

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

有効性評価に用いた臨床試験の一覧を [表 2.7.3.1 - 1] に示した。海外で強直性脊椎炎が承認された根拠資料である ASSERT 試験 (試験番号 : C0168T51) 及び P01522 試験 (試験番号 : P01522) , 国内で実施された国内試験 (試験番号 : TA-650-18) を用いて有効性評価を行った。

表 2.7.3.1 - 1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

試験名	海外試験		国内試験
	ASSERT 試験	P01522 試験	国内試験
試験番号	C0168T51	P01522	TA-650-18
対象患者	NSAIDs で効果不十分な 又は忍容性に問題のある 強直性脊椎炎患者	NSAIDs で効果不十分な 強直性脊椎炎患者	NSAIDs で効果不十分な 又は忍容性に問題のある 強直性脊椎炎患者
試験デザイン	プラセボ対照 二重盲検比較試験	プラセボ対照 二重盲検比較試験	非対照 非盲検試験
用法・用量	プラセボ, 5mg/kg を 0, 2, 6 週に投与し, その後は 6 週間 隔で 18 週まで投与。24 週以 降, 6 週間隔で全例 5mg/kg 投与。ただし, 5mg/kg 群は 36 週以降 7.5mg/kg 投与可能。	プラセボ, 5mg/kg を 0, 2, 6 週に投与。12 週以降, 6 週間隔で全例 5mg/kg 投与。	5mg/kg を 0, 2, 6 週に投与 し, 以降, 6 週間隔で投与。
併用可能薬	NSAIDs	NSAIDs	NSAIDs, MTX, サラゾスルファピリジン, 副腎皮質ホルモン (経口剤, 注射剤, 坐剤)
投与期間 (治験期間)	96 週 (102 週)	102 週 (102 週)	42 週* ¹ (58 週)
主要有効性 評価項目	ASAS 基準 20% 以上改善率 (24 週)	BASDAI スコア 50% 以上改 善率 (12 週)	ASAS 基準 20% 以上改善率 (24 週)
副次的有効性 評価項目	AS major clinical response, BASDAI スコア 20%, 50%, 70% 以上改善率, BASMI ス コア, BASFI スコア, SF-36, CRP, MRI スコア等	BASDAI スコア 20%, 70% 以上改善率, BASMI スコア, BASFI スコア, CRP, SF-36 等	AS major clinical response, BASDAI スコア 20%, 50%, 70% 以上改善率, BASMI スコア, BASFI スコア, CRP, SF-36 等
目標症例数	275 例 (プラセボ群 75 例, 5mg/kg 群 200 例)	70 例 (プラセボ群 35 例, 5mg/kg 群 35 例)	30 例
有効性解析対象 例数	プラセボ群 : 78 例* ² 5mg/kg 群 : 201 例	プラセボ群 : 35 例 5mg/kg 群 : 35 例	33 例

*¹ 50 週評価終了後, 患者が希望した場合は 5mg/kg の 6 週間隔にて投与継続している (倫理的配慮) 。

*² 有効性解析対象はランダム化された 78 例であったが, このうちの 2 例は治験薬投与を受けなかった。

NSAIDs : 非ステロイド系消炎鎮痛薬, MTX : メトトレキサート

各試験で用いた有効性評価項目の一覧を [表 2.7.3.1 - 2] に示した。

表 2.7.3.1 - 2 有効性評価項目の一覧

項目	評価方法
ASAS 基準 20% 以上改善率	ASAS 基準 20% 以上改善率は, ASsessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) Working Group により 強直性脊椎炎に対する治療効果を判定する指標として提唱されたものである [1]. ASAS 基準の 4 つの構成項目である患者による全般 VAS 評価 (10cm スケール), 脊椎痛 (BASDAI スコアの「頸部や背部～腰部又は臀部の疼痛の程度」を使用), 機能 (BASFI スコアを使用), 炎症 (BASDAI スコアの「朝のこわばりの程度」と「朝のこわばりの継続時間」の平均値を使用) のうち少なくとも 3 項目において 20% 以上かつ 10mm 以上の改善を示し, 改善の認められなかった項目でも悪化 (20% 以上かつ 10mm 以上) が認められていない場合, ASAS 基準 20% 以上改善を示したと定義する .
AS major clinical response	ASAS Working Group によって, “partial remission” として提唱された基準 [1] を満たした場合に AS major clinical response を達成したとした . partial remission の基準は, ASAS 基準の 4 つの構成項目のいずれにおいても 0-10 で 2 未満の場合であり, その時点で強直性脊椎炎の疾患活動性が低い状態にあることを示す .
BASDAI スコア	BASDAI スコアは強直性脊椎炎の疾患活動性の指標として開発されたスコアである [2]. A) 疲労, B) 脊椎痛, C) 関節痛・腫脹, D) 圧痛, E) 朝のこわばりの程度, F) 朝のこわばりの継続時間の 6 項目について VAS (10cm スケール) により評価し, 以下の計算式で算出した値 (0-10) とする . $\text{BASDAI} = 0.2(\text{A} + \text{B} + \text{C} + \text{D} + 0.5(\text{E} + \text{F}))$
BASMI スコア	BASMI スコアは, 強直性脊椎炎の可動域の制限の状態を計測するための指標である [3]. 以下の A) ~ E) について, 各測定値よりそれぞれ 3 段階 (0, 1, 2) で評価し, その合計 (0-10) とする . A) 壁から耳珠までの距離 B) 前屈方向の腰椎可動域制限 C) 頸部回旋 D) 側屈方向の腰椎可動域制限 E) 内果間距離
Chest expansion	Chest expansion は, 強直性脊椎炎の可動域の制限の状態を計測するための指標であり, 最大呼気時と最大吸気時の胸囲の差とする [4].
BASFI スコア	BASFI スコアは強直性脊椎炎の身体機能の制限状態を表す指標である [5]. 8 つの身体動作及び 2 つの日常生活の活動について VAS (10cm スケール) により評価し, その平均値 (0 ~ 10) とする .
SF-36	SF-36 は健康関連の QOL を測定するための尺度である [6]. 身体機能, 日常役割機能 (身体), 体の痛み, 全体的健康感, 活力, 社会生活機能, 日常役割機能 (精神), 心の健康の 8 つの概念に関する 36 項目の質問について評価し, 身体的健康度及び精神的健康度サマリースコアを算出する .

(1) ASSERT 試験

Modified New York Criteria (1984年)[7]により強直性脊椎炎の確実例と診断された患者を対象に、レミケード 5mg/kg の有効性、安全性及び薬物動態を検証するためにプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。対象は NSAIDs による治療を受けているにもかかわらず(忍容性に問題がある場合を除く)、BASDAI スコアが 4 以上かつ脊椎痛 VAS が 4 以上の疾患活動性を有する強直性脊椎炎患者とした。0 週、2 週、6 週、12 週、18 週にプラセボ又は 5mg/kg のいずれかを投与した。その後、プラセボ群では 24、26、30 週に 5mg/kg を投与し、以後 6 週間隔にて 96 週まで投与した。5mg/kg 群では 24 週以降 6 週間隔にて 96 週まで 5mg/kg を投与した(26 週時点で盲検を保つためプラセボ投与)。また、5mg/kg 群においては 36 週以降 2 回連続で BASDAI スコアが 3 以上の患者は 7.5mg/kg への増量を可能とした。主要有効性評価項目は、24 週の ASAS 基準 20% 以上改善率とした。副次的有効性評価項目は、AS major clinical response、BASDAI スコア 20%、50%、70% 以上改善率、BASDAI スコア 3 未満の症例の割合、BASMI スコアの変化量、Chest expansion の変化率、BASFI スコアの変化量、SF-36 の身体的健康度サマリースコア、精神的健康度サマリースコアの変化量、CRP の変化率、MRI の Activity スコア及び Chronicity スコアの変化量等とした。有効性の解析はランダム化された症例を対象とした。各集計におけるデータの取り扱いは総括報告書[5.3.3.2.1]に記載した。有効性評価期間は 102 週で、目標症例数は 275 例(プラセボ群 75 例、5mg/kg 群 200 例)とした。

(2) P01522 試験

Modified New York Criteria (1984年)により、強直性脊椎炎の確実例と診断された患者を対象に、レミケード 5mg/kg の有効性及び安全性を検証するためにプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。対象は NSAIDs で効果不十分であり、BASDAI スコアが 4 以上かつ疼痛 NRS が 4 以上の疾患活動性を有する強直性脊椎炎患者とした。0 週、2 週、6 週にプラセボ又は 5mg/kg のいずれかを投与した。その後、プラセボ群では 12、14、18 週、以降 6 週間隔で 48 週まで 5mg/kg を投与し、5mg/kg 群では 12 週以降 6 週間隔にて 48 週まで 5mg/kg を投与した(14 週時点で盲検を保つためプラセボ投与)。更に、両群ともに 54 週評価終了後、継続投与(Year 2)を希望した患者は、6 週間隔で 102 週まで 5mg/kg を投与した。主要有効性評価項目は、12 週の BASDAI スコア 50% 以上改善率とした。副次的有効性評価項目は、BASDAI スコア 20%、70% 以上改善率、BASMI スコアの変化量、BASFI スコアの変化量、SF-36 の身体的健康度サマリースコア、精神的健康度サマリースコアの変化量、CRP の変化量等とした。有効性の解析はランダム化された症例を対象とした。各集計におけるデータの取り扱いは総括報告書[5.3.5.4.1]に記載した。有効性評価期間は 102 週で、目標症例数は 70 例(プラセボ群 35 例、5mg/kg 群 35 例)とした。

(3) 国内試験

Modified New York Criteria (1984年)により、強直性脊椎炎の確実例と診断された患者を対象に、レミケード 5mg/kg の有効性、安全性及び薬物動態を検討するために非対照・非盲検試

験を実施した。対象は NSAIDs による治療を受けているにもかかわらず（忍容性に問題がある場合を除く）、BASDAI スコアが 4 以上かつ脊椎痛 VAS が 4 以上の疾患活動性を有する強直性脊椎炎患者とした。用法・用量は 5mg/kg を 0, 2, 6 週に投与し、以降 6 週間隔投与とした。主要有効性評価項目は、24 週の ASAS 基準 20% 以上改善率とした。副次的有効性評価項目は、AS major clinical response, BASDAI スコア 20%, 50%, 70% 以上改善率, BASDAI スコア 3 未満の症例の割合, BASMI スコアの変化量, BASFI スコアの変化量, SF-36 の身体的健康度サマリースコア, 精神的健康度サマリースコアの変化量, CRP の変化率等とした。有効性の解析は Full analysis set (FAS) を対象とした。各集計におけるデータの取り扱いは総括報告書 [5.3.3.2.2] に記載した。有効性評価期間は 50 週とし、目標症例数は 30 例とした。また、42 週投与終了後、継続投与を希望する場合は、50 週以降 6 週間隔で製造販売承認取得時（又は投与開始から 4 年間）まで投与可能とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

(1) ASSERT 試験

投与例数の内訳は、プラセボ群 78 例、5mg/kg 群 201 例であった。

主要有効性評価項目である 24 週の ASAS 基準 20% 以上改善率は、プラセボ群が 19.2% (15/78)、5mg/kg 群が 61.2% (123/201) であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に高い改善率を示し (Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定, $p < 0.001$)、その効果は 102 週まで維持されることが示された。24 週の AS major clinical response 達成率は、プラセボ群が 1.3% (1/78)、5mg/kg 群が 22.4% (45/201) であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に高かった (Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定, $p < 0.001$)。24 週の BASDAI スコア 50% 以上改善率は、プラセボ群が 10.7% (8/75)、5mg/kg 群が 51.0% (101/198) であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に高い改善率を示した (χ^2 検定, $p < 0.001$)。

24 週の BASMI スコアの変化量 (中央値) は、プラセボ群が 0.0、5mg/kg 群が -1.0 であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に改善した (van der Waerden normal score による分散分析, $p = 0.019$)。

24 週の BASFI スコアの変化量 (中央値) は、プラセボ群が 0.0、5mg/kg 群が -1.7 であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に改善した (van der Waerden normal score による分散分析, $p < 0.001$)。

24 週の SF-36 の身体的健康度サマリースコアの変化量 (中央値) は、プラセボ群が 0.8、5mg/kg 群が 10.2 であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に改善した (van der Waerden normal score による分散分析, $p < 0.001$)。

24 週の CRP 変化率 (中央値) は、プラセボ群が 0.0%、5mg/kg 群が -68.7% であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に低下した (χ^2 検定, $p < 0.001$)。

(2) P01522 試験

投与例数の内訳は、プラセボ群 35 例、5mg/kg 群 35 例であった。

主要有効性評価項目である 12 週の BASDAI スコア 50% 以上改善率は、プラセボ群が 8.6% (3/35)、5mg/kg 群が 57.1% (20/35) であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に高い改善率を示し (Fisher の直接法, $p < 0.01$)、その効果は 102 週まで維持されることが示された。

12 週の BASMI スコアの変化量 (平均値 \pm SE) は、プラセボ群が 0.20 ± 0.21 、5mg/kg 群が -0.69 ± 0.21 であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に改善した (投与群を要因とした一元配置分散分析, $p < 0.01$)。

12 週の BASFI スコアの変化量 (平均値 \pm SE) は、プラセボ群が -0.13 ± 0.30 、5mg/kg 群が -2.09 ± 0.30 であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に改善した (投与群を要因とした一元配置分散分析, $p < 0.01$)。

12 週の SF-36 の身体的健康度サマリースコアの変化量 (平均値 \pm SE) は、プラセボ群が -0.34 ± 1.41 、5mg/kg 群が 10.26 ± 1.45 であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に改善し

た（ベースライン値と投与群を共変量とした共分散分析， $p<0.01$ ）。

12 週の CRP 変化量（中央値）は，プラセボ群が 0.52mg/L，5mg/kg 群が-16.0mg/L であり，プラセボ群と比較して 5mg/kg で有意に低下した（Wilcoxon の順位和検定， $p<0.01$ ）。

（3）国内試験

投与例数は 33 例であった。

主要有効性評価項目である 24 週の ASAS 基準 20%以上改善率は，97.0%（32/33）と高い改善率を示した。48 週では 96.9%（31/32）であり，高い改善率が維持されることが示された。24 週の AS major clinical response 達成率は 45.5%（15/33）であり，48 週では 50.0%（16/32）であった。24 週の BASDAI スコア 50%以上改善率は 78.8%（26/33），48 週は 81.3%（26/32）と高い改善率が維持されることが示された。

24 週の BASMI スコアの変化量（中央値）は-1.0，48 週も-1.0 とスコアの低下が認められ，48 週まで改善を維持した。

24 週の BASFI スコアの変化量（中央値）は-2.3，48 週では-2.5 とスコアの低下が認められ，48 週まで改善を維持した。

24 週の SF-36 の身体的健康度サマリースコアの変化量（中央値）は 16.0，48 週では 18.9 とスコアの上昇が認められ，48 週まで改善を維持した。

24 週の CRP 変化率（中央値）は-98.4%，48 週で-96.3%と高い変化率を示した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

ASSERT 試験，P01522 試験，国内試験の患者背景を [表 2.7.3.3 - 1] に，評価項目の基準値を [表 2.7.3.3 - 2] に示した．

(1) ASSERT 試験

279 例がランダム化され，投与群の内訳はプラセボ群が 78 例，5mg/kg 群が 201 例であった．プラセボ群の 2 例は治験薬が投与されず，1 例は誤って 2 週時にレミケード 5mg/kg が投与されたが（24 週のデータ固定後に，投与されたのはレミケードではなくプラセボであったことが判明した．詳細は総括報告書 [5.3.3.2.1] 参照），有効性解析対象としては，割付けのとおりとした．24 週までに治験を中止した症例はプラセボ群が 3 例，5mg/kg 群が 2 例であった．プラセボ群の中止理由は同意撤回 3 例であり，5mg/kg 群の中止理由は同意撤回 1 例，効果不十分 1 例であった．

性別は男性 225 例，女性 54 例で，約 4 : 1 で男性が多かった．年齢（中央値）は 40.0 歳，体重（中央値）は 77.0kg，身長（中央値）は 175.0cm であった．罹病期間（中央値）は 8.8 年であり，HLA-B27 陽性の患者の割合は，87.1%（242/278）であった．NSAIDs の併用率は 92.1%（255/277）であった．評価項目の基準値について，BASDAI スコア（中央値）は 6.6，BASMI スコア（中央値）は 4.0，BASFI スコア（中央値）は 5.8，SF-36 の身体的健康度サマリースコア（中央値）は 28.9，精神的健康度サマリースコア（中央値）は 47.3，CRP（中央値）は 1.5mg/dL であった．なお，プラセボ群と 5mg/kg 群で背景因子に不均衡が認められた項目はなかった．

(2) P01522 試験

70 例がランダム化され，投与群の内訳はプラセボ群 35 例，5mg/kg 群 35 例であった．全例が治験薬投与を受けた．有効性解析対象にはランダム化された全例が採用された．12 週までに中止した症例は 5mg/kg 群の 5 例であった．中止理由は有害事象 3 例，選択基準違反 1 例，プロトコール不遵守 1 例であった．12 週から 54 週の間で中止した症例はプラセボ群 5 例，5mg/kg 群 6 例であった．54 週評価を完了した 54 例のうち，個人的な理由で参加しなかった 5mg/kg 群の 1 例を除き，53 例が Year 2 に参加した．53 例の内訳はプラセボ群が 30 例，5mg/kg 群が 23 例であった．Year2 参加後，102 週までに治験を中止した症例は 4 例で，中止理由は有害事象が 3 例，原疾患の悪化が 1 例であった．

性別は男性 46 例，女性 24 例で，約 2 : 1 で男性が多かった．年齢（中央値）は 39.0 歳，体重（中央値）は 75.0kg，身長（中央値）は 174.0cm であった．罹病期間（中央値）は 15.0 年であり，HLA-B27 陽性の患者の割合は 88.6%（62/70）であった．NSAIDs の併用率は 94.3%（66/70）であった．評価項目の基準値について，BASDAI スコア（中央値）は 6.4，BASMI スコア（中央値）は 3.0，BASFI スコア（中央値）は 5.2，SF-36 の身体的健康度サマリースコア（中央値）は 28.9，精神的健康度サマリースコア（中央値）は 42.2，CRP（中央値）は 2.00mg/dL

であった。なお、プラセボ群と 5mg/kg 群で背景因子に不均衡が認められた項目はなかった。

(3) 国内試験

33 例が登録され、全例が 5mg/kg の投与を受けた。有効性解析対象には、治験薬の投与を受けた 33 例全例が採用された。24 週までに試験を中止した症例はなく、50 週投与以前に中止した症例は 2 例 (6.1%) であった。中止症例のうち 1 例 (有害事象のため) は、50 週の評価終了後に中止したため 50 週までのデータを採用し、他の 1 例 (原疾患悪化のため) は、50 週評価以前に中止したため中止時までのデータを採用した。

性別は男性 30 例、女性 3 例で、10:1 で男性が多かった。年齢 (中央値) は 36.0 歳、体重 (中央値) は 63.0kg、身長 (中央値) は 168.0cm であった。罹病期間 (中央値) は 10.0 年であり、HLA-B27 陽性の患者の割合は 72.7% (24/33) であった。NSAIDs の併用率は 97.0% (32/33) であった。その他の薬剤の併用率は、サラゾスルファピリジンが 33.3% (11/33)、メトトレキサート (MTX) が 39.4% (13/33)、副腎皮質ホルモン剤 (経口剤、注射剤、坐剤) が 30.3% (10/33) であり、3 剤いずれかを併用していた症例の割合は 63.6% (21/33) であった。評価項目の基準値について、BASDAI スコア (中央値) は 6.7、BASMI スコア (中央値) は 3.0、BASFI スコア (中央値) は 4.2、SF-36 の身体的健康度サマリースコア (中央値) は 28.6、精神的健康度サマリースコア (中央値) は 43.9、CRP (中央値) は 1.7mg/dL であった。

(4) 各試験の患者背景及び評価項目の基準値の比較

ASSERT 試験、P01522 試験、国内試験の患者背景の年齢、罹病期間に大きな差は認められなかった。性別については、いずれの試験も男性の割合が高かった。体重 (中央値) については、ASSERT 試験は 77.0kg、P01522 試験は 75.0kg であり、国内試験は 63.0kg と海外臨床試験と比較して低かった。また、身長においても、国内試験は海外臨床試験と比較して低かった。HLA-B27 の陽性率については、ASSERT 試験は 87.1%、P01522 試験は 88.6% であり、国内試験は 72.7% と海外臨床試験と比較して陽性率はやや低かった。NSAIDs の併用率は、ASSERT 試験、国内試験、P01522 試験のいずれも 90% 以上と同程度であった。サラゾスルファピリジン、MTX、副腎皮質ホルモン (経口剤、注射剤、坐剤) は国内試験でのみ併用された (海外試験では併用禁止)。評価項目の基準値において、BASFI スコア (中央値) は ASSERT 試験が 5.8、P01522 試験が 5.2、国内試験が 4.2 であり、海外試験と比較して国内試験でやや低かった。その他の投与開始時の基準値についてはいずれも国内外の臨床試験間で同程度であった。

表 2.7.3.3 - 1 患者背景 (ASSERT 試験, P01522 試験, 国内試験)

		ASSERT 試験	P01522 試験	国内試験
総症例数		279	70	33
性別	評価例数	279	70	33
	男	225 (80.6%)	46 (65.7%)	30 (90.9%)
	女	54 (19.4%)	24 (34.3%)	3 (9.1%)
年齢 (歳)	評価例数	279	70	33
	平均値±SD	39.8 ± 10.2	39.5 ± 8.6	35.6 ± 11.4
	中央値	40.0	39.0	36.0
	四分位範囲	(33.0, 47.0)	-	(27.0, 41.0)
	範囲	(18.0, 74.0)	(21.0, 61.0)	(17.0, 73.0)
体重 (kg)	評価例数	279	70	33
	平均値±SD	78.1 ± 14.2	73.6 ± 12.3	65.6 ± 14.1
	中央値	77.0	75.0	63.0
	四分位範囲	(68.0, 86.0)	-	(54.0, 74.0)
	範囲	(43.0, 133.4)	(43.5, 99.0)	(50.0, 106.0)
身長 (cm)	評価例数	279	70	33
	平均値±SD	174.1 ± 9.3	172.7 ± 9.7	167.7 ± 5.0
	中央値	175.0	174.0	168.0
	四分位範囲	(167.0, 181.0)	-	(163.6, 171.0)
	範囲	(142.0, 196.0)	(151.0, 192.0)	(156.1, 180.0)
罹病期間 (年)	評価例数	277	70	33
	平均値±SD	10.6 ± 8.5	15.6 ± 8.8	10.8 ± 6.8
	中央値	8.8	15.0	10.0
	四分位範囲	(3.3, 16.1)	-	(4.5, 14.8)
	範囲	(0.3, 41.1)	(2.0, 34.0)	(0.4, 27.7)
HLA-B27	評価例数	278	70	33
	陽性	242 (87.1%)	62 (88.6%)	24 (72.7%)
	陰性	36 (12.9%)	7 (10.0%)	9 (27.3%)
	欠測	-	1 (1.4%)	-
併用薬 (NSAIDs) * ¹	評価例数	277	70	33
	有	255 (92.1%)	66 (94.3%)	32 (97.0%)
	無	22 (7.9%)	4 (5.7%)	1 (3.0%)
併用薬 (サラゾスルファピリジン)	評価例数	-	-	33
	有	-	-	11 (33.3%)
併用薬 (MTX)	評価例数	-	-	33
	有	-	-	13 (39.4%)
併用薬 (副腎皮質ホルモン剤 (経口剤, 注射剤, 坐剤))	評価例数	-	-	33
	有	-	-	10 (30.3%)
併用薬* ²	評価例数	-	-	33
	有	-	-	21 (63.6%)
	無	-	-	12 (36.4%)

*¹ 安全性評価対象*² サラゾスルファピリジン, MTX, 副腎皮質ホルモン剤(経口剤, 注射剤, 坐剤)を全て非併用: 無, 1 剤以上併用: 有

表 2.7.3.3 - 2 評価項目の基準値 (ASSERT 試験, P01522 試験, 国内試験)

		ASSERT 試験	P01522 試験	国内試験
総症例数		279	70	33
BASDAI スコア (0-10)	評価例数	279	70	33
	平均値±SD	6.4 ± 1.6	6.4 ± 1.3	6.6 ± 1.6
	中央値	6.6	6.4	6.7
	四分位範囲 範囲	(5.3, 7.4) (2.0, 10.0)	- (4.0, 9.0)	(5.3, 8.1) (3.7, 9.8)
BASMI スコア (0-10)	評価例数	278	70	33
	平均値±SD	4.0 ± 2.1	3.7 ± 2.1	3.5 ± 2.0
	中央値	4.0	3.0	3.0
	四分位範囲 範囲	(2.0, 5.0) (0.0, 10.0)	- (0.0, 9.0)	(2.0, 5.0) (0.0, 7.0)
Chest expansion (cm)	評価例数	278		
	平均値±SD	3.4 ± 2.3		
	中央値	3.0	-	-
	四分位範囲 範囲	(2.0, 4.0) (0.3, 19.0)		
BASFI スコア (0-10)	評価例数	278	70	33
	平均値±SD	5.8 ± 2.0	5.3 ± 2.0	4.4 ± 2.3
	中央値	5.8	5.2	4.2
	四分位範囲 範囲	(4.4, 7.2) (0.9, 10.0)	- (0.9, 9.3)	(2.2, 5.8) (1.0, 8.3)
SF-36 身体的健康度 サマリースコア	評価例数	277	69	33
	平均値±SD	29.5 ± 7.2	29.5 ± 7.8	28.6 ± 13.1
	中央値	28.9	28.9	28.6
	四分位範囲 範囲	(24.1, 34.2) (10.5, 50.1)	- (14.5, 48.6)	(16.9, 35.0) (4.0, 60.6)
SF-36 精神的健康度 サマリースコア	評価例数	277	69	33
	平均値±SD	45.6 ± 11.2	41.9 ± 11.7	42.6 ± 9.8
	中央値	47.3	42.2	43.9
	四分位範囲 範囲	(36.7, 55.0) (19.0, 66.9)	- (19.0, 66.1)	(36.5, 50.4) (22.5, 58.8)
CRP (mg/dL) * *P01522 試験の単位は mg/L 表 記のデータを mg/dL に換算 .	評価例数	279	70	33
	平均値±SD	2.4 ± 2.7	2.69 ± 2.57	2.2 ± 2.0
	中央値	1.5	2.00	1.7
	四分位範囲 範囲	(0.7, 3.2) (0.4, 19.3)	- (0.09, 13.10)	(0.7, 3.2) (0.1, 8.8)
患者による全般評価 (cm)	評価例数	278	70	33
	平均値±SD	6.8 ± 1.8	6.9 ± 1.8	6.9 ± 1.7
	中央値	6.8	7.0	7.0
	四分位範囲 範囲	(5.7, 8.0) (0.7, 10.0)	- (3.0, 10.0)	(5.3, 8.0) (4.1, 10.0)
脊椎痛 (cm)	評価例数	279		33
	平均値±SD	7.5 ± 1.6		7.3 ± 1.6
	中央値	7.7	-	7.3
	四分位範囲 範囲	(6.5, 8.7) (1.9, 10.0)		(6.4, 8.1) (4.2, 10.0)
疼痛 NRS (0-10)	評価例数		70	
	平均値±SD		7.3 ± 1.6	
	中央値		8.0	
	四分位範囲 範囲		(4.0, 10.0)	
炎症 (cm) (朝のこわばりの程度と継続 時間の VAS 評価の平均値)	評価例数	279		33
	平均値±SD	6.9 ± 2.2		6.2 ± 2.4
	中央値	7.3	-	6.7
	四分位範囲 範囲	(5.5, 8.5) (0.2, 10.0)		(4.7, 7.9) (0.6, 9.7)

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 各試験の相違

(1) 試験デザイン

ASSERT 試験及び P01522 試験はプラセボ対照二重盲検比較試験，国内試験は非対照・非盲検試験にて実施した．いずれの試験も Modified New York Criteria (1984 年)[7]により，強直性脊椎炎の確実例と診断された患者を対象とした．ASSERT 試験，国内試験の疾患活動性の主な選択基準は「BASDAI スコア 4 以上，疼痛 VAS 4 以上」で，P01522 試験は「BASDAI スコア 4 以上，疼痛 NRS 4 以上」と異なる．しかし，[2.7.3.3.1 試験対象集団]で述べたように，国内試験のベースラインの BASFI スコアは，ASSERT 試験及び P01522 試験と比較し，やや低かったが，その他の評価項目の基準値はいずれも国内外の臨床試験間に大きな差はなく，いずれの試験もほぼ同程度の疾患活動性を有する集団であると考えられた．

主要有効性評価項目は，ASSERT 試験，国内試験では 24 週の ASAS 基準 20%以上改善率とし，P01522 試験では 12 週の BASDAI スコア 50%以上改善率とした．

ASSERT 試験，P01522 試験では，MTX，サラゾスルファピリジン，副腎皮質ホルモン剤（経口剤，注射剤，坐剤）を併用禁止としたが，国内試験では，これらの薬剤は登録前から一定量で併用すれば有効性の評価に影響はないと考え，登録 4 週間前から一定量で併用可能とした（MTX，サラゾスルファピリジンは登録前 3 ヶ月以上前から使用している場合）．また，国内試験におけるこれらの薬剤の併用有無別の BASDAI スコア 50%以上改善率はほぼ同程度であり，併用薬の有効性評価に与える影響が少ないことが示された（[2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較]）．

以上，国内試験は，非対照・非盲検試験であることや併用可能薬剤の規定が海外臨床試験と異なる．

(2) 用法・用量

ASSERT 試験では登録時にプラセボ群，5mg/kg 群に割付け，0，2，6 週，以降 6 週間隔で 18 週までプラセボ又は 5mg/kg を投与した．24 週以降，プラセボ群は 24，26，30 週，以降 6 週間隔で 5mg/kg を投与し，5mg/kg 群は 24，30 週に 5mg/kg を投与し（26 週時点で盲検性を保つためプラセボ投与），以降 6 週間隔で 5mg/kg を投与した．36 週以降 2 回連続で BASDAI スコアが 3 以上となった症例は 7.5mg/kg の投与を可能とした．

P01522 試験では登録時にプラセボ群，5mg/kg 群に割付け，0，2，6 週にプラセボ又は 5mg/kg を投与した．12 週以降，プラセボ群は 12，14，18 週，以降 6 週間隔で 5mg/kg を投与し，5mg/kg 群は 12 週以降 6 週間隔で 5mg/kg を投与した（14 週時点で盲検性を保つためプラセボ投与）．

国内試験では 0，2，6 週，以降 6 週間隔で 5mg/kg を投与した．

2.7.3.3.2.2 症状軽減効果

(1) ASAS 基準 20%以上改善率

ASAS 基準 20%以上改善率は症状軽減効果の評価指標であり、患者の VAS 評価による 4 つの構成項目（患者の全般評価、脊椎痛、身体機能、炎症）のうち、3 つ以上の構成項目が 20%以上改善し、残りの一項目も悪化をしていない場合に達成したと判定される [1]。ASSERT 試験、国内試験の主要有効性評価項目である 24 週の ASAS 基準 20%以上改善率を [表 2.7.3.3 - 3] に示した。また、ASSERT 試験、国内試験の ASAS 基準 20%以上改善率の推移を [表 2.7.3.3 - 4], [図 2.7.3.3 - 1], [図 2.7.3.3 - 2] に示した。

ASSERT 試験の 24 週の ASAS 基準 20%以上改善率は、プラセボ群 19.2% (15/78), 5mg/kg 群 61.2% (123/201) であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に高かった (Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定 $p < 0.001$)。ASSERT 試験の ASAS 基準 20%以上改善率の推移について述べる。2 週で、プラセボ群 11.8% (9/76), 5mg/kg 群 49.8% (100/201) と、投与初期から 5mg/kg 群で高い改善率を示した。その後、5mg/kg 群は 6 週でプラトーに達し、以降 24 週まで 60%以上で推移した。24 週以降、プラセボ群は 5mg/kg を投与し (プラセボ→5mg/kg 群), 5mg/kg 群は 5 又は 7.5mg/kg を投与した (5mg/kg→5 or 7.5mg/kg 群)。プラセボ→5mg/kg 群は 36 週で 62.5% (45/72) まで到達し、以後 102 週まで 60%以上の改善率で推移した。プラセボ→5mg/kg 群の 102 週は 72.1% (44/61) であり、5 mg/kg→5 or 7.5mg/kg 群の 102 週の 73.9% (122/165) と同程度であった。

ASSERT 試験の 5mg/kg 群は 36 週以降、2 回連続で BASDAI スコアが 3 以上となった場合に 7.5mg/kg への増量を可能とした。5 mg/kg→5 or 7.5mg/kg 群の ASAS 基準 20%以上改善率の推移を [表 2.7.3.3 - 5] に示した。7.5mg/kg への増量を行わなかった症例 (5mg/kg 投与例) の ASAS 基準 20%以上改善率は、12 週以降 102 週まで 80%以上の高い改善率を示した。一度でも 7.5mg/kg へ増量した症例 (7.5mg/kg 投与例) の ASAS 基準 20%以上改善率は、6 週以降 36 週まで 45%前後で推移し、5mg/kg 投与例と比較して低かった。増量が可能となった 36 週以降 102 週まで、7.5mg/kg 投与例の改善率は 40%以上で推移した。5 mg/kg→5 or 7.5mg/kg 群全体の推移は、60%以上の改善率で 102 週まで推移した。

国内試験の 24 週の ASAS 基準 20%以上改善率は 97.0% (32/33) であった。ASAS 基準 20%以上改善率は、2 週時点で 69.7% (23/33), 6 週でプラトーに達し、以降 48 週まで 90%以上で推移した。

表 2.7.3.3 - 3 24 週の ASAS 基準 20%以上改善率 (ASSERT 試験, 国内試験)

	ASSERT 試験		国内試験
	プラセボ群	5mg/kg 群	5mg/kg 群
総症例数	78	201	33
24 週 ^{*1}	19.2% (15/78)	61.2% (123/201)	97.0% (32/33)
p 値 ^{*2} (対プラセボ)	-	<0.001	

^{*1} ASSERT 試験の 24 週の取り扱いは総括報告書 [5.3.3.2.1] 参照

^{*2} Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定

表 2.7.3.3 - 4 ASAS 基準 20%以上改善率 (ASSERT 試験, 国内試験)

	ASSERT 試験		国内試験
	プラセボ 5mg/kg 群	5mg/kg 5 or 7.5mg/kg 群	5mg/kg 群
総症例数	78	201	33
2 週	11.8% (9/76)	49.8% (100/201)	69.7% (23/33)
6 週	18.4% (14/76)	61.0% (122/200)	90.9% (30/33)
12 週	20.0% (15/75)	61.8% (123/199)	97.0% (32/33)
18 週	24.0% (18/75)	65.3% (130/199)	93.8% (30/32)
24 週	18.7% (14/75)	61.1% (121/198)	97.0% (32/33)
36 週	62.5% (45/72)	62.4% (123/197)	93.8% (30/32)
48 週	.	.	96.9% (31/32)
50 週* ¹	.	.	87.5% (28/32)
54 週	65.7% (44/67)	69.3% (122/176)	.
78 週	64.1% (41/64)	71.0% (120/169)	.
102 週	72.1% (44/61)	73.9% (122/165)	.

*¹ 投与 8 週後の経過の評価

表 2.7.3.3 - 5 ASAS 基準 20%以上改善率 (5mg/kg→5 or 7.5mg/kg 群 : ASSERT 試験)

	5mg/kg 5 or 7.5mg/kg 群	内訳	
		5mg/kg 投与例	7.5mg/kg 投与例
総症例数	201	95	106
2 週	49.8% (100/201)	67.4% (64/95)	34.0% (36/106)
6 週	61.0% (122/200)	77.9% (74/95)	45.7% (48/105)
12 週	61.8% (123/199)	81.9% (77/94)	43.8% (46/105)
18 週	65.3% (130/199)	86.0% (80/93)	47.2% (50/106)
24 週	61.1% (121/198)	81.5% (75/92)	43.4% (46/106)
36 週	62.4% (123/197)	83.5% (76/91)	44.3% (47/106)
54 週	69.3% (122/176)	90.5% (76/84)	50.0% (46/92)
78 週	71.0% (122/169)	90.2% (74/82)	52.9% (46/87)
102 週	73.9% (122/165)	88.8% (71/80)	60.0% (51/85)

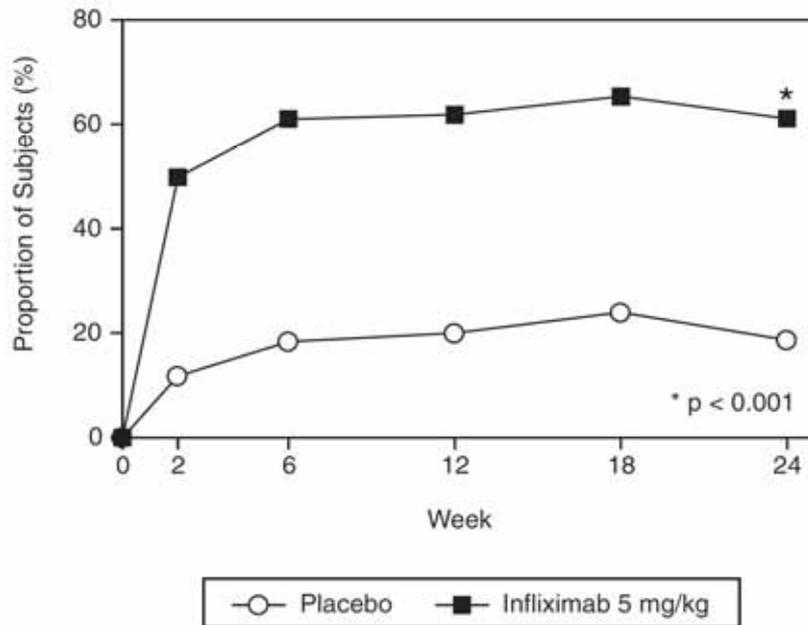


図 2.7.3.3 - 1 ASAS 基準 20%以上改善率の推移 (ASSERT 試験)

* Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定

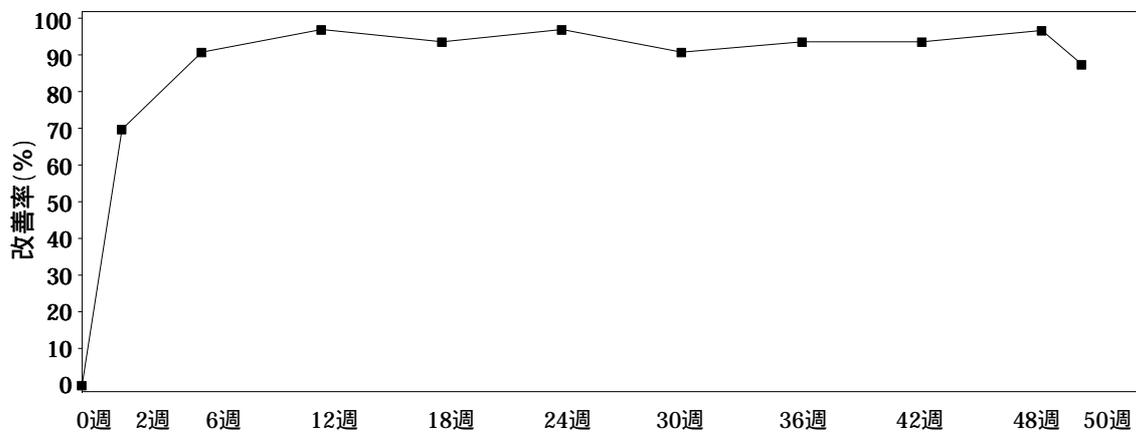


図 2.7.3.3 - 2 ASAS 基準 20%以上改善率の推移 (国内試験)

以上、ASSERT 試験の主要有効性評価項目である 24 週の ASAS 基準 20%以上改善率は、5mg/kg 群で 61.2%であり、プラセボ群の 19.2%と比較して有意に高かった (Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定, $p < 0.001$)。国内試験の主要有効性評価項目である 24 週の ASAS 基準 20%以上改善率は 97.0%であり、ASSERT 試験と同様に高い改善率であった。ASSERT 試験、国内試験とともに、ASAS 基準 20%以上改善率は本剤投与 2 週には上昇し、6 週でプラトーに達し、その後も維持された。

(2) AS major clinical response

Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) Working Group によって、“partial remission”として提唱された基準 [1] を満たした場合に AS major clinical response を達成したとした。partial remission の基準は、ASAS 基準の 4 つの構成項目のいずれにおいても 0-10 で 2 未満の場合であり、その時点で強直性脊椎炎の疾患活動性が低い状態にあることを示す。ASSERT 試験、国内試験の AS major clinical response 達成率を [表 2.7.3.3 - 6] に示した。

ASSERT 試験の 24 週の AS major clinical response 達成率は、プラセボ群 1.3% (1/78)、5mg/kg 群 22.4% (45/201) であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に高かった (Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定、 $p < 0.001$)。

国内試験の AS major clinical response 達成率は 2 週より徐々に上昇し 24 週は 45.5% (15/33)、以降 40% 以上の達成率を維持し、48 週では 50.0% (16/32) であった。

表 2.7.3.3 - 6 各試験の AS major clinical response 達成率

	ASSERT 試験		国内試験
	プラセボ群	5mg/kg 群	5mg/kg 群
総症例数	78	201	33
2 週	–	–	12.1% (4/33)
6 週	–	–	27.3% (9/33)
12 週	–	–	24.2% (8/33)
18 週	–	–	34.4% (11/32)
24 週* ¹	1.3% (1/78)	22.4% (45/201)	45.5% (15/33)
p 値* ² (対プラセボ)	–	<0.001	
36 週	–	–	43.8% (14/32)
48 週	–	–	50.0% (16/32)

*¹ ASSERT 試験の 24 週の取り扱いとは総括報告書 [5.3.3.2.1] 参照

*² Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定

(3) BASDAI スコア 50% 以上改善率

BASDAI スコアは強直性脊椎炎の疾患活動性の指標として開発されたスコアであり、5 つの構成項目 (疲労、脊椎痛、関節痛・腫脹、圧痛、朝のこわばり) の VAS 評価 (0-10) の平均で表され、スコアが大きほど疾患活動性が高いことを示す [2]。ASSERT 試験、P01522 試験、国内試験における BASDAI スコア 50% 以上改善率を [表 2.7.3.3 - 7] に示した。

ASSERT 試験の 24 週の BASDAI スコア 50% 以上改善率は、プラセボ群 10.7% (8/75)、5mg/kg 群 51.0% (101/198) であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に高かった (χ^2 検定 $p < 0.001$)。

P01522 試験の主要有効性評価項目は 12 週の BASDAI スコア 50% 以上改善率であった。P01522 試験の BASDAI スコア 50% 以上改善率は、2 週でプラセボ群 2.9% (1/35)、5mg/kg 群 40.0% (14/35) であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に高かった (Fisher の直接法、 $p < 0.01$)。12 週の BASDAI スコア 50% 改善率は、プラセボ群 8.6% (3/35)、5mg/kg 群 57.1% (20/35) であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に高かった (Fisher の直接法、 $p < 0.01$)。12 週以降、プラセボ群は 5mg/kg 投与へ移行し (プラセボ → 5mg/kg 群)、5mg/kg 群は引き続き 6 週

間隔で 5mg/kg が投与された。54 週の BASDAI スコア 50%以上改善率について、プラセボ→5mg/kg 群は 51.4% (18/35) に到達し、5mg/kg 群は 53.3% (16/30) と 12 週時点と同程度であった。その後、Year2 に参加した 53 例の BASDAI スコア 50%以上改善率は、Year2 開始時点の 54 週で 62.3% (33/53)、102 週で 56.6% (30/53) とほぼ同程度であった。

国内試験の BASDAI スコア 50%以上改善率は、2 週で 39.4% (13/33) と早期より高い改善率を示し、その後、徐々に上昇し 24 週で 78.8% (26/33) であった。以降 75%以上の改善率を維持し、48 週では 81.3% (26/32) と海外試験と同様に高い改善率を示した。

表 2.7.3.3 - 7 BASDAI スコア 50%改善率の推移 (ASSERT 試験, P01522 試験, 国内試験)

	ASSERT 試験		P01522 試験		国内試験
	プラセボ群	5mg/kg→ 5 or 7.5mg/kg 群	プラセボ →5mg/kg 群	5mg/kg 群	5mg/kg 群
総症例数	78	201	35	35	33
2 週 p 値* ¹ (対プラセボ)	-	-	2.9% (1/35) -	40.0% (14/35) <0.01	39.4% (13/33)
6 週 p 値* ¹ (対プラセボ)	-	-	5.7% (2/35) -	54.3% (19/35) <0.01	48.5% (16/33)
12 週* ² p 値* ¹ (対プラセボ)	-	-	8.6% (3/35) -	57.1% (20/35) <0.01	57.6% (19/33)
18 週	-	-	48.6% (17/35)	66.7% (20/30)	66.7% (22/33)
24 週 p 値* ³ (対プラセボ)	10.7% (8/75) -	51.0% (101/198) <0.001	45.7% (16/35)	60.0% (18/30)	78.8% (26/33)
36 週	-	-	51.4% (18/35)	56.7% (17/30)	75.0% (24/32)
48 週	-	-	54.3% (19/35)	50.0% (15/30)	81.3% (26/32)
54 週* ²	-	-	51.4% (18/35)	53.3% (16/30)	-
54 週 (Year2)	-	-	62.3% (33/53)		-
78 週	-	-	56.6% (30/53)		-
102 週* ²	-	-	56.6% (30/53)		-

*¹ Fisher の直接法

*² P01522 試験の 12, 54, 102 週の取り扱いは総括報告書 [5.3.5.4.1] 参照

*³ χ^2 検定

2.7.3.3.2.3 可動域の改善

2.7.3.3.2.3.1 BASMI

BASMI スコアは、強直性脊椎炎の可動域の制限の状態を計測するための指標であり、脊椎及び臀部の可動性・可動域を測定する 5 つの構成項目 (壁から耳珠までの距離, 腰椎可動域制限 (前屈方向, 側屈方向), 頸部回旋, 内果間距離) のスコア (0,1,2) の合計 (0-10) である [3]。いずれの項目も 0 が正常で、スコアが大きいほど可動域が制限されている状態を示す。ASSERT 試験, P01522 試験, 国内試験における BASMI スコア変化量を [表 2.7.3.3 - 8] に示した。なお、各週のスコアから 0 週のスコアを差し引いた値を各週のスコア変化量とした。

ASSERT 試験の 24 週の BASMI スコア変化量 (中央値) は、プラセボ群 0.0, 5mg/kg 群 -1.0 であり、プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に改善した (van der Waerden normal score による分散分析, $p=0.019$)。24 週以降、プラセボ→5mg/kg 群は 54 週で BASMI スコア変化量 (中

中央値) -1.0 となり, 102 週まで -1.0 で推移した。5mg/kg → 5 or 7.5mg/kg 群では, 102 週まで 24 週と同じ変化量 (-1.0) で推移した。

P01522 試験の 12 週の BASMI スコア変化量 (平均値±SE) はプラセボ群 0.20±0.21, 5mg/kg 群 -0.69±0.21 であり, プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に改善した (投与群を要因とした一元配置分散分析, $p < 0.01$)。プラセボ → 5mg/kg 群は, 12 週以降, 24 週で -0.74±0.28 と速やかに 5mg/kg 群と同程度の変化量となり, 5mg/kg 群は 24 週で -0.86±0.30, 54 週で -1.30±0.29 と -1 前後の変化量で推移した。その後, Year2 に参加した 53 例の BASMI スコア変化量 (平均値±SD) は, Year2 開始時点の 54 週で -1.34±1.56, 102 週で -1.06±1.43 とほぼ同程度であった。

国内試験の BASMI スコア変化量は, 24 週で -1.0 (中央値), -0.8±0.9 (平均値±SD), 48 週で -1.0 (中央値), -0.9±1.1 (平均値±SD) と海外臨床試験と同様にスコアの改善を示した。

表 2.7.3.3 - 8 BASMI スコア変化量 (ASSERT 試験, P01522 試験, 国内試験)

	ASSERT 試験		P01522 試験		国内試験
	プラセボ →5mg/kg 群	5mg/kg→ 5 or 7.5mg/kg 群	プラセボ →5mg/kg 群	5mg/kg 群	5mg/kg 群
総症例数	78	201	35	35	33
12 週* ¹					
評価例数			35	35	33
平均値±SD* ²	-	-	0.20±0.21	-0.69±0.21	-0.6±1.0
中央値					0.0
四分位範囲					-1.0, 0.0
範囲					-3.0, 1.0
p 値* ³ (対プラセボ)			-	<0.01	
24 週					
評価例数	75	199	34	29	33
平均値±SD* ²	-0.2±0.9	-0.7±1.4	-0.74±0.28	-0.86±0.30	-0.8±0.9
中央値	0.0	-1.0			-1.0
四分位範囲	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0			-1.0, 0.0
範囲	-3.0, 2.0	-5.0, 3.0			-3.0, 1.0
p 値* ⁴ (対プラセボ)	-	0.019			
48 週					
評価例数			30	24	32
平均値±SD* ²	-	-	-1.03±0.26	-1.25±0.30	-0.9±1.1
中央値					-1.0
四分位範囲					-1.5, 0.0
範囲					-4.0, 2.0
54 週* ¹					
評価例数	67	176	35	30	-
平均値±SD* ²	-0.8±1.2	-0.9±1.3	-1.00±0.27	-1.30±0.29	-
中央値	-1.0	-1.0			
四分位範囲	-1.5, 0.0	-2.0, 0.0			
範囲	-4.0, 2.0	-4.0, 2.0			
54 週 (Year2)					
評価例数				53	
平均値±SD				-1.34±1.56	
中央値				-1.00	
78 週					
評価例数	64	168		49	
平均値±SD	-0.8±1.2	-1.1±1.4		-1.31±1.47	
中央値	-1.0	-1.0		-1.00	
四分位範囲	-1.0, 0.0	-2.0, 0.0			
範囲	-4.0, 2.0	-5.0, 3.0			
102 週* ¹					
評価例数	61	166		53	
平均値±SD	-0.9±1.4	-1.2±1.5		-1.06±1.43	
中央値	-1.0	-1.0		-1.00	
四分位範囲	-2.0, 0.0	-2.0, 0.0			
範囲	-5.0, 3.0	-5.0, 2.0			

*¹ P01522 試験の 12, 54, 102 週の取り扱いには総括報告書 [5.3.5.4.1] 参照*² P01522 試験は平均値±SE*³ 投与群を要因とした一元配置分散分析*⁴ van der Waerden normal score による分散分析

ASSERT 試験, P01522 試験, 国内試験における BASMI スコアが 1 以上改善した症例の割合を [表 2.7.3.3 - 9] に示した。

ASSERT 試験における 24 週の BASMI スコアが 1 以上改善した症例の割合は, プラセボ群 30.7% (23/75), 5mg/kg 群 50.8% (101/199) であり, プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に高かった (χ^2 検定, $p=0.003$)。5mg/kg→5 or 7.5mg/kg 群の 102 週は 63.3% (105/166) と 24 週の割合と同程度であった。

P01522 試験の 12 週の BASMI スコアが 1 以上改善した症例の割合は, プラセボ群の 20.0% (7/35), 5mg/kg 群 60.6% (20/35) であり, プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に高かった (χ^2 検定, $p<0.01$)。

国内試験における BASMI スコアが 1 以上改善した症例の割合は, 12 週で 45.5% (15/33), 24 週で 54.5% (18/33), 48 週で 65.6% (21/32) であった。12 週で BASMI スコアが 1 以上改善した症例の割合は約半数であり, 24, 48 週で約 10% ずつ増加した。

表 2.7.3.3 - 9 BASMI スコアが 1 以上改善した症例の割合
(ASSERT 試験, P01522 試験, 国内試験)

	ASSERT 試験		P01522 試験		国内試験
	プラセボ→ 5mg/kg 群	5mg/kg→ 5 or 7.5mg/kg 群	プラセボ →5mg/kg 群	5mg/kg 群	5mg/kg 群
総症例数	78	201	35	35	33
12 週* ¹ p 値* ² (対プラセボ)	.	.	20.0% (7/35)	60.6% (20/35) <0.01	45.5% (15/33)
24 週 p 値* ² (対プラセボ)	30.7% (23/75)	50.8% (101/199) 0.003	.	.	54.5% (18/33)
48 週	65.6% (21/32)
102 週	63.9% (39/61)	63.3% (105/166)	.	.	.

*¹ P01522 試験の 12 週の取り扱いとは総括報告書 [5.3.5.4.1] 参照

*² χ^2 検定

2.7.3.3.2.3.2 Chest expansion

ASSERT 試験における Chest expansion の変化率 (%) を [表 2.7.3.3 - 10] に示した。Chest expansion は可動域の制限の状態を計測するための指標であり, 低値であるほど可動域が制限されている状態を示す [4]。

ASSERT 試験の 24 週の Chest expansion の変化率 (中央値) は, プラセボ群 0.0%, 5mg/kg 群 16.7% であり, プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に改善した (χ^2 検定, $p=0.037$)。24 週以降, プラセボ→5mg/kg 群の Chest expansion の変化率 (中央値) は, 54 週で 33.3% となり, 102 週も同値を示した。5mg/kg→5 or 7.5mg/kg 群は, 54 週で 33.3%, 102 週で 34.8% と, 54 週まで変化率は徐々に上昇し, その後は 30% 前後で推移した。

表 2.7.3.3 - 10 Chest expansion の変化率 (%) (ASSERT 試験)

	プラセボ 5mg/kg 群	5mg/kg 5 or 7.5mg/kg 群
総症例数	78	201
24 週		
評価例数	75	199
平均値±SD	18.7±79.5	43.6±114.7
中央値	0.0	16.7
四分位範囲	-25.0, 42.9	-16.7, 66.7
範囲	-86.7, 400.0	-70.0, 966.7
p 値* (対プラセボ)	-	0.037
54 週		
評価例数	67	175
平均値±SD	47.7±78.7	69.6±136.0
中央値	33.3	33.3
四分位範囲	0.0, 83.3	0.0, 100.0
範囲	-50.0, 400.0	-66.7, 1275.0
78 週		
評価例数	64	168
平均値±SD	53.0±93.8	69.0±133.5
中央値	33.3	27.3
四分位範囲	0.0, 80.6	0.0, 100.0
範囲	-66.7, 400.0	-100.0, 900.0
102 週		
評価例数	61	166
平均値±SD	57.8±111.6	74.4±155.0
中央値	33.3	34.8
四分位範囲	-16.7, 100.0	0.0, 100.0
範囲	-75.0, 500.0	-66.7, 1233.3

* χ^2 検定

2.7.3.3.2.4 身体機能の改善

BASFI スコアは強直性脊椎炎の身体機能の制限状態を表す指標であり、10 項目（機能に関する質問：8 項目，日常生活の活動に関する質問：2 項目）の VAS 評価の平均（0-10）である [5]。スコアが高いほど，身体機能が制限されていることを示す。ASSERT 試験，P01522 試験，国内試験における BASFI スコアの変化量を [表 2.7.3.3 - 11] に示した。なお，各週のスコアから 0 週のスコアを差し引いた値を各週のスコア変化量とした。

ASSERT 試験の 2 週の BASFI スコアの変化量（中央値）は，プラセボ群 -0.1 ，5mg/kg 群 -1.0 であり，プラセボ群と比較して 5mg/kg 群でスコアの改善が認められた。24 週の BASFI スコアの変化量（中央値）は，プラセボ群 0.0，5mg/kg 群 -1.7 であり，プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に改善した（van der Waerden normal score による分散分析， $p<0.001$ ）。24 週以降，プラセボ \rightarrow 5mg/kg 群の変化量（中央値）は 54 週で -1.5 ，102 週で -1.9 であった。5mg/kg \rightarrow 5 or 7.5mg/kg 群は，54 週で -2.1 ，102 週で -2.5 であり，102 週まで -2 程度の変化量で推移した。

P01522 試験の 2 週の BASFI スコア変化量（平均値 \pm SE）はプラセボ群 0.19 ± 0.27 ，5mg/kg 群 -1.74 ± 0.27 であり，プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に改善した（投与群を要因とした一元配置分散分析， $p<0.01$ ）。12 週の BASFI スコア変化量はプラセボ群 -0.13 ± 0.30 ，5mg/kg 群 -2.09 ± 0.30 であり，プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に改善した（投与群を要因とした一元配置分散分析， $p<0.01$ ）。プラセボ \rightarrow 5mg/kg 群は，12 週以降，24 週で -1.57 ± 0.30 と速やかにスコアは低下し，54 週は -1.30 ± 0.33 であった。5mg/kg 群の 24 週，54 週の変化量は -2.54 ± 0.31 ， -2.64 ± 0.36 であり，12 週時点と同程度で推移した。その後，Year2 に参加した 53 例の BASFI スコア変化量（平均値 \pm SD）は，Year2 開始時点の 54 週で -2.19 ± 1.96 ，102 週は -2.13 ± 2.20 とほぼ同程度であった。

国内試験の 2 週の BASFI スコア変化量（中央値）は -1.6 と早期より低下し，12 週で -2.0 ，24 週で -2.3 ，48 週で -2.5 とスコアの改善を示した。

臨床的に意味のある BASFI スコアの低下量は 0.7~1.5 との報告がある [8] [9]。ASSERT 試験，P01522 試験，国内試験の 5mg/kg 群の BASFI スコアの変化量は 1.5 を超えており，臨床的に意味のある改善を示したと考えられる。

表 2.7.3.3 - 11 BASFI スコア変化量の推移（ASSERT 試験，P01522 試験，国内試験）

	ASSERT 試験		P01522 試験		国内試験
	プラセボ \rightarrow 5mg/kg 群	5mg/kg \rightarrow 5 or 7.5mg/kg 群	プラセボ \rightarrow 5mg/kg 群	5mg/kg 群	5mg/kg 群
総症例数	78	201	35	35	33
2 週					
評価例数	76	201	35	35	33
平均値 \pm SD* ¹	-0.2 ± 1.0	-1.3 ± 1.7	0.19 ± 0.27	-1.74 ± 0.27	-1.8 ± 1.5
中央値	-0.1	-1.0			-1.6
四分位範囲	$-0.8, 0.5$	$-2.3, -0.2$			$-2.5, -0.6$
範囲	$-2.4, 2.1$	$-8.0, 2.4$			$-5.1, 0.1$
p 値* ² （対プラセボ）			-	<0.01	

	ASSERT 試験		P01522 試験		国内試験
	プラセボ →5mg/kg 群	5mg/kg→ 5 or 7.5mg/kg 群	プラセボ →5mg/kg 群	5mg/kg 群	5mg/kg 群
総症例数	78	201	35	35	33
6 週					
評価例数	76	201	35	34	33
平均値±SD* ¹	0.0±1.4	-2.0±1.9	0.11±0.27	-2.15±0.28	-2.6±2.0
中央値	0.1	-1.7			-1.8
四分位範囲	-0.5, 0.7	-3.1, -0.5			-3.3, -1.2
範囲	-4.1, 3.5	-8.0, 2.0			-7.4, -0.4
p 値* ² (対プラセボ)			-	<0.01	
12 週* ³					
評価例数	75	199	35	35	33
平均値±SD* ¹	-0.3±1.8	-2.0±2.1	-0.13±0.30	-2.09±0.30	-2.6±1.8
中央値	0.0	-1.7			-2.0
四分位範囲	-1.1, 0.8	-3.4, -0.5			-3.7, -1.5
範囲	-6.2, 4.8	-8.7, 2.3			-8.0, -0.5
p 値* ² (対プラセボ)			-	<0.01	
24 週					
評価例数	75	198	33	30	33
平均値±SD* ¹	-0.2±1.7	-2.1±2.2	-1.57±0.30	-2.54±0.31	-3.0±2.0
中央値	0.0	-1.7			-2.3
四分位範囲	-1.0, 1.0	-3.6, -0.6			-3.7, -1.8
範囲	-5.9, 3.0	-8.7, 1.8			-7.5, 0.2
p 値* ⁴ (対プラセボ)	-	<0.001			
48 週					
評価例数	-	-	30	23	32
平均値±SD* ¹	-	-	-1.69±0.32	-3.07±0.37	-3.3±2.0
中央値					-2.5
四分位範囲					-4.7, -1.8
範囲					-7.6, -0.7
54 週* ³					
評価例数	67	176	35	30	-
平均値±SD* ¹	-1.8±2.2	-2.4±2.2	-1.30±0.33	-2.64±0.36	-
中央値	-1.5	-2.1			-
四分位範囲	-3.2, 0.0	-4.1, -0.8			-
範囲	-7.3, 2.3	-8.3, 2.7			-
54 週 (Year2)					
評価例数	-	-	53	-	-
平均値±SD			-2.19±1.96		
中央値			-2.30		
78 週					
評価例数	64	169	48	-	-
平均値±SD	-1.8±2.1	-2.6±2.1	-2.33±2.03		
中央値	-1.4	-2.4	-2.35		
四分位範囲	-3.0, -0.1	-4.0, -1.1			
範囲	-7.4, 2.1	-8.6, 3.0			
102 週* ³					
評価例数	61	166	53	-	-
平均値±SD	-2.0±2.2	-2.7±2.2	-2.13±2.20		
中央値	-1.9	-2.5	-2.40		
四分位範囲	-3.5, -0.1	-4.2, -1.1			
範囲	-7.6, 1.9	-8.7, 3.4			

*¹ P01522 試験は平均値±SE*² 投与群を要因とした一元配置分散分析*³ P01522 試験の 12, 54, 102 週の取り扱いには総括報告書 [5.3.5.4.1] 参照*⁴ van der Waerden normal score による分散分析

ASSERT 試験，国内試験において，BASFI スコアが 2 以上改善した症例の割合を [表 2.7.3.3 - 12] に示した。

ASSERT 試験における 24 週の BASFI スコアが 2 以上改善した症例の割合は，プラセボ群 13.3% (10/75)，5mg/kg 群 47.5% (94/198) であり，プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に高かった (χ^2 検定， $p < 0.001$)。

国内試験における 24 週の BASFI スコアが 2 以上改善した症例の割合は 63.6% (21/33)，48 週で 68.8% (22/32) と 6 割以上の症例で改善した。

表 2.7.3.3 - 12 BASFI スコアが 2 以上改善した症例の割合

	ASSERT 試験		国内試験
	プラセボ群	5mg/kg 群	5mg/kg 群
総症例数	78	201	33
24 週 p 値* (対プラセボ)	13.3% (10/75) -	47.5% (94/198) <0.001	63.6% (21/33)
48 週	-	-	68.8% (22/32)

* χ^2 検定

2.7.3.3.2.5 QOL の改善

ASSERT 試験, P01522 試験, 国内試験における SF-36 の身体的健康度サマリースコアの変化量は [表 2.7.3.3 - 13] に, 精神的健康度サマリースコアの変化量を [表 2.7.3.3 - 14] に示した。

ASSERT 試験における 12 週の SF-36 の身体的健康度サマリースコア変化量 (中央値) は, プラセボ群 1.4, 5mg/kg 群 8.7 であり, プラセボ群と比較して 5mg/kg 群でスコアの上昇が認められた。24 週の変化量は, プラセボ群 0.8, 5mg/kg 群 10.2 であり, プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に改善した (van der Waerden normal score による分散分析, $p < 0.001$)。24 週以降, 5mg/kg → 5 or 7.5mg/kg 群では, 102 週まで 24 週の変化量である 10 以上で推移し, プラセボ → 5mg/kg 群では, 54 週で変化量 (中央値) 8.0 となり, 102 週まで同様の变化量で推移した。24 週の精神的健康度サマリースコア変化量 (中央値) は, プラセボ群 2.0, 5mg/kg 群 2.7 と同程度であり, 両群間に有意な差はなかった (van der Waerden normal score による分散分析, $p = 0.547$)。

P01522 試験における 12 週の SF-36 の身体的健康度サマリースコア変化量 (平均値 ± SE) は, プラセボ群 -0.34 ± 1.41 , 5mg/kg 群 10.26 ± 1.45 であり, プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に改善した (ベースライン値と投与群を共変量とした共分散分析, $p < 0.01$)。プラセボ → 5mg/kg 群は, 12 週以降, 24 週で 9.44 ± 1.39 と速やかにスコアは上昇し, 54 週は 9.40 ± 1.56 であった。5mg/kg 群の 24 週, 54 週の変化量は 11.29 ± 1.56 , 11.29 ± 1.75 であり, 12 週と同程度で推移した。その後, Year2 に参加した 53 例の身体的健康度サマリースコア変化量 (平均値 ± SD) は, Year2 開始時点の 54 週で 11.12 ± 9.74 , 102 週は 11.00 ± 10.43 とほぼ同程度であった。12 週の精神的健康度サマリースコア変化量 (平均値 ± SE) は, プラセボ群 5.20 ± 1.40 , 5mg/kg 群 6.01 ± 1.44 と同程度であり, 両群間に有意な差はなかった (ベースライン値と投与群を共変量とした共分散分析, $p = 0.69$)。

国内試験における SF-36 の身体的健康度サマリースコア変化量 (中央値) は, 12 週で 16.6, 24 週で 16.0 と, 12 週から SF-36 の臨床的に意味のある変化量とされている 5 [10] を大きく超えていた。その後, 48 週で 18.9 であり, 48 週まで改善を維持した。SF-36 の精神的健康度サマリースコア変化量 (中央値) は, 12 週で 7.1 とスコアの上昇が認められ, 24 週も 6.3 とほぼ同様であった。その後, 48 週で 6.7 であり, 48 週まで改善を維持した。

強直性脊椎炎患者は, 一般集団と比較して SF-36 の身体的健康度サマリースコアが低下しているが, 精神的健康度サマリースコアは低下していない。このため, 身体的健康度サマリースコアと比較して, 精神的健康度サマリースコアでは本剤投与によるスコアの変化に与える影響が少なかったものと考えられる。

表 2.7.3.3 - 13 SF-36 の身体的健康度サマリースコアの変化量
(ASSERT 試験 , P01522 試験 , 国内試験)

	ASSERT 試験		P01522 試験		国内試験
	プラセボ →5mg/kg 群	5mg/kg→ 5 or 7.5mg/kg 群	プラセボ →5mg/kg 群	5mg/kg 群	5mg/kg 群
総症例数	78	201	35	35	33
12 週* ¹					
評価例数	75	196	35	33	33
平均値±SD* ²	1.0±8.0	10.2±9.6	-0.34±1.41	10.26±1.45	15.7±12.3
中央値	1.4	8.7			16.6
四分位範囲	-4.5, 6.5	3.2, 16.2			6.7, 24.3
範囲	-16.3, 24.4	-11.4, 38.6			-7.1, 38.6
p 値* ³ (対プラセボ)			-	<0.01	
24 週					
評価例数	74	193	34	27	33
平均値±SD* ²	1.5±7.0	10.8±9.5	9.44±1.39	11.29±1.56	17.0±14.2
中央値	0.8	10.2			16.0
四分位範囲	-1.9, 6.0	3.9, 17.1			6.4, 26.8
範囲	-14.1, 21.8	-8.5, 37.7			-6.2, 42.0
p 値* ⁴ (対プラセボ)	-	<0.001			
48 週					
評価例数			29	23	32
平均値±SD* ²	-	-	10.92±1.78	12.06±1.99	16.6±14.5
中央値					18.9
四分位範囲					9.6, 25.2
範囲					-14.9, 40.3
54 週* ¹					
評価例数	66	175	35	28	-
平均値±SD* ²	9.0±10.1	11.4±10.2	9.40±1.56	11.29±1.75	
中央値	8.0	10.7			
四分位範囲	2.0, 16.8	4.2, 19.0			
範囲	-11.3, 30.0	-14.7, 38.8			
54 週 (Year2)					
評価例数	-	-	53		-
平均値±SD			11.12±9.74		
中央値			10.95		
78 週					
評価例数	64	165	49		
平均値±SD	9.5±10.1	11.8±9.5	10.95±9.55		
中央値	8.5	12.1	10.00		
四分位範囲	1.1, 16.2	4.6, 18.0			
範囲	-8.2, 30.2	-9.5, 38.9			
102 週* ¹					
評価例数	59	164	53		
平均値±SD	9.8±10.1	12.5±9.8	11.00±10.43		
中央値	8.3	12.4	11.83		
四分位範囲	2.5, 17.7	4.8, 19.5			
範囲	-8.3, 33.1	-11.9, 36.7			

*¹ P01522 試験の 12, 54, 102 週の取り扱いは総括報告書 [5.3.5.4.1] 参照

*² P01522 試験は平均値±SE

*³ ベースライン値と投与群を共変量とした共分散分析

*⁴ van der Waerden normal score による分散分析

表 2.7.3.3 - 14 SF-36 の精神的健康度サマリースコアの変化量
(ASSERT 試験, P01522 試験, 国内試験)

	ASSERT 試験		P01522 試験		国内試験
	プラセボ →5mg/kg 群	5mg/kg→ 5 or 7.5mg/kg 群	プラセボ →5mg/kg 群	5mg/kg 群	5mg/kg 群
総症例数	78	201	35	35	33
12 週 ^{*1}					
評価例数	75	196	35	33	33
平均値±SD ^{*2}	3.2±10.2	3.2±9.7	5.20±1.40	6.01±1.44	6.8±8.9
中央値	2.2	1.9			7.1
四分位範囲	-2.3, 9.5	-1.9, 9.0			0.5, 13.2
範囲	-21.4, 30.4	-25.3, 33.4			-11.6, 22.7
p 値 ^{*3} (対プラセボ)			-	0.69	
24 週					
評価例数	74	193	34	27	33
平均値±SD ^{*2}	2.5±10.3	3.3±10.7	6.37±1.63	6.86±1.84	6.6±11.2
中央値	2.0	2.7			6.3
四分位範囲	-2.6, 7.5	-2.9, 8.8			-1.5, 12.4
範囲	-21.8, 28.4	-27.5, 29.0			-16.1, 33.9
p 値 ^{*4} (対プラセボ)	-	0.547			
48 週					
評価例数			29	23	32
平均値±SD ^{*2}	-	-	9.79±1.65	8.74±1.87	6.6±8.7
中央値					6.7
四分位範囲					1.8, 13.1
範囲					-11.7, 23.6
54 週 ^{*1}					
評価例数	66	175	35	28	-
平均値±SD ^{*2}	5.2±10.9	3.1±11.5	7.96±1.43	8.67±1.61	
中央値	3.8	2.7			
四分位範囲	-1.0, 12.1	-3.7, 10.1			
範囲	-21.9, 27.5	-27.1, 28.8			
54 週 (Year2)					
評価例数	-	-	53		-
平均値±SD			8.45±10.96		
中央値			6.82		
78 週					
評価例数	64	165	49		-
平均値±SD	5.1±9.8	3.8±10.2	9.01±10.67		
中央値	3.8	2.4	6.94		
四分位範囲	-1.3, 12.6	-3.0, 9.1			
範囲	-13.9, 28.2	-18.8, 32.1			
102 週 ^{*1}					
評価例数	59	164	53		-
平均値±SD	4.3±10.6	3.6±11.6	7.31±12.78		
中央値	2.3	2.4	5.60		
四分位範囲	-3.6, 11.9	-2.8, 10.4			
範囲	-21.0, 28.1	-35.8, 35.1			

*¹ P01522 試験の 12, 54, 102 週の取り扱いとは総括報告書 [5.3.5.4.1] 参照

*² P01522 試験は平均値±SE

*³ ベースライン値と投与群を共変量とした共分散分析

*⁴ van der Waerden normal score による分散分析

2.7.3.3.2.6 CRP

ASSERT 試験，国内試験における CRP の変化率を [表 2.7.3.3 - 15] に，P01522 試験における CRP の推移を [表 2.7.3.3 - 16] に示した．なお，0 週と比較した変化率 (%) を各週の変化率とした．

ASSERT 試験の CRP 変化率(中央値)は，2 週でプラセボ群 0.0% ，5mg/kg 群-69.2% であり，プラセボ群で変化しなかったのに対し，5mg/kg 群では低下が認められた．24 週の CRP 変化率(中央値)はプラセボ群 0.0% ，5mg/kg 群-68.7% であり，プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に低下した (χ^2 検定， $p<0.001$) ．24 週以降，プラセボ→5mg/kg 群の変化率(中央値)は，54 週で-51.5% ，102 週で-58.8% と推移し，5mg/kg→5 or 7.5mg/kg 群は 54 週で-68.5% ，102 週で-64.5% と 24 週の変化率と同程度で推移した．

P01522 試験の 2 週の CRP の変化量(中央値)は，プラセボ群 0.0mg/L ，5mg/kg 群-16.3mg/L であり，プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に低下した(Wilcoxon の順位和検定 $p<0.01$) ．12 週の CRP 変化量(中央値)は，プラセボ群 0.52mg/L ，5mg/kg 群は-16.0mg/L であり，プラセボ群と比較して 5mg/kg 群で有意に低下した(Wilcoxon の順位和検定， $p<0.01$) ．12 週以降，プラセボ群は 24 週で-10.8mg/L ，54 週で-6.50mg/L で推移した．5mg/kg 群は 24 週で-16.2mg/L ，54 週で-16.7mg/L と 12 週と同程度で推移した．その後，Year2 に参加した 53 例の CRP 変化量は，Year2 開始時点の 54 週で-16.0 ，102 週は-15.0 と同程度であった．

国内試験の CRP 変化率(中央値)は，2 週で-96.9% と早期より低下した．その後，12 週で-97.9% ，24 週で-98.4% ，48 週で-96.3% であった．

表 2.7.3.3 - 15 CRP の変化率 (ASSERT 試験，国内試験)

	ASSERT 試験		国内試験
	プラセボ →5mg/kg 群	5mg/kg →5 or 7.5mg/kg 群	5mg/kg 群
総症例数	78	201	33
2 週			
評価例数	76	200	33
平均値±SD	14.7±125.7	-53.6±44.6	-91.5±17.9
中央値	0.0	-69.2	-96.9
四分位範囲	-20.0, 17.0	-84.9, -20.4	-100.0, -88.2
範囲	-90.0, 1050.0	-97.4, 250.0	-100.0, 0.0
6 週			
評価例数	76	199	33
平均値±SD	20.1±152.3	-47.0±62.7	-31.1±223.6
中央値	0.0	-66.7	-96.0
四分位範囲	-23.0, 21.6	-84.6, -20.0	-100.0, -85.7
範囲	-92.0, 1157.1	-97.9, 466.7	-100.0, 1100.0
12 週			
評価例数	74	196	33
平均値±SD	9.1±58.2	-47.0±63.3	-79.3±57.0
中央値	0.0	-69.2	-97.9
四分位範囲	-23.5, 30.2	-84.6, -20.0	-100.0, -87.5
範囲	-92.0, 228.6	-97.9, 475.0	-100.0, 205.6

	ASSERT 試験		国内試験
	プラセボ →5mg/kg 群	5mg/kg →5 or 7.5mg/kg 群	5mg/kg 群
総症例数	78	201	33
24 週			
評価例数	75	198	33
平均値±SD	21.3±104.6	-32.7±135.5	-63.8±100.1
中央値	0.0	-68.7	-98.4
四分位範囲	-31.7, 25.0	-85.2, -16.7	-100.0, -88.9
範囲	-92.0, 525.0	-97.9, 1222.2	-100.0, 400.0
p 値* (対プラセボ)	-	<0.001	
48 週			
評価例数	-	-	32
平均値±SD	-	-	-84.6±35.1
中央値	-	-	-96.3
四分位範囲	-	-	-100.0, -87.9
範囲	-	-	-100.0, 75.0
54 週			
評価例数	67	176	-
平均値±SD	-39.2±67.1	-31.3±161.5	-
中央値	-51.5	-68.5	-
四分位範囲	-82.8, -20.0	-84.9, -18.6	-
範囲	-95.7, 342.9	-97.9, 1850.0	-
78 週			
評価例数	63	166	-
平均値±SD	-18.9±212.2	-41.7±81.5	-
中央値	-60.0	-66.1	-
四分位範囲	-79.3, 0.0	-83.3, -14.6	-
範囲	-96.4, 1600.0	-97.9, 720.0	-
102 週			
評価例数	61	164	-
平均値±SD	-18.3±131.7	-41.8±75.3	-
中央値	-58.8	-64.5	-
四分位範囲	-78.9, 0.0	-84.9, -20.0	-
範囲	-96.4, 850.0	-97.9, 575.0	-

* χ^2 検定

表 2.7.3.3 - 16 CRP (mg/L) の推移 102 週まで (P01522 試験)

		プラセボ→5mg/kg 群		5mg/kg 群		p 値* ² (対プラセボ)
		例数	中央値	例数	中央値	
投与前	実測値	35	18.00	35	23.90	0.15
2 週	実測値	34	15.55	34	4.30	<0.01
	変化量	34	0.00	34	-16.3	<0.01
	変化率 (%)	34	0.00	34	-79.0	-
6 週	実測値	35	13.00	34	6.00	<0.01
	変化量	35	0.00	34	-18.4	<0.01
	変化率 (%)	35	0.00	34	-78.7	-
12 週* ¹	実測値	35	15.00	35	6.00	<0.01
	変化量	35	0.52	35	-16.0	<0.01
	変化率 (%)	35	1.49	35	-79.3	-
24 週	実測値	34	6.00	30	5.50	-
	変化量	34	-10.8	30	-16.2	-
	変化率 (%)	34	-70.8	30	-79.3	-
54 週* ¹	実測値	35	5.20	30	5.80	-
	変化量	35	-6.50	30	-16.7	-
	変化率 (%)	35	-71.8	30	-79.7	-
Year2						
		例数		中央値		
投与前	実測値	53		21.00		
54 週	実測値	51		4.00		
	変化量	51		-16.0		
	変化率 (%)	51		-81.1		
78 週	実測値	48		6.00		
	変化量	48		-15.3		
	変化率 (%)	48		-71.6		
102 週* ¹	実測値	53		4.20		
	変化量	53		-15.0		
	変化率 (%)	53		-75.6		

*¹ 12, 54, 102 週の取り扱いは総括報告書 [5.3.5.4.1] 参照*² Wilcoxon の順位和検定

2.7.3.3.2.7 MRI スコア

ASSERT 試験において、同一条件で MRI を測定し、得られた画像は 2 名の reader によりブラインド下でスコア化された。第二頸椎から第一仙骨間の個々の椎体間関節（計 23 箇所）について、浮腫、びらんの状態により Activity スコアを、硬化、方形化、靭帯骨棘などの状態により Chronicity スコアをそれぞれ 0-6 段階でスコア化した [11]。Activity スコア、Chronicity スコアともに 0 が正常で、スコアが高いほど骨の変化が進行している状態を示す。ASSERT 試験における MRI スコアの変化量を [表 2.7.3.3 - 17] に示した。なお、各週のスコアから 0 週のスコアを差し引いた値を各週のスコア変化量とした。

ASSERT 試験の 0 週の MRI の Activity スコア（中央値）は、プラセボ群 4.00、5mg/kg 群 3.57 であり、Chronicity スコア（中央値）は、プラセボ群 13.50、5mg/kg 群 9.53 であった。24 週の MRI の Activity スコア変化量（中央値）は、プラセボ群 0.25、5mg/kg 群 -2.00 であり、プラセボ群と比較して、5mg/kg 群で有意に改善した（van der Waerden normal score による分散分析、

p<0.001). 5mg/kg→5 or 7.5mg/kg 群の 102 週の MRI スコアの Activity スコア変化量 (中央値) は-2.00 であり, 24 週と同じ変化量であった. 24 週の MRI スコアの Chronicity スコア変化量 (中央値) は, プラセボ群 0.00, 5mg/kg 群 0.50 と同程度であり, 両群間に有意な差はなかった (van der Waerden normal score による分散分析, p=0.096). 102 週の MRI スコアの Chronicity スコア変化量 (中央値) はプラセボ→5mg/kg 群, 5mg/kg→5 or 7.5mg/kg 群ともに 0.00 であった.

ASSERT 試験の 24 週の MRI の Activity スコアではプラセボに対して 5mg/kg 群で有意に改善したが, Chronicity スコアでは両群間で有意差がなかった. Chronicity スコアは骨の硬化, 方形化, 靭帯骨棘などの状態をスコア化し, 関節構造の変形の程度を評価しているが, 強直性脊椎炎患者の関節構造の変化は長期にわたり徐々に進行するため [12], 24 週の限られた期間の中で, Chronicity スコアにおいてプラセボ群との差を見出すのは困難であったと考えられる.

表 2.7.3.3 - 17 MRI スコアの変化量 (ASSERT 試験)

	プラセボ →5mg/kg 群	5mg/kg →5 or 7.5mg/kg 群
総症例数	78	201
24 週		
Activity スコア		
評価例数	72	195
平均値±SD	0.38±3.97	-4.44±6.16
中央値	0.25	-2.00
四分位範囲	-2.50, 2.75	-8.00, 0.00
範囲	-9.23, 10.50	-24.50, 8.50
p 値* (対プラセボ)	-	<0.001
Chronicity スコア		
評価例数	72	194
平均値±SD	-0.98±8.88	0.52±8.37
中央値	0.00	0.50
四分位範囲	-3.50, 2.22	-1.81, 4.00
範囲	-47.50, 21.08	-47.00, 25.48
p 値* (対プラセボ)	-	0.096
102 週		
Activity スコア		
評価例数	60	161
平均値±SD	-4.89±6.85	-4.87±6.42
中央値	-1.00	-2.00
四分位範囲	-8.75, 0.00	-8.50, 0.00
範囲	-24.00, 7.50	-24.00, 7.00
Chronicity スコア		
評価例数	60	160
平均値±SD	0.46±3.95	0.97±4.33
中央値	0.00	0.00
四分位範囲	-0.50, 2.00	0.00, 1.50
範囲	-14.50, 13.32	-8.50, 30.55

* van der Waerden normal score による分散分析

2.7.3.3.2.8 有効性のまとめ

ASSERT 試験の主要有効性評価項目である 24 週の ASAS 基準 20%以上改善率は 5mg/kg 群で 61.2%であり、プラセボ群の 19.2%と比較して有意に高かった (Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定, $p<0.001$)。国内試験の主要有効性評価項目である 24 週の ASAS 基準 20%以上改善率は 97.0%であった。48 週では 96.9%であった。ASSERT 試験, 国内試験ともに, ASAS 基準 20%以上改善率は本剤投与 2 週には上昇し, 6 週でプラトーに達し, その後も維持された。P01522 試験の主要有効性評価項目である 12 週の BASDAI スコア 50%以上改善率は 5mg/kg 群で 57.1%であり, プラセボ群の 8.6%と比較して有意に高かった (Fisher の直接法, $p<0.01$)。5mg/kg 群の改善率は, 2 週には上昇し, 6 週でプラトーに達し, その後も維持された。国内試験の 12 週の BASDAI スコア 50%以上改善率は 57.6%, 24 週で 78.8%, 48 週で 81.3%と改善が維持された。

また, ASSERT 試験及び P01522 試験ではその他の症状軽減効果, 可動域の改善 (BASMI スコア, Chest expansion (ASSERT 試験のみ)), 身体機能の改善 (BASFI スコア), QOL の改善 (SF-36 の身体的健康度サマリースコア), 更に炎症改善 (CRP, MRI の Activity スコア (ASSERT 試験のみ)) の項目において本剤の効果が認められた。これらの項目においても, 国内試験の成績では ASSERT 試験及び P01522 試験と同様に高い効果が示された。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

ASSERT 試験において、患者背景及び評価項目の基準値の部分集団別の 24 週における ASAS 基準 20%以上改善率について、5mg/kg 群のプラセボに対するオッズ比及び 95%信頼区間により検討した ([図 2.7.3.6 - 1])。検討した全ての項目の部分集団でプラセボに対する 5mg/kg 群のオッズ比は 1 以上であり、プラセボと比較して 5mg/kg 群の改善率が高いことを示していた。また、いずれの部分集団の 95%信頼区間においても全体の 95%信頼区間と重なっており、各部分集団の改善効果は全体の改善効果と同様であると考えられた。CRP の部分集団別の 5mg/kg 群の ASAS 基準 20%以上改善率は、「基準値上限の 3 倍以下」46.3%、「基準値上限の 3 倍超」74.5%と、CRP が高値の症例で CRP 低値の症例と比較して改善率が高く、CRP の部分集団別の改善率に差が認められた。

P01522 試験において、患者背景及び評価項目の基準値の部分集団別の 12 週における BASDAI スコア 50%以上改善率を検討した ([表 2.7.3.6 - 1])。性別における 5mg/kg 群の 12 週の BASDAI スコア 50%以上改善率は、男性 66.7% (16/24)、女性 36.4% (4/11) と女性で低かった。しかし、54 週時の BASDAI スコア 50%以上改善率は、男性 55.0% (11/20)、女性 50.0% (5/10) と同程度であった ([表 2.7.3.6 - 2])。HLA-B27 における 5mg/kg 群の 12 週の BASDAI スコア 50%以上改善率は、陽性 62.5% (20/32)、陰性 0.0% (0/3) と陰性の患者に改善が認められなかったが、これは HLA-B27 が陰性の症例数が 3 例と少ないことによるものと考えられた。CRP の部分集団別の 5mg/kg 群の 12 週の BASDAI スコア 50%以上改善率は、「基準値上限の 3 倍以下」38.5% (5/13)、「基準値上限の 3 倍超」68.2% (15/22) と、CRP が高値の症例で CRP 低値の症例と比較して改善率が高かった。その他の項目の部分集団別の改善率に大きな差異は認められなかった。

国内試験では、主要有効性評価項目である 24 週の ASAS 基準 20%以上改善率が 97.0% (32/33) と高く、部分集団の検討が困難であると考え、P01522 試験の主要有効性評価項目であり、ASAS 基準 20%以上改善率と同様な症状軽減効果の指標である BASDAI スコア 50%以上改善率 (24 週及び 48 週) について部分集団の検討を行った ([表 2.7.3.6 - 3] [表 2.7.3.6 - 4])。CRP の部分集団別の BASDAI スコア 50%以上改善率について、1.5mg/dL 以上の症例の改善率は 24 週で 88.9% (16/18)、48 週で 88.2% (15/17) であるのに対して、1.5mg/dL 未満の症例の改善率はそれぞれ 66.7% (10/15)、73.3% (11/15) であり、CRP が高値の症例で CRP 低値の症例と比較して改善率が高かった。また、IL-6 について、5pg/mL 以上の症例の BASDAI スコア 50%以上改善率は 24 週で 94.7% (18/19)、48 週で 94.4% (17/18) であるのに対して、5pg/mL 未満の症例の改善率はそれぞれ 57.1% (8/14)、64.3% (9/14) であり、IL-6 が高値の症例で IL-6 低値の症例と比較して改善率が高かった。その他の項目の部分集団別の改善率に大きな差異は認められなかった。

以上、いずれの試験においても、CRP 高値の症例で CRP 低値の症例と比較して、ASAS 基準 20%以上改善率あるいは BASDAI スコア 50%以上改善率が高い傾向が認められた。その他の項目においては、部分集団別の改善率に大きな差はなかった。国内試験でのみ部分集団別の

改善率を検討した IL-6 については、IL-6 が高値の症例で IL-6 低値の症例と比較して改善率が高い傾向が認められた。

[2.7.3.3.2.1 各試験の相違] に記載したとおり、国内試験と海外試験の相違は、MTX、サラゾスルファピリジン、副腎皮質ホルモン（経口剤、注射剤、坐剤）を国内試験では登録前から一定用量で併用可能とし、ASSERT 試験、P01522 試験では併用禁止とした併用薬の規定の相違であった。

国内試験の併用薬の有無別の BASDAI スコア 50% 以上改善率（24 週及び 48 週）の比較を行った（[表 2.7.3.6 - 3] [表 2.7.3.6 - 4]）。投与開始時のサラゾスルファピリジン、MTX、副腎皮質ホルモン（経口剤、注射剤、坐剤）の併用有無別の改善率に大きな差異は認められなかった。また、これらの 3 剤いずれかの薬剤を併用した症例と、いずれも非併用であった症例の改善率に大きな差異は認められなかった。

国内試験のみ登録前から一定用量で併用可能とした併用薬の有無別の BASDAI スコア 50% 以上改善率はいずれも同程度であったことより、国内試験と海外試験の併用薬の規定の違いが有効性の結果に及ぼす影響は小さいと考えられた。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 海外における用法・用量の考察

(1) 1回あたりの投与量

1回あたりの投与量は医師主導治験において検討選択され、その有効性及び安全性が P01522 試験及び ASSERT 試験で検証された。

文献	試験デザイン	内容
Brandt et al 2000 [13]	強直性脊椎炎患者 11 例 5mg/kg を 0, 2, 6 週に投与	BASDAI スコア, BASFI スコア, 背部痛 VAS, CRP, ESR について, 0 週と比べて 12 週で有意に改善した。

Brandt ら (2000) の試験では本剤の投与量として 5mg/kg が選択された。その理由として、関節リウマチを対象とした臨床試験では 3~10mg/kg の範囲で効果が認められたが、長期投与において 3mg/kg の効果は 10mg/kg と比べて低くなること、脊椎の炎症に対しては 3mg/kg よりも高い投与量が必要であると考えたことを挙げている [13]。これらの試験で 5mg/kg を投与した結果、有効性に関して良好な成績が得られた。

この成績を受けて、Braun らは医師主導のプラセボ対照二重盲検比較試験 (P01522 試験) における本剤の投与量を 5mg/kg とした。更に P01522 試験の成績を受けて、ASSERT 試験における本剤の投与量として 5mg/kg が選択された。P01522 試験や ASSERT 試験では 5mg/kg のプラセボに対する優越性、及び長期にわたる効果の維持が示され、安全性についても関節リウマチやクローン病におけるリスクを上回るものではないことが示唆された。

欧米では、強直性脊椎炎における投与量に関して、二重盲検比較による検討は行われなかったが、主に P01522 試験や ASSERT 試験の成績に基づき 5mg/kg が承認された。なお、関節リウマチを除く全ての疾患において、本剤の推奨投与量は 5mg/kg となっている。

(2) 投与間隔

投与間隔に関して、治療初期に TNF α を十分に中和すること及び immunologic tolerance を目的とした 0, 2, 6 週のインダクション投与は全ての疾患において共通である。一方、6 週以降のメンテナンス投与において、強直性脊椎炎を除く疾患ではいずれも 8 週間隔が推奨され、関節リウマチでは状況に応じて 4 週間隔が認められているが、強直性脊椎炎では 6 週間隔となっている。投与間隔は医師主導試験において検討選択され、その有効性及び安全性が P01522 試験及び ASSERT 試験で検証された。

文献	試験デザイン	内容
Brandt et al 2000 [13]	強直性脊椎炎患者 11 例 5mg/kg を 0, 2, 6 週に投与	BASDAI スコアについて, 12 週 (最終投与 6 週) では 10 例中 8 例で改善したが, 14 週 (最終投与 8 週) では 4 例で悪化した.
Breban et al 2002 [15]	強直性脊椎炎患者 50 例 5mg/kg を 0, 2, 6 週に投与	最終投与 4 ヶ月後までに 96% の症例で症状再燃 (全般疼痛 VAS の改善率が 50% 以下) が生じ, 再燃までの平均期間は 7 週であった.
Collantes et al 2002 [16]	脊椎関節炎患者 40 例 5mg/kg を 0, 2, 6 週, 以降 30 週まで 8 週間隔で投与	平均 BASFI スコアが 6 週と比べて 30 週で悪化した.
Kruithof et al 2002 [17]	脊椎関節炎 21 例 5mg/kg を 0, 2, 6 週, 以降 48 週まで 14 週間隔で投与	48 週には 79% の症例で症状が再発した.

Brandt ら (2000) により, 5mg/kg を 0, 2, 6 週に投与し, 12 週までは 10 例中 8 例で効果が維持されたが, 14 週には 4 例で症状悪化したことが報告された [13].

この報告から, 強直性脊椎炎を対象とした投与で効果を維持するためには, 8 週より短い投与と間隔が必要であると考えられ, P01522 試験における投与スケジュールは 0, 2, 6 週, 以降 6 週間隔とした. 更に P01522 試験の成績を受けて, ASSERT 試験においても同様の投与スケジュールが選択された. P01522 試験や ASSERT 試験では 6 週間隔投与による効果維持が示され, 安全性についても他疾患におけるリスクを上回るものではないことが示唆された. また, P01522 試験と同時期に実施された別の医師主導試験において, 0, 2, 6 週投与後の再燃までの期間や, 8 週間隔や 14 週間隔でのメンテナンス投与が検討された. Breban らにより, 最終投与 4 ヶ月までに 96% の症例で症状が再燃し, 再燃までの平均期間は 7 週であったことが報告された [15]. Collantes らにより, 8 週間隔投与の結果, 平均 BASFI スコアが 6 週と比べて 30 週で悪化したことが報告された [16]. Kruithof らにより, 14 週間隔投与の結果, 48 週には 79% の症例で症状再発したことが報告された [17].

米国では, 強直性脊椎炎における投与スケジュールについて, 主に P01522 試験や ASSERT 試験の成績に基づき 0, 2, 6 週, 以降 6 週間隔投与にて申請し, 承認された.

欧州では, P01522 試験の成績に基づき 6 週間隔投与にて申請した. 一方, 審査段階で実施中であった前述の Collantes らの医師主導試験において, 8 週間隔投与により, 効果が維持される症例がいることも示された. 本試験は症例数も少なくオープンラベル投与であったが, この成績も考慮され, 最終的に 0, 2, 6 週, 以降 6~8 週間隔投与にて承認された.

2.7.3.4.2 国内における用法・用量の考察

国内において、用法・用量を決定するための臨床試験デザインを検討するにあたり、強直性脊椎炎の患者数が少ないことを考慮すると、複数の用法・用量を比較する試験の実施は困難であった。

一方、開発計画及び臨床試験デザインの検討を開始した時点で、既に ASSERT 試験の成績（24 週）が示されていたため、本剤の用法・用量を含む試験デザインは ASSERT 試験を参考とした。具体的には、実薬 1 用量による非対照（非盲検）試験を実施することとし、用法・用量は 5mg/kg の 0, 2, 6 週、以降 6 週間隔投与とした。

臨床試験デザインについて治験相談を行った [18]。その結果、至適用量を検討することが原則だが、国内患者数を考慮すると上記の用法・用量で国内試験を実施することはやむを得ないこと、計画された国内試験のもと、その成績が海外試験と同様であることが示された場合、国内試験及び海外試験の成績をもって申請することは妥当であるという結論に達した。

治験相談の結論を反映し、強直性脊椎炎を対象とした国内試験（試験番号：TA-650-18）を立案、実施した。本試験では 5mg/kg を 0, 2, 6 週、以降 6 週間隔で 42 週まで投与した。投与例数は 33 例であり、50 週までの成績がまとめられた。その結果、有効性について国内試験では ASSERT 試験と同様に高い効果が示されたと考えられた。安全性についても、国内試験成績において、海外試験の成績から得られた傾向との相違は見出されていない。

以上のことを受けて、国内においても、5mg/kg を 0, 2, 6 週、以降 6 週間隔投与する用法・用量の妥当性が示された。また、欧州の投与間隔の根拠となった Collantes らの医師主導試験の成績等から 8 週間隔投与で効果が維持される患者がいることも加味し、投与間隔を 6~8 週と設定した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

海外試験（ASSERT 試験，P01522 試験）において 102 週まで、国内試験においては 50 週まで、レミケード投与による効果（症状軽減，可動域改善，身体機能改善，QOL 改善）が維持することが示されている。なお，P01522 試験では 102 週評価終了後も 5mg/kg の 6 週間隔投与を継続している。直近では 37 例における約 7 年間の投与継続のデータが示され，効果の維持が報告されている [19]。

2.7.3.6 付録

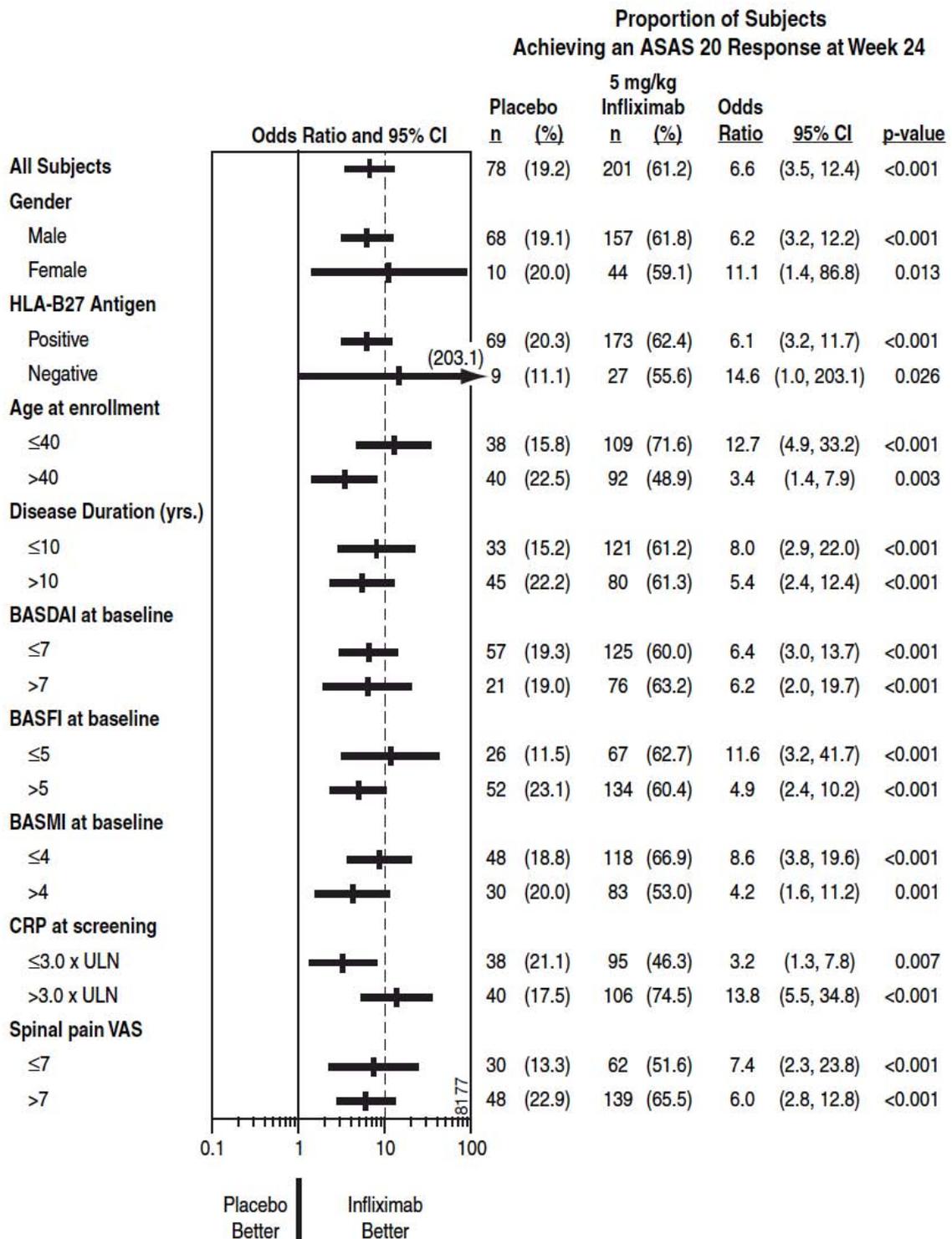


図 2.7.3.6 - 1 各部分集団の 24 週の ASAS 基準 20%以上改善率の比較におけるオッズ比と 95%信頼区間 (ASSERT 試験)

表 2.7.3.6 - 1 部分集団別の 12 週の BASDAI スコア 50%以上改善率 (P01522 試験)

		プラセボ群	5mg/kg 群
性別	男	4.6% (1/22)	66.7% (16/24)
	女	15.4% (2/13)	36.4% (4/11)
HLA-B27*	陽性	10.0% (3/30)	62.5% (20/32)
	陰性	0.0% (0/4)	0.0% (0/3)
年齢(歳)	40 以下	15.0% (3/20)	66.7% (12/18)
	40 超	0.0% (0/15)	47.1% (8/17)
罹病期間(年)	15 以下	10.0% (2/20)	61.1% (11/18)
	15 超	6.7% (1/15)	52.9% (9/17)
BASDAI スコア	6.5 以下	4.8% (1/21)	61.1% (11/18)
	6.5 超	14.3% (2/14)	52.9% (9/17)
BASFI スコア	5.0 以下	11.8% (2/17)	71.4% (10/14)
	5.0 超	5.6% (1/18)	47.6% (10/21)
BASMI スコア	3.0 以下	10.0% (2/20)	52.9% (9/17)
	3.0 超	6.7% (1/15)	61.1% (11/18)
CRP	基準値上限の 3 倍以下	15.8% (3/19)	38.5% (5/13)
	基準値上限の 3 倍超	0.0% (0/16)	68.2% (15/22)
施設	Site 1	20.0% (2/10)	60.0% (6/10)
	Site 1 以外	4.0% (1/25)	56.0% (14/25)
抗核抗体(倍)	80 以下	7.1% (2/28)	50.0% (14/28)
	80 超	14.3% (1/7)	85.7% (6/7)

*プラセボ群の 1 例はベースライン時の HLA-B27 欠測

表 2.7.3.6 - 2 部分集団別の 54 週の BASDAI スコア 50%以上改善率 (P01522 試験)

		プラセボ 5mg/kg 群	5mg/kg 群
性別	男	59.1% (13/22)	55.0% (11/20)
	女	38.5% (5/13)	50.0% (5/10)
HLA-B27*	陽性	56.7% (17/30)	59.3% (16/27)
	陰性	0.0% (0/4)	0.0% (0/3)
年齢(歳)	40 以下	70.0% (14/20)	62.5% (10/16)
	40 超	26.7% (4/15)	42.9% (6/14)
罹病期間(年)	15 以下	60.0% (12/20)	50.0% (8/16)
	15 超	40.0% (6/15)	57.1% (8/14)
BASDAI スコア	6.5 以下	42.9% (9/21)	50.0% (8/16)
	6.5 超	64.3% (9/14)	57.1% (8/14)
BASFI スコア	5.0 以下	64.7% (11/17)	58.3% (7/12)
	5.0 超	38.9% (7/18)	50.0% (9/18)
BASMI スコア	3.0 以下	45.0% (9/20)	43.8% (7/16)
	3.0 超	60.0% (9/15)	64.3% (9/14)
CRP	基準値上限の 3 倍以下	42.1% (8/19)	30.0% (3/10)
	基準値上限の 3 倍超	62.5% (10/16)	65.0% (13/20)
施設	Site 1	60.0% (6/10)	75.0% (6/8)
	Site 1 以外	48.0% (12/25)	45.5% (10/22)
抗核抗体(倍)	80 以下	50.0% (14/28)	45.8% (11/24)
	80 超	57.1% (4/7)	83.3% (5/6)

*プラセボ群の 1 例はベースライン時の HLA-B27 欠測

表 2.7.3.6 - 3 部分集団別の 24 週の BASDAI スコア 50%以上改善率 (国内試験)

		改善	非改善
性別	男	80.0% (24/30)	20.0% (6/30)
	女	66.7% (2/3)	33.3% (1/3)
年齢(歳)	40 未満	82.6% (19/23)	17.4% (4/23)
	40 以上	70.0% (7/10)	30.0% (3/10)
BMI(kg/m ²)	25.0 未満	82.6% (19/23)	17.4% (4/23)
	25.0 以上	70.0% (7/10)	30.0% (3/10)
罹病期間(年)	10 未満	81.3% (13/16)	18.8% (3/16)
	10 以上	76.5% (13/17)	23.5% (4/17)
HLA-B27	陽性	83.3% (20/24)	16.7% (4/24)
	陰性	66.7% (6/9)	33.3% (3/9)
併用薬(サラゾルスルファピリジン)	無	81.8% (18/22)	18.2% (4/22)
	有	72.7% (8/11)	27.3% (3/11)
併用薬(MTX)	無	85.0% (17/20)	15.0% (3/20)
	有	69.2% (9/13)	30.8% (4/13)
併用薬(副腎皮質ホルモン剤 (経口剤,注射剤,坐剤))	無	73.9% (17/23)	26.1% (6/23)
	有	90.0% (9/10)	10.0% (1/10)
併用薬*	無	83.3% (10/12)	16.7% (2/12)
	有	76.2% (16/21)	23.8% (5/21)
脊椎痛 VAS 評価(cm)	7 未満	76.9% (10/13)	23.1% (3/13)
	7 以上	80.0% (16/20)	20.0% (4/20)
BASDAI スコア	7 未満	76.5% (13/17)	23.5% (4/17)
	7 以上	81.3% (13/16)	18.8% (3/16)
BASMI スコア	4 未満	73.7% (14/19)	26.3% (5/19)
	4 以上	85.7% (12/14)	14.3% (2/14)
BASFI スコア	5 未満	83.3% (15/18)	16.7% (3/18)
	5 以上	73.3% (11/15)	26.7% (4/15)
CRP(mg/dL)	1.5 未満	66.7% (10/15)	33.3% (5/15)
	1.5 以上	88.9% (16/18)	11.1% (2/18)
TNFα(pg/mL)	0.55 未満	75.0% (12/16)	25.0% (4/16)
	0.55 以上	82.4% (14/17)	17.6% (3/17)
IL-6(pg/mL)	5 未満	57.1% (8/14)	42.9% (6/14)
	5 以上	94.7% (18/19)	5.3% (1/19)

*サラゾルスルファピリジン, MTX, 副腎皮質ホルモン剤(経口剤,注射剤,坐剤)を全て非併用:無, 1剤以上併用:有

表 2.7.3.6 - 4 部分集団別の 48 週の BASDAI スコア 50%以上改善率 (国内試験)

		改善	非改善
性別	男	82.8% (24/29)	17.2% (5/29)
	女	66.7% (2/3)	33.3% (1/3)
年齢(歳)	40 未満	81.8% (18/22)	18.2% (4/22)
	40 以上	80.0% (8/10)	20.0% (2/10)
BMI(kg/m ²)	25.0 未満	82.6% (19/23)	17.4% (4/23)
	25.0 以上	77.8% (7/9)	22.2% (2/9)
罹病期間(年)	10 未満	81.3% (13/16)	18.8% (3/16)
	10 以上	81.3% (13/16)	18.8% (3/16)
HLA-B27	陽性	83.3% (20/24)	16.7% (4/24)
	陰性	75.0% (6/8)	25.0% (2/8)
併用薬(サラゾルスルファピリジン)	無	85.7% (18/21)	14.3% (3/21)
	有	72.7% (8/11)	27.3% (3/11)
併用薬(MTX)	無	85.0% (17/20)	15.0% (3/20)
	有	75.0% (9/12)	25.0% (3/12)
併用薬(副腎皮質ホルモン剤 (経口剤,注射剤,坐剤))	無	77.3% (17/22)	22.7% (5/22)
	有	90.0% (9/10)	10.0% (1/10)
併用薬*	無	83.3% (10/12)	16.7% (2/12)
	有	80.0% (16/20)	20.0% (4/20)
脊椎痛 VAS 評価(cm)	7 未満	83.3% (10/12)	16.7% (2/12)
	7 以上	80.0% (16/20)	20.0% (4/20)
BASDAI スコア	7 未満	81.3% (13/16)	18.8% (3/16)
	7 以上	81.3% (13/16)	18.8% (3/16)
BASMI スコア	4 未満	78.9% (15/19)	21.1% (4/19)
	4 以上	84.6% (11/13)	15.4% (2/13)
BASFI スコア	5 未満	88.9% (16/18)	11.1% (2/18)
	5 以上	71.4% (10/14)	28.6% (4/14)
CRP(mg/dL)	1.5 未満	73.3% (11/15)	26.7% (4/15)
	1.5 以上	88.2% (15/17)	11.8% (2/17)
TNFα(pg/mL)	0.55 未満	75.0% (12/16)	25.0% (4/16)
	0.55 以上	87.5% (14/16)	12.5% (2/16)
IL-6(pg/mL)	5 未満	64.3% (9/14)	35.7% (5/14)
	5 以上	94.4% (17/18)	5.6% (1/18)

*サラゾルスルファピリジン, MTX, 副腎皮質ホルモン剤(経口剤,注射剤,坐剤)を全て非併用:無, 1 剤以上併用:有