

2017 年度 薬物治療塾 D コース前期第 4, 5 回勉強会要旨
 開始日時: 2017 年 2 月 26 日(日)および 3 月 20 日(月) 13:10~16:20
 場所: タワーホール船堀
 対象: ブロダルマブ(ルミセフ皮下注)
 主な検討資料:
 医薬品インタビューフォーム(ルミセフ皮下注 2016 年 9 月版)
 審査報告書(ルミセフ皮下注 平成 28 年 5 月 19 日)
 論文名 Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis
 N Engl J Med 2015;373:1318-28.

ブロダルマブ PK 特徴づけシート

医薬品名: ルミセフ皮下注 210mg シリンシ
 参照資料:

- ①IF 2016 年 9 月版
- ②審査報告書 平成 28 年 5 月 19 日
- ③申請資料 pmda より: 230124_3999441G1029_1_002_1F.pdf

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.576	①P51 バイオアベイラビリティ 0.576 ③9 臨床概要 2 2.7.2 臨床薬理試験 P26~27 2.7.2.3.2.1 日本人及び外国人を対象とした母集団薬物動態解析(5.3.3.5-1) (①参考資料「31」社内資料:母集団薬物動態解析による民族差の検討」と同一資料) 構造モデルは、1 次吸収過程、線形及び非線形の並行する消失を伴う 2 コンパートメントモデル(図 2.7.2.3.2.1-1)を用いた。推定する薬物動態パラメータは、CL、V ₁ 、V _{max} 、k _a 、V ₂ 及び Q とした。F は 0.576、K _m は 0.02 μg/mL で固定した(Endres et al, 2014) 図2.7.2.3.2.1-1 薬物動態解析の構造モデル <small>CL = linear clearance; V_{max} = maximal rate of saturable elimination; K_m = concentration at which the saturable elimination pathway is at half of maximal rate; V₁ = volume of distribution for the central compartment; V₂ = volume of distribution for the peripheral compartment; Q = intercompartmental clearance between central and peripheral compartment; k_a = first-order absorption rate constant; F = absolute bioavailability</small>
Ae (%)	—	①P49 6) 腎機能障害(外国人) ブロダルマブは分子量約 147,000 のモノクローナル抗体であることから、体内からの消失に対し腎臓は関与していないと推定される。
CL _{tot} (mL/min)	0.32 mL/min(0.299-0.396) 線形消失過程 0.182 mL/min 非線形消失過	①P50 (5)クリアランス 本剤の全身クリアランスは、線形及び非線形の並行する消失過程で説明される。線形の消失過程のクリアランスは、0.262(L/day)である。 0.262(L/day) = 0.262 × 1000 / (60 × 24) = 0.182(mL/min) 非線形消失過程における消失速度はミカエリスメンテン型で説明でき、V _{max} 及び K _m 値はそれぞれ、4.62 mg/day 及び 0.02 μg/mL である。 ①P47

	程: D = 210 mg、 $\tau = 2$ 週 定常状態時 0.14 mL/min (0.117-0.214) $\therefore 0.18 + 0.14 = 0.32$	乾癬患者（尋常性乾癬、関節性乾癬）に反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与量</th> <th>例数</th> <th>t_{max} (day)</th> <th>C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)</th> <th>$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>70mg</td> <td>15</td> <td>2.93(1.96, 4.16)</td> <td>2.34 ± 1.71</td> <td>14.3 ± 12.9</td> </tr> <tr> <td>140mg</td> <td>15</td> <td>3.22(1.84, 7.02)</td> <td>5.97 ± 3.60</td> <td>56.1 ± 49.6</td> </tr> <tr> <td>210mg</td> <td>11</td> <td>2.90(1.90, 6.92)</td> <td>27.3 ± 11.1</td> <td>319 ± 136</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差 (t_{max} は中央値 (最小値、最大値))</p> <p>乾癬患者に対して 210 mgを反復投与した時、$C_{max}=27.3 \mu\text{g/mL}$、$AUC_{0-\tau} = 319 \mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$、$C_{min} \doteq 15 \mu\text{g/ml}$ (グラフからの読み取り)、平均血中濃度 (C_{pssave})は $22.78 \mu\text{g/mL}$ ($AUC_{0-\tau} / \tau$)となる。 非線形消失過程は血中濃度に応じてクリアランスが変化することから、ミカエリスメンテン式より、C_{max} の $CL=0.117\text{ml/min}$、C_{min} の $CL=0.214\text{ml/min}$、C_{pssave} の $CL=0.14\text{ml/min}$ と血中濃度に応じた変化を示す。 非線形消失過程 ミカエリスメンテン式 $CL=V_{max}/(K_m+C)$ 承認用量 210mg 反復投与での平均血中濃度においても、非線形機構による消失が占める割合は 44%(0.14/0.32)であり、非線形の影響を受ける。</p>	投与量	例数	t_{max} (day)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	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)
投与量	例数	t_{max} (day)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)																
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																
Vd(L)	約 6.52(L)	①P50 4. 分布 母集団薬物動態解析の結果、本剤の分布容積は約 6.52 L と見積もられ、血漿以外への分布は限定的であると考えられる。 ②P25 6.5 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-1) 最終モデルより推定された母集団薬物動態パラメータ(個体間変動:%CV)は、 $CL: 0.26 \text{ L/day}$ (43.7%)、 $V_1: 4.1 \text{ L}$ (29.6%)、 V_2 (末梢コンパートメントの分布容積): 2.4 L (35.0%)、 K_a (吸収速度定数): 0.27d^{-1} (59.3%)、 $V_{max}: 4.6 \text{ mg/day}$ (29.3%)であった。 $V_{dss} = V_1 + V_2 = 4.1 + 2.4 = 6.5 \text{ (L)}$ ③ 9 臨床概要 1 2.7.2 臨床薬理試験 P26~27 2.7.2.3.2.1 日本人及び外国人を対象とした母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1) $V_{ss}(V_1+V_2)$ は約 6.52 L であり、血漿以外への分布は限定的であることが示された。																		
fuB	記載なし	①P50 (7)血漿蛋白結合率: 該当資料なし モノクローナル抗体であることから、血漿蛋白と結合する可能性は低いと思われる。																		
B/P	記載なし	記載なし																		

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	記載はないがヒトモノクローナル抗体であり、生体の異化による消失と考えられるため $Ae=0$ と推定	<30	腎外消失型※
Vd'	$Vd' < 6.52 / 0.5 = 13 \text{ (L)}$	<20	細胞外分布型
EeR'	消失に関与する臓器は特定されない。CLtot 値が非常に小さい。	<0.3	消失能依存型
ER	$Ae \doteq 0$ と推定しているため $ER \doteq 0$		
fuB	記載はないが血漿蛋白と結合する可能性低いことから $fuB \doteq 1.0$	≥ 20	蛋白結合非依存型

※ ヒトモノクローナル抗体であり、生体の異化による消失と考えられるため腎外消失型とした。

* : B/P、もしくは $B/P=0.5$ で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う(下記参考資料を参照)

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

fuB > 0.2 のため、fuB の変動への影響力は小さい

総濃度	パラメータ	決定因子	遊離形濃度	パラメータ	決定因子
	Vd	Vp		Vdf	Vp/fuB
	CLtot	fuB*CLinteR		CLtotf	CLinteR
	CLsc	(fuB*CLinteR)/Fa		CLscf	CLinteR/Fa
	AUC	D/ (fuB*CLinteR)		AUCf	D/ CLinteR
	AUCsc	D/ (fuB*CLinteR/ Fa)		AUCscf	D/ (CLinteR/ Fa)
	Cpssave	(D/ τ) / (fuB*CLinteR)		Cpssavef	(D/ τ) / CLinteR
	Cpssavesc	(D/ τ) / (fuB*CLinteR/ Fa)		Cpssavepof	(D/ τ) / (CLinteR/ Fa)
	t1/2	0.693 × Vp / (fuB*CLinteR)		t1/2	0.693 × (Vp/fuB) / CLinteR

【各パラメータの変動因子による変化】

fuB > 0.2 のため、fuB の変動への影響力は小さい

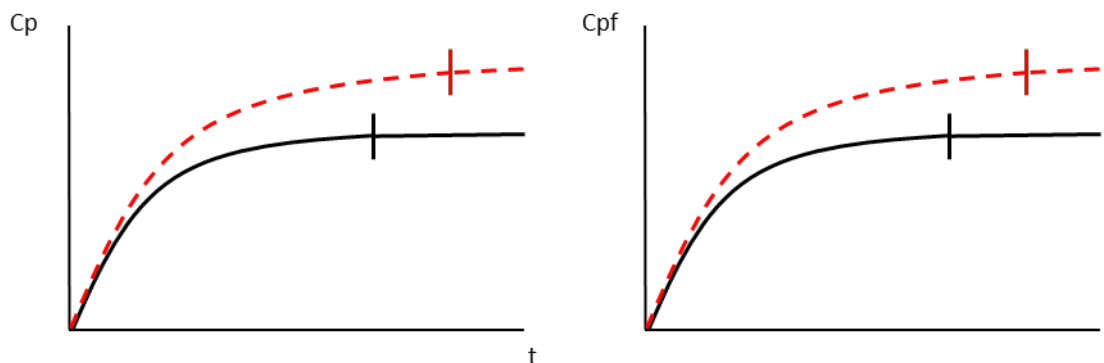
fuB ≒ 1.0 としているため、CLinteR の低下のみ検討

総濃度	パラメータ	変動因子の影響 * (変化を ↓、↑、↔ で記載)
		ClintX ↓
	Vd	↔
	CLtot	↓
	CLsc	↓
	AUC	↑
	AUCsc	↑
	Cpssave	↑
	Cpssavesc	↑
	T1/2	↑
遊離形濃度	パラメータ	変動因子の影響 * (変化を ↓、↑、↔ で記載)
		ClintX ↓
	Vdf	↔
	CLtotf	↓
	CLscf	↓
	AUCf	↑
	AUCscf	↑
	Cpssavef	↑
	Cpssavescf	↑
	T1/2	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

①CLinteR の低下



【蓄積率】

・速度論に基づいた推定

本薬の CL は非線形であることから、単回投与時の CL と Vd から得られる Kel は利用できない。

・実データからの検討

②P22

6.2.1 国内静脈内及び皮下投与試験(CTD5.3.3.2-1:4827-001 試験[2011 年 11 月～2012 年 6 月])

健康成人及び乾癬患者を対象とした単盲検用量漸増試験において、健康成人に本剤 210 mg を静脈内投与、本剤 70、140、210、420 mg を皮下投与、乾癬患者に本剤 140 又は 350 mg を皮下投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 本剤を単回静脈内及び皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	投与経路	投与量	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (day)	AUC_0-t ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
健康成人	静脈内	210 mg	6	64.3 ± 10.2	4.1 (0.5 - 7.9) ^{a)}	396 ± 57
		70 mg	6	1.3 ± 1.1	1.0 (1.0 - 3.0)	5.4 ± 6.2
	皮下	140 mg	6	4.5 ± 4.0	2.0 (1.0 - 4.0) ^{b)}	53.2 ± 47.6 ^{b)}
		210 mg	6	10.0 ± 4.7	4.0 (4.0 - 7.0)	119 ± 58
		420 mg	6	21.6 ± 5.2	7.0 (4.0 - 11.0)	349 ± 80
乾癬患者	皮下	140 mg	6	4.5 ± 3.8	2.0 (2.0 - 7.0)	35.2 ± 35.0
		350 mg	7	14.5 ± 4.6	7.0 (2.0 - 7.0)	194 ± 90

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値（範囲）、 AUC_0-t ：最終測定点までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積

a) 単位：時間、b) 5例

②P23

6.3.1 乾癬患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(CTD5.3.5.1-1:4827-002 試験[2012 年 11 月～2013 年 7 月])

尋常性及び関節症性乾癬患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 70 mg、140 mg 及び 210 mg を 0、1、2、4 週、以後 2 週間隔で皮下投与したときの薬物動態が検討され、本剤反復投与時の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9 日本人乾癬患者における本剤反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (day)	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
70 mg	15	2.3 ± 1.7	2.9 (2.0 - 4.2)	14.3 ± 12.9
140 mg	15	6.0 ± 3.6	3.2 (1.8 - 7.0)	56.1 ± 49.6
210 mg	11	27.3 ± 11.1	2.9 (1.9 - 6.9)	319 ± 136

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値（範囲）

上記、210mg 投与 C_{max} 単回投与 $10.0 \pm 4.7 \mu\text{g/mL}$ (日本人健康成人)，反復投与 $27.3 \pm 11.1 \mu\text{g/mL}$ (日本人乾癬患者)のデータから、

蓄積係数=27.3/10.0=2.73(実データ)

⇒繰り返し投与により約2倍前後の蓄積が認められた。

【定常状態到達時間】

本薬のCLは非線形であることから定常状態到達時間は推定できない。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

申請資料概要 2.7.2 P.43 (<http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20160705001/index.html>)

IF P.49

2.7.2.3.5.6 肝機能障害

KHK4827 はモノクローナル抗体であり、ペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。

そのため、肝機能の低下がKHK4827のクリアランスに影響する可能性は低いと考えられる。

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

記載なし

<考察>

肝機能の低下がクリアランスに影響する可能性は低い

<腎機能低下患者における薬物動態>

申請資料 pm da より: 申請資料概要 2.7.2 P.43 (<http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20160705001/index.html>)

IF P.49

2.7.2.3.5.7 腎機能障害

KHK4827 は分子量約144 kDa のモノクローナル抗体であることから、体内からの消失に対し腎臓は関与していないと推定される(Keizer et al, 2010)。

海外第Ⅲ 相臨床試験(20120102、20120103 及び20120104 試験)の血清中KHK4827 トラフ濃度を腎機能障害の重症度別に比較した。腎機能障害の重症度はModification of Diet in Renal Disease 式(Lalonde and Wagner, 2009)により算出したeGFR に基づき、正常(90 mL/min/1.73 m²以上)、軽度(60~89 mL/min/1.73 m²)及び中等度(30~59 mL/min/1.73 m²)に分類した(FDA, 2010)。

腎機能が正常な患者と軽度~中等度の腎機能障害のある患者の血清中KHK4827 トラフ濃度に明らかな違いは認められなかった(5.3.3.5-2 Figure 12-16)。

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

記載なし

<考察>

分子量約144 kDa のモノクローナル抗体であることから、体内からの消失に対し腎臓は関与していないと推定

文献評価シート

論文名 : Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis

N Engl J Med 2015;373:1318-28.

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

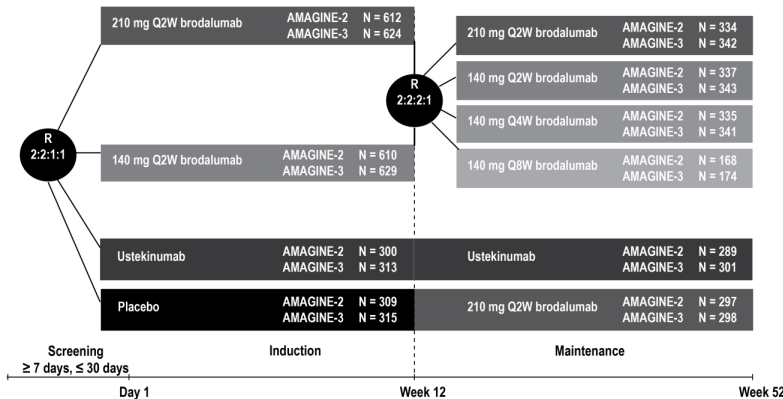
項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction		
<p>1. 研究目的の記載があるか。</p> <p>To confirm the findings of early clinical studies with brodalumab, we conducted the AMAGINE-2 and AMAGINE-3 trials. The AMAGINE-2 and AMAGINE-3 trials were large, replicate, multinational studies involving patients with moderate-to-severe plaque psoriasis; the studies were designed to compare the efficacy and safety of brodalumab with those of ustekinumab, a human IgG1κ monoclonal antibody against the p40 subunit common to interleukin-12 and interleukin-23 that has demonstrated efficacy and is an approved treatment for psoriasis.</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1319 左 L33</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ブロダルマブの有効性、安全性の証明（早期臨床試験で得られた結果の再確認） ・乾癬既存承認治療のウステキヌマブ（ステララー®）との有効性の比較 ・中等度から重度のプラーク乾癬患者を対象とした大規模で、反復的な多国籍試験
<p>Introduction の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・AMAGINE2 と AMAGINE3 の 2 試験を同条件で並行して実施する理由の記載がない。（疾患の特異性のため？安全性の担保？） ・題名からはプラセボと比較していることは分からない。目的にもプラセボとの比較については記載がなく、方法でプラセボ比較があることが分かり、主要評価項目であるプラセボ群との比較について記載しないのは不適切ではないか。 		
Method		
<p>1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。（例）</p> <p>ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照（active-controlled）、無処置対照、多施設</p> <p>Both studies, which were identical in design, were multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled and active comparator-controlled, parallel-group, phase 3 trials.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>STUDY DESIGN</p> <p>P1319 左下 L12</p> <p>多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照および実薬対照、第三相試験</p>
<p>2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）の記載があるか。</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p> <p>Adults 18 to 75 years of age who were candidates for biologic therapy for stable moderate-to-severe plaque psoriasis (minimum 6 months' duration) were eligible if they had a psoriasis areaand-severity index (PASI) score of 12 or higher (scores range from 0 to 72, with higher scores indicating more severe disease), a static physician's global assessment (sPGA) score of 3 or higher (scores range from 0 [clear skin] to 5 [severe disease]), and involvement of 10% or more of the body-surface area. Patients with medical conditions that could potentially prevent them from completing the study or that could interfere with the interpretation of results were not included (Table S1 in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at NEJM.org). Medications with the potential to confound efficacy were prohibited; patients who had received specified drugs could participate after a washout period (Table S2 in the Supplementary Appendix). Negative tuberculosis test results (or receipt of prophylactic treatment) were required. If applicable, women were required to use effective birth control.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1319 Study Population</p> <ul style="list-style-type: none"> 【組み入れ基準】 ・PASI score 12 以上(6ヶ月以上) ・18-75 歳 ・sPGA score 3 以上 ・体表面積の 10%以上 ・結核検査陰性 or 予防的治療有 ・女性は避妊薬を使用 <p>【除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・研究の完了や結果の解釈を妨げる可能性のある病状の患者 ・有効性を混乱させる可能性のある医薬品の使用（ウォッシュアウト期間後に参加可） ・詳細は Supplementary Appendix に記載 <p>*Supplementary Appendix より</p> <p>P10 Table S2. Drug washout</p> <ul style="list-style-type: none"> ・市販の生物学的製剤：wash out 12W ・Ustekinumab or anti-IL 17 therapy の既往は除外 ・外用薬(ステロイド、アントラリン、ジトラノール)の使用や UV 治療、免疫抑制剤の投与、生ワクチンの投与

		<p>等は 28 日間のウォッシュアウト期間が必要</p> <p>申請資料概要 9.臨床概要 2 2.7 臨床概要 2.7.3 臨床の有効性 P78 表 2.7.3.3.1.1.1-2 主な除外基準 (20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験共通) より感染症やコントロール不良と判断した全身疾患 (腎不全、心不全、高血圧、肝疾患、糖尿病、貧血等) の合併、クローン病・B 型肝炎・C 型肝炎・HIV 感染症の既往、12 カ月以内の心筋梗塞・不安定狭心症は除外</p> <p>本文では除外基準の記載は不十分。</p>
<p>3. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。 用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か データの収集及び測定方法について述べているか 測定法: (例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集: (例) 前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p> <p>【導入期】 Patients were randomly assigned in a 2:2:1:1 ratio to receive brodalumab at a dose of 210 mg or at a dose of 140 mg (subcutaneous injection on day 1 and weeks 1, 2, 4, 6, 8, and 10), ustekinumab (subcutaneous injection of 45 mg for patients with a body weight ≤100 kg and 90 mg for patients with a body weight >100 kg, on day 1 and week 4 and every 12 weeks thereafter, in accordance with standard dosing regimens), or placebo (subcutaneous injection on day 1 and weeks 1, 2, 4, 6, 8, and 10 as double-blind, double-dummy injections, as appropriate for each randomly assigned study group). Randomization lists were generated with the use of a permuted block design within each stratum based on baseline body weight (≤100 kg or >100 kg), geographic region, and previous use of biologic agents; enrollment of patients with previous biologic use was capped at 50% of each study population.</p> <p>【維持期】 At week 12, patients who were originally randomly assigned to receive brodalumab underwent repeat randomization, in a 2:2:2:1 ratio, to one of four maintenance regimens: brodalumab at 210 mg every 2 weeks, 140 mg every 2 weeks, 140 mg every 4 weeks, or 140 mg every 8 weeks, stratified according to week 12 body weight (≤100 kg or >100 kg), induction regimen, and week 12 response (sPGA score, 0 or ≥1). Patients who were originally randomly assigned to receive placebo were switched to brodalumab at a dose of 210 mg every 2 weeks. Patients who were originally randomly assigned to receive ustekinumab continued to receive ustekinumab every 12 weeks until week 52, when patients who were still receiving the regimen could receive brodalumab at a dose of 210 mg every 2 weeks in an open-label extension study. The original treatment blinding was maintained during the rerandomization process and through week 52.</p> <p>【レスキュー】 Beginning at week 16, patients who were assigned to receive brodalumab in the rerandomization process and who did not have an adequate response (i.e., patients who had a single sPGA score of ≥3 or persistent sPGA scores of 2 over at least a 4-week period) received rescue treatment (210 mg of brodalumab every 2 weeks). Patients receiving ustekinumab who did not have an adequate response continued to receive ustekinumab, except at week 16, when they could receive rescue treatment (210 mg of brodalumab every 2 weeks). For patients who did not have a response to rescue treatment (i.e., patients who had persistent sPGA scores ≥3 over at least a 4-week period while</p>	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>STUDY DESIGN P1320 右 L1 皮下注射</p> <p>【導入期】 12 週まで ①Brodalumab210mg ②Brodalumab140mg ③Ustekinumab(≤100 kg⇒45mg , ≥100 kg⇒90mg) ④Placebo ①:②:③:④= 2 : 2 : 1 : 1</p> <p>①②④⇒day 1 and weeks 1, 2, 4, 6, 8, and 10 ③⇒day 1 and week 4 and every 12 weeks</p> <p>12week での評価の場合、 Ustekinumabは1,4Wの2投での評価となる為、過小評価となる可能性あり。</p> <p>ランダム化の階層は、体重(≤100 kg or >100 kg)、地域、生物学的製剤の使用歴</p> <p>【維持期】 12 週から 52 週目まで ・ Brodalumab の投与を受けた患者を再度ランダムに割り付け ①Brodalumab210mg2W ②Brodalumab 140mg2W ③Brodalumab 140mg4W ④Brodalumab 140mg8W ①:②:③:④=2 : 2 : 2 : 1</p> <p>ランダム化の階層は体重(≤100 kg or >100 kg)、地域、12W 時の反応 (sPGA score, 0 or ≥1) ・Placeboは Brodalumab210mg2W に変更 ・ Ustekinumab は同薬を継続</p> <p>【レスキュー】 ・ Brodalumab 210mg2W の投与 ・ 16 週で sPGA3 点以上か sPGA 2 点が 4 週間以上継続が適応 ・ レスキューに反応が得られない患者は投与中止 ・ レスキューは 52 週までブライントあり</p>

receiving continuous rescue treatment for at least 12 weeks), treatment with the study drug was discontinued. Rescue treatment was blinded through week 52.

Supplementary Appendix P6 より

Figure S1. Study Design Study Schema



4. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか

■ Y □ N □ NA

① We conducted efficacy assessments throughout each study, with key assessments conducted at **week 12 (end of the induction phase)** and **week 52 (end of the maintenance phase)**. We assessed disease activity with the use of the PASI and sPGA. Patients performed symptom **self-assessment** with the Psoriasis Symptom Inventory (PSI) (range, 0 to 32, with higher scores indicating more severe disease), which is a validated instrument for the measurement of psoriasis signs and symptoms. We evaluated safety by monitoring adverse events, serious adverse events, adverse events of interest, laboratory assessments, vital signs, and anti-brodalumab antibodies. Major adverse cardiovascular events, which were reviewed by an independent adjudication committee of cardiologists and neurologists, were reported in a blinded manner.

② The primary objectives were to compare the two brodalumab doses with placebo, with regard to the coprimary end points of the proportion of patients who had a 75% or greater reduction from baseline in PASI score (PASI 75) and the proportion of patients who had an sPGA score of 0 or 1 at week 12, as well as to compare brodalumab (in the group that received 210 mg every 2 weeks and in the weight-based analysis group) with ustekinumab with regard to the primary end point of the proportion of patients who had a 100% reduction in PASI score (PASI 100) at week 12.

① P1320 Assessments and Safety Evaluations
② P1320 Objectives and End Points

プラセボ群との比較
【coprimary end points】
・プラセボと比較して第12週の PASI score がベースラインに比べて 75%以上減少した患者の割合 (PSI75)
・第12週での sPGA score 0 or 1 の割合

Ustekinumab との比較
【primary end point】
・Ustekinumab と比較して第12週での PASI score が 100%減少した割合 (PSI100)

PASI は患者の自己評価

他に The key secondary efficacy end points at week 12, The key maintenance end point (at week 52) の評価項目多々あり

【安全性評価】
有害事象, バイタルサイン, 抗プロダルマブ抗体

5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。

■ Y □ N □ NA

・ PASI

	頭部	上肢	体幹	下肢
a: 紅斑	各部位別 (頭部, 上肢, 体幹, 下肢) に皮膚症状 (紅斑, 浸潤・肥厚, 鱗G) を			
b: 浸潤・肥厚	それぞれ 5段階 (0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度, 4: きわめて高度) で評価し点数化する。			
c: 鱗G				
d: a+b+c 合計				
e: 病巣範囲	0, 1: <10%, 2: 10<30%, 3: 30<50%, 4: 50<70%, 5: 70<90%, 6: 90<100%			
	病巣範囲は体表面積に対する病変の面積で 6段階で評価し点数化する。			
d×e×部位別係数	d×e×0.1=①	d×e×0.2=②	d×e×0.3=③	d×e×0.4=④
PASIスコア	①+②+③+④の合計			

・ sPGA

<各徴候の重症度スコア>

浸潤/肥厚	紅斑	鱗屑/落屑
0 = ブラック隆起なし	0 = 紅斑なし	0 = 鱗屑の徴候なし;
1 = 微小 (約 0.5 mm)	1 = かすかな紅斑	1 = 微小; 病変の 5%未満に時として細かい鱗屑
2 = 軽度 (約 1 mm)	2 = 薄い赤に着色	2 = 軽度; 主に細かい鱗屑
3 = 中等度 (約 1.5 mm)	3 = 中等度の赤に着色	3 = 中等度; 主に粗い鱗屑
4 = 著明 (約 2 mm)	4 = 鮮赤色に着色	4 = 著明; 主に厚くはがれやすい鱗屑
5 = 重度 (≥2.5 mm)	5 = くすんだ深い赤に着色	5 = 重度; 主に非常に厚くしっかり張り付いている鱗屑

PASI スコア改善率

各評価時点の PASI スコア改善率 (%)

P1319 STUDY POPULATION
・ a psoriasis area and severity index (PASI) score of 12 or higher (scores range from 0 to 72, with higher scores indicating more severe disease)

PASI スコアは、全身の皮膚病変を 0 点 (乾癬病変なし) から 72 点 (最も重症) に点数化する皮膚症状の評価方法であり、乾癬の臨床試験では皮膚疾患の重症度を示す標準的な尺度として用いられる。PASI スコアが投与前と比較して 75%改善することを PASI 75 と言う。

・ a static physician's global assessment (sPGA) score of 3 or higher (scores range from 0 [clear skin] to 5 [severe disease])

・ involvement of 10% or more of the body-surface area.
皮膚症状の重症度を医師が包括的に

<p>$\text{PASI 反応} = (\text{ベースラインスコア} - \text{各評価時点におけるスコア}) \div \text{ベースラインスコア} \times 100$</p> <p>PASI 反応 PASI 50 反応：PASI スコアがベースラインから 50%以上減少すること PASI 75 反応：PASI スコアがベースラインから 75%以上減少すること PASI 90 反応：PASI スコアがベースラインから 90%以上減少すること PASI 100 反応：PASI スコアがベースラインから 100%減少した場合 (PASI スコア 0)</p>		<p>評価する方法を静的総合評価指標 (sPGA)と 言う。</p>
<p>6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA</p>	<p>アウトカム変更なし</p>
<p>7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側 (片側) 検定についての記載を含む。</p> <p>Supplementary Appendix P2 下 L5 We assumed a PASI 75 response rate of 82.5% for brodalumab 210 mg Q2W, 77% for brodalumab 140 mg Q2W, and 10% for placebo. For sPGA 0/1, we assumed a response rate of 77% for brodalumab 210 mg Q2W, 72% for brodalumab 140 mg Q2W, and 10% for placebo.</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>• alpha level of 0.01 (vs. placebo) or 0.04 (vs. ustekinumab) • 5% two-sided type I error rate</p> <p>本文に差の設定の記載なし 本文に目標症例数の記載なし</p> <p>Supplementary Appendix P2 より • 目標症例数 1800 人 • 差の設定</p> <p>PASI75 ①brodalumab 210 mg Q2W : 82.5% ②brodalumab 140 mg Q2W : 77% ③placebo : 10% 上記より ①－③＝72.5% ②－③＝67%</p> <p>Product: Brodalumab Protocol Number: 20120104 Date: 26 March 2014 Page 72 of 104 Table 5. Powering Assumptions ④Ustekinumab (PASI75 : 72.5%) ①－④＝10%</p> <p>Ustekinumab との差の設定についてはプロトコルまで見ないと分からない。</p>
<p>8. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>本文には差の設定根拠の記載なし 上記参照</p>
<p>9. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA</p>	<p>中間解析なし</p>
<p>10. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P1320L12 二重盲検、ダブルダミー注射 P1320 左下 L15 52 週までランダム化継続 P1320 右 L5 レスキューも 52 週まで盲検 P1320 右 L22 主要な有害な心血管イベントは盲検的に報告</p> <p>sPGA の評価者について明確な記載はない。主治医が評価している可能性も考えられる。</p>
<p>11. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <p>Primary analyses were conducted after all patients completed the week 52 visit or discontinued participation in the study. Efficacy was analyzed according to the patients' randomly assigned treatment group and consisted of two sets of primary and key secondary end points (one for the comparison with placebo and one for the comparison with ustekinumab); analyses of efficacy were performed with a combination of parallel, sequential, and Bonferroni-based recycling testing procedures at an alpha level of 0.01 (vs. placebo) or 0.04 (vs. ustekinumab) to maintain a 5% two-sided type I error rate (see the Supplementary Appendix). Dichotomous variables were tested with the use of the Cochran-Mantel-Haenszel test, with missing data imputed</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P1321 Statistical Analysis</p> <p>平行, 逐次, ボンフェローニ解析</p> <p>Cochran-Mantel-Haenszel 検定</p>

<p>as indicating no response (see the Supplementary Appendix). P values for the primary and key secondary comparisons were adjusted for multiplicity; all other P values were nominal. The safety-analysis set included all randomly assigned patients who received one or more doses of a study drug.</p>		
<p>12. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p> <p>The institutional review board at each participating center approved the study protocols. All patients provided written informed consent. Sites maintained compliance with the Health Insurance Portability and Accountability Act or relevant regional regulations. Amgen funded both studies. Site investigators collected the data, and Amgen conducted the data analyses. All the authors interpreted the data and, after a first draft had been written by the first author, collaborated in the preparation of the manuscript, with support from a professional medical writer who was an employee of Amgen. All the authors made the decision to submit the manuscript for publication and attest to the veracity and completeness of data and analyses for their respective studies, as well as for the fidelity of this report to the study protocols, available at NEJM.org.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P1319Study Oversight Amgen 資金提供, データ解析, 原稿修正の手伝い</p>

<p>Method の限界点</p>		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 本文に事前に設定した差の記載なし。 ・ データ解析, 論文原稿修正に利害関係のあるものが関与している。 ・ 軽症患者へのデータはない。 ・ PASI score 12 以上の症状が 6 ヶ月以上継続している患者のみのデータ。影響を与える医薬品のウォッシュアウト期間 (Supplementary Appendix 参照) より他剤で効果得られない患者へ使用する薬剤。 ・ 研究の完了や結果の解釈を妨げる可能性のある病状の患者と除外基準に具体的な合併症に記載はない。{Supplementary Appendix でも記載なく不明確であった。申請資料概要からは感染症やコントロール不良と判断した全身疾患 (腎不全, 心不全, 高血圧, 肝疾患, 糖尿病, 貧血等), B 型肝炎, C 型肝炎, HIV 感染症, 心筋梗塞, 不安定狭心症は除外されていると考えられる。} coprimary end points に『Ustekinumab と比較して第 12 週での PASI score が 100%減少した割合』があるが慢性疾患であり長期的な評価が必要。 ・ 比較項目が多いため, 計算された目標症例数が大きくなっている。多重性については考慮されているが, 得られた結果が期待する差が得られているかの確認が重要と考える。 ・ 得られたデータは 12 週までの期間を有効性の評価に, 52 週までを安全性の評価に用いている点に注意する。 ・ 有効性の評価期間が 12 週までで良いのか? 薬剤の作用から考えると長期投与の薬剤であることから長期での有効性の検討はできていない。一方で他剤の試験でも 12 週での有効性で評価していることからおおよそ妥当かもしれない。 ・ Ustekinumab との差の設定についてはプロトコルまで見ないと分からず, 12week での評価の場合, Ustekinumab は 1,4W の 2 投での評価となる為, 過小評価となる可能性あり。 		

<p>Results</p>		
<p>13. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む</p> <p>The demographic and clinical characteristics of the patients at baseline were balanced across the treatment groups (Table 1, and Table S3 in the Supplementary Appendix). In the AMAGINE-2 study, 1831 patients underwent randomization, 1776 (97%) completed the 12-week induction phase, and 1601 (87%) completed the 52-week induction–maintenance phases (Tables S4 and S5 in the Supplementary Appendix). In the AMAGINE-3 study, 1881 patients underwent randomization, 1816 (97%) completed the 12-week induction phase, and 1656 (88%) completed the 52-week induction–maintenance phases (Tables S4 and S6 in the Supplementary Appendix).</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>RESULTS P1321 PATIENTS</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ AMAGINE-2 study ランダム割付: 1831 人 12week : 1776 人 (97%) 52week : 1601 人 (87%) ・ AMAGINE-3 study ランダム割付: 1881 人 12week : 1816 人 (97%) 52week : 1656 人 (88%)
<p>14. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p> <p>転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>本文に理由の記載なし</p> <p>Supplementary Appendix Table S4. Disposition through week 12</p>

療は 10%未満が許容範囲		
15. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	■Y □N □NA	STUDY DESIGN P1319 ・ AMAGINE-2 試験 2012 年 8 月～2014 年 9 月 ・ AMAGINE-3 試験 2012 年 9 月～2014 年 8 月
16. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	■Y □N □NA	
17. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。 各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。	■Y □N □NA	P1321 Table1 ・ 90%以上が白人のデータ ・ BMI30 と肥満患者 ・ sPGA3~4 (中等度～著名) がほとんどで 5 (重度) のデータは少ない
18. 有効性・安全性の各解析における解析集団 (分母となる数) の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。 申請資料概要 9.臨床概要 2 2.7 臨床概要 2.7.3 臨床の有効性 P33 より ・ Week 12 までの解析 二値変数の欠測値は NRI、連続量の欠測値は多重代入法を用いて補完した。また、感度分析として実測値のみ及び LOCF を用いた解析を実施した。 ・ Week 12~52 までの解析 導入期でプラセボが投与され、維持期で KHK4827 210 mg Q2W の投与を受けた被験者では、欠測値を補完しなかった。他の群の被験者では、Week 12~52 までの解析で、二値変数の欠測値は NRI、順序変数は最悪値、連続量は LOCF により補完した。また、感度分析として、主要な二値変数について LOCF を用いた解析、及びすべての評価項目について実測値のみの解析を実施した。 ・ その他 維持期の評価項目 (Week 52 における sPGA success) の検定では、Week 52 までの反応が不十分 (sPGA 3 以上の場合又は 4 週間以上 sPGA 2 が継続する場合) であった被験者は、NRI として分類した。投与群変更後の NRI を含む感度分析では、Week 12 に KHK4827 210 mg Q2W に再割付けられ、Week 16 又は Week 16 以降 Week 52 までに反応が不十分であった被験者、又はウステキヌマブに割り付けられ Week 16 以降 Week 52 までにレスキューに適格であった被験者では、投与の変更がないため、結果的に生じる NRI としての分類はなかった。	□Y ■N □NA	FAS?と思われるが本文には明確な記載なし 申請資料概要 9.臨床概要 2 2.7 臨床概要 2.7.3 臨床の有効性 P31 に FAS と記載あり P33 欠損値 12 週までの欠測値について、 ・ 二値変数は NRI (nonresponder imputation) ・ 連続量は多重代入法 ・ 感度分析では実測値のみ及び LOCF
19. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比 (ハザード比) が信頼区間とともに記載されているか。 平均値 (中央値) を記載する際、標準偏差 (レンジ、四分位値) も記載しているか。	■Y □N □NA	主要評価項目は達成率であるため Figure1 には記載なし
20. 解析で得られる P 値が記載されているか。 The median time to a response in both studies was significantly shorter with either brodalumab dose than with ustekinumab (P<0.001) (Fig. 1, and Table S8 in the Supplementary Appendix).	■Y □N □NA	Figure1 には未記載 但し、本文には一部記載あり
21. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。	□Y ■N □NA	P1326 Table4 Supplementary Appendix に副作用内容の詳細な記載ありと記載 *Supplementary Appendix Table S10. Adverse Events of Interest and Common Adverse Events During the Induction Phase に記載
Result の限界点 ・ 有害事象については特に Supplementary Appendix を確認しないと試験結果の詳細が分からない。 ・ 脱落者の理由についての記載なし。 ・ 90%以上が白人のデータで日本人に適応できるか不明。 ・ 平均年齢 45 歳の患者に使用。高齢者でのデータはない。 ・ BMI30 と肥満患者で得られたデータ。 ・ 人種というよりは体重を考慮したほうが良いかもしれない。		

- ・ sPGA3~4（中等度～著名）がほとんどで5（重度）のデータは少ない。
- ・ レスキュー投与された患者のデータは本文に記載なし。Supplementary Appendix(table S5, S6)より ustekinumab を投与した患者の約 20%(124 人/613 人)は 16 週時点から Brodalumab 210mg2W のレスキューを実施している。

Discussion		
<p>22. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p> <p>統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>本文に事前に設定した差の記載なし</p>
<p>23. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p> <p>試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>外的妥当性や適応性の記載なし</p>
<p>24. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>「サンプルサイズは、稀な有害事象の検出には不十分であり、調査が必要である」という記載のみで不十分と考える。</p>
<p>25. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p> <p>今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>ブロダルマブの第Ⅲ相試験であり乾癬に対する有効性を記載することは問題ないが、ウステキヌマブより有効という記載については統計的有意差は示されているものの、どの程度の差があれば有効であるかについては論文中には記載がなく、この試験結果のみでウステキヌマブより有効と判断するのは注意が必要と考える。</p>

Discussion の限界点

- ・ Supplementary Appendix の参照部分が多く本論文のみでは不明点が多い。
- ・ 有害事象に関しては集積が必要であり、報告されていない重篤な副作用が起これうる可能性もあり注意が必要。長期的な安全性のデータも必要。
- ・ 試験が複雑であり、分かりにくい論文となっている。・最初にランダム化し 12 週時点で再度ランダム化されている。試験を分けて論文とした方が良かったのではないか。

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

医薬品名： ルミセフ皮下注 210mg シリンジ

参考資料：

審査報告書：ルミセフ皮下注 210mg シリンジ 審議結果報告書(平成 28 年 6 月 1 日)、

添付文書：ルミセフ皮下注 210mg シリンジ添付文書(平成 28 年 9 月作成第一版)

パンフレット：ルミセフ皮下注 210mg シリンジパンフレット(873999)

医薬品リスク管理計画書：ルミセフ皮下注 210mg シリンジに係る 医薬品リスク管理計画書(平成 28 年 8 月)

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性P55～57

申請者

関節症性乾癬患者の関節症状に対する有効性P56

国内第Ⅱ相試験(4827-002 試験)及び国内長期投与試験(4827-003 試験)の日本人関節症性乾癬患者のうち、関節症性乾癬と診断され、登録時の疼痛(圧痛) 関節数、腫脹関節数のいずれも 0 でない被験者19 例については、皮膚症状に加え、ACR コアセットに基づき関節症状が評価された。国内第Ⅱ相試験では、投与後 12 週時の ACR20 達成例は、本剤 70 mg 群 1/5 例、140 mg 群 2/5 例、210 mg 群 4/4 例、プラセボ群 0/5 例であった。国内長期投与試験では、ACR コアセットが評価された 13 例の投与後 52 週時の ACR20 達成例は、本剤 140 mg 群 3/5 例、210 mg 群 6/8 例であった。以上より、本剤投与による関節症状の改善が示唆された。

また、海外第Ⅱ相試験(20101227試験)において、投与後 12週時のACR20 達成率は、本剤 140 mg 群 36.8%(21/57 例)、280 mg 群 39.3%(22/56 例)、プラセボ群 18.2%(10/55 例) であり、プラセボ群と本剤 140 及び 280 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められた(7.1.3 参照)。以上より、日本人関節症性乾癬患者の関節症状に対する本剤の有効性は期待できる。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性P56-P57

国内臨床試験(4827-004 試験)における有効性は、全般改善度が「改善」以上の被験者割合は、終評価時点で 96.7%(29/30 例)であり、PASI 改善率、重症度スコア44(日皮会誌 2010; 120: 815-39)、病変部位の体表面積割合、sPGA45(0 又は 1)達成率、NAPSI スコア46及び PSSI スコア47について改善する傾向が認められ、その効果は投与後 52 週まで維持することが示された。以上より、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における本剤の有効性は示唆されたと考える。

機構

局面型皮疹に対する有効性について(P55-56)

国内第Ⅱ相試験(4827002 試験)及び海外第Ⅱ相試験(20090062 試験)において、PASIスコア(皮膚症状の評価項目)改善率が、プラセボ群と本剤 70、140及び210mg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められたこと(7.1.1 及び 7.1.2 参照)、関節症状を有する被験者でも、皮膚症状に対する有効性が示唆されたこと、海外第Ⅲ相試験(20120102、20120103 及び 20120104 試験)において、主要評価項目の投与後12週時のPASI75達成率及びsPGA(0又は1)達成率について、プラセボに対する本剤140及び210mgの優越性が検証されたこと(7.2.1、7.2.2 及び 7.2.3 参照)から、局面型皮疹に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

関節症性乾癬患者の関節症状に対する有効性P56

本邦における関節症性乾癬の患者は少数であり、日本人関節症性乾癬患者を対象とした検証的試験を計画・実施することは困難であることから、海外の関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験及び日本人関節症性乾癬患者を対象とした国内臨床試験の成績を以て、関節症性乾癬患者における本剤の有効性及び安全性を評価することはやむを得ないと考える。海外第Ⅱ相試験(20101227 試験)の ACR20 達成率 について、プラセボ群と本剤 140 及び 280 mg 群との対比較により統計学的に有意な差が認められたこと、並びに国内第Ⅱ相試験(4827-002 試験)の関節症性乾癬患者に関する成

績より、日本人関節症性乾癬患者の関節症状に対する本剤の有効性は期待できると判断する。ただし、日本人患者の成績は限られていることから、製造販売後調査では、関節症性乾癬患者の関節症状に対する本剤の有効性について、引き続き検討する必要があると考える。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性P57

4827-004試験の結果から本剤の膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性について評価することには限界があるもの、終評価時点で全般改善度が「改善」以上の被験者48は、膿疱性乾癬患者 11/12 例、乾癬性紅皮症患者 18/18 例であったこと、PASI スコア改善率等の他の評価項目でも改善する傾向が認められたことから、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する本剤の有効性は期待できると判断する。ただし、国内臨床試験における評価例数は極めて限られていることから、製造販売後調査において膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する本剤の有効性について、引き続き検討する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

特に記載なし

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

P2～4

意見

- ・臨床試験では、有効性を12週で評価しており、機構は有効性ありと判断しているが、慢性疾患であり、12週の短い期間での判断は限定的であると考えられる。また、52週の有効性は、12週以降に再度割り付けている点を留意する必要がある。(この点について機構はふれていない)
- ・日本人患者での成績が少ないことが留意事項に挙げられているが、人種差は考えづらいため、有効性への影響は低いと考える。
- ・ブリッジング試験である国内第II相試験では、海外の試験と比べて、関節症性乾癬被験者の割合、生物学的製剤の使用歴を有する被験者の割合、ベースラインPASIスコア、病変部位の体表面積割合が高い傾向にあるため、試験結果に影響している可能性がある。

2. 安全性P57～72

申請者

P58プラセボ群又はウステキヌマブ群と比較して、本剤投与群で発現率が特に高い事象は認められず。海外臨床試験の併合データと比較して、国内併合1及び2において有害事象の種類や発現率について特に差異は認められなかった。

機構

有害事象の発現リスクについて、臨床試験で対照薬とされたウステキヌマブを上回る傾向は示唆されていないことを踏まえると、既承認の生物製剤と同様の安全対策を講ずることと管理可能と考える。また、日本人部分集団の安全性情報からも、日本人乾癬患者で特に留意すべき事象は示唆されていないと考えるが、現時点での本剤の使用経験は限られていることから、製造販売後調査等において情報を集積した上で、本剤の安全性プロファイルをさらに明確にしていく必要があると考える。

意見

- ・日本人の人数が少ないため、稀な有害事象が検出されていない恐れあり
- ・日本人の症例が少ない(19例、13例)のを、海外では患者背景が100kg前後の大柄な人が対象となっており、臨床試験結果の外挿で有効性があるとしても大丈夫か疑問が残る。(P23.6.3.2体重が低いと血清中濃度が上昇する報告がある)

< 感染症 >

申請者:P59-61

本剤投与例における感染症の発現状況について、プラセボ投与例及びウステキヌマブ投与例を大きく上回る傾向は認められていない。しかしながら、本薬の作用機序から感染症が発現する可能性は否定できないこと、本剤の投与により重篤な感染症を発現した被験者が認められたこと等を踏まえ、本剤の使用に際しては、感染症等が発症した際に十分に対応できる医療施設で使用する事とし、医療関係者向け資料及び添付文書の警告及び重要な基本的注意の項に記載して注意喚起する予定である。また、本剤の臨床試験では活動性結核の患者に対する投与経験はなく、結核の既往を有する患者に本剤を投与した場合に結核が活性化する可能性を完全に否定できないことを踏まえ、重篤な感染症患者及び活動性結核の患者を禁忌とし、感染症又は感染症が疑われる患者、及び結核の既往歴を有する患者に対しては慎重投与の規

定を設けることとする。さらに、製造販売後調査において重篤な感染症等の発現状況を引き続き検討することとする

機構:P61

本剤の薬理作用を踏まえると重篤な感染症が発現する可能性は否定できず、臨床試験でも重篤な感染症の発現が認められたこと等を考慮すると、既承認の生物製剤と同様に注意喚起を行うことが適切である。また、現時点では結核の新規発現、潜在性結核の再活性化は認められていないものの、臨床試験における評価例数及び観察期間は、結核の発現リスクを評価する上で十分ではなく、結核の発現に関しても既承認の生物製剤と同様に注意喚起を行うことが適切である。本剤投与時の重篤な感染症及び結核の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討するとともに、乾癬の主な診療科である皮膚科と、重篤感染症の診断・治療が可能な医師との連携の下で、重篤な感染症の予防・早期発見等が図られるよう、安全対策を徹底することが重要である。

添付文書:

禁忌、慎重投与、使用上の注意

意見:

- ・申請者と機構の意見は相違なし。機構の判断は妥当と考える。
- ・患者背景が違うため、単純な比較はできないが、発症率はpoolBの方が高めな傾向があるため、長期使用する際には注意が必要か。また、若干用量依存性の傾向もあるため、体重の軽い日本人では注意する必要がある。
- ・B型肝炎についての評価が十分に行われていないが臨床試験では除外されていたこと、実臨床でも使用にあたって注意が必要であることの記載が必要

<カンジダ症を含む真菌感染症>

申請者:P61

本薬の薬理作用を踏まえると真菌感染症が発現する可能性は否定できず、臨床試験においてもプラセボ投与例及びウステキヌマブ投与例と比較して、本剤投与例で高い発現傾向が認められたことを踏まえ、白癬及びカンジダ症の発現リスクについては添付文書において、注意喚起する予定である。

機構:P62

臨床試験においても、本剤投与例における真菌感染症の発現率は、プラセボ投与例及びウステキヌマブ投与例と比較して高い傾向が認められていることから、本剤投与時には真菌感染症の発現に注意する必要がある。また、現時点での検討例数は限られていることを踏まえ、製造販売後調査において、他の感染症と同様に引き続き発現状況を検討する必要がある。

意見:

- 申請者と機構の意見は相違なし。機構の判断は妥当と考える。
- 感染症と同様に発症率は poolB の方が高い傾向にあるため、長期使用では注意する必要がある。
- カリニ肺炎のリスクについても検討が必要であったのではないか。

<炎症性腸疾患(クローン病及び潰瘍性大腸炎)>

申請者:P62-63

乾癬患者に本剤を投与することで新規に炎症性腸疾患を発症させる懸念及び潰瘍性大腸炎を悪化させる懸念は示されていないと考えるが、本剤の薬理作用からクローン病を悪化させる可能性は否定できないこと、クローン病患者を対象とした臨床試験(200900702 及び 20100008 試験)ではクローン病の症状の悪化が認められたことから、添付文書の慎重投与の項に活動期のクローン病患者を設定し、医療関係者向け資材においても注意喚起を行うこととする。また、製造販売後調査において引き続きクローン病の発現状況を検討することとする。

機構:P63

本剤投与時に炎症性腸疾患が発現するリスクは示されていないと考えるが、クローン病患者を対象とした臨床試験で活動期のクローン病の症状が悪化する傾向が認められたこと等を踏まえると、添付文書の慎重投与の項に活動期のクロー

ン病患者設定することは適切と考える。ただし、臨床試験における評価例数及び観察期間は、クローン病及び潰瘍性大腸炎の発現リスクを評価する上では十分と言えないことから、本剤投与時のクローン病及び潰瘍性大腸炎の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える

意見：

申請者と機構の意見は相違なし。機構の判断は妥当と考える。

<好中球減少症>

申請者：P63-64

本薬の薬理作用を踏まえると本剤投与により好中球減少症が発現する可能性は否定できず、臨床試験で好中球減少症に関連した有害事象が認められていることを考慮し、添付文書及び医療関係者向け資料に記載して注意喚起を行い、製造販売後調査において引き続き発現状況を検討することとする。

機構：P64

本薬の薬理作用から好中球減少症の発現が想定されること、臨床試験における好中球減少症の発現率はプラセボ投与例と比較して本剤投与例で高い傾向が認められていることを踏まえると、本剤投与により好中球減少症が発現する可能性は示唆され则认为。また、本剤投与により $0.5 \times 10^9 / L$ 未満に好中球数が減少した被験者が認められており、本剤投与による好中球数の減少に伴い感染症が惹起される可能性も否定できないと考えることから、本剤投与時の好中球減少症等の発現について添付文書に記載して注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において感染症の発現との関連も含め発現状況を引き続き検討する必要があると考える

意見：申請者と機構の意見は相違なし。機構の判断は妥当と考える。発現時期についてはpoolA、poolCに差異はなく、投与初期から中長期的に注意が必要か。

<悪性腫瘍>

申請者：P65

国内外の臨床試験における悪性腫瘍の発現率は一般集団と同程度であったこと、悪性腫瘍関連事象の発現率について、本剤の用量反応関係は認められなかったこと、ウステキヌマブ投与群と比較して本剤投与群の悪性腫瘍関連事象の発現率は低かったこと、観察期間で調整した悪性腫瘍の発現率は他の乾癬治療薬と比較して本剤で低かったことから、本剤の悪性腫瘍のリスクは認められていないと考えられることから、現時点で特段の措置を講ずる必要はないと考える。

機構：P65

現時点では、悪性腫瘍発現のリスクは示されていないものの、本剤投与により悪性腫瘍の抑制機構が影響を受ける可能性は否定できないことから、添付文書の警告欄等において悪性腫瘍の発現に関する注意喚起を行う必要があると考える。また、一般に乾癬患者は光線療法、免疫抑制作用を有する薬剤の治療歴を有する場合が多く、特に皮膚癌の発現が懸念されることも踏まえ、本剤投与時の皮膚癌を含む悪性腫瘍の発現状況については、製造販売後調査において注視する必要があると考える

添付文書：

警告に記載あり

意見：

申請者は、リスクは示されておらず特段の措置を講ずる必要ないと言っているが、機構は製造販売後調査において注視する必要があると言っており相違あり。機構の判断は妥当と考える。

また、悪性腫瘍については、長期的に起こる事象であり、52週までの結果でリスクなしとは判断できないと考える。市販後調査などで確認する必要がある

<心血管系関連事象>

申請者：P65-67

本剤の投与により心血管系事象の発現リスクが上昇する傾向は認められていないことを踏まえると、現時点で特段の対

応を講ずる必要はないと考える

機構：P67

現時点では、本剤の投与に伴い心血管系有害事象の発現リスクが上昇することは示唆されていないと考えるが、今後も引き続き検討する必要があると考える。

添付文書：記載なし

意見：

心血管系のイベントについては、長期的に起こる事象であり、52週までの結果でリスクなしとは判断できないと考える。今後も引き続き検討する必要があると考える機構の判断は妥当。

心血管系疾患のある患者の一部(12か月以内の心筋梗塞、狭心症)は臨床試験で除外されている点にも留意する必要がある

機構では継続調査項目に挙げられているにも関わらず、RMPの調査項目にあがっていない

<うつ病及び自殺／自傷行為>

申請者：P67-69

本剤と自殺／自傷行為との関連性を説明する作用機序は特定されておらず、本剤が自殺／自傷行為の発現に影響を及ぼした可能性は考え難いが、本剤の臨床試験で認められた自殺／自傷行為関連事象の発現率は他の乾癬治療薬の臨床試験で認められた発現率に比べて高い傾向にあったことから、事象の重篤性を鑑み、自殺／自傷行為を本剤の重要な潜在的リスクに設定し、今後も引き続き検討を行う。また、自殺／自傷行為が報告された被験者の多くがうつ病、自殺念慮又は自殺企図の既往を有していたことから、うつ病、自殺念慮、自殺企図等の重度の精神病状態にある患者又はその既往を有する患者は、添付文書の慎重投与の項に設定し、医療関係者向け資料と併せて注意喚起をする予定である。さらに、製造販売後に引き続き自殺関連事象の発現に関して情報収集を行う。

機構：P69-70

自殺／自傷行為の関連事象が発現した26例のうち、多くの被験者は精神障害等の自殺／自傷行為のリスク 因子を有していたこと、C-SSRS 及び PHQ-8 による自殺の危険性やうつ病に関する評価では本剤投与によるスコアの悪化傾向は認められていないことを踏まえると、現時点で、うつ病及び自殺／自傷行為の関連事象の発現と本剤投与との関連を明確に示唆する情報は得られていないと考える。しかし、本剤投与との因果関係が否定されていない事象も認められていることを踏まえると、申請者の説明のとおり、うつ病・うつ状態又はその既往のある患者、並びに自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者を慎重投与と設定することは理解できる。なお、臨床試験における検討例数及び観察期間は限られており、本剤の神経精神学的作用に関する評価をする上では十分と言えないことから、製造販売後においては、本剤投与後の自殺／自傷行為関連事象の発現状況等を注視し、必要に応じて措置を行う必要があると考える。以上の機構の判断及び適正使用の具体的な方策については専門協議における検討を踏まえ判断したいと考える。

専門協議では、投与後に観察し注意を払う必要ありとの判断。

添付文書：慎重投与

意見：

申請者、機構(専門協議)の意見は一致しているが、米国の添付文書では、警告にて注意喚起を行っている。一方で、本邦の審査時には、審査報告(2)にて、「自殺関連事項の発現リスクは明確ではなく、過剰な注意喚起により投与が躊躇される状況に陥らないよう適切に情報提供を行うことが重要」とされており、積極的な注意喚起ではないという違いについては注意する必要がある。

<過敏症及び注射部位反応>

申請者：P70-71

過敏症及び注射部位反応に関して添付文書及び医療関係者向け資料にて注意喚起を行う。また、過敏症反応の発現状況について、製造販売後調査において引き続き検討を行うこととする。

機構：P71

臨床試験では過敏症関連の重篤な有害事象の発現は認められていないものの、本剤はモノクローナル抗体製剤であり、ショック、アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現する可能性は否定できないと考えられることから、添付文書にて注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において過敏症反応及び注射部位反応の発現状況等について引き続き検討する必要があると考える

意見：機構の判断は妥当と考える

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

警告、禁忌、慎重投与、副作用の項

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

P4

3. その他

<既存の治療法との併用について>

申請者

本剤と免疫抑制作用を有する全身療法及び光線療法との併用に際しては、リスク・ベネフィットを十分検討した上で併用の可否を判断し、併用中は重篤な感染症、皮膚癌等の発現を考慮して注意深い経過観察を行う必要があるため、添付文書のその他の注意の項に併用時の安全性及び有効性は 確立していない旨を記載し、注意喚起を行う。

機構

本剤と他の全身療法及び光線療法との併用時の安全性データは現時点では限られているため、申請者の対応に加えて、本剤と他の生物製剤との併用についての具体的な事例は得られていないが、関節リウマチ患者において生物製剤の併用により重篤な感染症の発現率が高まったとの報告もあることから、本剤についても他の生物製剤の併用を避ける旨を添付文書等において注意喚起を行うことが適切と考える。また、製造販売後調査において他の乾癬治療との併用時の有効性及び安全性情報を収集し、医療現場 に適切に情報提供する必要があると考える。

添付文書における記載

重要な基本的注意の項に生物学的製剤の併用は避ける旨の記載。

その他の注意に免疫抑制剤又は光線療法と併用については確立していない旨の記載。

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

意見

生物学的製剤の併用回避については明確であるが、免疫抑制剤、療法の併用は曖昧である。臨床試験では除外されており、申請者、機構の見解は十分に注意すること、製造販売後調査で有効性、安全性情報を収集することとしており、原則回避という方向性ではない点には注意する必要がある。

原則的には、併用を回避することが望ましいが、やむを得ず、実臨床で使用する場合は、特に注意が必要と考えられる。

3. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか P74～76

申請者

P75本剤は既存の生物製剤と比較して、高い皮膚症状改善作用を示し、安全性プロファイルは良好と考えられたことから、乾癬患者に対する生物製剤の第一選択薬となりうるものとする

・さらに、既存の生物製剤治療歴がある患者に対しても高い有効性を示し、特に懸念すべき有害事象は認められていないと考えることから、既承認の生物製剤で効果が不十分な患者、及び安全性の理由で既承認の生物製剤の投与を中止した患者においても治療の選択肢の一つとなりうるものとする。

機構

P76現時点で既承認の生物製剤と安全性プロファイルの異同を十分に検討することは困難であることから、現時点では

本剤を生物製剤の第一選択薬と結論付けることは困難。

本剤は既承認の生物製剤で効果不十分な患者、及び忍容性不良により既承認の生物製剤の投与を中止した患者における治療選択肢の一つとなりうると判断する申請者の考えに異論はないが、今後、他の生物製剤のからの切替え時の情報を収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある

添付文書における記載

効能・効果の項

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

以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

1. 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。
2. 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

記載は特になし

意見

・申請者が第一選択になりうると言っているのに対して、機構が、ウステキヌマブ(遺伝子組換え)以外の生物製剤と本剤を直接比較した臨床試験はないことなどを挙げて第一選択にはできないと言っている点は適切な評価と考える。企業の情報提供に注意する必要がある。

また、安全性の部分で中止した患者に対して、治療の選択肢の1つとなりうるとの判断を支援する根拠は不十分ではないか。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目(好中球減少、重篤な感染症、活動性クローン患者におけるクローン病増悪、重篤な過敏症)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

適切だが、重篤な感染症の中に、審議されていた結核、真菌感染などが含まれており、正確に伝わらない可能性がある。しかし、一般的には免疫抑制下においても起こりうる、通常の感染症の重篤化を回避するという点では、伝わると考えられる。

2. 重要な潜在的リスク

項目(悪性腫瘍、免疫原性、炎症性腸疾患、自殺/自傷行為に関連する事象)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

適切

3. 重要な不足情報

項目(なし)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

適切だが、日本人でのデータ(低体重など)が限られていること、心血管系イベントに関する内容は潜在的リスク、不足情報などにあっても良いか。

今回の審査では、他の生物学的製剤で注意喚起されているB型肝炎、間質性肺炎、カリニ肺炎等は議論されていない。また、これらの一部は臨床試験から除外されているため、不足情報としてもよい項目と考える。これらの項目につ

いては、適正使用ガイド、市販後調査結果等で確認する必要あり。

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

生物学的製剤の薬価比較(1年)

ヒュミラ:1,820,016 円

レミケード点滴静注:665,944 円

ステラーラ皮下注 45mg:2,632,434 円

コセンティクス皮下注 150mg:2,486,488 円(60kg 以上)1,243,244 円(60kg 未満)

ルミセフ皮下注 210mg:2,048,424 円

既存の生物学的製剤(ヒュミラ、レミケード)よりも新薬の方が高薬価であり、3 剤の中では中間の薬価である。

<評価のまとめ>

乾癬に対する生物学的製剤全般的に、12週を主要評価項目の設定にしており、他薬との差異などを見るうえでは問題ない。有効性、安全性ともに、臨床試験の主要評価項目が12週で設定されており、12週後に再度割り付け行って52週までのデータを用いている点に注意が必要である。

また、既存の生物学的製剤との直接比較は、ウステキヌマブとしか試験していないことにも留意が必要。現時点での第一選択にはならないとした機構の評価は妥当と考える。

副作用については、52 週では評価が不十分な項目もあるため、引き続きフォローする必要がある。

CL の変動要因に体重が挙げられていること、日本人のデータが限られていることから、特に体重の軽い患者での使用については市販後調査などの情報を確認する必要もある。

(ルミセフ皮下注) パンフレット評価

引用:ルミセフ皮下注 210mg シリンジの局面型皮疹を有する乾癬患者に対する有効性・安全性<国内臨床試験成績> 日本標準商品分類番号 873999

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード(以下、PC)をもとに記載内容を評価する。PC に逸脱する内容があるときには PC の逸脱する項目(番号)についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1)効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2)有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。
とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴(特性)のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3)有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4)他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5)他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6)例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7)誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8)品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称(販売名)、薬効分類名(製品タイトル)、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9)プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの 記載内容 (ページ)	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
P2 上部	<p>国内第 II 相試験 (002 試験)</p> <p>主要評価は 12 週の PASI スコア改善率であり、申請資料においても 12 週までの変化に関する記載はない。</p> <p>プロモーションコードには抵触しないが、効果が速いという印象を与えたいような図に感じる。</p>
P2 下部	<p>国内第 III 相試験 (003 試験)</p> <p>長期試験では、安全性、有効性を評価とした非盲検、非対照試験であるが、審査の段階では、安全性のみ議論されており、本試験の PASI スコア改善率については議論されていない点に注意する必要がある。</p>
P3	<p>P2 と同様</p> <p>PASI 反応割合⇒改善率ではないか？</p> <p>プラセボ群のデータがない。</p> <p>平均値だけではなく、標準偏差も記載すべき</p>
P4	<p>002 試験では、DLQI 総合スコアは主要評価、副次的評価項目でもない？</p> <p>003 試験では、主要評価、副次的評価という項目はなく、有効性評価、安全性評価の記載のみ</p> <p>003 試験は非盲検、非対照試験であり、PASI、DLQI スコアは患者の評価であり、プラセボ効果は除外できておらず、参考値と考えられる。</p> <p>下図は標準偏差をつけるべきではないか。</p>
全体を通して	<p>審査報告書で審議されているデータ</p> <p>RMP に記載されている項目に関する注意喚起がない。</p> <p>本薬の承認審査では、海外第 III 相試験を外挿しており、その症例数でのデータを用いて評価しているが、本パンフレットでは症例数の限られているブリッジング試験の第 II 相試験、国内長期の第 III 相試験のみであり、これらの情報のみに基づく安全性情報では、かなり不足しており、不適切である。</p>