

## 審議結果報告書

平成 30 年 11 月 30 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] コセンティクス皮下注150mgシリンジ、同皮下注150mgペン  
[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 30 年 1 月 29 日

### [審 議 結 果]

平成 30 年 11 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間（平成 34 年 12 月 25 日まで）とされた。

### [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。

## 審査報告書

平成 30 年 11 月 9 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] コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 150 mg ペン  
[一般名] セクキヌマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 30 年 1 月 29 日  
[剤形・含量] 1 シリンジ（1 mL）中にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150 mg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第四部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎に対する有効性は示され、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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後の調査において更に検討が必要と考える。

### [効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎

（下線部追加）

### [用法及び用量]

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1 回 300 mg 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 150 mg を投与することができる。

強直性脊椎炎

通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1 回 150 mg 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。

（下線部追加）

[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 30 年 10 月 19 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 150 mg ペン  
[一般名] セクキヌマブ (遺伝子組換え)  
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 30 年 1 月 29 日  
[剤形・含量] 1 シリンジ (1 mL) 中にセクキヌマブ (遺伝子組換え) 150 mg を含有する注射剤

## [申請時の効能・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、強直性脊椎炎

(下線部追加)

## [申請時の用法・用量]

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

通常、成人にはセクキヌマブ (遺伝子組換え) として、1 回 300 mg 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 150 mg を投与することができる。

強直性脊椎炎

通常、成人にはセクキヌマブ (遺伝子組換え) として、1 回 150 mg 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。

(下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
8. 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 .....	25
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	25
10. その他 .....	25

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 150 mg ペン」の有効成分であるセクキヌマブ（遺伝子組換え）は、スイス・ノバルティス社で開発された IL-17A に対するヒト免疫グロブリン G 1/κ モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は 2014 年 12 月に既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬、2015 年 12 月に既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬を効能・効果として承認されている。

強直性脊椎炎（AS）は、脊椎と仙腸関節を主な病変部位とする慢性炎症性疾患である。病変部位では靭帯と骨の付着部位に炎症が起こり、疼痛、腫脹、運動制限等が認められ、重症例では組織の石灰化や骨化を来し、脊椎強直に至る。なお、AS は、平成 27 年 5 月 13 日付け厚生労働省告示第 266 号にて指定難病（告示番号 271）とされ、本邦における有病率は 0.0065% と推計されている（J Rheumatol 2001; 28: 554-9）。AS に対する薬物療法としては、炎症性関節炎による疼痛を軽減するために NSAIDs が第一選択薬として使用されているが、NSAIDs 不応例又は忍容不良な AS 患者に対しては、TNF 阻害薬による治療が推奨されている（AS に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン）。しかしながら、TNF 阻害薬で効果不十分又は忍容不良の AS 患者も 20~40% 存在することが報告されており（Lancet 2011; 377: 2127-37）、TNF 阻害薬に対する中和抗体により効果が減弱する患者も存在するため、NSAIDs 及び TNF 阻害薬に代わる新規作用機序を持つ AS 治療薬の開発が期待されている。

基礎研究から腱付着部の IL-23 受容体陽性 T 細胞が産生する IL-17 による腱付着部炎及び骨リモデリング異常の形成への寄与が示唆され（Nat Med 2012; 18: 1018-9）、AS 患者では血中や関節組織等で IL-17 濃度や IL-17 産生細胞数が上昇しているとの報告（Arthritis Rheum 2009; 60: 1647-56、Arthritis Rheum 2012; 64: 1420-9）等から、本剤がもつ IL-17 の生物活性の中和作用による AS への治療効果を期待して開発が進められた。

海外においては、本剤の AS に対する臨床開発は 2009 年 3 月より開始され、欧州では 2015 年 11 月、米国では 2016 年 1 月に承認されて以降、2018 年 10 月現在、AS に関する適応は 85 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、本剤の AS に対する臨床開発は 2016 年 3 月より開始され、今般、国内外の臨床試験成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、AS に対する本薬の作用を評価するための適当な動物病態モデルが存在しないことから、新たな「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度は ELISA 法 (定量下限: 80 ng/mL)、血清中 ADA は電気化学発光法 (定量下限: 4 ng/mL) により測定された。

### 6.2 臨床薬理試験

#### 6.2.1 AS 患者における検討

評価資料として、AS 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (H1301 試験 [CTD 5.3.5.2-1]) 及び海外第Ⅲ相試験 (F2310 試験 [CTD 5.3.5.1-1]、F2305 試験 [CTD 5.3.5.1-2])、参考資料として、薬物相互作用試験 (A2110 試験 [CTD 5.3.3.4-1]) 等の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はセクキヌマブ (遺伝子組換え) としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

##### 6.2.1.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : H1301 試験 [2016年3月～2018年5月])

AS 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (7.1 参照) において、本剤 150 mg を 4 週後まで 1 週間隔、以降 4 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は、表 1 のとおりであった。また、本剤投与に伴う ADA の発現は 3 例に認められたが、いずれの患者においても中和抗体は認められず、血中本薬濃度の低下傾向、有効性の減弱及びアレルギー、過敏症等の ADA 産生に関連すると考えられる有害事象も認められなかった。

表 1 国内 AS 患者に本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL)

対象集団	4 週	16 週	24 週	52 週
全体集団	51.3 ± 15.4 (28)	25.0 ± 10.2 (29)	22.2 ± 9.0 (27)	21.1 ± 6.1 (24)
日本人集団	50.5 ± 15.5 (25)	23.8 ± 8.8 (26)	20.9 ± 7.1 (25)	19.9 ± 5.3 (21)

平均値±標準偏差 (例数)

##### 6.2.1.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : F2310 試験 [2012年10月～継続中 (2016年8月データカットオフ)])

AS 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (7.2 参照) において、本剤 75 又は 150 mg を 4 週後まで 1 週間隔、以降 4 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は、表 2 のとおりであった。また、本剤投与に伴う ADA の発現は 4 例<sup>2)</sup>に認められたが、いずれの患者においても中和抗体は認められず、血中本薬濃度の低下傾向、有効性の減弱及び ADA 産生に関連すると考えられる有害事象も認められなかった。

表 2 外国人 AS 患者に本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL)

投与群	4 週	16 週	24 週	52 週	104 週 <sup>a)</sup>	156 週 <sup>a)</sup>
75 mg 群	26.1 ± 9.0 (55)	12.3 ± 5.4 (66)	11.6 ± 4.7 (64)	10.7 ± 4.9 (55)	9.2 ± 3.9 (52)	10.2 ± 4.8 (43)
150 mg 群	54.0 ± 17.4 (62)	23.4 ± 11.0 (67)	20.5 ± 9.8 (63)	20.5 ± 9.0 (59)	19.5 ± 9.6 (57)	18.7 ± 9.1 (53)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 52 週以降に本剤 75 mg から本剤 150 mg に増量した 2 例を除く

<sup>1)</sup> 日本人以外の東アジア人 3 例を含む

<sup>2)</sup> うち 2 例は、プラセボ群で 16 週以降に本剤が投与された患者

### 6.2.1.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2 : F2305 試験 [2011年10月～2014年12月]）

AS患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（7.3参照）において、本薬10 mg/kgを4週後まで2週間隔で静脈内投与し、以降は本剤75 mg又は150 mgを4週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は、表3のとおりであった。また、本剤投与に伴うADAの発現は2例に認められ、このうち1例に蕁麻疹が発現したが、ADA発現から26週後であり、非重篤かつ転帰は回復であった。本剤投与に伴うADAの発現が認められた2例はいずれも、中和抗体は認められず、血中本薬濃度の低下傾向及び有効性の減弱も認められなかった。

表3 外国人AS患者に本薬を反復静脈内投与後、本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

投与群	4週	16週	24週	52週	104週
75 mg群	134 $\pm$ 36 (114)	36.7 $\pm$ 17.7 (114)	17.0 $\pm$ 9.1 (112)	10.8 $\pm$ 4.9 (96)	8.8 $\pm$ 4.2 (82)
150 mg群	131 $\pm$ 38.6 (111)	43.6 $\pm$ 18.8 (117)	25.5 $\pm$ 11.7 (112)	20.0 $\pm$ 7.9 (96)	16.0 $\pm$ 6.9 (85)

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

### 6.2.2 薬物動態学的相互作用（CTD 5.3.3.4-1 : A2110 試験 [2015年12月～2017年1月]）

CYP3A4の基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす本剤の影響を検討するため<sup>3)</sup>、乾癬患者を対象として薬物動態学的相互作用を検討する臨床試験が海外で実施された。血漿中のミダゾラムの薬物動態パラメータは表4のとおりであり、ミダゾラムの薬物動態に対する本剤の影響は認められなかった。

表4 ミダゾラムの薬物動態に対する本剤の影響

投与方法	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)
ミダゾラム5 mg/本剤非投与（単独）	26.2 $\pm$ 9.3 (22)	88.1 $\pm$ 35.4 (22)
ミダゾラム5 mg/本剤300 mg（併用）	29.3 $\pm$ 12.4 (22)	87.1 $\pm$ 39.7 (21)
幾何平均の比 [90%信頼区間]（併用/単独）	1.09 [0.94, 1.28]	0.99 [0.88, 1.12]

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

## 6.R 審査の概略

申請者は、AS患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（H1301試験）、海外第Ⅲ相試験（F2310試験）の成績等から、日本人AS患者及び外国人AS患者において血清中本薬トラフ濃度の推移に特段の差異は認められておらず（表1及び表2）、また、乾癬患者と比較してAS患者の血清中本薬トラフ濃度に明らかな差異は認められていない（平成26年11月14日付け審査報告書「コセンティクス皮下注150 mgシリンジ、他」参照）と説明している。

機構は、以上の説明を了承した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性の評価資料として、表5に示す試験成績が提出された。

<sup>3)</sup> IL-1 $\beta$ 、IL-17A、IL-6等のサイトカインがCYPをダウンレギュレーションすることが示唆されていること（Clin Pharmacol Ther 2011; 89: 735-40、AAPS J 2014; 16: 938-47）を踏まえ、検討が行われた。



表5 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量	主な評価項目
国内	H1301	III	NSAIDsで効果不十分又は忍容不良なAS患者	30例	本剤150mgを4週後まで1週間隔、以降4週間隔で皮下投与	有効性 安全性
海外	F2310	III	NSAIDsで効果不十分又は忍容不良なAS患者	219例 ①73例 ②72例 ③74例	①～③を4週後まで1週間隔、以降4週間隔で皮下投与 ① 本剤75mg ② 本剤150mg ③ プラセボ <sup>a)</sup>	有効性 安全性
海外	F2305	III	NSAIDsで効果不十分又は忍容不良なAS患者	371例 ①124例 ②125例 ③122例	① 本剤10mg/kgを4週後まで2週間隔で静脈内投与、以降は本剤75mgを4週間隔で皮下投与 ② 本剤10mg/kgを4週後まで2週間隔で静脈内投与、以降は本剤150mgを4週間隔で皮下投与 ③ プラセボを4週後まで2週間隔で静脈内投与、以降4週間隔で皮下投与 <sup>b)</sup>	有効性 安全性

a) 16週以降は、本剤75又は150mgを4週間隔で皮下投与

b) 16週時ASAS20未反応例は、16週以降は本剤75又は150mgを4週間隔で皮下投与

16週時ASAS20反応例は、24週以降は本剤75又は150mgを4週間隔で皮下投与

## 7.1 国内第III相試験（CTD 5.3.5.2-1：H1301試験〔2016年3月～2018年5月〕）

NSAIDsで効果不十分又は忍容不良<sup>4)</sup>なAS患者<sup>5)</sup>（目標例数30例）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実施された。

用法・用量は、本剤150mgを4週後まで1週間隔、以降4週間隔で48週後まで皮下投与することと設定された。

登録症例30例がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。FAS全例に治験薬が1回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例は16.7%（5/30例）に認められ、中止理由は有害事象（3例）及び効果不十分（2例）であった。

有効性の主要評価項目である投与16週後のASAS20反応率（定義は10項参照）は、70.0%（21/30例）であった。また、主な有効性評価項目（各定義は10項参照）の推移は、表6のとおりであった。

表6 主な有効性評価項目の推移（FAS、NRI）

評価時期	ASAS 20 反応率	ASAS 40 反応率	BASDAI 50 反応率	ASAS 5/6 反応率	ASAS 部分寛解率
2週	33.3 (10/30)	16.7 (5/30)	16.7 (5/30)	26.7 (8/30)	0
4週	53.3 (16/30)	33.3 (10/30)	36.7 (11/30)	40.0 (12/30)	10.0 (3/30)
8週	56.7 (17/30)	33.3 (10/30)	43.3 (13/30)	40.0 (12/30)	10.0 (3/30)
16週	70.0 (21/30)	46.7 (14/30)	36.7 (11/30)	46.7 (14/30)	20.0 (6/30)
24週	70.0 (21/30)	56.7 (17/30)	53.3 (16/30)	60.0 (18/30)	30.0 (9/30)
36週	60.0 (18/30)	43.3 (13/30)	43.3 (13/30)	50.0 (15/30)	23.3 (7/30)
52週	53.3 (16/30)	40.0 (12/30)	43.3 (13/30)	43.3 (13/30)	20.0 (6/30)

%（例数）

有害事象は86.7%（26/30例）に認められ、主な事象は表7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10.0%（3/30例、薬疹、子宮頸部腺癌、冠動脈閉塞各1例）に認められ、薬疹及び子宮頸部腺癌については治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は10.0%（3/30例、薬疹、子宮頸部腺癌、骨膜炎各1例）に認められた。

副作用は46.7%（14/30例）に認められた。

<sup>4)</sup> 推奨されている最高用量でNSAIDsを3カ月以上投与したが効果不十分、投与期間が3カ月未満であっても忍容不良、又は副作用若しくは禁忌症のため投与を中止した患者

<sup>5)</sup> X線画像所見によりASと診断され（1984年改訂ニューヨーク基準）、BASDAI総スコアが4以上かつBASDAIの脊椎痛VASが4cm以上であり、AS以外の活動性炎症性疾患（炎症性腸疾患、ブドウ膜炎を含む）を有しない、18歳以上のAS患者

表7 2例以上の発現が認められた有害事象  
(安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (30例)
上咽頭炎	15 (50.0)
口内炎	7 (23.3)
インフルエンザ	5 (16.7)
胃腸炎	3 (10.0)
気管支炎	2 (6.7)
下痢	2 (6.7)
感染性皮膚嚢腫	2 (6.7)
白血球減少症	2 (6.7)
口腔咽頭痛	2 (6.7)
咽頭炎	2 (6.7)
発熱	2 (6.7)
発疹	2 (6.7)
鼻漏	2 (6.7)

例数 (%)

## 7.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : F2310 試験 [2012年10月～継続中 (2016年8月データカットオフ、投与156週まで)])

NSAIDsで効果不十分又は忍容不良<sup>6)</sup>なAS患者<sup>7)</sup>(目標例数222例[各群74例])を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がチェコ、ロシア、イギリス、米国等の13の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤75mg、150mg又はプラセボを4週後まで1週間隔、以降4週間隔で12週後まで皮下投与することと設定され、75mg群及び150mg群は16週以降も同一の用法・用量で、プラセボ群は16週時に再度、無作為化され、本剤75mg又は150mgを4週間隔で皮下投与することと設定された。投与期間は、52週間の二重盲検期及び204週間の非盲検期から構成された。なお、本試験開始時点では、非盲検期においても本剤を一定用量で投与することと設定されたが、AS患者における投与52週後までの有効性及び安全性データから、本剤75mgよりも150mgのリスク・ベネフィットバランスが優れると判断されたことから、非盲検期において本剤75mg投与で効果不十分な患者は、本剤150mgへの増量が可能な計画へと変更された。

無作為化<sup>8)</sup>された219例(75mg群73例、150mg群72例、プラセボ群74例)全例がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。無作為化された全例で治験薬が1回以上投与され、安全性解析集団とされた。

16週時にプラセボ群66例が本剤75mg又は150mgに再度、無作為化された(プラセボ→75mg群<sup>9)</sup>32例、プラセボ→150mg群<sup>10)</sup>34例)。また、非盲検期に、本剤75mg投与例のうち5例(75mg群2例、プラセボ→75mg群3例)が本剤150mgへ増量された。156週後までの中止例は、75mg群31.5%(23/73例)、150mg群20.8%(15/72例)、プラセボ→75mg群18.8%(6/32例)、プラセボ→150mg群14.7%(5/34例)に認められ、主な中止理由は有害事象(75mg群9.6%[7/73例]、150mg群9.7%[7/72例]、プラセボ→75mg群3.1%[1/32例]、プラセボ→150mg群5.9%[2/34例])等であった。

<sup>6)</sup> 推奨されている最高用量でNSAIDsを3カ月以上投与したが効果不十分、投与期間が3カ月未満であっても忍容不良、又は副作用若しくは禁忌症のため投与を中止した患者

<sup>7)</sup> X線画像所見によりASと診断され(1984年改訂ニューヨーク基準)、BASDAI総スコアが4以上かつBASDAIの脊椎痛VASが4cm以上であり、AS以外の活動性炎症性疾患(炎症性腸疾患、ブドウ膜炎を含む)を有しない、18歳以上のAS患者

<sup>8)</sup> TNF阻害薬による治療経験の有無を層別因子とした

<sup>9)</sup> プラセボ群のうち16週以降は本剤75mgが投与された患者

<sup>10)</sup> プラセボ群のうち16週以降は本剤150mgが投与された患者

有効性の主要評価項目である投与 16 週後の ASAS 20 反応率は表 8 のとおりであり、150 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められたが、75 mg 群とプラセボ群との対比較においては統計学的に有意な差は認められなかった。

表 8 投与 16 週後の ASAS 20 反応率 (FAS, NRI)

	75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
ASAS20 反応率	41.1 (30/73)	61.1 (44/72)	28.4 (21/74)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	1.82 [0.90, 3.67]	4.38 [2.14, 8.96]	
調整後 p 値 <sup>a)b)</sup>	p=0.0967	p=0.0001	

% (例数)

a) 投与群、TNF 阻害薬による治療経験の有無及び体重を説明変数としたロジスティック回帰モデル

b) 試験全体の有意水準は両側 5%、75 mg 群及びプラセボ群、150 mg 群及びプラセボ群の各対比較における検定の有意水準は  $\alpha/2$  とし、各用量群において、主要評価項目が統計学的に有意となり、下位に設定されている副次評価項目 (投与 16 週後の ASAS40 反応率、CRP のベースラインに対する相対変化、ASAS5/6 反応率、BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量、SF-36 PCS のベースラインからの変化量、ASQoL のベースラインからの変化量、ASAS 部分寛解率) の検定が全て統計学的に有意となった場合には、有意水準  $\alpha/2$  をもう一方の用量群における仮説に再分配する方法により、検定の多重性が調整された (Stat Med 2009; 28: 586-604)

投与 16 週までの有害事象は、75 mg 群 57.5% (42/73 例)、150 mg 群 65.3% (47/72 例)、プラセボ群 63.5% (47/74 例) に認められ、主な事象は表 9 のとおりであった。

死亡は 75 mg 群 1 例 (心筋梗塞) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、75 mg 群 5.5% (4/73 例)、150 mg 群 5.6% (4/72 例)、プラセボ群 4.1% (3/74 例) に認められ、このうち 75 mg 群 2 例 (虚血性大腸炎、クローン病各 1 例)、150 mg 群 1 例 (肝酵素上昇)、プラセボ群 1 例 (うつ病) については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、75 mg 群 4.1% (3/73 例)、150 mg 群 6.9% (5/72 例)、プラセボ群 5.4% (4/74 例) に認められた。

副作用は、75 mg 群 17.8% (13/73 例)、150 mg 群 26.4% (19/72 例)、プラセボ群 32.4% (24/74 例) に認められた。

表 9 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (投与 16 週まで、安全性解析対象集団)

事象名	75 mg 群 (73 例)	150 mg 群 (72 例)	プラセボ群 (74 例)
鼻咽頭炎	6 (8.2)	8 (11.1)	3 (4.1)
上気道感染	4 (5.5)	1 (1.4)	2 (2.7)
頭痛	3 (4.1)	3 (4.2)	6 (8.1)
インフルエンザ	3 (4.1)	3 (4.2)	0
口腔咽頭痛	3 (4.1)	2 (2.8)	2 (2.7)
胃腸炎	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (1.4)
ウイルス感染	2 (2.7)	3 (4.2)	2 (2.7)
高コレステロール血症	2 (2.7)	2 (2.8)	3 (4.1)
疲労	2 (2.7)	1 (1.4)	5 (6.8)
悪心	1 (1.4)	3 (4.2)	3 (4.1)
注射部位疼痛	0	4 (5.6)	1 (1.4)
四肢痛	0	3 (4.2)	1 (1.4)
浮動性めまい	0	0	4 (5.4)

例数 (%)

投与 156 週までの有害事象は、75 mg 投与例 (75 mg 群及びプラセボ→75 mg 群) 88.6% (93/105 例)、150 mg 投与例 (150 mg 群及びプラセボ→150 mg 群) 84.7% (94/111 例) に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。

死亡は、投与 16 週までに認められた 1 例に加えて 75 mg 群 1 例 (呼吸停止) 及び 150 mg 群 1 例 (死因不明) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、75 mg 投与例 19.0% (20/105 例)、150 mg 投与例 13.5% (15/111 例) に認められ、16 週以降に認められた事象のうち、

75 mg 群 2 例（肺炎／表在性血栓性静脈炎、薬効欠如／強直性脊椎炎各 1 例）、プラセボ→75 mg 群 3 例（ウイルス性髄膜炎、術後創感染、ネフローゼ症候群各 1 例）及びプラセボ→150 mg 群 1 例（熱性感染症）については治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、75 mg 投与例 9.5%（10/105 例）、150 mg 投与例 9.0%（10/111 例）に認められた。

副作用は、75 mg 投与例 41.0%（43/105 例）、150 mg 投与例 45.9%（51/111 例）に認められた。

表 10 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（投与 156 週まで、安全性解析対象集団）

事象名	75 mg 投与例 (105 例)	150 mg 投与例 (111 例)	事象名	75 mg 投与例 (105 例)	150 mg 投与例 (111 例)
鼻咽頭炎	28 (26.7)	24 (21.6)	副鼻腔炎	4 (3.8)	3 (2.7)
気管支炎	14 (13.3)	9 (8.1)	血中コレステロール増加	4 (3.8)	3 (2.7)
上気道感染	13 (12.4)	11 (9.9)	脂質異常症	4 (3.8)	3 (2.7)
インフルエンザ	11 (10.5)	10 (9.0)	変形性関節症	4 (3.8)	3 (2.7)
下痢	9 (8.6)	14 (12.6)	手根管症候群	4 (3.8)	3 (2.7)
頭痛	8 (7.6)	12 (10.8)	錯感覚	4 (3.8)	2 (1.8)
関節痛	7 (6.7)	6 (5.4)	不眠症	4 (3.8)	2 (1.8)
高血圧	6 (5.7)	12 (10.8)	回転性めまい	4 (3.8)	1 (0.9)
胃腸炎	6 (5.7)	8 (7.2)	高脂血症	3 (2.9)	6 (5.4)
筋骨格痛	6 (5.7)	6 (5.4)	消化不良	3 (2.9)	5 (4.5)
口腔ヘルペス	6 (5.7)	5 (4.5)	悪心	3 (2.9)	4 (3.6)
咽頭炎	6 (5.7)	3 (2.7)	ウイルス感染	3 (2.9)	4 (3.6)
尿路感染	6 (5.7)	3 (2.7)	転倒	3 (2.9)	4 (3.6)
鼻炎	6 (5.7)	2 (1.8)	四肢痛	2 (1.9)	8 (7.2)
滑液包炎	6 (5.7)	2 (1.8)	高コレステロール血症	2 (1.9)	6 (5.4)
背部痛	5 (4.8)	6 (5.4)	脊椎痛	2 (1.9)	6 (5.4)
扁桃炎	5 (4.8)	6 (5.4)	歯痛	2 (1.9)	4 (3.6)
咳嗽	5 (4.8)	6 (5.4)	膀胱炎	2 (1.9)	4 (3.6)
発疹	5 (4.8)	2 (1.8)	うつ病	2 (1.9)	4 (3.6)
口腔咽頭痛	4 (3.8)	6 (5.4)	裂傷	1 (1.0)	4 (3.6)
疲労	4 (3.8)	5 (4.5)	ぶどう膜炎	0	4 (3.6)
発熱	4 (3.8)	3 (2.7)	注射部位疼痛	0	4 (3.6)

例数 (%)

### 7.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2 : F2305 試験 [2011 年 10 月～2014 年 12 月]）

NSAIDs で効果不十分又は忍容不良<sup>11)</sup>な AS 患者<sup>12)</sup>（目標例数 348 例 [各群 116 例]）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がロシア、台湾、メキシコ等の 14 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本薬 10 mg/kg を 4 週後まで 2 週間隔で静脈内投与し、以降本剤 75 mg 若しくは 150 mg を 4 週間隔で 100 週後まで皮下投与、又はプラセボを 4 週後まで 2 週間隔で静脈内投与し、以降 4 週間隔で皮下投与することと設定された。プラセボ群については、16 週時に ASAS20 を達成しなかった患者（ASAS 20 未反応例）は 16 週時点で、ASAS 20 を達成した患者（ASAS 20 反応例）は 24 週時点で本剤 75 mg 又は 150 mg に再度、無作為化され、以降、本剤を 4 週間隔で 100 週後まで皮下投与することと設定された。

無作為化<sup>13)</sup>された 371 例（75 mg 群 124 例、150 mg 群 125 例、プラセボ群 122 例）全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。無作為化された全例で治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析集団とされた。

<sup>11)</sup> 推奨されている最高用量で NSAIDs を 3 カ月以上投与したが効果不十分、投与期間が 3 カ月未満であっても忍容不良、又は副作用若しくは禁忌症のため投与を中止した患者

<sup>12)</sup> X 線画像所見により AS と診断され（1984 年改訂ニューヨーク基準）、BASDAI 総スコアが 4 以上かつ BASDAI の脊椎痛 VAS が 4 cm 以上であり、AS 以外の活動性炎症性疾患（炎症性腸疾患、ブドウ膜炎を含む）を有しない、18 歳以上の AS 患者

<sup>13)</sup> TNF 阻害薬による治療経験の有無を層別因子とした

プラセボ群の ASAS 20 未反応例 77 例及び ASAS 20 反応例 35 例が、本剤 75 mg 又は 150 mg にそれぞれ再度、無作為化された（ASAS 20 未反応例：本剤 75 mg 39 例、本剤 150 mg 38 例、ASAS 20 反応例：本剤 75 mg 17 例<sup>14)</sup>、本剤 150 mg 18 例）。全投与期間（投与 100 週まで）の中止例は、75 mg 群 16.9%（21/124 例）、150 mg 群 22.4%（28/125 例）、プラセボ→75 mg 投与例<sup>15)</sup> 16.1%（9/56 例）、プラセボ→150 mg 投与例<sup>16)</sup> 23.2%（13/56 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（75 mg 群 4.8%〔6/124 例〕、150 mg 群 8.8%〔11/125 例〕、プラセボ→75 投与例 1.8%〔1/56 例〕、プラセボ→150 mg 投与例 8.9%〔5/56 例〕）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週後の ASAS 20 反応率は表 11 のとおりであり、75 mg 群及び 150 mg 群とプラセボ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。

表 11 投与 16 週後の ASAS 20 反応率 (FAS、NRI)

	75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
ASAS20 反応率	59.7 (74/124)	60.8 (76/125)	28.7 (35/122)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	3.76 [2.20, 6.42]	3.89 [2.28, 6.65]	
調整後 p 値 <sup>a)b)</sup>	p<0.0001	p<0.0001	

% (例数)

a) 投与群、TNF 阻害薬による治療経験の有無及び体重を説明変数としたロジスティック回帰モデル

b) 試験全体の有意水準は両側 5%、75 mg 群及びプラセボ群、150 mg 群及びプラセボ群の各対比較における検定の有意水準は  $\alpha/2$  とし、各用量群において、主要評価項目が統計学的に有意となり、下位に設定されている副次評価項目（投与 16 週後の ASAS40 反応率、CRP、ASAS5/6 反応率、BASDAI 総スコア、SF-36 PCS、ASQoL、ASAS 部分寛解率）の検定が全て統計学的に有意となった場合には、有意水準  $\alpha/2$  をもう一方の用量群における仮説に再分配する方法により、検定の多重性が調整された (Stat Med 2009; 28: 586-604)

投与 16 週後までの有害事象は、75 mg 群 66.9%（83/124 例）、150 mg 群 69.6%（87/125 例）、プラセボ群 55.7%（68/122 例）に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。

死亡はプラセボ群 1 例（うつ病）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、75 mg 群 1.6%（2/124 例）、150 mg 群 2.4%（3/125 例）、プラセボ群 4.1%（5/122 例）に認められ、このうち 150 mg 群 1 例（ブドウ膜炎）及びプラセボ群 2 例（医薬品副作用、声帯不全麻痺各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、75 mg 群 1.6%（2/124 例）、150 mg 群 0.8%（1/125 例）、プラセボ群 4.9%（6/122 例）に認められた。

副作用は、75 mg 群 22.6%（28/124 例）、150 mg 群 33.6%（42/125 例）、プラセボ群 23.0%（28/122 例）に認められた。

<sup>14)</sup> うち 1 例は効果不十分のため 20 週後に中止となり、本剤 75 mg 投与に至らなかった

<sup>15)</sup> プラセボ群のうち 16 週又は 24 週以降は本剤 75 mg が投与された患者

<sup>16)</sup> プラセボ群のうち 16 週又は 24 週以降は本剤 150 mg が投与された患者

表 12 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象  
(投与 16 週まで、安全性解析対象集団)

	75 mg 群 (124 例)	150 mg 群 (125 例)	プラセボ群 (122 例)
脂質異常症	15 (12.1)	9 (7.2)	6 (4.9)
鼻咽頭炎	13 (10.5)	17 (13.6)	9 (7.4)
頭痛	6 (4.8)	14 (11.2)	7 (5.7)
白血球減少症	6 (4.8)	4 (3.2)	1 (0.8)
悪心	5 (4.0)	6 (4.8)	2 (1.6)
下痢	5 (4.0)	4 (3.2)	6 (4.9)
上腹部痛	5 (4.0)	3 (2.4)	0
口腔咽頭痛	4 (3.2)	6 (4.8)	6 (4.9)
口腔内潰瘍形成	4 (3.2)	5 (4.0)	3 (2.5)
疲労	4 (3.2)	3 (2.4)	2 (1.6)
上気道感染	4 (3.2)	1 (0.8)	2 (1.6)
背部痛	4 (3.2)	0	0
関節痛	3 (2.4)	3 (2.4)	4 (3.3)
強直性脊椎炎	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.3)
浮動性めまい	0	4 (3.2)	4 (3.3)

例数 (%)

全投与期間 (投与 100 週まで) の有害事象は、75 mg 投与例<sup>17)</sup> 80.4% (144/179 例)、150 mg 投与例<sup>18)</sup> 86.7% (157/181 例) に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。

死亡は、投与 16 週までに認められた 1 例に加えて 75 mg 群 1 例 (投与 706 日後、急性呼吸不全) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、75 mg 投与例 13.4% (24/179 例)、150 mg 投与例 12.2% (22/181 例) に認められ、16 週以降に認められた事象のうち、75 mg 投与 3 例 (B 細胞性リンパ腫/発熱/汎血球減少症/腹部リンパ節腫脹/肝脾腫大、呼吸困難、喘息、各 1 例)、150 mg 投与 2 例 (急性腎盂腎炎、脛骨骨折、各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、75 mg 投与例 4.5% (8/179 例)、150 mg 投与例 9.4% (17/181 例) に認められた。

副作用は、75 mg 投与例 38.5% (69/179 例)、150 mg 投与例 50.8% (92/181 例) に認められた。

<sup>17)</sup> 75 mg 群及びプラセボ群のうち 16 週又は 24 週以降は本剤 75 mg が投与された患者

<sup>18)</sup> 150 mg 群及びプラセボ群のうち 16 週又は 24 週以降は本剤 150 mg が投与された患者

表 13 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（全投与期間、安全性解析対象集団）

事象名	75 mg 投与例 (179 例)	150 mg 投与例 (181 例)	事象名	75 mg 投与例 (179 例)	150 mg 投与例 (181 例)
鼻咽頭炎	35 (19.6)	44 (24.3)	リンパ節症	6 (3.4)	3 (1.7)
下痢	22 (12.3)	25 (13.8)	鼻炎	5 (2.8)	12 (6.6)
上気道感染	21 (11.7)	17 (9.4)	強直性脊椎炎	4 (2.2)	9 (5.0)
頭痛	20 (11.2)	22 (12.2)	ぶどう膜炎	4 (2.2)	8 (4.4)
脂質異常症	16 (8.9)	14 (7.7)	副鼻腔炎	4 (2.2)	7 (3.9)
インフルエンザ	13 (7.3)	17 (9.4)	不眠症	4 (2.2)	6 (3.3)
口腔咽頭痛	13 (7.3)	16 (8.8)	創傷	4 (2.2)	6 (3.3)
咽頭炎	12 (6.7)	21 (11.6)	腹痛	3 (1.7)	9 (5.0)
白血球減少症	12 (6.7)	8 (4.4)	尿路感染	3 (1.7)	9 (5.0)
関節痛	11 (6.1)	13 (7.2)	そう痒症	3 (1.7)	7 (3.9)
悪心	9 (5.0)	10 (5.5)	錯感覚	3 (1.7)	7 (3.9)
咳嗽	9 (5.0)	10 (5.5)	ALT 増加	3 (1.7)	6 (3.3)
上腹部痛	9 (5.0)	8 (4.4)	気管支炎	2 (1.1)	10 (5.5)
口腔内潰瘍形成	9 (5.0)	7 (3.9)	口腔ヘルペス	2 (1.1)	8 (4.4)
高血圧	8 (4.5)	6 (3.3)	発疹	2 (1.1)	7 (3.9)
背部痛	7 (3.9)	13 (7.2)	破骨細胞分化抑制因子減少	2 (1.1)	6 (3.3)
胃腸炎	7 (3.9)	7 (3.9)	骨粗鬆症	2 (1.1)	6 (3.3)
浮動性めまい	6 (3.4)	8 (4.4)	扁桃炎	0	7 (3.9)
疲労	6 (3.4)	5 (2.8)	皮膚炎	0	6 (3.3)
四肢痛	6 (3.4)	5 (2.8)			

例数 (%)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 開発計画について

申請者は、AS の病態及び治療の現状等を踏まえ、AS に対する本剤の開発計画について、以下のように説明している。

本邦において、AS の診断には、国際的に広く使用されている改訂ニューヨーク基準（Arthritis Rheum 1984; 27: 361-8）が用いられている。AS の有病率は、欧米では 0.03~0.26%（Rheumatology 2014; 53: 650-7）であるのに対し、本邦では 0.0065%（J Rheumatol 2001; 28: 554-9）と極めて低いものの、国内外で AS の病態及び診断基準に違いはない。また、AS の薬物治療については、第一選択薬は NSAIDs であり、NSAIDs で効果不十分又は忍容不良な患者に対しては生物製剤による治療を検討することとされ、AS の治療体系についても国内外で大きな違いはない（Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-91、AS に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン等）。AS 患者における本剤の薬物動態に日本人と外国人で明らかな差は認められておらず（6.R 参照）、既承認の乾癬に対する本剤の有効性及び安全性についても、日本人と外国人で明らかな差異は認められていない（平成 26 年 11 月 14 日付け審査報告書「コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、他」参照）。また、本邦における AS 患者数は極めて限られるため、本剤の有効性及び安全性を評価するための十分な症例数を組み入れたプラセボ対照比較試験を本邦単独で実施することは困難である。

以上より、海外第Ⅲ相試験を参考に国内試験を計画・実施し、外国人 AS 患者を対象とした海外試験成績も活用して臨床データパッケージを構築し、日本人 AS 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

#### ● 第Ⅲ相試験における対象患者について

2016 年改訂 ASAS/EULAR による AS 治療推奨（Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-91）及び AS に対する TNF 阻害療法施行ガイドラインでは、TNF 阻害薬の投与対象は、AS 治療の第一選択薬である NSAIDs を使用してもコントロール不良の患者とされている。本剤も既承認の TNF 阻害薬と同様に、既存治療である

NSAIDs を使用しても効果不十分又は忍容不良な患者に対する使用が想定されることから、F2310、F2305 及び H1301 試験では、NSAIDs を 3 カ月以上使用しても効果不十分の患者又は不耐容の患者を対象と設定した。

● 第Ⅲ相試験における有効性評価項目及び評価期間について

AS の多様な臨床症状又は徴候の改善を評価する指標として、痛み等の症状、身体機能、体軸の可動性及び炎症に対する効果を複合的に評価でき、AS 患者を対象とした他剤の臨床試験において治療効果の判定に広く用いられている ASAS20 反応率を、EMA の AS 治療薬に関する評価ガイドラインも参考に、主要評価項目として設定した（EMA (2016) Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis）。主要評価項目の評価時期について、EMA の AS 治療薬に関する評価ガイドラインでは、投与開始 12～24 週後が短期的な臨床症状又は徴候の改善の評価時点として推奨されていること、また、これまでに実施された他疾患の臨床試験成績等から投与 16 週時点で本剤群はプラセボ群を上回る傾向が認められていること等から、主要評価項目の評価時期は投与 16 週後と設定した。

● 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

F2310 試験及び F2305 試験における用法・用量は、以下に示した主に RA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（F2201 試験）等の結果を踏まえ、本剤 75 mg 又は 150 mg を 4 週間隔で皮下投与することと設定した。また、血清中本薬濃度を速やかに上昇させるため負荷投与を行うこととし、F2310 試験では本剤 75 mg 又は 150 mg を 1 週間隔で 5 回皮下投与、F2305 試験では本薬 10 mg/kg を 2 週間隔で 3 回静脈内投与することと設定した。H1301 試験では、海外第Ⅲ相試験成績との比較も考慮し、F2310 試験及び F2305 試験の結果から、AS の臨床推奨用量と想定された本剤 150 mg の 4 週間隔皮下投与（負荷投与〔4 週後まで 1 週間隔皮下投与〕あり）（7.R.6 参照）と設定することとした。

- RA 患者を対象に本剤（25 mg、75 mg、150 mg 又は 300 mg の 4 週間隔皮下投与）の用量反応性を検討した F2201 試験において、主要評価項目である投与 16 週後の ACR20 反応率について、本剤 75 mg 以上の投与群ではプラセボ群を上回る傾向が認められていた（投与 16 週後の ACR 20 反応率：25 mg 群 34.0% [18/53 例]、75 mg 群 46.9% [23/49 例]、150 mg 群 46.5% [20/43 例]、300 mg 群 53.7% [22/41 例]、プラセボ群 36.0% [18/50 例]）。
- F2201 試験における投与 16 週後の ACR20 反応率及び DAS28 のベースラインからの変化量について、75 mg 群と比較し 300 mg 群が明らかに優っていると判断できず、300 mg を維持用量とするメリットは明らかではないと判断された（投与 16 週後の DAS28 のベースラインからの変化量〔平均値±標準偏差〕：25 mg 群 $-1.07 \pm 1.27$ 、75 mg 群 $-1.39 \pm 1.08$ 、150 mg 群 $-1.40 \pm 1.42$ 、300 mg 群 $-1.30 \pm 1.16$ 、プラセボ群 $-0.84 \pm 1.28$ ）。

機構は、以下のように考える。

国内 AS 患者は極めて限られていること等から、H1301 試験を F2310 試験と同様の試験デザインとした非盲検非対照試験として計画・実施したことは理解でき、H1301 試験に加えて F2310 試験及び F2305 試験等から得られた結果も含めて、日本人 AS 患者における有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。



## 7.R.2 有効性について

申請者は、AS 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。

### ● 臨床症状・徴候の改善効果について

F2310 試験において、主要評価項目である投与 16 週後の ASAS20 反応率についてプラセボと本剤 150 mg の間に統計学的な有意差が認められた (表 8)。また、副次評価項目である ASAS40 反応率等の結果は表 14 のとおりであり、いずれの評価指標でも、本剤 75 mg 及び 150 mg においてプラセボを上回る改善傾向が認められた。また、ASAS 反応率等の構成要素である ASAS 主要ドメイン (BASFI、疾患活動性の全般評価、炎症性背部痛、夜間背部痛、朝のこわばり)、疼痛や疲労等の AS の主要症状を評価する BASDAI スコア、ASAS 及び BASDAI コンポーネントの一部と CRP 値を組み合わせた ASDAS-CRP スコア等、AS の臨床症状・徴候に関する各評価項目のベースラインからの変化量とその経時的推移は表 15 のとおりであった。いずれの評価指標においても本剤 75 mg 及び 150 mg においてプラセボを上回る改善傾向が認められ、また、投与期間を通じてその有効性は維持された。

表 14 臨床症状・徴候に関する各評価指標の反応率 (FAS、NRI)

評価指標	評価時点	H1301 試験	F2310 試験		
		150 mg 投与例	75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
ASAS20 反応率	16 週	70.0 (21/30)	41.1 (30/73)	61.1 (44/72)	28.4 (21/74)
	52 週	53.3 (16/30)	53.4 (39/73)	62.5 (45/72)	
ASAS40 反応率	16 週	46.7 (14/30)	26.0 (19/73)	36.1 (26/72)	10.8 (8/74)
	52 週	40.0 (12/30)	34.2 (25/73)	48.6 (35/72)	
ASAS5/6 反応率	16 週	46.7 (14/30)	34.2 (25/73)	43.1 (31/72)	8.1 (6/74)
	52 週	43.3 (13/30)	39.7 (29/73)	52.8 (38/72)	
ASAS 部分寛解率	16 週	20.0 (6/30)	15.1 (11/73)	13.9 (10/72)	4.1 (3/74)
	52 週	20.0 (6/30)	15.1 (11/73)	22.2 (16/72)	
BASDAI50 反応率	16 週	36.7 (11/30)	24.7 (18/73)	30.6 (22/72)	10.8 (8/74)
	52 週	43.3 (13/30)	31.5 (23/73)	41.7 (30/72)	

% (例数)、各評価指標の定義は 10 項参照

表 15 臨床症状・徴候、身体機能及び QOL に関する各評価変数のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

評価変数	評価時点	H1301 試験		F2310 試験		
		150 mg 投与例	75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	
ASAS 反応基準 の主要 ドメイン	BASFI	16 週	-2.01 ± 2.27 (28)	-1.79 ± 2.08 (67)	-2.32 ± 2.21 (67)	-0.761 ± 1.89 (64)
		52 週	-2.18 ± 2.55 (22)	-2.25 ± 2.16 (61)	-2.97 ± 2.42 (61)	
		156 週		-2.30 ± 2.41 (53) <sup>c)</sup>	-2.86 ± 2.48 (58)	
	疾患活動性の 全般的評価 <sup>a)</sup>	16 週	-34.7 ± 25.9 (28)	-18.1 ± 28.7 (67)	-29.8 ± 26.4 (67)	-15.0 ± 24.7 (64)
		52 週	-38.7 ± 32.6 (22)	-28.3 ± 27.7 (61)	-39.2 ± 26.9 (61)	
		156 週		-23.4 ± 27.0 (53) <sup>c)</sup>	-36.1 ± 25.4 (58)	
	炎症性背部痛 の評価 <sup>a)</sup>	16 週	-35.4 ± 27.4 (28)	-18.6 ± 27.5 (67)	-29.0 ± 25.1 (67)	-12.2 ± 25.8 (64)
		52 週	-37.9 ± 31.0 (22)	-27.4 ± 26.8 (61)	-37.8 ± 27.5 (61)	
		156 週		-25.1 ± 28.3 (53) <sup>c)</sup>	-36.2 ± 27.9 (58)	
	夜間背部痛 の評価 <sup>a)</sup>	16 週	-33.4 ± 27.3 (28)	-20.2 ± 28.3 (67)	-32.6 ± 27.5 (67)	-9.70 ± 26.9 (64)
		52 週	-33.7 ± 28.6 (22)	-25.9 ± 28.8 (61)	-40.3 ± 28.5 (61)	
		156 週		-24.8 ± 29.4 (53) <sup>c)</sup>	-39.0 ± 28.4 (58)	
朝のこわばり の評価 <sup>b)</sup>	16 週	-3.53 ± 2.79 (28)	-2.44 ± 2.79 (67)	-2.46 ± 2.91 (67)	-0.858 ± 2.28 (64)	
	52 週	-3.85 ± 2.60 (22)	-3.37 ± 2.64 (61)	-3.54 ± 2.73 (61)		
	156 週		-3.24 ± 2.58 (53) <sup>c)</sup>	-3.46 ± 2.82 (58)		
BASDAI	16 週	-3.09 ± 2.07 (28)	-1.98 ± 2.36 (67)	-2.28 ± 2.12 (67)	-1.05 ± 2.02 (64)	
	52 週	-3.69 ± 2.54 (22)	-2.63 ± 2.22 (61)	-3.14 ± 2.11 (61)		
	156 週		-2.66 ± 2.32 (53) <sup>c)</sup>	-3.13 ± 2.39 (58)		
ASDAS-CRP	16 週	-1.74 ± 1.05 (28)	-0.935 ± 1.037 (67)	-1.24 ± 1.11 (67)	-0.434 ± 0.931 (64)	
	52 週	-2.11 ± 1.08 (22)	-1.28 ± 0.90 (61)	-1.67 ± 1.29 (61)		
	156 週		-1.14 ± 1.05 (53) <sup>c)</sup>	-1.60 ± 1.30 (58)		
CRP (mg/L)	16 週	-8.54 ± 14.7 (28)	-7.64 ± 14.38 (67)	-17.22 ± 40.83 (68)	1.08 ± 16.35 (62) <sup>d)</sup>	
	52 週	-11.6 ± 15.9 (22)	-9.30 ± 15.67 (61)	-19.65 ± 44.98 (61)		
	156 週		-8.48 ± 21.22 (54) <sup>c)</sup>	-17.42 ± 42.82 (58)		
BASMI linear	16 週	-0.671 ± 0.811 (28)	-0.292 ± 0.882 (64)	-0.480 ± 0.932 (63)	-0.264 ± 0.763 (60)	
	52 週	-0.903 ± 0.789 (22)	-0.759 ± 0.884 (59)	-0.761 ± 1.12 (58)		
	156 週		-0.614 ± 0.771 (51) <sup>c)</sup>	-0.728 ± 1.37 (58)		
SF-36 PCS	16 週	6.31 ± 8.08 (28)	5.06 ± 7.04 (65)	6.93 ± 7.10 (67)	2.02 ± 6.04 (66)	
	52 週	9.48 ± 8.10 (25)	6.71 ± 7.06 (57)	7.99 ± 7.88 (62)		
	156 週		7.16 ± 7.26 (49) <sup>c)</sup>	8.52 ± 8.92 (56)		
ASQoL	16 週	-3.40 ± 4.00 (27)	-3.46 ± 4.55 (66)	-4.29 ± 4.90 (66)	-1.52 ± 3.88 (66)	
	52 週	-6.00 ± 4.64 (25)	-4.13 ± 4.76 (60)	-5.23 ± 4.53 (61)		
	156 週					
FACIT-Fatigue	16 週	8.50 ± 11.9 (30)	6.72 ± 9.64 (66)	9.35 ± 9.56 (67)	3.65 ± 8.30 (66)	
	52 週	11.3 ± 12.3 (25)	8.61 ± 8.95 (59)	11.46 ± 10.25 (62)		
	156 週		8.27 ± 9.27 (50)	10.73 ± 10.46 (56)		

平均値 ± 標準偏差 (例数)、各評価変数の定義は 10 項参照

a) 患者による VAS (mm) を用いた評価

b) BASDAI の「朝のこわばりの強さ」と「朝のこわばりの持続時間」(いずれも患者による VAS [cm] を用いた評価) の平均値

c) 52 週以降に本剤 75 mg から本剤 150 mg に増量した 2 例を除く

d) 16 週以降に本剤 75 及び 150 mg に再割付けされた各 1 例を除く

● 身体機能及び QOL の改善効果について

表 15 に示すとおり、F2310 試験において、AS 症状に関連する日常動作制限の患者評価指標である BASFI 及び体軸可動性評価指標である BASMI linear のベースラインからの変化量、AS に関連する QOL 指標である ASQoL 及び疲労に関する QOL 指標である FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量について、いずれの評価指標でも本剤 75 mg 及び 150 mg においてプラセボを上回る改善傾向が認められ、また、投与期間を通じてその有効性は維持された。また、身体的健康に関する評価指標である SF-36 PCS は、本剤 75 mg 及び 150 mg において、投与 16 週後に臨床的意義のある変化 (ベースラインから 2.5 以上の増加) が認められた。

● 仙腸関節及び脊椎の炎症抑制効果、脊椎の構造的損傷の進行抑制効果について

F2305 試験では、TNF 阻害薬の投与経験がない 271 例のうち、MRI 評価が可能な施設に組み入れられた 105 例を対象に、MRI を用いて仙腸関節及び脊椎の炎症を評価した。投与 16 週後の仙腸関節及び脊椎

の浮腫を評価した Berlin スコア（定義は 10 項参照）のベースラインからの変化量は表 16 のとおりであり、いずれの評価指標でも本剤 75 mg 及び 150 mg においてプラセボを上回る改善傾向が認められた。

表 16 投与 16 週後における仙腸関節及び脊椎の Berlin スコアのベースラインからの変化量  
(F2305 試験、TNF 阻害薬未治療で MRI を評価した患者、OC)

	75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
<b>仙腸関節の Berlin スコア</b>			
ベースライン	2.00 ± 3.12 (31)	2.15 ± 3.35 (33)	2.40 ± 3.24 (26)
投与 16 週後	0.62 ± 0.97 (30)	0.92 ± 1.78 (32)	2.23 ± 3.24 (26)
ベースラインからの変化量	-1.05 ± 2.09 (30)	-1.30 ± 2.17 (32)	-0.17 ± 1.23 (26)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-1.14 [-1.88, -0.40]	-1.18 [-1.90, -0.46]	
<b>脊椎の Berlin スコア</b>			
ベースライン	4.89 ± 7.49 (31)	2.17 ± 2.81 (33)	4.50 ± 7.62 (28)
投与 16 週後	2.48 ± 5.41 (30)	1.16 ± 2.47 (32)	3.95 ± 6.82 (28)
ベースラインからの変化量	-2.53 ± 4.10 (30)	-1.08 ± 1.40 (32)	-0.55 ± 2.45 (28)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-1.91 [-3.27, -0.54]	-0.88 [-1.79, 0.03]	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン値及び体重を説明変数としたノンパラメトリック共分散分析モデル (Stat Med 1998; 17: 1863-92)

また F2305 試験では、FAS を対象に、X 線画像所見に基づく頸椎・腰椎の骨びらん及び骨融合の評価スコアである mSASSS（定義は 10 項参照）により、脊椎の構造的損傷の進行を評価した。F2305 試験では 16 週以降対照群が設定されておらず、本剤による脊椎の構造損傷の抑制効果を評価することは困難であるが、投与 104 週後の mSASSS のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 75 mg で 0.31 ± 3.037、150 mg で 0.30 ± 1.935 であり、ばらつきは大きいものの、いずれの用量においてもベースラインからの変化はほとんど認められなかった。また、X 線画像所見で構造的損傷の進行が認められなかった患者と考えられる mSASSS のベースラインからの増加が認められなかった患者の割合は、本剤 75 mg は 78.0% (64/82 例)、150 mg は 79.1% (68/86 例) であった。なお、AS 患者を対象とした既承認の生物製剤の臨床試験では、投与 2 年後の mSASSS のベースラインからの平均変化量は 0.8~0.9、mSASSS のベースラインからの増加が認められなかった患者の割合は約 60%程度と報告されている (Arthritis Rheum 2008; 58: 3063-70、Arthritis Res Ther 2009; 11: R127)。

● 日本人における有効性について

H1301 試験における投与 16 週後の ASAS 20 反応率に加えて、臨床症状・徴候に関する各効果指標の反応率、臨床症状・徴候、身体機能及び QOL に関する各評価変数のベースラインからの変化量について、いずれの評価指標においても、F2310 試験における 150 mg 群の成績と大きな違いは認められず (表 14 及び表 15)、また、その傾向は投与 52 週後まで維持された (表 6、表 14 及び表 15)。

H1301 試験と F2310 試験の間で異なる傾向が認められた背景因子は、HLA-B27 陽性例の割合 (H1301 試験 : 46.7%、F2310 試験 : 77.5%) 及びメトトレキサート併用例の割合 (H1301 試験 : 23.3%、F2310 試験 : 11.9%) であった。これらの背景因子別の部分集団解析結果は表 17 のとおりであり、投与 16 週後の ASAS 20 反応率について、いずれの部分集団においても H1301 試験と F2310 試験の間で本剤 150 mg 投与時の ASAS20 反応率に大きな差異は認められなかった。

表 17 背景因子区分別の投与 16 週後 ASAS20 反応率 (NRI)

背景因子		H1301 試験	F2310 試験		
		150 mg 投与例	150 mg 群	プラセボ群	オッズ比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
HLA-B27	陽性	64.3 (9/14)	64.9 (37/57)	31.0 (18/58)	4.55 [2.03, 10.2]
	陰性	75.0 (12/16)	41.7 (5/12)	27.3 (3/11)	1.73 [0.27, 11.3]
	不明		66.7 (2/3)	0 (0/5)	算出不能
メトトレキサート併用	無	73.9 (17/23)	60.9 (39/64)	29.2 (19/65)	4.10 [1.93, 8.74]
	有	57.1 (4/7)	62.5 (5/8)	22.2 (2/9)	3.44 [0.40, 29.4]

% (例数)

a) 投与群、TNF 阻害薬による治療経験の有無及び体重を説明変数としたロジスティック回帰モデル

以上より、本剤の日本人 AS 患者における臨床症状・徴候、身体機能及び QOL の改善効果は示されたと考える。

なお、AS の脊椎の構造的損傷の進行抑制効果について更なる検討を行うため、欧州で承認されている Humira<sup>®</sup> に対する biosimilar を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (K2340 試験) に本邦からも参加し、日本人 AS 患者における脊椎の構造的損傷の進行抑制効果について引き続き検討する予定である。

機構は以下のように考える。

NSAIDs で効果不十分又は忍容不良な AS 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (F2310 試験及び F2305 試験) において、主要評価項目である投与 16 週後の ASAS20 反応率は、本剤 150 mg 群とプラセボ群の間で統計学的な有意差が認められている。また、各副次評価項目でも本剤の有効性を示唆する結果が得られていることも踏まえ、AS に対する本剤の有効性は示されたと考える。国内第Ⅲ相試験 (H1301 試験) は少数例 (30 例) で実施された非盲検非対照試験であり、当該試験成績から日本人 AS 患者に対する本剤の有効性を評価することには限界があるが、同様の試験デザインで実施された F2310 試験における有効性と大きな差異は認められなかった。また、客観的な指標である CRP 値も、本剤投与により改善する傾向が示されている (表 15)。以上より、本剤の日本人 AS 患者における臨床症状・徴候、身体機能及び QOL に対する改善効果は期待できる。

AS では脊椎又は関節の炎症部位で骨増殖が起こり、進行すると脊椎の構造的損傷が引き起こされ、脊椎が強直すると考えられている (Nat Rev Rheumatol. 2011; 7: 700-7)。そのため、脊椎及び仙腸関節の炎症の抑制が脊椎の構造的損傷の進展抑制につながると考えられるが、AS における骨新生及び脊椎強直は緩徐に進行するため、臨床試験において脊椎の構造的損傷の抑制効果を明確に示すことは困難である。

本剤における脊椎の構造的損傷の進行抑制に関して、16 週以降は対照群が設定されていない F2305 試験の X 線画像所見に基づく評価から、現時点で本剤の脊椎の構造的損傷の進行抑制効果を明確に評価することは困難である。しかしながら、以下の点を踏まえると、本剤の投与によって脊椎の炎症を長期的に抑制することで、脊椎の構造的損傷の進行抑制効果について一定の期待はできる。

- AS の疾患活動性の一つである ASDAS-CRP は骨の構造的変化の進展と関連することが報告されている (Ann Rheum Dis 2016; 75: 2114-18)。F2310 試験における投与 16 週後の低疾患活動性 (ASDAS-CRP<1.3) を達成した患者の割合は、150 mg 群 9.7% (7/72 例)、プラセボ群 4.1% (3/74 例) であり、本剤 150 mg でプラセボを上回る傾向が認められ、また当該達成割合は本剤の投与継続により高まる傾向が認められた。
- F2305 試験における MRI を用いた仙腸関節及び脊椎の炎症の評価では、プラセボと比較して本剤で炎症抑制効果がより高い傾向が認められた (表 16)。

日本人 AS 患者における本剤の脊椎の構造的損傷の進行抑制効果は検討されていないが、H1301 試験における投与 16 週後の低疾患活動性 (ASDAS-CRP<1.3) を達成した患者の割合は 26.7% (8/30 例) であり、F2310 試験における本剤 150 mg の結果 (9.7% [7/72 例]) を下回るものではなく、本剤の投与継続により当該達成割合が高まる傾向が認められたことを踏まえると、日本人 AS 患者においても一定の脊椎の構造的損傷の進行抑制効果は期待できる。

ただし、椎体の構造変化の防止は疼痛・炎症等の症状軽減とともに AS 治療の最終目標の一つであることを踏まえると、本剤の脊椎の構造的損傷の進行抑制効果について、長期間にわたる観察研究等により今後さらに検討されることが望ましい。日本からも参加予定とされる K2340 試験等において、日本人 AS 患者における本剤の脊椎の構造的損傷の進行抑制効果等を引き続き検討し、得られた情報を臨床現場に適切に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、AS 患者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。

AS 患者を対象とした国内試験 (H1301 試験) 及び海外試験 (F2310 及び F2305 試験)、並びに乾癬患者を対象とした国内外臨床試験における本剤の安全性の概要は、表 18 のとおりであった。

試験間において患者背景、併用薬等が異なるため比較には限界があるが、AS 患者の安全性プロファイルにおいて、既承認の乾癬患者における本剤の安全性プロファイルと明らかな違いは示唆されなかった。定期的安全性最新報告 (PSUR、2016 年 12 月 26 日～2017 年 12 月 25 日) を踏まえた乾癬患者の安全性プロファイルとの比較においても、AS 患者において新たな安全性上の懸念は認められていない。また、日本人 AS 患者における安全性プロファイルは、海外 AS 患者における安全性プロファイルと比較して明らかな違いは示唆されなかった。

表 18 AS 患者及び乾癬患者における安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象患者	AS							乾癬			
	H1301 (52 週)	F2310 (156 週)			F2305 (104 週)			10 試験併合データ <sup>a)</sup> (52 週)			A1302 <sup>b)</sup> (52 週)
投与群	150 mg 投与例	75 mg 群	150 mg 群	プラセ ボ群	75 mg 群 <sup>c)</sup>	150 mg 群 <sup>c)</sup>	プラセ ボ群	150 mg 群	300 mg 群	プラセ ボ群	150 mg 投与例
例数	30	105	111	74	179	181	122	1395	1410	793	12
総曝露期間（人・年）	31.2	257.6	270.6	22.7	314.6	307.6	42.0	1142.0	1177.5	201.3	10.4
有害事象の概略											
全有害事象	26 (86.7) 319.4	93 (88.6) 174.0	94 (84.7) 146.5	47 (63.5) 432.0	144 (80.4) 151.1	157 (86.7) 204.6	71 (58.2) 319.6	1066 (76.4) 239.9	1091 (77.4) 236.1	413 (52.1) 351.8	12 (100) 549.2
重篤な有害事象	3 (10.0) 10.0	20 (19.0) 8.4	15 (13.5) 5.9	4 (5.4) 18.2	24 (13.4) 8.3	22 (12.2) 7.6	5 (4.1) 12.1	76 (5.5) 6.8	85 (6.0) 7.4	15 (1.9) 7.5	3 (25.0) 32.2
死亡	0	2 (1.9) 0.8	1 (0.9) 0.4	0	1 (0.6) 0.3	0	1 (0.8) 2.4	1 (0.1) 0.1	0	0	0
中止に至った有害事象	3 (10.0) 9.8	10 (9.5) 3.9	10 (9.0) 3.7	4 (5.4) 18.3	8 (4.5) 2.6	17 (9.4) 5.6	6 (4.9) 14.5	43 (3.1) 3.8	46 (3.3) 3.9	11 (1.4) 5.5	2 (16.7) 19.7
副作用	14 (46.7) 71.6	43 (41.0) 23.4	51 (45.9) 31.3	24 (32.4) 143.5	69 (38.5) 30.8	92 (50.8) 49.8	30 (24.6) 87.7	373 (26.7) 41.0	377 (26.7) 39.6	107 (13.5) 59.3	4 (33.3) 45.1
注目すべき有害事象											
感染症	20 (66.7) 133.3	74 (70.5) 65.0	65 (58.6) 46.4	20 (27.0) 107.3	100 (55.9) 52.8	110 (60.8) 65.3	16 (13.1) 41.6	635 (46.8) 85.3	704 (49.9) 91.1	173 (21.8) 101.9	7 (58.3) 128.9
重篤な感染症	0	7 (6.7) 2.8	1 (0.9) 0.4	0	3 (1.7) 1.0	3 (1.7) 1.0	0	12 (0.9) 1.1	16 (1.1) 1.4	2 (0.3) 1.0	1 (8.3) 9.8
真菌感染症	2 (6.7) 6.8	4 (3.8) 1.6	10 (9.0) 3.9	1 (1.4) 4.4	10 (5.6) 3.3	10 (5.5) 3.4	0	69 (5.0) 6.2	89 (6.3) 7.9	8 (1.0) 4.0	0
カンジダ感染	2 (6.7) 6.6	4 (3.8) 1.6	7 (6.3) 2.7	2 (2.7) 8.9	14 (7.8) 4.7	17 (9.4) 5.9	6 (4.9) 14.8	21 (1.5) 1.9	41 (2.9) 3.6	2 (0.3) 1.0	0
結核	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.1	0	0	0
日和見感染症	0	0	0	0	2 (1.1) 0.6	0	0	1 (0.1) 0.1	3 (0.2) 0.3	1 (0.1) 0.5	0
好中球数減少	2 (6.7) 6.9	3 (2.9) 1.2	2 (1.8) 0.8	0	14 (7.8) 4.8	9 (5.0) 3.1	1 (0.8) 2.4	15 (1.1) 1.3	16 (1.1) 1.4	0	0
NMSC を除く悪性腫瘍	1 (3.3) 3.2	1 (1.0) 0.4	2 (1.8) 0.7	1 (1.4) 4.4	1 (0.6) 0.3	3 (1.7) 1.0	1 (0.8) 2.4	4 (0.3) 0.4	4 (0.3) 0.3	0	0
NMSC	0	0	0	0	0	0	0	7 (0.5) 0.6	5 (0.4) 0.4	3 (0.4) 1.5	1 (8.3) 10.1
心血管・脳血管関連 事象	1 (3.3) 3.3	7 (6.7) 2.9	6 (5.4) 2.3	0	11 (6.1) 3.6	9 (5.0) 3.0	1 (0.8) 2.4	30 (2.2) 2.7	38 (2.7) 3.3	13 (1.6) 6.5	2 (16.7) 21.2
投与部位反応又は免疫 反応	1 (3.3) 3.2	29 (27.6) 13.7	33 (29.7) 15.8	18 (24.3) 97.5	55 (30.7) 21.5	56 (30.9) 22.8	19 (15.6) 51.4	292 (20.9) 30.2	318 (22.6) 32.1	105 (13.2) 57.7	4 (33.3) 46.2
過敏症	9 (30.0) 33.9	13 (12.4) 5.5	12 (10.8) 4.7	4 (5.4) 18.5	12 (6.7) 4.0	24 (13.3) 8.5	4 (3.3) 9.8	115 <sup>e)</sup> (8.2) 10.7	132 (9.4) 11.9	9 (1.1) 4.5	3 (25.0) 33.9
炎症性腸疾患 <sup>d)</sup>	1 (3.3) 3.3	3 (2.9) 1.2	3 (2.7) 1.1	0	4 (2.2) 1.3	1 (0.6) 0.3	0	4 (0.3) 0.4	3 (0.2) 0.3	0	0

上段：例数、中段：（%）、下段：総曝露期間<sup>e)</sup>で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 乾癬患者（関節症性乾癬患者を含む）を対象とした 10 試験（A2211、A2211E1、A2212、A2220、A2302、A2303、A2304、A2307、A2308、A2309）

b) 膿疱性乾癬患者を対象とした非盲検非対照試験

c) 負荷投与は、本薬 10 mg/kg を 2 週間隔で 3 回静脈内投与

d) クロウン病の悪化又は発現を含む

e) アナフィラキシー反応 1 例を含む

f) 初回のイベントの発現までの期間（イベントが認められなかった症例については観察期間）

以上より、AS 患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認の乾癬患者における安全性プロファイルと比較して、現時点で明らかな懸念は示唆されていない。現在実施されている既承認効能・効果と同様の安全対策を引き続き実施することにより、AS 患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

AS 患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認効能・効果に対する本剤投与時の安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念は示唆されていない。既知の副作用の発現に留意するとともに、既承認効能・効果で実施されている安全対策を引き続き実施する必要がある。なお、現時点での日本人 AS 患者における本剤の安全性情報は限られていることから、製造販売後の調査等において、長期投与時を含めた本剤の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

##### 7.R.4.1 既承認の生物製剤に対する本剤の位置付けについて

申請者は本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

AS の治療としては、患者の臨床症状や疾患の進行度に応じて、運動療法、理学療法、外科手術及び薬物療法の中から、単独又は併用療法が選択される（Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-91）。薬物治療における基本方針として、疼痛やこわばりの抑制を目的に使用される NSAIDs を第一選択薬とし、NSAIDs で効果不十分又は忍容不良な場合に TNF 阻害薬等の生物製剤の使用を検討することが推奨されている（Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-91、AS に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン等）。なお NSAIDs で効果不十分な患者の末梢関節炎等に対しては副腎皮質ステロイド、サラゾスルフアピリジン、メトトレキサート等も使用されることがあるが、体軸のみに症状がある患者にこれらの薬剤は推奨されていない。

NSAIDs で効果不十分又は忍容不良な AS 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（H1301 試験）及び海外第Ⅲ相試験（F2310 試験、F2305 試験）では、臨床症状・徴候、身体機能及び QOL の改善並びに仙腸関節・脊椎の炎症及び脊椎の構造的損傷の進行の抑制が認められた。

また、異なる試験間の比較であるため結果解釈に留意する必要があるものの、本邦において既存治療で効果不十分な AS に対して使用可能な生物製剤の臨床試験成績（インフリキシマブ（遺伝子組換え）〔平成 22 年 1 月 15 日付け審査報告書「レミケード点滴静注用 100」参照〕、アダリムマブ（遺伝子組換え）〔平成 22 年 8 月 9 日付け審査報告書「ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL」参照〕）は、F2310 試験及び H1301 試験の成績と著しい違いは認められなかった。

以上より、本剤は NSAIDs を中心とする既存治療で効果不十分又は忍容不良な AS 患者に対して使用される薬剤と想定され、既承認の TNF 阻害薬と同様に、AS 治療の新たな選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は、炎症性腸疾患の発現リスクを除き、AS に対して本邦で使用されている既承認の TNF 阻害薬と同様の臨床的位置付け

の薬剤になるものと想定される。炎症性腸疾患の発現リスクに関しては、活動期クローン病患者を対象とした臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群で病勢の悪化する傾向が認められていること（Gut 2012; 61: 1693-700）、乾癬及び AS 患者を対象とした臨床試験でも炎症性腸疾患の新規発現又は悪化が報告されていることから、2016 年改訂 ASAS/EULAR による AS 治療推奨では、活動期炎症性腸疾患合併 AS 患者に対する本剤の投与は避けるよう推奨されている（Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-91）。

限られた本剤の AS 患者に対する投与経験から確定的な評価を行うことは困難であるが、本剤投与時の炎症性腸疾患発現リスクに関しては、既承認の乾癬患者に対する本剤投与時と同様に、引き続き添付文書等において注意喚起する必要がある。なお、AS 患者における炎症性腸疾患の合併率は高いとの報告もあることから（Ann Rheum Dis 2015; 74: 65-73）、AS 患者における本剤投与時の炎症性腸疾患の発現リスクについては、製造販売後の調査等において情報収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要があると考える。

なお、本剤の位置付けについては、今後、これまでに得られている臨床試験成績に加えて製造販売後の調査等を踏まえて、関係学会等において議論されていくことが望まれる。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.4.2 既存の治療法との併用及び生物製剤の治療経験について

申請者は、本剤と既存療法との併用又は既存の生物製剤の治療経験が本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

F2310 試験及び H1301 試験の投与 16 週後の ASAS20 反応率及び有害事象発現率における、TNF 阻害薬の治療経験及び既存療法との併用の有無別の部分集団解析結果は、それぞれ表 19 及び表 20 のとおりであった。

投与 16 週後の ASAS20 反応率及び有害事象発現割合は、いずれの部分集団においても全体集団と同様の傾向が示され、TNF 阻害薬の治療経験や、NSAIDs 等の既存療法との併用の有無に関わらず、本剤の有効性及び安全性は期待できると想定された。

本剤が単独で投与された症例は、F2310 試験で 1/145 例、H1301 試験で 2/30 例であった。このうち、投与 16 週後の ASAS20 反応は、F2310 試験で 0 例、H1301 試験で 1 例に認められた。H1301 試験の単独投与例 1 例に因果関係が否定できないウイルス性上気道感染が認められたが、単独投与例と併用投与例での安全性プロファイルに特段の違いは認められなかった。

また、F2310 試験及び H1301 試験では生物製剤の併用が禁止されていたことから、本剤との併用に関する成績は得られていない。

以上のとおり、検討例数は限られているものの、現時点では本剤の既存療法との併用時又は単独使用時の安全性及び有効性に関する懸念を示唆する臨床試験成績は得られていないことから、TNF 阻害薬による治療経験の有無、生物製剤を除く既存の AS 治療薬の併用の有無によらず、本剤の AS に対する有効性及び安全性は期待できると考える。なお他の生物製剤と併用した場合の安全性成績は得られていないことから、添付文書等において、他の生物製剤との併用は避ける旨の注意喚起を行う予定である。



表 19 背景因子区分別の投与 16 週後の ASAS20 反応率 (NRI)

背景因子		H1301 試験	F2310 海外試験		
		150 mg 投与例	150 mg 群	プラセボ群	オッズ比 [95%信頼区間]
TNF 阻害薬による治療経験	無	68.2 (15/22)	68.2 (30/44)	31.1 (14/45)	4.72 [1.93, 11.6] <sup>a)</sup>
	有	78.0 (6/8)	50.0 (14/28)	24.1 (7/29)	4.37 [1.30, 14.7] <sup>a)</sup>
メトトレキサート併用	無	73.9 (17/23)	60.9 (39/64)	29.2 (19/65)	4.10 [1.93, 8.74] <sup>b)</sup>
	有	57.1 (4/7)	62.5 (5/8)	22.2 (2/9)	3.44 [0.40, 29.4] <sup>b)</sup>
サラゾスルファピリジン併用	無	66.7 (16/24)	59.7 (37/62)	27.7 (18/65)	3.74 [1.75, 7.99] <sup>b)</sup>
	有	83.3 (5/6)	70.0 (7/10)	33.3 (3/9)	9.22 [0.81, 105] <sup>b)</sup>
副腎皮質ステロイド併用	無	66.7 (18/27)	60.3 (41/68)	28.4 (19/67)	4.03 [1.92, 8.44] <sup>b)</sup>
	有	100.0 (3/3)	75.0 (3/4)	28.6 (2/7)	5.54 [0.34, 90.5] <sup>b)</sup>
NSAIDs 併用	無	50.0 (1/2)	50.0 (2/4)	16.7 (1/6)	4.62 [0.18, 121.5] <sup>b)</sup>
	有	71.4 (20/28)	61.8 (42/68)	29.4 (20/68)	4.04 [1.95, 8.38] <sup>b)</sup>

% (例数)

a) 投与群及び体重を説明変数としたロジスティック回帰モデル

b) 投与群、TNF 阻害薬による治療経験の有無及び体重を説明変数としたロジスティック回帰モデル

表 20 投与 16 週後までの背景因子区分別有害事象の発現状況

背景因子		H1301 試験	F2310 試験	
		150 mg 投与例	150 mg 群	プラセボ群
TNF 阻害薬による治療経験	無	81.8 (18/22)	59.1 (26/44)	55.6 (25/45)
	有	62.5 (5/8)	75.0 (21/28)	75.9 (22/29)
メトトレキサート併用	無	87.0 (20/23)	68.8 (44/64)	64.6 (42/65)
	有	42.9 (3/7)	37.5 (3/8)	55.6 (5/9)
サラゾスルファピリジン併用	無	75.0 (18/24)	69.4 (43/62)	67.7 (44/65)
	有	83.3 (5/6)	40.0 (4/10)	33.3 (3/9)
副腎皮質ステロイド併用	無	81.5 (22/27)	66.2 (45/68)	62.7 (42/67)
	有	33.3 (1/3)	50.0 (2/4)	71.4 (5/7)
NSAIDs 併用	無	100.0 (2/2)	100.0 (4/4)	83.3 (5/6)
	有	75.0 (21/28)	63.2 (43/68)	61.8 (42/68)

% (例数)

機構は、以下のように考える。

検討例数は限られているものの、現時点では TNF 阻害薬の治療経験の有無及び生物製剤を除く既存療法との併用の有無に関わらず、本剤の有効性及び安全性について一定の期待はできる。他の生物製剤との併用については、他の AS に対する生物製剤と同様に、併用を避ける旨を添付文書等において注意喚起することが適切である。また、本剤と他の AS 治療薬との併用時の安全性情報については、公表文献等を含めて製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 の項の検討を踏まえ、本剤の効能・効果を申請のとおりに、「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎」と設定することは可能と判断した。また、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において、AS に対して使用される他の生物製剤と同様に、NSAIDs 等による適切な治療を行っても疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤を使用する旨を注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の AS における用法・用量について以下のように説明している。

F2310 試験においてプラセボ群と本剤 150 mg の間で統計学的な有意差が認められ、主要評価項目以外の有効性評価項目についても本剤 150 mg 投与による改善傾向が認められた。また、H1301 試験及び F2310 試験における本剤 150 mg 投与時の成績は類似しており、日本人 AS 患者においても本剤 150 mg の有効性は期待できると考えられた。さらに AS 患者における本剤 150 mg 投与時の安全性プロファイルについて、既承認の乾癬患者における安全性プロファイルと異なる傾向は認められていないことを踏まえ、本剤の AS に対する用法・用量は、1 回 150 mg の 4 週間隔皮下投与が適切と判断した。

なお、仙腸関節及び脊椎の炎症抑制効果並びに脊椎の構造的損傷の進行抑制効果が評価された F2305 試験における負荷投与（本薬 10 mg/kg を 2 週間隔で 3 回静脈内投与）は、申請用法・用量における負荷投与（本剤 150 mg を 1 週間隔で 5 回皮下投与）と異なるが、以下の理由から、皮下投与による負荷投与であっても、本剤を長期間投与した際の仙腸関節及び脊椎の炎症抑制並びに脊椎の構造的損傷の進行抑制効果は期待できると考える。

- ・ F2305 試験で投与 16 週以降にプラセボ群から本剤 75 mg 又は 150 mg に再割付けされた患者において、投与 52 週後の各 Berlin スコアについて改善傾向が認められた（表 21）。
- ・ F2305 試験、F2310 試験及び H1301 試験における血清中本薬トラフ濃度推移の比較において、投与 16 週後までの血清中本薬トラフ濃度の推移は、皮下投与での負荷投与時（F2310 試験及び H1301 試験）に比して静脈内投与での負荷投与時（F2305 試験）が顕著に高かったが、定常状態と考えられる投与 52 週以降の血清中本薬トラフ濃度は、負荷投与の方法によらず、同投与量間で同程度であった（表 1～表 3）。

表 21 仙腸関節の浮腫又は脊椎の浮腫及び骨びらんを評価した Berlin スコアの推移  
(F2305 試験、TNF 阻害薬未治療で MRI を評価した患者、OC)

	プラセボ→75 mg 投与例	プラセボ→150 mg 投与例
仙腸関節の Berlin スコア		
ベースライン	2.82 ± 3.70 (14)	1.21 ± 1.98 (14)
投与 16 週後 <sup>a)</sup>	2.89 ± 3.76 (14)	0.88 ± 1.77 (13)
投与 52 週後	1.41 ± 2.50 (11)	0.59 ± 1.48 (11)
脊椎の Berlin スコア		
ベースライン	2.11 ± 3.73 (14)	3.63 ± 7.24 (15)
投与 16 週後 <sup>a)</sup>	2.71 ± 5.09 (14)	3.00 ± 5.86 (14)
投与 52 週後	0.77 ± 0.96 (11)	1.17 ± 1.98 (12)

平均値±標準偏差（例数）

a) 16 週まではプラセボ投与

以上より、本剤の AS に対する用法・用量は、1 回 150 mg を、初回、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に皮下投与し、以降、4 週間隔で皮下投与することが適切と判断した。

機構は、以上の説明、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討を踏まえ、本剤の AS に対する用法・用量を申請のとおり、本剤 150 mg を 4 週後まで 1 週間隔投与、以降は 4 週間隔投与と設定することは可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 7.R.7 自己投与について

申請者は、日本人 AS 患者における本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、H1301 試験の自己投与例の成績より、以下のように説明している。

H1301 試験では、30 例中 4 例で自己投与が行われ、投与 16 週後の ASAS20 反応率は、自己投与例で 75.0% (3/4 例)、医療従事者投与例で 69.2% (18/26 例) であり、自己投与による有効性への明らかな影響は認められなかった。また、投与 16 週までの有害事象発現割合は自己投与例で 25.0% (1/4 例)、医療従事者投与例で 84.6% (22/26 例) であり、自己投与による有害事象発現率の増加傾向は認められず、自己投与例において投与部位疼痛や皮膚障害等の自己投与に関連すると考えられる有害事象も認められなかった。

以上より、日本人 AS 患者に本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について、特段の問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点では AS 患者における自己投与に特段の問題は示唆されていない。AS 患者における自己投与に関しては、既承認の乾癬患者における自己投与時と同様に、本剤による治療開始後、医師により自己投与が妥当と判断された患者に対してのみ自己投与を実施するよう注意喚起するとともに、患者向け資材の作成等の安全対策を引き続き実施する必要がある。

### 7.R.8 製造販売後の安全対策について

申請者は、以下のように説明している。

7.R.3 及び 7.R.4 のとおり、現時点の AS 患者における本剤投与時の安全性プロファイルについて、既承認の乾癬患者における安全性プロファイルと比較して特段の新たな懸念は示唆されていない。しかしながら、日本人 AS 患者における検討は限られていることから、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認するための製造販売後の調査等を実施するとともに、既承認効能・効果において実施している現行の安全対策を引き続き実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討のとおり、現時点では既承認の乾癬患者における安全性リスクを上回る新たな懸念は示唆されておらず、AS 患者における本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、日本人 AS 患者における炎症性腸疾患の発現状況を含めた安全性及び有効性に関する情報、併用薬の影響に関する情報は限られており、他の既承認生物製剤と同様に、免疫抑制作用を有する薬剤に共通して発現が懸念される重篤な感染症等の発現状況を情報収集し、本剤の AS に対する安全性情報を医療現場に提供することには意義があると考えことから、これらの情報収集が可能な製造販売後の調査等を実施することは適切と考える。

また、AS に対する本剤の使用に際して、既承認効能・効果と同様に、AS の治療に十分な知識・経験をもつ医師により使用されること、重篤な感染症等の副作用発現時には感染症治療の知識・経験を有する医師と連携して対応することが重要である。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論したい。

## 8. 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

### 8.1 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。

### 8.2 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（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な AS に対する有効性は示され、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 AS における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。また、製造販売後の調査等において、日本人 AS 患者における使用実態下での本剤の安全性等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、本品目を承認して差し支えないと考える。

## 10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
ASAS 反応基準	<主要ドメイン> ①疾患活動性の全般的評価（患者による VAS [0~100 mm] を用いた評価） ②炎症性背部痛又は夜間背部痛のいずれかの重症度評価（患者による VAS [0~100 mm] を用いた評価） ③体軸関節機能評価（BASFI） ④炎症評価（朝のこわばりの強さ [BASDAI の E] と朝のこわばりの持続時間 [BASDAI の F] の平均値） <追加評価ドメイン> ⑤BASMI の腰椎側屈に関する点数 ⑥CRP (mg/L)
ASAS20 反応率	ASAS 反応基準の①~④のうち 3 項目以上で 20%以上及び 0~10 のスケールで 1 単位以上改善し、かつ残りの 1 項目で 20%以上及び 0~10 のスケールで 1 単位以上の悪化が認められなかった患者の割合
ASAS40 反応率	ASAS 反応基準の①~④のうち 4 項目中 3 項目以上で 40%以上及び 0~10 のスケールで 2 単位以上改善し、かつ残りの 1 項目で悪化が認められなかった患者の割合
ASAS5/6 反応率	ASAS 反応基準の①~⑥のうち 5 項目以上で 20%以上改善した患者の割合
ASAS 部分寛解率	ASAS 反応基準の①~④の各値が 0~10 のスケールで 2 単位以下であった患者の割合
ASDAS-CRP	AS の進行具合を評価する指標であり、BASDAI 又は ASAS 反応基準における各項目のスコアを用いて、以下の計算式により算出されるスコア $\text{ASDAS-CRP} = 0.121 \times (\text{脊椎痛の程度 [BASDAI の B]}) + 0.110 \times (\text{疾患活動性の全般的評価 [ASAS 反応基準の①]}) + 0.073 \times (\text{末梢関節炎の程度 [BASDAI の C]}) + 0.058 \times (\text{朝のこわばりの継続時間 [BASDAI の F]}) + 0.579 \times \ln (\text{CRP [mg/L]}) + 1$

項目	定義
ASQoL	AS 患者の疾患特異的健康関連生活の質 (QoL) 評価のため、可動性/活力、セルフケア及び気分/感情に関する 18 項目の質問票から構成される指標 (範囲 0~18: 低値程 QoL 良好)
BASDAI	AS の症状・重症度を評価する指標であり、AS の主要症状に関する A~F の質問に対する患者による VAS (0~10 cm) を用いた評価から、以下の計算式により算出されるスコア (範囲 0~10: 低値ほど疾患活動性が低い) $BASDAI = 0.2 \times (A + B + C + D + 0.5 \times [E + F])$ A) 疲労感の程度 B) 脊椎痛 (頸部や背部~腰部または臀部の疼痛) の程度 C) 末梢関節炎 (上記 B 以外の関節の疼痛・腫脹) の程度 D) 腱付着部炎 (触れたり押したりした時に感じる疼痛) の程度 E) 朝のこわばりの程度 F) 朝のこわばりの継続時間 (0~120 分)
BASDAI50 反応率	BASDAI 総スコアがベースラインから 50%以上低下した患者の割合
BASFI	AS 患者の日常生活動作に関する 10 項目の質問に対する、患者による VAS (0~10 cm) を用いた評価の平均値 (範囲 0~10: 低値ほど日常動作制限が少ない)
BASMI linear	脊椎・股関節の可動性と肢位を評価する指標であり、5 つの計測項目 (耳珠-壁距離、腰椎前屈、腰椎側屈、頸椎回旋及び内頸間距離) を点数化した評価の平均値 (範囲 0~10: 低値ほど可動域制限が少ない)
Berlin スコア	MRI による浮腫の程度を評価部位ごとに 0~3 の 4 段階でスコア化した合計値であり、高値ほど炎症の程度が高い。 仙腸関節: 左右の仙骨及び腸骨を上下部に分け、計 8 カ所で評価 (範囲 0~24) 脊椎: 計 23 の脊椎単位 (第 2 及び第 3 頸椎間~第 5 腰椎及び仙骨間) ごとに評価 (範囲 0~69)
FACIT-Fatigue	慢性疾患患者における疲労及び疲労による日常活動や機能への影響に関する 13 項目の質問に対する、5 段階評価の合計値 (範囲 0~52: 高値ほど疲労の程度が軽い)
SF-36 PCS	非疾患特異的な健康関連 QOL 尺度である SF-36 の、身体的 QOL に関する要約スコア (範囲 0~100: 高値ほど健康状態が良い)
mSASSS	腰椎及び頸椎の X 線画像を用いて、腰椎 (第十二胸椎下位から第一仙骨上位まで) と頸椎 (第二頸椎下位から第一胸椎上位まで) の椎骨間関節について、びらん、硬化、方形化、靭帯骨棘、強直等の状態により 0~3 の 4 段階でスコア化したときの合計値 (範囲 0~72 [腰椎 36、頸椎 36] : 高値ほど構造的損傷が進行している)

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 11 月 9 日

### 申請品目

[販 売 名]	コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 150 mg ペン
[一 般 名]	セクキヌマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 30 年 1 月 29 日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

### 1.1 有効性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

### 1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 日本人 AS 患者における安全性及び有効性に関する情報は限られているものの、AS 患者を対象とした臨床試験では本剤群のみで炎症性腸疾患の発現が認められている。国内外の臨床試験の炎症性腸疾患の発現時期も踏まえ、少なくとも 52 週間の観察期間を設定した製造販売後の調査を実施し、炎症性腸疾患の発現率を含めた日本人 AS 患者における本剤投与時の安全性情報を引き続き収集することが適切である。なお、炎症性腸疾患は AS 患者において合併率が高いとの報告もあることから、本剤の投与に際しては十分な注意喚起が必要である。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.8 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、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 22 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、表 23 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、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 22 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>・重篤な感染症</li> <li>・好中球数減少</li> <li>・過敏症反応</li> <li>・炎症性腸疾患</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・悪性腫瘍</li> <li>・心血管・脳血管系事象</li> <li>・免疫原性</li> <li>・結核</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・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患者における有効性</li> </ul>		

表 23 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"> <li>・市販直後調査（AS）</li> <li>・特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）</li> <li>・製造販売後臨床試験<sup>a)</sup></li> <li>・特定使用成績調査（膿疱性乾癬）</li> <li>・一般使用成績調査（AS）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供（AS）</li> <li>・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布</li> <li>・自己投与に関する医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布</li> <li>・適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ul>

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）を、承認取得後にそれぞれ製造販売後臨床試験に切り替えて実施。

（下線部：今回追加）

申請者は、以下のとおり説明した。

表 24 のとおり、既存治療で効果不十分な AS 患者を対象に、観察期間を 52 週間、目標例数を 75 例とする一般使用成績調査を実施し、炎症性腸疾患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。

表 24 一般使用成績調査（AS）計画の骨子（案）

目的	使用実態下における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 AS 患者
観察期間	52 週間
予定症例数	75 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・重点調査項目：炎症性腸疾患</li> <li>・患者背景（体重、年齢、AS の重症度、罹病期間、既往歴・合併症等）</li> <li>・本剤の投与状況</li> <li>・AS に対する前治療歴</li> <li>・併用薬剤、併用療法</li> <li>・臨床検査</li> <li>・有害事象</li> <li>・有効性評価</li> </ul>

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

## 2. 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、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（平成 34 年 12 月 25 日まで）と設定することが適切と判断する。

[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、強直性脊椎炎

[用法・用量]

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回 300 mg 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 150 mg を投与することができる。

強直性脊椎炎

通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回 150 mg 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。

[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。

以上



## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug Antibody	抗薬物抗体
AS	Ankylosing Spondylitis	強直性脊椎炎
AS に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン	—	強直性脊椎炎 (AS) に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン (2010 年 10 月改訂版) 一般社団法人日本リウマチ学会編
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society	強直性脊椎炎評価協議会
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score	—
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life	—
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	—
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index	—
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index	—
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DAS28	Disease activity score based on 28 joint counts	28 関節による疾患活動性スコア
EMA ガイドライン	Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Ankylosing Spondylitis (European Medicines Agency, 2018)	—
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	—
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HLA-B27	Human Leukocyte Antigen B27	—
IL-17	Interleukin-17	インターロイキン-17
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴映像法
mSASSS	Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score	—
NMSC	Nonmelanoma skin cancer	悪性黒色腫を除く皮膚癌
NRI	Non Responder Imputation	ノンレスポonder補完法
NSAIDs	Non-steroidal Anti-inflammatory Drug	非ステロイド性抗炎症薬
OC	Observed Cases	実観測値による解析
PCS	Physical Component Summary	身体的側面の QOL サマリースコア
RA	Rheumatoid Arthritis	関節リウマチ
SF-36	Medical Outcome Short Form 36-Item Health Survey	—
VAS	Visual Analog Scale	—
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
2016 年改訂 ASAS /EULAR による AS 治療推奨	2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis	—
本剤	—	コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 150 mg ペン
本薬	—	セクキヌマブ (遺伝子組換え)