



総合製品情報概要



ヒト型抗ヒトIL-17受容体Aモノクローナル抗体製剤

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

ルミセフ[®]皮下注 210mg シリンジ

プロダルマブ(遺伝子組換え)製剤 LUMICEF[®] Subcutaneous Injection 210mg Syringe

薬価基準収載

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、本剤との因果関係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。[8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、15.1.3 参照]
- 1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真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、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[8.1、11.1.1 参照]
- 1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.3 参照]

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。][9.1.1 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。][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

1. 開発の経緯	4	6. 薬効薬理	94
2. 特徴	5	作用機序	94
3. 製品情報	7	薬効薬理	95
警告	7	7. 安全性薬理試験及び毒性試験	98
禁忌	7	安全性薬理試験	98
組成・性状	7	毒性試験	99
効能又は効果	7	8. 有効成分に関する理化学的知見	100
効能又は効果に関連する注意	7	9. 製剤学的事項	100
用法及び用量	8	製剤の安定性	100
用法及び用量に関連する注意	8	10. 取扱い上の注意	101
重要な基本的注意	8	11. 包装	101
特定の背景を有する患者に関する注意	9	12. 関連情報	101
副作用	9	13. 主要文献	102
適用上の注意	10	14. 製造販売業者の名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）	103
その他の注意	10		
4. 臨床成績	11		
有効性及び安全性評価に関する臨床試験	11		
国内第Ⅱ相試験：用量設定試験（ブリッジング試験）（4827-002 試験）	16		
国内第Ⅲ相試験：4827-002 試験からの継続長期投与試験（4827-003 試験）	22		
国内第Ⅲ相試験（4827-004 試験）	30		
海外第Ⅲ相試験：AMAGINE-1（海外データ）	38		
海外第Ⅲ相試験：AMAGINE-2 及び AMAGINE-3（海外データ）	44		
海外第Ⅱ相試験（20101227 試験）（海外データ）	56		
国際共同第Ⅲ相試験（4827-006 試験）	60		
国内第Ⅲ相試験（4827-009 試験）	68		
5. 薬物動態	91		
血清中濃度	91		
分布（外国人データを含む）	93		
吸収	93		
代謝・排泄	93		
相互作用（外国人データ）	93		

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の病態にはインターロイキン (IL) -17 ファミリーサイトカインである IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体 (IL-17A/F)、IL-25 (別名 IL-17E) 及び IL-17C が関与していると考えられています^{1)~8)}。これらは IL-17 受容体 A に結合して細胞内にシグナルを伝達します。

ルミセフ[®] はヒト IL-17 受容体 A に対する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、ヒト IL-17 受容体 A に選択的に結合し、IL-17 ファミリーサイトカインである IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体、IL-25 (別名 IL-17E) の IL-17 受容体 A を介した生物活性を阻害する薬剤として、国内臨床開発が 2011 年から開始され、2016 年 7 月に「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」、2020 年 11 月に「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」に対して承認されました。

掌蹠膿疱症は、手掌あるいは足蹠に無菌性膿疱を繰り返し生じる難治性皮膚疾患です。掌蹠膿疱症患者では、健康成人に比べて、末梢血単核細胞中における IL-17 を産生する Th17 細胞の割合の増加及び血清中 IL-17 濃度の上昇^{9)・10)}、並びに病変部皮膚における IL-17 陽性細胞の集積及び IL-17A、IL-17C、IL-17F、IL-23 等の IL-17 関連サイトカインの mRNA の発現亢進が認められています^{10)~13)}。こうしたことから、掌蹠膿疱症の病態形成及び病態進展には、IL-17 シグナル経路の活性化が関与することが示唆されます。

ルミセフ[®] は IL-17 経路を遮断することで掌蹠膿疱症の有効な治療薬となることが期待されたことから、国内の臨床開発が進められ、2023 年 8 月に「既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症」に対する承認を新たに取得しました。

- 1 ルミセフ[®] は世界初のヒト IL-17 受容体 A に選択的に結合する遺伝子組換え完全ヒト型 IgG2 モノクローナル抗体であり、IL-17A、IL-17F、IL-17A/F 及び IL-17C の IL-17 受容体 A への結合を阻害する薬剤です。 P.94
- 2 ルミセフ[®] は尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者に対し、投与開始後 12 週時点及び 52 週時点の PASI スコア改善率、PASI 100/90/75 反応割合が評価されました^{注1)}。 P.16、18、19、22、24、25
- 3 ルミセフ[®] は関節症性乾癬患者に対する ACR 20 達成割合、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に対する全般改善度が評価されました^{注2)}。 P.22、26、30、32、33、56、57
- 4 ルミセフ[®] は体軸性脊椎関節炎 (強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎) 患者に対し、投与開始後 16 週時点の ASAS 40 達成割合が評価されました。 P.60、63、64
- 5 ルミセフ[®] は掌蹠膿疱症患者に対し、投与開始後 16 週時点における PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量が評価されました。 P.68、72

注1) 4827-002 試験 (P.16) は国内承認外の用量の 70mg 及び 140mg、4827-003 試験 (P.22) は国内承認外の用量の 140mg の症例が含まれます。
 注2) 4827-003 試験 (P.22) 及び 4827-004 試験 (P.30) は国内承認外の用量の 140mg、20101227 試験 (P.56) は国内承認外の用量の 140mg 及び 280mg の症例が含まれます。

4. 効能又は効果
 既存治療で効果不十分な下記疾患
 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

6. 用法及び用量
 通常、成人にはプロダルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)
 <尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症>
 7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 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。

<掌蹠膿疱症>
 7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から 24 週以内に得られる。24 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。

6

安全性

重大な副作用として、重篤な感染症（0.9%）、好中球数減少（0.7%）、重篤な過敏症（0.02%）が報告されています。主な副作用は、上気道感染、鼻咽頭炎、カンジダ症、咽頭炎、副鼻腔炎、インフルエンザ、気管支炎、ヘルペス感染、尿路感染、毛包炎、耳感染、そう痒症、発疹、乾癬、関節痛、悪心・嘔吐、肝機能検査値異常、頭痛、注射部位反応（疼痛、紅斑、出血、そう痒、腫脹、硬結を含む）、倦怠感等が報告されています。

■電子添文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。

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、本剤との因果関係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。[8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、15.1.3 参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真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、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[8.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.3 参照]

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。] [9.1.1 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。] [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	ルミセフ皮下注210mgシリンジ	
容量	1シリンジ 1.5mL	
有効成分	プロダルマブ（遺伝子組換え）	210mg
添加剤	L-グルタミン酸 L-プロリン ポリソルベート20	6.5mg 36mg 0.15mg

3.2 製剤の性状

販売名	ルミセフ皮下注210mgシリンジ
色・性状	無色から淡黄色、澄明からわずかに白濁の液
pH	4.5～5.1
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）

本剤の有効成分プロダルマブ（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。

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]

- ・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、関節症状又は膿疱を有する患者。

〈強直性脊椎炎〉

5.2 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3 参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3 参照]

〈掌蹠膿疱症〉

5.4 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

7.3 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。

〈掌蹠膿疱症〉

7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24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に指導すること。[1.1、1.2、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に指導すること。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 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]

8.4 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、生ワクチン接種を行わないこと。

8.5 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。

8.6 本剤は、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を開始すること。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。

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、2.1、8.1 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

(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。[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

9.1.3 うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。乾癬患者を対象とした国内臨床試験において、自殺企図が177例中1例（0.6%）に報告されている。乾癬患者を対象とした海外臨床試験において、本剤が投与された4,625例中16例（0.3%）に自殺念慮、自殺企図等が報告され、3例（0.06%）が自殺に至ったことが報告されている。また、関節リウマチ患者^{注)}を対象とした海外臨床試験において、211例中1例（0.5%）が自殺に至ったことが報告されている。（初回承認時データ）

注) 関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

9.1.4 活動期のクローン病の患者

クローン病の悪化に注意すること。症状の悪化がみとめられた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、クローン病が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。

クローン病患者を対象とした海外臨床試験において、クローン病の悪化に関連する事象が報告されている。

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。

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。

動物実験（サル）で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に高齢者では生理機能が低下している。

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（0.9%）

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。[1.2、8.1 参照]

11.1.2 好中球数減少（0.7%）

11.1.3 重篤な過敏症（0.02%）

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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症	上気道感染	鼻咽頭炎、カンジダ症、咽頭炎、副鼻腔炎、インフルエンザ、気管支炎、ヘルペス感染、尿路感染、毛包炎、耳感染	蜂巣炎、真菌感染、鼻炎、結膜炎、白癬、皮膚感染、扁桃炎、気道感染、带状疱疹、肺炎、歯感染、皮膚膿瘍
皮膚		そう痒症、発疹、乾癬	皮膚炎、脱毛症、皮膚乾燥、紅斑、皮膚乳頭腫、壊疽性膿皮症
筋・骨格		関節痛	乾癬性関節炎、四肢痛、筋肉痛、関節炎、背部痛
消化器		悪心・嘔吐	下痢、胃腸炎、腹痛、口腔内潰瘍、口唇炎
呼吸器			咳嗽、口腔咽頭痛
肝臓		肝機能検査値異常	
血液			白血球数減少
精神神経系		頭痛	めまい、うつ病、錯感覚、不眠、不安
その他		注射部位反応（疼痛、紅斑、出血、そう痒、腫脹、硬結を含む）、倦怠感	高血圧、体重増加、発熱、過敏症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

投与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 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬化、肥厚、落屑等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。

14.2.2 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.3 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 乾癬患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、国内177例中3例（1.7%）、海外4,461例中122例（2.7%）に抗プロダルマブ結合抗体を認め、抗プロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。なお、関節リウマチ患者^注を対象とした海外臨床試験において、211例中2例（0.9%）に抗プロダルマブ中和抗体の産生が報告されている。また、体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤投与後148例中1例（0.7%）に抗プロダルマブ結合抗体を認め、抗プロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、124例中1例（0.8%）に抗プロダルマブ結合抗体を認め、抗プロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。

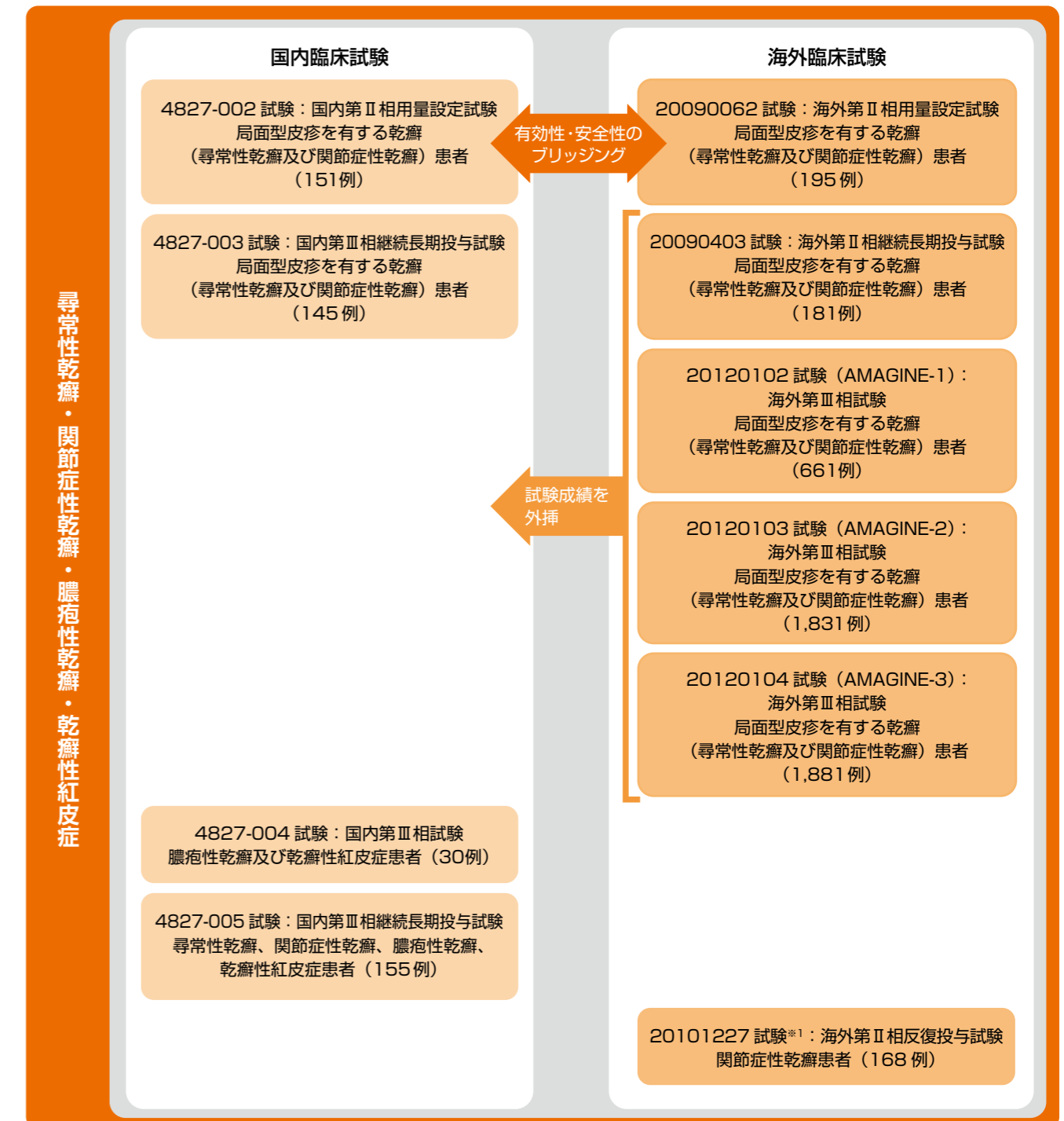
注）関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

15.1.2 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び掌蹠膿疱症において、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 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験で、本剤が投与された患者4,461例（5,574.01人年）について、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現頻度は、0.4/100人年（23/4,461例）であり、その内容は前立腺癌、膵腺癌他であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.91 [95%信頼区間：0.58, 1.37]）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.5/100人年（28/4,461例）であった。体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者を対象とした国際共同臨床試験で、本剤が投与された患者148例（163.0人年）について、悪性腫瘍の発現は認められなかった。掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤が投与された患者125例（106.8人年）について、悪性腫瘍の発現は認められなかった。[1.1、8.3 参照]

2023年8月改訂（第5版）の電子添文に基づき作成

有効性及び安全性評価に関する臨床試験



※1：強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎承認時は参考資料

X線基準を満たさない
強直性脊椎炎、
体軸性脊椎関節炎

国際共同臨床試験

4827-006 試験：国際共同第Ⅲ相試験
体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者（159例）*2

掌蹠膿疱症

国内臨床試験

4827-009 試験：国内第Ⅲ相試験
掌蹠膿疱症患者（126例）*3

*2：中央測定機関で強直性脊椎炎又はX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎のいずれにも分類されなかった1例（プラセボ群）を含む
*3：無作為化後、同意に関する逸脱が判明した1例（プラセボ群）を含む

臨床試験で用いられた主な判定基準

BSA (Body Surface Area)¹⁴⁾：

体表面積に占める皮疹の割合を示した指標。
手掌を体表の1%とし、体表面積に占める乾癬病変部位の割合をBSAとして数値化(0~100%)して評価する。
軽症：5%以下、中等症：5~9%、重症：10%以上で、数値が高いほど重症度が高くなる。

PASI (Psoriasis Area and Severity Index)¹⁵⁾：

各部位の症状と皮疹面積に基づき評価する全身の重症度の指標。
全身を4エリア(頭部、上肢、下肢、体幹)に分け、各エリアの3症状(紅斑、落屑、肥厚)の重症度スコアに、各エリアの皮疹面積スコアを掛け合わせて算出する。

PASIスコア改善率：

ベースラインのPASIスコアからの改善率。以下の式により算出する。
PASIスコア改善率(%) = (ベースラインスコア-各評価時点におけるスコア) ÷ ベースラインスコア × 100

PASI反応は以下のように定義した。

PASI 75/90 反応：PASIスコアがベースラインから75%/90%以上減少すること。
PASI 100：PASIスコアがベースラインから100%減少(PASIスコア0)。

ACR 基準評価¹⁶⁾：

American College of Rheumatology (アメリカリウマチ学会) が定義する関節リウマチ等の関節症状の評価基準。

① 圧痛関節数、② 腫脹関節数の両方、及び③ 患者による疼痛度評価、④ 患者による疾患活動性評価、⑤ 医師による疾患活動性評価、⑥ 患者による身体機能評価(HAQ-DI)、⑦ CRP 又は ESR の5項目のうち3項目でいずれもベースラインからの改善度を評価する。

ACR 20：上記7項目のうち、①及び②、並びに③~⑦の5項目のうち3項目で、いずれもベースラインから20%以上の改善がみられた場合。

DLQI (Dermatology Life Quality Index)¹⁷⁾：

皮膚疾患特異的なQOLの評価指標。

「症状・感情」、「日常活動」、「レジャー」、「仕事・学校」、「人間関係」、「治療」に分類される10項目の質問に回答する。全質問項目のスコアの合計がDLQI総合スコア。各項目は、非常に：3、かなり：2、少し：1、全くない：0、あてはまらない：0に区分される。合計スコアは0~30で、数値が高いほどQOLが低くなる。

sPGA (static Physician's Global Assessment)¹⁸⁾：

乾癬の皮膚病変全体に関する評価指標。

皮膚病変全体について、浸潤、紅斑、落屑の各徴候及び3徴候のスコアの平均値に基づき、評価者が包括的に評価し、sPGAスコア(0~5)を算出する。
解消：0、ほぼ解消：1、軽度：2、中等度：3、著明：4、重度：5で、数値が高いほど重症度が高くなる。

ASAS20/40 達成：

Assessment of SpondyloArthritis international Society (国際脊椎関節炎評価学会) が定義する体軸性脊椎関節炎患者の症状の改善を評価する指標。

ASAS20 達成：下記4評価項目のうち少なくとも3項目において、ベースラインと比較して20%以上の改善、かつ1単位(0~10スケールの場合)以上の絶対的改善を認め、残りの1評価項目で20%以上の悪化かつ1単位以上の絶対的悪化が認められないと定義した。

ASAS40 達成：下記4評価項目のうち少なくとも3項目において、ベースラインと比較して40%以上の改善、かつ2単位(0~10スケールの場合)以上の絶対的改善を認め、残りの1評価項目で悪化が認められないと定義した。

- ・患者の全般評価(PGA of axSpA)
- ・脊髄痛(Total PGA of spinal pain 及び Nocturnal PGA of spinal pain の平均値)
- ・身体機能(BASFI)
- ・脊椎のこわばり(BASDAI の評価項目の Q5 及び Q6 の平均値)

ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) of Spinal Pain：

体軸性脊椎関節炎患者の疾患活動性を評価するための複合指標。

5つの疾患活動性変数であるBASDAIのQ2、Q3及びQ6、PGA of axSpA並びにCRPを用いて疾患活動性スコアを次式により算出した。

・ASDAS-CRP = 0.121 × BASDAI Q2 + 0.058 × BASDAI Q6 + 0.073 × BASDAI Q3 + 0.110 × PGA of axSpA + 0.579 × Ln(CRP(mg/L)+1)

BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)：

体軸性脊椎関節炎患者の前週の日常生活における身体機能障害を評価する機能指標。

患者自身が評価するアンケートであり、10項目の設問に対して「0=たやすい」から「10=不可能」の11段階で回答することでスコア化した。

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)：

体軸性脊椎関節炎患者の前週の疾患活動性を評価する指標。

患者自身が評価するアンケートであり、以下に示す6項目の設問に対して11段階で回答し、次式によりスコア化した。

・BASDAIスコア = (Q1+Q2+Q3+Q4+Q5/2+Q6/2)/5

<設問>

設問	内容	尺度
Q1	あなたが経験した倦怠感や疲労の平均的なレベルはどのくらいですか？	「0=全くない」から「10=非常に重度」
Q2	ASによる首、背中、または股関節の痛みの平均的なレベルはどのくらいですか？	「0=全くない」から「10=非常に重度」
Q3	首、背中、または股関節以外の関節の痛みや腫れの平均的なレベルはどのくらいですか？	「0=全くない」から「10=非常に重度」
Q4	接触や圧力に敏感な部位の不快感の平均的なレベルはどのくらいですか？	「0=全くない」から「10=非常に重度」
Q5	目覚めた時からの朝のこわばりの平均的なレベルはどのくらいですか？	「0=全くない」から「10=非常に重度」
Q6	朝のこわばりは起床時からどのくらい続きますか？	「0=0時間」から「10=2時間以上」

また、ASASの構成項目としてQ5及びQ6の平均値の指標を次式により算出した。

・Q5及びQ6の平均スコア = (Q5+Q6)/2

PGA of Spinal Pain：

体軸性脊椎関節炎患者の脊髄痛を評価する指標。

患者自身が評価するアンケートであり、以下に示す2項目の設問に対して「0=痛みなし」から「10=最大の痛み」の11段階で回答することでスコア化した。

- ・脊髄痛トータルスコア/Total PGA of Spinal Pain：脊髄炎によってあなたはどの程度脊髄の痛みを抱えているか示してください。
- ・夜間脊髄痛スコア/Nocturnal PGA of Spinal Pain：脊髄炎によってあなたは夜間にどの程度脊髄の痛みを抱えているか示してください。

PGA of axSpA：

体軸性脊椎関節炎患者の全般評価の指標。

患者自身が評価するアンケートであり、設問「この1週間を平均してあなたの脊髄炎はどの程度活発であったか示してください。」に対して「0=活発でなかった」から「10=非常に活発だった」の11段階で回答することでスコア化した。

PGA of PPP:

掌蹠膿疱症の手掌及び足蹠の皮膚病変の状態に関する全般的評価を行うための指標。
 評価者は掌蹠部位の皮膚病変全体について、紅斑、膿疱/小水疱、落屑/鱗屑の各徴候及び3つの徴候スコアの平均値に基づいて評価者(医師)が包括的に評価した。消失(0)、ほぼ消失(1)、軽度(2)、中等度(3)、高度(4)、きわめて高度(5)の6段階で評価した。なお、膿疱/小水疱には痂皮(膿疱の乾固したもの)を含むこととした。原則として、PPPASI 評価者と同じ評価者が行った。

PPPASI (Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index)¹⁸⁾:

掌蹠膿疱症の皮膚病変の改善を評価する指標。
 手掌及び足蹠を4つの領域に分けた。右手掌(RP)、左手掌(LP)、右足蹠(RS)、左足蹠(LS)はそれぞれ手掌又は足蹠の総表面積の20%、20%、30%、30%を占める。各領域は、紅斑(E)、膿疱/小水疱(P)、落屑/鱗屑(D)をそれぞれ0~4でスコア化し総合的に評価した(膿疱/小水疱には痂皮(膿疱の乾固したもの)を含む)。合計スコアは0~72で、スコアが高いほど疾患程度が重度であることを示している。
 PPPASI = (E + P + D) Area × 0.2 (RP) + (E + P + D) Area × 0.2 (LP) + (E + P + D) Area × 0.3 (RS) + (E + P + D) Area × 0.3 (LS)

スコア	0	1	2	3	4	5	6
紅斑(E)	なし	軽度	中等度	高度	きわめて高度		
膿疱/小水疱(P)							
落屑/鱗屑(D)							
病変範囲(Area)	0	<10	10~<30	30~<50	50~<70	70~<90	90~≦100

PPPASI 達成は以下のように定義した。
 PPPASI 50/75/90 達成: PPPASI 合計スコアがベースラインから50%以上/75%以上/90%以上減少した場合。
 PPPASI 100 達成: PPPASI 合計スコアがベースラインから100%減少した場合(PPPASI 合計スコア0)。

PPP-SI (Palmoplantar Pustulosis Severity Index):

掌蹠膿疱症の重症度を評価する指標。
 症状ごとに両手掌又は両足蹠の4つの領域のうちベースライン時の病変がより重度と判定された一つの部位を評価部位として特定した。評価部位における紅斑(E)、膿疱/小水疱(P)、落屑/鱗屑(D)をそれぞれ、なし(0)、軽度(1)、中等度(2)、高度(3)、きわめて高度(4)の5段階で評価し、合計スコア(0~12)を算出した。なお、膿疱/小水疱には痂皮(膿疱の乾固したもの)が含まれる。
 PPP-SI total score = (E + P + D)

膿疱/小水疱の重症度スコア:

掌蹠膿疱症の皮膚病変を評価する指標。
 両手掌又は両足蹠の4つの領域のうち、ベースライン時の病変がより重度と判定された一つの部位を評価部位として特定した。評価部位における膿疱/小水疱の重症度をなし(0)、軽度(1)、中等度(2)、高度(3)、きわめて高度(4)の5段階で評価した。なお、膿疱/小水疱には痂皮(膿疱の乾固したもの)を含まない。

患者による掌蹠部位の皮膚疼痛評価:

掌蹠膿疱症の皮膚症状における痛みを評価するための指標。
 患者は、評価時点から過去1週間の掌蹠膿疱症の皮膚症状における痛みについて、NRSを用いて評価した。患者は“0=痛みなし”から“10=最大の痛み”までの11段階で皮膚症状の重症度をスコア化した。なお、両手掌又は両足蹠の4つの領域のうちベースライン時の病変がより重度と判定された一つの部位を評価部位として特定した。ただし、ベースライン時に疼痛が認められず評価部位を特定できない患者は本評価の対象としなかった。
 NRS: Numerical rating scale (数値的評価スケール)

患者による掌蹠部位の皮膚そう痒評価¹⁹⁾:

掌蹠膿疱症の皮膚症状における痒みを評価するための指標。
 患者は、評価時点から過去1週間の最大の痒みの程度をNRSを用いて評価した。“0=かゆみなし”から“10=考えられる最悪のかゆみ”までの11段階で痒みの程度をスコア化した。なお、両手掌又は両足蹠の4つの領域のうちベースライン時の病変がより重度と判定された一つの部位を評価部位として特定した。ただし、ベースライン時にそう痒が認められず評価部位を特定できない患者は本評価の対象としなかった。
 NRS: Numerical rating scale (数値的評価スケール)

ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) of PAO²⁰⁾:

掌蹠膿疱症性骨関節炎(PAO: Pustulotic arthro-osteitis)の疾患活動性を評価するための複合指標。
 自己記入式の患者報告質問票で、患者の過去1週間の平均的な疾患活動性を測定した。質問票のうち3項目(背部痛、末梢痛、腫脹、全般)は“0=全くない”から“10=非常に重度”までの11段階によるNRSを用いて測定した。さらに、朝のこわばりの持続時間について“0=0時間”から“10=2時間以上”で測定し、計4項目で評価した。
 なお、本評価で用いるCRP値は臨床検査として実施したCRPの測定結果を用いた。
 ASDAS-CRP = 0.121 × 背部痛 + 0.110 × 全般 + 0.073 × 末梢痛/腫脹 + 0.058 × 朝のこわばりの持続時間 + 0.579 × Ln(CRP+1)
 NRS: Numerical rating scale (数値的評価スケール)

画像評価:

炎症症状及び骨構造変化を評価した。

胸部【MRI画像】

・各評価項目共通の基準

範囲	胸鎖関節(鎖骨側・胸骨柄側)*1 胸肋関節(肋骨側・胸骨柄側)*1 胸骨柄結合部(胸骨柄側・胸骨体側)*2 ※1:左右別々に評価し、胸鎖関節・胸肋関節合わせて計8カ所を評価 ※2:左右で分けずに評価し、計2カ所を評価
シーケンス	T1強調・STIR
断面	最も信号異常を表す断面
基準信号	筋肉の信号値

・浮腫の範囲(STIR画像)
 それぞれの区画ごとにEdemaの有無を評価した。“Edema = 1、Intense(鎖骨下静脈血と同等に高信号な病変がある) = 1、Deep(長径1cm以上の高信号領域がある) = 1”でスコア化し、0~24で算出した。

・浮腫の強度(STIR画像)
 浮腫の強度 = 浮腫の信号値/筋肉の信号値
 強度の改善率 = (本登録時の浮腫の強度 - 評価時の浮腫の強度) × 100 / 本登録時の浮腫の強度

脊椎【MRI画像】:

基準	SPARCC
範囲	全脊椎のうち、STIR画像にて信号異常の大きい6椎間板レベルを選択 ※本登録時に選択した同一椎間板レベルを継続的に評価
断面	最も信号異常を表す連続した3矢状断面
シーケンス	STIR
正常信号	骨髄信号
評価区域	椎間板に接する上下椎体を前後に区分し、それぞれの区画ごとにEdemaの有無を評価
スコア化	Edema=1点 Intense(脳脊髄液と同等に高信号な病変がある)=1点 Deep(椎体表面から1cm以上の深さまで異常信号がある)=1点
採点	0-108

仙腸関節【MRI画像】:

基準	SPARCC
断面	最も信号異常を表す連続した6冠状断面、又は矢状断面上における仙骨中心から前後3断面の連続した6冠状断面
シーケンス	STIR
基準信号	仙骨孔内骨髄信号
評価区域	仙骨を上下左右に4分割、左右の腸骨を上下に2分割し、それぞれの区画ごとにEdemaの有無を評価
スコア化	Edema=1点 Intense(仙骨静脈血と同等に高信号な病変がある)=1点 Deep(関節表面から1cm以上の深さまで異常信号がある)=1点
採点	0-72

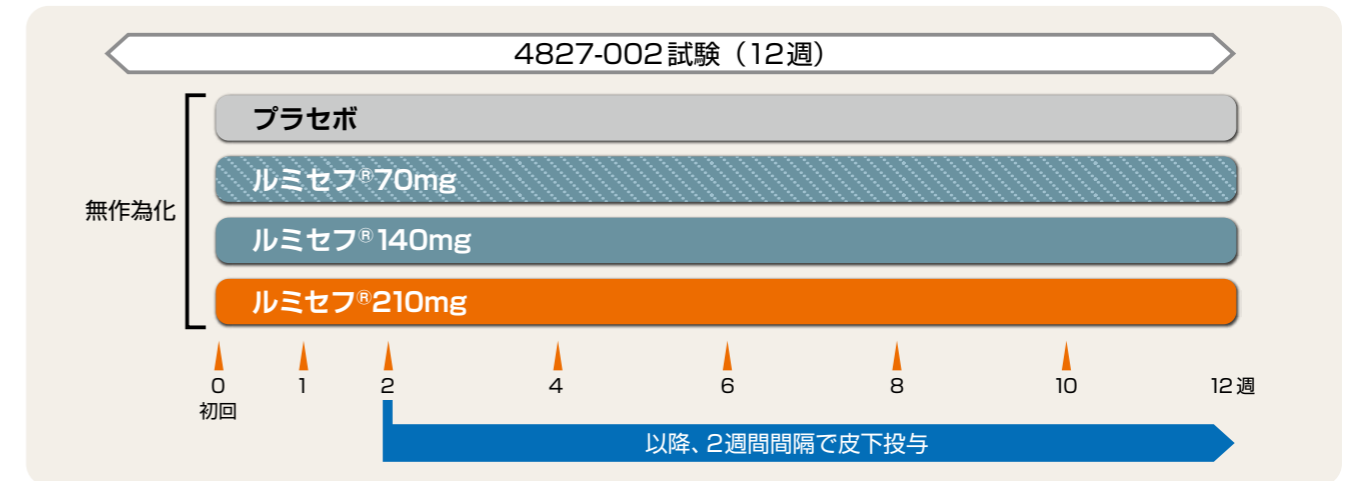
国内第Ⅱ相試験：用量設定試験（ブリッジング試験）(4827-002試験)²¹⁾

21) 社内資料：局面型皮膚疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（4827-002試験）（承認時評価資料）

■試験概要

目的	尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者に対するルミセフ®70mg、140mg、210mg、プラセボ投与の有効性及び安全性を比較検討した。
対象	中等度～重度の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者（事前検査時及び本登録時のBSAが10%以上かつPASIスコアが12以上）151例：プラセボ群38例、ルミセフ®70mg群39例、140mg群37例、210mg群37例
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
投与方法・投与期間	プラセボ、ルミセフ®70mg、140mg、210mgを初回、1週後及び2週後、以降2週間間隔で12週間皮下投与した。
評価項目	主要評価項目 ：投与12週におけるPASIスコア改善率（群間差の検証的解析） 副次評価項目 ：投与12週におけるPASI 75/90/100反応割合等 探索的評価項目 ：各評価時点におけるPASIスコア改善率及びPASI 75/90/100反応割合、DLQI等 安全性評価項目 ：有害事象及び副作用等
統計解析	投与12週におけるPASIスコア改善率について、投与群別に基本統計量を算出し、投与群を因子とした分散分析により、投与群毎の平均値とその95%信頼区間を算出した。また、ルミセフ®70mg群、ルミセフ®140mg群、ルミセフ®210mg群のそれぞれについて、プラセボ群に対する平均値の差とその95%信頼区間を算出し、主たる解析として、投与群間に単調増加を仮定し、Williams検定を用いて、どの用量以上の投与群でプラセボ群に比べて有意差があるかを検討した。なお、投与12週におけるPASIスコアが欠測の場合は、本登録時の値で補完（Baseline Value Carried Forward：BVCF）し、投与12週におけるPASIスコア改善率は0として取り扱った。また、補完方法の違いによる結果の安定性を確認するため、事後検査を除く最終の評価可能な値で補完（Last Observation Carried Forward：LOCF）した場合も同様に解析を行った。 投与12週におけるPASI反応割合について、それぞれ患者数及び割合を投与群別に算出した。なお、投与12週が欠測の場合は、未達成として集計（Non-Responder Imputation：NRI）した。 各評価時点のPASIスコア改善率、PASI 75/90/100反応割合に関して、投与群、時点ごとに基本統計量を算出し、投与12週までの推移図を作成した。欠測値に対する補完は行わなかった。 DLQIスコア及び本登録からの変化量に関して、投与群、時点毎に基本統計量を算出した。
判定基準	PASIスコア改善率 (%) ： （ベースラインスコア－各評価時点におけるスコア）÷ベースラインスコア×100より算出した。 PASI 75/90/100反応割合 ： PASIスコアがベースラインから75%/90%/100%減少した患者の割合を算出した。 DLQI ：「症状・感情」、「日常生活」、「レジャー」、「仕事・学校」、「人間関係」、「治療」に分類される。選択肢は「非常に」=3点、「かなり」=2点、「少し」=1点、「全くない」=0点、「あてはまらない」=0点にスコア化した。

■試験デザイン



■患者背景

		プラセボ群 (n=38)	ルミセフ®70mg群 (n=39)	ルミセフ®140mg群 (n=37)	ルミセフ®210mg群 (n=37)
性別	女性	11 (28.9)	5 (12.8)	7 (18.9)	8 (21.6)
	男性	27 (71.1)	34 (87.2)	30 (81.1)	29 (78.4)
年齢：歳		46.6 (10.8)	43.4 (11.8)	46.4 (13.2)	46.4 (11.8)
身長：cm		166.17 (7.51)	168.08 (6.94)	167.28 (8.47)	166.06 (9.34)
体重：kg		72.16 (15.16)	78.15 (21.09)	73.61 (15.19)	72.59 (15.90)
BMI：kg/m ²		26.02 (4.68)	27.54 (6.83)	26.26 (4.84)	26.34 (5.63)
乾癬罹患期間：年		16.86 (11.38)	13.32 (7.71)	14.52 (9.48)	14.97 (10.98)
乾癬性関節炎	あり	7 (18.4)	6 (15.4)	6 (16.2)	5 (13.5)
	なし	31 (81.6)	33 (84.6)	31 (83.8)	32 (86.5)
生物学的製剤使用歴	あり	3 (7.9)	5 (12.8)	3 (8.1)	5 (13.5)
	なし	35 (92.1)	34 (87.2)	34 (91.9)	32 (86.5)
全身療法又は光線療法の治療歴	あり	34 (89.5)	29 (74.4)	30 (81.1)	28 (75.7)
	なし	4 (10.5)	10 (25.6)	7 (18.9)	9 (24.3)
ベースライン時のPASIスコア		23.97 (8.90)	27.58 (11.61)	28.53 (10.77)	27.98 (14.35)
ベースライン時のsPGAスコア	2	5 (13.2)	1 (2.6)	2 (5.4)	4 (10.8)
	3	19 (50.0)	18 (46.2)	18 (48.6)	17 (45.9)
	4	14 (36.8)	18 (46.2)	15 (40.5)	15 (40.5)
	5	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (5.4)	1 (2.7)
ベースライン時のBSA：%		37.78 (21.46)	39.70 (21.15)	42.68 (21.24)	43.70 (25.98)

例数 (%) 又は平均値 (標準偏差)

BMI (kg/m²) = 体重 (kg) / 身長 (m)²

sPGA：static Physician's global assessment

皮膚病変全体について浸潤、紅斑、落屑の各徴候及び3つの徴候のスコアの平均値に基づいて、評価者が包括的に評価し、sPGAスコア(0～5)を算出した。0= 解消、1= ほぼ解消、2= 軽度、3= 中等度、4= 著明、5= 重度

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]

・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、皮膚が体表面積の10%以上に及ぶ患者。

・難治性の皮膚疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈効能共通〉

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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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（抜粋）

8.5 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。

■投与12週におけるPASIスコア改善率

(主要評価項目 検証的解析結果 欠測値はベースライン値で補完^{*1)})

投与12週におけるPASIスコア改善率の平均値±標準偏差(95%信頼区間)は、プラセボ群で9.4±45.4%(-2.1, 21.0%)、ルミセフ[®]70mg群、140mg群、210mg群ではそれぞれ37.7±46.8%(26.3, 49.1%)、82.2±28.1%(70.5, 93.9%)、96.8±7.4%(85.1, 108.5%)でした。また、ルミセフ[®]投与群のプラセボ群に対する平均値の差(95%信頼区間、以下同様)はルミセフ[®]70mg群、140mg群、210mg群でそれぞれ28.3%(12.1, 44.5%)、72.8%(56.4, 89.2%)、87.3%(70.9, 103.8%)であり、いずれのルミセフ[®]投与群においてもプラセボ群と比較して有意な改善が認められました(p<0.001 vs. プラセボ群、Williams検定、検証的解析結果)。

^{*}1: 欠測が生じた際は0週時の値を使用

■投与12週におけるPASI 75/90/100反応割合(副次評価項目 欠測値は未達成として集計^{*2)})

投与12週におけるPASI 75/90/100反応割合は、プラセボ群でそれぞれ38例中3例(7.9%)、1例(2.6%)、0例(0%)に認められ、ルミセフ[®]70mg群でそれぞれ39例中10例(25.6%)、6例(15.4%)、1例(2.6%)、ルミセフ[®]140mg群でそれぞれ37例中29例(78.4%)、24例(64.9%)、13例(35.1%)、ルミセフ[®]210mg群でそれぞれ37例中35例(94.6%)、34例(91.9%)、22例(59.5%)に認められました。

^{*}2: 測定していない時点においては達成しなかったものとして扱った

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]
・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、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

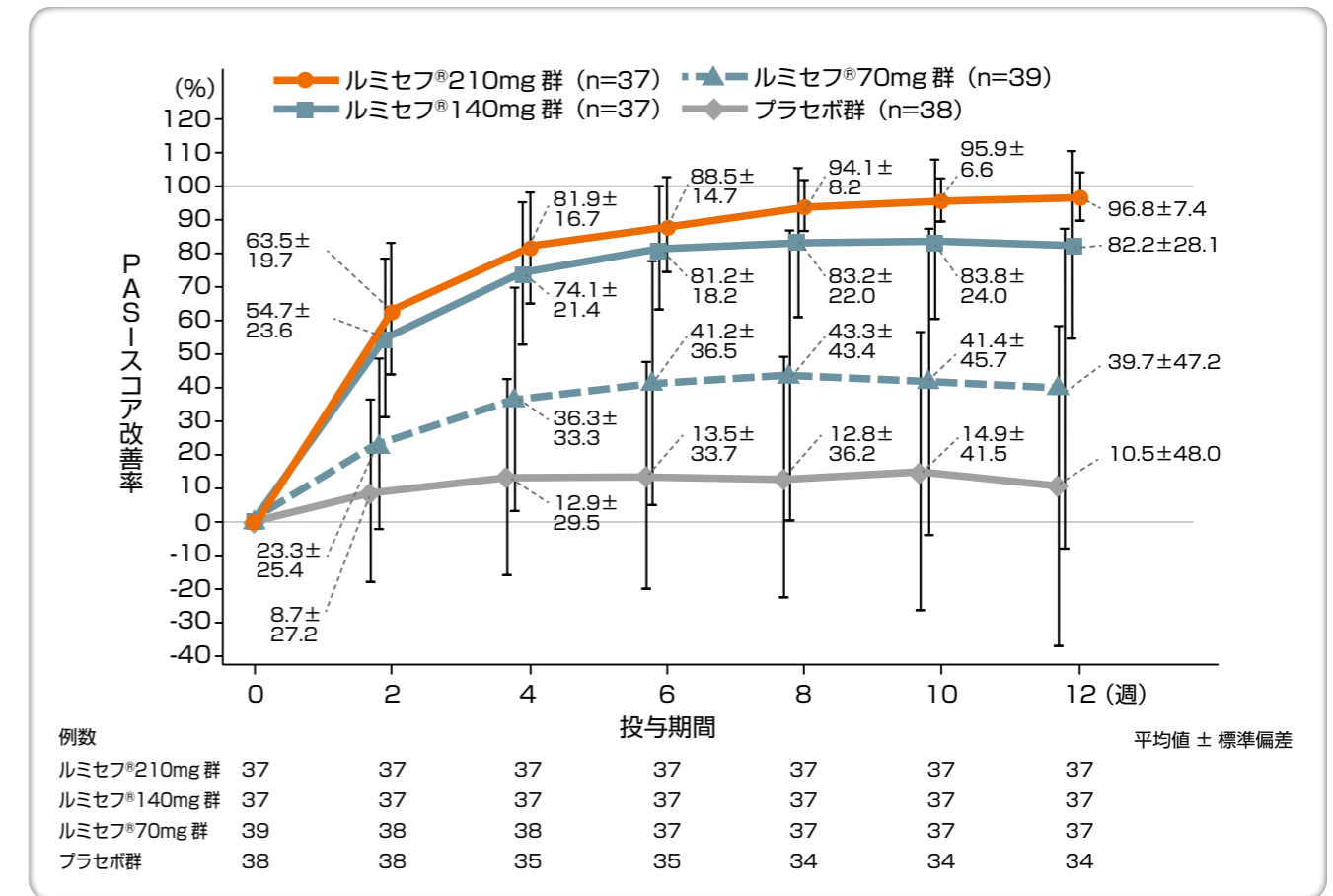
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈効能共通〉
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。
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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(抜粋)

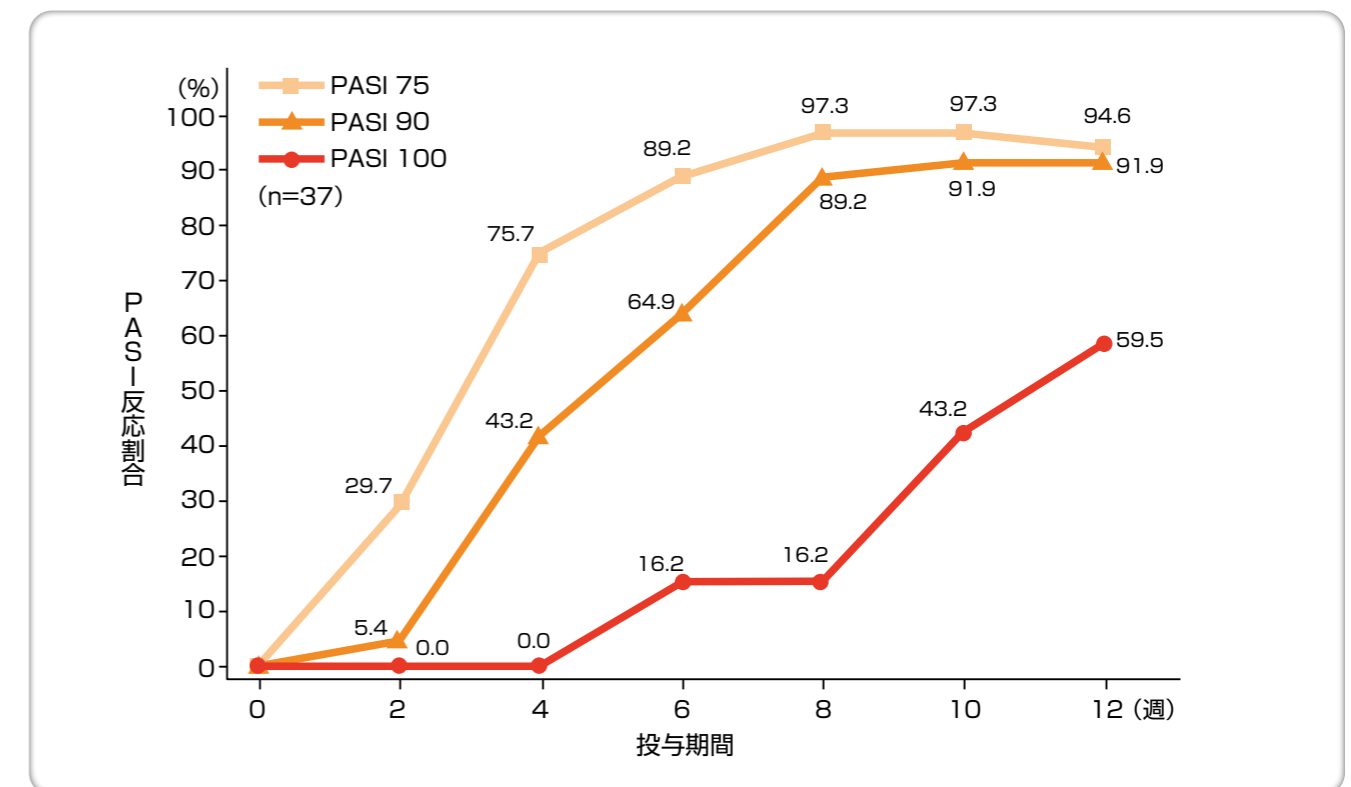
8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

実測値からみたPASIスコア改善率の推移(探索的評価項目、欠測値の補完なし)



nは各群の解析対象患者数。各時点の値は完了した患者を対象に算出。

実測値からみたルミセフ[®]210mg群におけるPASI 75/90/100反応割合の推移(探索的評価項目、欠測値の補完なし)

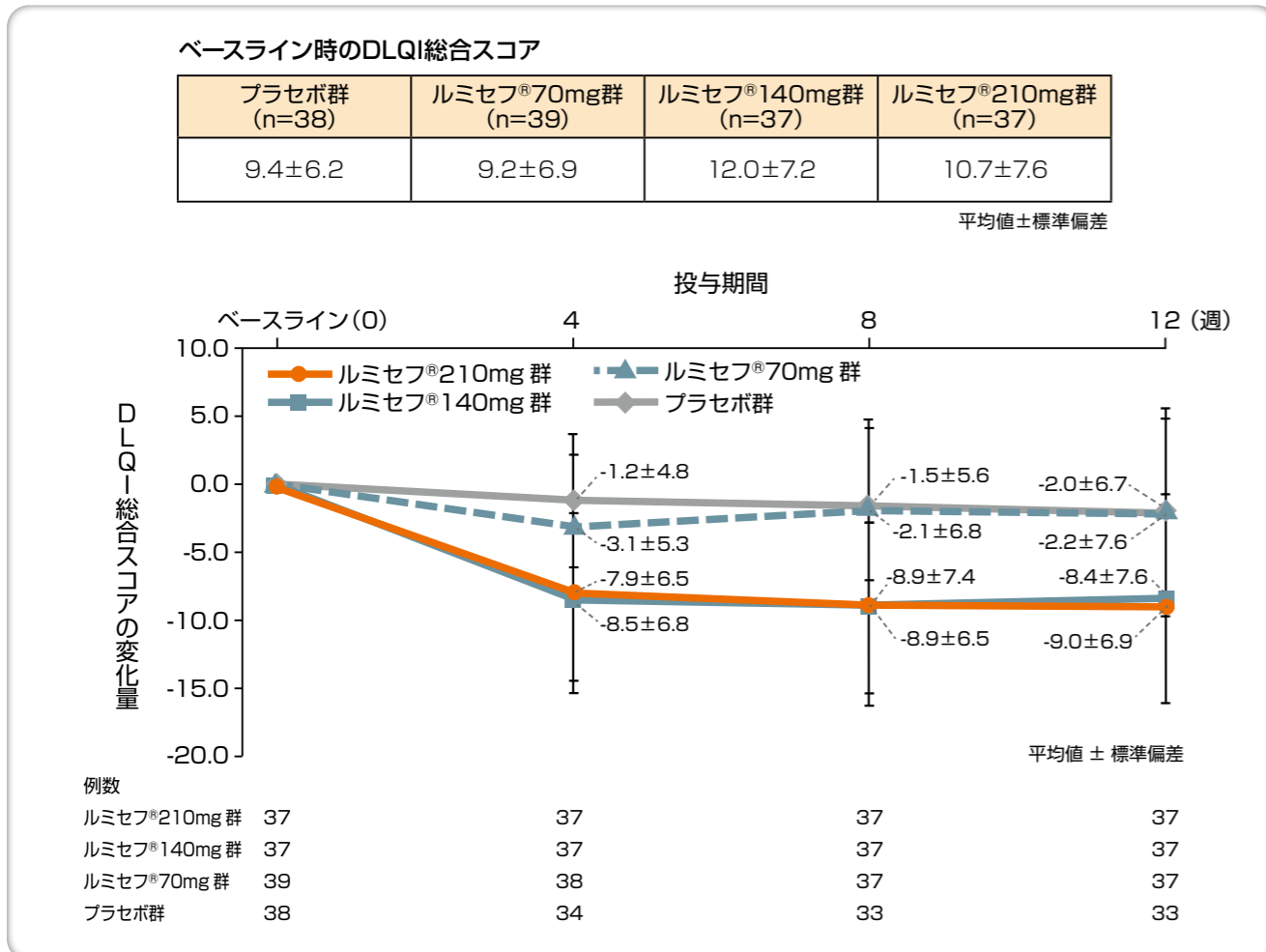


注) 本剤の承認用法及び用量外の投与群を除いた

■DLQI (探索的評価項目)

ベースライン時のDLQI総合スコアは、プラセボ群で9.4±6.2 (平均値±標準偏差、以下同様)、ルミセフ®70mg群で9.2±6.9、ルミセフ®140mg群で12.0±7.2、ルミセフ®210mg群で10.7±7.6でした。各評価時点のDLQI総合スコアの変化量は、プラセボ群では-2.0~-1.2、ルミセフ®70mg群では-3.1~-2.1、ルミセフ®140mg群では-8.9~-8.4、ルミセフ®210mg群では-9.0~-7.9でした。

DLQI総合スコアの変化量と推移



■安全性

有害事象は、プラセボ群で38例中17例(44.7%)、ルミセフ®70mg群で39例中21例(53.8%)、ルミセフ®140mg群で37例中21例(56.8%)、ルミセフ®210mg群で37例中27例(73.0%)に発現しました。主な有害事象は、プラセボ群で鼻咽頭炎が3例(7.9%)、挫傷が2例(5.3%)、ルミセフ®70mg群で鼻咽頭炎が5例(12.8%)、下痢、血中ビリルビン増加、上気道の炎症が各2例(各5.1%)、ルミセフ®140mg群で鼻咽頭炎が5例(13.5%)、毛包炎、皮膚乳頭腫、上気道の炎症、湿疹、日光皮膚炎が各2例(各5.4%)、ルミセフ®210mg群で鼻咽頭炎が4例(10.8%)、下痢、乾皮症が3例(8.1%)、齲歯、季節性アレルギー、毛包炎、足部白癬、血中トリグリセリド増加、錯感覚が各2例(各5.4%)でした。副作用は、プラセボ群で7例(18.4%)、ルミセフ®70mg群で11例(28.2%)、ルミセフ®140mg群で13例(35.1%)、ルミセフ®210mg群で15例(40.5%)に発現しました。主な副作用は、プラセボ群で悪寒、鼻咽頭炎、足部白癬、気管支炎、気管支肺炎、膀胱炎、手足口病、細菌性肺炎、口腔ヘルペス、感覚鈍麻が各1例(各2.6%)、ルミセフ®70mg群で咽頭炎、血中ビリルビン増加、皮脂欠乏症が各1例(各2.6%)、ルミセフ®140mg群で鼻咽頭炎が2例(5.4%)、血中ビリルビン増加、皮脂欠乏症が各1例(各2.7%)、ルミセフ®210mg群で錯感覚が2例(5.4%)、咽頭炎が1例(2.7%)でした。本試験において死亡に至った有害事象は認められませんでした。重篤な有害事象は、プラセボ群で脛骨骨折が1例(2.6%)、ルミセフ®70mg群で乾癬及び心筋梗塞が各1例(各2.6%)、ルミセフ®210mg群で穿孔性虫垂炎が1例(2.7%)に発現し、ルミセフ®70mg群の心筋梗塞1例とルミセフ®210mg群の穿孔性虫垂炎1例は治験薬の投与を中止しました。

有害事象の発現状況

	プラセボ群 (n=38)	ルミセフ®70mg群 (n=39)	ルミセフ®140mg群 (n=37)	ルミセフ®210mg群 (n=37)
すべての有害事象	17 (44.7)	21 (53.8)	21 (56.8)	27 (73.0)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の重篤な有害事象*1	1 (2.6)	2 (5.1)	0 (0.0)	1 (2.7)
その他の重要な有害事象*2	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
すべての副作用	7 (18.4)	11 (28.2)	13 (35.1)	15 (40.5)

例数 (%)
 ※1: 転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象
 ※2: 重篤な有害事象以外で、治験を中止した有害事象

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関する注意 (抜粋)

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
 5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]
 ・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、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関する注意 (抜粋)

〈効能共通〉
 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。
 〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
 7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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 (抜粋)

8.5 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。

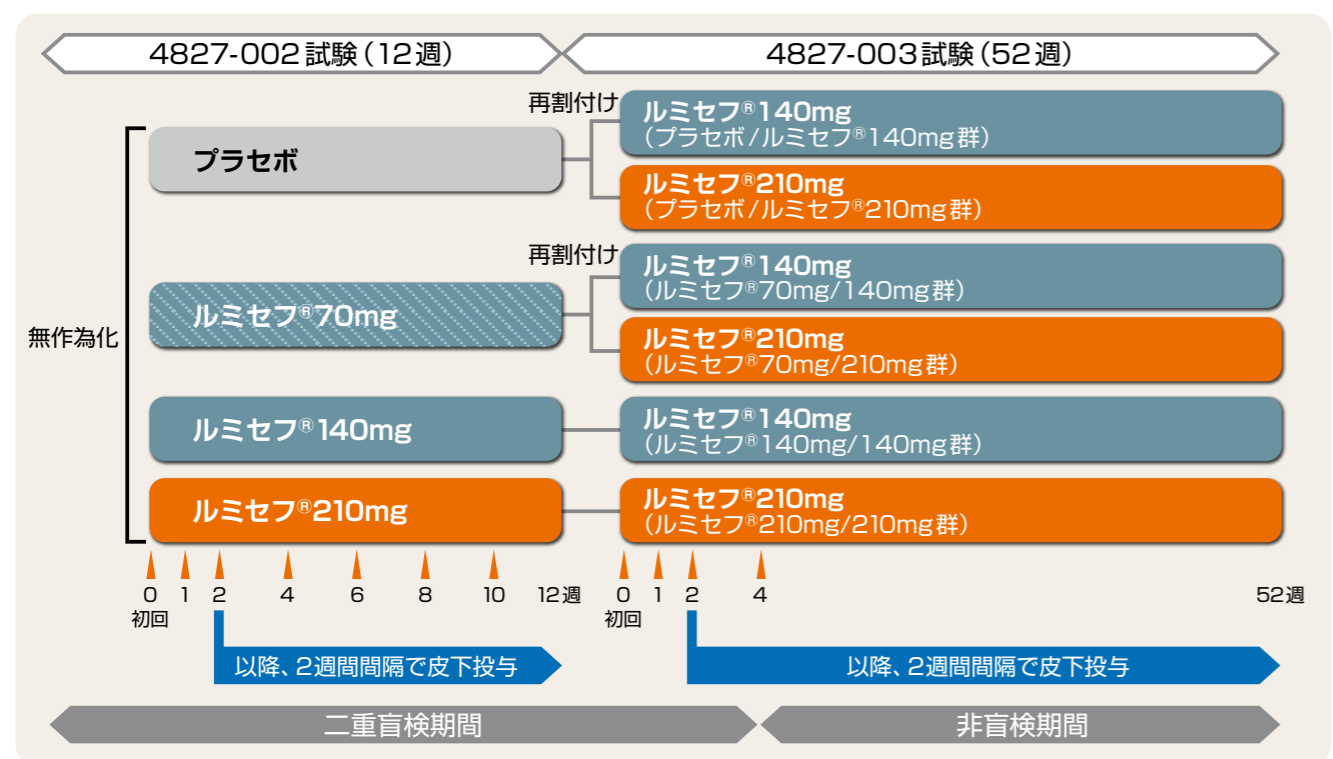
国内第Ⅲ相試験:4827-002試験からの継続長期投与試験(4827-003試験)²²⁾

22) 社内資料:局面型皮膚疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(4827-003試験)(承認時評価資料)

■試験概要

目的	4827-002試験を完了した尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者に対するルミセフ®140mg、210mg長期投与の安全性及び有効性を検討した。
対象	4827-002試験を完了した中等度～重度の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者145例: ルミセフ®140mg群73例、210mg群72例
試験デザイン	非盲検、多施設共同、継続長期投与
投与方法・投与期間	4827-002試験でルミセフ®140mg群又はルミセフ®210mg群であった患者は、引き続き同じ投与量を投与し、プラセボ群又はルミセフ®70mg群であった患者は、ルミセフ®140mg群又はルミセフ®210mg群に無作為に割付けた。4827-002試験の盲検性を確保するため、初回、1週後及び2週後は二重盲検下で、4週以降は非盲検下で、2週間間隔で52週間皮下投与した。 自己投与を希望する患者に対しては、12週以降、治験責任医師等の指導の下、施設内で自己投与することを許容した。
評価項目	PASIスコア改善率、PASI 75/90/100反応割合、ACR 20達成割合(関節症性乾癬患者)、DLQI、安全性(有害事象及び副作用)等
統計解析	4827-002試験の初回投与時点と有効性評価のベースラインとした。 PASIスコア改善率について、投与群別(サブグループ解析)、評価時点別に基本統計量を算出した。 PASI反応割合について、患者数及び割合を投与群別(投与群はプラセボ/ルミセフ®140mg群(4827-002試験で割付けられた投与群/4827-003試験で割付けられた投与群、以下同様)、プラセボ/ルミセフ®210mg群、ルミセフ®70mg/140mg群、ルミセフ®70mg/210mg群、ルミセフ®140mg/140mg群、ルミセフ®210mg/210mg群とした。サブグループ解析、評価時点別に算出した。 ACR 20達成割合を投与群別(サブグループ解析)、評価時点別に算出した。 DLQI総合スコアについて、投与群別(サブグループ解析)、評価時点別に基本統計量を算出した。また、変化量について投与群、時点毎(投与0、12、24、36、52週)に基本統計量を算出した。
判定基準	PASIスコア改善率(%): (ベースラインスコア-各評価時点におけるスコア)÷ベースラインスコア×100より算出した。 PASI 75/90/100反応割合: PASIスコアがベースラインから75%以上/90%以上/100%減少した患者の割合を算出した。 ACR 20達成割合: ACR基準評価がベースラインから20%以上改善した患者の割合を算出した。 DLQI: 「症状・感情」、「日常生活」、「レジャー」、「仕事・学校」、「人間関係」、「治療」に分類される。選択肢は「非常に」=3点、「かなり」=2点、「少し」=1点、「全くない」=0点、「あてはまらない」=0点にスコア化した。

■試験デザイン



■患者背景

	プラセボ/ ルミセフ® 140mg群 (n=18)	ルミセフ® 70mg/ 140mg群 (n=18)	ルミセフ® 140mg/ 140mg群 (n=37)	プラセボ/ ルミセフ® 210mg群 (n=16)	ルミセフ® 70mg/ 210mg群 (n=19)	ルミセフ® 210mg/ 210mg群 (n=37)	ルミセフ® 140mg 投与群合計 (n=73)	ルミセフ® 210mg 投与群合計 (n=72)
性別	女性	6 (33.3)	4 (22.2)	7 (18.9)	3 (18.8)	1 (5.3)	8 (21.6)	17 (23.3)
	男性	12 (66.7)	14 (77.8)	30 (81.1)	13 (81.3)	18 (94.7)	29 (78.4)	56 (76.7)
年齢: 歳	45.6(9.7)	42.6 (10.7)	46.4 (13.2)	46.9 (11.8)	42.9 (12.2)	46.4 (11.8)	45.3 (11.8)	45.6 (11.8)
身長: cm	166.72 (6.45)	166.53 (7.69)	167.28 (8.47)	165.63 (9.08)	168.86 (6.04)	166.06 (9.34)	166.96 (7.73)	166.70 (8.52)
体重: kg	74.20 (15.42)	81.44 (24.76)	73.61 (15.19)	71.53 (15.54)	74.12 (17.84)	72.59 (15.90)	75.69 (18.09)	72.76 (16.15)
BMI: kg/m ²	26.70 (5.51)	29.21 (8.15)	26.26 (4.84)	25.84 (3.77)	25.86 (5.33)	26.34 (5.63)	27.09 (6.01)	26.10 (5.13)
乾癬罹患期間: 年	17.51 (10.37)	10.77 (6.97)	14.52 (9.48)	14.61 (9.53)	16.13 (7.66)	14.97 (10.98)	14.34 (9.35)	15.19 (9.77)
乾癬性関節炎	あり	2 (11.1)	2 (11.1)	6 (16.2)	3 (18.8)	3 (15.8)	5 (13.5)	10 (13.7)
	なし	16 (88.9)	16 (88.9)	31 (83.8)	13 (81.3)	16 (84.2)	32 (86.5)	63 (86.3)
生物学的製剤 使用歴	あり	0 (0.0)	3 (16.7)	3 (8.1)	3 (18.8)	2 (10.5)	5 (13.5)	6 (8.2)
	なし	18 (100.0)	15 (83.3)	34 (91.9)	13 (81.3)	17 (89.5)	32 (86.5)	67 (91.8)
全身療法又は 光線療法の 治療歴	あり	17 (94.4)	11 (61.1)	30 (81.1)	13 (81.3)	17 (89.5)	28 (75.7)	58 (80.6)
	なし	1 (5.6)	7 (38.9)	7 (18.9)	3 (18.8)	2 (10.5)	9 (24.3)	15 (20.5)
ベースライン時の PASIスコア	25.62 (10.20)	28.68 (13.49)	28.53 (10.77)	22.63 (7.78)	26.64 (10.36)	27.98 (14.35)	27.85 (11.28)	26.44 (12.20)
ベースライン時の sPGAスコア	2	3 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (12.5)	1 (5.3)	4 (10.8)	5 (6.8)
	3	10 (55.6)	8 (44.4)	18 (48.6)	8 (50.0)	10 (52.6)	17 (45.9)	36 (49.3)
	4	5 (27.8)	9 (50.0)	15 (40.5)	6 (37.5)	7 (36.8)	15 (40.5)	29 (39.7)
	5	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (5.4)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.7)	3 (4.1)
	5	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (5.4)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.7)	3 (4.1)
ベースライン時の BSA: %	40.50 (24.01)	39.41 (22.81)	42.68 (21.24)	35.92 (19.66)	41.05 (20.88)	43.70 (25.98)	41.33 (22.06)	41.27 (23.32)

例数 (%) 又は平均値 (標準偏差)

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]

- ・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。
- ・難治性の皮膚、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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 (抜粋)

8.5 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。

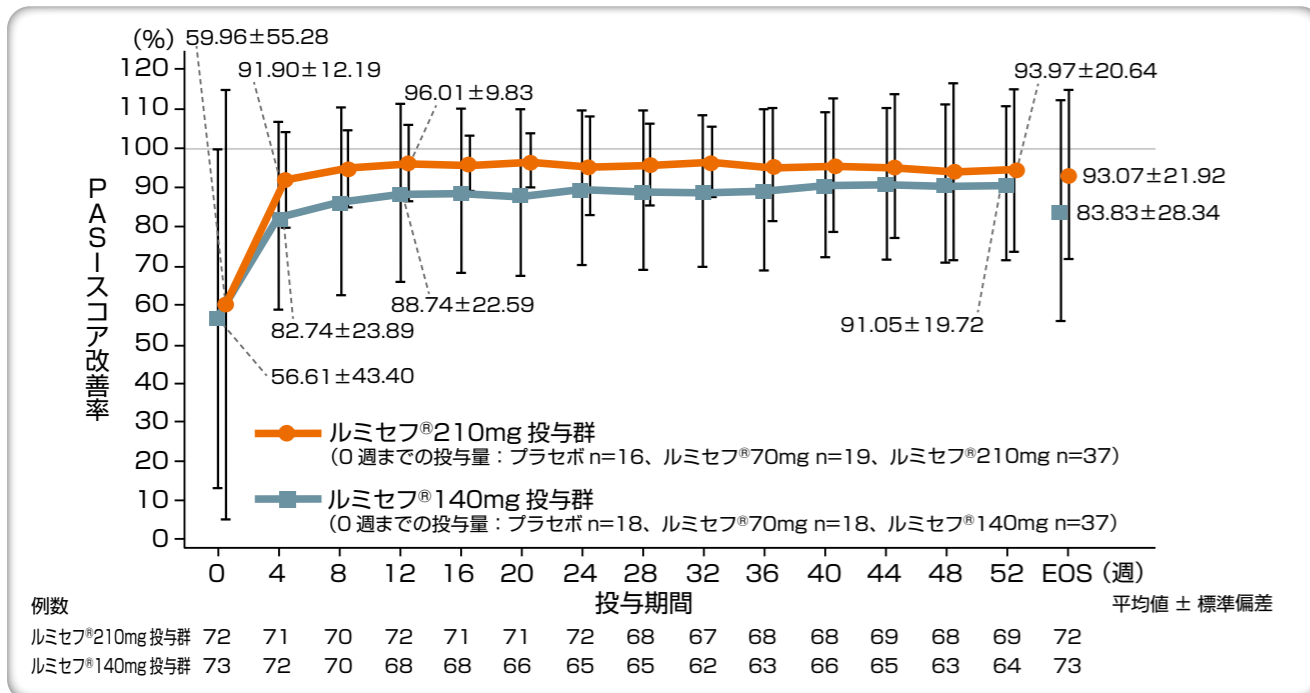
8.6 本剤は、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を開始すること。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性に対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器(注射針一体型)を廃棄する容器を提供すること。

■ PASIスコア改善率

各評価時点のPASIスコア改善率（平均値±標準偏差、以下同様）は、ルミセフ®140mg投与群及びルミセフ®210mg投与群では、投与0週で56.61±43.40%及び59.96±55.28%、投与4週で82.74±23.89%及び91.90±12.19%、最終評価時点で83.83±28.34%及び93.07±21.92%でした。

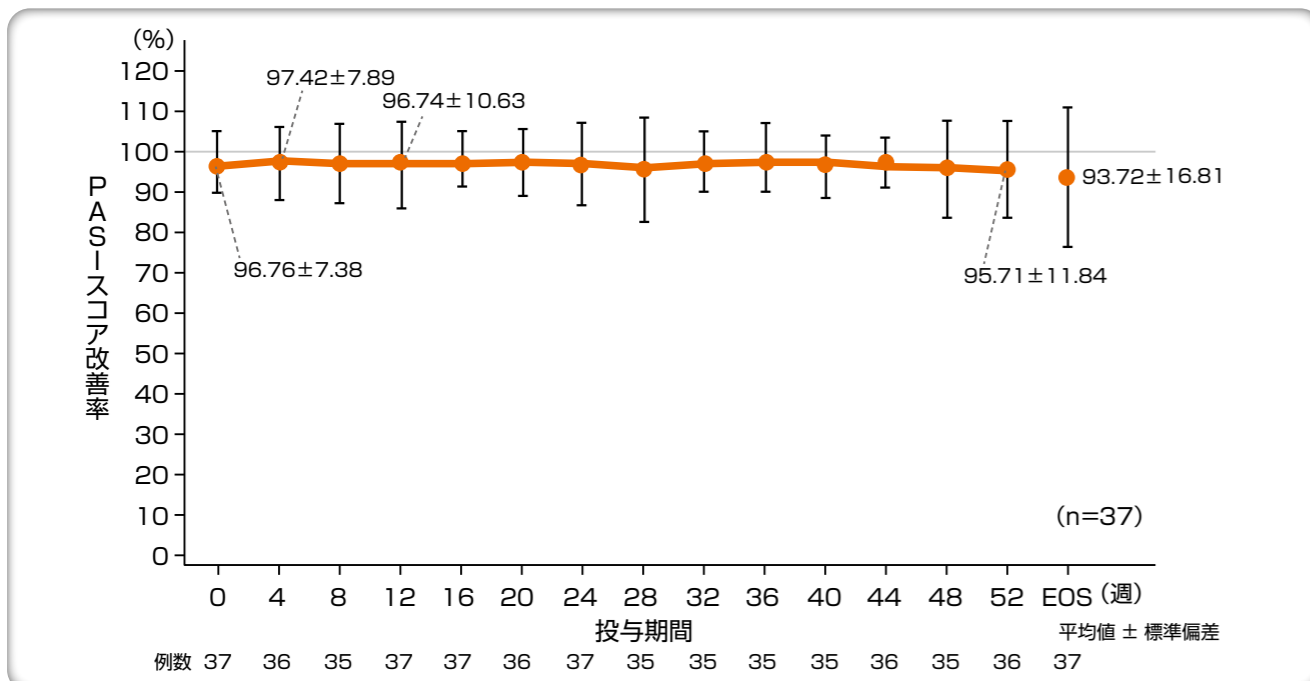
投与群別では、プラセボ/ルミセフ®140mg群、ルミセフ®70mg/140mg群、プラセボ/ルミセフ®210mg群、ルミセフ®70mg/210mg群において、それぞれ投与0週で14.67±36.82%、45.91±39.17%、5.88±59.05%、33.85±54.19%、投与4週で86.22±14.56%、73.49±26.78%、84.14±15.44%、87.98±11.31%、最終評価時点で91.27±21.48%、80.84±29.02%、95.19±8.67%、89.99±35.39%でした。ルミセフ®140mg/140mg群及びルミセフ®210mg/210mg群においては、投与0週で82.23±28.14%及び96.76±7.38%、最終投与時点で81.66±30.88%及び93.72±16.81%でした。

PASIスコア改善率と推移



EOS: End of study (最終評価時点)

ルミセフ®210mg/210mg群におけるPASIスコア改善率と推移 (サブグループ解析)

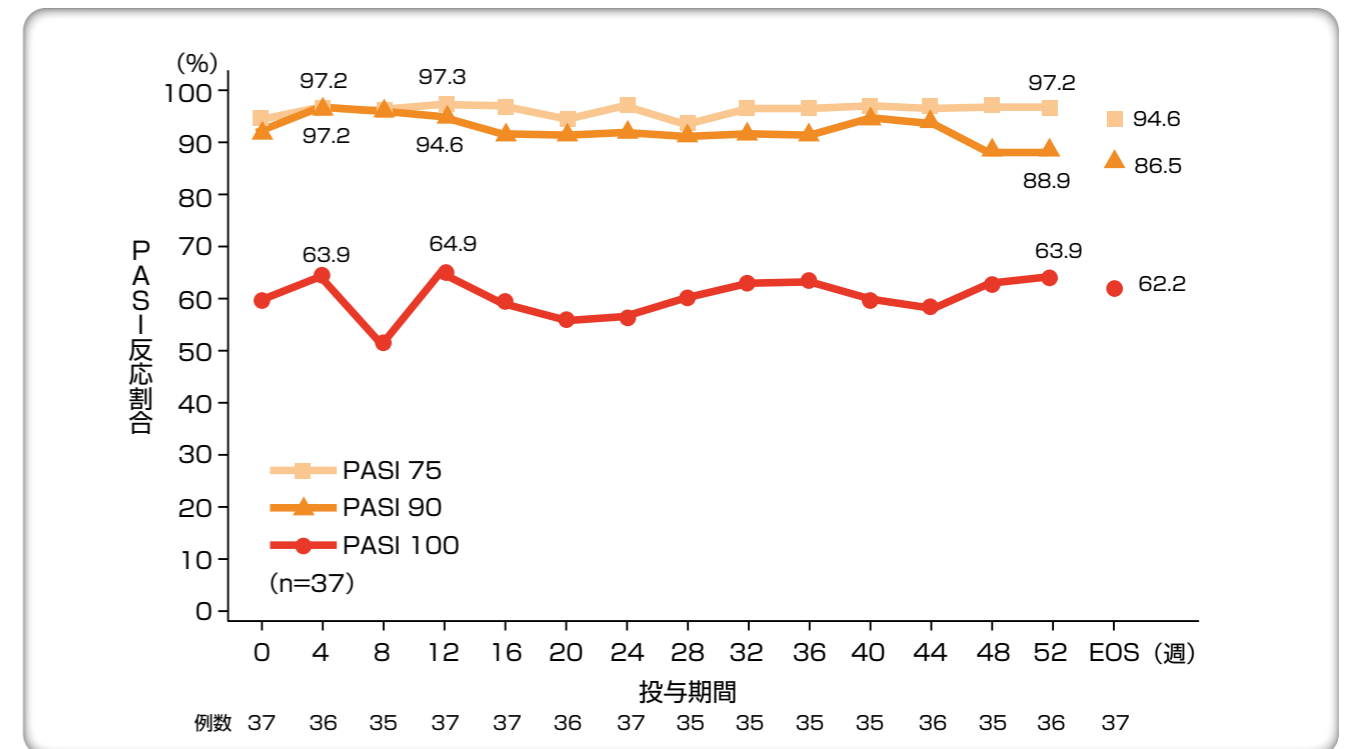


EOS: End of study (最終評価時点) 注) 本剤の承認用法及び用量外の投与群を除いた

■ PASI反応割合

各評価時点のPASI 75/90/100反応割合は、ルミセフ®140mg投与群及びルミセフ®210mg投与群では、投与0週で46.6%/37.0%/19.2%及び59.7%/52.8%/30.6%、投与4週で76.4%/54.2%/22.2%及び87.3%/73.2%/40.8%、最終評価時点では78.1%/71.2%/43.8%及び94.4%/87.5%/55.6%でした。ルミセフ®210mg継続群における投与52週時のPASI 75/90/100反応割合は、それぞれ97.2%、88.9%、63.9%でした。

ルミセフ®210mg/210mg群におけるPASI 75/90/100反応割合と推移 (サブグループ解析)



EOS: End of study (最終評価時点) 注) 本剤の承認用法及び用量外の投与群を除いた

- 4. 効能又は効果**
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症
- 5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)**
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]
・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%以上に及び患者。
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。
- 6. 用法及び用量**
通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。
- 7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)**
〈効能共通〉
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。
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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 (抜粋)**
8.6 本剤は、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を開始すること。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。

■ACR 20達成割合（関節症性乾癬患者）

投与0週におけるACR 20達成割合は、ルミセフ®140mg投与群で8例中2例、ルミセフ®210mg投与群で8例中5例であり、最終評価時点では、ルミセフ®140mg投与群で8例中3例、ルミセフ®210mg投与群で8例中6例でした。

各評価時点のACR 20達成割合

	投与0週	投与12週	投与24週	投与36週	投与52週	EOS
ルミセフ®140mg投与群 (0週までの投与量：プラセボ n=2、 ルミセフ®70mg n=1、ルミセフ®140mg n=5)	2/8例	3/7例	2/6例	2/6例	3/5例	3/8例
ルミセフ®210mg投与群 (0週までの投与量：プラセボ n=1、 ルミセフ®70mg n=3、ルミセフ®210mg n=4)	5/8例	6/8例	7/8例	7/8例	6/8例	6/8例

サブグループ解析

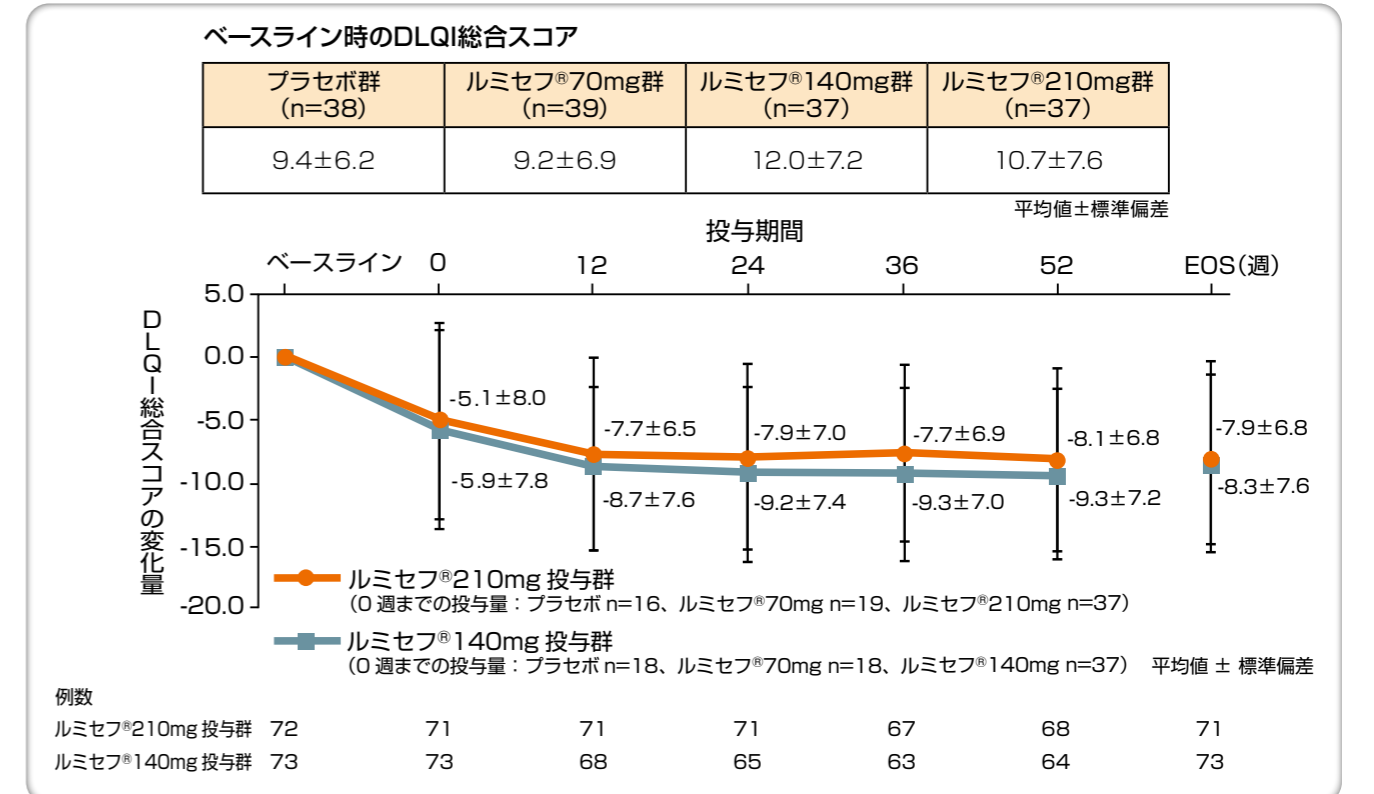
	投与0週	投与12週	投与24週	投与36週	投与52週	EOS
ルミセフ®140mg/140mg群 (n=5)	2/5例	2/4例	2/4例	2/4例	2/3例	2/5例
ルミセフ®210mg/210mg群 (n=4)	4/4例	4/4例	4/4例	4/4例	3/4例	3/4例

EOS：End of study（最終評価時点）

■DLQI

ベースライン時のDLQI総合スコアは、プラセボ群で9.4±6.2（平均値±標準偏差、以下同様）、ルミセフ®70mg群で9.2±6.9、ルミセフ®140mg群で12.0±7.2、ルミセフ®210mg群で10.7±7.6でした。DLQI総合スコアの変化量は、ルミセフ®140mg投与群では投与0週に-5.9±7.8であり、投与12週に-8.7±7.6となり、最終評価時点では-8.3±7.6でした。ルミセフ®210mg投与群では投与0週に-5.1±8.0であり、投与12週に-7.7±6.5となり、最終評価時点では-7.9±6.8でした。

DLQI総合スコアの変化量と推移



EOS：End of study（最終評価時点）

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]

- ・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、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈効能共通〉

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。

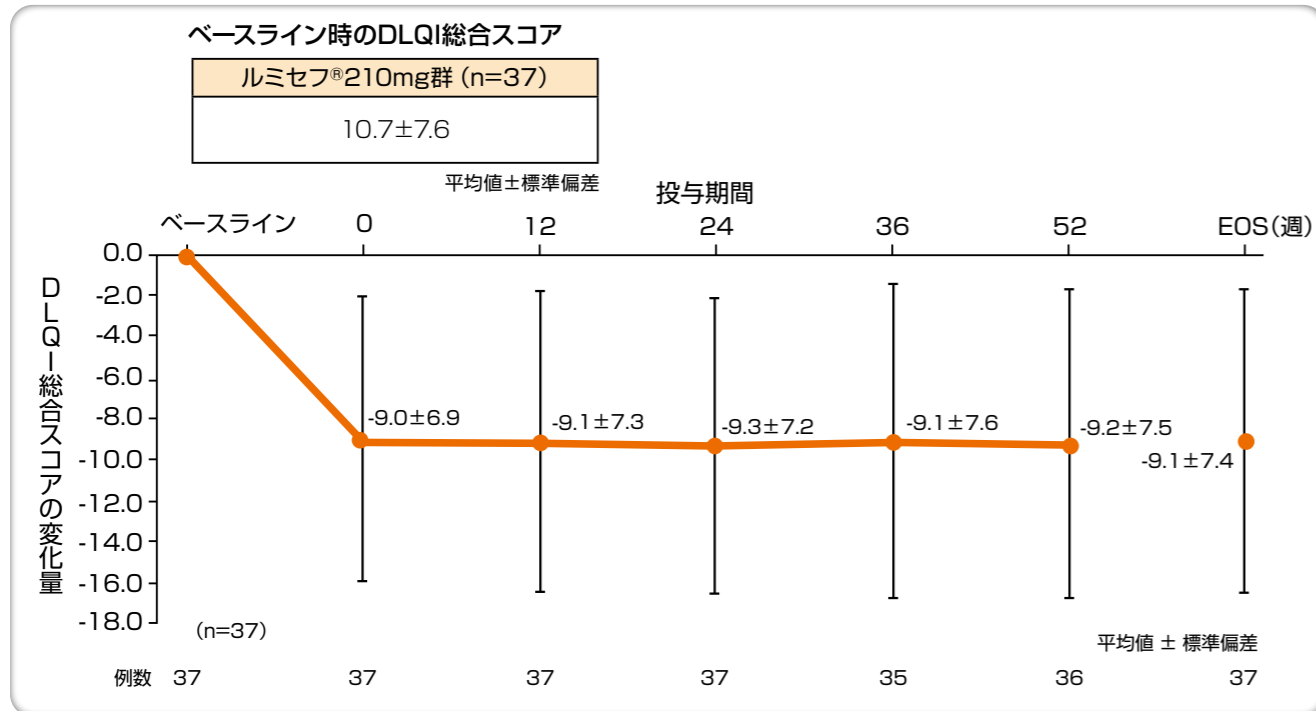
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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（抜粋）

8.6 本剤は、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を開始すること。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。

ルミセフ®210mg/210mg群におけるDLQI総合スコアの変化量と推移 (サブグループ解析)



■安全性

有害事象は、ルミセフ®140mg投与群で73例中63例(86.3%)、ルミセフ®210mg投与群で72例中66例(91.7%)に発現しました。主な有害事象は、ルミセフ®140mg群で鼻咽頭炎が23例(31.5%)、関節痛が9例(12.3%)、上気道の炎症が7例(9.6%)、接触性皮膚炎が6例(8.2%)、毛包炎、背部痛が各5例(各6.8%)、齲歯、頭痛、湿疹が各4例(各5.5%)、ルミセフ®210mg投与群で鼻咽頭炎が28例(38.9%)、足部白癬、上気道の炎症、接触性皮膚炎が各8例(各11.1%)、毛包炎、乾皮症が各7例(各9.7%)、咽頭炎、口腔カンジダ症、血中トリグリセリド増加が各6例(各8.3%)、季節性アレルギー、歯周炎、背部痛、皮膚乳頭腫、湿疹が各5例(各6.9%)、齲歯、蜂巣炎、皮膚乾燥、脂漏性皮膚炎が各4例(各5.6%)でした。副作用は、ルミセフ®140mg投与群で42例(57.5%)、ルミセフ®210mg投与群で40例(55.6%)に発現しました。主な副作用は、ルミセフ®140mg投与群で鼻咽頭炎が9例(12.3%)、関節痛、皮膚乳頭腫、湿疹が各3例(各4.1%)、ルミセフ®210mg投与群で口腔カンジダ症が6例(8.3%)、上気道の炎症が5例(6.9%)、鼻咽頭炎、咽頭炎、毛包炎が各4例(各5.6%)でした。

本試験において死亡に至った有害事象及び投与中止*1に至った有害事象は認められませんでした。重篤な有害事象は、ルミセフ®140mg投与群で節足動物刺傷アレルギー、蜂巣炎、変形性関節症、静脈瘤が各1例に発現し、ルミセフ®210mg投与群で心筋虚血、蜂巣炎、感染、接触性皮膚炎が各1例に発現し、4827-002試験よりルミセフ®70mg/140mg群で乾癬1例、プラセボ/ルミセフ®210mg群で脛骨骨折1例が継続していました。治験薬を休薬*2した有害事象は、ルミセフ®140mg投与群で咽頭炎、耳下腺炎、心房細動、ブドウ球菌性膿痂疹、上気道の炎症、血中ビリルビン増加が各1例、ルミセフ®210mg投与群で上気道の炎症が3例、蜂巣炎、発熱が各2例、感染、好酸球数増加、肝酵素上昇、血中ビリルビン増加、口腔カンジダ症、胸部コンピュータ断層撮影異常、細胞マーカー増加、咽頭炎、葉疹、胃腸炎、感染性腸炎が各1例に発現しました。

*1 : 有害事象が発現し治験責任医師等が中止すべきと判断した場合や休薬期間が4週間を超えた場合などは中止した。

*2 : 有害事象が発現するなど治験薬の休薬が必要と判断された場合、治験薬の休薬を行うこととし、休薬期間は最大4週間とした。

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]

- ・ 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%以上に及び患者。
- ・ 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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 (抜粋)

8.6 本剤は、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を開始すること。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性及び対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器(注射針一体型)を廃棄する容器を提供すること。

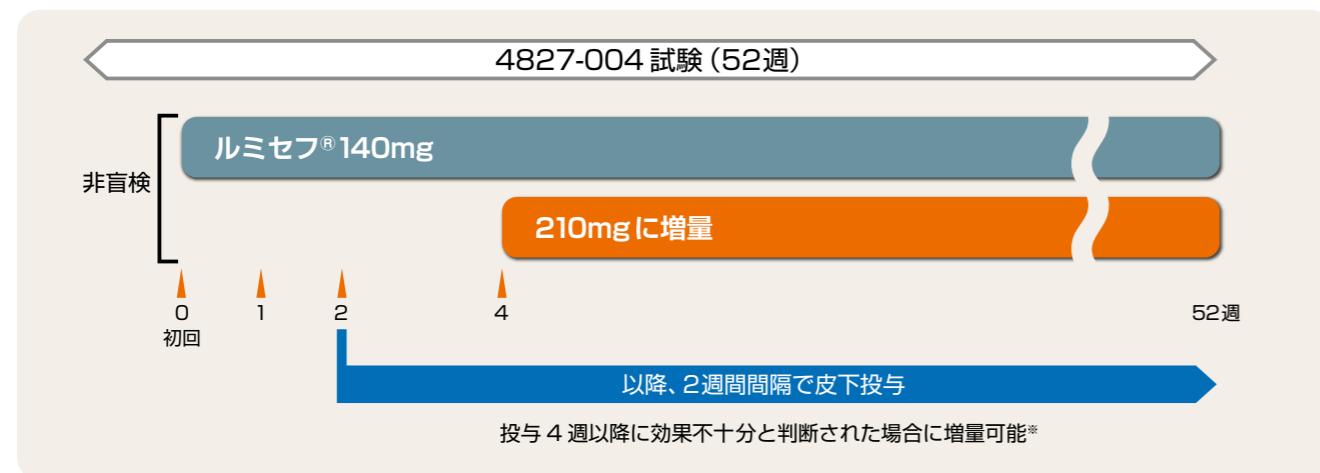
国内第Ⅲ相試験 (4827-004試験)²³⁾

23) 社内資料：膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (4827-004試験) (承認時評価資料)

■試験概要

目的	膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に対するルミセフ®140mg及び210mg投与の有効性及び安全性を検討した。
対象	膿疱性乾癬患者12例 (膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン ²⁴⁾ の診断基準を満たす) 及び乾癬性紅皮症患者18例
試験デザイン	非盲検、多施設共同、長期投与
投与方法・投与期間	ルミセフ®140mgを初回、1週後及び2週後、以降2週間間隔で52週間皮下投与した。 なお、4週目以降、増量基準に合致した患者では210mgへの増量を可とした。増量基準は、膿疱性乾癬患者では「膿疱の程度スコア」が中等度以上の場合、乾癬性紅皮症患者ではPASI改善率が50%未満の場合とした。
評価項目	主要評価項目 : 全般改善度 副次評価項目 : PASIスコア改善率等、膿疱の程度スコア (膿疱性乾癬患者のみ) 安全性評価項目 : 有害事象及び副作用等
統計解析	各評価時点の全般改善度について、患者数及び割合を算出し、加えて、「改善」以上の患者数及び割合も算出し、原疾患別に同様の集計 (サブグループ解析) を実施した。 PASIスコア改善率について、評価時点別に基本統計量を算出し、原疾患別に同様の集計 (サブグループ解析) を実施した。 膿疱性乾癬患者を対象に、各評価時点の膿疱の程度スコアについて、膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン ²⁴⁾ に基づく重症度分類、評価時点別に患者数及び割合を算出した。
判定基準	全般改善度 : ベースライン時からの各評価日のPASIスコアや乾癬所見の推移から、治験責任医師等が1: 寛解、2: 改善、3: 不変、4: 悪化の4段階で評価した。乾癬所見には、乾癬性の関節炎を併発する場合には関節症状、爪症状や頭皮症状を併発する場合にはそれらの症状、膿疱性乾癬症の場合には膿疱の程度スコアも含めて評価した。 PASIスコア改善率 (%) : (ベースラインスコア-各評価時点におけるスコア) ÷ ベースラインスコア × 100より算出した。 膿疱の程度スコア : 膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン ²⁴⁾ の診断基準に用いられているスコアを用いて、皮膚症状 (紅皮面積 (全体)、膿疱を伴う紅斑面積及び浮腫の面積) 及び全身症状・検査所見 (発熱、白血球数、CRP、血清アルブミン) を評価し、それぞれの程度を合計したスコア (0 ~ 17) を算出した。0 ~ 6を軽症、7 ~ 10を中等症、11 ~ 17を重症とした。

■試験デザイン



*膿疱性乾癬患者: 投与 4 週以降に「膿疱の程度スコア」が中等度以上の場合は増量可
乾癬性紅皮症患者: 投与 4 週以降に PASI 改善率が 50% 未満の場合は増量可

■患者背景

		全体 (n=30)	膿疱性乾癬患者 (n=12)	乾癬性紅皮症患者 (n=18)
性別	女性	13 (43.3)	9 (75.0)	4 (22.2)
	男性	17 (56.7)	3 (25.0)	14 (77.8)
年齢: 歳		47.7 (14.5)	43.1 (16.8)	50.8 (12.2)
身長: cm		163.07 (9.87)	160.74 (11.21)	164.62 (8.86)
体重: kg		62.88 (14.33)	58.57 (16.69)	65.75 (12.16)
BMI: kg/m ²		23.62 (5.11)	22.54 (5.46)	24.33 (4.89)
乾癬性関節炎	あり	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
	なし	29 (96.7)	12 (100.0)	17 (94.4)
生物学的製剤使用歴	あり	8 (26.7)	6 (50.0)	2 (11.1)
	なし	22 (73.3)	6 (50.0)	16 (88.9)
全身療法又は光線療法の治療歴	あり	28 (93.3)	11 (91.7)	17 (94.4)
	なし	2 (6.7)	1 (8.3)	1 (5.6)
膿疱性乾癬罹患期間	例数	12	12	
	年	6.56 (7.20)	6.56 (7.20)	
乾癬性紅皮症罹患期間	例数	18		18
	年	6.37 (10.12)		6.37 (10.12)
ベースライン時のPASIスコア		27.66 (16.32)	15.01 (12.08)	36.10 (13.11)

例数 (%) 又は平均値 (標準偏差)

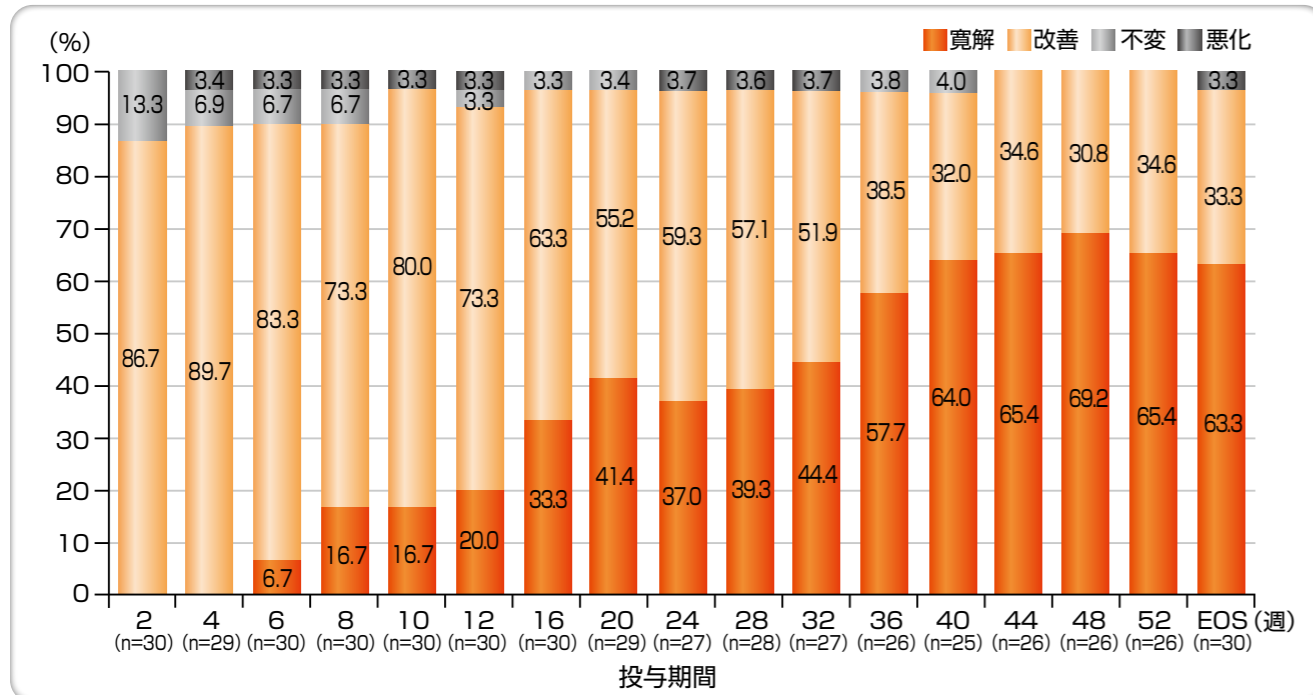
- 4. 効能又は効果**
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症
- 5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)**
<尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症>
5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]
・光線療法を含む既存の全身療法 (生物製剤を除く) で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。
- 6. 用法及び用量**
通常、成人にはプロダルマブ (遺伝子組換え) として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。
- 7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)**
<効能共通>
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。
<尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症>
7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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 (抜粋)**
8.5 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。

■全般改善度（主要評価項目）

【全体】

投与2週で「改善」が30例中26例（86.7%）に認められ、投与6週で「寛解」が30例中2例（6.7%）に認められました。最終評価時点では、「寛解」が19例（63.3%）、「改善」が10例（33.3%）、「悪化」が1例（3.3%）でした。

全般改善度【全体】

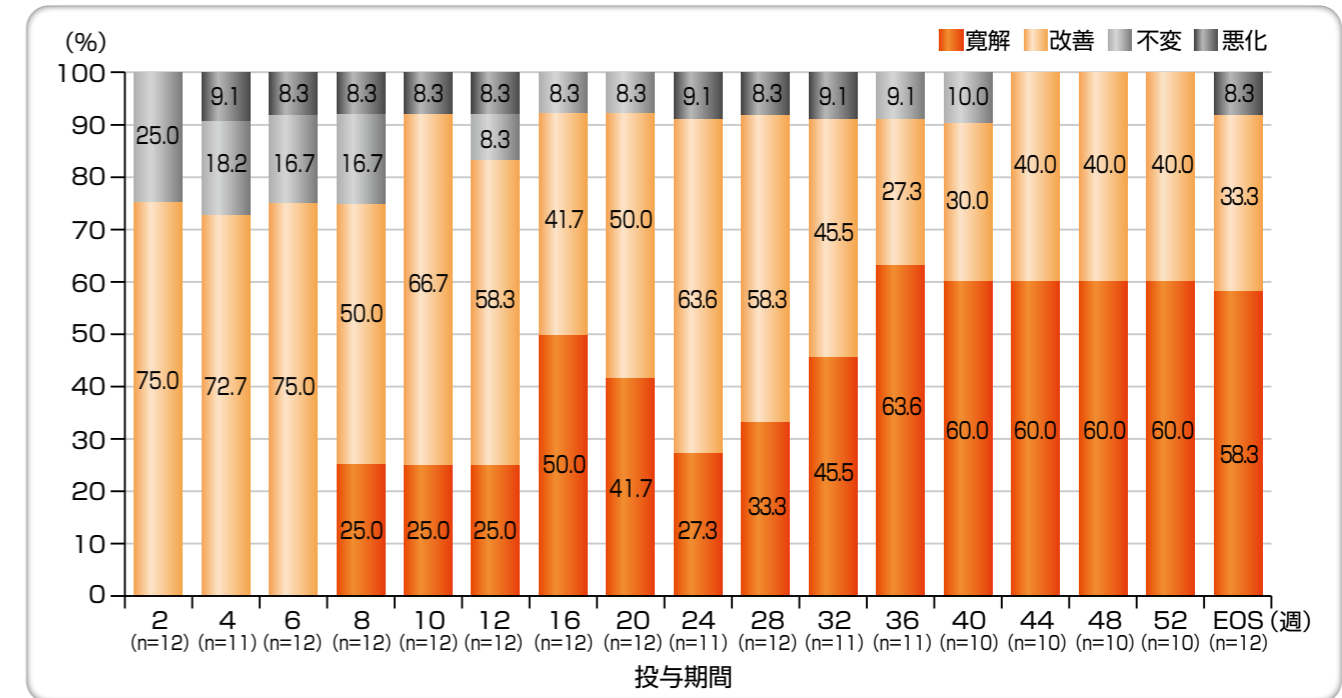


EOS: End of study (最終評価時点)

【膿疱性乾癬】（サブグループ解析）

投与10週で、12例中「寛解」が3例（25.0%）、「改善」が8例（66.7%）、「悪化」が1例（8.3%）でした。投与28週で、12例中「寛解」が7例（58.3%）、「改善」が4例（33.3%）、「悪化」が1例（8.3%）でした。最終評価時点では、12例中「寛解」が7例（58.3%）、「改善」が4例（33.3%）、「悪化」が1例（8.3%）でした。

全般改善度

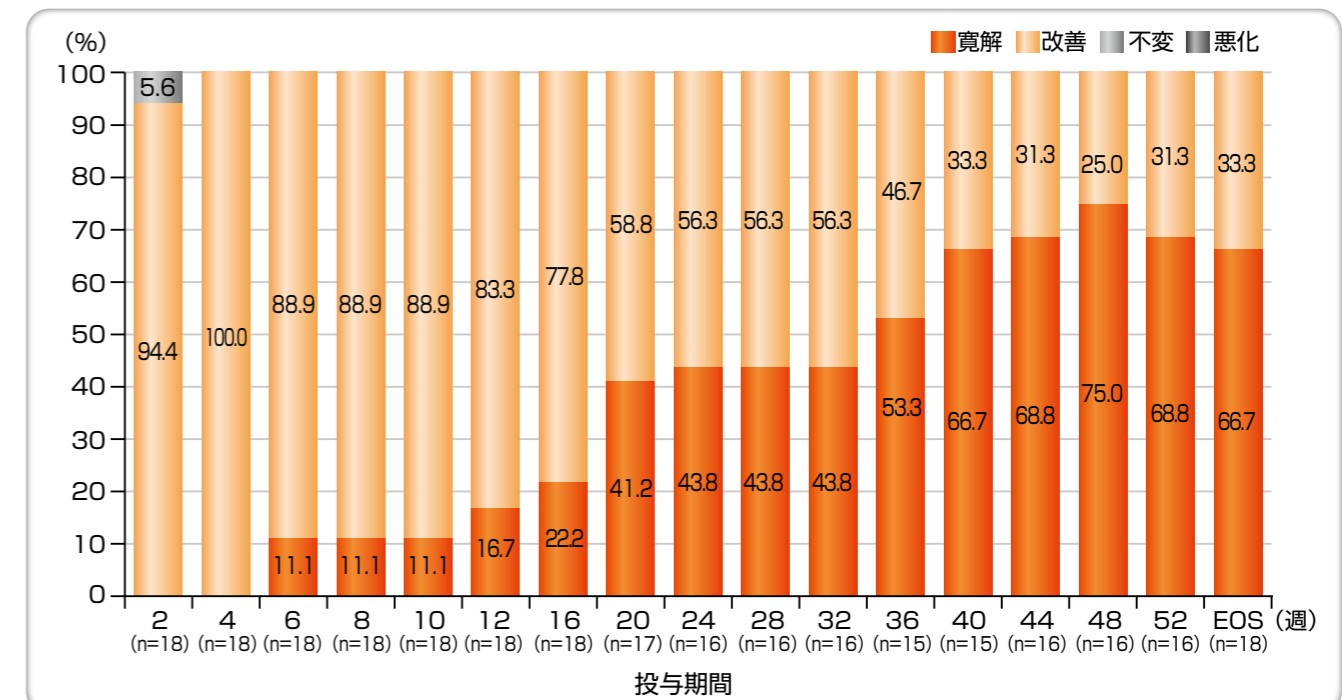


EOS: End of study (最終評価時点)

【乾癬性紅皮症】（サブグループ解析）

投与2週で18例中17例（94.4%）が「改善」であり、投与4週以降投与52週までの各評価時点では、すべての患者が「改善」以上でした。最終評価時点では、18例中「寛解」が12例（66.7%）、「改善」が6例（33.3%）でした。

全般改善度



EOS: End of study (最終評価時点)

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]

- ・ 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、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈効能共通〉

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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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。

■ PASIスコア改善率 (副次評価項目)

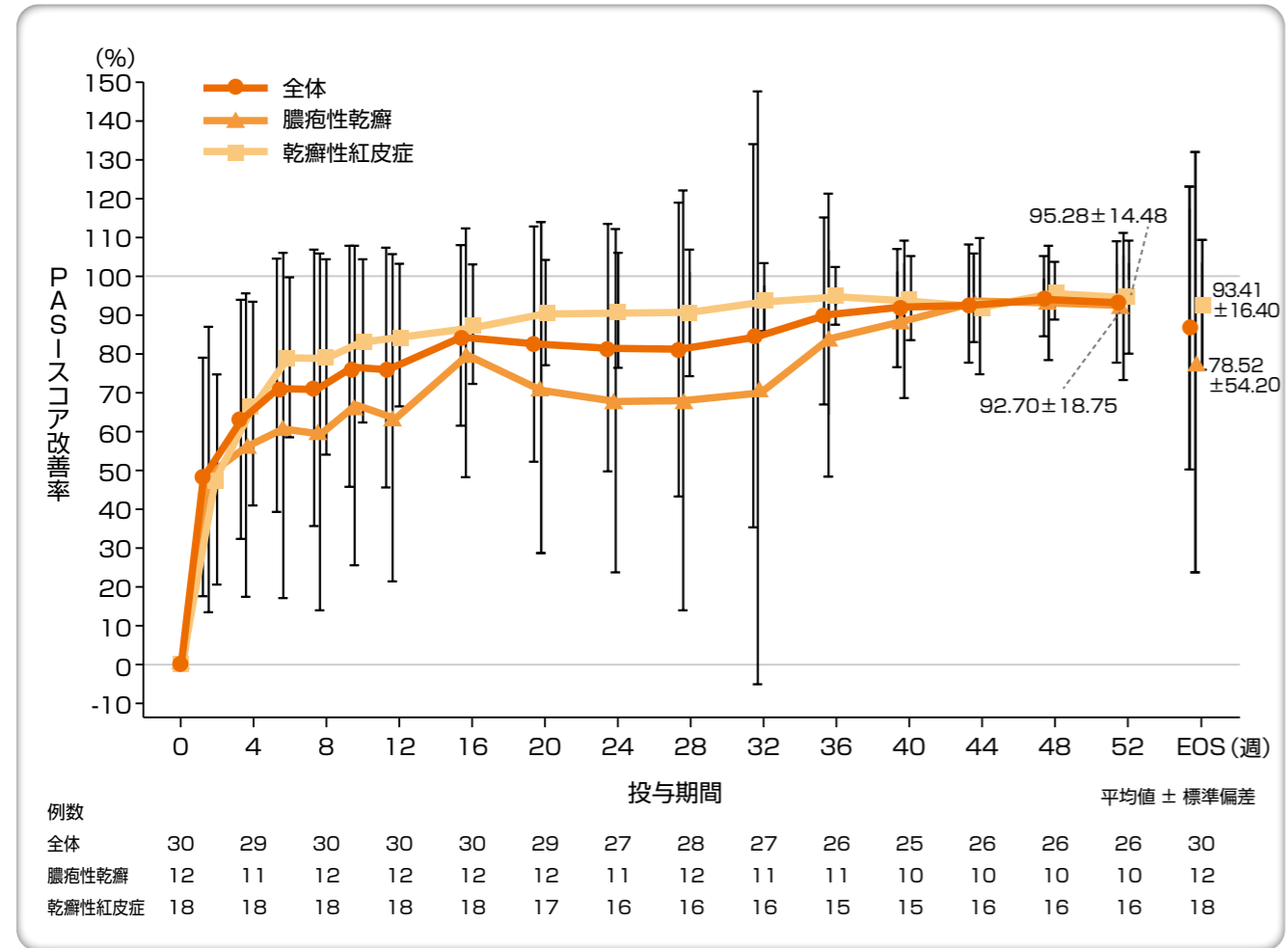
【膿疱性乾癬】 (サブグループ解析)

各時点のPASIスコア改善率は、投与2週で50.38±36.19%、投与36週で85.06±36.47%となり、投与44週で94.95±11.57%でした。投与52週 (完了患者10例)では92.70±18.75%、最終評価時点は78.52±54.20%でした。

【乾癬性紅皮症】 (サブグループ解析)

投与2週で48.03±27.30%、投与6週で79.46±20.30%、投与20週で91.28±13.37%でした。投与52週 (完了患者16例)では95.28±14.48%、最終評価時点では93.41±16.40%でした。

PASIスコア改善率と推移

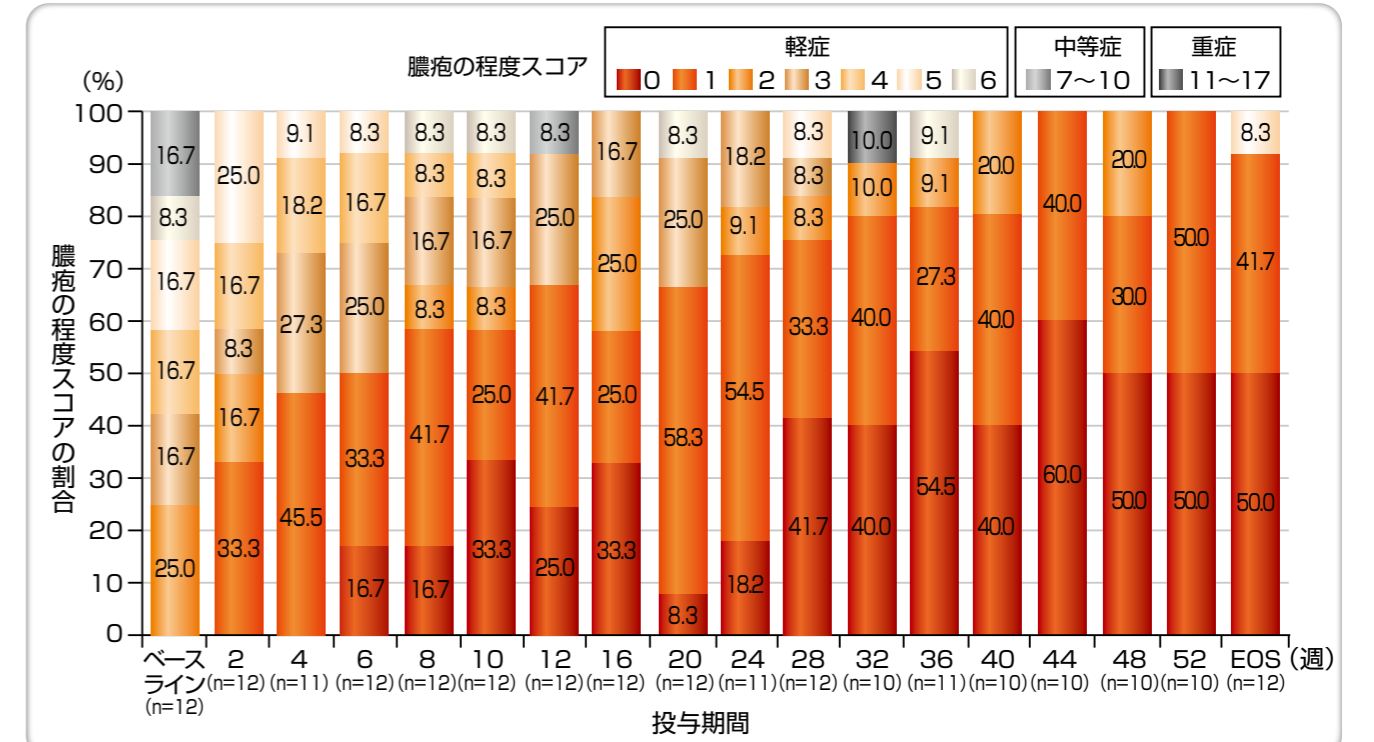


EOS : End of study (最終評価時点)

■ 膿疱の程度スコア : 膿疱性乾癬患者のみ (副次評価項目)

ベースライン時の膿疱の程度のスコアは12例中10例が0~6の「軽症」(0又は1の患者はなし)、2例が「中等症」でした。最終評価時点では、スコア0が12例中6例(50.0%)、スコア1が5例(41.7%)、スコア5が1例(8.3%)でした。

膿疱の程度スコア



EOS : End of study (最終評価時点)

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

- 〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
- 5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]
 - ・ 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、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

- 〈効能共通〉
- 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。
- 〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
- 7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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。

■安全性

有害事象は、全体で30例中28例(93%)、膿疱性乾癬患者で12例中11例(92%)、乾癬性紅皮症患者で18例中17例(94%)に発現しました。主な有害事象は、全体で鼻咽頭炎が10例(33%)、下痢、毛包炎、関節周囲炎、皮膚乳頭腫、皮膚乾燥が各3例(各10%)、齲歯、歯牙破折、関節痛、頸部痛、変形性脊椎症、接触性皮膚炎、蕁麻疹、皮脂欠乏症が各2例(各7%)、膿疱性乾癬患者で鼻咽頭炎が4例(33%)、下痢、毛包炎、皮膚乳頭腫、皮膚乾燥が各2例(各17%)、乾癬性紅皮症患者で鼻咽頭炎が6例(33%)、齲歯、歯牙破折、関節周囲炎が各2例(各11%)でした。副作用は、全体で30例中16例(53%)、膿疱性乾癬患者で12例中8例(67%)、乾癬性紅皮症患者で18例中8例(44%)に発現しました。主な副作用は、全体で鼻咽頭炎が5例(17%)、毛包炎、蕁麻疹が各2例(各7%)、膿疱性乾癬患者で鼻咽頭炎が2例(17%)、乾癬性紅皮症患者で鼻咽頭炎が3例(17%)でした。

本試験において死亡に至った有害事象は認められませんでした。重篤な有害事象は全体で30例中6例に発現し、膿疱性乾癬患者で肝細胞癌、腰椎骨折、好中球数減少、膿疱性乾癬が各1例、乾癬性紅皮症患者で異所性妊娠及び前立腺癌が各1例に発現しました。膿疱性乾癬患者の肝細胞癌1例と乾癬性紅皮症患者の前立腺癌1例は治験薬の投与を中止しました。

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]

- ・ 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、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈効能共通〉

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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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。

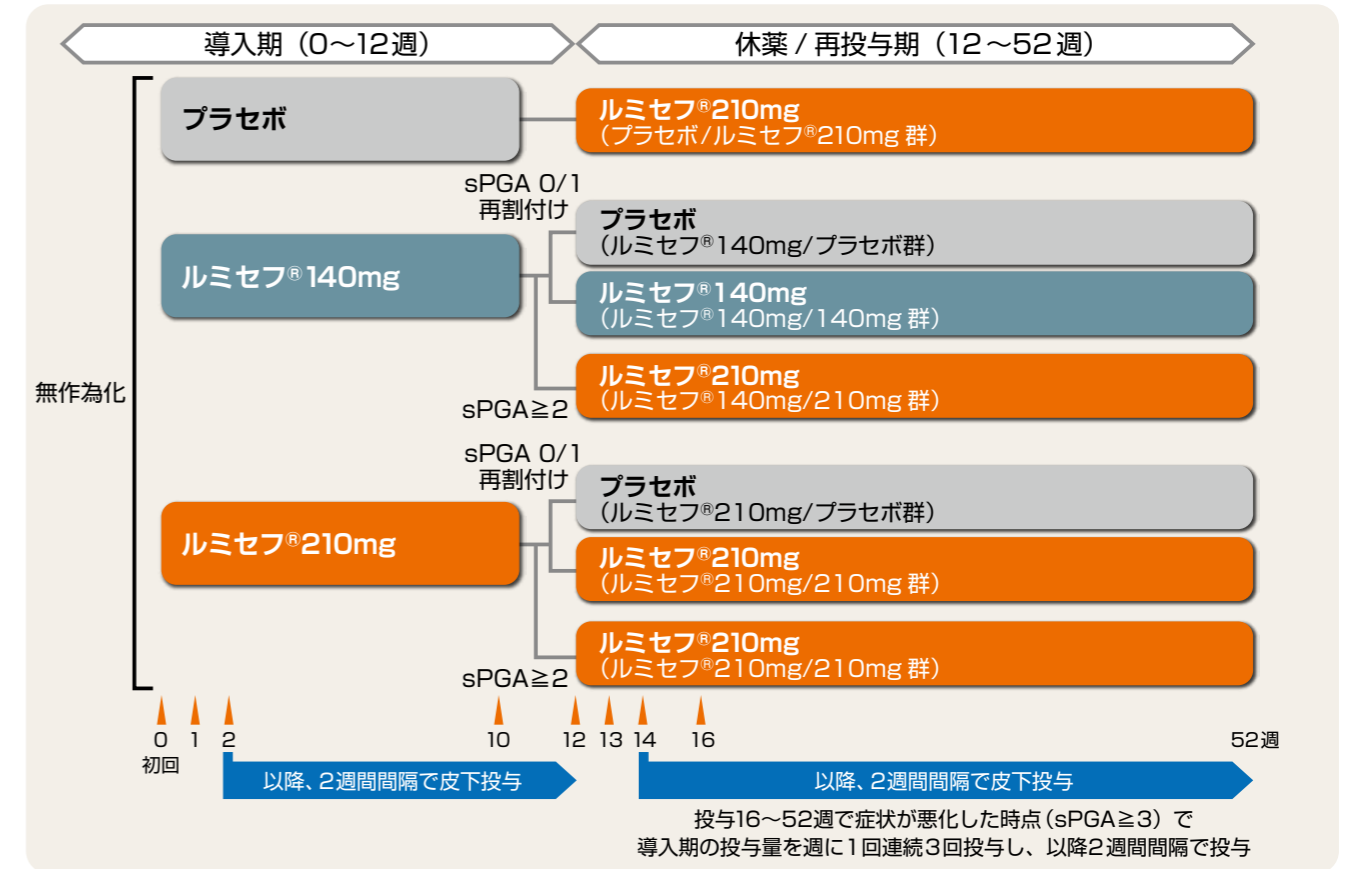
海外第Ⅲ相試験：AMAGINE-1 (海外データ)²⁵⁾

25) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (AMAGINE-1、AMAGINE-2、AMAGINE-3) (承認時評価資料)

■試験概要

試験名	AMAGINE-1
目的	尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者にルミセフ®140mg、210mgを投与し、有効性及び安全性をプラセボと比較検討した。
対象	中等度～重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者（事前検査時及び治験薬投与開始時に、BSAが10%以上、PASI スコアが12以上、sPGAスコアが3以上の患者）661例
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較（導入期：0～12週、休薬/再投与期：12～52週）
投与方法・投与期間	導入期 プラセボ、ルミセフ®140mg、210mgを初回、1週後及び2週後、以降2週間間隔で12週間皮下投与した。 休薬/再投与期 導入期にルミセフ®投与群に割付けられ、投与12週に症状が改善した患者（sPGA 0/1の患者）を投与12週においてプラセボ又は導入期と同じ用量のルミセフ®に再割付けした。導入期にルミセフ®投与群に割付けられ、投与12週の有効性評価でsPGA≥2の患者及び導入期にプラセボ群に割付けられた患者は、ルミセフ®210mgを投与した。 プラセボ、ルミセフ®140mg、210mgを12週後、13週後及び14週後、以降2週間間隔で52週間皮下投与した。 なお、12週における観察・検査を実施できなかった患者はそれ以降治療薬を投与しなかった。16週以降に疾患が再発した場合（sPGA≥3）は、再投与として導入期のルミセフ®投与量を週に1回連続3回投与し、それ以降は2週に1回投与した。なお、再投与にもかかわらず効果が不十分な患者（sPGA≥3を1回確認又はsPGA≥2が4週間以上継続）はレスキュー薬としてルミセフ®210mgを2週に1回皮下投与した。
評価項目	主要評価項目 ：投与12週におけるPASI 75反応割合、投与12週におけるsPGA 0/1の割合(検証的解析) 主な副次評価項目 ：投与12週におけるPASI 100反応割合 その他の副次評価項目 ：投与52週におけるPASI 75/100反応割合*、投与12週及び52週におけるDLQI*等（※：ルミセフ®140mg/プラセボ群、ルミセフ®140mg/140mg群、ルミセフ®210mg/プラセボ群、ルミセフ®210mg/210mg群別） 安全性評価項目 ：有害事象等
統計解析	主要評価項目である投与12週におけるPASI 75及びsPGA 0/1反応割合のルミセフ®210mg群とプラセボ群との比較は、両側有意水準0.05で同時に検定した。主要評価項目におけるルミセフ®210mg群の帰無仮説が棄却された場合は、主要評価項目におけるルミセフ®140mg群とプラセボ群との比較を両側有意水準0.05で同時に検定した。主要評価項目のいずれかで仮説が棄却されない場合は、その後の主な副次評価項目の検定は実施しないこととした。主要評価項目及び主な副次評価項目の解析に関するp値は、多重性について調節した値を用いるが、その他の副次評価項目の解析に関するp値は、多重性について調節しない名目値とした。投与12週におけるsPGA 0/1患者割合、PASI 75/100反応割合の二値変数については、ベースライン時の体重（100kg以下、100kg超）、過去の生物学的製剤使用有無、地域（米国、カナダ、北米以外）及びベースライン時の測定値（中央値以下、中央値超、sPGA スコアに関しては3、4、5）で調整したCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いてルミセフ®群とプラセボ群を比較した。投与52週におけるsPGA 0/1患者割合を含めた二値変数に関する有効性解析については、12週時の体重（100kg以下、100kg超）及びsPGA（スコア0、0以上）で調整したCMH検定を用い、投与群間の比較を行った。連続変数は、関連する共変量で調整した層別ANCOVAモデルを用いて投与群間の比較を行った。主な副次評価項目である投与52週におけるsPGA 0/1（二値変数）については、休薬期に乾癬が悪化し再投与が必要になった患者をnon-responderとして、再投与から投与52週までを補完した。また、ルミセフ®140mg/プラセボ群、ルミセフ®140mg/140mg群、ルミセフ®210mg/プラセボ群、ルミセフ®210mg/210mg群の投与52週におけるPASI 75/100反応割合、DLQI総合スコア又は1を達成した患者の割合についてサブグループ解析を行った。 投与52週における有害事象の発現率は、発現件数/100人年で算出した。
判定基準	PASI 75/100反応割合 ： PASI スコアがベースラインから75%以上/100%減少した患者の割合を算出した。 sPGA ：皮膚病変全体について浸潤/肥厚、紅斑、鱗屑/落屑の各徴候及び3つの徴候のスコアの平均値に基づいて、評価者が包括的に評価し、sPGAスコア（0～5）を算出した。 DLQI ：「症状・感情」、「日常活動」、「レジャー」、「仕事・学校」、「人間関係」、「治療」に分類される。選択肢は「非常に」=3点、「かなり」=2点、「少し」=1点、「全くない」=0点、「あてはまらない」=0点にスコア化した。

■試験デザイン



- 4. 効能又は効果**
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症
- 5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）**
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]
・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、関節症状又は膿疱を有する患者。
- 6. 用法及び用量**
通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。
- 7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）**
〈効能共通〉
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。
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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。

■患者背景：導入期

		プラセボ群 (n=220)	ルミセフ®140mg群 (n=219)	ルミセフ®210mg群 (n=222)
性別	男性	161 (73.2)	162 (74.0)	161 (72.5)
	女性	59 (26.8)	57 (26.0)	61 (27.5)
人種	ネイティブアメリカン又はアラスカ原住民	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	アジア人	8 (3.6)	10 (4.6)	10 (4.5)
	アフリカ系アメリカ人	6 (2.7)	8 (3.7)	3 (1.4)
	ハワイ原住民及びその他の太平洋諸島民	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)
	白人	202 (91.8)	196 (89.5)	203 (91.4)
	その他	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)
年齢：歳		46.9 (13.2)	45.8 (13.4)	46.3 (12.2)
体重：kg		90.36 (20.12)	90.57 (21.45)	91.37 (23.36)
身長	例数	219	218	222
	cm	172.71 (9.65)	172.40 (8.59)	171.48 (10.30)
BMI	例数	219	218	222
	kg/m ²	30.25 (6.58)	30.51 (6.94)	31.03 (7.70)
乾癬性関節炎	なし	157 (71.4)	159 (72.6)	164 (73.9)
	あり	63 (28.6)	60 (27.4)	58 (26.1)
乾癬罹患期間：年		20.7 (12.1)	19.4 (12.5)	20.4 (13.2)
ベースライン時のPASIスコア		19.72 (7.71)	19.95 (7.41)	19.41 (6.61)
ベースライン時のBSA：%		26.9 (17.1)	27.4 (17.1)	25.1 (15.3)
ベースライン時のsPGAスコア	0 (解消)、1又は2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	114 (51.8)	129 (58.9)	121 (54.5)
	4	91 (41.4)	80 (36.5)	87 (39.2)
	5 (重度)	15 (6.8)	10 (4.6)	14 (6.3)
乾癬の前治療歴		205 (93.2)	205 (93.6)	206 (92.8)
全身療法又は光線療法の治療歴		182 (82.7)	173 (79.0)	179 (80.6)
全身療法の治療歴		164 (74.5)	143 (65.3)	155 (69.8)
生物学的製剤の使用歴		101 (45.9)	99 (45.2)	105 (47.3)
生物学的製剤不応		41 (18.6)	37 (16.9)	44 (19.8)
光線療法の使用歴		119 (54.1)	113 (51.6)	112 (50.5)
PUVA		54 (24.5)	47 (21.5)	54 (24.3)
UVA		11 (5.0)	12 (5.5)	11 (5.0)
UVB		86 (39.1)	71 (32.4)	76 (34.2)
不明		1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)
局所療法の治療歴		175 (79.5)	176 (80.4)	173 (77.9)
局所療法の治療歴 (ステロイド)		150 (68.2)	141 (64.4)	145 (65.3)
局所療法の治療歴 (ビタミンDアナログ及び局所ステロイド)		63 (28.6)	57 (26.0)	64 (28.8)

例数 (%)又は平均値 (標準偏差)
PUVA：psoralen+ultraviolet A、UVA：ultraviolet A、UVB：ultraviolet B

■PASI反応割合

(主要評価項目 検証的解析結果)

投与12週におけるPASI 75反応割合

投与12週におけるPASI 75反応割合は、ルミセフ®210mg群で222例中185例 (83.3%)、ルミセフ®140mg群で219例中132例 (60.3%)であり、いずれもプラセボ群の220例中6例 (2.7%)と比較して有意に高い割合を示しました (p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)検定：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無、地域、ベースライン時の測定値で調整、検証的解析結果)。

(主な副次評価項目)

投与12週におけるPASI 100反応割合

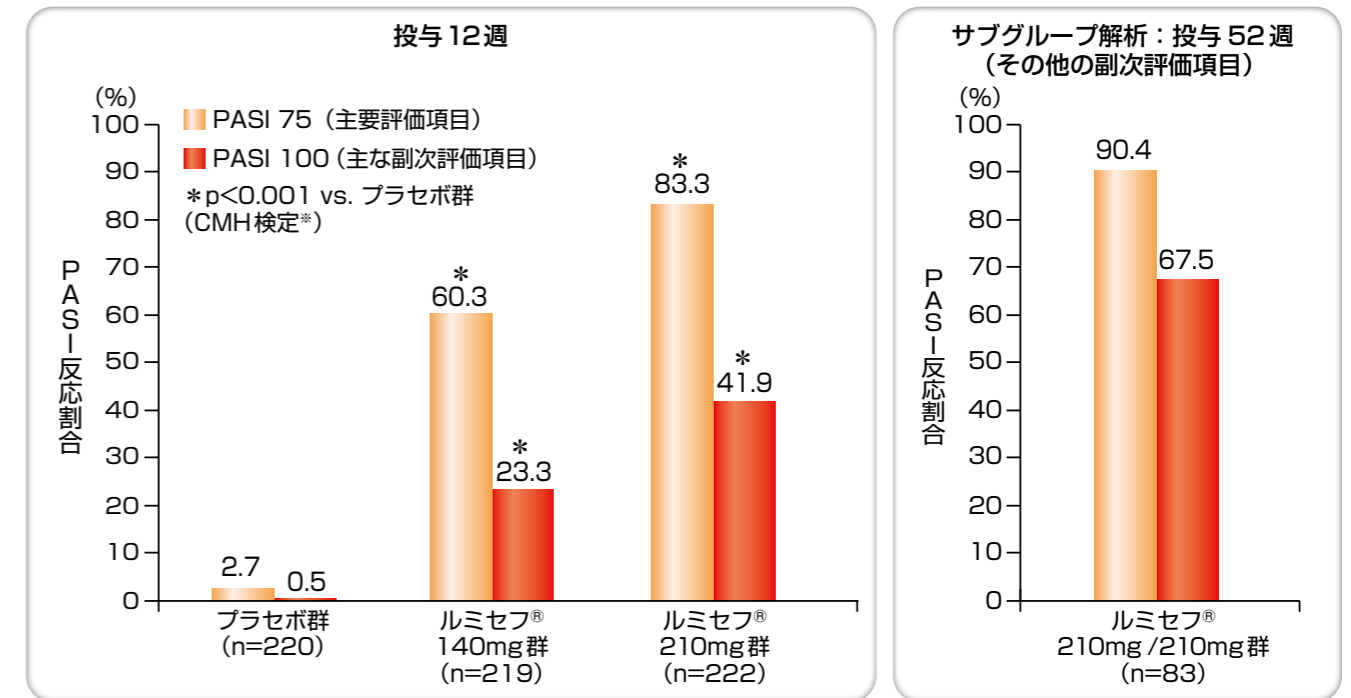
投与12週におけるPASI 100反応割合は、ルミセフ®210mg群で222例中93例 (41.9%)、ルミセフ®140mg群で219例中51例 (23.3%)であり、いずれもプラセボ群の220例中1例 (0.5%)と比較して有意差が認められました (p<0.001、CMH検定：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無、地域、ベースライン時の測定値で調整)。

(その他の副次評価項目)

投与52週におけるPASI 75/100反応割合

投与52週におけるPASI 75/100反応割合は、ルミセフ®210mg/210mg群でそれぞれ、90.4%、67.5%でした。

PASI 75/100反応割合



注) 投与52週に関しては本剤の承認用法及び用量外の投与群を除いた
※：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無、地域、ベースライン時の測定値で調整

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]
・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、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉
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。
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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。

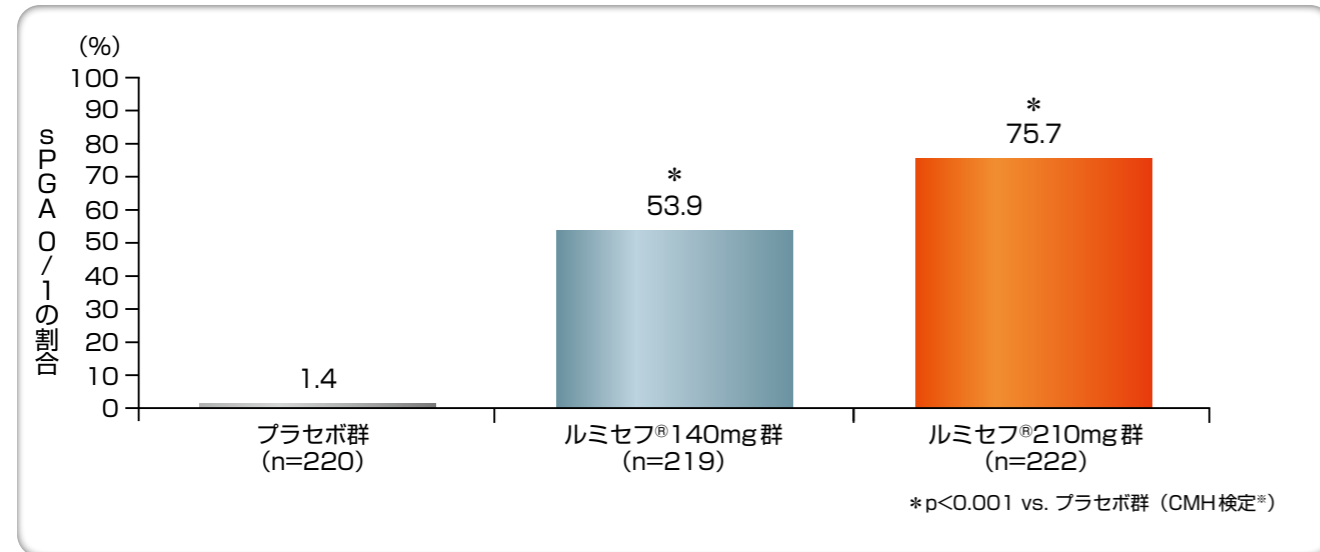
8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.5 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。

■投与12週におけるsPGA 0/1の割合 (主要評価項目 検証的解析結果)

投与12週におけるsPGA 0/1の割合は、ルミセフ®210mg群で222例中168例 (75.7%)、ルミセフ®140mg群で219例中118例 (53.9%)であり、いずれもプラセボ群の220例中3例 (1.4%)と比較して有意に高い割合を示しました (p<0.001、CMH検定：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無、地域、ベースライン時の測定値で調整、検証的解析結果)。

投与12週におけるsPGA 0/1の割合



※：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無、地域、ベースライン時の測定値で調整

■DLQI (その他の副次評価項目)

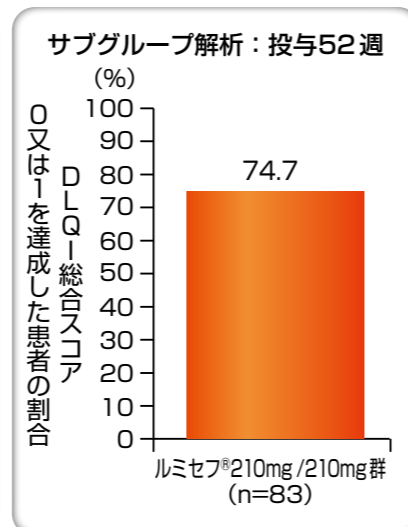
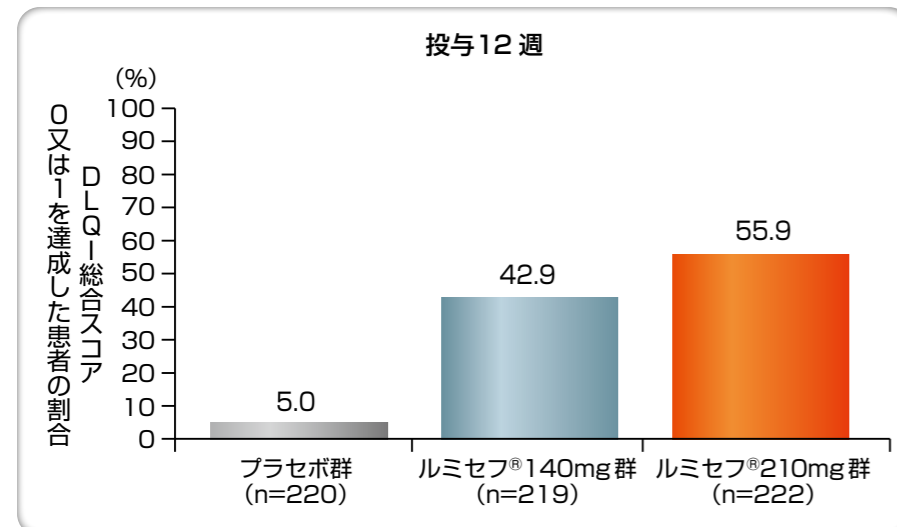
ベースライン時のDLQI総合スコアは、全体で14.1±7.2 (平均値±標準偏差)でした。投与12週におけるDLQI総合スコア0又は1の患者の割合は、プラセボ群で5.0%、ルミセフ®140mg群で42.9%、ルミセフ®210mg群で55.9%でした。投与52週におけるDLQI総合スコア0又は1を達成した患者の割合は、ルミセフ®210mg/210mg群で74.7%でした。

DLQI総合スコア0又は1を達成した患者の割合

ベースライン時のDLQI総合スコア

群	n	平均値±標準偏差
プラセボ群	220	13.9±6.8
ルミセフ®140mg群	219	14.3±7.5
ルミセフ®210mg群	222	14.2±7.3

平均値±標準偏差



注) 投与52週に関しては本剤の承認用法及び用量外の投与群を除いた

■安全性

【導入期 (0~12週)】

有害事象は、ルミセフ®210mg群で222例中131例 (59.0%)、ルミセフ®140mg群で219例中126例 (57.5%)、プラセボ群で220例中112例 (50.9%)に発現しました。主な有害事象は鼻咽頭炎で、ルミセフ®210mg群21例 (9.5%)、ルミセフ®140mg群20例 (9.1%)、プラセボ群22例 (10.0%)に発現しました。副作用は、ルミセフ®210mg群で222例中40例 (18.0%)、ルミセフ®140mg群で219例中44例 (20.1%)、プラセボ群で220例中24例 (10.9%)に発現しました。主な副作用は、ルミセフ®210mg群で鼻咽頭炎、上気道感染が各6例 (各2.7%)、悪心が5例 (2.3%)、ルミセフ®140mg群で頭痛が6例 (2.7%)、鼻咽頭炎、上気道感染が各4例 (各1.8%)、プラセボ群で鼻咽頭炎が5例 (2.3%)、上気道感染が4例 (1.8%)でした。

本試験において死亡に至った有害事象は認められませんでした。重篤な有害事象は、ルミセフ®210mg群で4例 (1.8%)、ルミセフ®140mg群で6例 (2.7%)、プラセボ群で3例 (1.4%)に発現し、主な重篤な有害事象は、ルミセフ®210mg群で蜂巣炎、背部痛、急性胆嚢炎、糖尿病が各1例 (各0.5%)、ルミセフ®140mg群で蜂巣炎、憩室炎、急性膵炎、小腸捻転、椎間板突出、発熱が各1例 (各0.5%)、プラセボ群で乾癬が2例 (0.9%)でした。治験薬の投与を中止した有害事象は、ルミセフ®210mg群で2例 (0.9%)、ルミセフ®140mg群で4例 (1.8%)、プラセボ群で3例 (1.4%)に発現し、主な治験薬の投与を中止した有害事象は、ルミセフ®210mg群で乾癬、指炎が各1例 (各0.5%)、ルミセフ®140mg群で乾癬性関節症、不整脈、急性膵炎、好酸球数増加が各1例 (各0.5%)、プラセボ群で乾癬が2例 (0.9%)でした。

【休薬/再投与期 (投与52週)】

有害事象は、ルミセフ®投与群で1,908件 (368.8件/100人年)、ルミセフ®140mg/140mg群で184件 (359.2件/100人年)、ルミセフ®140mg/210mg群で347件 (389.2件/100人年)、ルミセフ®210mg/210mg群で1,034件 (380.4件/100人年)に発現しました。主な有害事象は鼻咽頭炎で、ルミセフ®投与群で128件 (24.7件/100人年)、ルミセフ®140mg/140mg群で11件 (21.5件/100人年)、ルミセフ®140mg/210mg群で19件 (21.3件/100人年)、ルミセフ®210mg/210mg群で63件 (23.2件/100人年)に発現しました。副作用は、ルミセフ®投与群で469件 (90.7件/100人年)、ルミセフ®140mg/140mg群で47件 (91.8件/100人年)、ルミセフ®140mg/210mg群で84件 (94.2件/100人年)、ルミセフ®210mg/210mg群で252件 (92.7件/100人年)に発現しました。主な副作用は、ルミセフ®投与群で鼻咽頭炎が36件 (70件/100人年)、上気道感染が33件 (6.4件/100人年)、ルミセフ®140mg/140mg群でそう痒症及び頭痛が各4件 (各7.8件/100人年)、ルミセフ®140mg/210mg群で上気道感染が7件 (7.9件/100人年)、鼻咽頭炎及び頭痛が各4件 (4.5件/100人年)、ルミセフ®210mg/210mg群で鼻咽頭炎及び上気道感染が各20件 (各7.4件/100人年)でした。本試験において死亡に至った有害事象は4件に発現し、内訳はルミセフ®210mg/210mg群で3件 (突然死、食道静脈瘤出血、脳血管発作が各1件)、プラセボ/ルミセフ®210mg群で1件 (企図的過量投与)でした。重篤な有害事象は、ルミセフ®140mg/140mg群で5件 (9.8件/100人年)、ルミセフ®140mg/210mg群で11件 (12.3件/100人年)、ルミセフ®210mg/210mg群で27件 (9.9件/100人年)に発現し、主な重篤な有害事象は、ルミセフ®140mg/140mg群で憩室炎、腸閉塞、急性膵炎、小腸捻転、椎間板突出が各1件 (各2.0件/100人年)、ルミセフ®140mg/210mg群で蜂巣炎、虫垂炎、慢性扁桃炎、腹痛、多発性外傷、狭心症、冠動脈攣縮、子宮平滑筋腫、発熱、胆石症、肝酵素上昇が各1件 (各1.1件/100人年)、ルミセフ®210mg/210mg群で過敏性腸症候群及び急性心筋梗塞が各2件 (各0.7件/100人年)でした。治験薬の投与を中止した有害事象は、ルミセフ®140mg/140mg群で4件 (7.8件/100人年)、ルミセフ®140mg/210mg群で1件 (1.1件/100人年)、ルミセフ®210mg/210mg群で10件 (3.7件/100人年)に発現し、主な治験薬の投与を中止した有害事象は、ルミセフ®140mg/140mg群で不整脈、乾癬性関節症、急性膵炎、好酸球数増加が各1件 (各2.0件/100人年)、ルミセフ®140mg/210mg群で外耳蜂巣炎が1件 (1.1件/100人年)、ルミセフ®210mg/210mg群で乾癬が3件 (1.1件/100人年)、急性心筋梗塞が2件 (0.7件/100人年)でした。

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]
・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、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉
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。
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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 (抜粋)

8.5 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。

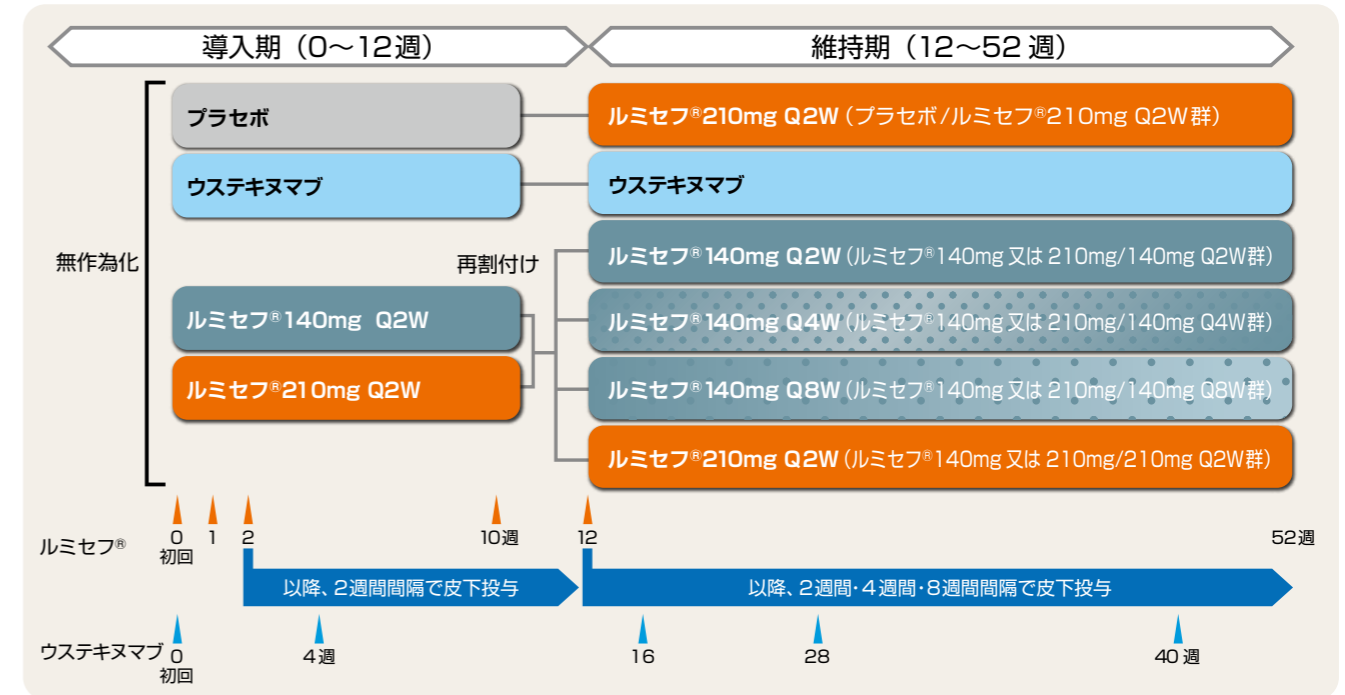
海外第Ⅲ相試験：AMAGINE-2及びAMAGINE-3 (海外データ)²⁵⁾

25) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (AMAGINE-1、AMAGINE-2、AMAGINE-3) (承認時評価資料)

■試験概要

試験名	AMAGINE-2	AMAGINE-3
目的	尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者にルミセフ®140mg、210mgを投与し、有効性及び安全性をプラセボ及びウステキヌマブと比較検討した。	
対象	中等度～重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者 (事前検査時及び治験薬投与開始時に、BSAが10%以上、PASIスコアが12以上、sPGAスコアが3以上の患者)	
対象患者数	1,831例	1,881例
試験デザイン	無作為化、プラセボ・ウステキヌマブ対照、二重盲検、群間比較 (導入期:0～12週、維持期:12～52週)	
投与方法・投与期間	<p>導入期 プラセボ、ルミセフ®140mg、210mgを初回、1週後及び2週後、以降2週間間隔で皮下投与又はウステキヌマブ (投与量：体重100kg以下は45mg、100kg超は90mg、以下同様)を初回及び4週後に皮下投与した。 なお、本試験はダブルダミー法で行ったため、ルミセフ®投与群にはウステキヌマブのプラセボ、ウステキヌマブ群にはルミセフ®のプラセボ、プラセボ群には両プラセボを投与した。</p> <p>維持期 ルミセフ®140mgを2週間、4週間又は8週間間隔で52週まで皮下投与、ルミセフ®210mgを2週間間隔で52週まで皮下投与、又はウステキヌマブを16週後、28週後及び40週後に皮下投与した。 なお、投与12週に再割付けされた患者及びウステキヌマブ群に割付けられた患者のうち、投与16週以降に効果が不十分な患者 (sPGA≥3を1回確認又はsPGA≥2が4週間以上継続)はレスキュー投与期に移行した。投与16週では、レスキュー投与期移行条件を満たしたすべての患者にルミセフ®210mgを2週間間隔で皮下投与した。投与16週以降、投与52週までの期間にレスキュー投与期移行条件を満たした患者のうち、ルミセフ®群の患者にはルミセフ®210mgを2週間間隔で皮下投与し、ウステキヌマブ群の患者にはウステキヌマブ皮下投与を継続した。</p>	
評価項目	<p>主要評価項目 (検証的解析)： ルミセフ®140mg Q2W群及びルミセフ®210mg Q2W群の投与12週におけるPASI 75反応割合及びsPGA 0/1の割合のプラセボ群との比較、ルミセフ®210mg Q2W群の投与12週におけるPASI 100反応割合のウステキヌマブ群との比較</p> <p>主な副次評価項目： ルミセフ®140mg Q2W群及びルミセフ®210mg Q2W群の投与12週におけるPASI 100反応割合のプラセボ群との比較、ルミセフ®140mg Q2W群の投与12週におけるPASI 100反応割合、ルミセフ®210mg Q2W群の投与12週におけるPASI 75反応割合のウステキヌマブ群との比較</p> <p>その他の副次評価項目： 各評価時点におけるPASI 50/75/90/100反応割合、投与52週におけるPASI 75/100反応割合、各測定時点におけるDLQI等</p> <p>安全性評価項目：有害事象等</p>	
統計解析	<p>第1種の過誤の確率を両側0.05に維持するために、投与12週における主要評価項目及び主な副次評価項目について、プラセボ群との比較は両側有意水準0.01、ウステキヌマブ群との比較は両側有意水準0.04で、並列及び逐次検定手順を用いて検討した。プラセボ群及びウステキヌマブ群とのいずれかの検定においても、まずは主要評価項目の検定を実施し、主要評価項目のいずれかで帰無仮説が棄却されなかった場合、その群においてはその後、主な副次評価項目に関する検定を実施しないこととした。すべての主要評価項目で帰無仮説が棄却された場合は、プラセボ群との比較は両側0.01、ウステキヌマブ群との比較は両側0.04の有意水準で、主な副次評価項目の検定を実施した。なお、その他の副次評価項目の解析に関するp値は、多重性について調整しない名目値とした (nominal p-value)。導入期では、ベースライン時の体重 (100kg以下、100kg超)、生物学的製剤の使用経験 (有、無)、地域 (米国中西部、米国北東部、米国南部、米国西部、米国以外)を層別因子とした。維持期では、投与12週における体重 (100kg以下、100kg超)、sPGA スコア (sPGA 0、sPGA 1以上)、導入期の投与群 (210mg Q2W群、140mg Q2W群)を層別因子とした。投与12週ではsPGA 0/1の割合、PASI 75/100 反応割合の二値変数について、関連する層別因子及び投与前値カテゴリーで調整したCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて投与群間を比較した。投与52週では、投与12週における関連する層別因子及び投与12週の投与群で調整したCMH検定を実施した。</p> <p>維持期の評価項目については、投与12週における主要評価項目及び副次評価項目とは独立して、両側0.05の有意水準で逐次検定した。なお、導入期にルミセフ®210mg、維持期にルミセフ®210mgを投与された患者の投与52週までの各評価時点におけるPASI 75/90/100反応割合についてサブグループ解析を行った。</p> <p>投与52週における有害事象の発現率は、発現件数/100人年で算出した。</p>	
判定基準	<p>PASI 75/90/100反応割合： PASIスコアがベースラインから75%以上/90%以上/100%減少した患者の割合を算出した。</p> <p>sPGA：皮膚病変全体について浸潤/肥厚、紅斑、鱗屑/落屑の各徴候及び3つの徴候のスコアの平均値に基づいて、評価者が包括的に評価し、sPGAスコア (0～5)を算出した。</p> <p>DLQI：「症状・感情」、「日常活動」、「レジャー」、「仕事・学校」、「人間関係」、「治療」に分類される。選択肢は「非常に」=3点、「かなり」=2点、「少し」=1点、「全くない」=0点、「あてはまらない」=0点にスコア化した。</p>	

■試験デザイン



Q2W：2週間間隔で皮下投与 Q4W：4週間間隔で皮下投与 Q8W：8週間間隔で皮下投与

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]

・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、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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。

ウステキヌマブの国内承認用法及び用量 (尋常性乾癬及び関節症性乾癬)

通常、成人にはウステキヌマブ (遺伝子組換え)として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降2週間間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

■患者背景：AMAGINE-2 導入期

		プラセボ群 (n=309)	ルミセフ®140mg群 (n=610)	ルミセフ®210mg群 (n=612)	ウステキヌマブ群 (n=300)
性別	男性	219 (70.9)	413 (67.7)	421 (68.8)	205 (68.3)
	女性	90 (29.1)	197 (32.3)	191 (31.2)	95 (31.7)
人種	ネイティブアメリカン又は アラスカ原住民	2 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.3)
	アジア人	12 (3.9)	25 (4.1)	19 (3.1)	12 (4.0)
	アフリカ系アメリカ人	14 (4.5)	13 (2.1)	19 (3.1)	7 (2.3)
	多国籍	1 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.8)	3 (1.0)
	ハワイ原住民及びその他の 太平洋諸島民	0 (0.0)	4 (0.7)	5 (0.8)	0 (0.0)
	白人	273 (88.3)	557 (91.3)	551 (90.0)	271 (90.3)
	その他	7 (2.3)	8 (1.3)	10 (1.6)	6 (2.0)
年齢：歳		43.7 (12.9)	44.8 (12.8)	44.5 (12.7)	45.4 (13.0)
体重：kg		91.53 (23.43)	91.89 (22.34)	91.16 (22.86)	91.30 (23.72)
身長：cm		172.97 (9.76)	172.83 (9.94)	172.72 (9.95)	172.53 (9.96)
BMI： kg/m ²	例数	309	610	612	298
	平均値 (標準偏差)	30.49 (7.02)	30.79 (7.39)	30.53 (7.23)	30.61 (7.07)
乾癬性関節炎	なし	258 (83.5)	485 (79.5)	498 (81.4)	250 (83.3)
	あり	51 (16.5)	125 (20.5)	114 (18.6)	50 (16.7)
乾癬罹患期間：年		17.6 (12.3)	18.8 (11.9)	18.7 (12.1)	19.1 (12.7)
ベースライン時のPASIスコア		20.36 (8.20)	20.46 (8.17)	20.29 (8.28)	19.98 (8.35)
ベースライン時のBSA：%		27.9 (17.0)	27.1 (17.4)	26.0 (16.3)	27.0 (19.3)
ベースライン時 のsPGAスコア	0 (解消)、1又は2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	167 (54.0)	358 (58.7)	316 (51.6)	153 (51.0)
	4	120 (38.8)	217 (35.6)	254 (41.5)	132 (44.0)
	5 (重度)	22 (7.1)	35 (5.7)	42 (6.9)	15 (5.0)
	乾癬の前治療歴		293 (94.8)	579 (94.9)	578 (94.4)
全身療法又は光線療法の治療歴		230 (74.4)	471 (77.2)	469 (76.6)	225 (75.0)
全身療法の治療歴		182 (58.9)	375 (61.5)	378 (61.8)	187 (62.3)
生物学的製剤の使用歴		90 (29.1)	179 (29.3)	177 (28.9)	84 (28.0)
抗TNF製剤		81 (26.2)	149 (24.4)	156 (25.5)	81 (27.0)
アバタセプト ^{*2}		1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレファセプト ^{*1}		1 (0.3)	7 (1.1)	5 (0.8)	2 (0.7)
ブリアキヌマブ ^{*1}		7 (2.3)	18 (3.0)	16 (2.6)	5 (1.7)
エファリズマブ ^{*1}		8 (2.6)	14 (2.3)	11 (1.8)	3 (1.0)
モノクローナル抗体		1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウステキヌマブ		1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.7)	4 (1.3)
プロダルマブ		5 (1.6)	18 (3.0)	7 (1.1)	3 (1.0)
生物学的製剤不応		40 (12.9)	77 (12.6)	85 (13.9)	40 (13.3)
光線療法の使用歴		160 (51.8)	314 (51.5)	318 (52.0)	151 (50.3)
PUVA		66 (21.4)	130 (21.3)	126 (20.6)	60 (20.0)
UVA		15 (4.9)	35 (5.7)	36 (5.9)	15 (5.0)
UVB		114 (36.9)	214 (35.1)	227 (37.1)	98 (32.7)
不明		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
局所療法の治療歴		263 (85.1)	515 (84.4)	496 (81.0)	258 (86.0)
局所療法の治療歴 (ステロイド)		214 (69.3)	454 (74.4)	421 (68.8)	222 (74.0)
局所療法の治療歴 (ビタミンDアナログ及び局所ステロイド)		69 (22.3)	144 (23.6)	139 (22.7)	63 (21.0)

例数 (%)又は平均値 (標準偏差)

PUVA：psoralen+ultraviolet A、UVA：ultraviolet A、UVB：ultraviolet B

*1：本邦未承認 *2：本邦適応外

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]

・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、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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 (抜粋)

8.5 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。

ウステキヌマブの国内承認用法及び用量 (尋常性乾癬及び関節症性乾癬)

通常、成人にはウステキヌマブ (遺伝子組換え) として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

■患者背景：AMAGINE-3 導入期

		プラセボ群 (n=315)	ルミセフ®140mg群 (n=629)	ルミセフ®210mg群 (n=624)	ウステキヌマブ群 (n=313)
性別	男性	208 (66.0)	437 (69.5)	431 (69.1)	212 (67.7)
	女性	107 (34.0)	192 (30.5)	193 (30.9)	101 (32.3)
人種	ネイティブアメリカン又は アラスカ原住民	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.5)	1 (0.3)
	アジア人	9 (2.9)	27 (4.3)	20 (3.2)	12 (3.8)
	アフリカ系アメリカ人	6 (1.9)	22 (3.5)	17 (2.7)	13 (4.2)
	多国籍	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)
	ハワイ原住民及びその他の 太平洋諸島民	1 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	1 (0.3)
	白人	294 (93.3)	569 (90.5)	565 (90.5)	280 (89.5)
	その他	5 (1.6)	4 (0.6)	14 (2.2)	6 (1.9)
年齢：歳		44.2 (12.5)	44.6 (13.0)	45.2 (13.3)	44.8 (13.1)
体重：kg		88.74 (21.93)	88.87 (20.81)	90.06 (23.18)	90.16 (21.98)
身長	例数	314	628	624	312
	cm	172.15 (10.05)	172.42 (9.90)	172.32 (9.52)	172.09 (10.08)
BMI	例数	314	628	624	312
	kg/m ²	29.88 (6.71)	29.92 (6.66)	30.29 (7.33)	30.43 (6.82)
乾癬性関節炎	なし	256 (81.3)	495 (78.7)	497 (79.6)	249 (79.6)
	あり	59 (18.7)	134 (21.3)	127 (20.4)	64 (20.4)
乾癬罹患期間	例数	315	629	623	313
	年	17.9 (11.7)	17.0 (11.6)	18.1 (12.4)	18.0 (11.7)
ベースライン時のPASIスコア		20.11 (8.68)	20.10 (8.53)	20.39 (8.25)	20.11 (8.37)
ベースライン時のBSA：%		27.7 (17.4)	28.6 (18.4)	28.3 (17.7)	28.1 (17.6)
ベースライン時のsPGAスコア	0 (解消)、1又は2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	192 (61.0)	412 (65.5)	373 (59.8)	192 (61.3)
	4	113 (35.9)	192 (30.5)	226 (36.2)	103 (32.9)
	5 (重度)	10 (3.2)	25 (4.0)	25 (4.0)	18 (5.8)
乾癬の前治療歴		281 (89.2)	567 (90.1)	550 (88.1)	281 (89.8)
全身療法又は光線療法の治療歴		206 (65.4)	439 (69.8)	422 (67.6)	220 (70.3)
全身療法の治療歴		162 (51.4)	334 (53.1)	332 (53.2)	168 (53.7)
生物学的製剤の使用歴		76 (24.1)	160 (25.4)	157 (25.2)	75 (24.0)
抗TNF製剤		69 (21.9)	136 (21.6)	140 (22.4)	59 (18.8)
アバタセプト ^{※2}		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
アレファセプト ^{※1}		0 (0.0)	3 (0.5)	6 (1.0)	0 (0.0)
ブリアキヌマブ ^{※1}		5 (1.6)	12 (1.9)	7 (1.1)	5 (1.6)
エファリズマブ ^{※1}		4 (1.3)	9 (1.4)	12 (1.9)	3 (1.0)
フェザキヌマブ ^{※1}		1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウステキヌマブ		0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.6)
プロダルマブ		5 (1.6)	17 (2.7)	15 (2.4)	12 (3.8)
生物学的製剤不応		24 (7.6)	67 (10.7)	65 (10.4)	22 (7.0)
光線療法の使用歴		118 (37.5)	264 (42.0)	252 (40.4)	137 (43.8)
PUVA		53 (16.8)	101 (16.1)	107 (17.1)	51 (16.3)
UVA		12 (3.8)	24 (3.8)	25 (4.0)	11 (3.5)
UVB		75 (23.8)	172 (27.3)	165 (26.4)	95 (30.4)
不明		2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
局所療法の治療歴		236 (74.9)	492 (78.2)	477 (76.4)	239 (76.4)
局所療法の治療歴 (ステロイド)		199 (63.2)	407 (64.7)	415 (66.5)	200 (63.9)
局所療法の治療歴 (ビタミンDアナログ及び局所ステロイド)		65 (20.6)	141 (22.4)	136 (21.8)	65 (20.8)

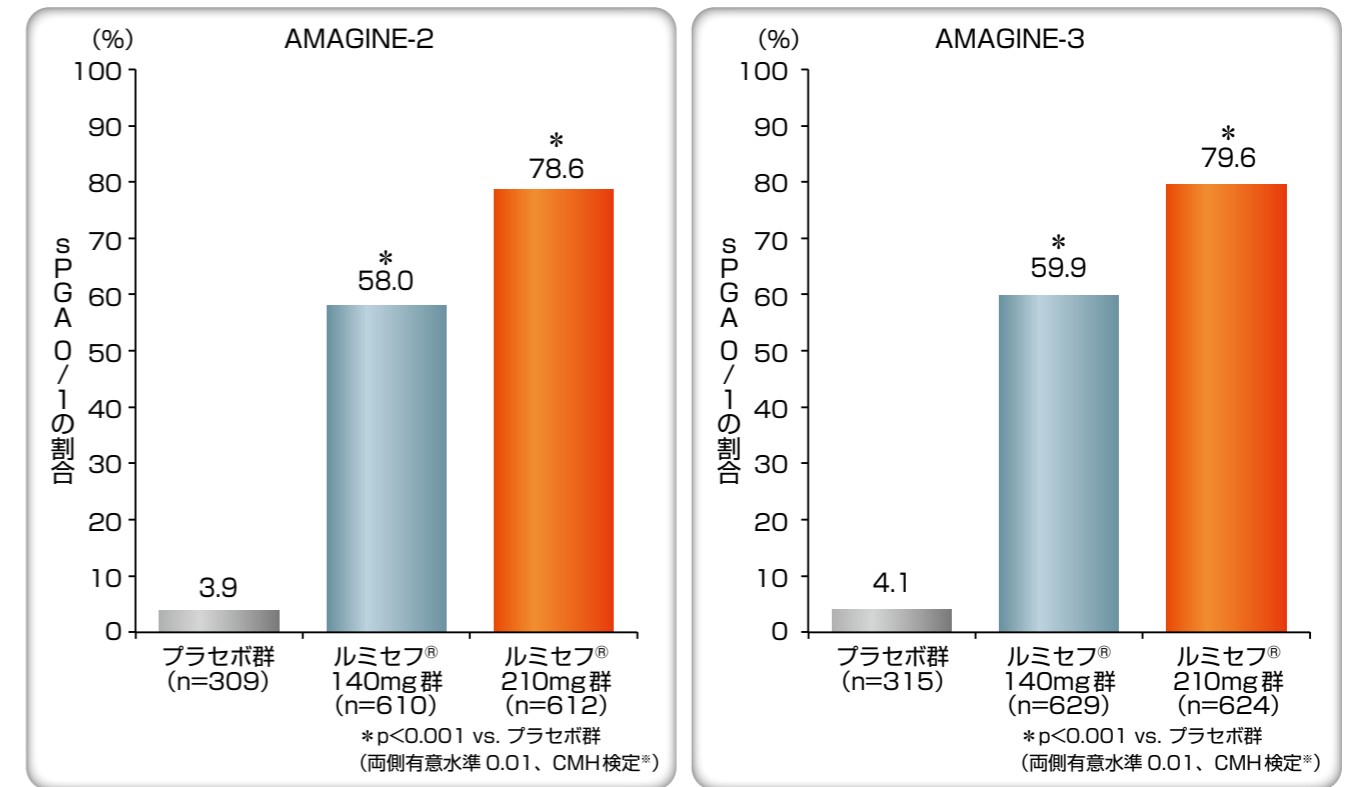
例数 (%)又は平均値 (標準偏差)
PUVA : psoralen+ultraviolet A, UVA : ultraviolet A, UVB : ultraviolet B
※1 : 本邦未承認 ※2 : 本邦適応外

■投与12週におけるsPGA 0/1の割合のプラセボ群との比較 (主要評価項目 検証的解析結果)

[AMAGINE-2]
投与12週におけるsPGA 0/1の割合は、ルミセフ®210mg群で612例中481例 (78.6%)、ルミセフ®140mg群で610例中354例 (58.0%) であり、いずれもプラセボ群の309例中12例 (3.9%) と比較して有意に高い割合を示しました (p<0.001、両側有意水準0.01、CMH検定：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無、地域、投与前値カテゴリーで調整、検証的解析結果)。

[AMAGINE-3]
投与12週におけるsPGA 0/1の割合は、ルミセフ®210mg群で624例中497例 (79.6%)、ルミセフ®140mg群で629例中377例 (59.9%) であり、いずれもプラセボ群の315例中13例 (4.1%) と比較して有意に高い割合を示しました (p<0.001、両側有意水準0.01、CMH検定：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無、地域、投与前値カテゴリーで調整、検証的解析結果)。

投与12週におけるsPGA 0/1の割合 vs. プラセボ群



※：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無、地域、投与前値カテゴリーで調整

- 4. 効能又は効果**
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症
- 5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)**
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]
・光線療法を含む既存の全身療法 (生物学的製剤を除く) 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、関節症状又は膿疱を有する患者。
- 6. 用法及び用量**
通常、成人にはプロダルマブ (遺伝子組換え) として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。
- 7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)**
〈効能共通〉
7.1 本剤と他の生物学的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。
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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 (抜粋)**
8.5 他の生物学的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。

ウステキヌマブの国内承認用法及び用量 (尋常性乾癬及び関節症性乾癬)
通常、成人にはウステキヌマブ (遺伝子組換え) として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

■投与12週におけるPASI 75反応割合のプラセボ群との比較 (主要評価項目 検証的解析結果)

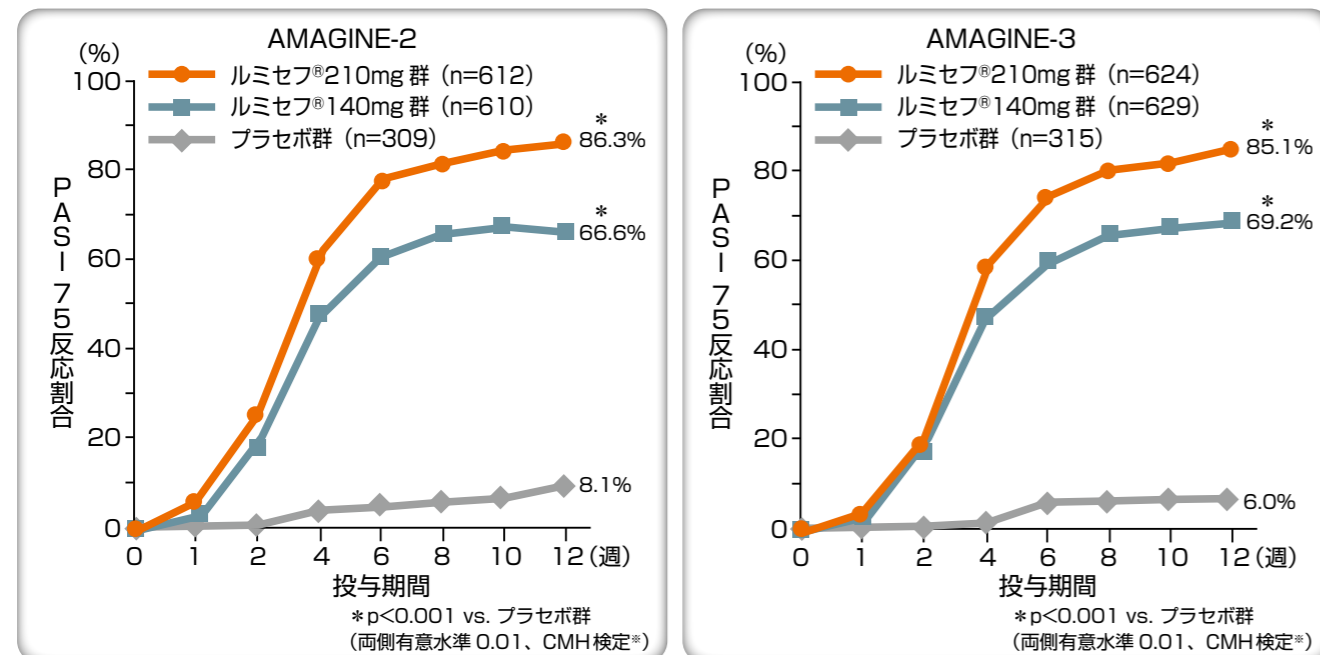
[AMAGINE-2]

投与12週におけるPASI 75 反応割合は、プラセボ群で309例中25例 (8.1%)、ルミセフ®140mg群で610例中406例 (66.6%)、ルミセフ®210mg群で612例中528例 (86.3%) であり、各ルミセフ®投与群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示しました (p<0.001、両側有意水準0.01、CMH検定：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無、地域、投与前値カテゴリーで調整、検証的解析結果)。

[AMAGINE-3]

投与12週におけるPASI 75 反応割合は、プラセボ群で315例中19例 (6.0%)、ルミセフ®140mg群で629例中435例 (69.2%)、ルミセフ®210mg群で624例中531例 (85.1%) であり、各ルミセフ®投与群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示しました (p<0.001、両側有意水準0.01、CMH検定：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無、地域、投与前値カテゴリーで調整、検証的解析結果)。

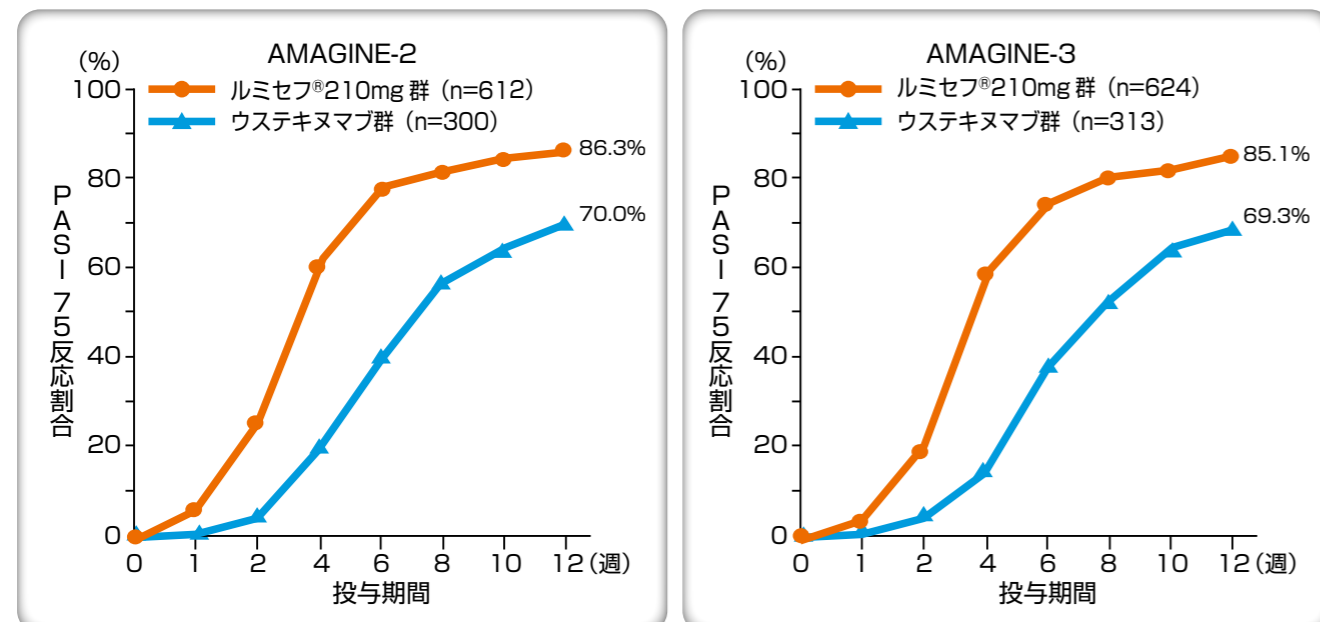
PASI 75 反応割合と推移



※：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無、地域、投与前値カテゴリーで調整

■投与12週におけるPASI 75反応割合のウステキヌマブ群との比較 (主な副次評価項目)

PASI 75 反応割合と推移



■投与12週におけるPASI 100反応割合のウステキヌマブ群との比較 (主要評価項目 検証的解析結果)

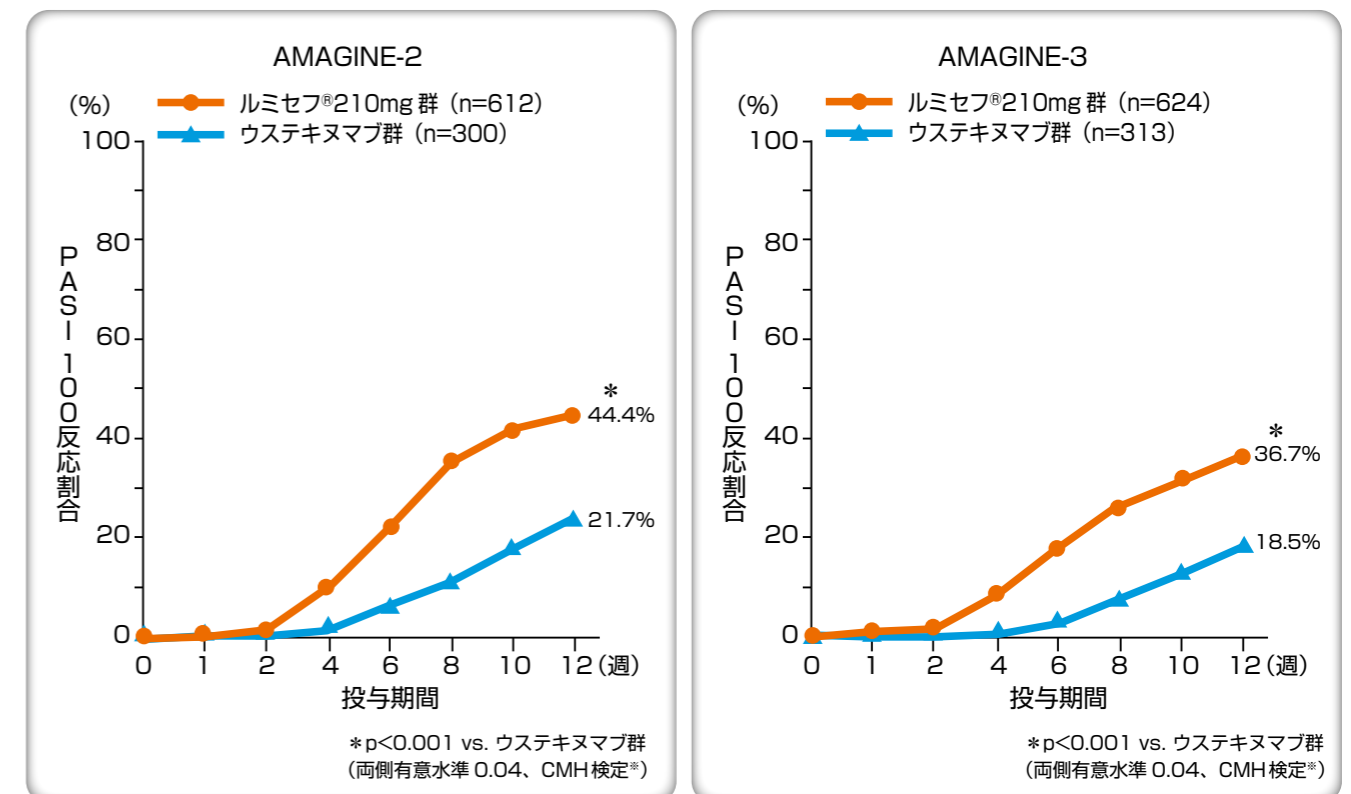
[AMAGINE-2]

投与12週におけるPASI 100反応割合は、ウステキヌマブ群で300例中65例 (21.7%)、ルミセフ®210mg群で612例中272例 (44.4%) であり、ウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示しました (p<0.001、両側有意水準 0.04、CMH検定：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無、地域、投与前値カテゴリーで調整、検証的解析結果)。

[AMAGINE-3]

投与12週におけるPASI 100反応割合は、ウステキヌマブ群で313例中58例 (18.5%)、ルミセフ®210mg群で624例中229例 (36.7%) であり、ウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示しました (p<0.001、両側有意水準 0.04、CMH検定：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無、地域、投与前値カテゴリーで調整、検証的解析結果)。

PASI 100 反応割合と推移



※：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無、地域、投与前値カテゴリーで調整

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]

・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、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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。

ウステキヌマブの国内承認用法及び用量 (尋常性乾癬及び関節症性乾癬)

通常、成人にはウステキヌマブ (遺伝子組換え) として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

DLQI (その他の副次評価項目)

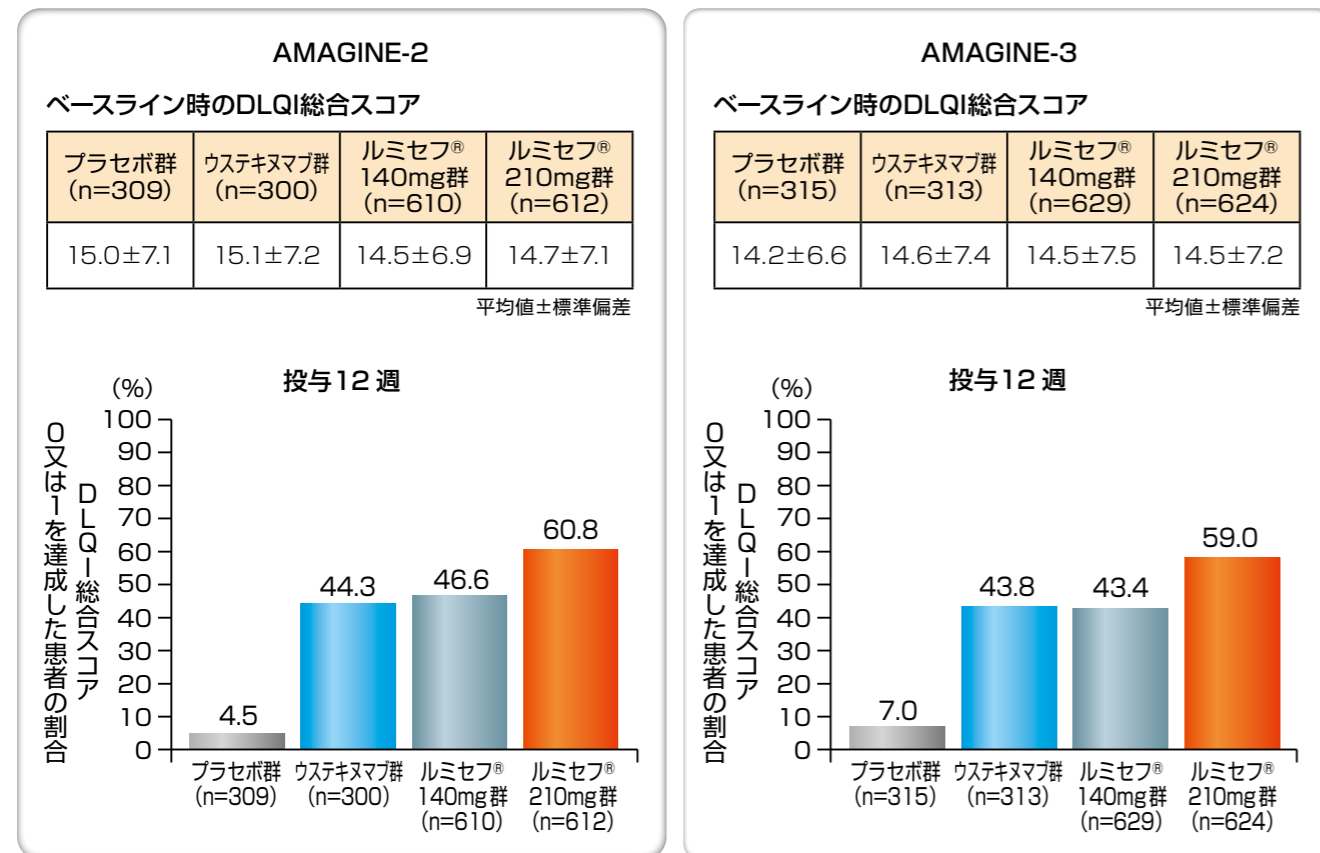
[AMAGINE-2]

ベースライン時のDLQI総合スコアは、全体で14.7±7.0 (平均値±標準偏差) でした。投与12週におけるDLQI総合スコア0又は1を達成した患者の割合は、プラセボ群で4.5%、ウステキヌマブ群で44.3%、ルミセフ®140mgで46.6%、ルミセフ®210mg群で60.8%でした。投与52週においては、ウステキヌマブ群で40.1%、ルミセフ®140mg Q8W群で3.6%、ルミセフ®140mg Q4W群で7.5%、ルミセフ®140mg Q2W群で36.8%、ルミセフ®210mg Q2W群で53.6%でした。

[AMAGINE-3]

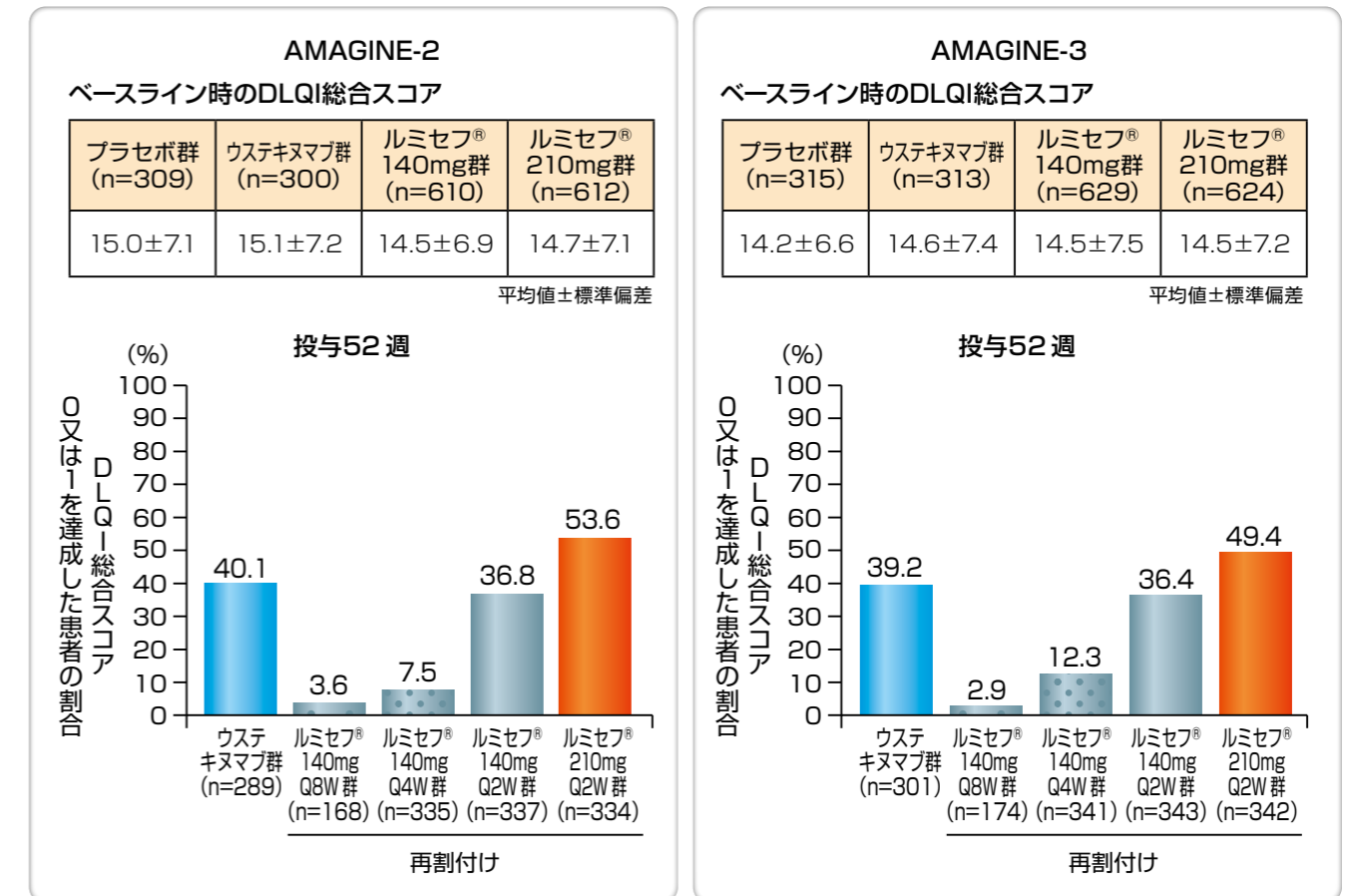
ベースライン時のDLQI総合スコアは、全体で14.5±7.2 (平均値±標準偏差) でした。投与12週におけるDLQI総合スコア0又は1を達成した患者の割合は、プラセボ群で7.0%、ウステキヌマブ群で43.8%、ルミセフ®140mgで43.4%、ルミセフ®210mg群で59.0%でした。投与52週においては、ウステキヌマブ群で39.2%、ルミセフ®140mg Q8W群で2.9%、ルミセフ®140mg Q4W群で12.3%、ルミセフ®140mg Q2W群で36.4%、ルミセフ®210mg Q2W群で49.4%でした。

投与12週におけるDLQI総合スコア0又は1を達成した患者の割合



Q2W : 2 週間間隔で皮下投与 Q4W : 4 週間間隔で皮下投与 Q8W : 8 週間間隔で皮下投与

投与52週におけるDLQI総合スコア0又は1を達成した患者の割合



Q2W : 2 週間間隔で皮下投与 Q4W : 4 週間間隔で皮下投与 Q8W : 8 週間間隔で皮下投与

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]

・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、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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。

ウステキヌマブの国内承認用法及び用量 (尋常性乾癬及び関節症性乾癬)

通常、成人にはウステキヌマブ (遺伝子組換え) として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

■安全性

【AMAGINE-2】

<導入期(0~12週)>

有害事象は、プラセボ群で309例中165例(53.4%)、ウステキヌマブ群で300例中177例(59.0%)、ルミセフ®140mg群で607例中365例(60.1%)、ルミセフ®210mg群で612例中354例(57.8%)に発現しました。主な有害事象は、プラセボ群で上気道感染が23例(7.4%)、ウステキヌマブ群で上気道感染が20例(6.7%)、鼻咽頭炎が18例(6.0%)、ルミセフ®140mg群で鼻咽頭炎が45例(7.4%)、頭痛が35例(5.8%)、関節痛が33例(5.4%)、ルミセフ®210mg群で鼻咽頭炎が45例(7.4%)、上気道感染が33例(5.4%)、頭痛が31例(5.1%)でした。副作用は、プラセボ群309例中41例(13.3%)、ウステキヌマブ群300例中48例(16.0%)、ルミセフ®140mg群607例中124例(20.4%)、ルミセフ®210mg群612例中142例(23.2%)に発現しました。主な副作用は、プラセボ群で上気道感染が4例(1.3%)、鼻咽頭炎、関節痛、口腔咽頭痛が各3例(各1.0%)、ウステキヌマブ群で上気道感染が7例(2.3%)、鼻咽頭炎、疲労が各6例(各2.0%)、無力症が4例(1.3%)、ルミセフ®140mg群で頭痛が15例(2.5%)、鼻咽頭炎が12例(2.0%)、上気道感染、そう痒症、関節痛が各10例(各1.6%)、ルミセフ®210mg群で頭痛が14例(2.3%)、疲労が13例(2.1%)、上気道感染が11例(1.8%)、鼻咽頭炎が10例(1.6%)でした。

本試験において死亡に至った有害事象は、ルミセフ®210mg群で脳梗塞1例が発現し、プラセボ群、ウステキヌマブ群、ルミセフ®140mg群では認められませんでした。重篤な有害事象は、プラセボ群で8例(2.6%)、ウステキヌマブ群で4例(1.3%)、ルミセフ®140mg群で13例(2.1%)、ルミセフ®210mg群で6例(1.0%)に発現し、プラセボ群で大腸菌性尿路感染、股関節部骨折、靭帯断裂、急性脾炎、失神、呼吸困難、非心臓性胸痛、血中ブドウ糖増加、コントロール不良の糖尿病が各1例(各0.3%)、ウステキヌマブ群で急性冠動脈症候群、気胸、前立腺癌、回転性めまいが各1例(各0.3%)、ルミセフ®140mg群で虫垂炎、蜂巣炎、関節包断裂、靭帯損傷、半月板損傷、急性脾炎、脾腫瘍、小腸閉塞、坐骨神経痛、狭心症、不安定狭心症、軟骨軟化症、軟骨疾患、線維筋痛、変形性関節症、脾癌、動脈硬化症、高血圧、胆石症、蕁麻疹、薬物の解毒が各1例(各0.2%)、ルミセフ®210mg群で虫垂炎、蜂巣炎、一酸化炭素中毒、上部消化管出血、脳梗塞、くも膜下出血、アルコール乱用、自殺企図が各1例(各0.2%)でした。治験薬の投与を中止した有害事象は、プラセボ群で1例(0.3%)、ウステキヌマブ群で4例(1.3%)、ルミセフ®140mg群で7例(1.2%)、ルミセフ®210mg群で6例(1.0%)に発現し、プラセボ群で肝機能検査異常が1例(0.3%)、ウステキヌマブ群で急性冠動脈症候群、無力症、疲労、前立腺癌が各1例(各0.3%)、ルミセフ®140mg群で好中球数減少、狭心症、好酸球性胃腸炎、脾癌、湿疹、蕁麻疹、好中球減少症が各1例(各0.2%)、ルミセフ®210mg群で肝酵素上昇、虫垂炎、食道カンジダ症、ブドウ球菌皮膚感染、上部消化管出血、脳梗塞、くも膜下出血が各1例(各0.2%)でした。

<維持期(投与52週)>

有害事象は、ルミセフ®投与群で5,593件(409.2件/100人年)、ウステキヌマブ群で1,017件(413.3件/100人年)に発現しました。主な有害事象は、ルミセフ®投与群全体で鼻咽頭炎が354件(25.9件/100人年)、上気道感染が278件(20.3件/100人年)、関節痛が184件(13.5件/100人年)、頭痛が180件(13.2件/100人年)、ウステキヌマブ群で上気道感染が62件(25.2件/100人年)、鼻咽頭炎が54件(21.9件/100人年)、関節痛が30件(12.2件/100人年)、頭痛が29件(11.8件/100人年)でした。副作用は、ルミセフ®投与群で1,208件(88.4件/100人年)、ウステキヌマブ群で198件(80.5件/100人年)に発現しました。主な副作用は、ルミセフ®投与群で上気道感染が104件(7.6件/100人年)、鼻咽頭炎が74件(5.4件/100人年)、ウステキヌマブ群で上気道感染が25件(10.2件/100人年)でした。

本試験において死亡に至った有害事象は、ルミセフ®投与群及びウステキヌマブ群で死亡が各2件(ウステキヌマブ群で死亡及び脾癌が各1件、ルミセフ®投与群で死亡及び稽留流産^{注)}が各1件)に発現しました。重篤な有害事象は、ルミセフ®投与群で114件(8.3件/100人年)、ウステキヌマブ群で32件(13.0件/100人年)に発現し、主な重篤な有害事象は、ルミセフ®投与群で不安定狭心症が5件(0.4件/100人年)、蜂巣炎が4件(0.3件/100人年)、自殺企図及び胆石症が各3件(各0.2件/100人年)、ウステキヌマブ群で不安定狭心症、心筋梗塞、急性冠動脈症候群、関節損傷、腰椎骨折、肉離れ、過量投与、刺創、軟骨膜炎、ダニ媒介ウイルス脳炎、上部消化管出血、軟骨疾患、横紋筋融解症、動脈硬化症、低血圧、自殺企図、うつ病、胸水、気胸、肺塞栓症、死亡、非心臓性胸痛、ヘルニア、急性肝不全、肝腎症候群、日光角化症、脾癌、前立腺癌、急性腎不全、糖尿病、高リン酸塩血症、回転性めまいが各1件(各0.4件/100人年)でした。治験薬の投与を中止した有害事象は、ルミセフ®投与群で57件(4.2件/100人年)、ウステキヌマブ群で10件(4.1件/100人年)に発現し、主な治験薬の投与を中止した有害事象は、ルミセフ®投与群で乾癬、乾癬性関節症が各3件(各0.2件/100人年)、湿疹が2件(0.1件/100人年)、ウステキヌマブ群で湿疹、前立腺癌、脾癌、急性冠動脈症候群、無力症、死亡、疲労、非心臓性胸痛、過敏症、白内障手術が各1件(各0.4件/100人年)でした。

注) 稽留流産は死亡に至った有害事象として報告されているが、患者のパートナーに発現した事象であり患者本人は死亡には至らなかった。

【AMAGINE-3】

<導入期(0~12週)>

有害事象は、プラセボ群で313例中152例(48.6%)、ウステキヌマブ群で313例中168例(53.7%)、ルミセフ®140mg群で626例中329例(52.6%)、ルミセフ®210mg群で622例中353例(56.8%)に発現しました。主な有害事象は、プラセボ群で鼻咽頭炎が22例(7.0%)、上気道感染が17例(5.4%)、ウステキヌマブ群で鼻咽頭炎、上気道感染が各16例(各5.1%)、ルミセフ®140mg群で鼻咽頭炎が36例(5.8%)、頭痛が32例(5.1%)、ルミセフ®210mg群で関節痛が36例(5.8%)、上気道感染が33例(5.3%)、鼻咽頭炎が31例(5.0%)でした。副作用は、プラセボ群313例中39例(12.5%)、ウステキヌマブ群313例中48例(15.3%)、ルミセフ®140mg群626例中97例(15.5%)、ルミセフ®210mg群622例中124例(19.9%)に発現しました。主な副作用は、プラセボ群でそう痒症が6例(1.9%)、頭痛が4例(1.3%)、鼻咽頭炎、気管支炎が各3例(各1.0%)、ウステキヌマブ群で上気道感染が5例(1.6%)、注射部位紅斑、注射部位疼痛、そう痒症、咳嗽が各3例(各1.0%)、ルミセフ®140mg群で疲労が11例(1.8%)、そう痒症が9例(1.4%)、頭痛が8例(1.3%)、関節痛が7例(1.1%)、ルミセフ®210mg群で上気道感染が14例(2.3%)、関節痛が12例(1.9%)、疲労、頭痛が各9例(各1.4%)、鼻咽頭炎が7例(1.1%)、そう痒症、好中球減少症が各6例(各1.0%)でした。

本試験において死亡に至った有害事象は認められませんでした。重篤な有害事象は、プラセボ群で3例(1.0%)、ウステキヌマブ群で2例(0.6%)、ルミセフ®140mg群で10例(1.6%)、ルミセフ®210mg群で9例(1.4%)に発現し、プラセボ群で限局性感染、乾癬、腎不全が各1例(各0.3%)、ウステキヌマブ群で蜂巣炎及び憩室炎が各1例(各0.3%)、ルミセフ®140mg群で胃腸炎、虫垂炎、扁桃周囲膿瘍、接触性皮膚炎、丘疹性皮疹、脳血管発作、失神、腎結石症、心房細動、心筋梗塞、膈ヘルニア、うつ病が各1例(各0.2%)、ルミセフ®210mg群で胃腸炎、クリプトコッカス性髄膜炎、肺炎、敗血症、尿路感染、乾癬性紅皮症、意識変容状態、脳症、急性腎不全、胃炎、過量投与、骨格損傷、ストレス赤血球増加症、胆嚢炎、関節炎、膀胱癌、急性呼吸不全、低血圧が各1例(各0.2%)でした。治験薬の投与を中止した有害事象は、プラセボ群で3例(1.0%)、ウステキヌマブ群で2例(0.6%)、ルミセフ®140mg群で5例(0.8%)、ルミセフ®210mg群で7例(1.1%)に発現し、プラセボ群で腎不全、白血球減少症、限局性感染が各1例(各0.3%)、ウステキヌマブ群で肝機能検査異常、好中球数異常が各1例(各0.3%)、ルミセフ®140mg群で関節痛が2例(0.3%)、白血球減少症、好中球減少症、乾癬が各1例(各0.2%)、ルミセフ®210mg群で糸球体腎炎、急性腎不全、関節痛、クリプトコッカス性髄膜炎、潰瘍性大腸炎、胃炎、乾癬性紅皮症、インフルエンザ様疾患、節足動物咬傷、膀胱癌が各1例(各0.2%)でした。

<維持期(投与52週)>

有害事象は、ルミセフ®投与群で5,474件(388.0件/100人年)、ウステキヌマブ群で935件(376.1件/100人年)に発現しました。主な有害事象は、ウステキヌマブ群で鼻咽頭炎、上気道感染が各63件(各25.3件/100人年)、関節痛が27件(10.9件/100人年)、頭痛が25件(10.1件/100人年)、ルミセフ®投与群全体で鼻咽頭炎が276件(19.6件/100人年)、上気道感染が226件(16.0件/100人年)、関節痛が211件(15.0件/100人年)、頭痛が159件(11.3件/100人年)でした。副作用はルミセフ®投与群で1,232件(87.3件/100人年)、ウステキヌマブ群で171件(68.8件/100人年)に発現しました。主な副作用は、ルミセフ®投与群で上気道感染が81件(5.7件/100人年)、ウステキヌマブ群で上気道感染20件(8.0件/100人年)でした。

本試験において死亡に至った有害事象は、ルミセフ®投与群で心停止及び偶発的死亡が各1件に発現し、ウステキヌマブ群では認められませんでした。重篤な有害事象は、ルミセフ®投与群で111件(7.9件/100人年)、ウステキヌマブ群で10件(4.0件/100人年)に発現し、主な重篤な有害事象は、ルミセフ®投与群で心筋梗塞が6件(0.4件/100人年)、腎結石症が4件(0.3件/100人年)、胆石症が3件(0.2件/100人年)、ウステキヌマブ群で基底細胞癌が2件(0.8件/100人年)でした。治験薬の投与を中止した有害事象は、ルミセフ®投与群で45件(3.2件/100人年)、ウステキヌマブ群で7件(2.8件/100人年)に発現し、主な治験薬の投与を中止した有害事象はルミセフ®投与群で心筋梗塞が5件(0.4件/100人年)、関節痛が4件(0.3件/100人年)、ウステキヌマブ群で肝酵素上昇、血中ブドウ糖増加、肝機能検査異常、好中球数異常、アルコール乱用、うつ病、自殺念慮が各1件(各0.4件/100人年)でした。

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]

・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、関節症又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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。

ウステキヌマブの国内承認用法及び用量(尋常性乾癬及び関節症性乾癬)

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

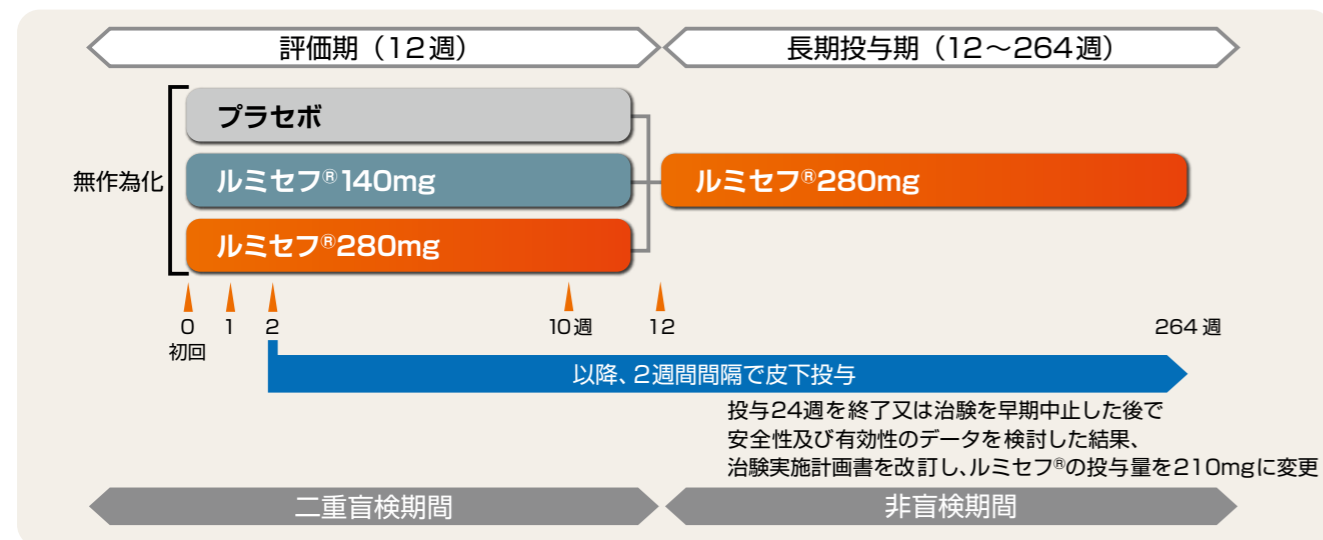
海外第II相試験 (20101227試験)(海外データ)²⁶⁾

26) 社内資料：関節症性乾癬患者を対象とした第II相臨床試験 (20101227試験) (承認時評価資料)

■試験概要

目的	関節症性乾癬患者を対象にルミセフ®を反復投与した際の安全性、忍容性、有効性を検討する。
対象	関節症性乾癬患者168例：プラセボ群55例、ルミセフ®群113例 (140mg群57例、280mg群56例)
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較 (長期投与試験は非盲検)
投与方法・投与期間	評価期 プラセボ、ルミセフ®140mg、280mgを初回、1週後及び2週後、以降2週間間隔で12週間皮下投与した。 長期投与期 投与12週の来院より、すべての患者が投与264週までの非盲検の長期投与試験に移行し、ルミセフ®280mgを2週間に1回 (Q2W) 皮下投与した。
評価項目	主要評価項目 ：投与12週におけるACR 20達成割合 副次評価項目 ：投与12週におけるACR 50/70達成割合 探索的評価項目 ：各評価時点におけるACR 20/50/70達成割合等 安全性評価項目 ：有害事象等
統計解析	主要解析は投与12週に実施し、全患者が投与24週の評価を終了した後に中間解析を実施した。主要評価項目である投与12週のACR 20達成割合は、層別化Cochran Mantel Haenszel (CMH) 検定を用いて高用量投与群及びプラセボ群の間で検定を行った (体重のベースライン値 [100kg以下、100kg超] 及び生物学的製剤の先行使用歴 [あり/なし] により層別)。逐次検定法により、一連の検定による family-wise 2-sided type one error rate を 0.05に維持した。高用量投与群とプラセボ群の比較が有意であれば、低用量投与群とプラセボ群の比較を実施した。
判定基準	ACR 20/50/70達成割合 ： ACR基準評価がベースラインから20%/50%/70%以上改善した患者の割合を算出した。

■試験デザイン



4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]
・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、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉
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。
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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。

■患者背景

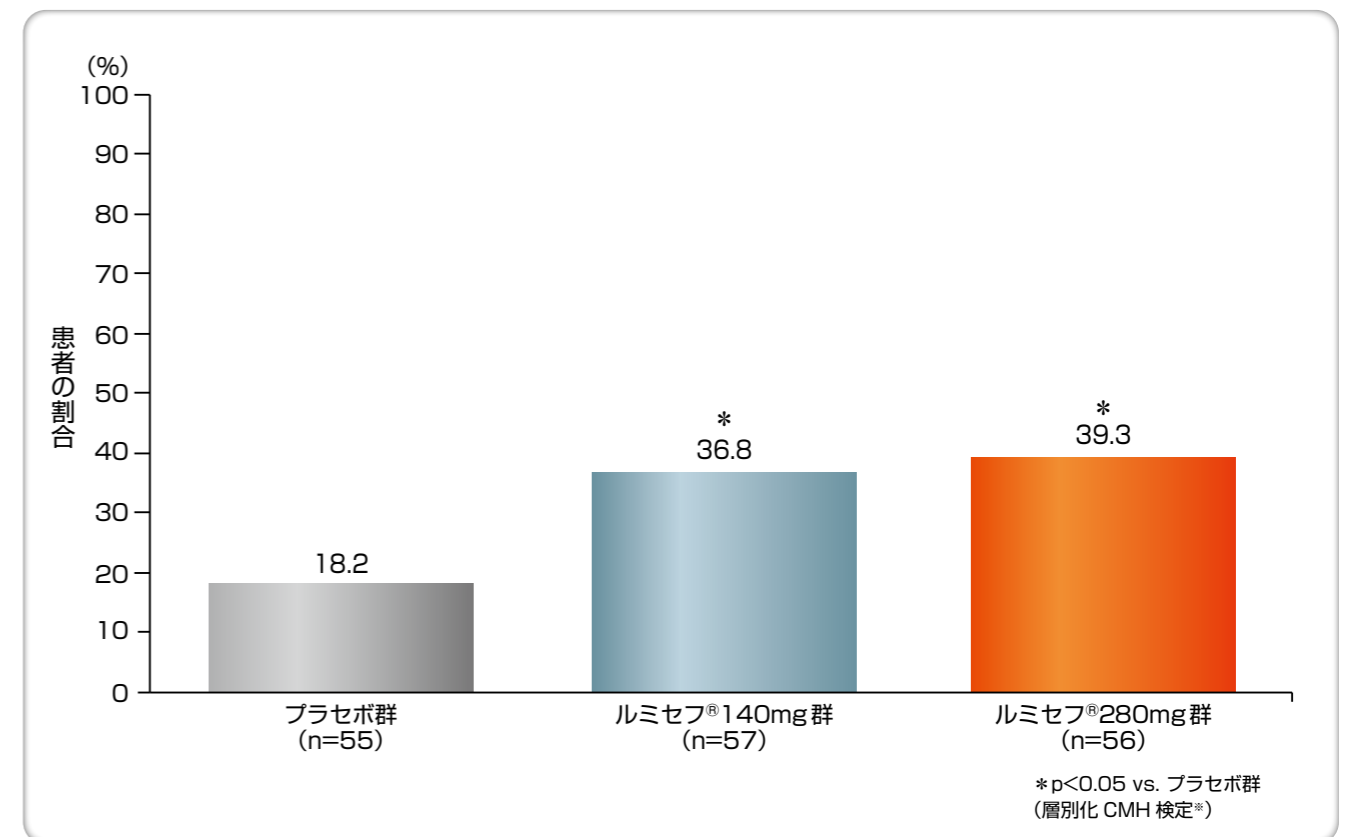
		プラセボ群 (n=55)	ルミセフ®140mg群 (n=57)	ルミセフ®280mg群 (n=56)
性別	男性	25 (45.5)	20 (35.1)	16 (28.6)
	女性	30 (54.5)	37 (64.9)	40 (71.4)
年齢：歳		53.1 (13.0)	52.8 (9.5)	50.8 (12.0)
体重：kg		89.6 (19.6)	91.2 (21.9)	90.8 (22.1)
身長	例数	55	56	56
	cm	170.0 (10.7)	167.2 (10.1)	164.9 (9.2)
BMI：kg/m ²		31.0 (6.3)	32.6 (7.0)	33.4 (7.8)

例数 (%) 又は平均値 (標準偏差)

■投与12週におけるACR 20達成割合 (主要評価項目 検証的解析結果 欠測値は未達成として集計)

投与12週におけるACR 20達成割合は、ルミセフ®280mg群で39.3% (22/56例)、ルミセフ®140mg群で36.8% (21/57例) と、プラセボ群の18.2% (10/55例) と比較していずれも高値であり、ルミセフ®群とプラセボ群との差はそれぞれ21.1% (95%信頼区間：4.7, 37.5%、p=0.0156、層別化CMH検定：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無により層別、検証的解析結果)及び18.7% (95%信頼区間：2.5, 34.8%、p=0.0314、層別化CMH検定：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無により層別、検証的解析結果)でした。

投与12週におけるACR 20達成割合



※：ベースライン時の体重、生物学的製剤使用歴の有無により層別

■安全性

<評価期(0～12週)>

有害事象は、ルミセフ®群全体で112例中75例(67.0%)、プラセボ群で55例中36例(65.5%)に発現しました。主な有害事象はルミセフ®群全体で上気道感染が13例(11.6%)、疲労が8例(7.1%)、下痢、頭痛が各7例(各6.3%)、プラセボ群で上気道感染、頭痛が各4例(各7.3%)、鼻咽頭炎、乾癬性関節症、注射部位紅斑が各3例(各5.5%)でした。副作用は、ルミセフ®群全体で33例(29.5%)、プラセボ群で10例(18.2%)に発現しました。主な副作用は、ルミセフ®群全体で上気道感染が7例(6.3%)、疲労が5例(4.5%)、プラセボ群で頭痛及び注射部位紅斑が各3例(各5.5%)でした。本試験において死亡に至った有害事象は認められませんでした。重篤な有害事象は、ルミセフ®140mg群で腹痛が1例(1.8%)、ルミセフ®280mg群で胆嚢炎及び蜂巣炎が各1例(各1.8%)、プラセボ群で蜂巣炎が1例(1.8%)に発現しました。治験薬の投与を中止した有害事象は、ルミセフ®140mg群で口腔内潰瘍形成及び乾癬性関節症が各1例(各1.8%)、ルミセフ®280mg群で皮膚細菌感染が1例(1.8%)、他の1例(1.8%)に下痢、悪心、嘔吐、頭痛、ほてりが発現しました。プラセボ群では、蜂巣炎が1例(1.8%)、他の1例(1.8%)に十二指腸胃逆流、口唇腫脹、悪心、疲労、頭痛、咽喉刺激感、全身性そう痒症が発現しました。

●有害事象の発現状況

	プラセボ群 (n=55)	ルミセフ®群	
		140mg群 (n=56)	280mg群 (n=56)
すべての有害事象	36 (65.5)	35 (62.5)	40 (71.4)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)
治験薬の投与を中止した有害事象	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (3.6)
すべての副作用	10 (18.2)	17 (30.4)	16 (28.6)

<長期投与期(12～108*週)>

有害事象は、ルミセフ®群、プラセボ群全体で156例中149例(95.5%)に発現しました。主な有害事象は、鼻咽頭炎が27例(17.3%)、上気道感染が26例(16.7%)、乾癬性関節症が25例(16.0%)、尿路感染及び関節痛が各21例(各13.5%)、下痢が20例(12.8%)でした。副作用は、81例(51.9%)に発現し、主な副作用は、蜂巣炎、インフルエンザ、腎盂腎炎、レンサ球菌性化膿性関節炎、スフィンゴモナス・パウシモビリス感染、乳癌、浸潤性乳管癌が各1例(各0.6%)でした。本試験において死亡に至った有害事象は認められませんでした。重篤な有害事象は、23例(14.7%)に発現し、主な事象は、蜂巣炎、冠動脈疾患、胆石症が各2例(各1.3%)でした。治験薬の投与を中止した有害事象は、20例(12.8%)に発現し、主な事象は、乾癬性関節症が5例(3.2%)、乾癬が2例(1.3%)、脂肪織炎、霧視、片頭痛、骨髄炎、腰筋膿瘍、呼吸困難、うつ病、浸潤性乳管癌、スフィンゴモナス・パウシモビリス感染、乳癌、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、慢性肝炎、動悸、悪性黒色腫、転移性肺がんが各1例(各0.6%)でした。

●有害事象の発現状況

	プラセボ群 (n=52)	ルミセフ®群	
		140mg群 (n=53)	280mg群 (n=51)
すべての有害事象	50 (96.2)	49 (92.5)	50 (98.0)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	5 (9.6)	8 (15.1)	10 (19.6)
治験薬の投与を中止した有害事象	5 (9.6)	10 (18.9)	5 (9.8)
すべての副作用	25 (48.1)	27 (50.9)	29 (56.9)

※：申請資料では治験開始(2011年10月17日)から2014年7月18日までのカットオフデータにおける中間解析を実施し、12週までの二重盲検比較期の結果及び長期投与期としての108週までの結果を示しました。

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]

- ・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、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈効能共通〉

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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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。

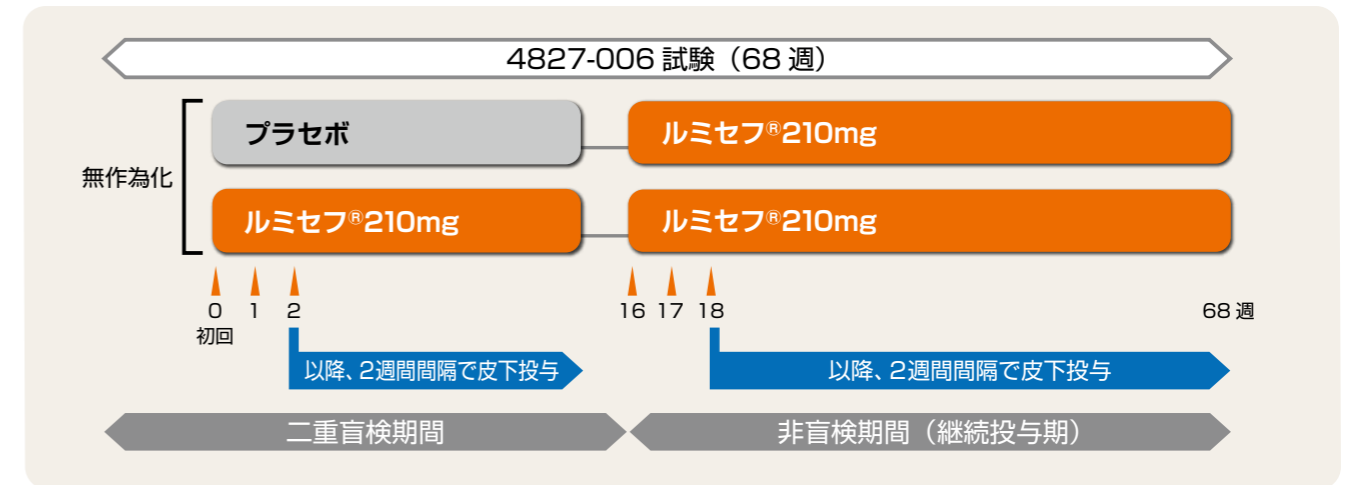
国際共同第Ⅲ相試験 (4827-006試験)²⁷⁾

27) 社内資料：体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (4827-006試験) (承認時評価資料)

■試験概要

目的	体軸性脊椎関節炎患者を対象としたルミセフ®210mgの有効性及び安全性をプラセボと比較検討した。
対象	発症時の年齢が45歳未満で、慢性背部痛が3ヵ月以上持続し、Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)の体軸性脊椎関節炎分類基準(クローン病を除く)を満たす体軸性脊椎関節炎患者159例*：プラセボ群79例、ルミセフ®210mg群80例 ※：強直性脊椎炎患者125例、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者33例、中央測定機関で強直性脊椎炎又はX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎のいずれにも分類されなかった1例(プラセボ群)を含む
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、群間比較及び非盲検継続投与試験(本試験は治験薬投与開始から16週間の二重盲検期、52週間の非盲検継続投与期(合計68週間)より構成)
投与方法・投与期間	ルミセフ®210mg又はプラセボを初回、1週後及び2週後、以降2週間間隔で16週間皮下投与した。16週以降は、ルミセフ®210mgを2週間間隔で皮下投与した。なお、盲検性を確保するため、投与17週に二重盲検期にプラセボ群に割り付けられた患者にルミセフ®210mg、二重盲検期にルミセフ®210mg群に割り付けられた患者にプラセボを盲検下で追加投与した(継続投与期)。
評価項目	主要評価項目 ：体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASAS40達成割合 副次評価項目 ：体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASAS20達成割合、強直性脊椎炎患者における投与16週のASAS40達成割合、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASAS40達成割合、体軸性脊椎関節炎患者における投与16週の強直性脊椎炎疾患活動性スコア(ASDAS-CRP)のベースラインからの変化量 安全性評価項目 ：有害事象等
統計解析	体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASAS40達成割合を、割付けに用いた層別因子(PK追加採血の同意有無を除いた、スクリーニング時のCRPレベル(ULN以上、ULN未満)、地域(日本、韓国、台湾)及び疾患(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎))を調整したCochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定を用いて投与群間で比較した。ASAS40達成割合の点推定値及び95%信頼区間を投与群ごとに算出し、投与16週における群間差を算出した。主要評価項目の検定において、両側有意水準を5%とした。 体軸性脊椎関節炎患者における各評価時点のASAS20達成割合を投与群ごとに要約し、投与16週のASAS20達成割合の点推定値及び95%信頼区間を投与群ごとに算出した。また、各評価時点のASAS20達成割合の群間差も算出した。体軸性脊椎関節炎患者のASAS20と同様に、強直性脊椎炎及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者におけるASAS40の解析(サブグループ解析)をそれぞれ実施した。体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASDAS-CRPのベースラインからの変化量を、ASDAS-CRPのベースライン値及び割付けに用いた層別因子(PK追加採血の同意有無を除く)を調整した共分散分析モデルを用いて、ASDAS-CRPのベースラインからの変化量の点推定値及び95%信頼区間を投与群ごとに算出した。なお、主要評価項目及び副次評価項目の解析において、ASAS20/40達成のような二値の応答変数については、投与16週が欠測の場合は達成しなかった患者として取り扱い、ASDAS-CRPのような連続データについては、投与16週が欠測の場合は治験薬投与開始時の値で補充した。 <照会事項に対する回答として提出した承認された解析> 体軸性脊椎関節炎患者における投与52週及び投与68週のASAS40達成割合、体軸性脊椎関節炎患者における投与52週及び投与68週のASAS20達成割合、強直性脊椎炎患者における投与68週のASAS40達成割合、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における投与68週のASAS40達成割合、体軸性脊椎関節炎患者における投与68週のASDAS-CRPのベースラインからの変化量を算出した。
判定基準	ASAS20 ： 下記4評価項目のうち少なくとも3項目において、ベースラインと比較して20%以上の改善、かつ1単位(0~10スケールの場合)以上の絶対的改善を認め、残りの1評価項目で20%以上の悪化かつ1単位以上の絶対的悪化が認められない。 ASAS40 ： 下記4評価項目のうち少なくとも3項目において、ベースラインと比較して40%以上の改善、かつ2単位(0~10スケールの場合)以上の絶対的改善を認め、残りの1評価項目で悪化が認められない。 ①患者の全般評価(PGA of axSpA) ②脊椎痛(Total PGA of spinal pain及びNocturnal PGA of spinal painの平均値) ③身体機能(BASFI) ④脊椎のこわばり(BASDAIの評価項目のQ5及びQ6の平均値) ASDAS-CRP ： 体軸性脊椎関節炎患者の疾患活動性を評価するための複合指標として用いた。 5つの疾患活動性変数であるBASDAIのQ2、Q3及びQ6、PGA of axSpA並びにCRPを用いて疾患活動性スコアを次式により算出した。 $ASDAS-CRP=0.121 \times BASDAI\ Q2 + 0.058 \times BASDAI\ Q6 + 0.073 \times BASDAI\ Q3 + 0.110 \times PGA\ of\ axSpA + 0.579 \times \ln(CRP(mg/L) + 1)$

■試験デザイン



4. 効能又は効果
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症
5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)
<強直性脊椎炎>
5.2 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症薬等)による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3 参照]
<X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎>
5.3 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症薬等)による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3 参照]
6. 用法及び用量
通常、成人にはプロダルマブ(遺伝子組換え)として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。
7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)
<効能共通>
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。
<強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎>
7.3 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 (抜粋)
8.5 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。

■患者背景

		プラセボ群 (n=79)	ルミセフ®210mg群 (n=80)
性別	女性	18 (22.8)	14 (17.5)
	男性	61 (77.2)	66 (82.5)
年齢:歳		38.3 (10.8)	36.6 (11.4)
身長:cm		167.65 (7.30)	169.92 (7.81)
体重:kg		71.41 (12.47)	72.58 (13.94)
BMI:kg/m ²		25.38 (4.12)	25.08 (4.24)
スクリーニング時のCRP値		1.15 (1.19)	1.22 (1.45)
地域	日本	15 (19.0)	15 (18.8)
	韓国	22 (27.8)	22 (27.5)
	台湾	42 (53.2)	43 (53.8)
疾患	AS	62 (78.5)	63 (78.8)
	nr-axSpA	16 (20.3)	17 (21.3)
	いずれにも分類されない	1 (1.3)	0 (0.0)
脊椎関節炎の臨床徴候 (クローン病を除く)	炎症性腰背部痛	79 (100.0)	79 (98.8)
	関節炎	35 (44.3)	25 (31.3)
	腱付着部炎(かかと)	19 (24.1)	18 (22.5)
	ぶどう膜炎	11 (13.9)	16 (20.0)
	指趾炎	4 (5.1)	2 (2.5)
	乾癬	5 (6.3)	6 (7.5)
	NSAIDsに対する良好な反応	31 (39.2)	25 (31.3)
	脊椎関節炎の家族歴	31 (39.2)	21 (26.3)
	HLA-B27陽性	65 (82.3)	68 (85.0)
	CRP上昇	46 (58.2)	49 (61.3)
PsA合併	なし	75 (94.9)	78 (97.5)
	あり	4 (5.1)	2 (2.5)
抗TNF療法の 前治療歴	なし	62 (78.5)	64 (80.0)
	あり	17 (21.5)	16 (20.0)
最後の抗TNF療法 からの期間	年	1.5 (1.6)	1.9 (2.2)
抗TNF療法の治療歴	アダリムマブ	4 (5.1)	4 (5.0)
	セルトリズマブ ペゴル	3 (3.8)	4 (5.0)
	エタネルセプト	5 (6.3)	6 (7.5)
	ゴリムマブ	2 (2.5)	0 (0.0)
	インフリキシマブ	3 (3.8)	2 (2.5)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)
axSpAの罹病期間	例数	75	75
	年	6.47 (6.51)	7.14 (7.68)

例数 (%)又は平均値 (標準偏差)

AS: Ankylosing spondylitis (強直性脊椎炎)

nr-axSpA: Non-radiographic axial spondyloarthritis (X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)

HLA-B27: Human leukocyte antigen B27 (ヒト白血球抗原B27)

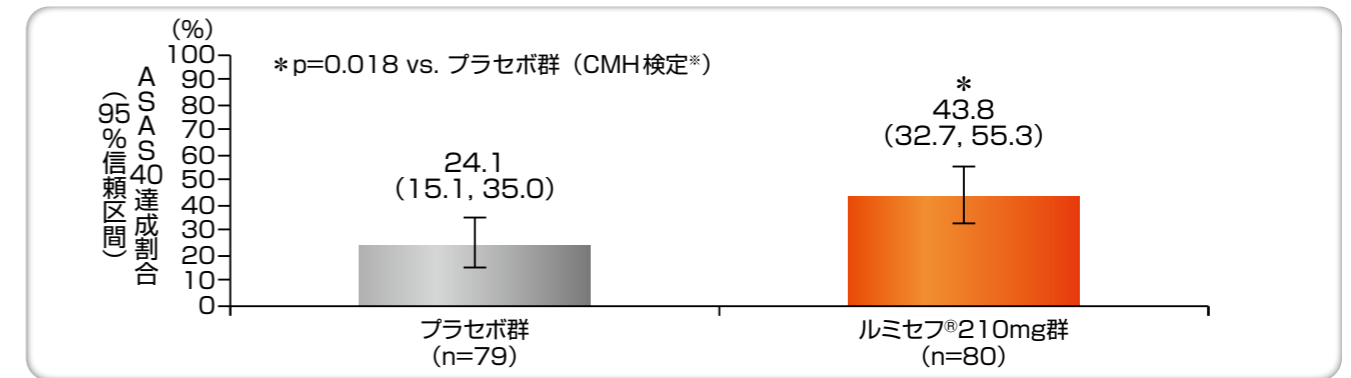
PsA: Psoriatic arthritis (乾癬性関節炎)

■体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASAS40達成割合 (主要評価項目 欠測値は未達成として集計^{※1})

体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASAS40を達成した患者の割合 (ASAS40達成割合) は、ルミセフ®210mg群で43.8% (95%信頼区間: 32.7, 55.3%)、プラセボ群で24.1% (95%信頼区間: 15.1, 35.0%)でした。ルミセフ®210mg群とプラセボ群との割合の差は19.7%であり、ルミセフ®210mg群はプラセボと比較して有意に高い割合を示しました (p=0.018 vs. プラセボ群, CMH検定: PK追加採血の同意有無を除いた、スクリーニング時のCRPレベル (ULN以上、ULN未満)、地域 (日本、韓国、台湾)及び疾患 (強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)で調整)。

※1: 測定していない時点においては達成しなかったものとして扱った

体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASAS40達成割合



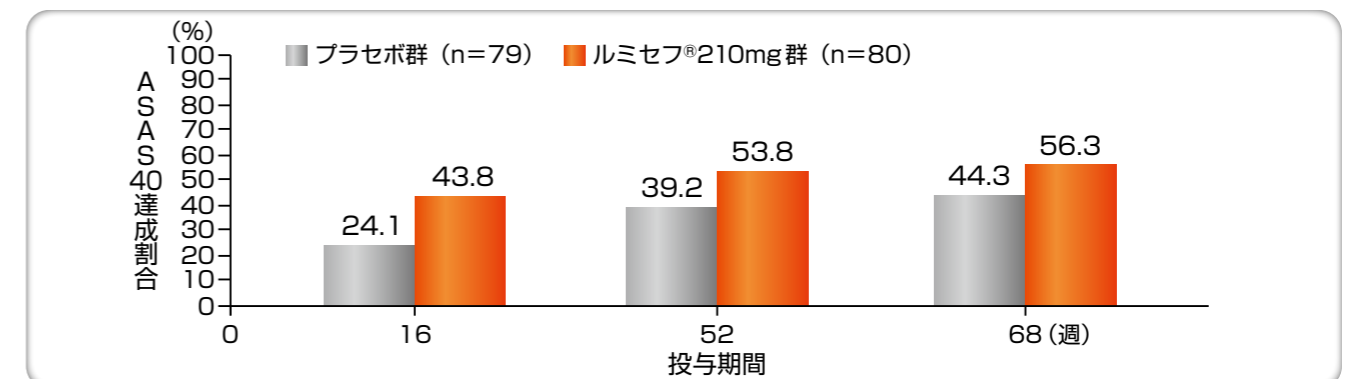
※: PK追加採血の同意有無を除いた、スクリーニング時のCRPレベル (ULN以上、ULN未満)、地域 (日本、韓国、台湾)及び疾患 (強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)で調整

■体軸性脊椎関節炎患者におけるASAS40達成割合 (欠測値は未達成として集計)

ASAS40達成割合は、下図のとおりでした。

体軸性脊椎関節炎患者における投与68週のASAS40達成割合は、ルミセフ®210mg群で56.3% (45/80例)、プラセボ群で44.3% (35/79例) でした。16週時点の達成割合は主要評価項目として、52週、68週時点の達成割合は照会事項に対する回答として提出された承された解析に基づき算出しました。

体軸性脊椎関節炎患者におけるASAS40達成割合の推移



4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈強直性脊椎炎〉

5.2 過去の治療において、既存治療薬 (非ステロイド性抗炎症薬等) による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3 参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.3 過去の治療において、既存治療薬 (非ステロイド性抗炎症薬等) による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3 参照]

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

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。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

7.3 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。

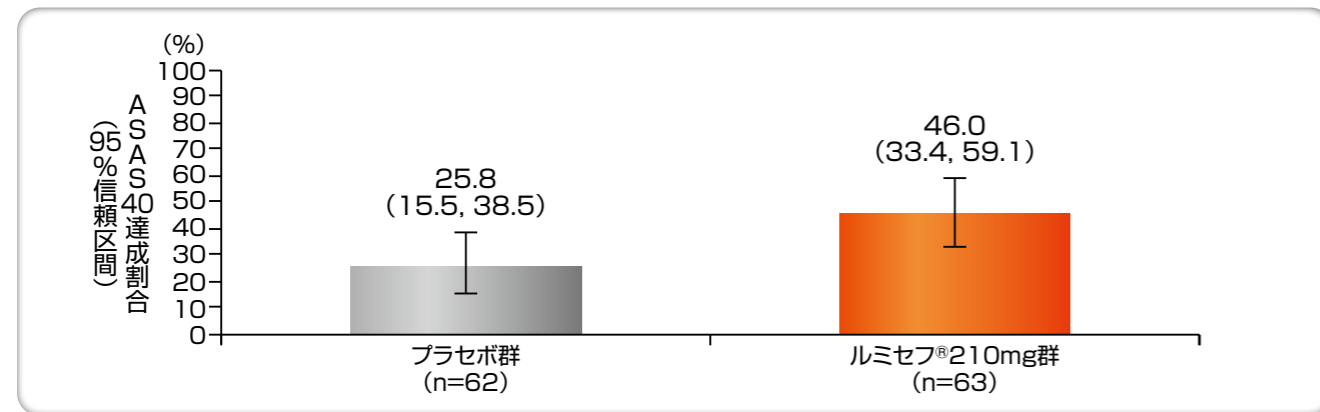
8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.5 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。

**■強直性脊椎炎患者における投与16週のASAS40達成割合
(副次評価項目、サブグループ解析 欠測値は未達成として集計)**

強直性脊椎炎患者における投与16週のASAS40を達成した患者の割合 (ASAS40達成割合) は、ルミセフ®210mg群で46.0% (95%信頼区間: 33.4, 59.1%)、プラセボ群で25.8% (95%信頼区間: 15.5, 38.5%) でした。ルミセフ®210mg群とプラセボ群との割合の差は20.2%でした。

強直性脊椎炎患者における投与16週のASAS40達成割合



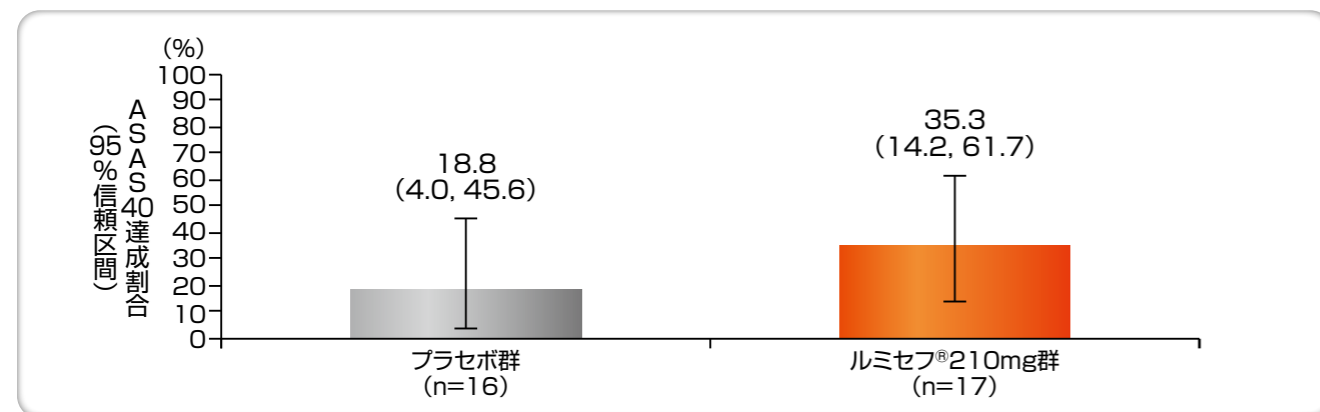
**■強直性脊椎炎患者における投与68週のASAS40達成割合
(サブグループ解析 欠測値は未達成として集計)**

強直性脊椎炎患者における投与68週のASAS40達成割合は、ルミセフ®210mg群で57.1% (36/63例)、プラセボ群で43.5% (27/62例) でした。68週時点の達成割合は照会事項に対する回答として提出され了承された解析に基づき算出しました。

**■X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASAS40達成割合
(副次評価項目、サブグループ解析 欠測値は未達成として集計)**

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASAS40を達成した患者の割合 (ASAS40達成割合) は、ルミセフ®210mg群で35.3% (95%信頼区間: 14.2, 61.7%)、プラセボ群で18.8% (95%信頼区間: 4.0, 45.6%) でした。ルミセフ®210mg群とプラセボ群との割合の差は16.5%でした。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASAS40達成割合



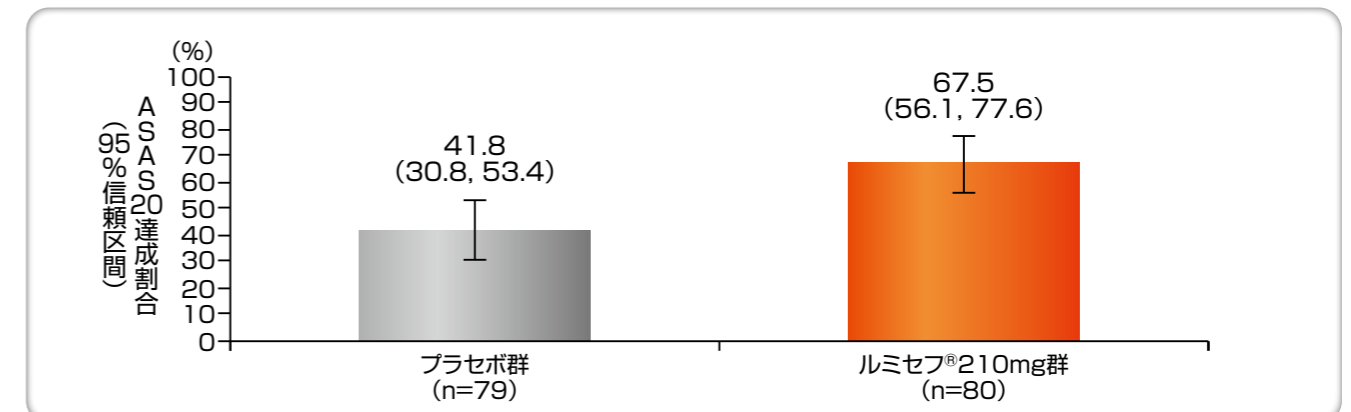
**■X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における投与68週のASAS40達成割合
(サブグループ解析 欠測値は未達成として集計)**

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における投与68週のASAS40達成割合は、ルミセフ®210mg群で52.9% (9/17例)、プラセボ群で50.0% (8/16例) でした。68週時点の達成割合は照会事項に対する回答として提出され了承された解析に基づき算出しました。

**■体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASAS20達成割合
(副次評価項目 欠測値は未達成として集計)**

体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASAS20を達成した患者の割合 (ASAS20達成割合) は、ルミセフ®210mg群で67.5% (95%信頼区間: 56.1, 77.6%)、プラセボ群で41.8% (95%信頼区間: 30.8, 53.4%) でした。ルミセフ®210mg群とプラセボ群との割合の差は25.7%でした。

体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASAS20達成割合

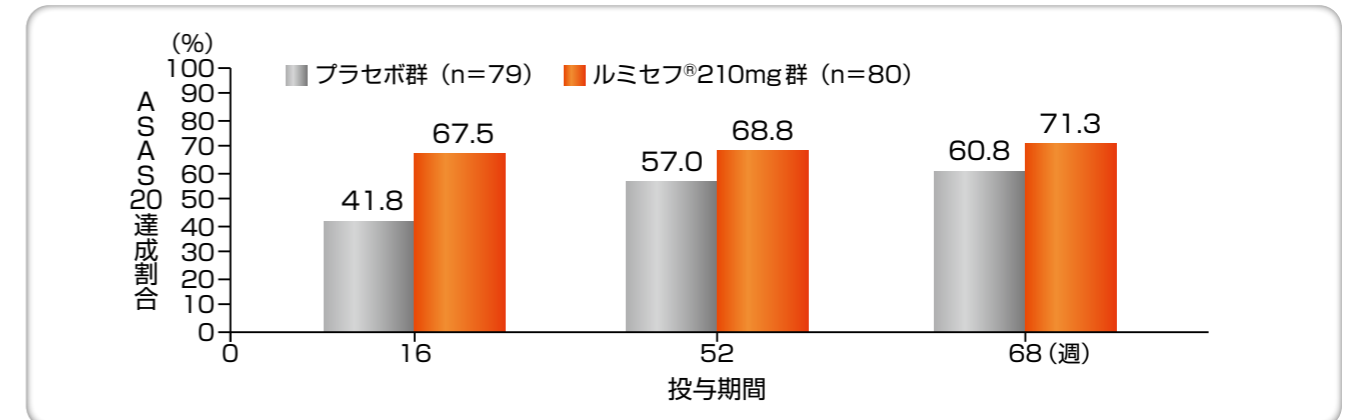


■体軸性脊椎関節炎患者におけるASAS20達成割合 (欠測値は未達成として集計)

ASAS20達成割合は、下図のとおりでした。

体軸性脊椎関節炎患者における投与68週のASAS20達成割合は、ルミセフ®210mg群で71.3% (57/80例)、プラセボ群で60.8% (48/79例) でした。16週時点の達成割合は副次評価項目として、52週、68週時点の達成割合は照会事項に対する回答として提出され了承された解析に基づき算出しました。

体軸性脊椎関節炎患者におけるASAS20達成割合の推移



4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

- 〈強直性脊椎炎〉
- 5.2 過去の治療において、既存治療薬 (非ステロイド性抗炎症薬等) による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3 参照]
- 〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉
- 5.3 過去の治療において、既存治療薬 (非ステロイド性抗炎症薬等) による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3 参照]

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

- 〈効能共通〉
- 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。
- 〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉
- 7.3 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 (抜粋)

- 8.5 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。

■体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASDAS-CRPのベースラインからの変化量

(副次評価項目 欠測値はベースライン値で補完^{※1})

※1: 欠測が生じた際は0週時の値を使用

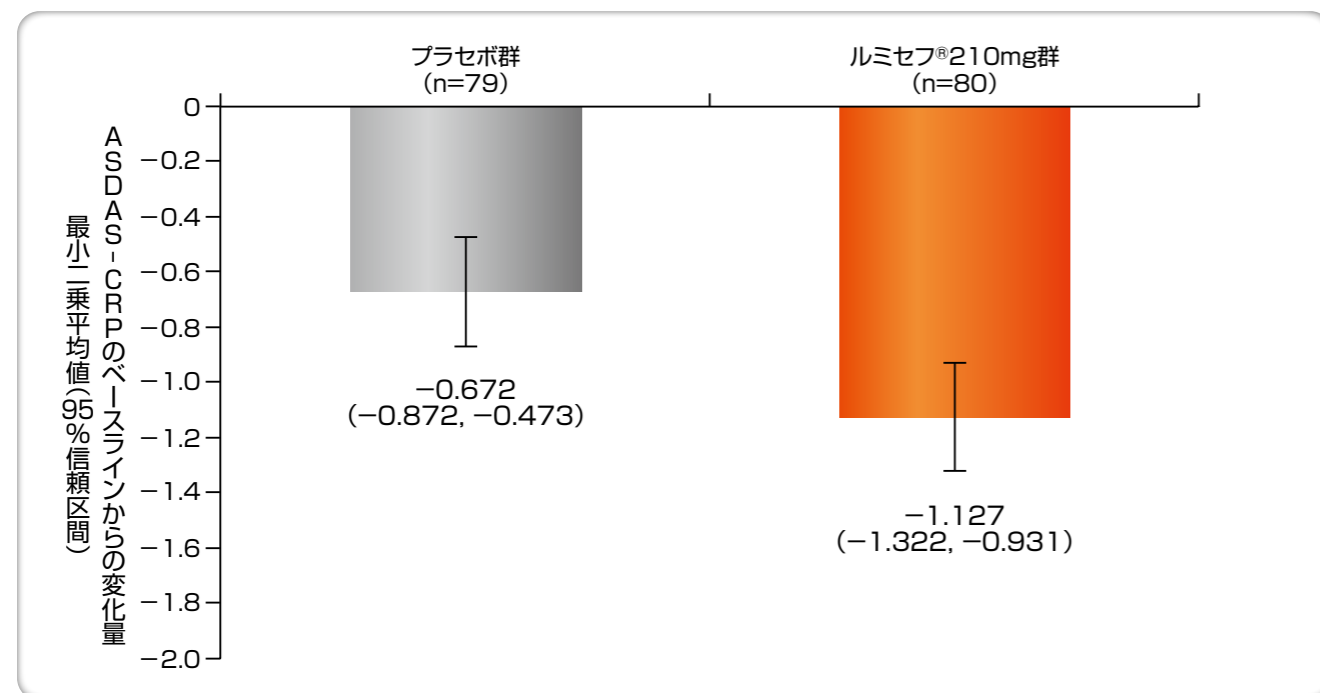
体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASDAS-CRPのベースラインからの変化量(最小二乗平均)は、ルミセフ[®]210mg群(n=80)で-1.127(95%信頼区間:-1.322, -0.931)、プラセボ群(n=79)で-0.672(95%信頼区間:-0.872, -0.473)でした。ルミセフ[®]210mg群とプラセボ群との最小二乗平均における差は-0.454(95%信頼区間:-0.689, -0.219)でした。

体軸性脊椎関節炎患者における投与16週のASDAS-CRPのベースラインからの変化量
ベースライン時のASDAS-CRP

プラセボ群 (n=79)	ルミセフ [®] 210mg群 (n=80)
2.716±0.652	2.660±0.615

平均値±標準偏差

投与16週



■体軸性脊椎関節炎患者における投与68週のASDAS-CRPのベースラインからの変化量

(欠測値はベースライン値で補完)

体軸性脊椎関節炎患者における投与68週のASDAS-CRPのベースラインからの変化量は、ルミセフ[®]210mg群(n=80)で-1.38±0.97(平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群(n=79)で-1.26±1.02でした。68週時点の変化量は照会事項に対する回答として提出された解析に基づき算出しました。

■安全性

<二重盲検期(0~16週)>

有害事象は、プラセボ群で79例中45例(57.0%)、ルミセフ[®]210mg群で80例中44例(55.0%)に発現しました。主な有害事象は、プラセボ群で上咽頭炎が9例(11.4%)、上気道感染が5例(6.3%)、ルミセフ[®]210mg群で上咽頭炎が8例(10.0%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各4例(各5.0%)、下痢、口腔内潰瘍形成、鼻炎が各3例(各3.8%)でした。副作用は、プラセボ群で20例(25.3%)、ルミセフ[®]210mg群で26例(32.5%)に発現しました。主な副作用は、プラセボ群で、上咽頭炎、上気道感染が各4例(各5.1%)、ルミセフ[®]210mg群で上咽頭炎が6例(7.5%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、口腔内潰瘍形成が各3例(各3.8%)でした。

本試験において死亡に至った有害事象は認められませんでした。重篤な有害事象はプラセボ群で背部痛が1例(1.3%)、ルミセフ[®]210mg群で不正咬合、外耳蜂巣炎、耳帯状疱疹、足関節部骨折が各1例(各1.3%)に発現しました。治験薬の投与を中止した有害事象は、プラセボ群で背部痛が1例、ルミセフ[®]210mg群で全身性エリテマトーデスが1例、関節痛・下痢・紅斑・関節腫脹が1例でした。

<全期間(0~68週)>

ルミセフ[®]210mg群における有害事象は417件(255.9件/100人年)に発現し、主な有害事象は、上咽頭炎が58件(35.6件/100人年)、上気道感染が24件(14.7件/100人年)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、下痢が各8件(各4.9件/100人年)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、胃腸炎、口腔咽頭痛が各7件(各4.3件/100人年)でした。副作用は241件(147.9件/100人年)に発現し、主な副作用は上咽頭炎が38件(23.3件/100人年)、上気道感染が15件(9.2件/100人年)、下痢が7件(4.3件/100人年)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、口腔内潰瘍形成が各6件(各3.7件/100人年)でした。

本試験において死亡に至った有害事象は認められませんでした。ルミセフ[®]210mg群における重篤な有害事象は16例(10.8%、11.0件/100人年)に発現し、主な重篤な有害事象は蜂巣炎が2例でした。治験薬の投与を中止した有害事象は、蜂巣炎、多発骨折、全身性エリテマトーデスが各1例、関節痛・下痢・紅斑・関節腫脹が1例でした。

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

- <強直性脊椎炎>
5.2 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症薬等)による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3 参照]
- <X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎>
5.3 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症薬等)による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3 参照]

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

- <効能共通>
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。
<強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎>
7.3 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(抜粋)

- 8.5 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。

国内第Ⅲ相試験 (4827-009試験)²⁸⁾

28) 社内資料：掌蹠膿疱症患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験 (4827-009試験) (承認時評価資料)

■試験概要

目的	掌蹠膿疱症患者を対象としたルミセフ®210mgの有効性及び安全性をプラセボと比較検討した。
対象	18歳以上70歳以下の既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症患者 (掌蹠膿疱症性骨関節炎 (PAO) 合併を含む：診断時点から24週間以上経過、かつ、PPPASI合計スコアが12以上、かつ、手掌又は足蹠の膿疱・小水疱のPPPASI重症度スコアが2以上である患者) 126例：プラセボ群63例 ^{*1} 、ルミセフ®210mg群63例 ※1：Modified Intention-to-treat (miITT)、安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団 (すべて同一集団)として62例
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験及び非盲検継続投与試験 (本試験は治験薬投与開始から16週間の二重盲検期、52週間の非盲検継続投与期 (合計68週間)より構成)
投与方法・投与期間	二重盲検期では、ルミセフ®210mg又はプラセボを初回 (0週)、1週後、2週後、それ以降2週間間隔で16週間皮下投与した。 非盲検継続投与期では、ルミセフ®210mgを16週後、17週後、18週後、それ以降2週間間隔で合計68週間皮下投与した。なお、盲検性を確保するため、投与17週後は二重盲検期にプラセボ群に割り付けられた患者にルミセフ®210mg、二重盲検期にルミセフ®210mg群に割り付けられた患者にプラセボを盲検下で投与した。
評価項目	主要評価項目 ：投与16週におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量 (検証的解析) 副次評価項目 ： ＜掌蹠膿疱症患者＞ 二重盲検比較期 (投与16週間) における評価 ：投与16週におけるPPP-SI合計スコアのベースラインからの変化量、投与16週におけるPPPASI 50/75達成割合、投与16週におけるPPP-SI各コンポーネントスコアのベースラインからの変化量 等 全期間 (投与68週間) の各評価時点における評価 ：PPPASI合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率、PPP-SI合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率、PPP-SI各コンポーネントスコアのベースラインからの変化量及び0/1達成割合、膿疱/小水疱の重症度スコアのベースラインからの変化量及び0/1達成割合、PPPASI 50/75/90/100達成割合、PGA 0/1達成割合、患者による掌蹠部位の皮膚疼痛評価のベースラインからの変化量、患者による掌蹠部位の皮膚そう痒評価のベースラインからの変化量、DLQIスコアのベースラインからの変化量 等 ＜PAO評価対象の掌蹠膿疱症患者＞ 各評価時点におけるASDAS-CRPのベースラインからの変化量、各評価時点における画像評価 (胸部・脊椎・仙腸関節) 等 安全性評価項目 ：有害事象及び副作用、抗プロダルマブ抗体 等
統計解析	無作為化後、同意に関する逸脱が判明した1例を除いた125例をmiITT、安全性解析対象集団とした。有効性評価項目の解析はmiITTに基づいて実施した。スコア及びNRS (数値的評価スケール) による評価項目は原則連続量として扱った。特に断りのない限り、カテゴリカルデータは頻度と割合で、連続データは基本統計量で、投与群別に要約した。基本統計量は患者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出した。 主要評価項目 ：投与16週におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量をルミセフ®210mg群とプラセボ群で比較するために、Mixed effect Models for Repeated Measures (MMRM) による解析を実施した。投与群を説明変数、評価時点、本登録時のPPPASI合計スコア、PAOの評価対象の該非、本登録時の喫煙の有無、投与群と評価時点の交互作用を共変数として用いた。分散共分散構造は無構造とした。収束しない場合は複合対称分散共分散行列を用いた。投与16週におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量については、ベースライン特異性 [性別、年齢、体重 (中央値以上/未満)、罹病期間 (中央値以上/未満)、登録時のPPPASI合計スコア (21未満/21以上31未満/31以上)、PAOの合併の有無、登録時の喫煙状況の有無、登録時のPPP-SI合計スコア (4以上9以下/9超)、登録時のPGAスコア (4未満/4以上)、登録時の膿疱/小水疱の重症度スコア (3未満/3以上)、登録時の爪症状の有無、全身療法 (非生物学的製剤) の治療歴の有無、全身療法 (生物学的製剤) の治療歴の有無、全身療法 (非生物学的製剤及び生物学的製剤) の治療歴の有無、局所療法の治療歴の有無、光線療法の治療歴の有無、病巣感染に対する治療歴の有無、顆粒球・単球吸着療法の治療歴の有無、金属アレルギーに対する治療歴の有無] にサブグループ解析を実施した。 副次評価項目 ：連続量として扱う副次評価項目については、投与16週までのデータに対して、主要評価項目と同様の解析を実施した。さらに、投与68週までのすべてのデータに対する解析として、各評価時点の基本統計量を算出した。カテゴリカルデータとして扱う副次評価項目については、各評価時点の頻度と割合を算出した。その際、投与16週までのデータに対しては、群間差と差の95%信頼区間 (正確な検定に基づく) を算出した。PAO評価対象集団の各評価項目について、投与68週までの各評価時点の基本統計量を算出した (サブグループ解析)。有効性の各評価項目について、連続データの基本統計量の算出の際、16週及び68週が欠測の場合はベースライン値で補完した場合の要約も実施する。また、カテゴリカルデータの頻度と割合の算出の際、16週及び68週が欠測の場合はベースライン値で再生成したカテゴリで補完した場合の要約も実施する。なお、PPPASI 50/75/90/100達成割合の算出の際、16週及び68週が欠測の場合は達成しなかった被験者 (non-responder) として取り扱った場合の要約も実施する。 ＜照会事項に対する回答として提出し了承された解析＞ 患者による掌蹠部位の皮膚疼痛スコアのベースラインからの変化量及び患者による掌蹠部位の皮膚そう痒スコアのベースラインからの変化量について、PPPASI 50達成別の投与16週における基本統計量を算出した。16週が欠測の場合は、治験薬投与開始時の値で補完した (サブグループ解析)。

判定基準	PPPASI： 手掌及び足蹠を4つの領域に分けた。右手掌 (RP)、左手掌 (LP)、右足蹠 (RS)、左足蹠 (LS) はそれぞれ手掌又は足蹠の総表面積の20%、20%、30%、30%を占める。各領域は、紅斑 (E)、膿疱/小水疱 (P)、落屑/鱗屑 (D) をそれぞれ0～4でスコア化し総合的に評価した (膿疱/小水疱には痂皮 (膿疱の乾固したもの) を含む)。合計スコアは0～72で、スコアが高いほど疾患程度が重度であることを示している。 $PPPASI = (E + P + D) \text{ Area} \times 0.2 (RP) + (E + P + D) \text{ Area} \times 0.2 (LP) + (E + P + D) \text{ Area} \times 0.3 (RS) + (E + P + D) \text{ Area} \times 0.3 (LS)$							
	スコア	0	1	2	3	4	5	6
	紅斑 (E)							
	膿疱/小水疱 (P) 落屑/鱗屑 (D)	なし	軽度	中等度	高度	きわめて高度		
病巣範囲 (Area)	0	<10	10～<30	30～<50	50～<70	70～<90	90～≤100	
PPPASI 50/75/90/100達成： PPPASI合計スコアがベースラインからそれぞれ50%以上 / 75%以上 / 90%以上 / 100%減少した場合と定義した。 PPP-SI： 症状ごとに両手掌又は両足蹠の4つの領域のうちベースライン時の病変がより重度と判定された一つの部位を評価部位として特定した。評価部位における紅斑 (E)、膿疱/小水疱 (P)、落屑/鱗屑 (D) をそれぞれ、なし (0)、軽度 (1)、中等度 (2)、高度 (3)、きわめて高度 (4) の5段階で評価し、合計スコア (0～12) を算出した。なお、膿疱/小水疱には痂皮 (膿疱の乾固したもの) が含まれる。 $PPP-SI \text{ total score} = (E + P + D)$ 膿疱/小水疱の重症度スコア： 両手掌又は両足蹠の4つの領域のうち、ベースライン時の病変がより重度と判定された一つの部位を評価部位として特定した。評価部位における膿疱/小水疱の重症度をなし (0)、軽度 (1)、中等度 (2)、高度 (3)、きわめて高度 (4) の5段階で評価した。なお、膿疱/小水疱には痂皮 (膿疱の乾固したもの) を含まない。 PGA： 評価者は掌蹠部位の皮膚病変全体について、紅斑、膿疱/小水疱、落屑/鱗屑の各徴候及び3つの徴候スコアの平均値に基づいて評価者 (医師) が包括的に評価した。消失 (0)、ほぼ消失 (1)、軽度 (2)、中等度 (3)、高度 (4)、きわめて高度 (5) の6段階で評価した。なお、膿疱/小水疱には痂皮 (膿疱の乾固したもの) を含むこととした。原則として、PPPASI評価者と同じ評価者が行った。 患者による掌蹠部位の皮膚疼痛評価： 患者は、評価時点から過去1週間の掌蹠膿疱症の皮膚症状における痛みについて、NRS*を用いて評価した。患者は“0=痛みなし”から“10=最大の痛み”までの11段階で皮膚症状の重症度をスコア化した。なお、両手掌又は両足蹠の4つの領域のうちベースライン時の病変がより重度と判定された一つの部位を評価部位として特定した。ただし、ベースライン時に疼痛が認められず評価部位を特定できない患者は本評価の対象としなかった。 患者による掌蹠部位の皮膚そう痒評価： 患者は、評価時点から過去1週間の最大の痒みの程度をNRS*を用いて評価した。“0=かゆみなし”から“10=考えられる最悪のかゆみ”までの11段階で痒みの程度をスコア化した。なお、両手掌又は両足蹠の4つの領域のうちベースライン時の病変がより重度と判定された一つの部位を評価部位として特定した。ただし、ベースライン時にそう痒が認められず評価部位を特定できない患者は本評価の対象としなかった。 ASDAS-CRP： 自己記入式の患者報告質問票で、患者の過去1週間の平均的な疾患活動性を測定した。質問票のうち3項目 (背部痛、末梢痛/腫脹、全般) は“0=全くない”から“10=非常に重度”までの11段階によるNRS*を用いて測定した。さらに、朝のこぼりの持続時間について“0=0時間”から“10=2時間以上”で測定し、計4項目で評価した。なお、本評価で用いるCRP値は臨床検査として実施したCRPの測定結果を用いた。以上の結果を用いて下記計算式によりASDAS-CRPを算出した。 $ASDAS-CRP = 0.121 \times \text{背部痛} + 0.110 \times \text{全般} + 0.073 \times \text{末梢痛/腫脹} + 0.058 \times \text{朝のこぼりの持続時間} + 0.579 \times \text{Ln(CRP+1)}$								

*：NRS：Numerical rating scale (数値的評価スケール)

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

＜効能共通＞

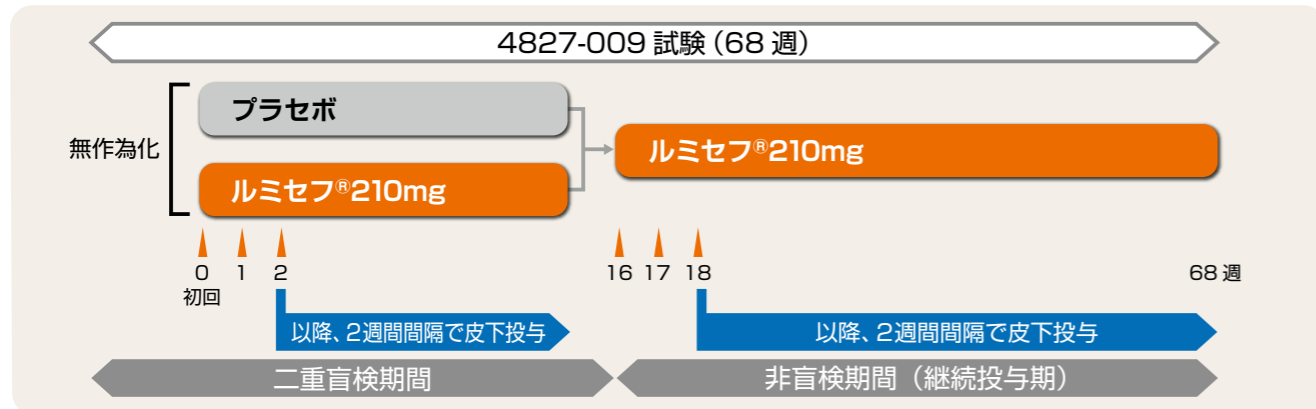
7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

＜掌蹠膿疱症＞

7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24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。

判定基準	画像評価： 胸部【MRI画像】 各評価項目共通の基準																
	<table border="1"> <tr> <td>範囲</td> <td>胸鎖関節（鎖骨側・胸骨柄側）*2 胸肋関節（肋骨側・胸骨柄側）*2 胸骨柄結合部（胸骨柄側・胸骨体側）*3 ※2：左右別々に評価し、胸鎖関節・胸肋関節合わせて計8カ所を評価 ※3：左右で分けずに評価し、計2カ所を評価</td> </tr> <tr> <td>シーケンス</td> <td>T1 強調・STIR</td> </tr> <tr> <td>断面</td> <td>最も信号異常を表す断面</td> </tr> <tr> <td>基準信号</td> <td>筋肉の信号値</td> </tr> </table> <p>・浮腫の範囲（STIR 画像） それぞれの区画ごとに Edema の有無を評価した。“Edema = 1、Intense（鎖骨下静脈血と同等に高信号な病変がある）= 1、Deep（長径 1cm 以上の高信号領域がある）= 1” でスコア化し、0～24 で算出した。</p> <p>・浮腫の強度（STIR 画像） 浮腫の強度 = 浮腫の信号値 / 筋肉の信号値 強度の改善率 = (本登録時の浮腫の強度 - 評価時の浮腫の強度) × 100 / 本登録時の浮腫の強度</p>	範囲	胸鎖関節（鎖骨側・胸骨柄側）*2 胸肋関節（肋骨側・胸骨柄側）*2 胸骨柄結合部（胸骨柄側・胸骨体側）*3 ※2：左右別々に評価し、胸鎖関節・胸肋関節合わせて計8カ所を評価 ※3：左右で分けずに評価し、計2カ所を評価	シーケンス	T1 強調・STIR	断面	最も信号異常を表す断面	基準信号	筋肉の信号値								
範囲	胸鎖関節（鎖骨側・胸骨柄側）*2 胸肋関節（肋骨側・胸骨柄側）*2 胸骨柄結合部（胸骨柄側・胸骨体側）*3 ※2：左右別々に評価し、胸鎖関節・胸肋関節合わせて計8カ所を評価 ※3：左右で分けずに評価し、計2カ所を評価																
シーケンス	T1 強調・STIR																
断面	最も信号異常を表す断面																
基準信号	筋肉の信号値																
	脊椎【MRI画像】：																
	<table border="1"> <tr> <td>基準</td> <td>SPARCC</td> </tr> <tr> <td>範囲</td> <td>全脊椎のうち、STIR画像にて信号異常の大きい6椎間板レベルを選択*4 ※4：本登録時に選択した同一椎間板レベルを継続的に評価</td> </tr> <tr> <td>断面</td> <td>最も信号異常を表す連続した3矢状断面</td> </tr> <tr> <td>シーケンス</td> <td>STIR</td> </tr> <tr> <td>正常信号</td> <td>骨髄信号</td> </tr> <tr> <td>評価区域</td> <td>椎間板に接する上下椎体を前後に区分し、それぞれの区画ごとにEdemaの有無を評価</td> </tr> <tr> <td>スコア化</td> <td>Edema=1点 Intense（脳脊髄液と同等に高信号な病変がある）=1点 Deep（椎体表面から1cm以上の深さまで異常信号がある）=1点</td> </tr> <tr> <td>採点</td> <td>0-108</td> </tr> </table>	基準	SPARCC	範囲	全脊椎のうち、STIR画像にて信号異常の大きい6椎間板レベルを選択*4 ※4：本登録時に選択した同一椎間板レベルを継続的に評価	断面	最も信号異常を表す連続した3矢状断面	シーケンス	STIR	正常信号	骨髄信号	評価区域	椎間板に接する上下椎体を前後に区分し、それぞれの区画ごとにEdemaの有無を評価	スコア化	Edema=1点 Intense（脳脊髄液と同等に高信号な病変がある）=1点 Deep（椎体表面から1cm以上の深さまで異常信号がある）=1点	採点	0-108
基準	SPARCC																
範囲	全脊椎のうち、STIR画像にて信号異常の大きい6椎間板レベルを選択*4 ※4：本登録時に選択した同一椎間板レベルを継続的に評価																
断面	最も信号異常を表す連続した3矢状断面																
シーケンス	STIR																
正常信号	骨髄信号																
評価区域	椎間板に接する上下椎体を前後に区分し、それぞれの区画ごとにEdemaの有無を評価																
スコア化	Edema=1点 Intense（脳脊髄液と同等に高信号な病変がある）=1点 Deep（椎体表面から1cm以上の深さまで異常信号がある）=1点																
採点	0-108																
	仙腸関節【MRI画像】：																
	<table border="1"> <tr> <td>基準</td> <td>SPARCC</td> </tr> <tr> <td>断面</td> <td>最も信号異常を表す連続した6冠状断面、又は矢状断面上における仙骨中心から前後3断面の連続した6冠状断面</td> </tr> <tr> <td>シーケンス</td> <td>STIR</td> </tr> <tr> <td>基準信号</td> <td>仙骨孔内骨髄信号</td> </tr> <tr> <td>評価区域</td> <td>仙骨を上下左右に4分割、左右の腸骨を上下に2分割し、それぞれの区画ごとにEdemaの有無を評価</td> </tr> <tr> <td>スコア化</td> <td>Edema=1点 Intense（仙骨静脈血と同等に高信号な病変がある）=1点 Deep（関節表面から1cm以上の深さまで異常信号がある）=1点</td> </tr> <tr> <td>採点</td> <td>0-72</td> </tr> </table>	基準	SPARCC	断面	最も信号異常を表す連続した6冠状断面、又は矢状断面上における仙骨中心から前後3断面の連続した6冠状断面	シーケンス	STIR	基準信号	仙骨孔内骨髄信号	評価区域	仙骨を上下左右に4分割、左右の腸骨を上下に2分割し、それぞれの区画ごとにEdemaの有無を評価	スコア化	Edema=1点 Intense（仙骨静脈血と同等に高信号な病変がある）=1点 Deep（関節表面から1cm以上の深さまで異常信号がある）=1点	採点	0-72		
基準	SPARCC																
断面	最も信号異常を表す連続した6冠状断面、又は矢状断面上における仙骨中心から前後3断面の連続した6冠状断面																
シーケンス	STIR																
基準信号	仙骨孔内骨髄信号																
評価区域	仙骨を上下左右に4分割、左右の腸骨を上下に2分割し、それぞれの区画ごとにEdemaの有無を評価																
スコア化	Edema=1点 Intense（仙骨静脈血と同等に高信号な病変がある）=1点 Deep（関節表面から1cm以上の深さまで異常信号がある）=1点																
採点	0-72																

■試験デザイン



7. 用法及び用量に関する注意（抜粋）
 〈効能共通〉
 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。
 〈掌蹠膿疱症〉
 7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24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。

■患者背景

	プラセボ群 (n=62)*	ルミセフ®210mg群 (n=63)	
性別	女性 52 (83.9) 男性 10 (16.1)	54 (85.7) 9 (14.3)	
年齢：歳	53.9 (10.98)	54.2 (9.03)	
身長：cm	159.10 (7.490)	159.77 (7.331)	
体重：kg	63.51 (13.434)	60.87 (11.276)	
BMI：kg/m ²	25.06 (4.956)	23.82 (4.030)	
喫煙状況	喫煙者 36 (58.1) 非喫煙者 26 (41.9)	37 (58.7) 26 (41.3)	
掌蹠膿疱症罹病期間：年	6.75 (7.077)	6.27 (5.315)	
掌蹠膿疱症の治療歴	全身療法（非生物学的製剤）の治療歴	44 (71.0)	48 (76.2)
	全身療法（生物学的製剤）の治療歴	1 (1.6)	8 (12.7)
	局所療法の治療歴	62 (100.0)	63 (100.0)
	光線療法の治療歴	29 (46.8)	25 (39.7)
	病巣感染に対する治療歴	7 (11.3)	8 (12.7)
	顆粒球・単球吸着療法の治療歴	0 (0.0)	0 (0.0)
	金属アレルギーに対する治療歴	3 (4.8)	5 (7.9)
その他	1 (1.6)	0 (0.0)	
ベースライン時のPPPASI合計スコア	26.63 (11.382)	27.40 (11.242)	
ベースライン時のPPP-SI合計スコア	8.2 (1.61)	8.6 (1.97)	
ベースライン時のPPP-SI各コンポーネントスコア	紅斑	2.8 (0.74)	2.9 (0.77)
	膿疱/小水疱	2.6 (0.71)	2.8 (0.77)
	落屑/鱗屑	2.9 (0.70)	2.9 (0.83)
	0	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン時の膿疱/小水疱の重症度スコア	1	2 (3.2)	1 (1.6)
	2	38 (61.3)	31 (49.2)
	3	13 (21.0)	20 (31.7)
	4	7 (11.3)	10 (15.9)
	不明	2 (3.2)	1 (1.6)
ベースライン時のPGAスコア	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	7 (11.3)	7 (11.1)
	3	36 (58.1)	32 (50.8)
	4	16 (25.8)	20 (31.7)
	5	3 (4.8)	4 (6.3)
ベースライン時の掌蹠部位の皮膚疼痛スコア	3.8 (3.16)	4.4 (3.03)	
ベースライン時の掌蹠部位の皮膚そう痒スコア	5.8 (2.66)	5.4 (2.79)	
ベースライン時のDLQIスコア	7.6 (5.01)	9.1 (6.33)	
PAOを合併する患者	10 (16.1)	10 (15.9)	
爪症状を有する掌蹠膿疱症患者	40 (64.5)	35 (55.6)	

例数 (%)又は平均値 (標準偏差)
 ※：無作為化後の同意に関する逸脱の判明によりすべての解析対象から除外された1例を除く

■PAO評価対象集団の患者背景

	プラセボ群 (n=10)	ルミセフ®210mg群 (n=10)	
性別	女性 9 (90.0) 男性 1 (10.0)	9 (90.0) 1 (10.0)	
年齢：歳	59.3 (8.71)	53.9 (10.90)	
身長：cm	158.27 (5.513)	159.33 (8.952)	
体重：kg	59.52 (12.385)	58.42 (14.288)	
BMI：kg/m ²	23.75 (4.769)	22.76 (3.684)	
喫煙状況	喫煙者 6 (60.0) 非喫煙者 4 (40.0)	5 (50.0) 5 (50.0)	
掌蹠膿疱症罹病期間：年	5.97 (5.252)	8.47 (7.301)	
掌蹠膿疱症の治療歴	全身療法（非生物学的製剤）の治療歴	6 (60.0)	7 (70.0)
	全身療法（生物学的製剤）の治療歴	0 (0.0)	2 (20.0)
	局所療法の治療歴	10 (100.0)	10 (100.0)
	光線療法の治療歴	5 (50.0)	3 (30.0)
	病巣感染に対する治療歴	1 (10.0)	1 (10.0)
	顆粒球・単球吸着療法の治療歴	0 (0.0)	0 (0.0)
	金属アレルギーに対する治療歴	0 (0.0)	1 (10.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	
ベースライン時のPPPASI合計スコア	30.44 (13.013)	26.21 (14.648)	
ベースライン時のPPP-SI合計スコア	8.7 (1.25)	7.7 (2.67)	
ベースライン時の掌蹠部位の皮膚疼痛スコア	4.9 (3.00)	4.0 (2.40)	
ベースライン時の掌蹠部位の皮膚そう痒スコア	6.2 (2.35)	4.7 (2.83)	
ベースライン時のDLQIスコア	10.7 (5.95)	8.6 (3.50)	

例数 (%)又は平均値 (標準偏差)

■投与16週におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量(主要評価項目 検証的解析結果)

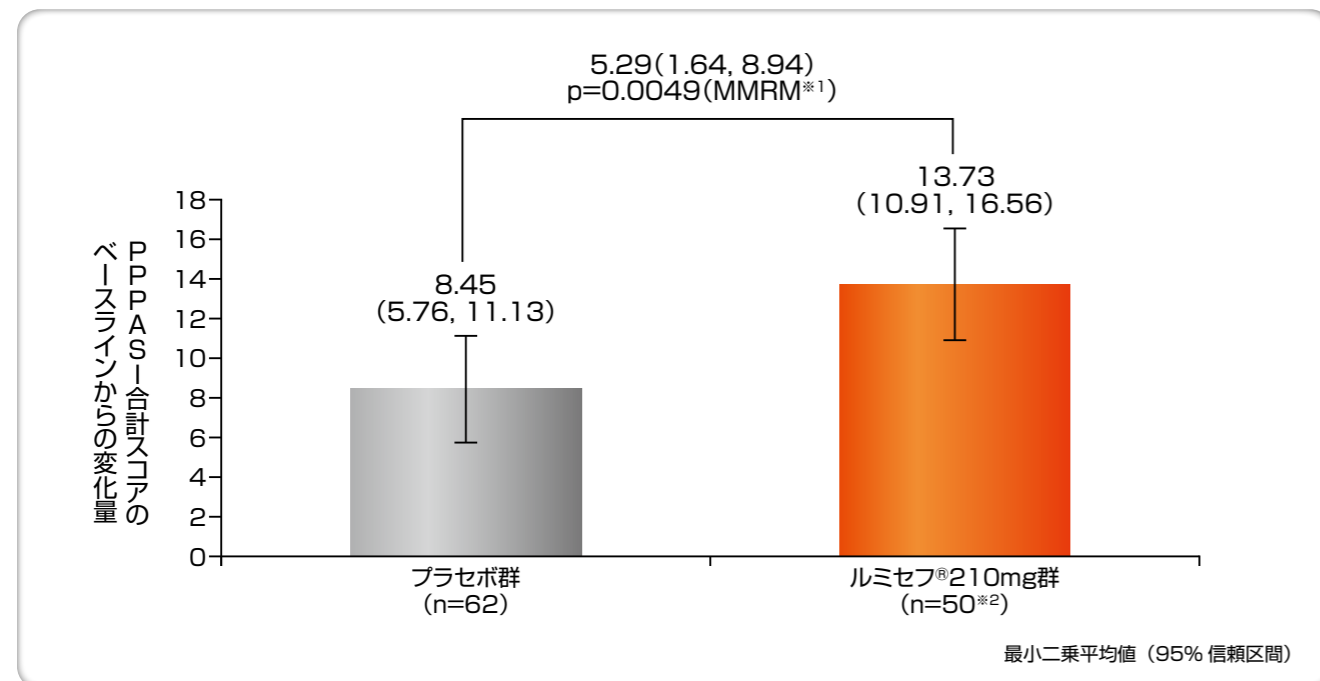
投与16週におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、プラセボ群で8.45(95%信頼区間: 5.76, 11.13)、ルミセフ®210mg群で13.73(95%信頼区間: 10.91, 16.56)でした。ルミセフ®210mg群とプラセボ群とのPPPASI合計スコアの変化量の差は5.29(95%信頼区間: 1.64, 8.94)であり、ルミセフ®210mg群はプラセボ群と比較して有意な改善を示しました(p=0.0049、MMRM:投与群を説明変数、評価時点、本登録時のPPPASI合計スコア、PAOの評価対象の該非、本登録時の喫煙の有無、投与群と評価時点の交互作用を共変量とした、検証的解析結果)。

ベースライン時のPPPASI合計スコア

プラセボ群 (n=62)	ルミセフ®210mg群 (n=63)
26.63±11.382	27.40±11.242

平均値±標準偏差

投与16週におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量



※1: 投与群を説明変数、評価時点、本登録時のPPPASI合計スコア、PAOの評価対象の該非、本登録時の喫煙の有無、投与群と評価時点の交互作用を共変量とした

※2: 16週までの試験中止症例を除外した例数

■投与16週におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量(主要評価項目のサブグループ解析MMRM^{※1})

サブグループ	n(%)		最小二乗平均値の差 (95% 信頼区間)	最小二乗平均値 ^{※2}	
	プラセボ群	ルミセフ®210mg群		プラセボ群	ルミセフ®210mg群
全体	62 (100.0)	50 (100.0)		8.45	13.73
性別					
男性	10 (16.1)	6 (12.0)		7.01	4.83
女性	52 (83.9)	44 (88.0)		8.65	14.91
年齢: 歳					
<65	51 (82.3)	40 (80.0)		7.21	14.29
≥65	11 (17.7)	10 (20.0)		14.14	11.19
体重: kg					
<60.7	29 (46.8)	26 (52.0)		9.05	16.18
≥60.7	33 (53.2)	24 (48.0)		7.77	10.38
罹病期間: 年					
<4.4	32 (51.6)	22 (44.0)		9.13	13.74
≥4.4	30 (48.4)	28 (56.0)		7.81	13.86
登録時の PPPASI 合計スコア					
<21	22 (35.5)	16 (32.0)		2.99	6.27
≥21 to <31	21 (33.9)	18 (36.0)		10.07	10.49
≥31	19 (30.6)	16 (32.0)		13.45	26.69
PAO					
あり	10 (16.1)	5 (10.0)		5.56	15.58
なし	52 (83.9)	45 (90.0)		8.47	12.85
登録時の喫煙状況					
あり	36 (58.1)	31 (62.0)		8.82	12.35
なし	26 (41.9)	19 (38.0)		7.96	15.45
登録時の PPP-SI 合計スコア					
≥4 to ≤9	50 (80.6)	35 (70.0)		7.09	9.32
>9	12 (19.4)	15 (30.0)		11.51	26.32
登録時の PGA スコア					
<4	43 (69.4)	28 (56.0)		7.27	10.72
≥4	19 (30.6)	22 (44.0)		10.77	19.60
登録時の膿疱/小水疱の重症度スコア					
<3	40 (64.5)	26 (52.0)		6.47	9.45
≥3	20 (32.3)	23 (46.0)		10.74	19.74
登録時の爪症状					
あり	40 (64.5)	28 (56.0)		9.42	15.78
なし	22 (35.5)	22 (44.0)		7.54	10.17
全身療法(非生物学的製剤)の治療歴					
あり	44 (71.0)	40 (80.0)		10.17	15.90
なし	18 (29.0)	10 (20.0)		5.25	6.74
全身療法(生物学的製剤)の治療歴 ^{※3}					
あり	1 (1.6)	7 (14.0)		37.78	21.95
なし	61 (98.4)	43 (86.0)		7.09	13.11
全身療法(非生物学的製剤及び生物学的製剤)の治療歴					
あり	44 (71.0)	40 (80.0)		10.17	15.90
なし	18 (29.0)	10 (20.0)		5.25	6.74
局所療法の治療歴					
あり	62 (100.0)	50 (100.0)		8.45	13.73
なし	0 (0.0)	0 (0.0)		-	-
光線療法の治療歴					
あり	29 (46.8)	21 (42.0)		5.44	15.13
なし	33 (53.2)	29 (58.0)		11.37	12.91
病巣感染に対する治療歴					
あり	7 (11.3)	8 (16.0)		6.87	7.25
なし	55 (88.7)	42 (84.0)		8.88	14.68
顆粒球・単球吸着療法の治療歴					
あり	0 (0.0)	0 (0.0)		-	-
なし	62 (100.0)	50 (100.0)		8.45	13.73
金属アレルギーに対する治療歴 ^{※3}					
あり	3 (4.8)	4 (8.0)		-	11.28
なし	59 (95.2)	46 (92.0)		8.72	13.75

※1: 投与群を説明変数、評価時点、本登録時のPPPASI合計スコア、PAOの評価対象の該非、本登録時の喫煙の有無、投与群と評価時点の交互作用を共変量とした

※2: 合計スコアのベースラインからの低下量を示す

※3: MMRM解析に複合対称分散共分散行列を用いた

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

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。

〈掌蹠膿疱症〉

7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24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。

■投与16週におけるPPP-SI合計スコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

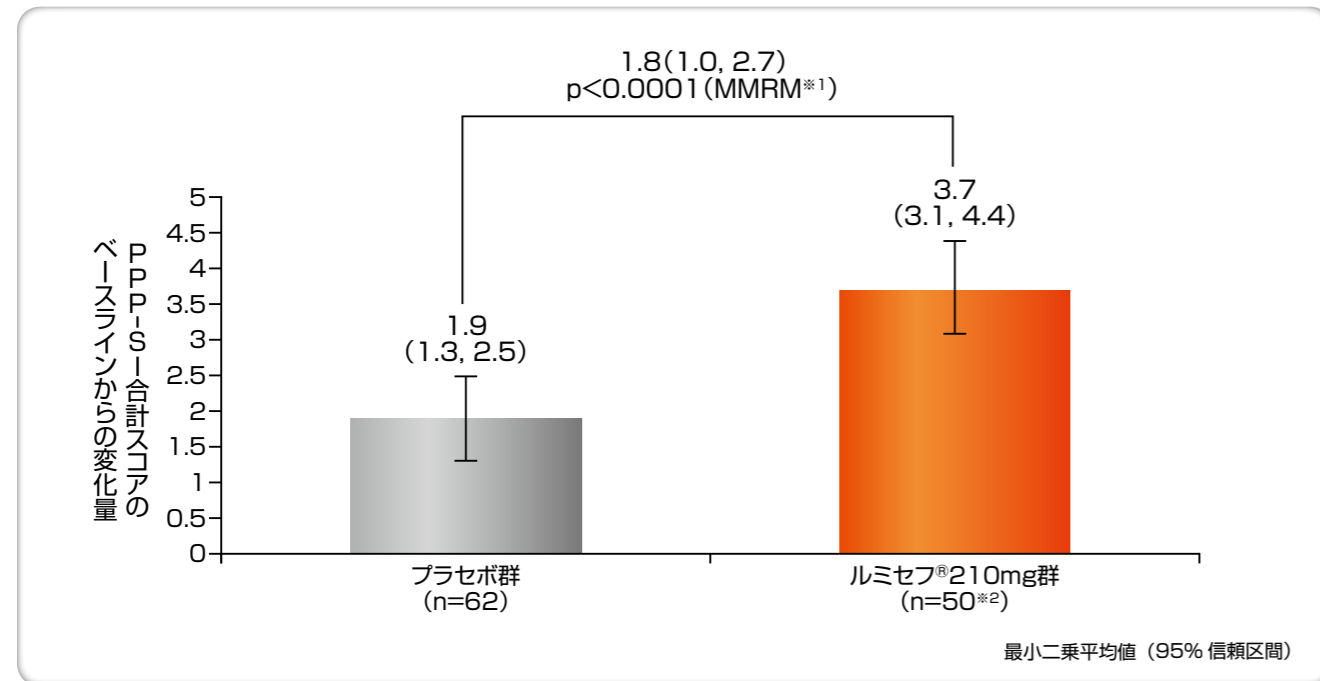
投与16週におけるPPP-SI合計スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で1.9 (95%信頼区間: 1.3, 2.5)、ルミセフ®210mg群で3.7 (95%信頼区間: 3.1, 4.4) でした。ルミセフ®210mg群とプラセボ群とのPPP-SI合計スコアの変化量の差は1.8 (95%信頼区間: 1.0, 2.7) でした (p<0.0001, MMRM: 投与群を説明変数、評価時点、本登録時のPPPASI合計スコア、PAOの評価対象の該非、本登録時の喫煙の有無、投与群と評価時点の交互作用を共変量とした)。

ベースライン時のPPP-SI合計スコア

プラセボ群 (n=62)	ルミセフ®210mg群 (n=63)
8.2±1.61	8.6±1.97

平均値±標準偏差

投与16週におけるPPP-SI合計スコアのベースラインからの変化量



※1: 投与群を説明変数、評価時点、本登録時のPPPASI合計スコア、PAOの評価対象の該非、本登録時の喫煙の有無、投与群と評価時点の交互作用を共変量とした
 ※2: 16週までの試験中止症例を除外した例数

■投与16週におけるPPPASI 50/75達成割合 (副次評価項目)

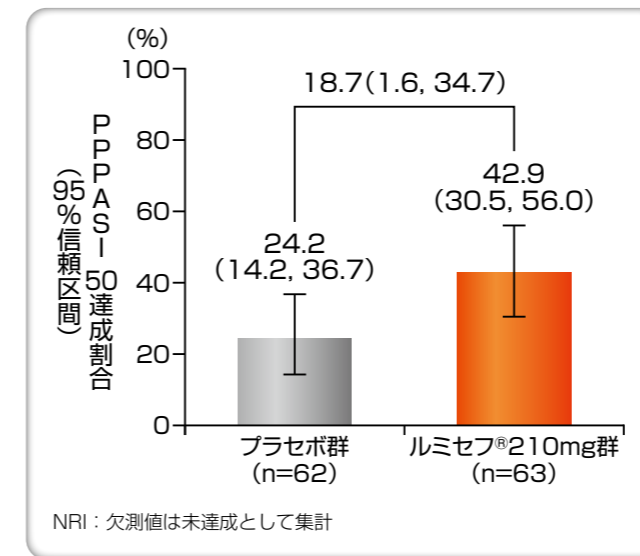
投与16週におけるPPPASI 50達成割合

Non-Responder Imputation (NRI) を用いた投与16週におけるPPPASI 50達成割合は、プラセボ群で62例中15例 (24.2%) (95%信頼区間: 14.2, 36.7%) であり、ルミセフ®210mg群で63例中27例 (42.9%) (95%信頼区間: 30.5, 56.0%) でした。ルミセフ®210mg群とプラセボ群とのPPPASI 50達成割合の差は18.7% (95%信頼区間: 1.6, 34.7%) でした。

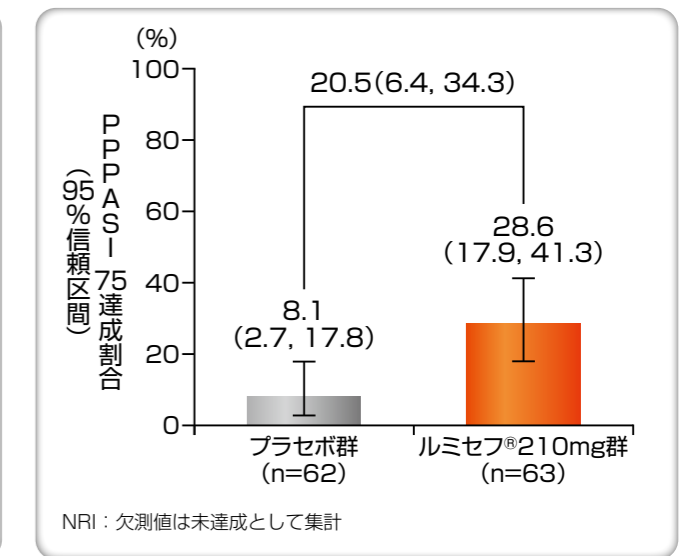
投与16週におけるPPPASI 75達成割合

NRIを用いた投与16週におけるPPPASI 75達成割合は、プラセボ群で62例中5例 (8.1%) (95%信頼区間: 2.7, 17.8%) であり、ルミセフ®210mg群で63例中18例 (28.6%) (95%信頼区間: 17.9, 41.3%) でした。ルミセフ®210mg群とプラセボ群とのPPPASI 75達成割合の差は20.5% (95%信頼区間: 6.4, 34.3%) でした。

投与16週におけるPPPASI 50達成割合 (NRI)



投与16週におけるPPPASI 75達成割合 (NRI)



7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

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。

〈掌蹠膿疱症〉

7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24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。

■投与16週におけるPPP-SI各コンポーネントスコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

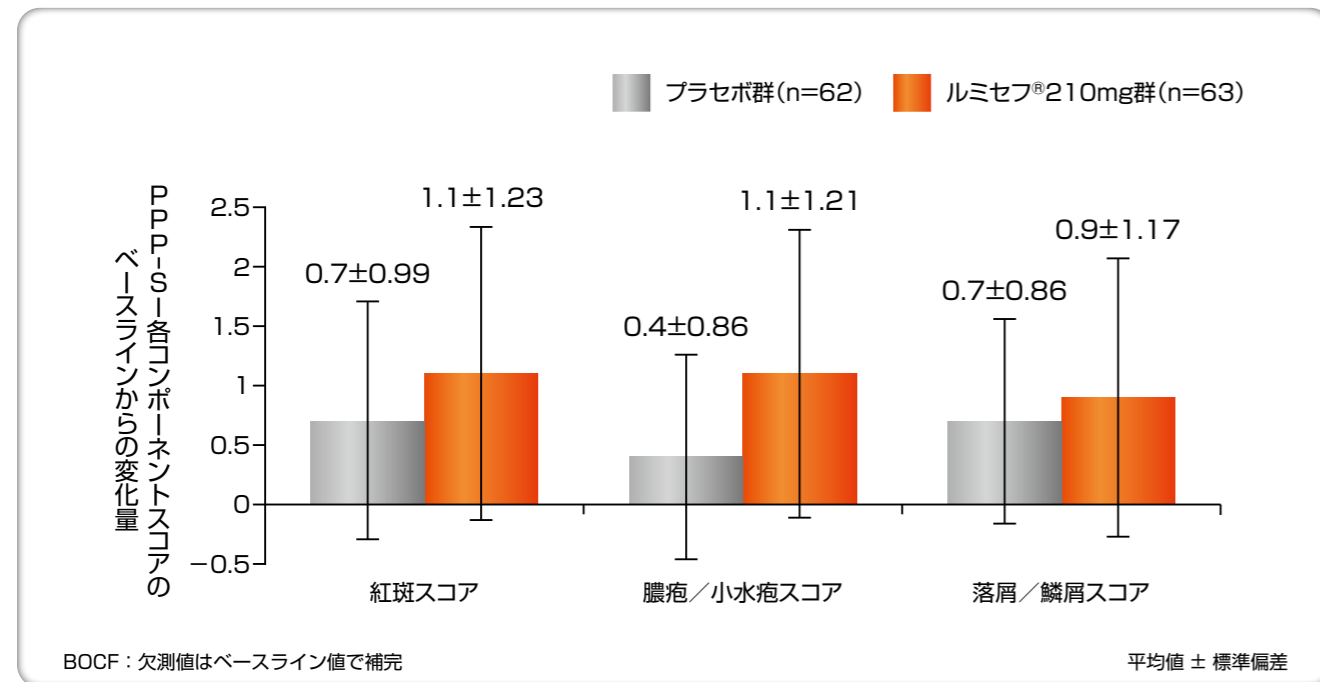
Baseline Observation Carried Forward (BOCF)を用いた投与16週におけるPPP-SI各コンポーネントスコアのベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、紅斑スコアがプラセボ群で0.7±0.99、ルミセフ®210mg群で1.1±1.23、膿疱/小水疱スコアはプラセボ群で0.4±0.86、ルミセフ®210mg群で1.1±1.21、落屑/鱗屑スコアはプラセボ群で0.7±0.86、ルミセフ®210mg群で0.9±1.17でした。

ベースライン時のPPP-SI各コンポーネントスコア

紅斑スコア		膿疱/小水疱スコア		落屑/鱗屑スコア	
プラセボ群 (n=62)	ルミセフ®210mg群 (n=63)	プラセボ群 (n=62)	ルミセフ®210mg群 (n=63)	プラセボ群 (n=62)	ルミセフ®210mg群 (n=63)
2.8±0.74	2.9±0.77	2.6±0.71	2.8±0.77	2.9±0.70	2.9±0.83

平均値±標準偏差

投与16週におけるPPP-SI各コンポーネントスコアのベースラインからの変化量 (BOCF)



■各評価時点におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率 (副次評価項目)

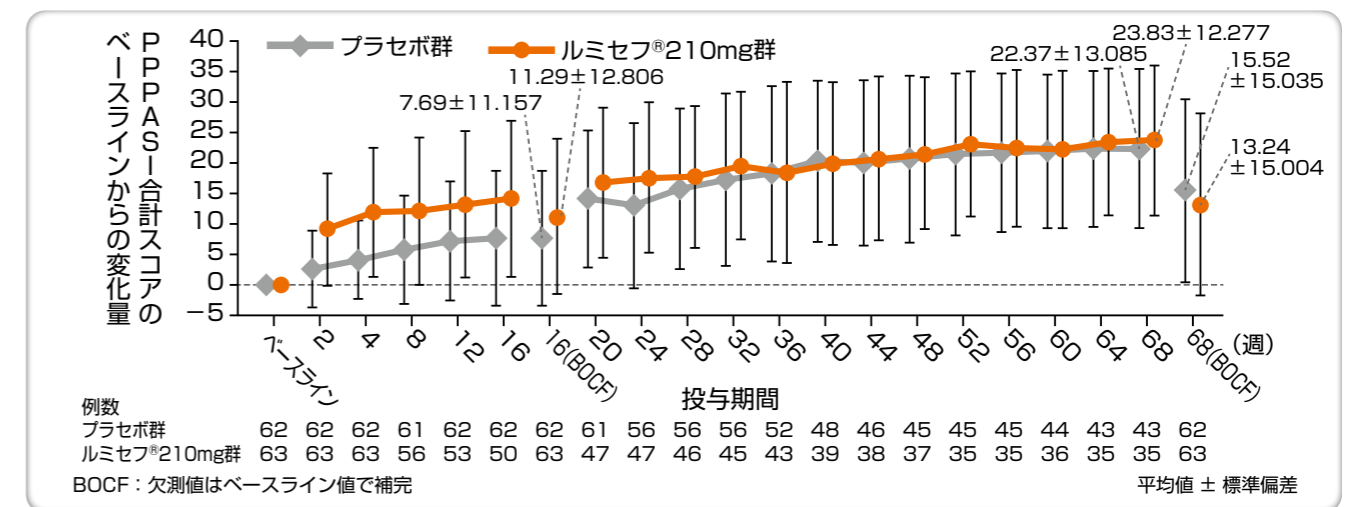
ベースライン時のPPPASI合計スコアは、プラセボ群 (n=62)で26.63±11.382(平均値±標準偏差、以下同様)、ルミセフ®210mg群 (n=63)で27.40±11.242で、PPPASI合計スコアのベースラインからの変化量は以下のとおりでした。なお、投与68週におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=43)で22.37±13.085、ルミセフ®210mg群 (n=35)で23.83±12.277で、BOCFを用いた投与16週におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=62)で7.69±11.157、ルミセフ®210mg群 (n=63)で11.29±12.806、BOCFを用いた投与68週におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群 (n=62)で15.52±15.035、ルミセフ®210mg群 (n=63)で13.24±15.004でした。

ベースライン時のPPPASI合計スコア

プラセボ群 (n=62)	ルミセフ®210mg群 (n=63)
26.63±11.382	27.40±11.242

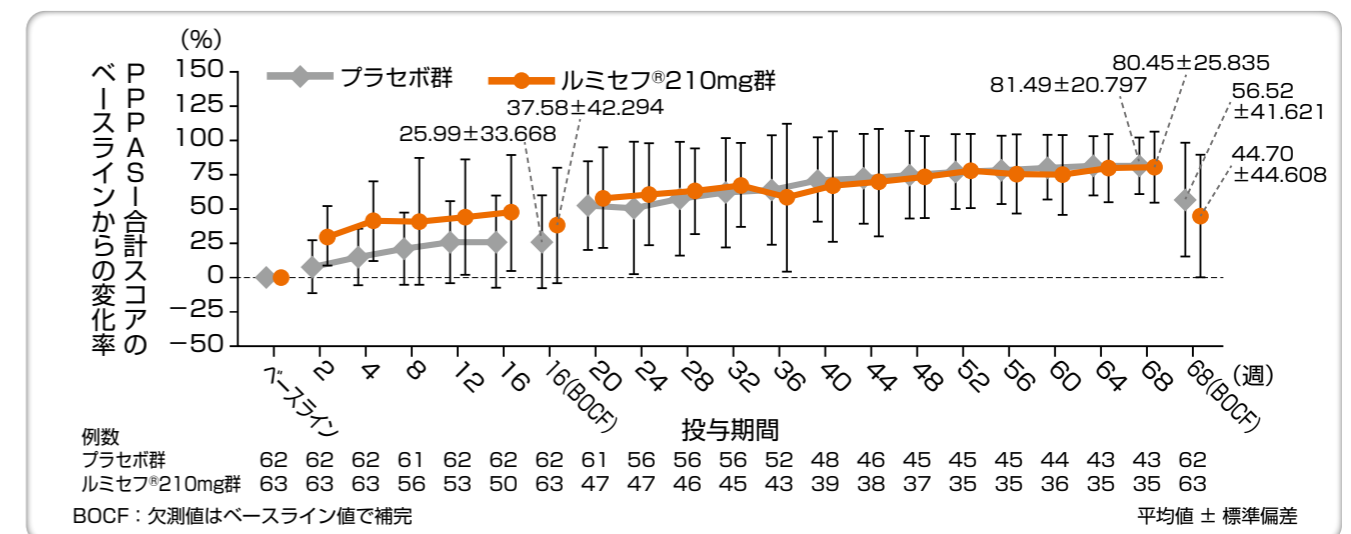
平均値±標準偏差

PPPASI合計スコアのベースラインからの変化量



PPPASI合計スコアのベースラインからの変化率は以下のとおりでした。なお、投与68週におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化率は、プラセボ群 (n=43)で81.49±20.797、ルミセフ®210mg群 (n=35)で80.45±25.835±25.835、BOCFを用いた投与16週におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化率は、プラセボ群 (n=62)で25.99±33.668、ルミセフ®210mg群 (n=63)で37.58±42.294、BOCFを用いた投与68週におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化率はプラセボ群 (n=62)で56.52±41.621、ルミセフ®210mg群 (n=63)で44.70±44.608でした。

PPPASI合計スコアのベースラインからの変化率

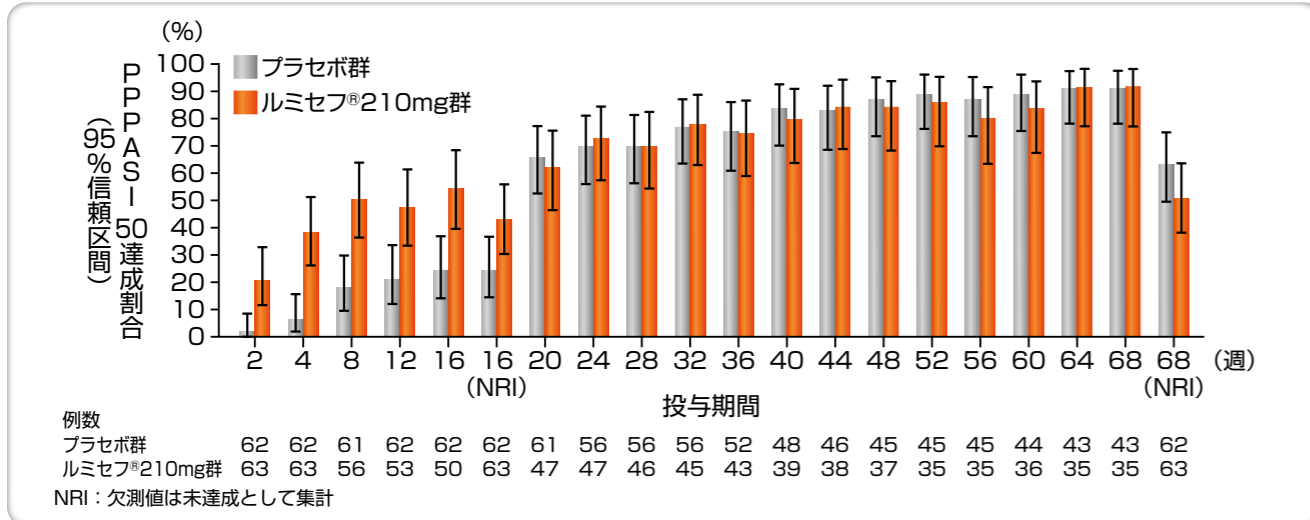


7. 用法及び用量に関する注意 (抜粋)
 <効能共通>
 7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。
 <掌跖膿疱症>
 7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

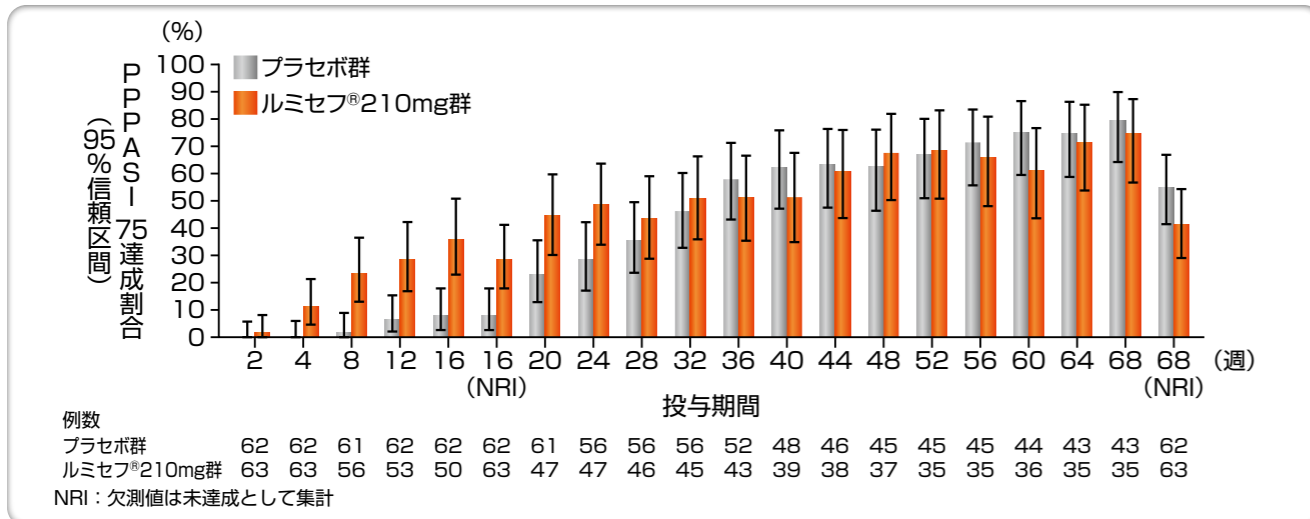
■各評価時点におけるPPPASI 50/75/90/100達成割合 (副次評価項目)

各評価時点におけるPPPASI 50/75/90/100達成割合はそれぞれ以下のとおりでした。

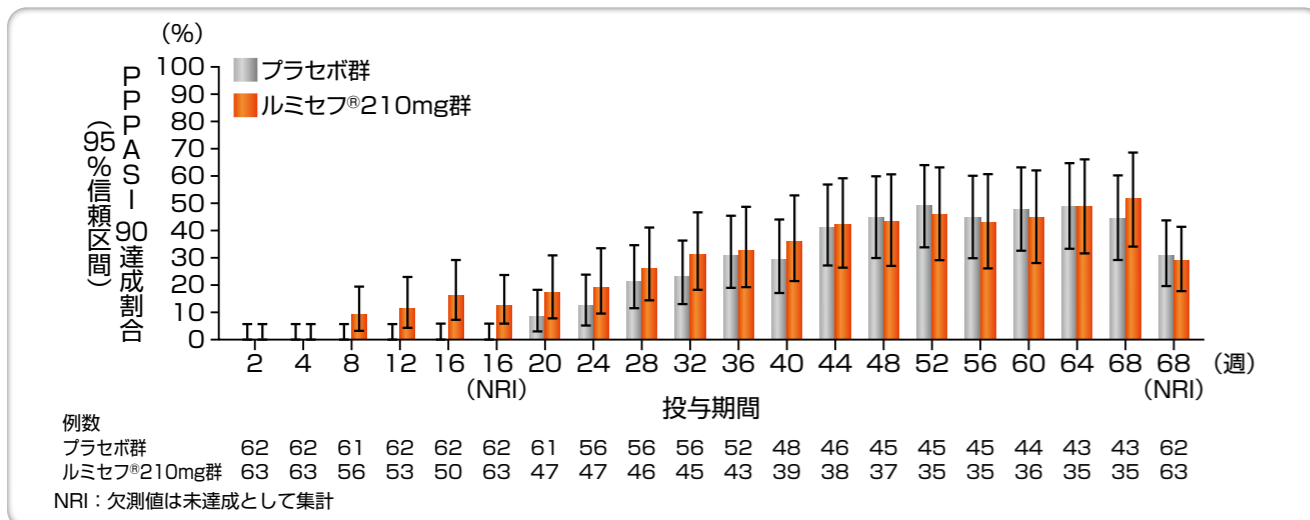
各評価時点におけるPPPASI 50達成割合



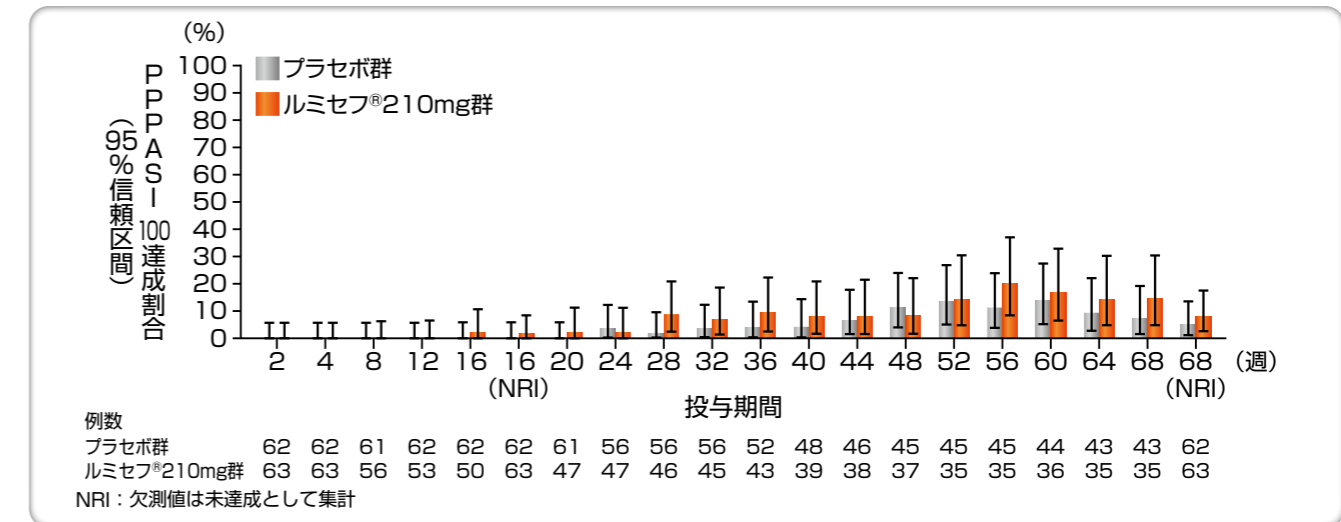
各評価時点におけるPPPASI 75達成割合



各評価時点におけるPPPASI 90達成割合



各評価時点におけるPPPASI 100達成割合



7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

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。

〈掌蹠膿疱症〉

7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24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。

■各評価時点におけるPPP-SI合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率(副次評価項目)

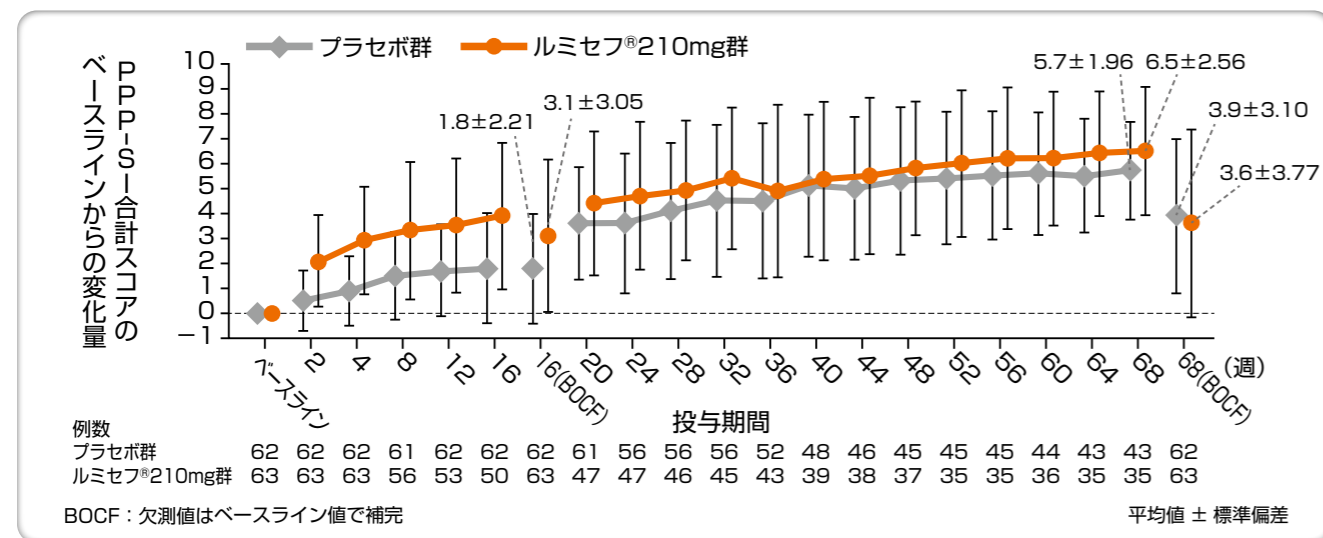
ベースライン時のPPP-SI合計スコアは、プラセボ群 (n=62) で8.2±1.61(平均値±標準偏差、以下同様)、ルミセフ®210mg群 (n=63) で8.6±1.97で、PPP-SI合計スコアのベースラインからの変化量は以下のとおりでした。なお、投与68週におけるPPP-SI合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=43) で5.7±1.96、ルミセフ®210mg群 (n=35) で6.5±2.56、BOCFを用いた投与16週におけるPPP-SI合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=62) で1.8±2.21、ルミセフ®210mg群 (n=63) で3.1±3.05、BOCFを用いた投与68週におけるPPP-SI合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群 (n=62) で3.9±3.10、ルミセフ®210mg群 (n=63) で3.6±3.77でした。

ベースライン時のPPP-SI合計スコア

プラセボ群 (n=62)	ルミセフ®210mg群 (n=63)
8.2±1.61	8.6±1.97

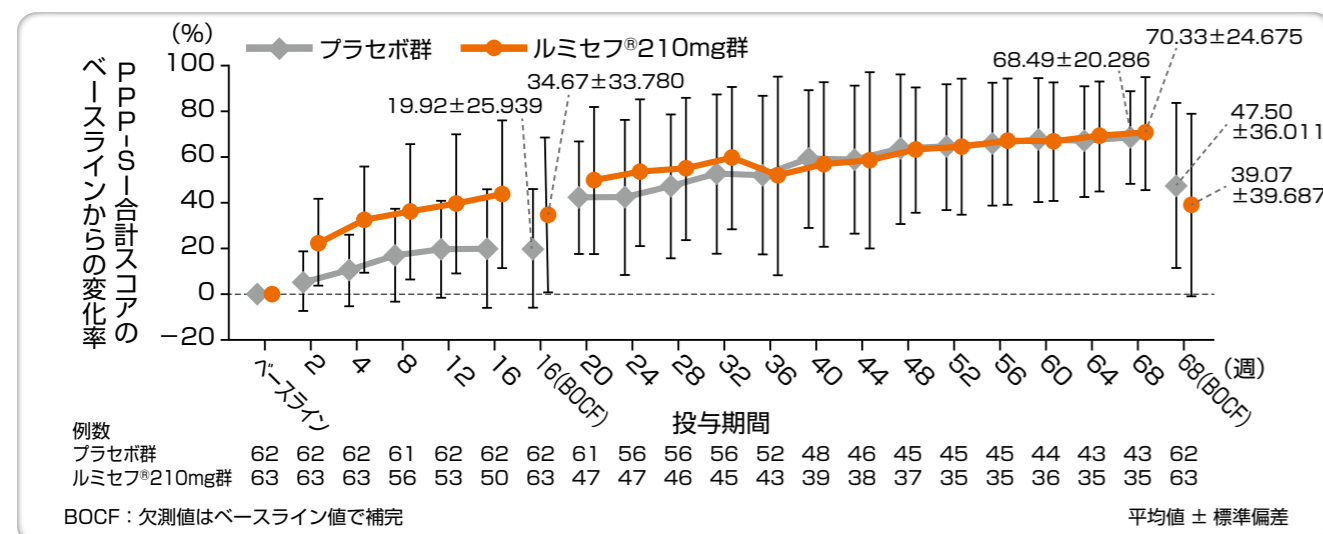
平均値±標準偏差

PPP-SI合計スコアのベースラインからの変化量



PPP-SI合計スコアのベースラインからの変化率は以下のとおりでした。なお、投与68週におけるPPP-SI合計スコアのベースラインからの変化率は、プラセボ群 (n=43) で68.49±20.286、ルミセフ®210mg群 (n=35) で70.33±24.675、BOCFを用いた投与16週におけるPPP-SI合計スコアのベースラインからの変化率は、プラセボ群 (n=62) で19.92±25.939、ルミセフ®210mg群 (n=63) で34.67±33.780、BOCFを用いた投与68週におけるPPP-SI合計スコアのベースラインからの変化率はプラセボ群 (n=62) で47.50±36.011、ルミセフ®210mg群 (n=63) で39.07±39.687でした。

PPP-SI合計スコアのベースラインからの変化率



■各評価時点におけるPPP-SI各コンポーネントスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目)

PPP-SI紅斑スコア

ベースライン時のPPP-SI紅斑スコアは、プラセボ群 (n=62) で2.8±0.74(平均値±標準偏差、以下同様)、ルミセフ®210mg群 (n=63) で2.9±0.77で、ベースラインからの変化量は以下のとおりでした。なお、投与68週におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=43) で2.0±0.89、ルミセフ®210mg群 (n=35) で2.3±1.07、BOCFを用いた投与16週におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=62) で0.7±0.99、ルミセフ®210mg群 (n=63) で1.1±1.23、BOCFを用いた投与68週におけるベースラインからの変化量は、それぞれプラセボ群 (n=62) で1.4±1.19、ルミセフ®210mg群 (n=63) で1.3±1.39でした。

膿疱/小水疱スコア

ベースライン時のPPP-SI膿疱/小水疱スコアは、プラセボ群 (n=62) で2.6±0.71(平均値±標準偏差、以下同様)、ルミセフ®210mg群 (n=63) で2.8±0.77で、ベースラインからの変化量は以下のとおりでした。なお、投与68週におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=43) で1.9±0.91、ルミセフ®210mg群 (n=35) で2.1±1.05、BOCFを用いた投与16週におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=62) で0.4±0.86、ルミセフ®210mg群 (n=63) で1.1±1.21、BOCFを用いた投与68週におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=62) で1.3±1.15、ルミセフ®210mg群 (n=63) で1.2±1.31でした。

落屑/鱗屑スコア

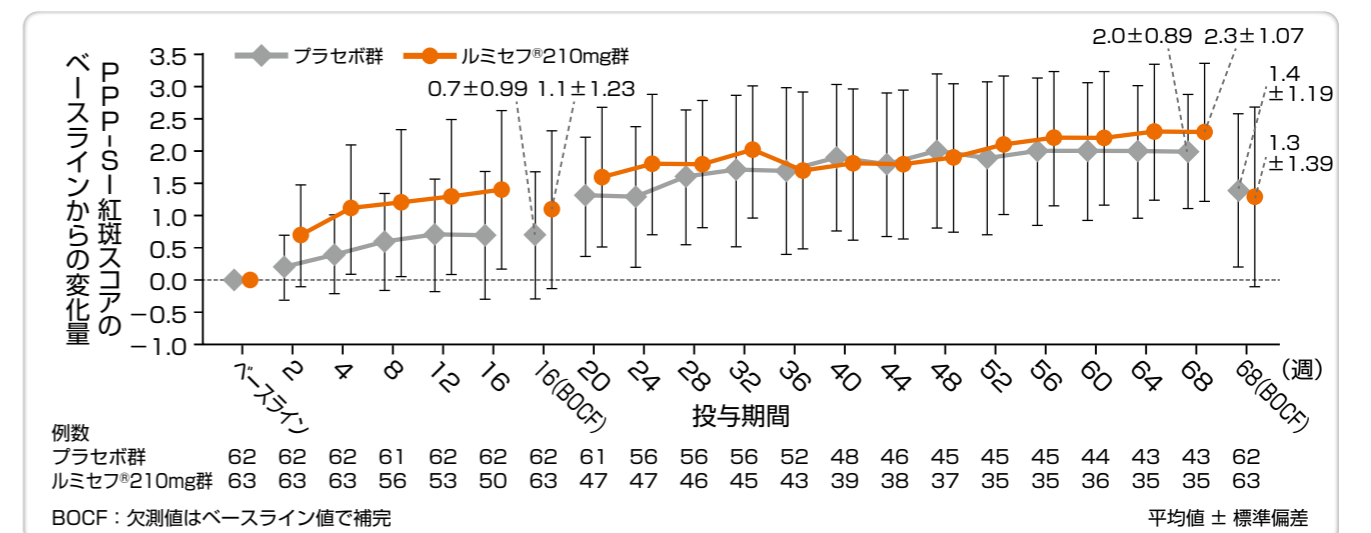
ベースライン時のPPP-SI落屑/鱗屑スコアは、プラセボ群 (n=62) で2.9±0.70(平均値±標準偏差、以下同様)、ルミセフ®210mg群 (n=63) で2.9±0.83で、ベースラインからの変化量は以下のとおりでした。なお、投与68週におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=43) で1.8±0.75、ルミセフ®210mg群 (n=35) で2.1±1.05、BOCFを用いた投与16週におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=62) で0.7±0.86、ルミセフ®210mg群 (n=63) で0.9±1.17、BOCFを用いた投与68週におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=62) で1.2±1.03、ルミセフ®210mg群 (n=63) で1.2±1.31でした。

ベースライン時のPPP-SI紅斑スコア

プラセボ群 (n=62)	ルミセフ®210mg群 (n=63)
2.8±0.74	2.9±0.77

平均値±標準偏差

PPP-SI紅斑スコアのベースラインからの変化量



7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

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。

〈掌跖膿疱症〉

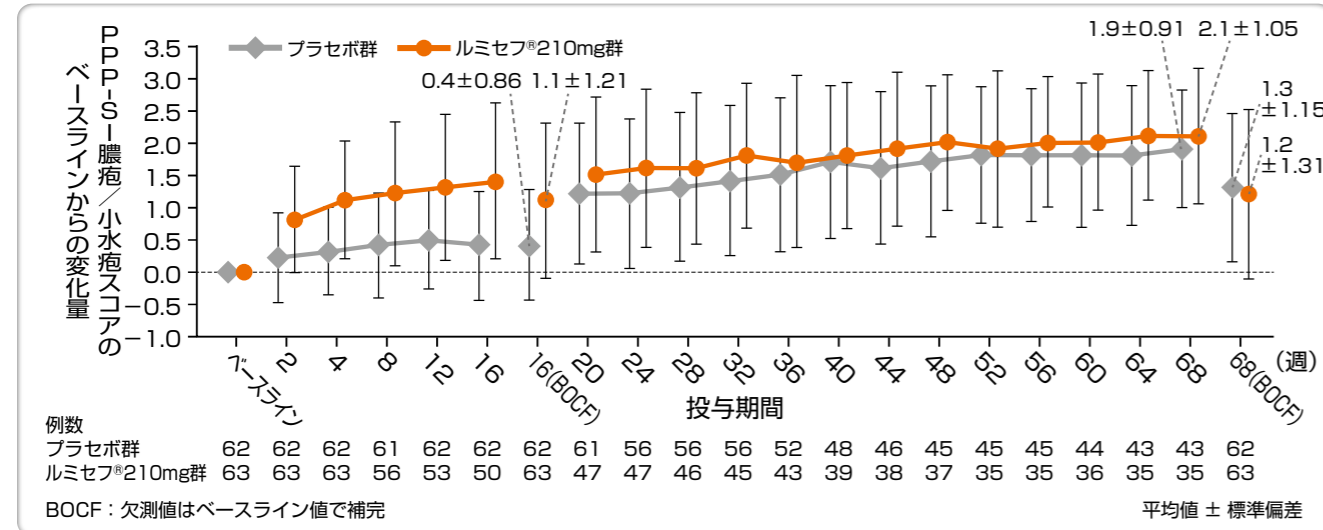
7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

ベースライン時のPPP-SI膿疱/小水疱スコア

プラセボ群 (n=62)	ルミセフ®210mg群 (n=63)
2.6±0.71	2.8±0.77

平均値±標準偏差

PPP-SI膿疱/小水疱スコアのベースラインからの変化量

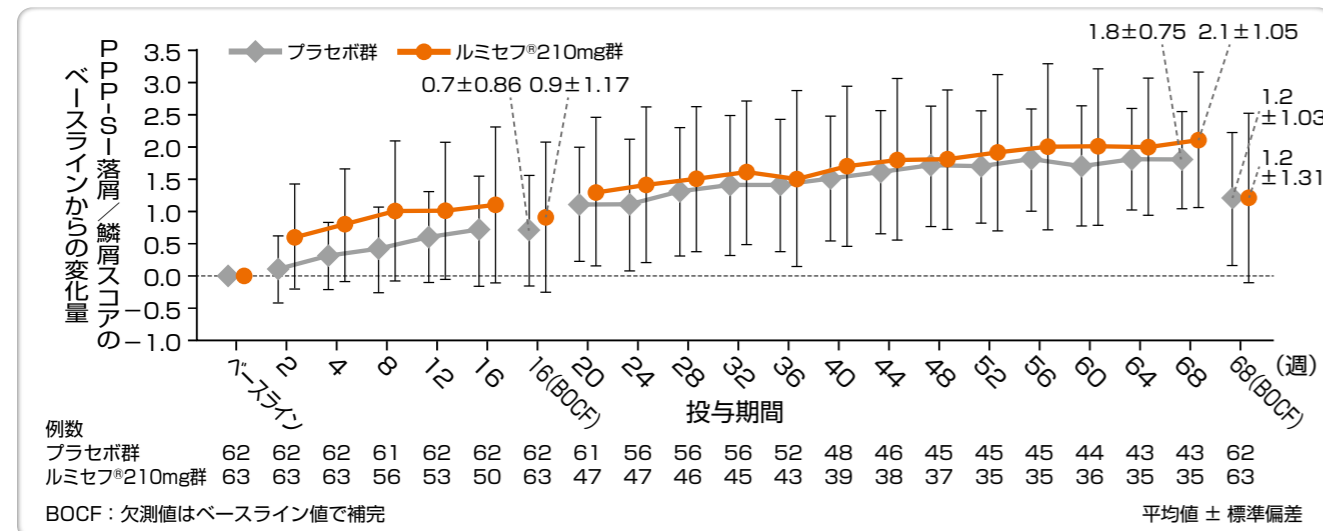


ベースライン時のPPP-SI落屑/鱗屑スコア

プラセボ群 (n=62)	ルミセフ®210mg群 (n=63)
2.9±0.70	2.9±0.83

平均値±標準偏差

PPP-SI落屑/鱗屑スコアのベースラインからの変化量



7. 用法及び用量に関する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

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。

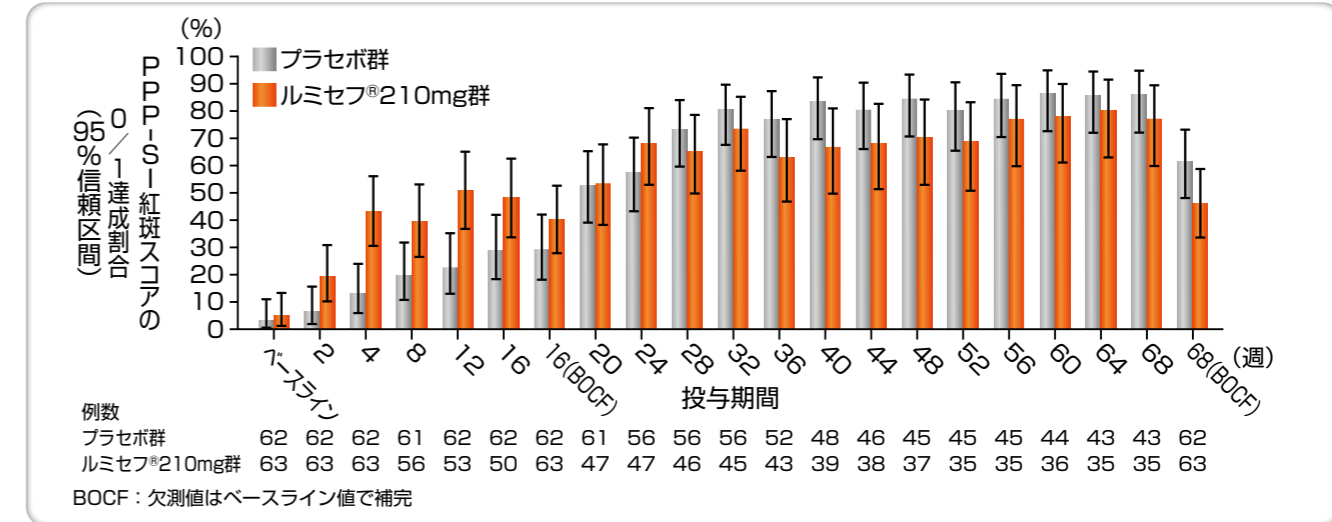
〈掌跖膿疱症〉

7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24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。

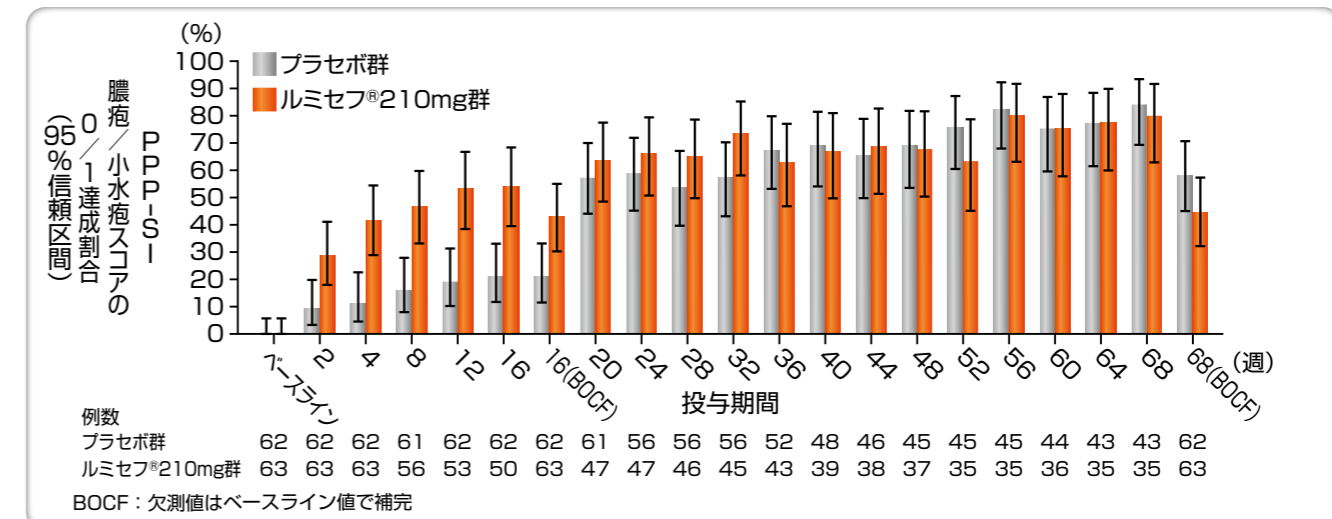
■各評価時点におけるPPP-SI各コンポーネントスコアの0/1達成割合 (副次評価項目)

PPP-SI紅斑スコア、膿疱/小水疱スコア、落屑/鱗屑スコアの0/1達成割合はそれぞれ以下のとおりでした。

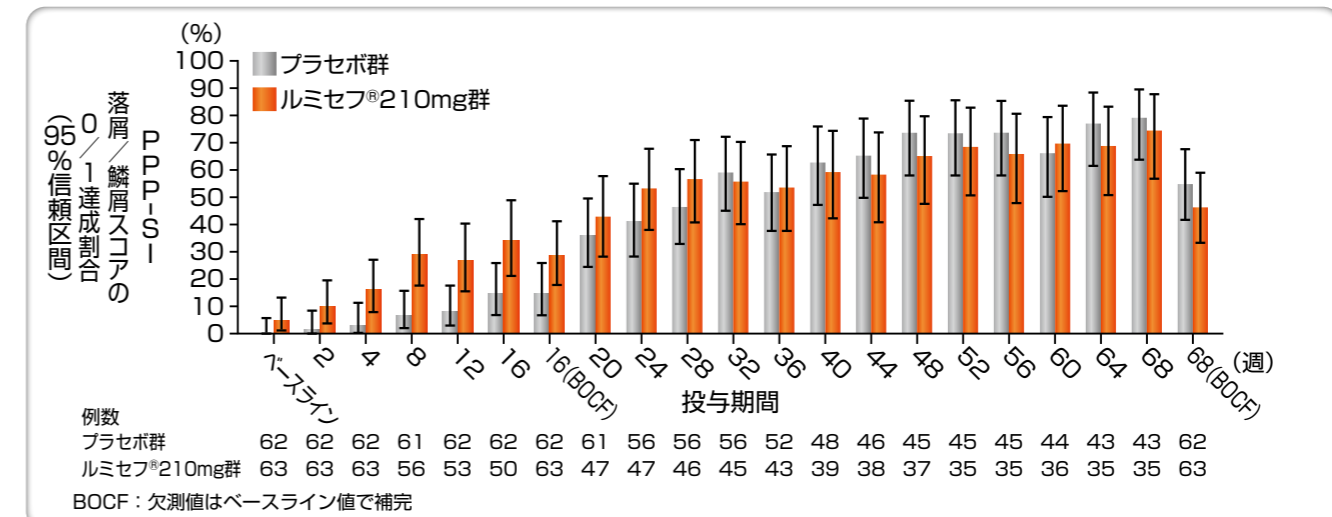
PPP-SI紅斑スコアの0/1達成割合



PPP-SI膿疱/小水疱スコアの0/1達成割合



PPP-SI落屑/鱗屑スコアの0/1達成割合



■各評価時点における膿疱／小水疱の重症度スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

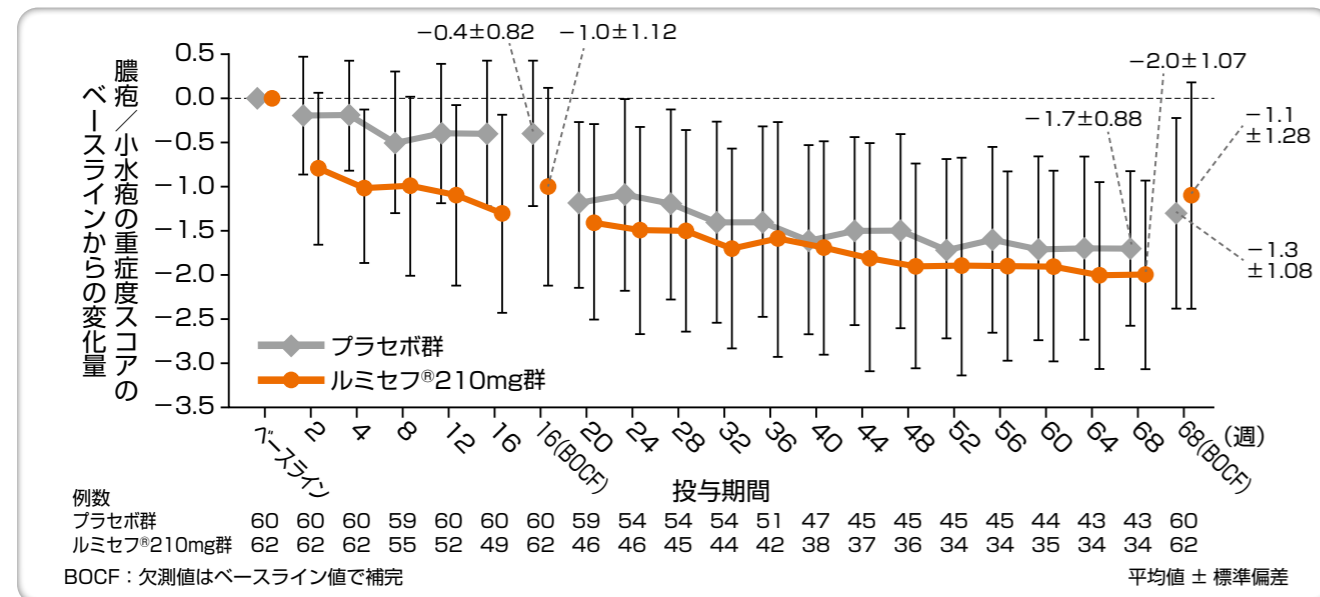
ベースライン時の膿疱／小水疱の重症度スコア及び膿疱／小水疱の重症度スコアのベースラインからの変化量は以下のとおりでした。なお、投与68週における膿疱／小水疱の重症度スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=43) で -1.7 ± 0.88 (平均値±標準偏差、以下同様)、ルミセフ®210mg群 (n=34) で -2.0 ± 1.07 、BOCFを用いた投与16週における膿疱／小水疱の重症度スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=60) で -0.4 ± 0.82 、ルミセフ®210mg群 (n=62) で -1.0 ± 1.12 、BOCFを用いた投与68週における膿疱／小水疱の重症度スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群 (n=60) で -1.3 ± 1.08 、ルミセフ®210mg群 (n=62) で -1.1 ± 1.28 でした。

ベースライン時の膿疱／小水疱の重症度スコア

プラセボ群 (n=60)	ルミセフ®210mg群 (n=62)
2.4±0.74	2.6±0.77

平均値±標準偏差

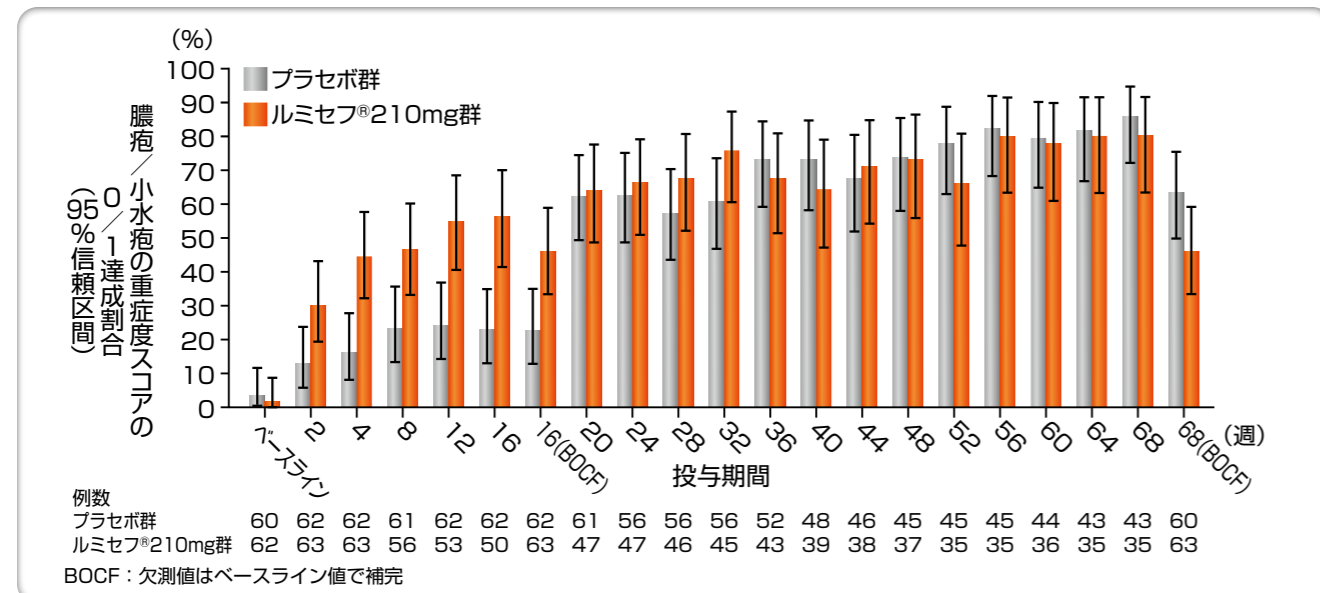
膿疱／小水疱の重症度スコアのベースラインからの変化量



■各評価時点における膿疱／小水疱の重症度スコアの0/1達成割合（副次評価項目）

膿疱／小水疱の重症度スコアの0/1達成割合は以下のとおりでした。

膿疱／小水疱の重症度スコアの0/1達成割合



■参考情報：各評価時点における患者による掌蹠部位の皮膚疼痛評価のベースラインからの変化量への影響（副次評価項目）

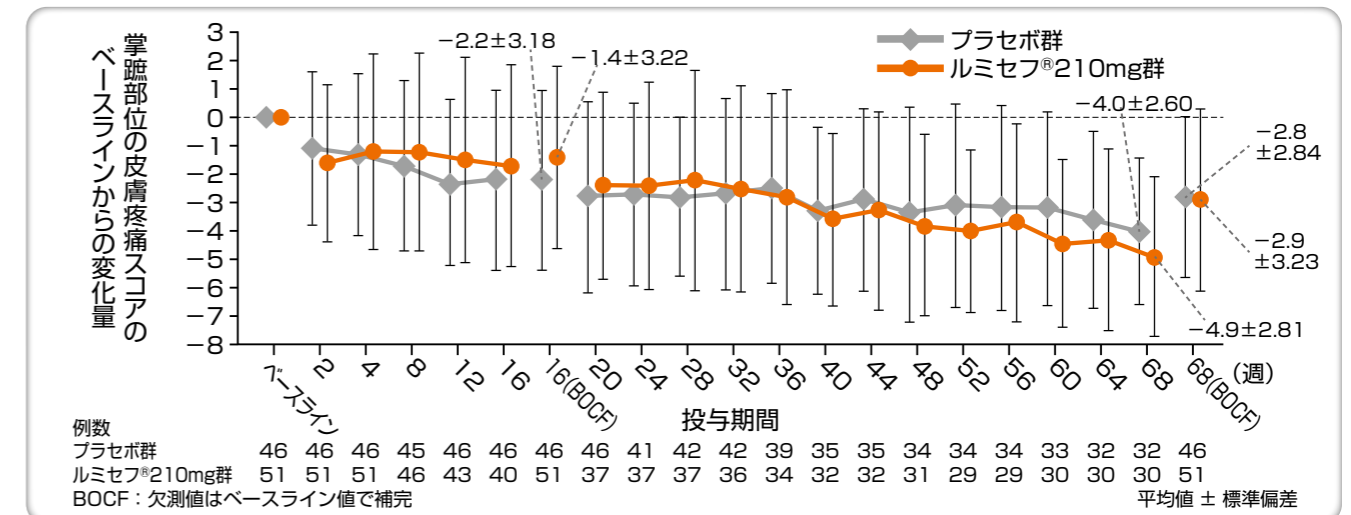
ベースライン時の掌蹠部位の皮膚疼痛スコアは、プラセボ群 (n=46) で 5.2 ± 2.54 (平均値±標準偏差、以下同様)、ルミセフ®210mg群 (n=51) で 5.4 ± 2.39 で、掌蹠部位の皮膚疼痛スコアのベースラインからの変化量は以下のとおりでした。なお、投与68週における掌蹠部位の皮膚疼痛スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=32) で -4.0 ± 2.60 、ルミセフ®210mg群 (n=30) で -4.9 ± 2.81 、BOCFを用いた投与16週における掌蹠部位の皮膚疼痛スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=46) で -2.2 ± 3.18 、ルミセフ®210mg群 (n=51) で -1.4 ± 3.22 、BOCFを用いた投与68週における掌蹠部位の皮膚疼痛スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群 (n=46) で -2.8 ± 2.84 、ルミセフ®210mg群 (n=51) で -2.9 ± 3.23 でした。

ベースライン時の掌蹠部位の皮膚疼痛スコア

プラセボ群 (n=46)	ルミセフ®210mg群 (n=51)
5.2±2.54	5.4±2.39

平均値±標準偏差

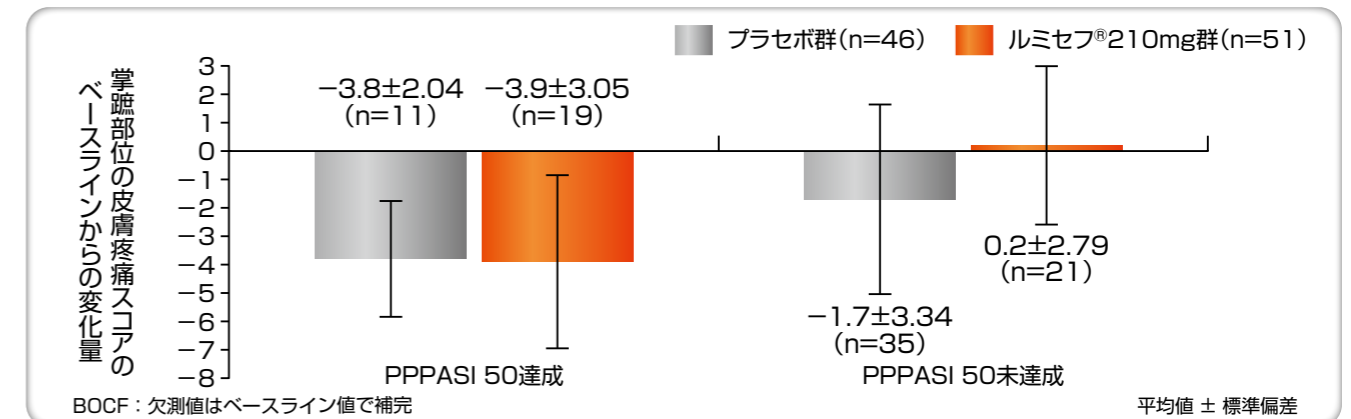
掌蹠部位の皮膚疼痛スコアのベースラインからの変化量



■参考情報：PPPASI 50達成別の投与16週における患者による掌蹠部位の皮膚疼痛スコアのベースラインからの変化量への影響（照会事項に対する回答として提出し了承された解析、サブグループ解析）

PPPASI 50達成別のBOCFを用いた投与16週における患者による掌蹠部位の皮膚疼痛スコアのベースラインからの変化量は以下のとおりでした。

PPPASI 50達成別の投与16週における患者による掌蹠部位の皮膚疼痛スコアのベースラインからの変化量(BOCF)



7. 用法及び用量に関する注意（抜粋）

〈効能共通〉

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。

〈掌蹠膿疱症〉

7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24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。

■参考情報：各評価時点における患者による掌蹠部位の皮膚そう痒評価のベースラインからの変化量への影響（副次評価項目）

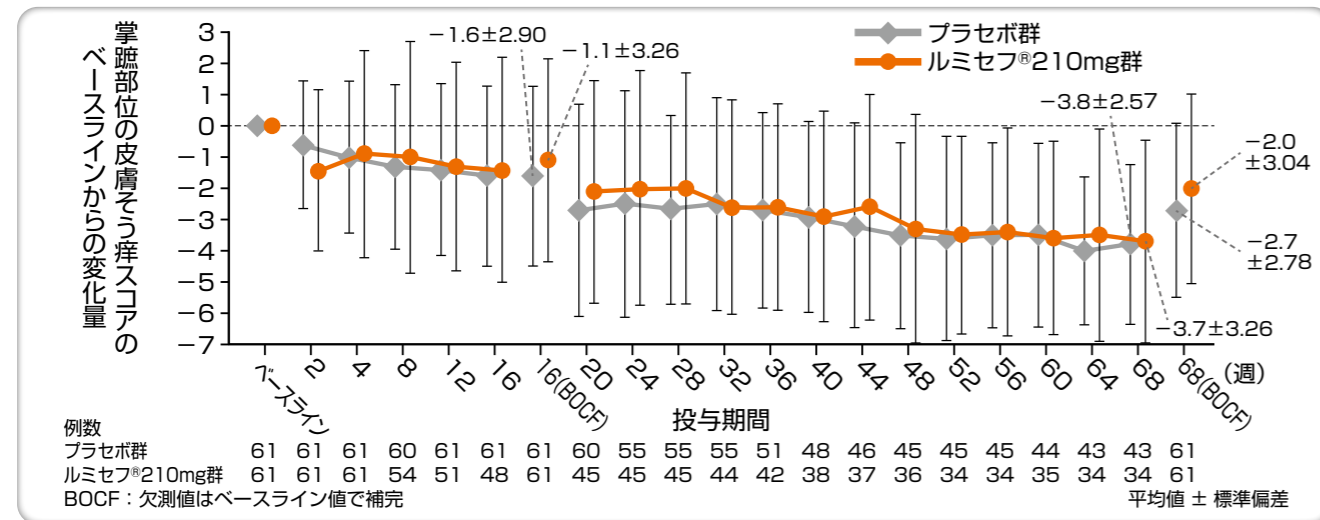
ベースライン時の掌蹠部位の皮膚そう痒スコアは、プラセボ群 (n=61) で5.9±2.57 (平均値±標準偏差、以下同様)、ルミセフ®210mg群 (n=61) で5.6±2.65で、掌蹠部位の皮膚そう痒スコアのベースラインからの変化量は以下のとおりでした。なお、投与68週における掌蹠部位の皮膚そう痒スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=43) で-3.8±2.57、ルミセフ®210mg群 (n=34) で-3.7±3.26、BOCFを用いた投与16週における掌蹠部位の皮膚そう痒スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=61) で-1.6±2.90、ルミセフ®210mg群 (n=61) で-1.1±3.26、BOCFを用いた投与68週における掌蹠部位の皮膚そう痒スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群 (n=61) で-2.7±2.78、ルミセフ®210mg群 (n=61) で-2.0±3.04でした。

ベースライン時の掌蹠部位の皮膚そう痒スコア

プラセボ群 (n=61)	ルミセフ®210mg群 (n=61)
5.9±2.57	5.6±2.65

平均値±標準偏差

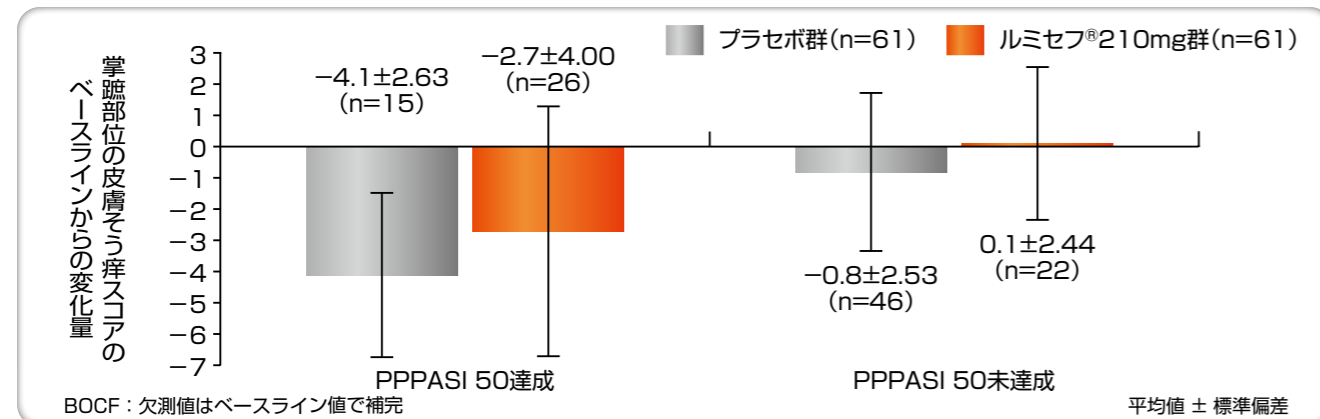
掌蹠部位の皮膚そう痒スコアのベースラインからの変化量



■参考情報：PPPASI 50達成別の投与16週における患者による掌蹠部位の皮膚そう痒スコアのベースラインからの変化量への影響（照会事項に対する回答として提出した承された解析、サブグループ解析）

PPPASI 50達成別のBOCFを用いた投与16週における患者による掌蹠部位の皮膚そう痒スコアのベースラインからの変化量は以下のとおりでした。

PPPASI 50達成別の投与16週における患者による掌蹠部位の皮膚そう痒スコアのベースラインからの変化量 (BOCF)



7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

- 〈効能共通〉
- 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。
- 〈掌蹠膿疱症〉
- 7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24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。

■各評価時点におけるPGA 0/1達成割合（副次評価項目）

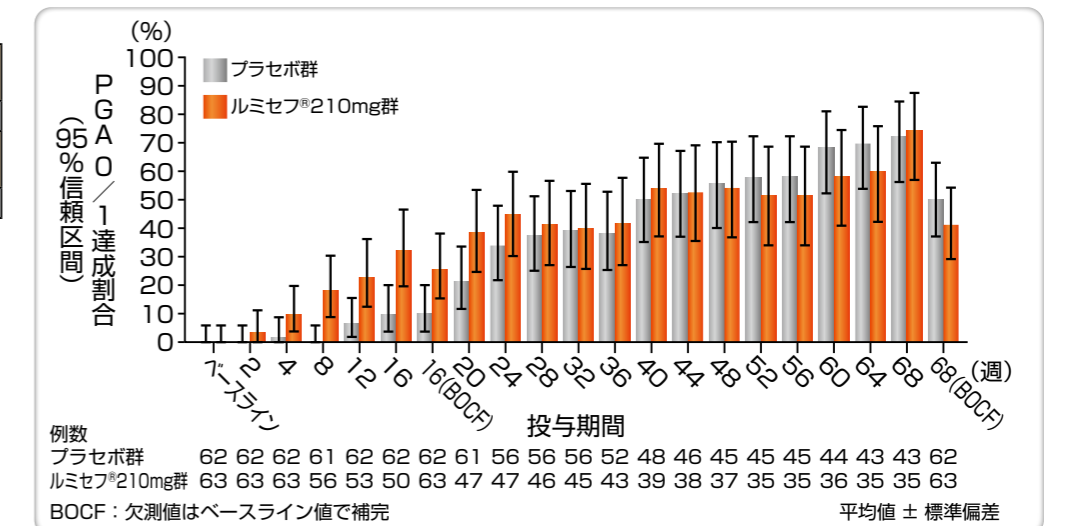
ベースライン時のPGAスコア (平均値±標準偏差) は、プラセボ群 (n=62) で3.2±0.72、ルミセフ®210mg群 (n=63) で3.3±0.76で、各評価時点におけるPGA 0/1達成割合は以下のとおりでした。なお、投与16週におけるPGA 0/1達成割合は、プラセボ群 (n=62) で9.7% (95%信頼区間: 3.6, 19.9%)、ルミセフ®210mg群 (n=50) で32.0% (95%信頼区間: 19.5, 46.7%)、BOCFを用いた投与16週におけるPGA 0/1達成割合は、プラセボ群 (n=62) で9.7% (95%信頼区間: 3.6, 19.9%)、ルミセフ®210mg群 (n=63) で25.4% (95%信頼区間: 15.3, 37.9%)、投与68週におけるPGA 0/1達成割合は、プラセボ群 (n=43) で72.1% (95%信頼区間: 56.3, 84.7%)、ルミセフ®210mg群 (n=35) で74.3% (95%信頼区間: 56.7, 87.5%)、BOCFを用いた投与68週におけるPGA 0/1達成割合は、プラセボ群 (n=62) で50.0% (95%信頼区間: 37.0, 63.0%)、ルミセフ®210mg群 (n=63) で41.3% (95%信頼区間: 29.0, 54.4%)でした。

ベースライン時のPGAスコア

プラセボ群 (n=62)	ルミセフ®210mg群 (n=63)
3.2±0.72	3.3±0.76

平均値±標準偏差

各評価時点におけるPGA 0/1達成割合



■各評価時点におけるDLQIスコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

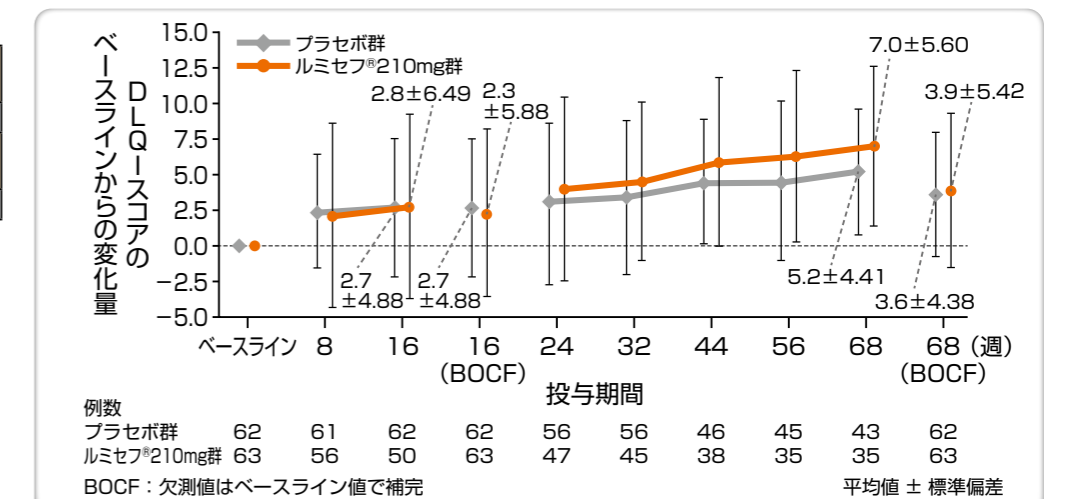
ベースライン時のDLQIスコアは、プラセボ群 (n=62) で7.6±5.01 (平均値±標準偏差、以下同様)、ルミセフ®210mg群 (n=63) で9.1±6.33で、DLQIスコアのベースラインからの変化量は以下のとおりでした。なお、投与16週におけるDLQIスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=62) で2.7±4.88、ルミセフ®210mg群 (n=50) で2.8±6.49、投与68週におけるDLQIスコアのベースラインからの変化量はプラセボ群 (n=43) で5.2±4.41、ルミセフ®210mg群 (n=35) で7.0±5.60、BOCFを用いた投与16週におけるDLQIスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=62) で2.7±4.88、ルミセフ®210mg群 (n=63) で2.3±5.88、BOCFを用いた投与68週におけるDLQIスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=62) で3.6±4.38、ルミセフ®210mg群 (n=63) で3.9±5.42でした。

ベースライン時のDLQIスコア

プラセボ群 (n=62)	ルミセフ®210mg群 (n=63)
7.6±5.01	9.1±6.33

平均値±標準偏差

DLQIスコアのベースラインからの変化量



■【PAO評価対象集団】各評価時点におけるASDAS-CRPのベースラインからの変化量（副次評価項目、サブグループ解析）

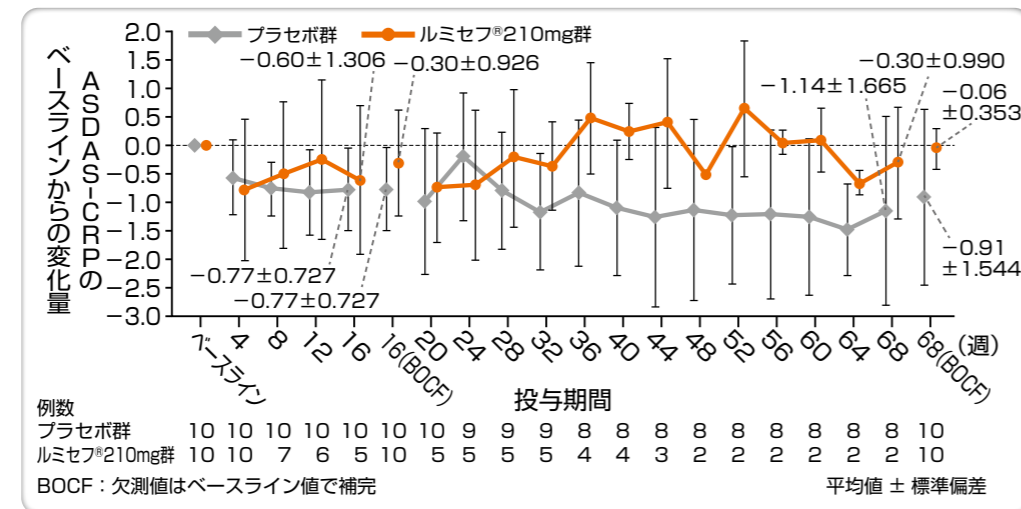
ベースライン時のASDAS-CRPは、プラセボ群 (n=10) で2.53±0.724 (平均値±標準偏差、以下同様)、ルミセフ®210mg群 (n=10) で2.60±0.696で、ASDAS-CRPのベースラインからの変化量は以下のとおりでした。なお、投与16週におけるASDAS-CRPのベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=10) で-0.77±0.727、ルミセフ®210mg群 (n=5) で-0.60±1.306、BOCFを用いた投与16週におけるASDAS-CRPのベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=10) で-0.77±0.727、ルミセフ®210mg群 (n=10) で-0.30±0.926、投与68週におけるASDAS-CRPのベースラインからの変化量は、プラセボ群 (n=8) で-1.14±1.665、ルミセフ®210mg群 (n=2) で-0.30±0.990、BOCFを用いた投与68週におけるASDAS-CRPのベースラインからの変化量はプラセボ群 (n=10) で-0.91±1.544、ルミセフ®210mg群 (n=10) で-0.06±0.353でした。

ベースライン時のASDAS-CRP

プラセボ群 (n=10)	2.53±0.724
ルミセフ®210mg群 (n=10)	2.60±0.696

平均値±標準偏差

ASDAS-CRPのベースラインからの変化量



■【PAO評価対象集団】各評価時点における画像評価（胸部）（副次評価項目、サブグループ解析）

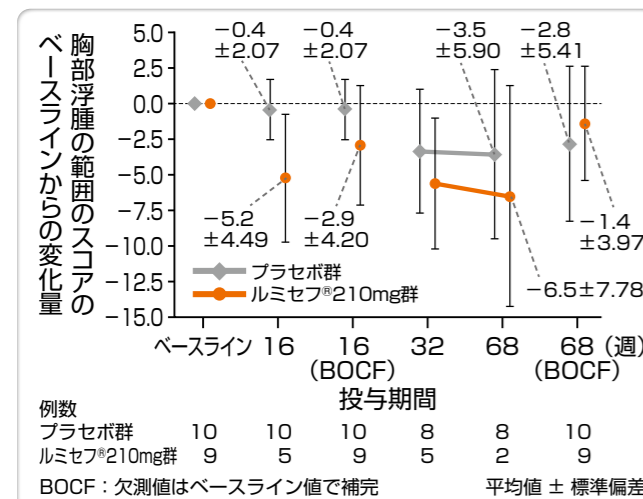
MRIによる胸部浮腫の範囲のスコア

ベースライン時の胸部浮腫の範囲のスコアは、プラセボ群 (n=10) で7.0±4.45 (平均値±標準偏差、以下同様)、ルミセフ®210mg群 (n=9) で8.1±3.92で、胸部浮腫の範囲のスコアのベースラインからの変化量は以下のとおりでした。

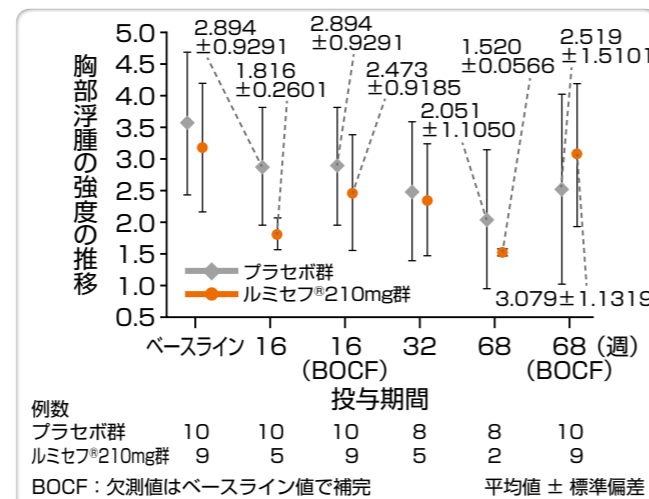
MRIによる胸部浮腫の強度

ベースライン時の胸部浮腫の強度は、プラセボ群 (n=10) で3.572±1.1203 (平均値±標準偏差、以下同様)、ルミセフ®210mg群 (n=9) で3.194±1.0075で、胸部浮腫の強度の推移は以下のとおりでした。

胸部浮腫の範囲のスコアのベースラインからの変化量



胸部浮腫の強度の推移（実測値）



■【PAO評価対象集団】各評価時点における画像評価（脊椎）（副次評価項目、サブグループ解析）

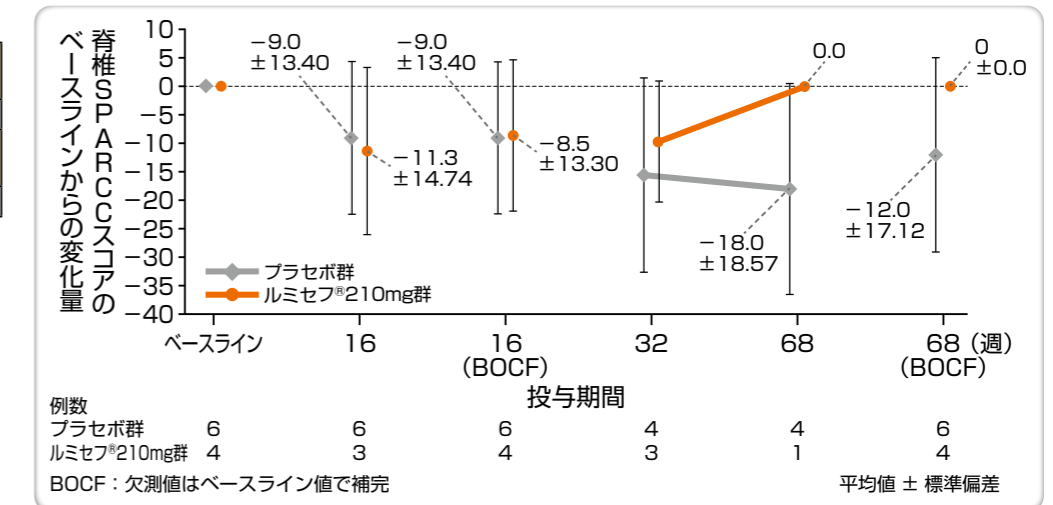
ベースライン時のMRIによる脊椎SPARCCスコアは、プラセボ群 (n=6) で23.7±17.78 (平均値±標準偏差、以下同様)、ルミセフ®210mg群 (n=4) で25.0±27.25で、脊椎SPARCCスコアのベースラインからの変化量は以下のとおりでした。

ベースライン時の脊椎SPARCCスコア

プラセボ群 (n=6)	23.7±17.78
ルミセフ®210mg群 (n=4)	25.0±27.25

平均値±標準偏差

脊椎SPARCCスコアのベースラインからの変化量



■【PAO評価対象集団】各評価時点における画像評価（仙腸関節）（副次評価項目、サブグループ解析）

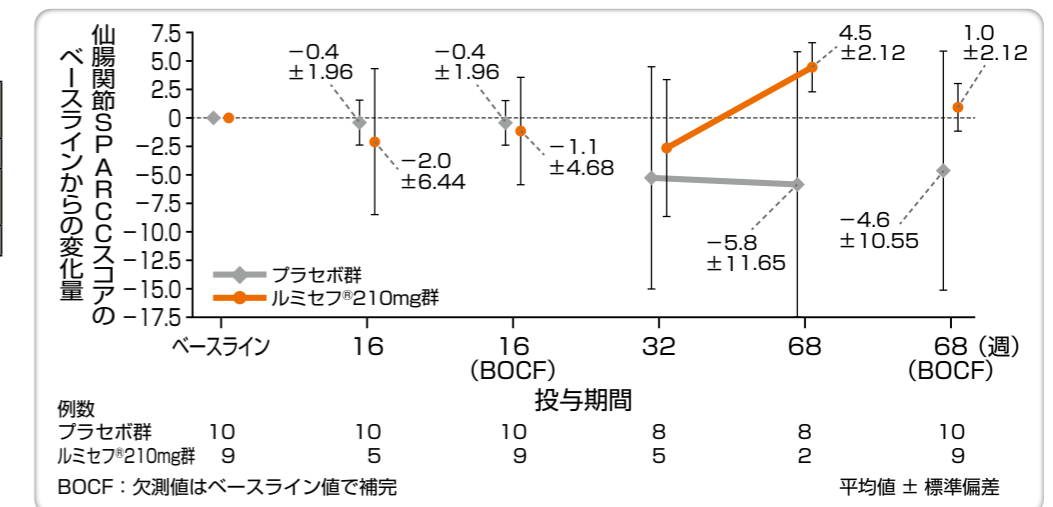
ベースライン時のMRIによる仙腸関節SPARCCスコアは、プラセボ群 (n=10) で5.5±10.87 (平均値±標準偏差、以下同様)、ルミセフ®210mg群 (n=9) で3.6±5.46で、仙腸関節SPARCCスコアのベースラインからの変化量は以下のとおりでした。

ベースライン時の仙腸関節SPARCCスコア

プラセボ群 (n=10)	5.5±10.87
ルミセフ®210mg群 (n=9)	3.6±5.46

平均値±標準偏差

仙腸関節SPARCCスコアのベースラインからの変化量



7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈効能共通〉

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。

〈掌蹠腫痛症〉

7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24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。

■安全性

<二重盲検期 (0 ~ 16週)>

有害事象は、プラセボ群で62例中36例 (58.1%)、ルミセフ®210mg群で63例中58例 (92.1%) に発現しました。主な有害事象は、プラセボ群で、湿疹が8例 (12.9%)、接触皮膚炎が5例 (8.1%)、ルミセフ®210mg群で、外耳炎が16例 (25.4%)、毛包炎が10例 (15.9%)、上咽頭炎、湿疹が各9例 (各14.3%)、発疹が5例 (7.9%) でした。副作用は、プラセボ群で8例 (12.9%)、ルミセフ®210mg群で30例 (47.6%) に発現しました。主な副作用は、プラセボ群で、リンパ節症、アフタ性潰瘍、倦怠感、足部白癬、膀胱炎、耳感染、注入に伴う反応、肋軟骨炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、掌蹠膿疱症が各1例 (各1.6%)、ルミセフ®210mg群では、外耳炎が8例 (12.7%)、湿疹が5例 (7.9%)、毛包炎が4例 (6.3%)、口腔カンジダ症、歯周炎が各3例 (各4.8%)、口唇炎、倦怠感、蜂巣炎、結膜炎、膿痂疹、扁桃炎、膿疱性骨関節炎、味覚不全、味覚障害、脱毛症が各2例 (各3.2%) に発現しました。

本試験において死亡に至った有害事象は認められませんでした。重篤な有害事象は、プラセボ群では認められず、ルミセフ®210mg群では肺炎が1例 (1.6%) 発現し、治験薬の投与を中止しました。その他の治験薬投与を中止した有害事象は、プラセボ群では認められず、ルミセフ®210mg群で5例 (7.9%) に発現し、乾癬様皮膚炎、倦怠感、発熱、角膜炎、好中球増加、歯周炎、膿皮症、蜂巣炎、抑うつ気分、骨浸食が各1例 (各1.6%) でした。なお、ルミセフ®210mg群において二重盲検期中の治験中止又は治験終了後に重篤な有害事象として掌蹠膿疱症の悪化、ベーチェット病各1例 (各1.6%) が報告されました。

<全期間 (0 ~ 68週)>

ルミセフ®210mg投与例における有害事象は124例 (99.2%、849.3件/100人年) に発現し、主な有害事象は外耳炎が47件 (44.0件/100人年)、ワクチン接種合併症が46件 (43.1件/100人年)、湿疹が39件 (36.5件/100人年)、上咽頭炎が34件 (31.8件/100人年)、毛包炎が33件 (30.9件/100人年)、接触皮膚炎が18件 (16.9件/100人年)、膿疱性骨関節炎が17件 (15.9件/100人年)、口内炎が16件 (15.0件/100人年) でした。副作用は68例 (54.4%、196.6件/100人年) 発現し、主な副作用は毛包炎が20件 (18.7件/100人年)、外耳炎が17件 (15.9件/100人年)、湿疹が10件 (9.4件/100人年)、注射部位反応及び口腔カンジダ症が各9件 (各8.4件/100人年) でした。

本試験において死亡に至った有害事象は認められませんでした。ルミセフ®210mg投与例における重篤な有害事象は4例 (3.7件/100人年) に発現し、白内障、蜂巣炎、肺炎、乾癬様皮膚炎が各1件 (各0.9件/100人年) であり、蜂巣炎、肺炎、乾癬様皮膚炎は治験薬との因果関係ありと判断されました。ルミセフ®210mg投与例におけるその他の治験薬投与を中止した有害事象は、29件 (27.2件/100人年) 発現し、倦怠感、掌蹠膿疱症が各3件 (各2.8件/100人年)、発熱、壊疽性膿皮症が各2件 (各1.9件/100人年)、動悸、角膜炎、顔面腫脹、顔面浮腫、肝機能異常、蜂巣炎、歯周炎、膿皮症、創傷感染、ワクチン接種合併症、C-反応性蛋白増加、好中球数増加、白血球数増加、食欲減退、骨浸食、膿疱性骨関節炎、抑うつ気分、蕁麻疹、乾癬様皮膚炎が各1件 (各0.9件/100人年) でした。そのうち、壊疽性膿皮症の1件は治験中止後に重篤な有害事象として報告され、治験薬との因果関係ありとされました。その他、治験中止又は終了後に重篤な有害事象として掌蹠膿疱症の悪化、ベーチェット病、2型糖尿病の悪化、深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症各1件が報告されました。

■血清中抗プロダルマブ抗体

ルミセフ®210mgが投与された124例*を対象に抗プロダルマブ抗体を評価した結果、1例 (0.8%) で、抗プロダルマブ結合抗体が認められました。本症例 (プラセボ群) は、投与48週 (ルミセフ®210mg投与開始後、32週に相当) に抗プロダルマブ結合抗体が陽性となりました。本症例の抗プロダルマブ中和抗体は陰性でした。

*: 本剤が投与された掌蹠膿疱症患者 125 例のうち、抗プロダルマブ結合抗体の測定結果が得られた症例数

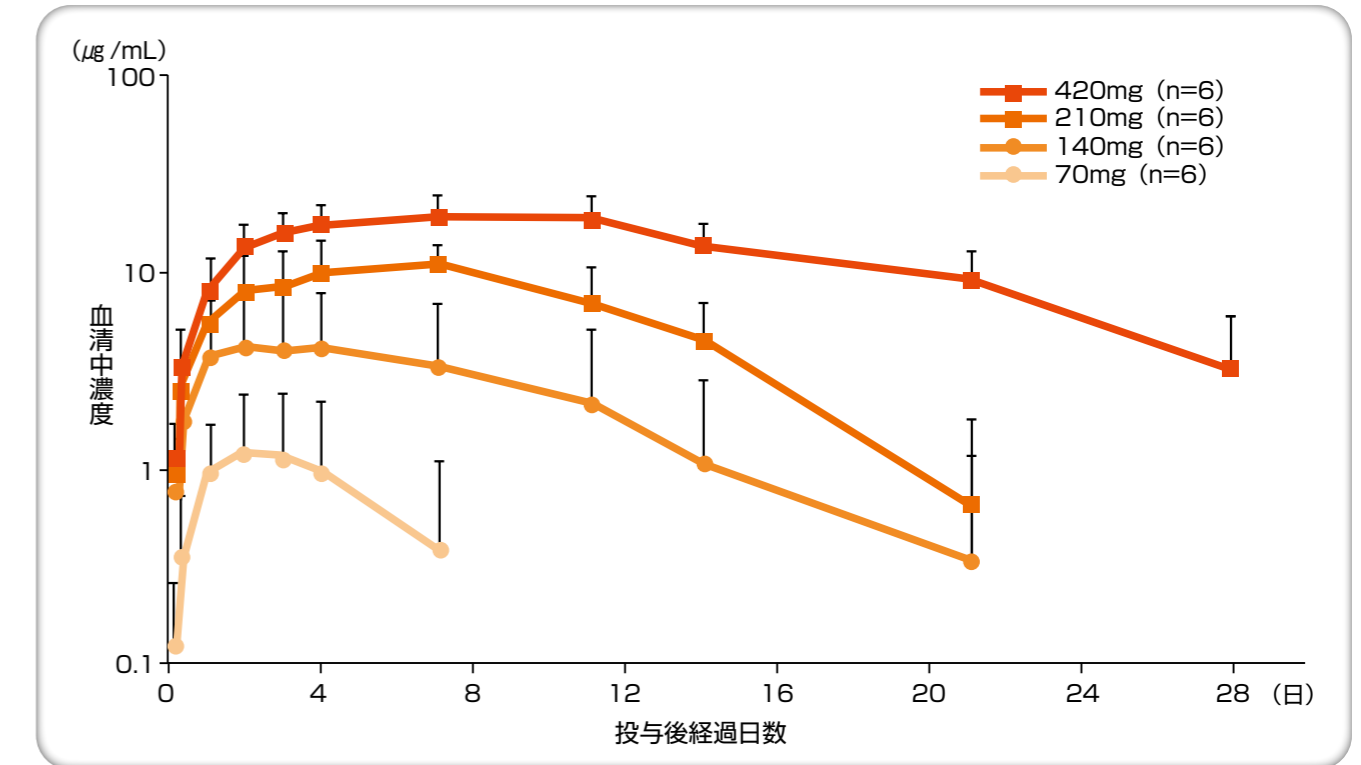
血清中濃度

■単回投与 (4827-001試験)²⁹⁾

²⁹⁾ 社内資料：健康成人及び乾癬患者を対象とした第I相/臨床薬理試験

日本人健康成人に本剤70、140、210及び420mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりでした。C_{max}及びAUC_{0-t}は投与量比以上に増加し、本剤の薬物動態は非線形性を示しました。

血清中濃度推移 (平均値+標準偏差)



単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	t _{max} (日)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg・日/mL)
70mg	6	1.00 (1.00, 2.99)	1.30±1.10	5.40±6.24
140mg	6	2.00 (1.00, 4.00)*	4.48±3.99	53.2±47.6*
210mg	6	4.00 (4.00, 7.00)	10.0±4.7	119±58
420mg	6	7.00 (4.00, 10.99)	21.6±5.2	349±80

平均値±標準偏差 (t_{max} は中央値 (最小値, 最大値))

*: n=5

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

6. 用法及び用量

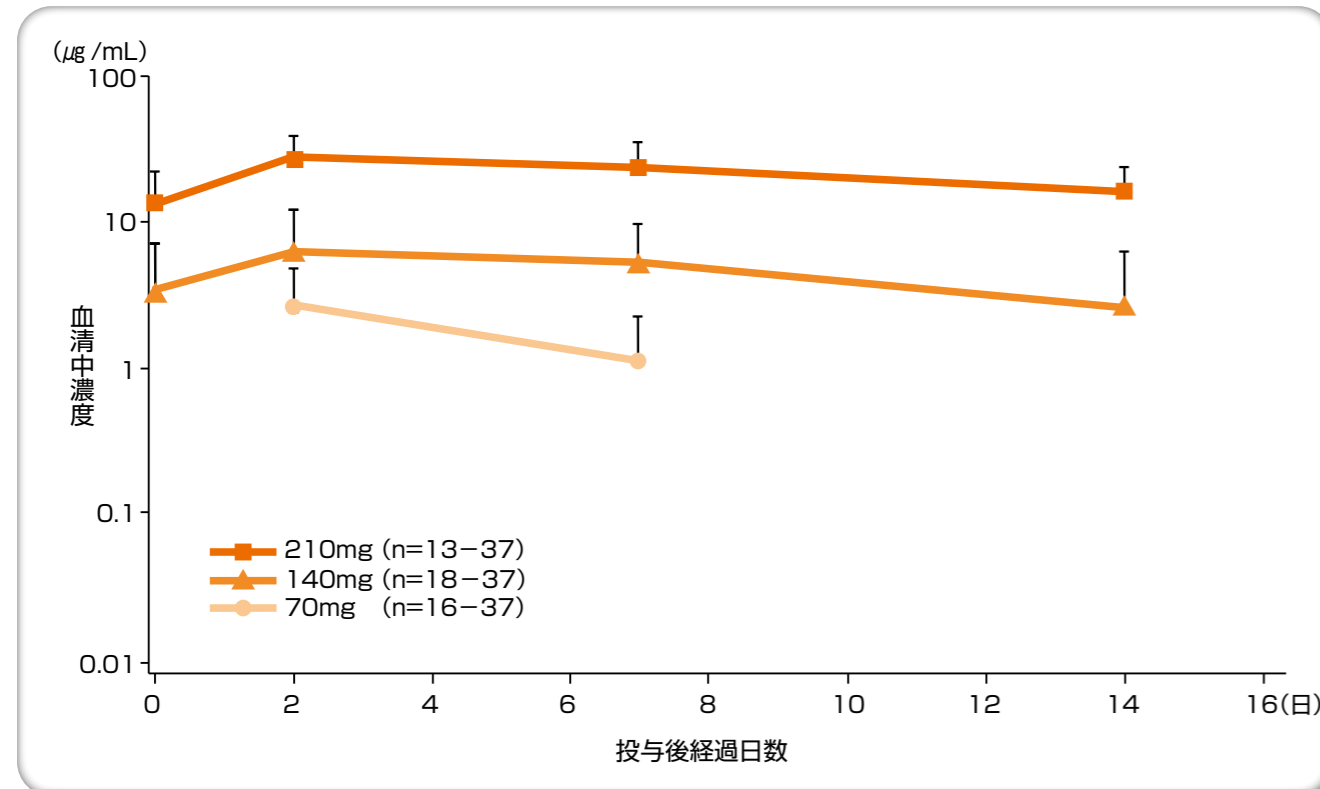
通常、成人にはプロダルマブ (遺伝子組換え) として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。

■反復投与 (4827-002試験)²¹⁾

21) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験(4827-002試験) (承認時評価資料)

中等度～重度の局面型皮疹を有する日本人乾癬患者を対象として、本剤70、140及び210mgを初回投与後2週目までは1週間毎に、それ以降は2週間毎に皮下投与したときの8～10週目の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは、以下のとおりでした。

8～10週目の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)



反復皮下投与したときの8～10週目の薬物動態パラメータ

投与量	例数	t _{max} (日)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-τ} (µg・日/mL)
70mg	15	2.93 (1.96, 4.16)	2.34±1.71	14.3±12.9
140mg	15	3.22 (1.84, 7.02)	5.97±3.60	56.1±49.6
210mg	11	2.90 (1.90, 6.92)	27.3±11.1	319±136

平均値±標準偏差 (t_{max} は中央値 (最小値, 最大値))

■反復投与 (4827-006試験) (外国人データ)³⁰⁾

30) 社内資料：体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における地域間の薬物動態の比較

日本人患者3例を含む体軸性脊椎関節炎 (強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎) 患者を対象として、本剤210mgを初回投与後2週目までは1週間ごとに、それ以降は2週間ごとに皮下投与したときの14～16週目の薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

反復皮下投与したときの14～16週目の薬物動態パラメータ

投与量	例数	t _{max} (日)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-τ} (µg・日/mL)
210mg	24	2.77 (1.80, 10.94)	23.4±17.4	262±225

平均値±標準偏差 (t_{max} は中央値 (最小値, 最大値))

■反復投与試験 (4827-009試験)²⁸⁾

28) 社内資料：掌蹠膿疱症患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験(4827-009試験) (承認時評価資料)

日本人の掌蹠膿疱症患者を対象として、本剤210mgを初回投与後2週目までは1週間ごとに、それ以降は2週間ごとに皮下投与したときの12～68週目の血清中トラフ濃度は以下のとおりでした。

反復皮下投与したときの12～68週目の血清中トラフ濃度

投与量	12週 (n=48)	16週 (n=45)	24週 (n=40)	32週 (n=36)	68週 (n=26)
210mg	23.7±14.8	23.7±13.8	22.8±16.0	18.3±11.2	25.2±16.3

平均値±標準偏差

分布 (外国人データを含む)³¹⁾

31) 社内資料：母集団薬物動態解析による民族差の検討

本剤の国内臨床試験(4827-001及び4827-002試験)及び海外臨床試験(20060279及び20090062試験)データを併合した母集団薬物動態解析の結果、本剤の分布容積は約6.5～8.0Lと推定され、血漿以外への分布は限定的であることが示されました。

吸収³²⁾

32) Timmermann S, et al. : Basic Clin Pharmacol Toxicol. 125(1): 16, 2019

母集団薬物動態解析の結果、本剤のバイオアベイラビリティは約55%と見積もられました。

代謝・排泄³³⁾

33) 社内資料：薬物動態試験の概要

一般的な代謝に関する試験及び排泄に関する試験は実施していません。

相互作用 (外国人データ)³⁴⁾

34) 社内資料：中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした薬物相互作用試験

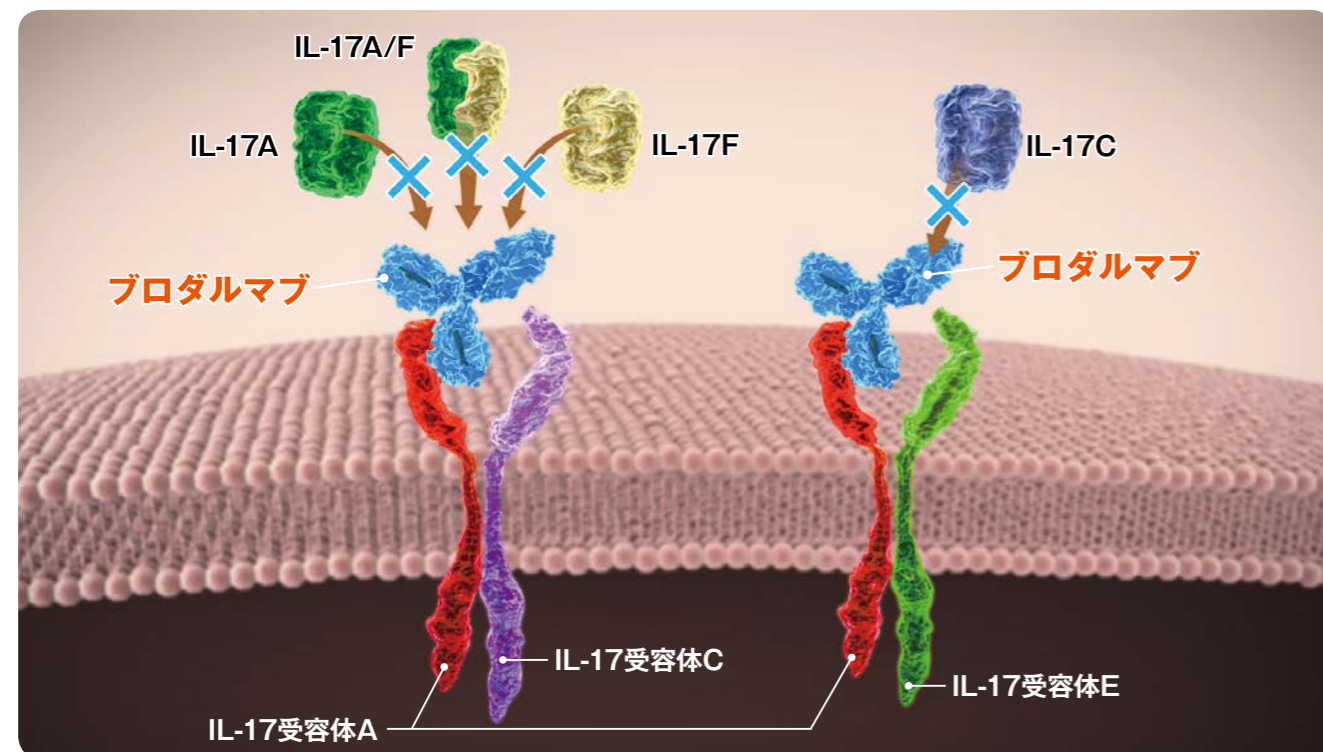
中等度～重度の乾癬患者において、本剤(210mg単回投与)との併用により、CYP3A4の基質であるミダゾラム(2mg単回投与)のC_{max}は1.16(90%信頼区間:1.00～1.36、以下同様)倍、AUC_{0-∞}は1.24(1.12～1.38)倍になることが示されました。

作用機序

本剤はIL-17受容体Aに選択的に結合する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、IL-17受容体Aを介した生物活性を阻害する薬剤です。

- IL-17受容体AはIL-17受容体Cと共にIL-17A、IL-17F、IL-17A/Fの受容体を形成しています。
- IL-17受容体AはIL-17受容体Eと共にIL-17Cの受容体を形成しています。

プロダルマブの作用機序



薬効薬理

■ IL-17受容体A阻害作用 (in vitro)

ヒト (rh) IL-17受容体A細胞外ドメインペプチドに対する結合親和性を検討した結果、プロダルマブのヒトIL-17受容体Aに対する高い結合親和性が示されました³⁵⁾。

ヒト包皮線維芽細胞を用いて、ヒトIL-17AとヒトIL-17受容体Aの結合に対するプロダルマブの競合阻害作用を検討した結果、プロダルマブはヒトIL-17Aと競合的にヒトIL-17受容体Aに結合し、プロダルマブ及びヒトIL-17AのヒトIL-17受容体Aに対する阻害定数 (Ki)はそれぞれ157pmol/L及び1601pmol/Lでした³⁶⁾。

ヒト全血を用いて、末梢血細胞に対する、プロダルマブ又はヒトIL-17Aの結合性をフローサイトメトリー法により検討した結果、プロダルマブ又はヒトIL-17Aは、リンパ球、単球及び顆粒球に対して結合性を示しました³⁷⁾。

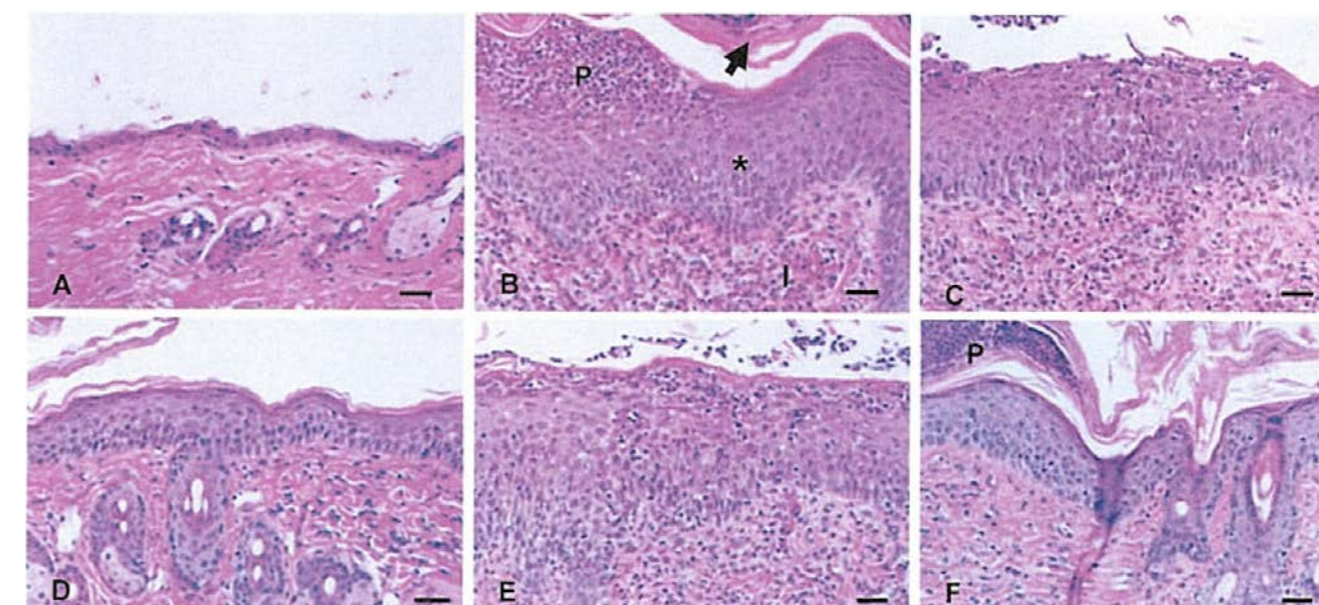
各種ヒト線維芽細胞を用いてヒトIL-17A、IL-17F又はIL-17A/Fの生物活性に対するプロダルマブの阻害作用を検討した結果、プロダルマブは各種ヒト線維芽細胞において、ヒトIL-17A、IL-17F及びIL-17A/Fの生物活性を阻害することが示されました³⁸⁾。

ヒト表皮角化細胞を用いてヒトIL-17Cの生物活性に対するプロダルマブの阻害作用を検討した結果、プロダルマブはヒトIL-17Cの生物活性を部分的に阻害することが示されました³⁹⁾。

■ マウス乾癬モデルに対する作用⁴⁰⁾

プロダルマブのサロゲート抗体 (抗マウスIL-17受容体A抗体) をK14/mlIL-1F6遺伝子改変マウスを用いた乾癬モデルに腹腔内投与することにより、乾癬様の皮膚症状は以下の結果を示しました。

マウス乾癬モデルの乾癬様皮膚の病理組織像

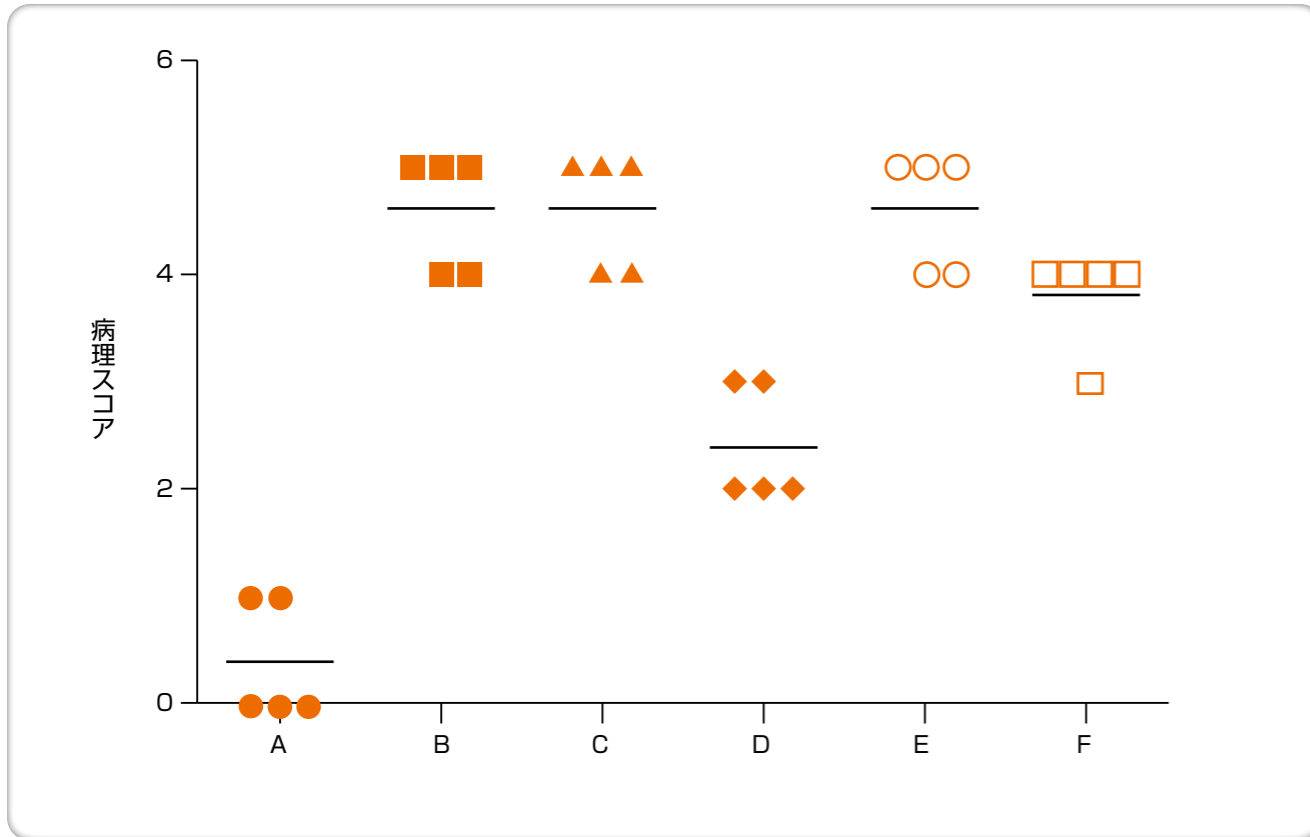


ヘマトキシリン・エオジン染色した皮膚の病理組織像。棒目盛は50 μm
 *: 表皮過形成、P: 表皮層内好中球性膿疱、→: 角化異常による表皮剥離、I: 真皮への炎症性細胞浸潤
 A: 乾癬非発症マウス B: 乾癬発症マウス
 C: 乾癬発症マウス・陰性対照抗体投与 D: 乾癬発症マウス・抗マウスIL-17受容体A抗体投与
 E: 乾癬発症マウス・陰性対照抗体投与 F: 乾癬発症マウス・抗マウスIL-17A抗体投与

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

マウス乾癬モデルの皮膚病理スコア



各点は個体毎の皮膚の病理スコア、各線は平均値
 A: 乾癬非発症マウス、B: 乾癬発症マウス、C: 乾癬発症マウス・陰性対照抗体投与、
 D: 乾癬発症マウス・抗マウスIL-17受容体A抗体投与、E: 乾癬発症マウス・陰性対照抗体投与、
 F: 乾癬発症マウス・抗マウスIL-17A抗体投与

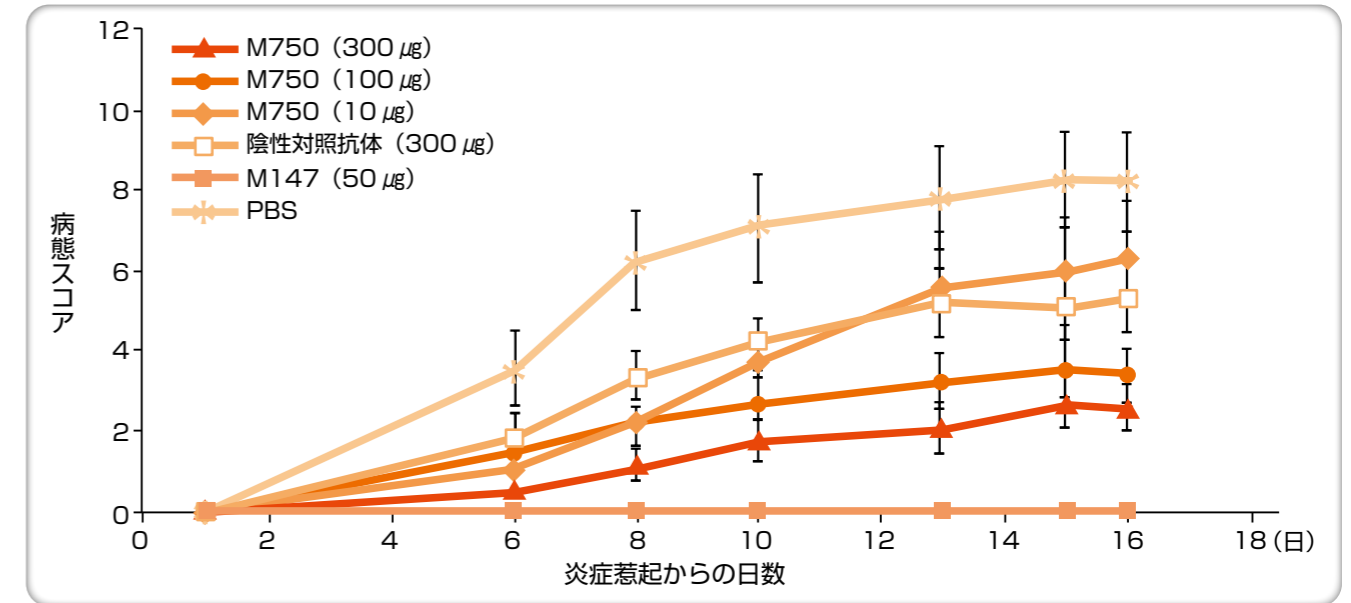
試験方法:
 マウス乾癬モデルに抗マウスIL-17受容体A抗体、抗マウスIL-17A抗体又は陰性対照抗体 (マウスIgG又はラットIgG) を-1日目及び3日目に500 μ g/匹ずつ腹腔内投与した。6日目に病理組織像を用いて、表皮過形成、錯角化、表皮肥厚及び微小膿瘍の形成を指標とした皮膚の病理スコアを測定するとともに、皮膚組織中の各種炎症性ケモカイン及びサイトカインのmRNA発現量を定量した。

皮膚の病理スコア:
 個体毎に0: 症状なし、1: 軽微の表皮過形成、2: 軽度の錯角化、表皮肥厚、微小膿瘍、3: 中程度の錯角化、表皮肥厚、微小膿瘍、4: 重度の錯角化、表皮肥厚、微小膿瘍、5: 重篤な錯角化、表皮肥厚、微小膿瘍 (1個体の最大スコア: 5) で評価

■炎症性関節炎 (CIA)モデルに対する作用 (マウス)⁴¹⁾

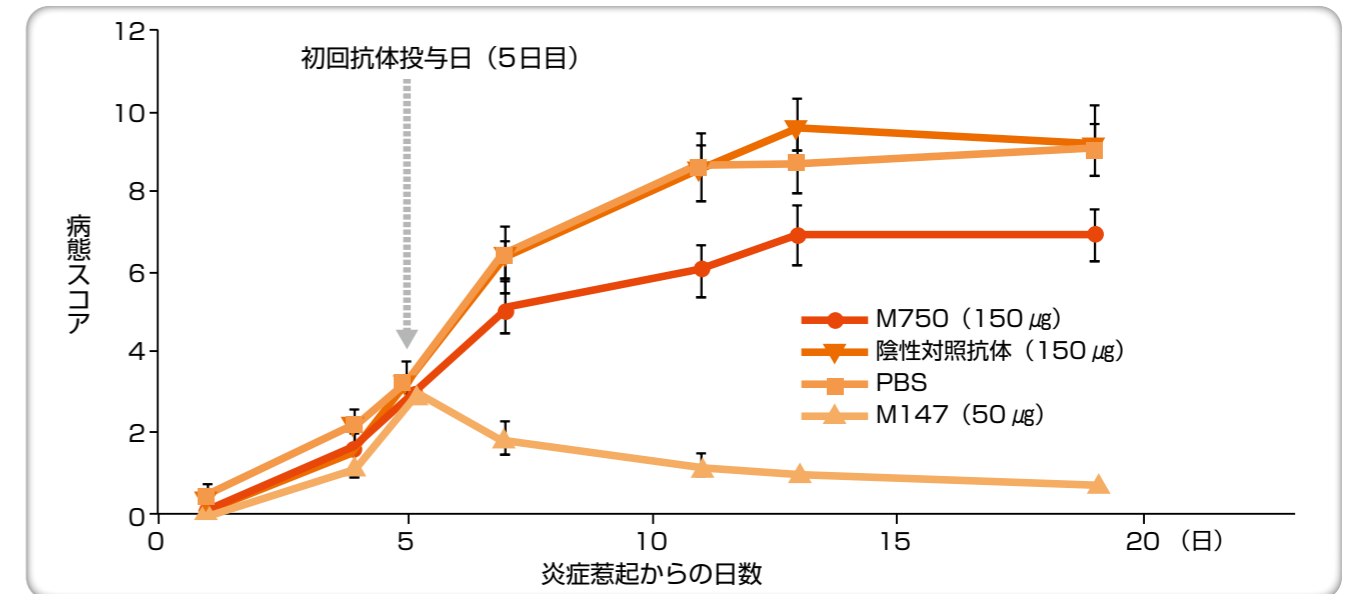
マウスCIAモデルを用いて、抗マウスIL-17受容体A抗体の関節炎に対する作用を評価しました。関節炎の惹起により関節炎の病態スコア (四肢の発赤及び腫脹)の上昇や骨破壊及び関節軟骨のびらんが認められました。関節炎惹起日に、抗マウスIL-17受容体A抗体の前処置をした場合及び関節炎惹起5日目に後処置をした場合の病態スコアは、以下のとおりでした。

前処置によるマウスCIAモデルの病態スコア



各群の平均値±標準誤差 (各群 n=15)
 M750: 抗マウスIL-17受容体A抗体、M147: 抗マウスIL-1受容体抗体

後処置によるマウスCIAモデルの病態スコア



各群の平均値±標準誤差
 M750: 抗マウスIL-17受容体A抗体 (n=20)、陰性対照抗体 (n=19)、PBS (n=17)、M147: 抗マウスIL-1受容体抗体 (n=17)

試験方法:
 マウス炎症性関節炎モデルに本剤のサロゲート抗体 (10、100及び300 μ g)、陽性対照抗体 (ラット抗マウスIL-1受容体抗体、50 μ g)、陰性対照抗体 (300 μ g) 又はリン酸緩衝食塩液を0日目から15日目まで (前処置) 又は5日目から19日目まで (後処置) 週3回腹腔内投与した。1日目から16日目までの間 (前処置) 又は0日目から19日目までの間 (後処置)、関節炎症状として四肢の発赤及び腫脹を指標とした病態スコアを測定した。さらに、前処置においては16日目血清を回収し、関節破壊に伴って産生される軟骨オリゴマー基質タンパク質の濃度を測定した。

病態スコア:
 個体毎に四肢の関節炎症状を手足1本毎に0: 症状なし、1: 1~3本の指の発赤や腫脹、2: 3本以上の指の発赤や腫脹、又は軽微な足の発赤や腫脹、3: 軽微から中程度の発赤を伴った足の腫脹、4: 足全体の重度の発赤と腫脹 (1個体の最大スコア: 16) で評価

安全性薬理試験⁴²⁾

■循環器系及び呼吸器系に及ぼす影響 (カニクイザル)

カニクイザルを用いた1ヵ月間反復皮下又は静脈内投与毒性試験 (最高用量: 350mg/kg群)、3ヵ月間反復皮下投与毒性試験 (最高用量: 350mg/kg群) 及び6ヵ月間反復皮下投与毒性試験 (最高用量: 90mg/kg群) において、本剤の循環器系及び呼吸器系に対する影響を検討した結果、一般状態、心電図 (RR間隔、PR間隔、QRS間隔、QT間隔及びQTc間隔)、心拍数、血圧 (3ヵ月間反復皮下投与毒性試験のみ)、呼吸数及び体温の各検査項目において、本剤の循環器系及び呼吸器系への影響を示唆する変化は認められませんでした。

■腎機能に及ぼす影響 (カニクイザル)

カニクイザルを用いた1ヵ月間反復皮下又は静脈内投与毒性試験 (最高用量: 350mg/kg群)、3ヵ月間反復皮下投与毒性試験 (最高用量: 350mg/kg群) 及び6ヵ月間反復皮下投与毒性試験 (最高用量: 90mg/kg群) において、本剤の腎機能に対する影響を検討した結果、血液生化学的検査における尿素窒素、クレアチニン及び電解質並びに尿検査の各検査項目において、本剤の腎臓への影響を示唆する変化は認められませんでした。

■中枢神経系に及ぼす影響 (カニクイザル)

カニクイザルを用いた1ヵ月間反復皮下又は静脈内投与毒性試験 (最高用量: 350mg/kg群)、3ヵ月間反復皮下投与毒性試験 (最高用量: 350mg/kg群) 及び6ヵ月間反復皮下投与毒性試験 (最高用量: 90mg/kg群) において、本剤の中枢神経系に対する影響を検討した結果、一般状態観察及び体温測定において、本剤の中枢神経系への影響を示唆する変化は認められませんでした。

試験項目	動物種 (性: 例数)	投与経路及び投与量 (mg/kg)	試験成績
循環器系及び呼吸器系に及ぼす影響			
一般状態観察、心電図、心拍数、血圧、呼吸数、体温	カニクイザル ^{a)} (雌雄: 各5)	皮下: 25、90、350 静脈内: 350	循環器系及び呼吸器系への影響を示唆する変化は認められなかった。
	カニクイザル ^{b)} (雌雄: 各6)	皮下: 25、90、350	
	カニクイザル ^{c)} (雌雄: 各4~6)	皮下: 10、25、90	
腎機能に及ぼす影響			
血液生化学的検査: 尿素窒素、クレアチニン及び電解質、尿検査の各検査項目	カニクイザル ^{a)} (雌雄: 各5)	皮下: 25、90、350 静脈内: 350	腎臓への影響を示唆する変化は認められなかった。
	カニクイザル ^{b)} (雌雄: 各6)	皮下: 25、90、350	
	カニクイザル ^{c)} (雌雄: 各4~6)	皮下: 10、25、90	
中枢神経系に及ぼす影響			
一般状態観察、体温測定	カニクイザル ^{a)} (雌雄: 各5)	皮下: 25、90、350 静脈内: 350	中枢神経系への影響を示唆する変化は認められなかった。
	カニクイザル ^{b)} (雌雄: 各6)	皮下: 25、90、350	
	カニクイザル ^{c)} (雌雄: 各4~6)	皮下: 10、25、90	

a) 1ヵ月間反復皮下又は静脈内投与毒性試験において評価
b) 3ヵ月間反復皮下投与毒性試験において評価
c) 6ヵ月間反復皮下投与毒性試験において評価

毒性試験

■反復投与毒性試験 (カニクイザル)⁴³⁾

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、本剤を週1回の投与頻度で1ヵ月間 (最高用量: 350mg/kg)、3ヵ月間 (最高用量: 350mg/kg) 及び6ヵ月間 (最高用量: 90mg/kg) 投与した結果、本剤投与の影響は投与部位反応と、軽微から軽度の皮膚炎及び舌炎でした。各試験の無毒性量は、1ヵ月間で350mg/kg/週、3ヵ月間及び6ヵ月間で90mg/kg/週でした。

動物種 (性: 例数)	投与期間、頻度	休業期間	投与経路及び投与量 (mg/kg)
カニクイザル (雌雄: 各5)	1ヵ月間 1回/週	13週間	皮下: 25、90、350 静脈内: 350
カニクイザル (雌雄: 各6)	3ヵ月間 1回/週	17週間	皮下: 25、90、350
カニクイザル (雌雄: 各4~6)	6ヵ月間 1回/週	6ヵ月間 (90mg/kg群)	皮下: 10、25、90

■生殖発生毒性試験 (カニクイザル)⁴⁴⁾

性成熟したカニクイザルを用いた6ヵ月間反復投与毒性試験において、精子機能 (運動能、密度及び形態) 並びに雄性及び雌性生殖器に対する本剤の影響は90mg/kg (最高用量) まで認められませんでした。また、妊娠20日又は22日から分娩までの器官形成期を含む妊娠期間を通して本剤90mg/kg (最高用量) を投与した妊娠カニクイザルにおいて、母動物の毒性及び母体機能、並びに胚・胎児及び生後6ヵ月までの出生児の成長・発達 (免疫機能を含む) に対する本剤投与の影響は認められませんでした。

動物種 (性: 例数)	投与期間、頻度	投与経路及び投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/週)
雌雄生殖器及び精子機能に対する影響^{a)}			
カニクイザル (雌雄: 各4~6)	6ヵ月間 1回/週	皮下: 10、25、90	90
拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験			
カニクイザル (妊娠雌: 16~19)	妊娠第20~22日より妊娠終了時まで1回/週 (計19~22回)	皮下: 25、90	母動物の毒性: 90 母動物の母体機能: 90 胎児及び出生児の発達: 90

a) 6ヵ月間反復皮下投与毒性試験において評価

■その他の毒性試験

遺伝毒性試験

本剤は完全ヒト型IgG2抗体であることから、ICH-S6 (R1) に従い、遺伝毒性試験は実施していません。

がん原性試験

本剤のがん原性試験は実施していません。

組織交差反応性試験 (in vitro、ヒト、カニクイザル、ウサギ)⁴⁵⁾

ビオチン標識プロダルマブを用いて、免疫組織化学染色法によりヒト、カニクイザル及びウサギの正常組織を用いた組織交差反応性を評価した結果、ヒト、カニクイザル及びウサギで類似した組織交差反応性を示しました。

免疫原性試験 (カニクイザル)⁴⁶⁾

カニクイザルを用いた毒性試験及び薬物動態試験に組み込んで免疫原性の評価を実施した結果、一部のカニクイザルで抗プロダルマブ結合抗体及び抗プロダルマブ中和抗体の産生が認められました。

免疫毒性試験 (カニクイザル)⁴⁷⁾

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査の結果から免疫毒性の懸念を示唆する変化は認められませんでした。また、カニクイザルを用いた3及び6ヵ月間反復投与毒性試験、並びに拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験 (出生児) の中でリンパ球サブセット解析及びT細胞依存性の抗体産生能の評価を実施したところ、いずれの毒性試験の最高用量においても本剤投与による免疫機能への影響は認められませんでした。

有効成分に関する理化学的知見

一般名: プロダルマブ (遺伝子組換え)
Brodalumab (Genetical Recombination)

分子量: 約147,000

本質: プロダルマブは、ヒトインターロイキン-17受容体Aに対するヒトIgG2モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。プロダルマブは、442個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ2鎖) 2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖) 2本から構成される糖タンパク質である。

製剤学的事項

製剤の安定性⁴⁸⁾

製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果 ^{a)}
長期保存試験	5℃	/	充填済みシリンジ	36箇月	規格内
加速試験	25℃	/	充填済みシリンジ	0.25、0.5、1、3、6箇月	・6箇月時点で類縁物質の増加を認め規格外となった ・3箇月までは規格内
苛酷試験	40℃	/	充填済みシリンジ	3日、0.25、0.5、1、3箇月	・1箇月以降で類縁物質の増加を認め規格外となった ・0.5箇月までは規格内
光安定性試験	5℃	b)	充填済みシリンジ	c)	曝光後では類縁物質の増加を認め規格外であった
			充填済みシリンジ/ 二次包装(遮光)		規格内

a) 試験項目: 性状、pH、純度試験、生物学的活性、不溶性微粒子、無菌、タンパク質含量等

b) 白色蛍光ランプ+近紫外蛍光ランプ

c) 総照度として 120 万 lx・h + 総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m²

取扱い上の注意

規制区分: 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)

貯法: 2～8℃で保存

有効期間: 36箇月

取扱い上の注意: 外箱開封後は遮光して保存すること。

包装

ルミセフ[®]皮下注210mgシリンジ: 1.5mL [1シリンジ、注射針: 27ゲージ]

関連情報

承認番号: 22800AMX00441000

承認年月: 2016年7月

効能又は効果追加承認年月: 2020年11月 (強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)
2023年8月 (掌蹠膿疱症)

薬価基準収載年月: 2016年8月

販売開始年月: 2016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: <尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症> 2024年7月 (8年)

<強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎> 2024年11月 (4年)

<掌蹠膿疱症> 2024年7月 (2023年8月～2024年7月、「尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」からの残余期間)

- 1) Zhang L, et al.: Clin Immunol. **135** (1): 108, 2010
- 2) Johansen C, et al.: Br J Dermatol. **160** (2): 319, 2009
- 3) Lowes MA, et al.: J Invest Dermatol. **128** (5): 1207, 2008
- 4) Raychaudhuri SP, et al.: Mol Cell Biochem. **359** (1-2): 419, 2012
- 5) Leipe J, et al.: Arthritis Rheum. **62** (10): 2876, 2010
- 6) Yilmaz SB, et al.: Arch Dermatol Res. **304** (6): 465, 2012
- 7) Moy AP, et al.: JAMA Dermatol. **151** (7): 753, 2015
- 8) Taams LS, et al.: Nat Rev Rheumatol. **14** (8): 453, 2018
- 9) Torii K, et al.: Arch Dermatol Res. **303** (6): 441, 2011
- 10) Murakami M, et al.: Exp Dermatol. **20** (10): 845, 2011
- 11) Hagforsen E, et al.: Br J Dermatol. **163** (3): 572, 2010
- 12) Kim DY, et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol. **27** (12): 1559, 2013
- 13) Bissonnette R, et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol. **28** (10): 1298, 2014
- 14) Menter A, et al.: J Am Acad Dermatol. **65** (1): 137, 2011
- 15) Pathirana D, et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol. **23** Suppl2: 1, 2009
- 16) 日本リウマチ学会: 抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 2006
- 17) 福原 俊一他: 皮膚疾患のQOL 評価: DLQI (Dermatology Life Quality Index) Skindex 29
日本語版マニュアル. 照林社, 2004
- 18) Bhushan M, et al.: Br J Dermatol. :**145** (4) : 546, 2001
- 19) Phan NQ, et al.: Acta Derm Venereol. **92** (5): 502, 2012
- 20) ASAS international Society [homepage on the Internet]. Available from: <https://www.asas-group.org/clinical-instruments/asdas-calculator/> [Accessed 03th March 2023].
- 21) 社内資料: 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験 (4827-002試験) (承認時評価資料)
- 22) 社内資料: 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (4827-003試験) (承認時評価資料)
- 23) 社内資料: 膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (4827-004試験)
(承認時評価資料)
- 24) 岩月 啓氏他: 日本皮膚科学会雑誌. **120** (4): 815, 2010
- 25) 社内資料: 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験
(AMAGINE-1、AMAGINE-2、AMAGINE-3) (承認時評価資料)
- 26) 社内資料: 関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験 (20101227試験) (承認時評価資料)
- 27) 社内資料: 体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (4827-006試験) (承認時評価資料)
- 28) 社内資料: 掌蹠膿疱症患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験 (4827-009試験)
(承認時評価資料)
- 29) 社内資料: 健康成人及び乾癬患者を対象とした第Ⅰ相/臨床薬理試験
- 30) 社内資料: 体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における地域間の薬物動態の比較
- 31) 社内資料: 母集団薬物動態解析による民族差の検討
- 32) Timmermann S, et al.: Basic Clin Pharmacol Toxicol. **125** (1): 16, 2019
- 33) 社内資料: 薬物動態試験の概要
- 34) 社内資料: 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした薬物相互作用試験
- 35) 社内資料: ヒトIL-17RA細胞外ドメインに対する結合親和性
- 36) 社内資料: ヒトIL-17AとIL-17RAの結合に対する競合阻害作用
- 37) 社内資料: ヒト全血中IL-17RA陽性白血球細胞に対する結合性
- 38) 社内資料: ヒトIL-17A、IL-17F、IL-17A/F刺激依存的GRO α 産生に対する阻害作用
- 39) 社内資料: ヒトIL-17C刺激依存的DEFB4 mRNA発現に対する阻害作用
- 40) 社内資料: マウス乾癬モデルに対する作用
- 41) 社内資料: マウス炎症性関節炎モデルに対する作用
- 42) 社内資料: 安全性薬理試験
- 43) 社内資料: 反復投与毒性薬理試験
- 44) 社内資料: 生殖発生毒性試験
- 45) 社内資料: 組織交差反応性試験
- 46) 社内資料: 免疫原性試験
- 47) 社内資料: 免疫毒性試験
- 48) 社内資料: 安定性試験

製造販売元: 協和キリン株式会社
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-9-2

文献請求先及び
問い合わせ先: 協和キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-9-2
0120-850-150
受付時間 9:00 ~ 17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)

製造販売元 【文献請求先及び問合せ先】
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2
くすり相談窓口 0120-850-150
<https://medical.kyowakirin.co.jp>