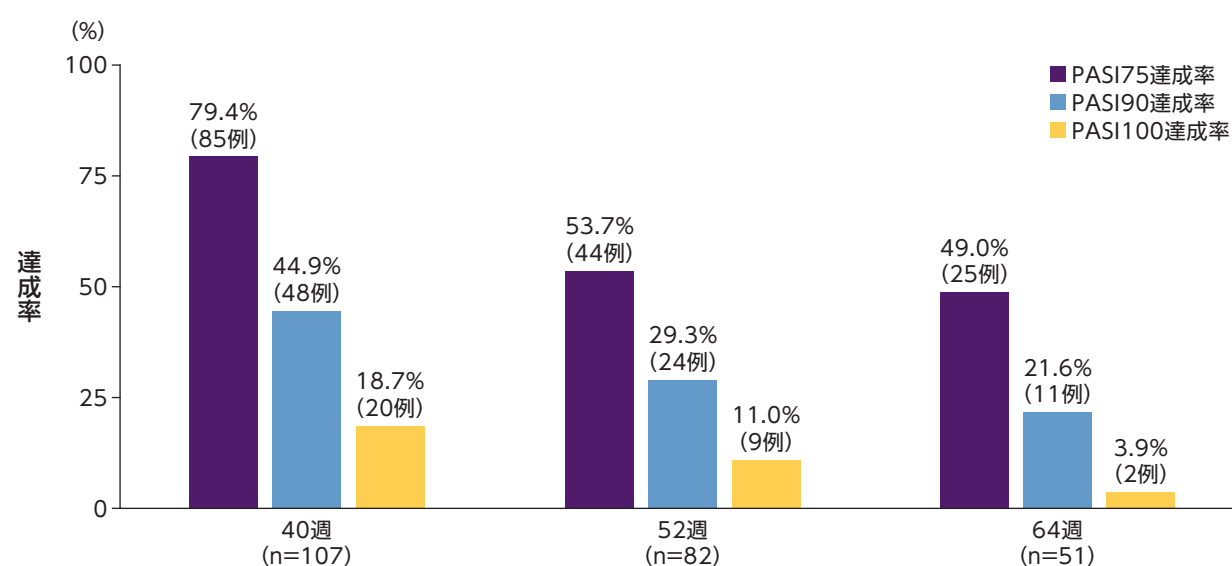
FAS、欠測値は補完せず

※イルミア®200mgの投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除している。

パート1でイルミア®100mg群に割り付けられ、28週時にレスポnder（PASI75達成）であった患者のうち、プラセボ投与となった患者*におけるPASI75/90/100達成率は以下のとおりであった。

*再燃し、イルミア®再投与となった患者は除く

イルミア®100mg→プラセボ投与例における40、52、及び64週のPASI75/90/100達成率：その他の副次評価項目



FAS、欠測値は補完せず

※イルミア®200mgの投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除している。

28週のPGA(0/1)達成率：その他の副次評価項目

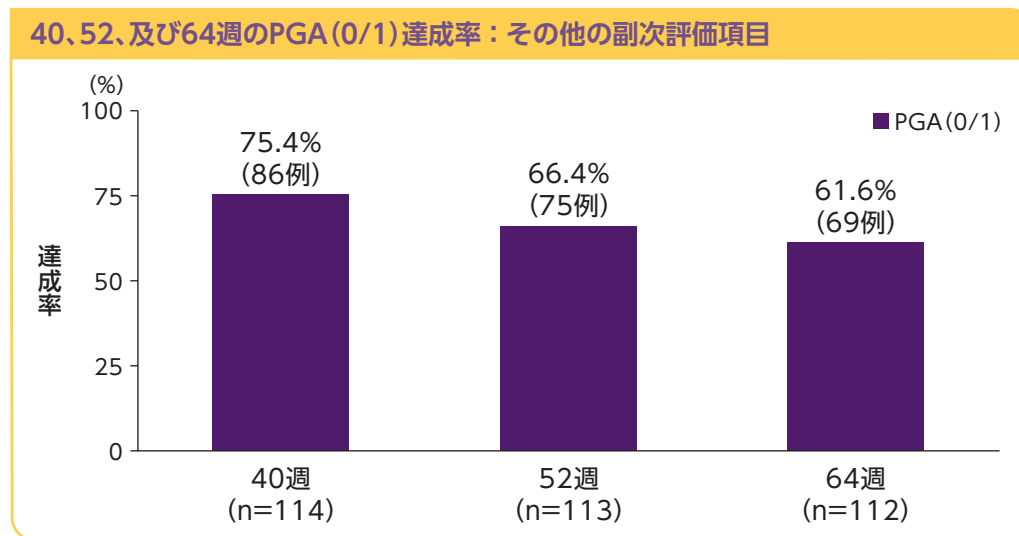
28週のPGA(0/1)達成率は、イルミア®100mg群で60.8%(188/309例)であった。

FAS, NRI

※イルミア®200mgの投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除している。

40、52、及び64週のPGA(0/1)達成率：その他の副次評価項目

パート1でイルミア®100mg群に割り付けられ、28週時にレスポナー(PASI75達成)であった患者のうち、イルミア®100mgを継続した患者における40、52、及び64週のPGA(0/1)達成率は以下のとおりであった。



FAS、欠測値は補完せず

※イルミア®200mgの投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除している。

開発の経緯

特徴(性)

製品情報
(トランプ
イノメイション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所**イルミア®の効能又は効果**

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

イルミア®の用法及び用量

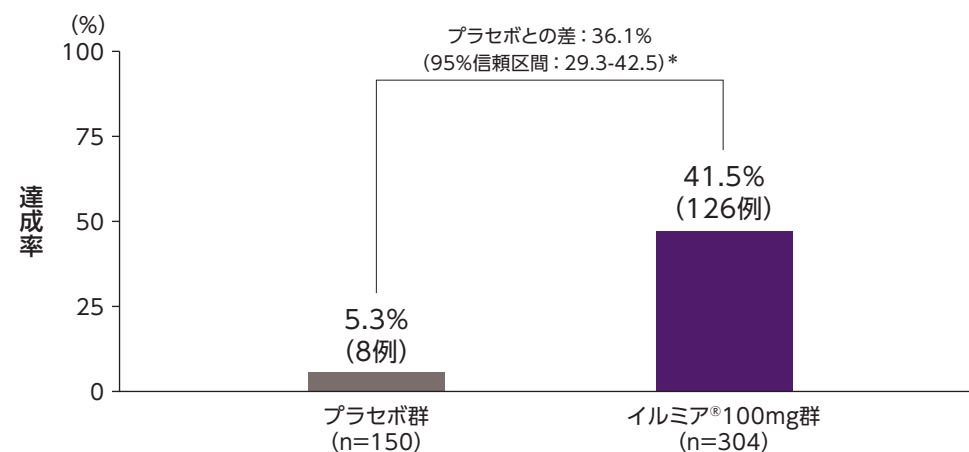
通常、成人にはチルドラキズマブ(遺伝子組換え)として、1回100mgを初回、4週後、以降12週間隔で皮下投与する。

IV. 臨床成績

12週のDLQI(0/1)達成率：その他の副次評価項目

12週のDLQI(0/1)達成率は、イルミア®100mg群で41.5%(126/304例)、プラセボ群で5.3%(8/150例)であった(プラセボとの差36.1%、95%信頼区間：29.3-42.5、 $p<0.001$ 、CMH検定)。

12週のDLQI(0/1)達成率：その他の副次評価項目



FAS、欠測値は補完せず

* $p<0.001$ (vs. プラセボ群)

CMH検定(層別因子：ベースライン時の体重($\leq 90\text{kg}$, $>90\text{kg}$)、生物製剤の治療歴の有無)

プラセボとの差の95%信頼区間はM&N法により算出

※イルミア®200mgの投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除している。

28週のDLQI(0/1)達成率：その他の副次評価項目

28週のDLQI(0/1)達成率は、以下のとおりであった。

	イルミア®100mg群	プラセボ→イルミア®100mg群
28週のDLQI(0/1)達成率	52.4% (152/290例)	52.1% (37/71例)

FAS、欠測値は補完せず

※イルミア®200mgの投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除している。

イルミア®の効能又は効果

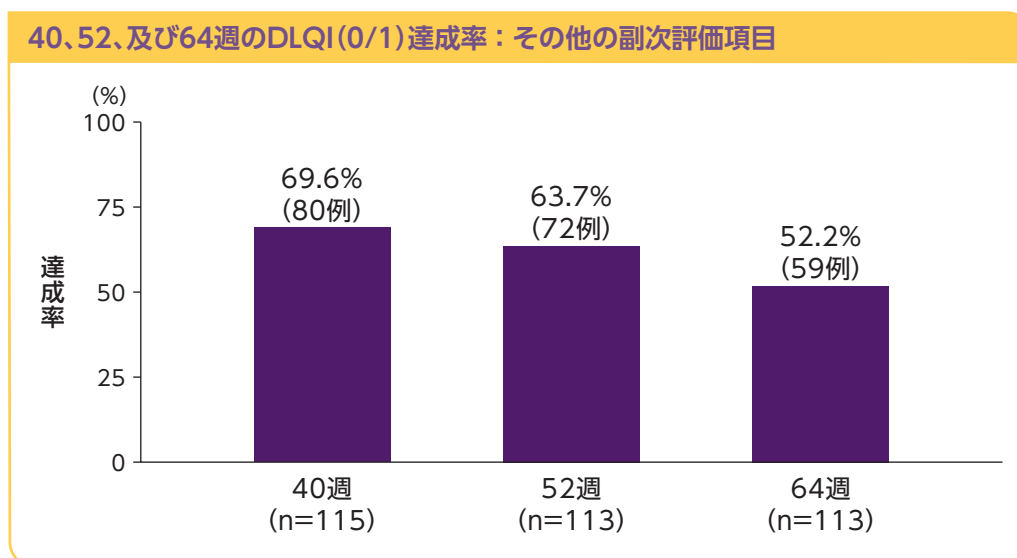
既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

イルミア®の用法及び用量

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。

40、52、及び64週のDLQI(0/1)達成率：その他の副次評価項目

パート1でイルミア®100mg群に割り付けられ、28週時にレスポンドー (PASI75達成) であった患者の40、52、64週のDLQI(0/1)達成率は、以下のとおりであった。

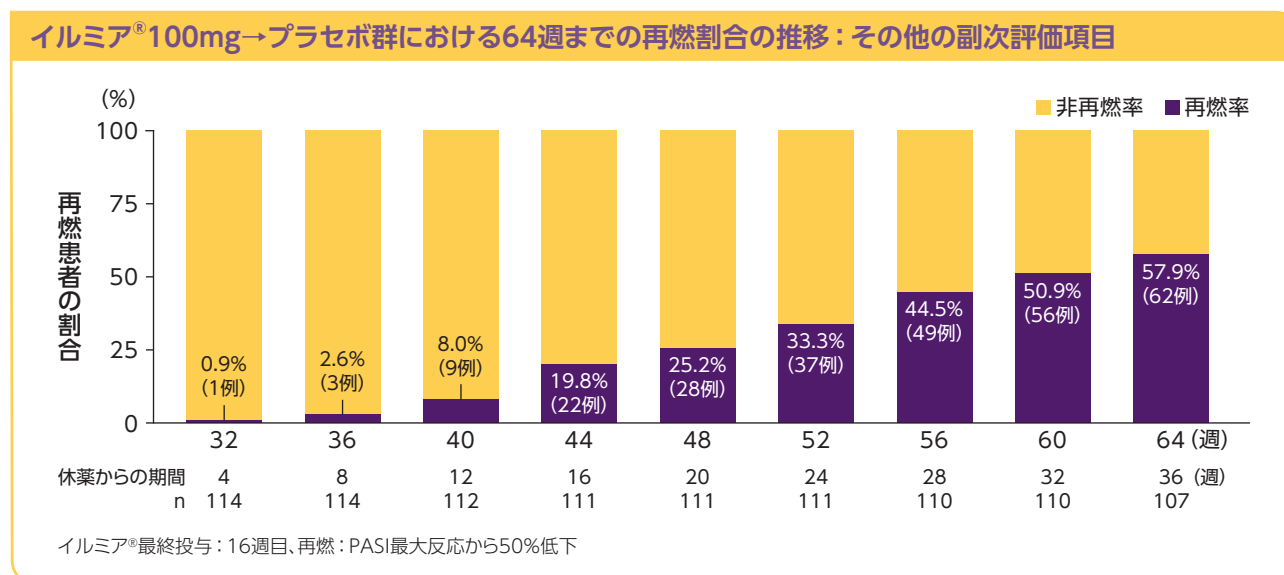


FAS、欠測値は補完せず

※イルミア®200mgの投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除している。

イルミア®休薬後の再燃割合：その他の副次評価項目

パート1でイルミア®100mg群に割り付けられ、28週時にレスポンドー (PASI75達成) であった患者のうち、プラセボに再割付けされた群 (イルミア®100mg→プラセボ群) における再燃割合の推移は以下のとおりであった。



FAS、欠測値は補完せず

※イルミア®200mgの投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除している。

IV. 臨床成績

■ 安全性: 安全性評価対象集団

reSURFACE1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)はイルミア®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)

	イルミア®100mg群 (n=309)	イルミア®200mg群 (n=308)	プラセボ群 (n=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
鼻咽頭炎	3 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.6)
副鼻腔炎	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
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0	0
頭痛	2 (0.6)	2 (0.6)	0
蛋白尿	2 (0.6)	0	0

MedDRA Ver. 19.1

パート1における投与中止に至った副作用は、イルミア®200mg群で膿疱性皮疹、頭痛各1例 (0.3%)であった。

パート2 (12~28週)

	イルミア®100mg群 (n=300)	イルミア®200mg群 (n=298)	プラセボ→ イルミア®100mg群 (n=74)	プラセボ→ イルミア®200mg群 (n=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	2 (2.8)
上気道感染	2 (0.7)	7 (2.3)	0	0
咳嗽	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0

MedDRA Ver. 19.1

パート2における投与中止に至った副作用は、イルミア®200mg群で骨結核、乾癬各1例 (0.3%)であった。

パート3 (28~64週)

	イルミア® 100mg→ プラセボ群 (n=114)	イルミア® 100mg群 (n=135)	イルミア® 100mg→ 200mg群 (n=19)	イルミア® 200mg→ プラセボ群 (n=119)	イルミア® 200mg群 (n=160)	プラセボ→ イルミア® 100mg群 (n=67)	プラセボ→ イルミア® 200mg群 (n=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	2(1.3)	0	0
蜂巣炎	0	0	0	2(1.7)	1(0.6)	0	0
インフルエンザ	1(0.9)	0	1(5.3)	2(1.7)	1(0.6)	0	0
鼻咽頭炎	0	2(1.5)	1(5.3)	1(0.8)	3(1.9)	0	2(3.2)
上気道感染	6(5.3)	2(1.5)	0	4(3.4)	7(4.4)	2(3.0)	1(1.6)
筋肉痛	0	2(1.5)	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	2(1.3)	0	0
乾癬	3(2.6)	1(0.7)	0	3(2.5)	1(0.6)	0	0

MedDRA Ver. 19.1

パート3における投与中止に至った副作用は、イルミア®100mg群で乾癬が1例(0.7%)であった。

イルミア®の効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

イルミア®の用法及び用量

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。

開発の経緯

特徴(性)

製品情報
インフュージョン(トランプション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

IV. 臨床成績

3. 海外第Ⅲ相臨床試験(P011試験(reSURFACE2試験)) : 検証試験(海外データ)^{5, 6)}

5) Reich K, et al.: Lancet. 2017; 390(10091): 276-288. (PMID: 28596043) (COI: 本試験はMerck & Co.の資金提供により実施され、著者にMerck & Co.より講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、本論文の著者のうち6名は、Merck & Co.の社員である。)
6) 承認時評価資料: 海外第Ⅲ相試験(P011試験)(2020年6月承認, CTD 2.7.6.8)

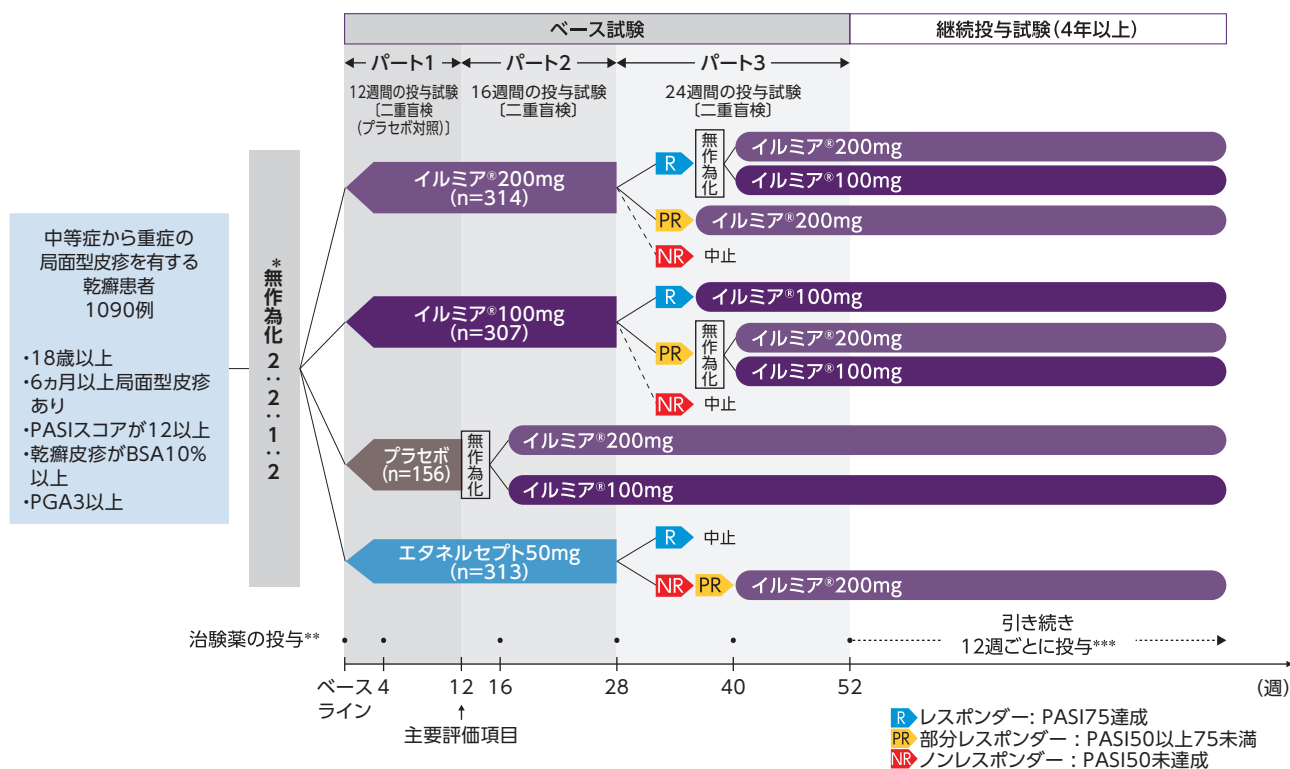
■ 試験の概要

試験期間: 2013年2月12日~2015年9月28日(ベース試験期間)

目的: 中等症から重症の局面型皮膚疹を有する乾癬患者におけるイルミア®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膚疹を有する乾癬に対するイルミア®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膚疹を有する乾癬患者1090例



*割り付け層別因子は、地域(例:北米及び欧州)、体重(≤90kg又は>90kg)、従来の全身療法(メトレキサート、シクロスポリン、光線療法)による効果の有無、生物製剤の治療歴の有無とした。
**パート1でプラセボ群に割り付けられた症例は12週時にイルミア®を、イルミア®群にはプラセボを投与している。
***2018年7月に治験実施計画書が改訂され、投与52週~市販薬が使用可能となる(又は2020年12月)までに変更された。

イルミア®の効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

イルミア®の用法及び用量

通常、成人にはチルドラクズマブ(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。

- 方 法**：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)はイルミア®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。
- 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))**
対象患者をイルミア®100mg群、イルミア®200mg群、プラセボ群又はエタネルセプト50mg群に2:2:1:2の割合で、地域(例:北米及び欧州)、体重(≤90kg又は>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)。
- パート2(12~28週)：16週間の投与試験(二重盲検)**
パート1終了時(12週)、プラセボ群はイルミア®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週にイルミア®を、イルミア®群は16週にイルミア®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。
- パート3(28~52週)：24週間の投与試験(二重盲検)**
パート2終了時(28週)、イルミア®100mg又は200mg群のイルミア®に対するレスポンド(PSI75達成)及び部分レスポンド(PSI50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、ノンレスポンド(PSI50未達成)は試験中止とした。パート2でプラセボ群からイルミア®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群のノンレスポンド及び部分レスポンドはイルミア®200mg投与に変更し、レスポンドは試験中止とした。12週ごとにイルミア®を皮下投与した。
- 評 価 項 目**：有効性：
[主要評価項目] 12週のPSI75達成率、12週のPGA(0/1)達成率
[主な副次評価項目] 12週のPSI90達成率、12週のPSI100達成率、28週のPSI75達成率、28週のPGA(0/1)達成率
[その他の副次評価項目] 40及び52週のPSI75達成率、28、40及び52週のPSI90達成率、28、40及び52週のPSI100達成率、40及び52週のPGA(0/1)達成率、12、28、40及び52週のDLQI(0/1)達成率 等
安全性：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**：すべての有効性評価項目の解析対象は、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とした(FAS)。
主要評価項目及び主な副次評価項目は、プラセボ群と各用量のイルミア®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&N法を用いて算出した。欠測値がある場合は、ノンレスポンドとした(NRI)。
- *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た。
- ※臨床試験で使用した評価指標については、「本資料で使用している有効性評価項目の定義(4頁)」をご参照ください。
※エタネルセプトは、乾癬に対しては国内で適応を取得していない(国内承認外)。国内で承認された「効能又は効果」は、「既存治療で効果不十分な下記疾患○関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」である。

IV. 臨床成績

■ 患者背景(パート1において無作為割り付けされた患者)

	イルミア [®] 100mg群 (n=307)	イルミア [®] 200mg群 (n=314)	プラセボ群 (n=156)	エタネルセプト50mg群 (n=313)
年齢中央値(範囲)、歳	44.0(19-80)	45.0(19-80)	46.0(20-76)	48.0(19-81)
性別、n(%)				
男性	220(71.7)	225(71.7)	112(71.8)	222(70.9)
女性	87(28.3)	89(28.3)	44(28.2)	91(29.1)
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				
平均値(SD)、kg	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)

※エタネルセプトは、乾癬に対しては国内で適応を取得していない(国内承認外)。国内で承認された「効能又は効果」は、「既存治療で効果不十分な下記疾患 ○関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む) ○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」である。

イルミア[®]の効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

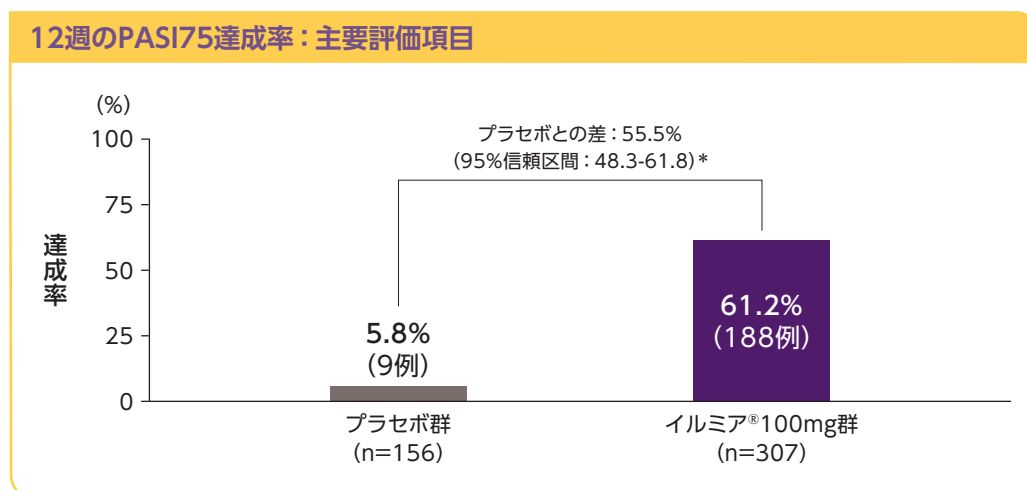
イルミア[®]の用法及び用量

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。

■ 有効性

12週のPASI75達成率<海外データ>：主要評価項目

主要評価項目である12週のPASI75達成率は、イルミア®100mg群で61.2% (188/307例)、プラセボ群で5.8% (9/156例) であり、プラセボ群に対するイルミア®100mg群の優越性が検証された (プラセボとの差55.5%、95%信頼区間：48.3-61.8、 $p < 0.001$ 、CMH検定)。



FAS, NRI

* $p < 0.001$ (vs. プラセボ群)

CMH検定 [層別因子：ベースライン時の体重 (≤ 90 kg, > 90 kg)、生物製剤の治療歴の有無]

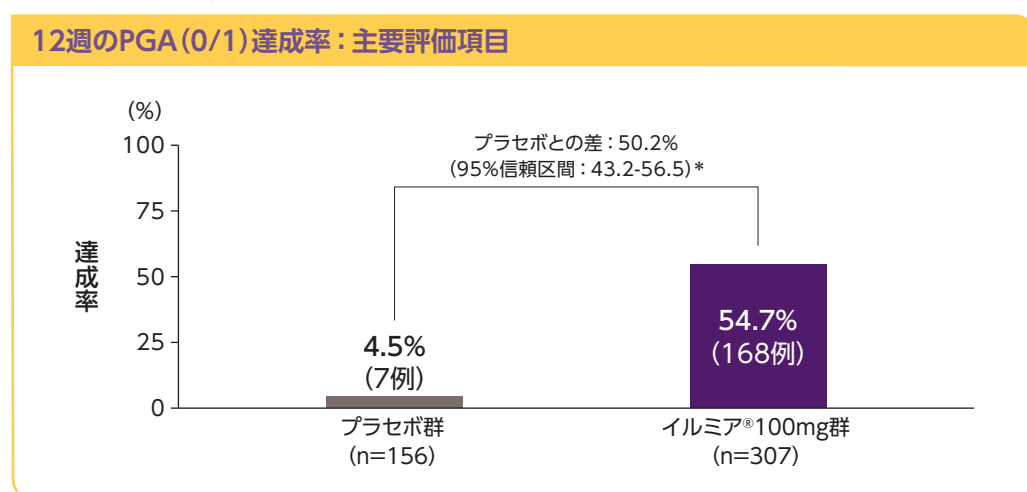
仮説検定の多重性の調整方法として閉検定手順が用いられた。

プラセボとの差の95%信頼区間はM&N法により算出

*イルミア®200mg群及びエタネルセプト群は、承認外の用法及び用量、効能又は効果のため削除している。

12週のPGA(0/1)達成率<海外データ>：主要評価項目

主要評価項目である12週のPGA(0/1)達成率は、イルミア®100mg群で54.7% (168/307例)、プラセボ群で4.5% (7/156例) であり、プラセボ群に対するイルミア®100mg群の優越性が検証された (プラセボとの差50.2%、95%信頼区間：43.2-56.5、 $p < 0.001$ 、CMH検定)。



FAS, NRI

* $p < 0.001$ (vs. プラセボ群)

CMH検定 [層別因子：ベースライン時の体重 (≤ 90 kg, > 90 kg)、生物製剤の治療歴の有無]

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。

プラセボとの差の95%信頼区間はM&N法により算出

*イルミア®200mg群及びエタネルセプト群は、承認外の用法及び用量、効能又は効果のため削除している。

開発の経緯

特徴(性)

製品情報
(トラスツグ
イノブエーシヨウ)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

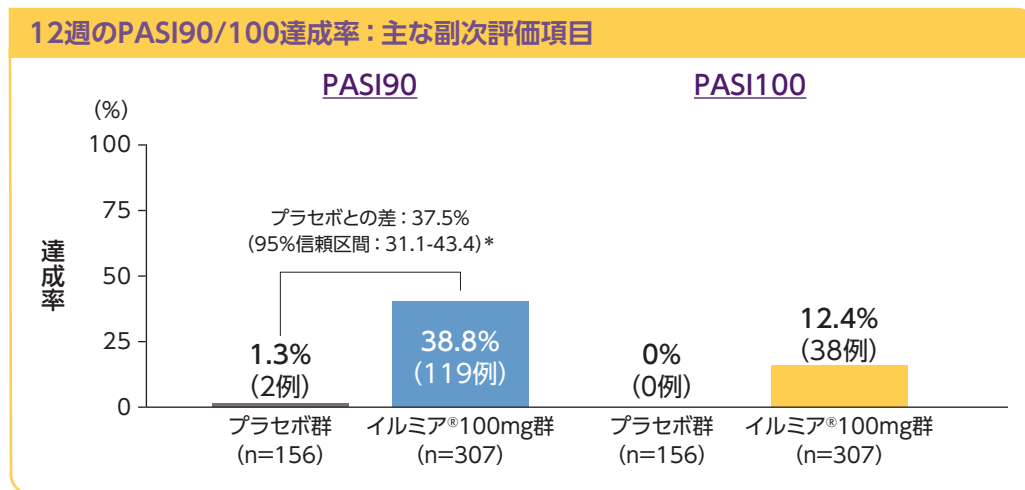
主要文献

製薬販売者の氏名
又は名称及び住所

IV. 臨床成績

12週のPASI90/100達成率(海外データ)：主な副次評価項目

副次評価項目である12週のPASI90/100達成率は、以下のとおりであった。



FAS, NRI

*p<0.001 (vs. プラセボ群)

CMH検定 [層別因子：ベースライン時の体重 (≤90kg, >90kg)、生物製剤の治療歴の有無]

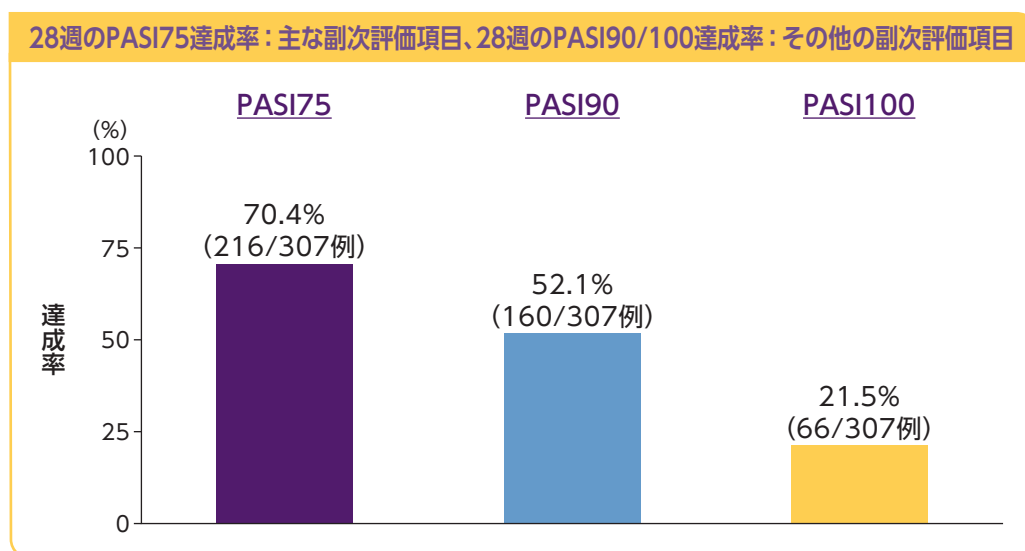
プラセボとの差の95%信頼区間はM&N法により算出

※イルミア®200mg群及びエタネルセプト群は、承認外の用法及び用量、効能又は効果のため削除している。

28週のPASI75達成率(海外データ)：主な副次評価項目

28週のPASI90/100達成率(海外データ)：その他の副次評価項目

イルミア®100mgを投与された307例における28週のPASI75/90/100達成率は以下のとおりであった。



FAS, NRI

※イルミア®200mg群及びエタネルセプト群は、承認外の用法及び用量、効能又は効果のため削除している。

28週のPGA(0/1)達成率(海外データ)：主な副次評価項目

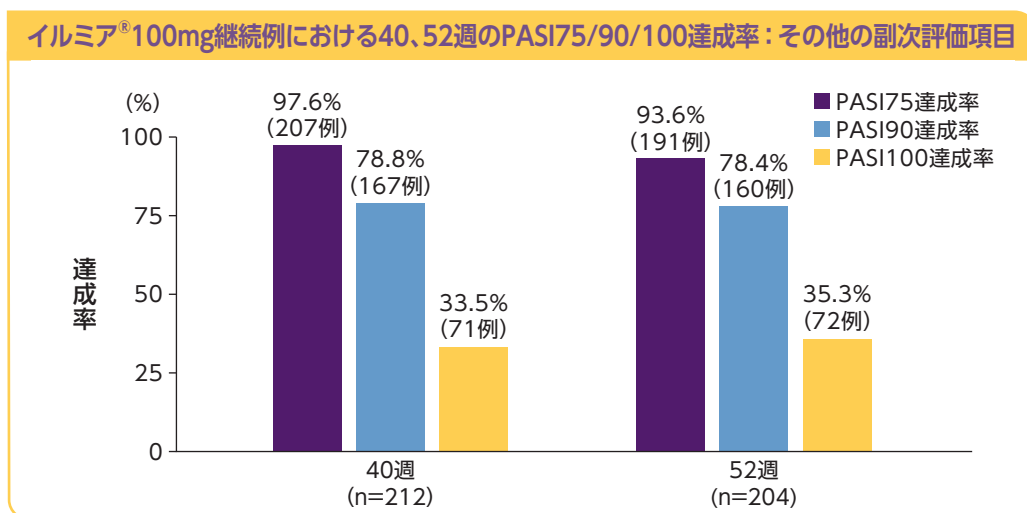
28週のPGA(0/1)達成率は、イルミア®100mg群で61.9%(190/307例)であった。

FAS, NRI

※イルミア®200mg群及びエタネルセプト群は、承認外の用法及び用量、効能又は効果のため削除している。

40、52週のPASI75/90/100達成率〈海外データ〉：その他の副次評価項目

パート1でイルミア®100mg群に割り付けられ、28週時にレスポnder（PASI75達成）であった患者のうち、イルミア®100mgを継続した患者におけるPASI75/90/100達成率は以下のとおりであった。

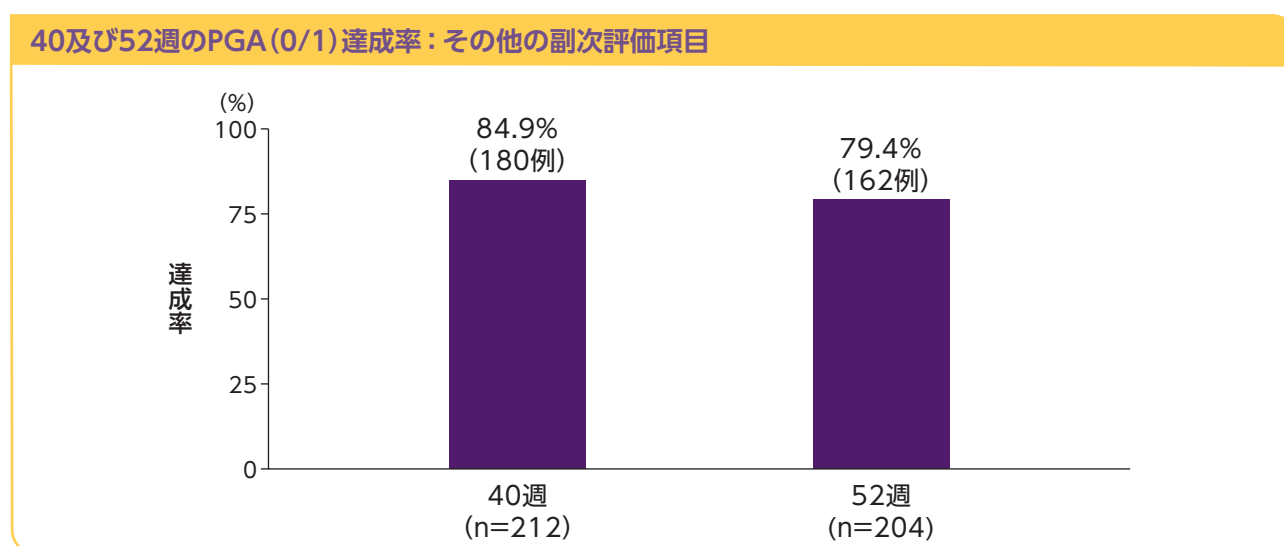


FAS、欠測値は補完せず

※イルミア®200mg群及びエタネルセプト群は、承認外の用法及び用量、効能又は効果のため削除している。

40、52週のPGA (0/1) 達成率〈海外データ〉：その他の副次評価項目

パート1でイルミア®100mg群に割り付けられ、28週時にレスポnder（PASI75達成）であった患者の40、52週のPGA (0/1) 達成率は、以下のとおりであった。



FAS、欠測値は補完せず

※イルミア®200mg群及びエタネルセプト群は、承認外の用法及び用量、効能又は効果のため削除している。

イルミア®の効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

イルミア®の用法及び用量

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。

開発の経緯

特徴(性)

製品情報
インジメニクソン

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

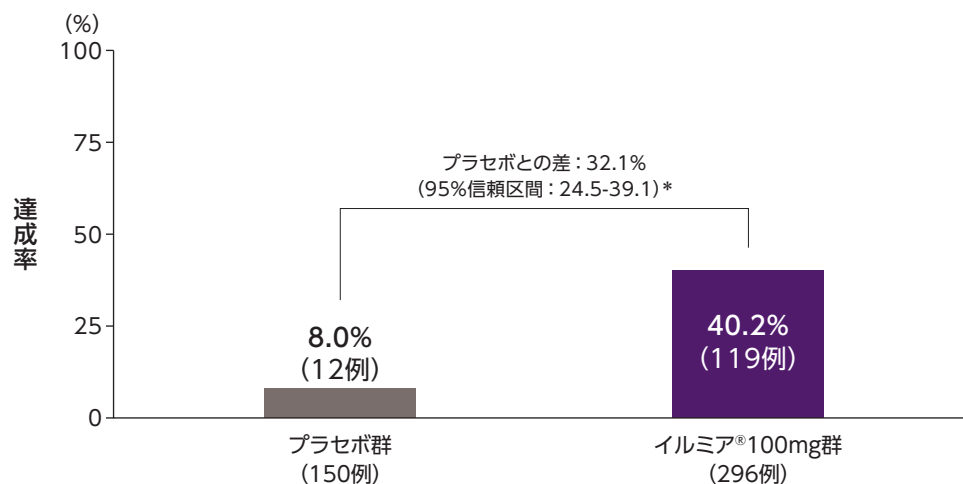
製薬販売者の氏名
又は名称及び住所

IV. 臨床成績

12週のDLQI(0/1)達成率〈海外データ〉：その他の副次評価項目

12週のDLQI(0/1)達成率は、イルミア®100mg群で40.2%(119/296例)、プラセボ群で8.0%(12/150例)であった(プラセボとの差32.1%、95%信頼区間:24.5-39.1、 $p<0.001$ 、CMH検定)。

12週のDLQI(0/1)達成率：その他の副次評価項目



FAS、欠測値は補完せず

* $p<0.001$ (vs. プラセボ群)

CMH検定 (層別因子:ベースライン時の体重 (≤ 90 kg、 >90 kg)、生物製剤の治療歴の有無)

プラセボとの差の95%信頼区間はM&N法により算出

※イルミア®200mg群及びエタネルセプト群は、承認外の用法及び用量、効能又は効果のため削除している。

28週のDLQI(0/1)達成率〈海外データ〉：その他の副次評価項目

28週のDLQI(0/1)達成率は、以下のとおりであった。

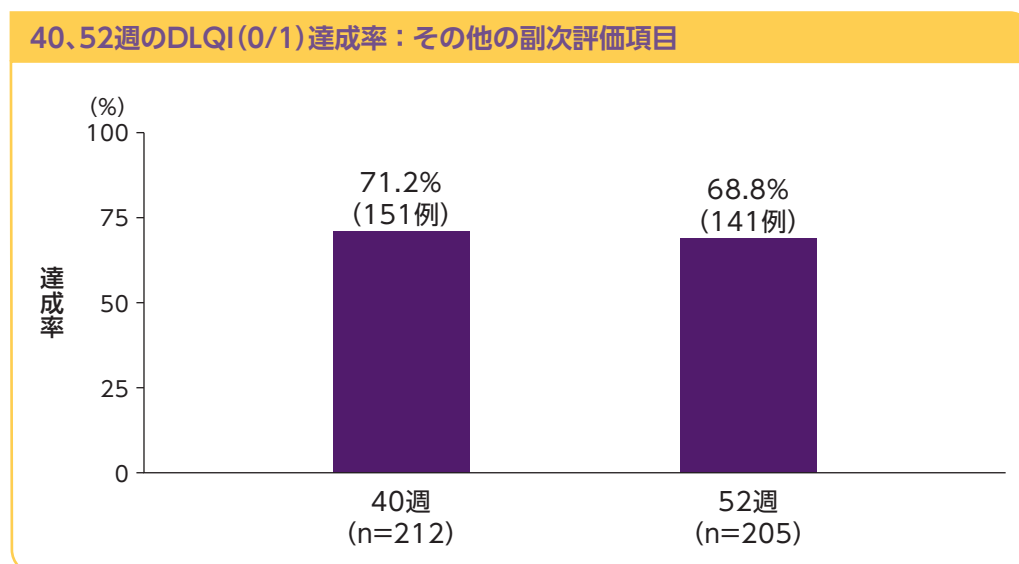
	イルミア®100mg群	プラセボ→イルミア®100mg群
28週のDLQI(0/1)達成率	54.1% (157/290例)	38.2% (26/68例)

FAS、欠測値は補完せず

※イルミア®200mg群及びエタネルセプト群は、承認外の用法及び用量、効能又は効果のため削除している。

40、52週のDLQI(0/1)達成率(海外データ)：その他の副次評価項目

パート1でイルミア®100mg群に割り付けられ、28週時にレスポnder（PASI75達成）であった患者の40、52週のDLQI(0/1)達成率は、以下のとおりであった。



FAS、欠測値は補完せず

※イルミア®200mg群及びエタネルセプト群は、承認外の用法及び用量、効能又は効果のため削除している。

開発の経緯

特徴(性)

製品情報
(トランプ
イノメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所**イルミア®の効能又は効果**

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

イルミア®の用法及び用量

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。

IV. 臨床成績

■ 安全性〈海外データ〉：安全性評価対象集団

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、带状疱疹、甲状腺癌、創傷感染、乳癌各1例)はイルミア®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)

	プラセボ群 (n=156)	イルミア®100mg群 (n=307)	イルミア®200mg群 (n=314)	エタネルセプト50mg群 (n=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	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
下痢	0	3 (1.0)	2 (0.6)	3 (1.0)
悪心	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	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	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	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	3 (1.0)
鼻咽頭炎	3 (1.9)	17 (5.5)	10 (3.2)	15 (4.8)
鼻炎	0	0	0	2 (0.6)
副鼻腔炎	0	1 (0.3)	3 (1.0)	0
歯感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
上気道感染	1 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (0.6)
関節痛	1 (0.6)	2 (0.7)	0	1 (0.3)
浮動性めまい	0	0	2 (0.6)	4 (1.3)
味覚異常	0	1 (0.3)	2 (0.6)	0
頭痛	1 (0.6)	5 (1.6)	6 (1.9)	5 (1.6)
咳嗽	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)
口腔咽頭痛	1 (0.6)	2 (0.7)	2 (0.6)	0
ざ瘡	0	0	0	2 (0.6)
紅斑	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)
そう痒症	0	1 (0.3)	5 (1.6)	7 (2.2)
発疹	0	2 (0.7)	1 (0.3)	0

MedDRA Ver. 19.1

パート1における投与中止に至った副作用は、イルミア®100mg群で頻脈1例 (0.3%)、プラセボ群で血管浮腫1例 (0.6%)、エタネルセプト50mg群で注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位腫脹、上気道感染、頭痛各1例 (0.3%)であった。

パート2(12~28週)

	プラセボ→ イルミア®100mg群 (n=69)	プラセボ→ イルミア®200mg群 (n=72)	イルミア® 100mg群 (n=294)	イルミア® 200mg群 (n=299)	エタネルセプト 50mg群 (n=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	2 (0.7)	2 (0.7)
注射部位紅斑	0	0	3 (1.0)	0	3 (1.0)
注射部位血腫	0	0	3 (1.0)	1 (0.3)	0
注射部位疼痛	0	0	2 (0.7)	4 (1.3)	1 (0.3)
注射部位そう痒感	0	1 (1.4)	0	0	2 (0.7)
注射部位反応	0	0	1 (0.3)	2 (0.7)	7 (2.4)
気管支炎	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	2 (0.7)
咽頭炎	0	0	0	0	2 (0.7)
副鼻腔炎	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
扁桃炎	0	0	0	3 (1.0)	0
歯感染	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.7)
上気道感染	0	0	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
尿路感染	0	0	0	2 (0.7)	0
関節痛	0	0	0	3 (1.0)	1 (0.3)
頭痛	0	2 (2.8)	0	3 (1.0)	2 (0.7)
蛋白尿	0	0	2 (0.7)	0	0
紅斑	0	1 (1.4)	0	2 (0.7)	0
そう痒症	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
高血圧	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)

MedDRA Ver. 19.1

パート2における投与中止に至った副作用は、プラセボ→イルミア®100mg群で過敏症1例(1.4%)、イルミア®200mg群で帯状疱疹1例(0.3%)であった。

※エタネルセプトは、乾癬に対しては国内で適応を取得していない(国内承認外)。国内で承認された「効能又は効果」は、「既存治療で効果不十分な下記疾患○関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」である。

イルミア®の効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

イルミア®の用法及び用量

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。

開発の経緯

特徴(性)

製品情報
(トラスツグ)
(イ)
(イ)
(イ)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製薬業者の氏名
又は名称及び住所

パート3 (28~52週)

	プラセボ→ イルミア® 100mg群 (n=66)	プラセボ→ イルミア® 200mg群 (n=69)	イルミア® 100mg群 (n=234)	イルミア® 100mg→ 200mg群 (n=21)	イルミア® 200mg→ 100mg群 (n=110)	イルミア® 200mg群 (n=170)	エタネルセプト 50mg→ イルミア® 200mg群 (n=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	2 (0.9)	0	0	1 (0.6)	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	2 (1.2)	1 (0.8)
気管支炎	0	0	1 (0.4)	0	0	3 (1.8)	2 (1.7)
インフルエンザ	0	0	0	0	2 (1.8)	1 (0.6)	0
鼻咽頭炎	0	4 (5.8)	11 (4.7)	3 (14.3)	4 (3.6)	15 (8.8)	7 (5.8)
咽頭炎	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.8)	0	2 (1.7)
鼻炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.8)
副鼻腔炎	0	0	4 (1.7)	0	1 (0.9)	1 (0.6)	3 (2.5)
扁桃炎	0	0	0	0	0	2 (1.2)	1 (0.8)
上気道感染	0	0	3 (1.3)	1 (4.8)	1 (0.9)	4 (2.4)	4 (3.3)
関節痛	0	1 (1.4)	2 (0.9)	0	0	1 (0.6)	0
頭痛	0	1 (1.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (1.7)
高血圧	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0

MedDRA Ver. 19.1

パート3における投与中止に至った副作用は、イルミア®100mg群で虚血性視神経症、膀胱移行上皮癌各1例(0.4%)、イルミア®200mg→100mg群でトランスアミナーゼ上昇1例(0.9%)、エタネルセプト50mg→イルミア®200mg群で乳癌1例(0.8%)であった。

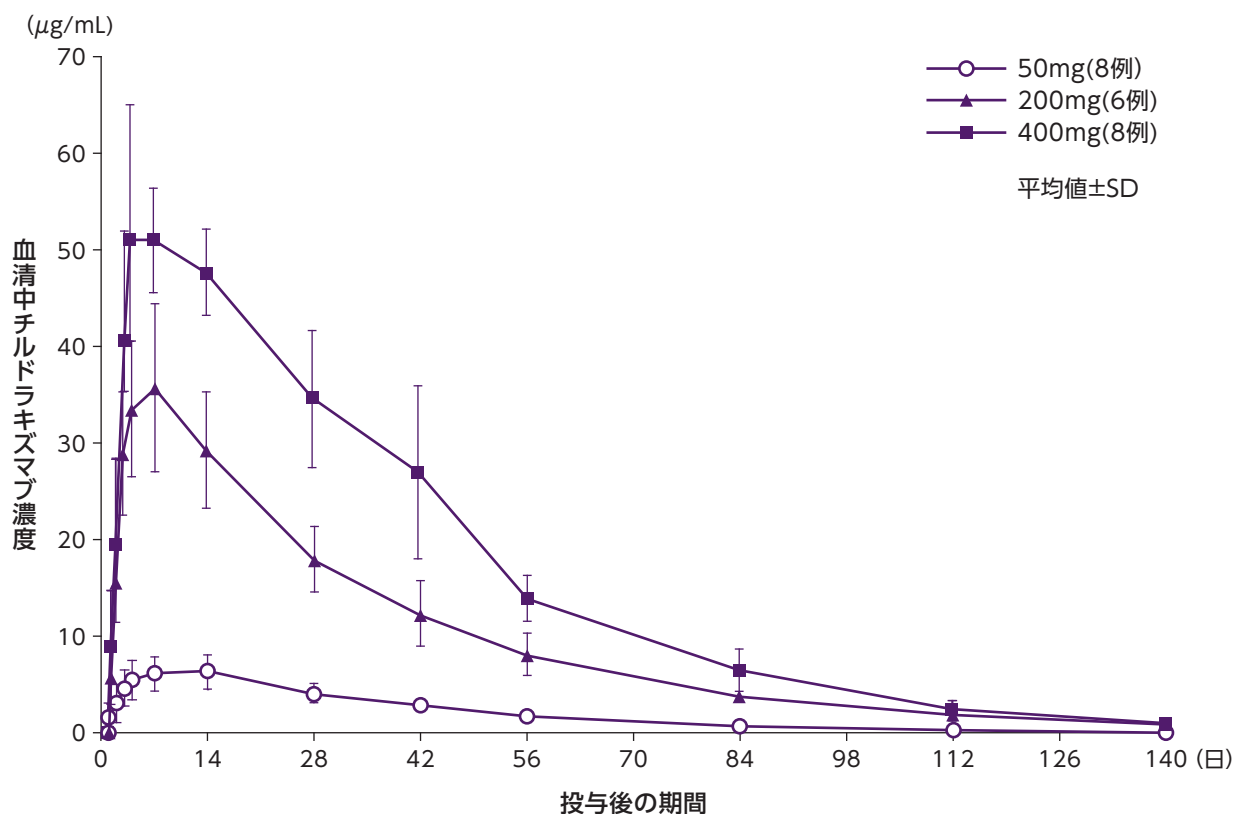
※エタネルセプトは、乾癬に対しては国内で適応を取得していない(国内承認外)。国内で承認された「効能又は効果」は、「既存治療で効果不十分な下記疾患○関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」である。

1. 血中濃度

(1) 単回投与(日本人健康成人)⁷⁾

日本人健康成人にチルドラキズマブ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 _{max} (µg/mL)	T _{max} (day)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	T _{1/2} (day)
50mg	8	6.77±1.91	13.0(6.0-13.3)	297±54.9 ^a	25.4±2.70 ^a
200mg	6	38.8±8.81	6.0(2.0-14.0)	1400±330	27.3±4.04 ^b
400mg	8	55.7±9.60	4.5(3.0-27.1)	2370±272	22.5±2.23

平均値±SD

[T_{max}は例外とし、中央値(範囲)で表した]

a: 6例、b: 5例

イルミア®の効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

イルミア®の用法及び用量

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。

- 開発の経緯
- 特徴(性)
- 製品情報 (トラスツグイノマブ)
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意
- 包装
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

V. 薬物動態

(2) 反復投与⁴⁾

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。

血清中トラフ濃度（反復投与時）

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

平均値±SD、単位 $\mu\text{g}/\text{mL}$
a: 63例、b: 62例、c: 59例

(3) 体重の影響(外国人データを含む)⁸⁾

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_{SS} 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_{SS} 幾何平均比は1.41、体重60kg超に対する60kg以下の患者の AUC_{SS} 幾何平均比は1.43であった。

体重で層別化した AUC_{SS} (本剤100mg反復皮下投与時)

		$\text{AUC}_{\text{SS}}(\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL})$	
		例数	幾何平均値(変動係数%)
体重	90kg超	367	254(32.9)
	90kg以下	525	357(32.0)
	60kg超	819	302(35.6)
	60kg以下	73	432(32.1)

AUC_{SS} : 定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積

2. 吸収⁷⁾

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。

3. 分布

(1) 胎仔移行(サル)^{9,10)}

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⁹⁾。

また、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ヵ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¹⁰⁾。

(2) 乳汁中移行(サル)¹⁰⁾

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0.252 μ g/mL、出産後91日ではそれぞれ0.000781及び0.0147 μ g/mLであった(定量下限値0.00391 μ g/mL)。

(3) 分布容積(外国人データを含む)¹¹⁾

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)から、推定された本剤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。

4. 代謝

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。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。

5. 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。

イルミア®の効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

イルミア®の用法及び用量

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。

イルミア®の特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

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。

開発の経緯

特徴(性)

製品情報
(トラック
(イ)ン
(イ)ン

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は
名称及び住所

V. 薬物動態

6. 薬物相互作用(外国人データ)¹²⁾

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^{*}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] [*]		点推定[90% CI]
カフェイン200mg ^a (CYP1A2)	C _{max} (ng/mL)	4520[3980-5130]	4340[3830-4920]	0.96[0.88-1.05]
	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	33800[27400-41800]	38500[31800-46600]	1.14[1.01-1.28]
ワルファリン10mg ^a (CYP2C9)	C _{max} (ng/mL)	381[348-418]	377[344-414]	0.99[0.95-1.03]
	AUC _{inf} (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 ^b (CYP2D6)	C _{max} (ng/mL)	0.872[0.494-1.54]	1.02[0.573-1.82]	1.17[0.96-1.43]
	AUC _{inf} (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 ^c (CYP3A4)	C _{max} (ng/mL)	9.15[7.51-11.2]	9.66[8.04-11.6]	1.06[0.86-1.29]
	AUC _{inf} (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[†]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] [*]		点推定[90% CI]
オメプラゾール 200mg (CYP2C19)	C _{max} (ng/mL)	0.42[0.32-0.54]	0.42[0.32-0.55]	0.99[0.85-1.15]
	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	0.59[0.44-0.80] ^a	0.57[0.39-0.82] ^b	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

イルミア[®]の効能又は効果

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬

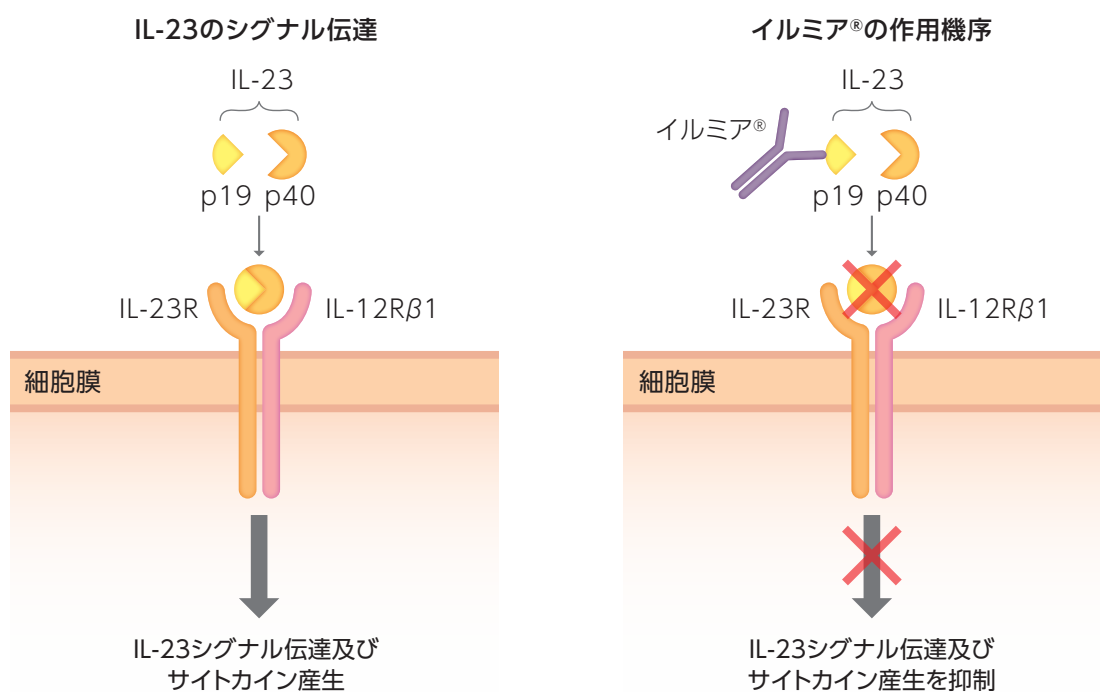
イルミア[®]の用法及び用量

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。

1. 作用部位・作用機序¹³⁾

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。

IL-23のシグナル伝達とイルミア®の作用機序



13) 承認時評価資料：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月承認, CTD 2.6.2.2.1)

- 開発の経緯
- 特徴(性)
- 製品情報
(トラッグ名)
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理**
- 安全性薬理試験
及び毒性試験
- 有効成分に関する
理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意
- 包装
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

VI. 薬効薬理

2. 非臨床試験

(1) チルドラキズマブの結合親和性 (*in vitro*)¹³⁾

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。

13) 承認時評価資料：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月承認, CTD 2.6.2.2.1)

(2) チルドラキズマブの機能活性 (*in vitro*)¹³⁾

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 γ 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 γ の産生及びSTAT3のリン酸化)を阻害し、阻害時のIC₅₀値は59~187pMであった。

13) 承認時評価資料：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月承認, CTD 2.6.2.2.1)

薬効薬理

開発の経緯

特徴性

製品情報
(商品名、メーカー)

臨床成績

薬物動態

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

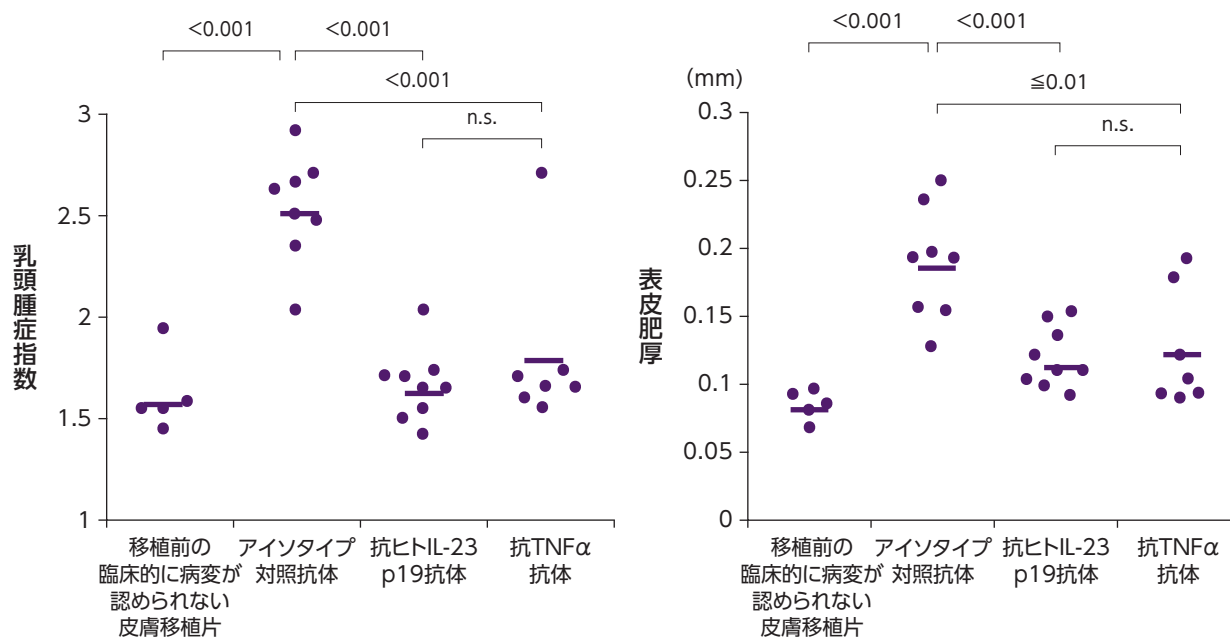
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

(3) ヒト化マウス乾癬モデルにおける抗ヒトIL-23p19抗体の効果 (*in vivo*)¹⁴⁾

乾癬患者の皮膚植片を移植したAGR129マウスに、抗ヒトIL-23p19抗体、アイソタイプ対照抗体又はTNF α 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-23p19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-23p19抗体を投与したマウスと抗TNF α 抗体を投与した乳頭腫症指数及びマウスの表皮肥厚に有意差は認められなかった。

抗ヒトIL-23p19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 (AGR19マウス)



p値：ANOVA及びBonferroni法
n.s.：有意差なし

14) Tonel G, et al.: J Immunol. 2010; 185(10): 5688-5691. (PMID: 20956338)
(COI：本試験はMerck & Co.の資金提供等による支援を受けた。また、本論文の著者にMerck & Co.の社員が含まれる。)

- 開発の経緯
- 特徴(性)
- 製品情報
(トラッグ名)
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験
及び毒性試験
- 有効成分に関する
理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意
- 包装
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

Ⅶ. 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験(サル)^{15, 16)}

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¹⁵⁾、又は10~100mg/kg(皮下投与)を2週間に1回9ヵ月間反復投与¹⁶⁾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。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験(サル)¹⁷⁾

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とおりであった。

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(サル)^{15, 16)}

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とおりであった。

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] ^a	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}=305µg·day/ml(チルドラキズマブを100mg投与)を用いて算出。

開発の経緯

特徴性

製品情報
(商品名、メーカー)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

(3) がん原性試験(サル)

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カ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。

(4) 生殖・毒性試験(サル)^{9, 10)}

1) 胚・胎児発生に関する試験(サル)⁹⁾

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 ≥ 300 mg/kgと判断された。

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(サル)¹⁰⁾

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ヵ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。

(5) 局所忍容性試験(ウサギ、サル)^{15, 16, 18)}

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¹⁸⁾。

カニクイザルを用いた3ヵ月反復投与試験、及び9ヵ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ヵ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¹⁵⁾。また、9ヵ月反復投与試験における忍容性は良好であった¹⁶⁾。

開発の経緯

特徴(性)

製品情報
イノリノアミン(イ)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製薬販売者の氏名
又は名称及び住所

Ⅶ. 安全性薬理試験及び毒性試験

(6) その他の毒性試験

1) 抗原性(サル)^{9, 10, 15, 16)}

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験^{15, 16)}及び生殖毒性試験^{9, 10)}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)^{15, 16, 19~21)}

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^{19~21)}。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^{15, 16)}。

3) 組織交差反応性試験(*in vitro*)^{22, 23)}

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 μ g/mL及び5 μ 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、脾臓等、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。

開発の経緯

特徴性

製品情報
(トピリン)
(トピリン)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

Ⅷ. 有効成分に関する理化学的知見

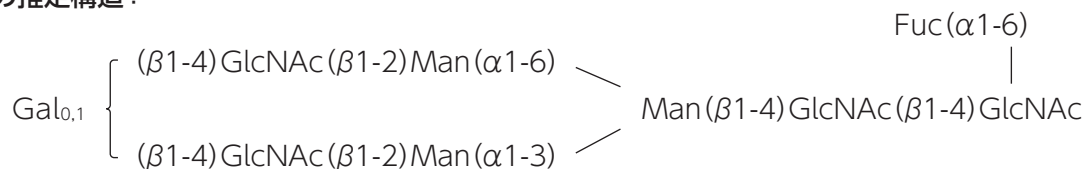
一般的名称：チルドラキズマブ(遺伝子組換え)
Tildrakizumab (Genetical Recombination) (JAN)
Tildrakizumabum (INN)

本質：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-23α(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(γ1鎖)2本及び214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147,000)である。

分子式：C₆₄₂₆H₉₉₁₈N₁₆₉₈O₂₀₀₀S₄₆(タンパク質部分、4本鎖)
H鎖 C₂₁₇₂H₃₃₅₇N₅₇₃O₆₆₆S₁₇
L鎖 C₁₀₄₁H₁₆₀₆N₂₇₆O₃₃₄S₆

構造式：チルドラキズマブは、446個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214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147,000)である。

主な糖鎖の推定構造：



開発の経緯

特徴(性)

製品情報
(トラッキング
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

IX. 製剤学的事項

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ヵ月	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ヵ月		6ヵ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ヵ月		1ヵ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 ² 以上 曝光			<ul style="list-style-type: none"> 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

開発の経緯
特徴(性)
製品情報 (トピックス)
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び毒性試験
有効成分に関する 理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意
包装
関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名 又は名称及び住所

X. 取扱い上の注意

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること。

シリンジを激しく振とうしないこと。

凍結しないこと。

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意：医師等の処方箋により使用すること

貯法：2～8℃で保存

有効期間：3年

XI. 包装

1本：100mg/1mL

XII. 関連情報

承認番号：30200AMX00498000

承認年月：2020年6月

薬価基準収載年月：2020年8月

販売開始年月：2020年9月

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。

再審査期間満了年月：2028年6月(8年)

投与期間制限医薬品に関する情報：投与期間に関する制限は定められていない。

開発の経緯

特徴(性)

製品情報
(トランプ
イノメーシオン)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

Ⅻ. 主要文献

- 1) Kastelein RA, et al. : Annu Rev Immunol. 2007; 25 : 221-242. (PMID : 17291186)
- 2) 承認時評価資料 : SN08219試験(2020年6月承認, CTD 2.6.2.2.2)
- 3) 承認時評価資料 : 国際共同第Ⅱb相試験(P05495試験)(2020年6月承認, CTD 2.7.6.6)
- 4) 承認時評価資料 : 国際共同第Ⅲ相試験(P010試験)(2020年6月承認, CTD 2.7.6.7)
- 5) Reich K, et al. : Lancet. 2017; 390(10091) : 276-288. (PMID : 28596043)
- 6) 承認時評価資料 : 海外第Ⅲ相試験(P011試験)(2020年6月承認, CTD 2.7.6.8)
- 7) 承認時評価資料 : 海外第Ⅰ相試験(06306試験)(2020年6月承認, CTD 2.7.6.4)
- 8) 承認時評価資料 : 体重(2020年6月承認, CTD 2.7.2.3.2.3)
- 9) 承認時評価資料 : 生殖発生毒性試験-胚・胎仔発生に関する試験(SN08292) (2020年6月承認, CTD 2.6.4.4)
- 10) 承認時評価資料 : 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月承認, CTD 2.6.6.6.3)
- 11) 承認時評価資料 : 母集団薬物動態解析 (2020年6月承認, CTD 2.7.2.2)
- 12) Khalilieh S, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2018; 84(10) : 2292-2302. (PMID : 29926968)
- 13) 承認時評価資料 : 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月承認, CTD 2.6.2.2.1)
- 14) Tonel G, et al. : J Immunol. 2010; 185(10) : 5688-5691. (PMID : 20956338)
- 15) 承認時評価資料 : 反復投与毒性試験(SN07184) (2020年6月承認, CTD 2.6.6.3.1)
- 16) 承認時評価資料 : 反復投与毒性試験(SN07329) (2020年6月承認, CTD 2.6.6.3.2)
- 17) 承認時評価資料 : 単回投与毒性試験(D54072) (2020年6月承認, CTD 2.6.6.2)
- 18) 承認時評価資料 : 局所忍容性試験(SN07185) (2020年6月承認, CTD 2.6.6.7)
- 19) 承認時評価資料 : 薬理試験(SN08165) (2020年6月承認, CTD 2.6.2.2.4.2)
- 20) 承認時評価資料 : 薬理試験(SN08198) (2020年6月承認, CTD 2.6.2.2.4.3)
- 21) 承認時評価資料 : 薬理試験(SN08199) (2020年6月承認, CTD 2.6.2.2.4.4)
- 22) 承認時評価資料 : 組織交差反応性試験(SN07376) (2020年6月承認, CTD 2.6.6.8.7.2.1)
- 23) 承認時評価資料 : 組織交差反応性試験(SN07377) (2020年6月承認, CTD 2.6.6.8.7.2.2)

開発の経緯

特徴性

製品情報
(商品名・メーカー名)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

XV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

<製造販売元(輸入)>

サンファーマ株式会社

〒105-0011 東京都港区芝公園1-7-6

<文献請求先及び問い合わせ先>

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：<https://jp.sunpharma.com/>

開発の経緯

特徴(性)

製品情報
(トランプ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

製造販売元 [文献請求先]

サンファーマ株式会社

東京都港区芝公園 1-7-6

お問い合わせ先

くすり相談センター

TEL:0120-22-6880