

審査報告書

平成 27 年 11 月 12 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①コセンティクス皮下注 150mg シリンジ、②同皮下注用 150mg
[一 般 名]	セクキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ノバルティスファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 27 年 3 月 3 日
[剤 形 ・ 含 量]	①1 シリンジ（1mL）中にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg を含有する注射剤、②1 バイアル中にセクキヌマブ（遺伝子組換え）180mg を含有する用時溶解注射剤 ¹
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第四部

¹ 日局注射用水1.0mLで用時溶解して注射液を調製した際に、セクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを含む注射液1.0mLを採取できるよう設計されており、調製時の損失を見込んで20%過量充填されている。以下、本報告書において、本剤の量はセクキヌマブ（遺伝子組換え）の投与量により表記する。

審査結果

平成 27 年 11 月 12 日

[販 売 名] ①コセンティクス皮下注 150mg シリンジ、②同皮下注用 150mg
[一 般 名] セクキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 3 月 3 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬に対する一定の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、臨床試験で検討された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使用実態下における安全性及び有効性等について、更に検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

（下線部追加）

[用法・用量] 通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1 回 300mg を、初回、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に皮下投与し、以降、4 週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、1 回 150mg を投与することができる。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 10 月 22 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①コセンティクス皮下注 150mg シリンジ、②同皮下注用 150mg
- [一 般 名] セクキヌマブ (遺伝子組換え)
- [申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 27 年 3 月 3 日
- [剤形・含量] ①1 シリンジ (1mL) 中にセクキヌマブ (遺伝子組換え) 150mg を含有する注射剤、②1 バイアル中にセクキヌマブ (遺伝子組換え) 180mg を含有する用時溶解注射剤²
- [申請時効能・効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬
- (下線部追加)
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはセクキヌマブ (遺伝子組換え) として、1 回 300mg を、初回、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に皮下投与し、以降、4 週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、1 回 150mg を投与することができる。
- (変更なし)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

「コセンティクス皮下注 150mg シリンジ、同皮下注用 150mg」(以下、「本剤」) の有効成分であるセクキヌマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、スイス・ノバルティス社で開発されたヒトインターロイキン-17 (以下、「IL-17」) A に対するヒト免疫グロブリン G1 κ モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬を効能・効果として 2014 年 12 月に承認されている。

膿疱性乾癬は、乾癬の一病型であり、乾癬に共通する皮膚病変 (乾癬性紅斑) の上に無菌性膿疱が急性又は慢性に発現し、再発を繰り返すことを特徴とする全身性炎症疾患である。皮膚症状 (紅斑、膿疱、浮腫) に加え、全身性炎症に伴う臨床検査値 (白血球数、血清 C 反応性タンパク (以下、「CRP」) 値、血清アルブミン値) の異常、発熱症状を示す。また、しばしば粘膜症状、関節炎を合併し、まれに呼吸器不全、眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することもある (岩月啓氏ら、*膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン 2010: TNF α 阻害薬を組み入れた治療指針*, 2010)。国内の患者数は約 1800 人 (乾癬患者の約 1%) とされ (厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会 (第 3 回) 資料, 2014)、また、難病の患者に対する医療等に関する法律 (平成 26 年法律第 50 号) 第 5 条に基づく指定難病に指定されてい

² 日局注射用水 1.0 mL で用時溶解して注射液を調製した際に、セクキヌマブ (遺伝子組換え) 150 mg を含む注射液 1.0 mL を採取できるよう設計されており、調製時の損失を見込んで 20% 過量充填されている。以下、本報告書において、本剤の量はセクキヌマブ (遺伝子組換え) の投与量により表記する。

る。膿疱性乾癬の治療の中心は薬物療法であり、本邦では、膿疱性乾癬に対する適応を有する薬剤として、シクロスポリン、エトレチナート、及びインフリキシマブ（遺伝子組換え）が承認されており、シクロスポリン及びエトレチナートが第一選択薬とされている（岩月啓氏ら、*膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン2010: TNF α 阻害薬を組み入れた治療指針*, 2010）。

膿疱性乾癬の発症機序は十分解明されていないが、乾癬の病態形成に IL-17A が関与していると考えられており（Di Cesare A et al. *J Invest Dermatol.* 129: 1339-1350, 2009、Weaver CT et al. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 8: 477-512, 2013）、また、膿疱性乾癬では尋常性乾癬と比べて血清中 IL-17A 濃度が高く、皮膚病変中 IL-17A 遺伝子の高発現が認められており（Yilmaz SB et al. *Arch Dermatol Res.* 304: 465-469, 2012）、膿疱性乾癬においても IL-17A が病態形成に寄与していると考えられている。本剤は、ヒト IL-17 ファミリーのうち IL-17A に結合し、IL-17A の IL-17 受容体への結合を阻害することによりその生物活性を中和することから、膿疱性乾癬に対する治療薬として開発が進められた。

海外においては、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬に対して、2015年1月に欧州及び米国で承認されている。

本邦においては、本剤の膿疱性乾癬に対する臨床開発は2013年8月より開始され、今般、国内臨床試験成績に基づき、既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 非臨床に関する資料

本申請は新効能を追加するものであるが、膿疱性乾癬に対するセクキヌマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の作用を評価するための適切な病態モデル動物が存在しないことから、新たな薬理試験成績は提出されていない。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

薬物動態に関する評価資料として、膿疱性乾癬患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.2-2 : A1302 試験）の成績が提出された。

血清中セクキヌマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）濃度（定量下限 : 80ng/mL）は抗イディオタイプ抗本薬抗体を担体として使用した酵素結合免疫測定法により、抗本薬抗体はメソスケールディスクバリー法（定量下限 : 4ng/mL）により測定された。

なお、特に記載のない限り、測定値は平均値±標準偏差で示す。

(1) 国内臨床試験（5.3.5.2-2 : A1302 試験<2013年8月～継続中（2015年3月11日カットオフ、投与52週までのデータ>）

膿疱性乾癬患者（12例）を対象とした非盲検非対照試験において、本剤投与時の薬物動態が検討された。本剤150mgを投与4週後までは週に1回、4週後以降は4週間隔で皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値は、投与4週間後で $54.6 \pm 11.4 \mu\text{g/mL}$ （11例）、投与8週間後で $30.1 \pm 9.63 \mu\text{g/mL}$ （6例）、投与16週間後で $19.8 \pm 9.08 \mu\text{g/mL}$ （9例）、投与24週間後で $20.9 \pm 8.87 \mu\text{g/mL}$ （7例）、投与52週間後で $18.4 \pm 5.93 \mu\text{g/mL}$ （6例）であった。

全般改善度が「悪化」、「不変」、又は「軽度改善」で、治験責任（分担）医師により増量が必要と判断

された場合には、本剤 300mg が皮下投与され、増量例 2 例における増量前後の血清中本薬濃度のトラフ値は、それぞれ 27.1 μ g/mL（投与 8 週後）及び 22.3 μ g/mL（投与 16 週後）、8.25 μ g/mL（投与 24 週後）及び 10.3 μ g/mL（投与 52 週後）であった。

本剤が投与された 12 例において、投与開始時から投与 52 週後までに抗本薬抗体が陽性の被験者は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、A1302 試験における膿疱性乾癬患者の血清中本薬濃度の推移は、既承認の既存治療効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者と大きな違いは認められず（平成 26 年 11 月 14 日付 コセンティクス皮下注 150mg シリンジ、同皮下注用 150mg 審査報告書参照）、臨床薬理の観点から、膿疱性乾癬患者において特段の問題は示唆されていないと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、膿疱性乾癬患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.2-2：A1302 試験）1 試験の成績が提出された。

(1) 国内臨床試験（5.3.5.2-2：A1302 試験<2013 年 8 月～継続中（2015 年 3 月 11 日カットオフ、投与 52 週までのデータ）>）

中等度から高度の膿疱を伴う紅斑を有する膿疱性乾癬³患者（目標例数 7 例以上）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が国内 9 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 150mg を投与 0、1、2、3、4 週に皮下投与し、以降、4 週間隔で 136 週後まで投与を繰り返すことと設定された。投与 8 週後における本剤投与前の全般改善度に基づく評価が「悪化」、「不変」、又は「軽度改善」で、かつ治験責任（分担）医師により増量が必要と判断された場合には、本剤 300mg を 8 週、9 週、12 週に皮下投与し、以降、4 週間隔で 136 週まで投与を繰り返すことと設定された。また、投与 8 週後に増量されなかった被験者に対して、投与 16 週から 48 週の本剤投与前の評価で同様の判定基準に従い増量が必要と判断された場合には、本剤 300mg を皮下投与し、以降、4 週間隔で 136 週まで投与を繰り返すこととされ、投与 52 週以降は医師の判断により本剤 150mg 又は 300mg を 4 週間隔で皮下投与することと設定された。

本剤を投与された 12 例全例が、安全性解析対象集団及び FAS（Full Analysis Set）とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 3 例（25%）であった。

主要評価項目として設定された全般改善度は、日本皮膚科学会の定める重症度判定基準スコア⁴の合計値（以下、「JDA 総スコア」）を基に、表 1 のとおり定義された。

³ 主な選択除外基準：①日本皮膚科学会の診断基準に基づき汎発型膿疱性乾癬と診断、②膿疱を伴う紅斑面積が総体表面積の 10%以上を占め、JDA 総スコアが 14 未満、③スクリーニング時に乾癬性紅皮症、滴状乾癬、又は角層化膿疱症を有さない、を満たす患者。

⁴ 皮膚症状（膿疱を伴う紅斑面積、紅斑面積、浮腫の面積）の各項目を 0～3、全身症状・検査所見（発熱、白血球数、CRP、血清アルブミン）の各項目を 0～2 でそれぞれスコアリングし、総スコア 1～6 を軽症、7～10 を中等症、11～17 を重症と定義。

表1 全般改善度の定義

	JDA 総スコアの変化		その他の基準
著明改善	3ポイント以上減少	又は	汎発型膿疱性乾癬の症状なし又はほとんどない
中等度改善	1又は2ポイント減少	又は	膿疱を伴う紅斑面積(%)がベースラインと比較し30%以上減少 又は 重症度判定基準の他の項目(紅斑面積、浮腫の面積、白血球数、CRP、発熱、血清アルブミン)の2つ以上に臨床的に意味のある改善がみられる
軽度改善	0ポイント(変化なし)	及び	膿疱を伴う紅斑面積(%)がベースラインと比較し20%以上減少 又は 重症度判定基準の他の項目(紅斑面積、浮腫の面積、白血球数、CRP、発熱、血清アルブミン)の1つ以上に臨床的に意味のある改善がみられる
不変	0ポイント(変化なし)	及び	「軽度改善」のその他の基準を満たさない
悪化	1ポイント以上増加	—	—

有効性の主要評価項目である投与16週後における奏効例(全般改善度で「軽度改善」以上)の割合は、83.3%(10/12例)であった。また、副次評価項目である投与52週後における奏効例の割合は、83.3%(10/12例)であった。

有害事象は、100%(12/12例)に認められ、主な事象は表2のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、25.0%(3/12例、蜂巣炎/ボーエン病<本剤300mg増量後>、薬物性肝障害、上部消化管出血/低血糖症/肝機能異常各1例)に認められ、薬物性肝障害及び肝機能異常は治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は、16.7%(2/12例、薬物性肝障害、腎機能障害各1例)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

副作用は、33.3%(4/12例)に認められた。

表2 2例以上の発現が認められた有害事象(投与52週まで、安全性解析対象集団、12例)

鼻咽頭炎	6(50.0)
蕁麻疹	2(16.7)
糖尿病	2(16.7)
関節痛	2(16.7)

例数(%)

<審査の概略>

(1) 有効性及び用法・用量について

1) A1302試験について

申請者は、膿疱性乾癬の病態及び治療の現状等を踏まえ、国内臨床試験(A1302試験)の試験計画について、以下のように説明している。

● 対照群及び目標例数について

特定疾患医療受給者証交付件数の膿疱性乾癬患者における2012年までの累積交付件数は1843件である(難病センター ホームページ <http://www.nanbyou.or.jp> <2015年10月>)。また、日本乾癬学会が実施している調査においては、各年度の乾癬の新規登録患者数に占める膿疱性乾癬の割合は、2009年度0.6%(12/1948例)、2010年度2.1%(47/2248例)、2011年度1.6%(39/2434例)と報告されており(日本乾癬学会 記録集<2010年第25回、2011年第26回、2012年第27回>)、膿疱性乾癬の国内患者数は極めて限られていることを踏まえると、膿疱性乾癬における本剤の有効性及び安全性を検討するにあたり、多くの症例を集積し、対照を設定した臨床試験の実施は困難と判断し、非盲検下で検討することとし、目標例数は試験の実施可能性から7例(中止を考慮し最大15例)と設定した。

- 対象患者及び併用薬について

本剤は、全身療法が必要となる、既存治療で効果不十分又は忍容性に問題のある汎発型の膿疱性乾癬に対して使用されることが想定されること、また、有効性を評価するため、一定の重症度を有する患者を対象とすることが適切と考え、対象患者は汎発型膿疱性乾癬と診断され、膿疱を伴う紅斑面積が総体表面積の10%以上を占める患者と設定した。

なお、併用薬について、膿疱性乾癬では、試験開始前に投与中断による全身症状の急激な悪化によって患者の生命を危険にさらす可能性があるため、シクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート及び副腎皮質ステロイドの経口製剤等の全身療法については、試験中の増量は不可として併用を許容⁵した。また、これにより全身症状が管理されている被験者が組み入れられる可能性があると考えたことから、膿疱性乾癬の診断基準の1項目である「発熱あるいは全身倦怠感等の全身症状を伴う」を組み入れ時に満たしていない被験者も組み入れ可能とした。

- 用法・用量について

膿疱性乾癬の国内患者数は非常に限られ、膿疱性乾癬を対象に、本剤の用量反応関係を検討することを目的とした臨床試験を実施することは困難と考える。乾癬の病態形成に IL-17A が関与していると考えられており (Di Cesare A et al. *J Invest Dermatol.* 129: 1339-1350, 2009、Weaver CT et al. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 8: 477-512, 2013)、また、膿疱性乾癬では尋常性乾癬と比べて血清中 IL-17A 濃度が高く、皮膚病変中 IL-17A 遺伝子の高発現が認められていることから (Yilmaz SB et al. *Arch Dermatol Res.* 304: 465-469, 2012)、膿疱性乾癬においても IL-17A が病態形成に寄与していると考えられていること、乾癬は病型にかかわらず全身性の炎症を共通の特徴とする疾患であること、また、膿疱性乾癬は尋常性乾癬からの移行例が存在すること (橋本隆ら. *稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班による2011年最新版 汎発性膿疱性乾癬*, 2011) 等から、乾癬の主な病型である尋常性乾癬を対象とした本剤の臨床試験計画を参考に、A1302 試験の用法・用量を設定した。A1302 試験計画時に実施中の尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者を対象とした検証的試験 (A2302 試験) において、本剤 150mg 及び 300mg の4週間隔投与群を設定したこと、また、膿疱性乾癬の全身状態は一般に尋常性乾癬及び関節症性乾癬と比較して不良であること、膿疱性乾癬における本剤投与時の忍容性は明らかでないことを踏まえ、用法・用量について、本剤の開始用量を 150mg と設定し、効果不十分な場合には 300mg に増量可能と設定した。

- 有効性評価項目及び評価期間について

膿疱性乾癬を対象とした臨床試験において、有効性の評価項目に関するコンセンサスは得られておらず、一般診療における患者の状態の評価に広く用いられている JDA 総スコアを基に、全般改善度の基準を表1 (<資料の概略>の項参照) のとおり定め、全般改善度に基づく奏効率 (軽度改善以上の割合) を主要評価項目と設定した。また、日本皮膚科学会の定める重症度判定基準の皮膚症状及び全身症状に関する個々の項目を副次評価項目として、評価を行う計画とした。

主要評価項目の評価時期については、局面型皮疹を有する乾癬を対象とした臨床試験データから構築したモデルを用いて、本剤の暴露量と乾癬に共通する局面型皮疹に対する有効性 (PASI 75 反応割合) のシミュレーション結果に基づき、投与8週後から 300mg に増量し、投与9週後に 300mg を追加投与し

⁵ インフリキシマブ (遺伝子組換え)、アダリムマブ (遺伝子組換え)、エタネルセプト (遺伝子組換え)、光線化学療法、光線療法及び顆粒球除去療法は、禁止療法として設定された。

た場合、効果がほぼ一定になると予測された、投与 16 週後と設定した。また、膿疱性乾癬が寛解と増悪を繰り返す病態であることを踏まえ、長期投与時の有効性の推移及び安全性を検討するため、評価期間は 52 週間と設定した。

機構は、以下のように考える。

A1302 試験について、膿疱性乾癬は国内患者数が極めて限られることから、臨床試験の実施可能性の観点から非盲検非対照試験として計画・実施したことはやむを得ない。また、乾癬は病型にかかわらず全身性の炎症を共通の特徴とする疾患であることを踏まえ、乾癬の主な病型である尋常性乾癬を対象として実施中の臨床試験のデザインを参考として用法・用量を設定したことは許容できる。また、膿疱性乾癬における有効性の評価項目は確立していないものの、日常診療において患者の状態評価に用いられている JDA 総スコアや、紅斑面積、浮腫面積等の皮膚症状に関する評価項目、発熱、白血球数、CRP 等の全身症状に関する評価項目等、個々の評価項目における結果を総合的に評価する必要があると考える。

2) 有効性について

申請者は、膿疱性乾癬に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

国内臨床試験（A1302 試験）における有効性評価項目の結果は、表 4 のとおりであった。主要評価項目である投与 16 週後における奏効例の割合は 83.3%（10/12 例）であり、副次評価項目である投与 52 週後における奏効例の割合は 83.3%（10/12 例）であった。一部の被験者では皮膚症状の増悪により 300mg への増量が行われ、改善傾向は投与 52 週後までおおむね維持された。また、中等度改善及び著明改善と評価された被験者の割合は、投与 16 週後で 83.3%（10/12 例）であり、投与 52 週後では 75%（9/12 例）であった。

投与 52 週後までの重症度判定基準における皮膚症状に関する評価項目（膿疱を伴う紅斑面積、紅斑面積、浮腫の面積）は、表 4 のとおりであり、多くの被験者で本剤投与開始後に皮膚症状の改善が認められ、皮膚症状の完全消失には至らないものの、投与 52 週後まで改善が維持された。

また、投与 52 週後までの重症度判定基準における全身症状の評価項目（発熱、白血球数、CRP、血清アルブミン）は、表 4 のとおりであり、いずれかの項目でスコアが 1 以上の被験者の多くは、本剤投与により改善傾向が認められた。また、すべての被験者において、投与 52 週までの経過中にスコアが 1 を越える増悪は認められず、病勢はおおむね維持される傾向が認められた。

表4 膿疱性乾癬における主な有効性評価の結果 (OC^a)

評価項目	投与開始日 (12例)	1週後 (11例)	4週後 (12例)	8週後 (12例)	12週後 (12例)	16週後 (11例)	24週後 (11例)	36週後 (11例)	52週後 (10例)
奏効例数	—	10	12	11	11	10	10	10	10
全般改善度 (例<%)>									
著明改善	—	4 (36.4)	10 (83.3)	9 (75.0)	10 (83.3)	9 (81.8)	8 (72.7)	7 (63.6)	7 (70.0)
中等度改善	—	5 (45.5)	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (27.3)	2 (20.0)
軽度改善	—	1 (9.1)	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (10.0)
不変	—	1 (9.1)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (9.1)	0	1 (9.1)	0
悪化	—	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
JDA 総スコア (平均値±標準偏差)	5.9±1.62	3.5±1.69	1.9±1.83	2.1±1.88	2.3±1.71	2.1±1.58	2.2±1.99	1.7±1.74	1.9±1.37
重症度判定基準における皮膚症状に関する評価項目 (平均値±標準偏差)									
膿疱を伴う 紅斑面積 (%)	13.08± 7.48	6.00± 10.22	2.75± 7.38	2.17± 5.13	1.33± 3.37	1.00± 3.32	1.09± 3.30	0.91± 3.02	0.00± 0.00
紅斑面積 (%)	32.92± 21.48	28.14± 23.84	13.38± 17.48	10.08± 16.80	10.50± 16.68	11.64± 17.43	11.82± 17.76	10.37± 14.75	3.60± 4.48
浮腫の面積 (%)	9.58± 9.08	2.64± 3.53	1.25± 3.11	1.08± 3.75	1.17± 3.22	1.09± 3.30	1.73± 3.58	1.27± 3.13	1.00± 1.70
重症度判定基準における全身症状に関する評価項目 (平均値±標準偏差)									
発熱 (°C)	36.7±0.3	36.6±0.4	36.5±0.3	36.6±0.3	36.5±0.4	36.6±0.4	36.6±0.5	36.5±0.3	36.7±0.5
白血球数 (/μL)	9342± 3867	8064± 2617	7992± 2822	7917± 2559	8108± 3859	6946± 2610	7336± 1738	7627± 2297	6820± 2089
CRP (mg/dL)	1.43± 3.74	0.18± 0.20	0.18± 0.24	0.20± 0.26	0.72± 1.87	0.19± 0.20	0.15± 0.18	0.30± 0.53	0.21± 0.31
血清アルブミン (g/dL)	4.3±0.2	4.3±0.3	4.3±0.2	4.3±0.2	4.3±0.2	4.3±0.3	4.3±0.2	4.3±0.2	4.3±0.4

a) Observed Cases

— : 未検討

また、本剤投与開始時に全身療法を併用していた12例中8例における使用状況は表5のとおりであり、全身療法を併用した8例のうち投与16週後に6例、投与52週後に7例で奏効が得られた。8例のうち5例では、投与16週後までに併用した全身療法を減量し、かつ奏効が得られ、投与52週後まで奏効が維持されたが、併用を中止できたのは1例であった。

表5 全身療法を併用した被験者ごとの全身療法の投与量 (mg) の推移及び全般改善度の評価

被験者番号 併用薬	投与開始日 (8例)	1週後 (8例)	8週後 (8例)	16週後 (8例)	24週後 (8例)	36週後 (8例)	52週後 (8例)
1011002 エトレチナート プレドニゾン	40 30	40 30	40 15	(奏効) 40 10	30 10	30 10	(奏効) 30 10
1001002 エトレチナート	20	20	10	(奏効) 10	10	10	(奏効) 10
1002001 シクロスポリン	150	100	25	(奏効) 25	25	25	(奏効) 25
1013001 シクロスポリン	250	250	250	(奏効) 250	250	250	(奏効) 250
1012003 シクロスポリン	150	100	0	(奏効) 0	0	0	(奏効) 0
1004002 メトトレキサート	7.5	7.5	2.5	(奏効) 2.5	2.5	2.5	(奏効) 2.5
1014002 シクロスポリン	150	—	150	—	—	—	—
1009001 ^{a)} エトレチナート	30	30	30	30	30	30	(奏効) 30

a) 投与8週後に本剤300mgへ増量

— : 未検討

以上より、本剤投与により、臨床症状の改善並びに投与52週後までの効果の維持が確認され、全身療法を減量又は中止した被験者が認められたことから、膿疱性乾癬に対する本剤の有効性は示唆された

と考える。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験における評価例数は限られており、当該成績から本剤の膿疱性乾癬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の、増悪・寛解を繰り返す疾患である膿疱性乾癬において、本剤投与開始後、多くの被験者で JDA 総スコア及び皮膚症状に関する各評価項目の減少が認められ、いずれも投与 52 週後までおおむね一定の値で推移したこと、全身症状に関する各評価項目について、投与 52 週後までスコアが 1 を越える増悪は認められなかったこと等を踏まえると、本剤の膿疱性乾癬に対する一定の有効性は期待できると考える。なお、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に対する本剤の有効性について、さらに検討する必要があると考える。

以上の本剤の有効性に関する機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

3) 用法・用量について

機構は、膿疱性乾癬における用法・用量について、以下のように考える。

国内臨床試験（A1302 試験）における評価例数は極めて限られることから、当該成績から膿疱性乾癬における用量の適切性について十分な検討は困難であるものの、10/12 例で本剤 150mg が継続して投与され、本剤投与開始後、奏効例、JDA 総スコアの減少、皮膚症状の改善が認められ、いずれも投与 52 週後までおおむね一定の値で推移したこと、投与 52 週後までに本剤 300mg が投与された被験者は 2/12 例であったが、1/2 例では、投与 24 週後に本剤 300mg に増量後、皮膚症状の改善が認められ、投与 52 週後まで維持したこと、膿疱性乾癬に対する本剤 150mg 及び 300mg の一定の有効性は示唆されており、また、安全性上の大きな懸念は認められなかった（「(2) 安全性について」の項参照）。

また、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした臨床試験（A2302、A2303、A2308 及び A2309 試験）において、PASI 75、90、100 反応割合は、本剤 150mg と比較して本剤 300mg で高く、本剤 150mg と 300mg の間で安全性プロファイルに差異は認められなかったこと（平成 26 年 11 月 14 日付 コセンティクス皮下注 150mg シリンジ、同皮下注用 150mg 審査報告書参照）、膿疱性乾癬は乾癬の中でも重症病型であること、A1302 試験では比較的軽症の被験者が多く組み入れられていること（膿疱性乾癬の重症度：軽症 9/12 例、中等症 3/12 例）、膿疱性乾癬は尋常性乾癬からの移行例が存在すること（橋本隆ら、*稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班による 2011 年最新版 汎発性膿疱性乾癬*, 2011）、膿疱性乾癬の患者数は極めて限られており用量設定試験の実施は困難であること等も踏まえると、尋常性乾癬又は関節症性乾癬の承認用法・用量を参考に、膿疱性乾癬の用法・用量を申請用法・用量のとおり、通常用量として本剤 300mg を 4 週間隔で皮下投与することとし、体重 60kg 以下の低体重の患者には 1 回 150mg の投与を考慮することができると設定することは可能と考える。

ただし、膿疱性乾癬における本剤 300mg の投与経験は極めて限られることから、製造販売後調査において本剤の有効性及び安全性について引き続き検討するとともに、改善が認められない場合や明らかな症状の悪化が認められた場合には漫然と本剤の投与が継続されることがないように注意喚起する必要があると考える。

以上の本剤の用法・用量に関する機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

(2) 安全性について

1) 膿疱性乾癬における安全性について

申請者は、膿疱性乾癬における本剤の安全性について、以下のように説明している。

A1302 試験における本剤投与 52 週後までの有害事象の発現状況及び既承認の効能・効果（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）における安全性データは、表 6 のとおりであった。A1302 試験の被験者数は限られているものの、膿疱性乾癬の安全性プロファイルは、尋常性乾癬及び関節症性乾癬と比較して大きな相違は認められず、また、膿疱性乾癬に特有の安全性上の問題も認められなかった。

表 6 本剤投与 52 週後の膿疱性乾癬、並びに尋常性乾癬及び関節症性乾癬での有害事象の発現状況

	膿疱性乾癬 (A1302 試験) (12 例)	尋常性乾癬及び関節症性乾癬 (併合データ)		
		150mg (1395 例)	300mg (1410 例)	any Dose (3430 例)
有害事象	12 (100)	1066 (76.4)	1091 (77.4)	2637 (76.9)
副作用	4 (33.3)	373 (26.7)	377 (26.7)	892 (26.0)
重篤な有害事象	3 (25.0)	76 (5.5)	85 (6.0)	207 (6.0)
中止に至った有害事象	2 (16.7)	43 (3.1)	46 (3.3)	118 (3.4)
感染症	7 (58.3)	653 (46.8)	704 (49.9)	1640 (47.8)
重篤な感染症	1 (8.3)	12 (0.9)	16 (1.1)	40 (1.2)
過敏症	3 (25.0)	115 (8.2)	132 (9.4)	287 (8.4)
悪性腫瘍	1 (8.3)	11 (0.8)	9 (0.6)	26 (0.8)
心血管・脳血管系事象	2 (16.7)	30 (2.2)	38 (2.7)	82 (2.4)
投与部位反応又は免疫反応	4 (33.3)	292 (20.9)	318 (22.6)	782 (22.8)
薬剤性肝障害 例数 (%)	2 (16.7)	57 (4.1)	62 (4.4)	143 (4.2)

既承認の効能・効果において認められた本剤の注目すべき主なリスクのうち、A1302 試験では、感染症、過敏症反応、悪性腫瘍、心血管・脳血管事象、投与部位反応又は免疫反応の発現が認められたが、いずれも治験薬を中止することなく、多くの事象は無処置又は治療により回復した。

また、A1302 試験では薬剤性肝障害⁶の発現が 2/12 例（薬物性肝障害/脂肪肝、肝機能異常各 1 例）に認められた。薬物性肝障害は重篤な有害事象とされ、治験薬との関連は否定されず、治験薬は中止され、入院加療により消失が確認された。脂肪肝は治験薬投与中止後に発現した。肝機能異常は同一被験者に 2 度にわたって発現し、初発時（投与 29 日後）は治験薬との関連は否定され、一度消失（投与 92 日後）したが、再発時（投与 260 日後）はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準上限の 5 倍以上の高値を示したことから、重篤な有害事象とされ、治験薬との関連は否定されなかった。薬物治療により投与 470 日後に消失が確認された。既承認の効能・効果の臨床試験における薬剤性肝障害の発現は、導入投与期において 150 mg 1.3%、300 mg 1.9%、プラセボ 0.9%、エタネルセプト群 2.5%、全投与期において 150mg 4.1%、300 mg 4.4%、エタネルセプト 5.0%であり、重篤な事象は 150 mg 3 例、300 mg 4 例で発現が認められていることも踏まえると、現時点で膿疱性乾癬において臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、膿疱性乾癬における本剤の安全性について、既承認の効能・効果における有害事象発現状況と比較して新たな懸念は示唆されていないと考える。しかしながら、A1302 試験における評価例数は極めて限られており、重症例への投与経験もないことから、本剤の投与に際しては既知の副作用の発現に留意するとともに、膿疱性乾癬に特有の有害事象がないか十分留意し、注意深く患者の状態を観察することが必要と考える。また、製造販売後調査において、膿疱性乾癬における安全性について引き続き検

⁶ 薬剤に関連する肝障害-包括的検索 (SMQ)。

討する必要があると考える。

2) 全身療法併用時の安全性について

申請者は、全身療法併用時の本剤の安全性について、以下のように説明している。

膿疱性乾癬の急性期並びに増悪期においては、重症化を防ぐため、本剤を含む生物製剤による治療では、免疫抑制剤を含む他の全身療法との併用が想定され、A1302 試験においても治療中断による全身症状の急激な悪化を避けるため、全身療法（シクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート及び経口副腎皮質ステロイド）の併用を許容した。A1302 試験において、本剤投与開始時に全身療法を併用していた被験者は8/12例（エトレチナート3例、シクロスポリン4例、メトトレキサート1例、プレドニゾロン1例、うち2剤併用が1例<エトレチナート及びプレドニゾロン>）であった。全身療法の併用有無別集団の被験者数は限られているものの、全身療法を併用した被験者において発現した有害事象及び重症度は、本剤を単独投与した被験者と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。また、A1302 試験において、免疫抑制剤併用時に感染症をはじめとする安全性上のリスクが高まる傾向はみられなかった。

機構は、A1302 試験では全身療法と本剤との併用例において、臨床上大きな問題は示唆されていないと考えるが、評価例数は極めて限られており、重症例も組み入れられていないことから、製造販売後調査において、全身療法併用時における本剤の安全性について引き続き検討する必要があると考える。

(3) 効能・効果について

機構は、申請者から提出された資料、また「(1) 有効性及び用法・用量について」及び「(2) 安全性について」の項における検討を踏まえ、効能・効果について、申請のとおり「既存治療で効果不十分な下記疾患 膿疱性乾癬」と設定することは可能と判断した。

(4) 製造販売後の安全対策について

機構は、膿疱性乾癬における製造販売後の安全対策について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

膿疱性乾癬における本剤の安全性プロファイルについて、既承認の効能・効果と比較して特段の懸念は示唆されていないことから、膿疱性乾癬においても、既承認の効能・効果で実施している安全対策を引き続き継続して実施する予定であり、添付文書において、本剤の投与を行う前に既存の全身療法（生物製剤を除く）の使用を十分勘案すること、乾癬に十分な知識・経験をもつ医師が使用する等の注意喚起を行うとともに、適正使用が推進されるよう医療関係者向け説明用資材等を作成し情報提供を行う予定である。また、重篤な感染症等の副作用発現時には他科、他施設と連携して対応することが重要であることから、製造販売後調査等において他科、他施設との連携が使用実態下においても実施されていることも引き続き確認する予定である。

機構は、膿疱性乾癬に対しても既承認の効能・効果において実施中の安全対策を継続して実施するとともに、国内臨床試験における評価例数は極めて限られることから、製造販売後調査において、重症例や長期投与における安全性等、使用実態下における膿疱性乾癬の安全性及び有効性を更に検討し、得られた情報を適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- ・ 重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていない

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬に対して一定の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬に対し、新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。安全性については、既承認の効能・効果の安全性プロファイルと比較し、膿疱性乾癬において特段の懸念は示唆されていないものの、臨床試験で検討された例数は非常に限られていることから、製造販売後調査において、長期投与時における重篤な感染症等の有害事象の発現状況を含め、使用実態下における安全性及び有効性について更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 11 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名] ①コセンテイクス皮下注 150mg シリンジ、②同皮下注用 150mg
[一 般 名] セクキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 3 月 3 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性、効能・効果及び用法・用量について

「コセンテイクス皮下注 150mg シリンジ、同皮下注用 150mg」（以下、「本剤」）の有効性、効能・効果及び用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持された。

(2) 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の安全性について、審査報告 (1) に記載した機構の判断に対して、専門委員より以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 国内臨床試験（A1302 試験）の評価例数は極めて限られていることも踏まえれば、製造販売後調査等において、本剤の膿疱性乾癬における安全性プロファイルについて引き続き慎重に検討する必要がある。

機構は、審査報告 (1) の「II.3. 臨床に関する資料 (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 安全性について、(4) 製造販売後の安全対策について」の項における検討、専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 7 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 8 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 7 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 重篤な感染症 ・ 好中球数減少 ・ 過敏症反応	・ 悪性腫瘍 ・ 心血管・脳血管系事象 ・ 結核 ・ 免疫原性 ・ 炎症性腸疾患	・ なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下での尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬における有効性		

表8 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬） ・ 特定使用成績調査（膿疱性乾癬） ・ 製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成及び配布 ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

a) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験（A2302E1 及び A2304E1 試験）、並びに膿疱性乾癬患者を対象とした臨床試験（A1302 試験）を承認取得後に製造販売後臨床試験とし、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討する。

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表9のとおり、既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬患者を対象に、目標例数を100例（安全性解析対象症例として）、観察期間を52週間とする特定使用成績調査を実施し、重篤な感染症、結核、好中球数減少、真菌感染症、過敏症反応、悪性腫瘍、炎症性腸疾患、心血管・脳血管系事象を重点調査項目として、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討すること、観察期間終了後は投与開始3年後まで重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現状況について追跡調査を実施し、長期投与時の安全性について更に検討すること等を説明した。

表9 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の長期安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬患者
観察期間	52週間（観察期間終了後、投与開始3年後まで追跡調査を実施）
目標例数	100例（安全性解析対象症例として）
重点調査項目	重篤な感染症、結核、好中球数減少、真菌感染症、過敏症反応、悪性腫瘍、炎症性腸疾患、心血管・脳血管系事象
主な調査項目	患者背景（罹病期間、重症度、合併症、既往歴、前治療歴等） 併用薬剤/併用療法 本剤の投与状況 有効性評価（全般改善度、PASI、体表面積等） 有害事象 臨床検査

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は初回承認時の残余期間（平成34年12月25日まで）とする。

- [効能・効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬
(下線部追加)
- [用法・用量] 通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回300mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、1回150mgを投与することができる。
(変更なし)
- [承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。