2.5　臨床に関する概括評価

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 6
略号一覧 7
用語の定義一覧 9
臨床試験一覧表 10
1 製品開発の根拠 12
1.1 目標適応症及び開発の根拠 12
1.1.1 強直性脊椎炎の臨床的，病態的特性 12
1.1.2 強直性脊椎炎に対する既存治療の問題 13
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 13
1.2 臨床開発計画 14
1.2.1 臨床開発計画の概略 14
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 17
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 19
2 生物薬剤学に関する概括評価 20
3 臨床薬理に関する概括評価 21
3.1 吸収，分布，代謝，排泄 21
3.2 薬物相互作用 21
3.3 特別な患者集団での薬物動態 22
3.3.1 患者と健康被験者 22
3.3.2 年齢，性別，体重 22
3.3.3 民族的要因 22
3.4 薬力学 22
3.4.1 IL-17A 23
3.5 曝露-反応関係 23
3.6 免疫原性 23
4 有効性の概括評価 24
4.1 有効性評価の計画 24
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 24
4.1.2 有効性の評価方法 26
4.1.3 部分集団の検討 35
4.2 国内非対照試験（H1301 試験）の用法・用量の設定根拠 35
4.3 目標適応症に対する有効性 36
4.3.1 被験者の内訳 36

4.3.2 被験者の背景及び疾患特性 38
4.3.3 対象集団の特性 39
4.3.4 有効性の結果 40
4.4 特別な患者集団での有効性 55
4.4.1 部分集団での検討 55
4.4.2 特別な患者集団での検討 56
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 58
4.6 有効性と用法・用量の関係 61
4.6.1 用量－反応関係 61
4.6.2 血中濃度－反応関係 63
4.6.3 部分集団 63
4.6.4 推奨用法・用量 63
4.7 有効性の結論 64
5 安全性の概括評価 68
5.1 安全性評価の計画 68
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 68
5.1.2 安全性の評価方法 68
5.2 曝露状況 71
5.2.1 被験者の内訳 71
5.2.2 曝露状況 72
5.3 人口統計学的特性及びその他の特性 72
5.4 有害事象 73
5.4.1 比較的よくみられる有害事象 73
5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 76
5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 81
5.4.4 長期投与時（Week 52）の有害事象（H1301 試験） 96
5.5 臨床検査 97
5.5.1 血液学的検査 97
5.5.2 血液生化学的検査 98
5.5.3 肝機能検査 99
5.5.4 脂質検査 99
5.5.5 長期投与時（H1301 試験 Week 52） 100
5.6 バイタルサイン，心電図，及び免疫原性 101
5.6.1 バイタルサイン 101
5.6.2 心電図 101
5.6.3 長期投与時（H1301 試験 Week 52） 102
5.6.4 免疫原性 102

5.7 特別な患者集団での安全性 103
5.7.1 部分集団での検討 103
5.7.2 特別な患者集団での検討 103
5.8 中止した試験及び実施中の試験 103
5.9 市販後の使用経験に基づく安全性 104
5.10 安全性に関するその他の事項 104
5.10.1 過量投与 104
5.10.2 乱用を誘発する可能性 104
5.10.3 離脱症状及び反跳現象 104
5.10.4 妊娠，出産，及び授乳 104
5.11 安全性の結論 105
6 ベネフィットとリスクに関する結論 107
6.1 ベネフィットの要約 107
6.1.1 AS の臨床症状・徴候に対する速やか，かつ十分な改善 108
6.1.2 身体機能の改善 110
6.1.3 QoL の改善 110
6.1.4 脊椎及び仙腸関節の炎症の改善 111
6.1.5 長期間にわたるセクキヌマブの AS に対する効果 111
6.1.6 抗 TNF-alpha 製剤による治療で効果不十分な患者での主要なベネフィット 112
6.2 リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点 113
6.3 推奨する使用法 116
6.4 総合的なベネフィットとリスク 117
7 参考文献 118

表 一 覧

Table 1-1 臨床データパッケージ 16
Table 1-2 実施中の臨床試験 17
Table 4-1 有効性評価に使用した臨床試験一覧 24
Table 4-2 臨床症状・徴候の改善を評価した評価変数の定義 28
Table 4-3 身体機能及び体軸可動性の改善を評価した評価変数の定義 29
Table 4-4 QoL の改善を評価した評価変数の定義 30
Table 4-5 炎症反応の抑制及び脊椎の構造的損傷の進行抑制を評価した評価変数の定義 30
Table 4-6 本項で提示した有効性評価変数の一覧 31
Table 4-7 部分集団及び評価変数 35

Table 4-8 Week 16 の ASAS 20 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 41
Table 4-9 Week 1 から Week 16 の ASAS 20 反応率（H1301 試験，F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 43
Table 4-10 Week 16 の ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 45
Table 4-11 Week 1 から Week 16 までの ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50 反応率（H1301 試験，F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 47
Table 4-12 Week 16 の夜間背部痛（VAS），ASDAS-CRP のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM） 48
Table 4-13 Week 16 の SF-36 PCS，BASFI，BASMI linear のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM） 50
Table 4-14 Week 16 の SF-36 PCS，BASFI，BASMI linear のベースラインからの変化量（H1301 試験，F2310 試験，FAS，observed data） 51
Table 4-15 Week 16 の ASQoL 及び FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM） 52
Table 4-16 Week 16 の ASQoL 及び FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（H1301 試験，F2310 試験，FAS，observed data） 53
Table 5-1 安全性評価に使用した臨床試験一覧 68
Table 5-2 安全性評価期間及び解析対象データの定義 69
Table 5-3 安全性を評価した投与群の定義 70
Table 5-4 本書に提示した安全性データの一覧 71
Table 5-5 死亡，重篤，又は重要な有害事象の要約（F2310 試験，H1301 試験，SAF） 76
Table 5-6 器官別又は症候群別有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，H1301 試験，SAF） 81
Table 6-1 AS の臨床症状・徴候に対するセクキヌマブの効果（F2310 試験，H1301 試験，FAS，non-responder imputation） 109

図 一 覧

Figure 4-1 Week 16 までの ASAS 20 反応率の推移（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 42
Figure 4-2 Week 156 までの ASAS 20 反応率の推移（F2310 試験，FAS，observed data） 43
Figure 4-3 Week 16 までの ASAS 40 反応率の推移（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 46
Figure 4-4 Week 16 までの CRP のベースラインに対する相対変化（relative change）の推移（F2310 試験，FAS，MMRM） 54
Figure 4-5 抗 TNF-alpha 製剤の治療歴別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 57
Figure 4-6 Week 156 までの ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率の推移（F2310 試験，FAS，observed data） 59
Figure 6-1 抗 TNF-alpha 製剤の治療の有無別の Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，BASDAI 50 反応率，SF-36 PCS のレスポンダーの割合（プラセボとの群間差と 95%CI，F2310 試験，FAS） 113

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AI	auto injector	オートインジェクター
AIN457	secukinumab	セクキヌマブ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society	—
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score	—
ASspiMRI-a	ASspiMRI-activity	—
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	—
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg／（身長 m）^{2}］
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度
Cmax,ss	maximum steady-state drug concentration in serum	定常状態の最高血清中薬物濃度
Cmin	minimum drug concentration in serum	最低血清中薬物濃度
CL	clearance	クリアランス
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DMARD	disease modifying anti-rheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HLA-B27	human leukocyte antigen B27	—
HLT	high level term	高位用語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IL	interleukin	インターロイキン
IV	intravenous	静脈内
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LSmean	least squares mean	最小二乗平均
LYO	lyophilisate	凍結乾燥（製剤）
MACE	major adverse cardiovascular events	主要な心血管系イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA/Japanese edition	MedDRA 日本語版

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AI	auto injector	オートインジェクター
MMRM	mixed-effect model repeated measures	―
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
mSASSS	modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score	―
NMQ	Novartis MedDRA Queries	―
Non Resp	non responder	ノンレスポンダー
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	―
Pbo	placebo	プラセボ
PCS	physical component summary	身体的側面の QOL サマリースコア
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PO	per os	経口
PoC	Proof-of-concept	―
PRO	patient reported outcome	―
PsA	psoriatic arthritis	関節症性乾癬／乾癬性関節炎
PsO	psoriasis	乾癬
PSUR	periodic safety update report,	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QoL	quality of life	生活の質
QTcB	QT interval corrected for heart rate according to Bazett’s formula	―
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia’s formula	―
Resp	responder	レスポンダー
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SAF	safety set	安全性解析対象集団
SC	subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SF-36	Medical Outcome Short Form 36-Item Health Survey	―
SOC	system organ class	器官別大分類
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax, ss	time to the maximum observed serum concentration at steady state	定状状態における最高血清中薬物濃度到達時間
TNF-α	tumor necrosis factor-α	腫瘍壊死因子-α
TNF-α IR	inadequate response to TNF-α	抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分
VAS	visual analogue scale	ビジュアルアナログスケール

用語の定義一覧

用語	定義
試験の表記方法	治験実施計画書番号は，試験番号で示した。 例） CAIN457H1301 試験→H1301 試験 CAIN457F2310 試験→F2310 試験
投与群の表記方法	• F2310 試験及び H1301 試験の導入投与は皮下投与（SC 投与），F2305 試験及び F2314 試験の導入投与は静脈内投与（IV 投与）であることから，維持投与時の用量と併せて実薬群は以下のように表記した。 　• F2310 試験：SC-75 mg 群，SC-150 mg 群 　• H1301 試験：SC-150 mg 群 　• F2305 試験：IV-75 mg 群，IV-150 mg 群 　• F2314 試験：IV-150 mg 群，IV-300 mg 群 • F2320 試験の実薬群は，維持投与はすべてセクキヌマブ 150 mg の SC 投与で行われた。導入投与は，SC により導入投与した群と，導入投与しない群がある。そのため，実薬群は 150 mg 導入投与群，150 mg 非導入投与群と表記した。 • A2209 試験は 0.1 mg/kg，1.0 mg/kg，10 mg/kg を導入投与なしで IV 投与したため，それぞれ 0.1 mg/kg 群，1.0 mg/kg 群，10 mg/kg 群と表記した。 • F2310 試験，F2305 試験，F2314 試験，A2209 試験では，それぞれセクキヌマブが投与された被験者を併合した。併合した集団を以下のように表記した。 　• Any セクキヌマブ群：セクキヌマブが一度でも投与された被験者集団 　• Any75 mg 群：セクキヌマブ 75 mg が一度でも投与された被験者集団 　• Any150 mg 群：セクキヌマブ 150 mg が一度でも投与された被験者集団 　• Any300 mg 群：セクキヌマブ 300 mg が一度でも投与された被験者集団
既承認の適応症名の表記方法	国内では，尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬に対して承認を取得している。 外国では，乾癬，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎に対して承認を取得している。 本書では，上記適応症について「乾癬」，「関節症性乾癬／乾癬性関節炎」，「強直性脊椎炎」と表記する。

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号/実施国/資料区分	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（登録/完了）	試験期間	試験の進行状況/報告書*の種類	添付資料番号
臨床薬物動態（PK）試験								
	A2110/ 外国/ 参考	薬物相互作用	単施設 非盲検 非対照 単群上乗せ	**＜相互作用検討時＞** セクキヌマブ 300 mg SC Week 0, 1, 2, 3, 4 ミダゾラム 5 mg PO Day -7～2, Week 1, 5 **＜維持投与＞** セクキヌマブ 300 mg SC Week 8, 12, 16, 20, 24	25/20	40 週	完了/ 最終報告書	[5.3.3.4-1]
有効性及び安全性試験 ・申請する適応症に関する比較対照試験								
	F2310/ 外国/ 評価	有効性 安全性 忍容性	多施設共同 二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較	**＜導入投与＞** セクキヌマブ ・75 mg SC ・150 mg SC プラセボ Day 1, Week 1, 2, 3, 4 **＜維持投与＞** セクキヌマブ ・75 mg SC ・150 mg SC プラセボ Week 4 以降, 4 週間隔	セクキヌマブ ・SC-75 mg: 73/50 [a)] ・SC-150 mg: 72/57 [a)] プラセボ: 74/55 [a)] ・Pbo-75 mg [b)]: 32/26 [a)] ・Pbo-150 mg [b)]: 34/29 [a)]	5 年	継続中/ 52 週の中間報告書 156 週の中間報告書	[5.3.5.1-1]
	F2305/ 外国/ 評価	有効性 安全性 忍容性	多施設共同 二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較	**＜導入投与＞** セクキヌマブ ・10 mg/kg IV プラセボ Day 1, Week 2, 4 **＜維持投与＞** セクキヌマブ ・75 mg SC ・150 mg SC プラセボ Week 4 以降, 4 週間隔	セクキヌマブ ・IV-75 mg: 124/103 [c)] ・IV-150 mg: 125/97 [c)] プラセボ: 122/90 [c)] ・Pbo-Non resp 75 mg [b)]: 39/32 [c)] ・Pbo-Non resp 150 mg [b)]: 38/26 [c)] ・Pbo-Resp 75 mg [b)]: 17/15 [c)] ・Pbo-Resp 150 mg [b)]: 18/17 [c)]	2 年	完了/ 52 週の中間報告書 104 週の最終報告書	[5.3.5.1-2]
	F2320/ 外国/ 参考	有効性 安全性 忍容性	多施設共同 二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較	**＜導入投与＞** セクキヌマブ ・150 mg SC ・導入なし プラセボ Day 1, Week 1, 2, 3, 4 **＜維持投与＞** セクキヌマブ ・150 mg SC プラセボ Week 4 以降, 4 週間隔	セクキヌマブ ・導入あり: 116/114 [d)] ・導入なし: 117/112 [d)] プラセボ: 117/113 [d)]	2 年	完了/ 16 週の中間報告書	[5.3.5.1-3]

試験の種類	試験番号/実施国/資料区分	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数（登録/完了）	試験期間	試験の進行状況/報告書*の種類	添付資料番号
	F2314/外国/参考	有効性 安全性 忍容性	多施設共同 二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較	**＜導入投与＞** セクキヌマブ ・10 mg/kg IV プラセボ Day 1, Week 2, 4 **＜維持投与＞** セクキヌマブ ・150 mg SC ・300 mg SC プラセボ Week 4 以降, 4 週間隔	セクキヌマブ ・IV-150 mg: 74/64 [e] ・IV-300 mg: 76/65 [e] プラセボ: 76/70 [e] ・Pbo-150 mg: 36/36 [e] ・Pbo-300 mg: 37/34 [e]	3 年	完了/ 52 週の中間報告書	[5.3.5.1-4]
	A2209/外国/参考	有効性 安全性 忍容性	多施設共同 二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較 PoC 試験	**＜Part 1＞** セクキヌマブ ・10 mg/kg IV プラセボ IV Day 1, 22 に投与 **＜Part 2＞** セクキヌマブ ・0.1 mg/kg IV ・1.0 mg/kg IV ・10 mg/kg IV Day 1, 22 に投与	**Part 1** セクキヌマブ ・10 mg/kg: 24/16 プラセボ: 6/3 **Part 2** セクキヌマブ ・0.1 mg/kg: 12/6 ・1.0 mg/kg: 12/7 ・10 mg/kg: 6/4	**Part 1** 28 週 **Part 2** 28 週	完了/ 28 週の最終報告書	[5.3.5.1-5]
・非対照試験								
	H1301/日本/評価	有効性 安全性 忍容性	多施設共同 非盲検 非対照	**＜導入投与＞** セクキヌマブ 150 mg SC Day 1, Week 1, 2, 3, 4 **＜維持投与＞** セクキヌマブ 150 mg SC Week 4 以降 4 週間隔	30/28 [f] 30/25 [g]	1 年	完了/ 24 週の中間報告書 52 週の中間報告書	[5.3.5.2-1]
	A2209E1/外国/参考	安全性 忍容性	A2209 試験の継続試験 多施設共同 非盲検 非対照試験	**＜Part 1，2＞** セクキヌマブ 3 mg/kg IV 4 週間隔	39/28	1 年	完了/ 56 週の最終報告書	[5.3.5.2-2]

*報告書：本承認申請資料に添付する報告書の評価時点
a）Week 156 の完了例数
b）Pbo = プラセボ群。F2310 試験及び F2305 試験でプラセボ群にランダム化された被験者は，Week 16 にセクキヌマブ群に再ランダム化され，F2310 試験は Week 16 から，F2305 試験は Week 16（ASAS 20 反応のノンレスポンダー）又は Week 24（ASAS 20 反応のレスポンダー）からセクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg を投与された。
c）Week 104（投与期の最終来院時）の完了例数
d）Week 16 の完了例数
e）Week 52 の完了例数
f）Week 24 の完了例数
g）Week 52 の完了例数

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

セクキヌマブは，ヒトインターロイキン（IL）-17A に対するヒト型モノクローナル抗体であり，国内では「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬」（2014 年 12 月），「膿疱性乾癬」（2015 年 12 月）の治療薬として承認を取得している。外国では「乾癬」や「乾癬性関節炎」に加えて，本承認申請の適応症である「強直性脊椎炎」に対して欧米を含む 88 ヵ国で承認を取得している（2018 年 10 月時点）。

本文書では「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎」の承認申請を目的に実施した臨床試験データを概括評価する。

1.1.1 強直性脊椎炎の臨床的，病態的特性

強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis，AS）は，脊椎や仙腸関節等の体軸や腱付着部に慢性炎症をきたす，体軸性脊椎関節炎に分類される慢性炎症性疾患である。AS の診断は国内外ともに改訂ニューヨーク基準（1984 年）（日本リウマチ学会 2010）が用いられており，臨床症状として（1）運動で改善するが，安静では改善しない腰背部の疼痛又はこわばりが 3 ヵ月以上持続，（2）腰椎の可動域制限，（3）胸郭の拡張制限のうち，1 つ以上の所見が認められ，かつ X 線で両側 2 度以上，または片側 3 度以上の仙腸関節炎が認められる場合に AS と確定診断される。

AS は多くの場合 40 歳以下で発症し，臨床的な特徴は炎症性の腰背部痛である。腱や付着部，さらに脊椎や関節に炎症がおこり，進行すると骨増殖が生じて骨棘が形成される。その結果，脊椎の構造的損傷が引き起こされ，体軸関節の可動域が制限され，日常動作が低下する原因となる。また，罹病期間が長くなると，炎症により脊椎の骨量が低下し，骨粗鬆症となる（Leone et al. 2016）。そのため，椎体骨折のリスク及び骨折による神経障害のリスクが高まる（小竹 2013，小林 他 2010）。加えて，疾患の進行が緩徐で，数十年という長期間にわたる治療を要するため，身体的のみならず，心理的・社会的にも生活の質（quality of life，QoL）の著しい低下を招き，特に若年者では就学・就労の大きな障壁となる（Braun and Sieper 2007，Malinowski and Kawalec 2015）。

AS の有病率は，欧米では 0.03%～0.26%（Dean et al. 2014）であるのに対し，日本人は 0.0065%（Hukuda et al. 2001）と極めて低い。AS の病因は特定されていないが，組織適合性抗原である human leukocyte antigen B27（HLA-B27）との強い関連が認められており，AS 患者での HLA-B27 陽性率は 90%超と言われる（Bowness 2015）。一般的な HLA-B27 陽性率は地域や人種によって異なり，欧米の白人での HLA-B27 陽性率は約 10%であるのに対し，日本人は 1%であり（Khan 1995），これが AS の有病率の差に反映していると考えられている。現在の日本の AS の患者数は約 4500 人と報告されており（厚生科学審議会 2015），男女比は約 3：1 と男性に多い（小竹 2013）。

1.1.2 強直性脊椎炎に対する既存治療の問題

AS の根治療法はなく，治療の主な目的は，短期的には痛みやこわばりといった症状と炎症のコントロール，長期的には脊椎の構造的損傷の抑制，並びに身体機能と社会参加を維持又は正常化することにより，生活の質を高く維持することである。治療は，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，薬物療法の中から，単独又は併用療法が選択される（van der Heijde et al. 2017，厚生科学審議会 2015）。

AS の薬物治療は，非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug，NSAID）が第一選択薬である。NSAID は炎症性関節炎による痛みを軽減するために用いられるが，長期投与に伴い，消化管障害や腎機能障害等の副作用により治療を中止せざるを得ない患者も多い（Boers et al. 2007，Straube et al. 2009，Dougados et al. 2011）。日本リウマチ学会では，NSAID に効果不十分，又は NSAID に対し忍容性不良な患者に対して，抗腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor，TNF）α 製剤による治療を推奨しており，「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）（日本リウマチ学会 2010）が作成されている。現在，国内ではアダリムマブとインフリキシマブの 2 剤が「既存治療で効果不十分な AS」を適応症に承認されているが，抗 TNF-α 製剤を投与しても十分な効果がみられない患者が 20%～40%存在し（Dougados and Baeten 2011），中和抗体により効果が減弱する患者もいる。抗 TNF-α 製剤で効果不十分な場合，他の抗 TNF-α 製剤に変更しても，十分な効果が得られない場合もある（Lie et al. 2011）。NSAID 及び抗 TNF-α 製剤の他に，末梢関節炎に対して修飾疾患性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drug，DMARD）であるメトトレキサートやサラゾスルファピリジン（いずれも日本及び欧米では AS に対して未承認），内服薬で効果不十分な場合は副腎皮質ステロイドの局所投与が行われているが，いずれも体軸性脊椎関節炎に対する有効性は確立していない。

以上より，有効性が確認されている AS 治療薬は NSAID 及び抗 TNF-α 製剤のみであり，治療の選択肢が少ない。加えて，NSAID 又は抗 TNF-α 製剤を用いても効果不十分な患者が存在するため，これらの治療薬と異なる作用機序を持つ新規薬剤が求められている。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

セクキヌマブは，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，その活性を中和する。免疫介在性炎症性疾患では，IL-17A が関連するサイトカイン経路が重要な役割を果たしており（Gaffen et al. 2014），セクキヌマブは，IL-17 の下流の炎症カスケードを無効とし，抗炎症効果を発揮する。セクキヌマブはこれまでに乾癬，関節症性乾癬／乾癬性関節炎の治療薬として国内外で承認を得ている。AS も免疫介在性炎症性疾患の一つであり（Dougados and Baeten 2011，Lories and McInnes 2012），AS 患者では，IL-17 濃度や IL-17 産生細胞が血中や関節組織等において上昇している（Shen et al. 2009，Kenna et al. 2012，Wang et al. 2009，Appel et al. 2011）。また，初代ヒト線維芽細胞様滑膜細胞を用いた *in vitro* 試験で，IL-17A 又は IL-17AF とヒト TNF-α の同時刺激により誘導され，AS の疾患活動性との関連が着目されているマトリック

スメタロプロテアーゼ-3（Maksymowych et al. 2007）の産生作用を，セクキヌマブは濃度依存的に抑制した[2.4-3 項]。

以上より，セクキヌマブは，AS に対して有効な治療薬になると期待されることから，AS 治療における初の抗 IL-17A 抗体として，既存治療で効果不十分な AS 患者を対象に開発を行った。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

セクキヌマブの臨床開発は，国内外ともに「NSAID に対して効果不十分若しくは忍容性不良で，DMARD 又は抗 TNF-α 製剤の使用の有無を問わず中等症又は重症の活動性の AS 患者」を対象に計画した。国内第 III 相試験（H1301 試験）は，外国検証試験（F2310，F2305 試験）の中間解析結果に基づき計画した。

1.2.1.1 外国での臨床開発計画

AS 患者におけるセクキヌマブの開発計画において，まず中等症又は重症の活動性 AS 患者 30 名を対象に proof of concept（PoC）試験（A2209 試験）を実施し，AS 患者でのセクキヌマブの有効性を探索した。セクキヌマブ 10 mg/kg を 3 週間隔で 2 回，静脈内投与（IV 投与）したときの Assessment of SpondyloArthritis International Society（ASAS）反応基準をプラセボと比較した。その結果，AS 患者に対するセクキヌマブの有効性が示唆されたため，検証試験を計画し，用法・用量の異なる 2 つの試験（F2305 試験，F2310 試験）を実施した。なお，外国検証試験の用法・用量は，主に活動性関節リウマチ患者を対象とした用量設定試験（F2201 試験）の結果，及び乾癬患者の薬物動態（pharmacokinetics，PK）データを用いた母集団 PK 解析の結果を参考に設定した。なお，関節リウマチ及び乾癬患者では，AS 患者と同様に慢性炎症形成に IL-17 が重要な役割を担っていることから（Miossec and Kolls 2012），これらの結果を用法・用量設定に使用することは妥当であると考えた。

F2305 試験の用法・用量は，導入投与としてセクキヌマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で 3 回 IV 投与，維持投与として 75 mg 又は 150 mg を 4 週間隔で SC 投与（以下，IV-75 mg，IV-150 mg と表記）した。F2310 試験の導入投与は，75 mg 又は 150 mg を 1 週間隔で 5 回 SC 投与，維持投与は F2305 試験と同様（以下，SC-75 mg，SC-150 mg と表記）とした。

F2305 試験の IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群，F2310 試験の SC-150 mg 群はいずれもプラセボ群に比べて優越性が認められたが，F2310 試験の SC-75 mg 群は，主要評価項目でプラセボ群に比べて有意差がみられなかった。F2305 試験及び F2310 試験成績を比較した結果，SC-150 mg 投与時の血清中セクキヌマブ濃度より高い濃度でも，有効性の向上はみられなかったこと，SC-150 mg 投与時の忍容性は良好で，考慮すべき安全性上の問題は認められなかったこと（4.2 項），また，セクキヌマブはプレフィルドシリンジによる自己投与が可能であり，導入投与及び維持投与ともに SC 投与とすることによって医療従事者及び患者の利便性が向上することから，推奨用

法・用量を「導入投与としてセクキヌマブ 150 mg をベースライン（Day 1），Week 1，2，3，4 に SC 投与し，それ以降は維持投与としてセクキヌマブ 150 mg を 4 週間隔で SC 投与する」（SC-150 mg）とし，米国及び欧州で承認申請し，2015 年に承認を得た。なお，米国では，導入投与なしで維持投与のみの用法・用量も承認されている。

1.2.1.2 国内での臨床開発計画

日本人と外国人で AS の有病率に違いはあるものの，発症機序，診断基準，及び標準治療に国内外で違いはない。AS 患者の血清中セクキヌマブ濃度データを用いて母集団 PK 解析を実施した結果，人種（アジア人又は非アジア人）はセクキヌマブの PK に影響を及ぼさなかった（3.3.3 項）。また，健康被験者及び乾癬患者におけるセクキヌマブの PK に，それぞれ日本人と外国人の間で人種差は認められていない。さらに AS と他の自己免疫疾患（乾癬及び関節症性乾癬／乾癬性関節炎）でも PK に大きな差はない（3.3.1 項）と考えられることから，日本人 AS 患者と外国人 AS 患者で全身曝露（PK）が大きく異なる可能性は低く，外国試験で決定した推奨用法・用量（SC-150 mg）を日本人 AS 患者に適用した場合，外国人 AS 患者と同様の有効性が得られると考えた。そのため，日本人 AS 患者に対するセクキヌマブの有効性及び安全性を確認する目的で第 III 相試験（H1301 試験）を計画した。国内の AS 患者数（有病率 0.0065%）は少なく，試験対象となる被験者数が限られるため，試験デザインは，多施設共同，非盲検，非対照試験とし，外国検証試験成績との類似性を確認するため，対象患者，併用療法，有効性及び安全性評価変数は，外国検証試験と同じ項目を設定した。

計画にあたり，H1301 試験のデザイン案及び承認申請に関する臨床データパッケージ案について医薬品第 II 相試験終了後相談を実施し，医薬品医療機器総合機構よりいずれも受け入れ可能との回答を得た[1.13.2-医薬品第 II 相試験終了後相談記録 2015]。

外国検証試験データを用いて適応症に対する有効性及び安全性を評価する妥当性

H1301 試験の人口統計学的特性及び疾患特性は，F2310，F2305 試験と大きな違いはなかった（4.3.2 項）。H1301 試験の SC-150 mg 投与時の薬物動態は，F2310 試験の SC-150 mg 群と同程度であり，薬物動態に人種差はみられなかった（3.3.3 項）。また，H1301 試験の有効性は F2310 試験の SC-150 mg 群と大きな違いはなく（4.3.4 項），H1301 試験の被験者で新たな安全性上の問題は認められなかった（5 項）。

以上より，F2310 試験，F2305 試験及び H1301 試験で得られた有効性及び安全性データを解釈する上で，考慮すべき大きな差異はないと考えられ，F2310 及び F2305 試験成績を日本人 AS 患者の有効性及び安全性の評価に利用可能と判断した。

1.2.1.3 臨床データパッケージの概観

本承認申請の臨床データパッケージをTable 1-1に，各試験の詳細は臨床試験一覧表に示す。

臨床データパッケージは，本承認申請の推奨用法により実施した外国検証試験（F2310 試験）及び国内非対照試験（H1301 試験）と，H1301 試験の用法・用量の設定根拠の一つである外国第 III 相試験（F2305 試験）を評価資料とした。これらに加えて，2017 年 12 月時点で AS 患者を対象に実施し，中間解析データが得られている 2 つの臨床試験成績を参考資料に含めた。1 試験はセクキヌマブ導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験）であり，もう 1 試験はバイアル製剤を用いた IV 投与及びプレフィルドシリンジ製剤を用いた SC 投与時のデータを取得する目的で実施した外国第 III 相試験（F2314 試験）である。F2320 試験は SC-150 mg の導入投与の有無を比較した試験であるが，国内の推奨用法・用量は F2310 試験，F2305 試験，及び H1301 試験から設定する計画とし，F2320 試験成績は推奨用法・用量の検討には含めなかった。F2314 試験は，セクキヌマブ 10 mg/kg の IV 投与による導入投与の後，維持投与として 150 mg 又は 300 mg を SC 投与しており，F2310 試験，F2305 試験，及び H1301 試験に比べて高用量が投与されている。そのため，本申請資料ではセクキヌマブを高曝露で投与したときの安全性を評価する目的で使用した。また，2015 年の膿疱性乾癬を適応症とする承認申請以降，尋常性乾癬患者を対象にセクキヌマブとチトクローム P450（CYP）3A4 の基質であるミダゾラムを併用投与し薬物相互作用を評価した A2110 試験を実施したため，本試験も参考資料として評価した。

Table 1-1　　臨床データパッケージ

対象患者	実施地域	試験デザイン	試験名	申請資料における試験の位置づけ	用法・用量	試験期間	試験状況	資料区分
臨床薬理試験								
Pso	外国	薬物相互作用	A2110	薬物相互作用	セクキヌマブ：300 mg SC ミダゾラム：5 mg 経口	40 週間 (24 週間*)	完了	参考
有効性及び安全性を評価した試験								
AS	日本	非対照試験	H1301	日本人 AS 患者での有効性，安全性	SC-150 mg	1 年	完了	評価
	外国	検証試験	F2310	プラセボに対する優越性の検証	SC-75 mg，SC-150 mg プラセボ	5 年	継続中	評価
			F2305	IV 投与で導入投与したときの有効性，安全性	IV-75 mg，IV-150 mg， プラセボ	2 年	完了	評価
			F2320	導入投与有無別の有効性，安全性	150 mg 導入投与， 150 mg 非導入投与， プラセボ	2 年	完了	参考
			F2314	高曝露投与時の安全性	IV-150 mg，IV-300 mg プラセボ	3 年	完了	参考
		PoC 試験	A2209	PoC	0.1 mg/kg IV，1.0 mg/kg IV， 10 mg/kg IV	28 週間 (3 週間*)	完了	参考
			A2209E1	PoC	3 mg/kg IV	64 週間 (52 週間*)	完了	参考

PoC 試験：Proof-of-Concept 試験
Pso：尋常性乾癬（plaque psoriasis），AS：強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis）
SC-75 mg，150 mg：導入投与としてセクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg を 1 週間隔で 5 回 SC 投与，維持投与としてセクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg を 4 週間隔で SC 投与
IV-75 mg，150 mg，300 mg：導入投与としてセクキヌマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で静脈内投与，維持投与としてセクキヌマブ 75 mg，150 mg 又は 300 mg を 4 週間隔で SC 投与
*：投与期間

1.2.1.4 実施中の臨床試験

本承認申請の臨床データパッケージ（Table 1-1）に含めた 8 試験のうち 1 試験（F2310 試験）と，データパッケージには含めないが AS 患者を対象にセクキヌマブの脊椎の構造的損傷の進行に対する抑制効果をアダリムマブのバイオ後続品と比較する第 III 相試験（K2340 試験）の計 2 試験が実施中である。承認申請時に実施中であった 3 試験（H1301 試験，F2314 試験，及び F2320 試験），データパッケージには含めなかった F2305 試験の継続試験（F2305E1 試験）の最後の被験者の最終来院は終了した。H1301 試験は，申請後に Week 52 の中間解析を実施し，その結果を追加提出した。H1301 試験（Week 60），F2314 試験（Week 156）及び F2320 試験（Week 104），F2305E1 試験（Week 256）は最終報告書を作成中である。K2340 試験の次の中間解析及び総括報告書作成時期は未定である（2018 年 7 月時点）。

Table 1-2 実施中の臨床試験

試験名 （試験期間）	実施状況	直近の中間解析 データカットオフ時点
H1301（1 年）	試験終了（2018 年 5 月 16 日）	Week 52（2018 年 3 月 14 日）
F2310（5 年）	実施中	Week 156（2016 年 8 月 1 日）
F2314（3 年）	試験終了（2017 年 12 月 11 日）	Week 52（2015 年 10 月 26 日）
F2320（2 年）	試験終了（2018 年 1 月 2 日）	Week 16（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
F2305E1（2 年）	試験終了（2018 年 3 月 12 日）	–
K2340（2 年）	実施中	–

1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

評価資料である外国検証試験（F2310 試験），国内非対照試験（H1301 試験），及び IV 投与で導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験）の試験デザイン，対象患者，併用療法，及び有効性評価項目の妥当性について，以下に示す。

1.2.2.1 試験デザイン

欧米の規制当局との治験相談を踏まえ，外国検証試験は 2 試験（F2310 試験及び F2305 試験）実施し，これらの試験デザインは，欧州医薬品庁（European Medicines Agency，EMA）の「Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of ankylosing spondylitis」（EMA 2009）に従い，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照比較試験とした。また，規制当局との相談の結果，AS 患者として安全性評価の一般化が可能となるような患者集団を対象とすること，新規生物製剤の安全性を十分評価できる被験者数を組み入れること[2.7.3-1.2.6 項]，及び免疫原性の評価を含めることを踏まえて試験計画を策定した。また，AS は慢性疾患であるため，試験期間は 1 年以上に設定した。ただし，倫理的な観点からプラセボの長期投与を避けるため，プラセボ群にランダム化された被験者は，主要評価時点（Week 16）以降にセクキヌマブ群に再ランダム化した。

H1301 試験は，日本人 AS 患者でのセクキヌマブの有効性及び安全性を確認するために計画した。日本での AS の有病率は欧米に比べて極めて低いため，プラセボ対照比較試験を実施することは困難であり，目標被験者数を 30 名とする非盲検による非対照試験とした。投与期間は，日本人での長期投与時の安全性を確認するため，1 年とした。

1.2.2.2 対象患者

EMA のガイドライン（EMA 2009）では，試験の対象患者に関して，AS の診断には改訂ニューヨーク基準を用いること，NSAID に効果不十分の基準として NSAID を 3 ヵ月以上投与しても疾患活動性があること，コントロール不良の基準として Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）スコアが 4 以上で，患者による脊椎痛評価（VAS）が 4 cm 以上とすることが推奨されている。F2310 試験及び F2305 試験ともに，これらを踏まえて対象患者の適格基準を設定した。

H1301 試験の適格基準は，日本リウマチ学会が策定した「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）（日本リウマチ学会 2010）で抗 TNF-α 製剤の投与対象となる患者の基準，並びに F2310 試験及び F2305 試験の適格基準の両方を満たすよう設定した。F2310 試験及び F2305 試験の適格基準と日本リウマチ学会の基準との違いは，コントロール不良の基準の一つである「患者による脊椎痛評価（VAS）が 4 cm 以上」が，日本リウマチ学会のガイドラインには含まれないことであり，それ以外の主要な選択基準は日本リウマチ学会のガイドラインと同じである。したがって，H1301，F2310，F2305 試験の適格基準は同一である。

H1301，F2310，及び F2305 試験では，抗 TNF-α 製剤未治療の患者及び抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分な患者の両方を対象に含めた。

1.2.2.3 併用療法

有効性はベースラインからの変化を評価するため，抗 TNF-α 製剤を含む生物学的製剤及び DMARD（レフルノミド）の試験期間中の併用は禁止し，各生物学的製剤に対してベースラインまでのウォッシュアウト期間を設けた。また，NSAID 及び全身性コルチコステロイドを併用する場合の用量変更は，ベースライン前 2 週間から Week 16 まで不可（F2310 試験は Week 20 まで，F2305 試験の NSAID は試験期間中），DMARD（メトトレキサート及びサラゾスルファピリジン）を併用する場合の用量変更は，試験開始 4 週間前から Week 52 までは不可とした。なお，メトトレキサート及びサラゾスルファピリジンは，日本及び主な欧米諸国では AS の適応症では承認されていないが，実臨床での使用実態を踏まえ，併用を可とした。コルチコステロイドの関節内注射はベースライン前 4 週間から Week 16 まで不可とした。

1.2.2.4 有効性評価変数

F2310 試験及び F2305 試験は EMA のガイドラインに従って，有効性評価変数を設定した。EMA のガイドライン（EMA 2009）では，AS に対する以下の効果は区別して評価することとしている。

1. 臨床症状又は徴候の改善
2. 身体機能の改善
3. 脊椎の構造的損傷の進行抑制

1～3 のうち，EMA のガイドラインでは「臨床症状又は徴候の改善」を主要評価とし，主要評価変数として Assessment of SpondyloArthritis International Society（ASAS）20 反応率，生物学的製剤を評価する場合は ASAS 40 反応率を推奨している。F2310 試験及び F2305 試験を計画した時点で他の生物学的製剤で実施された臨床試験では ASAS 20 反応率を主要評価変数としていたため，両試験とも主要評価変数は ASAS 20 反応率とし，ASAS 40 反応率は副次評価変数とした。

身体機能の改善や QoL に関する評価変数は副次評価変数又は探索的評価変数に設定した。脊椎の構造的損傷の進行抑制，及び脊椎及び仙腸関節の炎症抑制に関する評価は，F2305 試験のみで実施した。

H1301 試験の有効性評価変数は，F2310 試験及び F2305 試験と同じ評価変数を設定とした（4.1.2 項）。

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

現在，国内では注射液を充填した 150 mg プレフィルドシリンジ製剤（以下，PFS 製剤），及び 150 mg PFS 製剤と同じ注射液を充填した 150 mg オートインジェクター製剤（以下，AI 製剤）が市販されている。なお，150 mg 凍結乾燥製剤（以下，LYO 製剤）は，150 mg PFS 製剤と同時に製造販売承認を取得したが，2017 年 4 月 3 日に承認整理を行った。150 mg PFS 製剤及び 150 mg LYO 製剤間の品質の同等性及び同質性[1.13.1-1-2.3]，並びに 150 mg PFS 製剤，150 mg AI 製剤及び 150 mg LYO 製剤間の生物学的な同等性及び PK の類似性[1.13.1-1-2.7.1，1.13.1-1-2.7.2]については乾癬（psoriasis，PsO）及び関節症性乾癬／乾癬性関節炎（psoriatic arthritis，PsA）を適応症とする初回申請時に評価済みである。

本申請のパッケージに含まれる試験のうち，H1301 試験（国内非対照試験），F2310 試験（外国検証試験），F2314 試験（外国第 III 相試験，維持投与時），F2320 試験（外国第 III 相試験），及び A2110 試験（外国薬物相互作用試験）では 150 mg PFS 製剤，F2305 試験（外国第 III 相試験）では 150 mg LYO 製剤を用いた[2.7.1-1.1 項]。

なお，F2310 試験の 75 mg 投与群では 150 mg PFS 製剤と含量が異なる 75 mg/0.5 mL PFS 製剤，F2314 試験では，維持投与に用いた 150 mg PFS 製剤に加え，すべての実薬群の導入投与時（セクキヌマブ 10 mg/kg 静脈内投与）に 150 mg PFS 製剤及び 150 mg LYO 製剤との同等性及び同質性が確認されている 125 mg/5 mL バイアル製剤を用いた[5.3.5.1-4-AIN457 125 mg/ 5 mL Concentrate for Solution for Infusion]。また，A2209 試験及び A2209E1 試験（外国 PoC 試験）では，150 mg LYO 製剤と含量が異なる 50 mg LYO 製剤を用いた。

本申請に際して，製造法及び分析法の変更はなく，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

3 臨床薬理に関する概括評価

本申請に際し，PK，薬力学（Pharmacodynamics，PD），又は免疫原性の評価に用いた臨床試験の概要を臨床試験一覧表に示す。

AS 患者における PK，PD，又は免疫原性の評価は，AS 患者を対象に国内で実施した H1301 試験及び外国で実施した 6 試験（F2310 試験，A2209 試験，A2209E1 試験，F2305 試験，F2314 試験，及び F2320 試験）で評価した。これら臨床試験のうち，A2209 試験，F2305 試験，及び F2310 試験のデータを用いて，母集団 PK 解析によりセクキヌマブの PK に影響を及ぼす要因を検討し，AS 患者における母集団 PK パラメータを推定した。さらに，F2310 試験では，ロジスティックモデル解析により曝露-有効性／安全性の関係を評価した。

また，新たな臨床薬理試験として，PsO 患者を対象に CYP3A4 の基質であるミダゾラムを用いてセクキヌマブが CYP の基質となる薬剤の PK に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験を実施した（A2110 試験）。

これらすべての試験で血清中セクキヌマブ濃度を測定し，一部の試験で抗セクキヌマブ抗体及び血清中総 IL-17A 濃度を測定した。

3.1 吸収，分布，代謝，排泄

AS 患者を対象として実施した母集団 PK 解析の結果，血清中セクキヌマブのクリアランス（以下，CL）及び分布容積は体重により変動した。体重 77 kg（AS 患者集団のベースライン時の体重中央値）での CL，分布容積，及び T1/2 の母集団平均値は，それぞれ 0.16 L/日，5.5 L，及び 26 日であった。セクキヌマブ皮下投与時のバイオアベイラビリティは 79%と推定された。

母集団 PK モデルに基づき，導入投与として，AS 患者にセクキヌマブ 150 mg を 1 週間隔で 5 回 SC 投与後，維持投与として同じ用量を 4 週間隔で SC 投与したとき（SC-150 mg）の血清中セクキヌマブ濃度推移をシミュレートした。定常状態での Cmax,ss（34.1 µg/mL）は，投与初日の Cmax（16.1 µg/mL）より約 2 倍高く，Tamx,ss は投与の 6 日後と推定された。

外国及び国内で実施した AS 患者を対象とした第 III 相試験（F2310 試験，H1301 試験）において，SC-75 mg 又は SC-150 mg にてセクキヌマブを投与したとき，血清中セクキヌマブ濃度は Week 24 までに定常状態に達した。Week 4 以降の血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）は用量に比例して増加し，SC-150 mg 群の血清中セクキヌマブ濃度は SC-75 mg 群に比べて約 2 倍高かった。

3.2 薬物相互作用

AS 患者の母集団 PK 解析結果から，メトトレキサートの併用の有無はセクキヌマブの PK に影響しないと考えられた。

一方，最近の知見から，IL-1β，IL-17A 及び IL-6 等のサイトカインの受容体が肝臓に存在し，これらのサイトカインが CYP3A4 を含む CYP450 の発現レベルを抑制することが報告されている

（Schmitt et al. 2011，Wang et al. 2014）。そこで，セクキヌマブが CYP の基質となる薬剤の PK に及ぼす影響を検討することを目的に，プローブ薬としてミダゾラムを用いて薬物相互作用試験を実施した。その結果，セクキヌマブはミダゾラムの薬物動態に影響を与えないことが明らかとなった（A2110 試験[2.7.2-2.3.8 項]）。

3.3 特別な患者集団での薬物動態

3.3.1 患者と健康被験者

母集団 PK 解析の結果，AS 患者，PsA 患者，及び PsO 患者間の母集団 PK パラメータ値は類似しており，大きな差はないと考えられた[2.7.2-3.6.1 項]。また，PsO 患者，PsA 患者及び健康被験者間で PK に本質的な差はないことが示唆されている[1.13.1-1-2.7.2-3 項]。以上より，AS 患者におけるセクキヌマブの PK は，PsO 患者，PsA 患者に加え，健康被験者とも大きな差はないと考えられた。

3.3.2 年齢，性別，体重

AS 患者の母集団 PK モデルから，CL 及び分布容積は，体重により変動すると考えられたが，年齢及び性別については臨床的に意義のある共変量とは考えられなかった[2.7.2-3.6 項]。

3.3.3 民族的要因

健康被験者及び PsO 患者におけるセクキヌマブの PK に日本人と外国人の間で人種差は認められていない[1.13.1-1-2.7.2-3 項]。

AS 患者において外国人を対象とした F2310 試験，及び国内で実施した H1301 試験より得られた 30 名（日本人 27 名，日本人以外の東アジア人 3 名）の Week 52 までの血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）を用いて，薬物動態における人種の影響を検討した[2.7.2-3.6.6 項]。AS 患者にセクキヌマブを SC-150 mg で投与したとき，各評価時点のセクキヌマブ濃度は両試験間及び外国人と日本人間で同程度であった。

また，母集団 PK 解析で AS 患者におけるセクキヌマブの CL に及ぼす人種（アジア人 vs. 非アジア人）の影響を検討した。その結果，アジア人と非アジア人間で，体重で補正したセクキヌマブの CL に差は認められなかった[2.7.2-3.6.6 項]。

以上より，AS 患者におけるセクキヌマブの PK に人種の影響はないと考えられた。

3.4 薬力学

遊離型 IL-17A 及びセクキヌマブ-IL-17A 複合体の総和として定義される総 IL-17A は，セクキヌマブの標的への結合を示すバイオマーカーと見なすことができる。本申請パッケージの一部の試験で血清中総 IL-17A を測定した[5.3.5.3-6-Total Interleukin 17A analysis report]。

3.4.1 IL-17A

セクキヌマブと IL-17A の複合体は，遊離型 IL-17A に比べて消失が遅いため，セクキヌマブが IL-17A に結合することにより，総 IL-17A 濃度は増加する。

AS 患者にセクキヌマブ 0.1 mg/kg 又は 10 mg/kg を 3 週間隔で 2 回 IV 投与したとき，血清中総 IL-17A 濃度は 2 回目投与の 1 週間後に最高濃度に達し，その後緩やかに減少した。消失相における血清中総 IL-17A 濃度推移は，血清中セクキヌマブ濃度推移と類似していたことから，IL-17A はセクキヌマブに結合した形で消失すると考えられた。血清中総 IL-17A 濃度推移には用量依存性が認められた。

AS 患者で認められたセクキヌマブの IL-17A への結合及び総 IL-17A 濃度の用量依存性は，日本人健康被験者，外国人 PsA 患者，及び外国人 PsO 患者と同様であった。

3.5 曝露-反応関係

セクキヌマブの曝露（Week 16 の血清中セクキヌマブトラフ濃度）と有効性又は安全性の関係についてモデル解析した。

曝露-有効性関係

有効性（Week 16 における ASAS 20，40 及び 5/6 反応率，BASDAI スコア並びに SF-36 PCS）と血清中セクキヌマブトラフ濃度との関係を評価した。BASDAI スコア及び SF-36 PCS についてはベースラインからの変化量を用いた。その結果，Week 16 の各有効性パラメータの値はトラフ濃度の上昇に伴い増加し，トラフ濃度が約 25 μg/mL 以上では，ほぼ一定になると推定された。この濃度（25 μg/mL）は，SC-150 mg にて皮下投与時に Week 16 で到達する平均血清中セクキヌマブトラフ濃度と同程度であった。また，セクキヌマブ SC-150 mg 投与時の有効性は SC-75 mg よりも良好であることが示唆された。

曝露-安全性関係

安全性（Week 16 までに発現したすべての AE，SAE 及びセクキヌマブで比較的よくみられる「感染症及び寄生虫症」とその基本語別有害事象の発現率と血清中セクキヌマブトラフ濃度との関係を評価した。その結果，血清中セクキヌマブトラフ濃度とそれらの事象の発現率の間に相関は認められなかった。

3.6 免疫原性

AS 患者を対象とした国内第 III 相試験（H1301 試験），及び外国第 III 相試験（F2310 試験，F2305 試験，F2314 試験，及び F2320 試験）において，最長 Week 156 までの期間，抗セクキヌマブ抗体陽性反応を示し，本薬への特異性が確認された被験者の割合は 1.0%（1192 名中 12 名）であった。中和活性は検出されなかった。抗セクキヌマブ抗体が検出された被験者において，免疫関連の有害事象の発現，有効性の減弱，又は PK への影響は認められなかった。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

既存治療で効果不十分な日本人 AS 患者に対するセクキヌマブ SC-150 mg 投与の有効性は，外国検証試験（F2310 試験）及び国内非対照試験（H1301 試験）を中心に評価した（Table 4-1）。なお，H1301 試験は本承認申請時点で Week 24 までのデータに対して中間解析を実施しており，本項では Week 16 までのデータを評価した。また，Week 52 の中間解析の結果を本書で評価し，審査期間中に追加提出した。

IV 投与で導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験）の有効性成績は，本項では用量－反応関係の評価に用いた。また，導入投与は F2310 試験及び H1301 試験と異なるものの，F2305 試験でのみ脊椎及び仙腸関節の炎症抑制及び AS の薬物治療の最終目標である脊椎の構造的損傷の進行抑制を評価したため，これらの結果も評価した。導入投与の有無別の有効性を評価した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）で，SC-150 mg による有効性が評価されているため，その有効性成績も参照した。詳細な解析方法及び有効性成績は「2.7.3 臨床的有効性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。いずれも個々の試験成績に基づいて評価し，併合解析は実施しなかった。

Table 4-1 有効性評価に使用した臨床試験一覧

試験種類	試験番号	投与群	評価時点	資料区分
国内非対照試験	H1301	SC-150 mg	Week 16，Week 24，Week 52	評価
外国検証試験	F2310	SC-75 mg，SC-150 mg，プラセボ	Week 16，Week 156	評価
	F2305	IV-75 mg，IV-150 mg，プラセボ	Week 16，Week 104	評価
	F2320	150 mg 導入投与，150 mg 非導入投与，プラセボ	Week 16	参考

SC-：導入投与時にセクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg を皮下投与
IV-：導入投与時にセクキヌマブ 10 mg/kg を静脈内投与

4.1.1.1 試験対象，試験デザインの概略

F2310，H1301，F2305 試験の対象患者は，いずれも「NSAID に対して効果不十分若しくは忍容性不良で，DMARD 又は抗 TNF-α 製剤の使用の有無を問わず中等症又は重症の活動性の AS 患者」とした。なお，抗 TNF-α 製剤の使用経験がある場合は，ベースライン時に抗 TNF-α 製剤に対して効果不十分又は忍容性不良の患者とした。以下に，各試験の試験デザインの概略を示す。

F2310 試験

F2310 試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験であり，セクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg SC 投与時の有効性を Week 16 の ASAS 20 反応率を指標にプラセボと比較し，優越性を検証することを主目的とした。

試験期間は 5 年間で，スクリーニング期（最大 10 週間），二重盲検投与期（52 週間），非盲検投与期（4 年間），追跡調査（最終投与 12 週後）で構成された。本試験は継続中であり，承認申請時点で，Week 156 までのデータが中間解析されている。本申請資料では，Week 156 までのデータを評価した。

用法・用量は，導入投与としてセクキヌマブ 75 mg，150 mg，又はプラセボをベースライン（Day 1），Week 1，2，3，4 に SC 投与し，それ以降，維持投与としてセクキヌマブ 75 mg，150 mg，又はプラセボを 4 週間隔で SC 投与した。

目標被験者数は 222 名（74 名／群）とし，適格と判断された被験者を，セクキヌマブ SC-75 mg 群，SC-150 mg，プラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化した。割付けは層別ランダム化とし，抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分（inadequate response to TNF-α，TNF-α IR）な患者，又は抗 TNF-α 製剤で未治療の患者を層別因子とした。なお，TNF-α IR 患者における有効性及び安全性を評価するため，TNF-α IR の患者を全体の約 40%組み入れる計画とした。AS は慢性疾患であり，プラセボの長期投与を避けるため，プラセボ群の被験者は Week 16 にセクキヌマブ 75 mg 群又は 150 mg 群のいずれかに 1：1 の比で再ランダム化した。

全被験者が Week 16 の来院を完了した後，主要解析を実施した。Week 16 のデータベース固定後は，治験依頼者の盲検を解除したが，被験者，治験担当医師，及び医療機関の治験担当者は Week 52 の中間解析総括報告書が作成されるまで，割り付けられた投与群について盲検化された。Week 52 の中間解析総括報告書が作成された後，全員の盲検が解除され，ランダム化時又は再ランダム化時に割り付けられたセクキヌマブの用量で，Week 256 まで投与することとした。なお，Week 52 の中間解析でセクキヌマブ 150 mg は 75 mg に比べてリスク・ベネフィットバランスに優れていると判断されたことから，治験実施計画書を改訂し，SC-75 mg 群又はプラセボ群からセクキヌマブ 75 mg に再ランダム化された被験者で，治験担当医師が効果不十分と判断した場合は，Week 52 以降 150 mg への増量を可とした。150 mg へ増量した後の減量は不可とした。

抗 TNF-α 製剤を含む生物学的製剤及び DMARD（レフルノミド）の試験期間中の併用は禁止した。また，NSAID 及び全身性コルチコステロイドを併用する場合の用量変更はベースライン前 2 週間から Week 20 まで不可，DMARD（メトトレキサート及びサラゾスルファピリジン）を併用する場合は，試験開始 4 週間前から Week 52 まで不可とした。コルチコステロイドの関節内注射はベースライン前 4 週間から Week 20 まで不可とした。

H1301 試験

H1301 試験は，多施設共同，非盲検，非対照試験であり，日本人 AS 患者でのセクキヌマブの有効性及び安全性の確認を主目的とした。試験期間は 1 年で，セクキヌマブ 150 mg を F2310 試験と同じ用法で投与した。目標被験者数は 30 名とした。主要評価変数は，F2310 試験と同じ Week 16 の ASAS 20 反応率とした。併用薬及び禁止薬の内容は F2310 試験と同様とした（ただし，

H1301 試験では NSAID 及び全身性コルチコステロイドを併用する場合，用量変更はベースライン前 2 週間から Week 16 まで不可）。

F2305 試験

F2305 試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験であり，F2310 試験と同様，セクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg SC 投与時の有効性を Week 16 の ASAS 20 反応率を指標にプラセボと比較し，優越性を検証することを主目的とした。ただし，導入投与の用法・用量が F2310 試験と異なり，セクキヌマブ 10 mg/kg 又はプラセボをベースライン（Day 1），Week 2，4 に IV 投与し，それ以降，維持投与は F2310 試験と同じセクキヌマブ 75 mg，150 mg，又はプラセボを 4 週間隔で SC 投与した。

試験期間は 2 年で，目標被験者数は 348 名（116 名／群）とし，適格と判断された被験者を，セクキヌマブ IV-75 mg 群，IV-150 mg 群，プラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化した。割付けは層別ランダム化とし，TNF-α IR 又は TNF-α 未治療の患者を層別因子とした。なお，実臨床に近いと考えられる AS 患者集団での有効性及び安全性を評価するため，TNF-α IR の患者を全体の約 30%組み入れる計画とした。

ベースライン時にプラセボ群に割り付けられた被験者は，Week 16 に ASAS 20 反応基準（Table 4-2）を満たした被験者（レスポンダー）と満たさなかった被験者（ノンレスポンダー）で，それぞれセクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg に 1：1 の比で再ランダム化し，ノンレスポンダーは Week 16 から 4 週間隔でセクキヌマブを SC 投与，レスポンダーは，Week 16，Week 20 はプラセボを SC 投与し，Week 24 からセクキヌマブを 4 週間隔で SC 投与した。

全被験者が Week 52 の来院を終了した時点でデータベースを固定し，中間解析した。解析後，治験依頼者は盲検を解除したが，被験者，治験担当医師，及び治験協力者に対しては本試験終了時まで盲検を維持した。

併用薬及び禁止薬の内容は F2310 試験と同様とした（ただし，F2305 試験では NSAID を併用する場合の用量変更はベースライン前 2 週間から試験終了時まで不可，全身性コルチコステロイドを併用する場合の用量変更はベースライン前 2 週間から Week 16 まで不可）。

4.1.2 有効性の評価方法

F2310 及び H1301 試験の有効性評価方法を示す。F2305 試験は脊椎及び仙腸関節の炎症の抑制及び脊椎の構造的損傷の進行抑制の評価方法ついてのみ記載する。特に記載のない限り F2310 及び H1301 試験は同一の方法で評価した。

4.1.2.1 測定又は評価項目

被験者による疾患活動性，臨床症状・徴候，又は体軸関節機能制限の評価

被験者が評価した項目は，疾患活動性の全般的評価，炎症性背部痛，夜間背部痛，Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index（BASFI），BASDAI であり，いずれもビジュアルアナロ

グスケール（visual analog scale，VAS）を用いて回答した。回答は各試験で規定した来院時に，治験担当医師の診察前に行われた。質問票は被験者ごとに適切な言語で記載されているものを使用し，回答もその言語で行われた。各評価項目の詳細は[2.7.3-1.2.1.1 項]に示す。

Patient reported outcome（PRO）による評価

身体機能の QoL は Medical Outcome Short Form 36-Item Health Survey（SF-36），疲労に関する QoL は Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue（FACIT-Fatigue），疾患に関する QoL は Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）で評価した。被験者は，各試験で規定した来院時に，治験担当医師の診察前に回答した。質問票は被験者ごとに適切な言語で記載されているものを使用し，回答もその言語で行われた。各評価項目の詳細は[2.7.3-1.2.1.2 項]に示す。

治験担当医師又は独立した評価者による評価

治験担当医師は体軸の可動性を Bath Ankylosing splondylitis Metrology Index（BASMI）を用いて評価した。

F2305 試験では，脊椎及び仙腸関節の炎症及び浮腫について，MRI 評価が可能な施設に組み入れられた TNF-α 未治療の患者を対象に，独立した評価者が MRI 画像に基づき ASspiMRI-activity（ASspiMRI-a）及び Berlin スコアリングシステムを用いて評価した。また，脊椎の構造的損傷は，最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）を対象に，独立した評価者が X 線画像に基づき Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score（mSASSS）を用いて評価した。各評価項目の詳細は[2.7.3-1.2.1.3 項]に示す。

臨床検査

CRP を測定した。

4.1.2.2 評価変数

臨床症状・徴候の改善

ASAS 反応基準は，AS の臨床症状又は徴候の改善を評価する指標として，臨床試験で治療効果判定に広く用いられており，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る。ASAS 反応基準でベースラインから 20%以上改善した患者を ASAS 20 反応例とし，F2310 及び H1301 試験では被験者全体の ASAS 20 反応例が占める割合（ASAS 20 反応率）を主要評価変数とした。副次評価変数として，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率，BASDAI 総スコア，BASDAI 50 反応率（F2310 試験では探索的評価変数），探索的評価変数として夜間背部痛及び ASDAS-CRP を評価した。各反応率の定義をTable 4-2に示す。

Table 4-2　　臨床症状・徴候の改善を評価した評価変数の定義

評価変数		定義
ASAS		ASAS 反応基準は，Assessment of SpondyloArthritis International Society によって提唱された基準で，以下のドメインからなる（Sieper et al. 2009）。 ＜主要ドメイン＞ 1. 患者による疾患活動性の全般的評価（VAS） 2. 患者による炎症性背部痛又は夜間背部痛のいずれかの重症度評価（VAS） 3. 機能：BASFI 4. 炎症：BASDAI の「朝のこわばりの強さ」と「朝のこわばりの持続時間」の平均値 ＜追加評価ドメイン＞ 5. BASMI のうち側屈方向の腰椎可動域制限の点数 6. CRP
	ASAS 20 反応率	主要ドメインの 4 項目中 3 項目以上で 20%以上かつ 0～10 のスケールで 1 単位以上の改善が認められ，なおかつ残りの 1 項目で 20%以上かつ 0～10 のスケールで 1 単位以上の悪化がみられなかった被験者の割合
	ASAS 40 反応率	主要ドメインの 4 項目中 3 項目以上で 40%以上かつ 0～10 のスケールで 2 単位以上の改善が認められ，なおかつ残りの 1 項目で悪化がみられなかった被験者の割合
	ASAS 5/6 反応率	全ドメインの 6 項目中 5 項目以上で 20%以上の改善が認められた被験者の割合
	ASAS 部分寛解率	主要ドメイン 1～4 のそれぞれの値が 0～10 のスケールで 2 単位以下であった被験者の割合
BASDAI	総スコアのベースラインからの変化量	BASDAI [2.7.3-Table 1-4] のスコアは以下の式を用いて算出した（BASDAI のスコア範囲：0～10）。 BASDAI = 1/5 ×［質問 1 + 質問 2 + 質問 3 + 質問 4 + 1/2 ×（質問 5 + 質問 6）］ 総スコア 4 以上を，疾患コントロール不良の目安とした。 ベースラインに比べて総スコアが 1 以上低下したとき，「臨床的に意義のある変化」と定義した（Pavy et al. 2005）。
	BASDAI 50 反応率	BASDAI 総スコアがベースラインに比べて 50%低下（改善）した被験者の割合（Braun et al. 2003b，Rudwaleit et al. 2004）
夜間背部痛	ベースラインからの変化量	患者による夜間背部痛の重症度評価（VAS）のベースラインからの変化量を評価した。
ASDAS-CRP	ベースラインからの変化量	ASDAS（Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score）-CRP は，以下の項目からなり，スコアは以下の式を用いて算出した（Sieper et al. 2009，Lukas et al. 2009）。CRP 以外のスコア範囲は 0～10 であった。 • 脊椎痛（BASDAI 質問 2） • 患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）（ASAS コンポーネント 1） • 末梢関節炎（BASDAI 質問 3） • 朝のこわばりの継続時間（BASDAI 質問 6） • CRP（mg/L） ASDAS-CRP = 0.121 × 脊椎痛 + 0.110 × 患者による疾患活動性の全般的評価 + 0.073 × 末梢関節炎 + 0.058 × 朝のこわばりの継続時間 + 0.579 × ln(CRP +1)

評価変数		定義
	ASDAS-CRP で「臨床的に顕著な改善」を達成した被験者の割合	ASDAS-CRP のベースラインからの変化量が ≥ 2.0 のとき，臨床的に顕著な改善と定義した（Machado et al. 2011）。

身体機能及び体軸可動性の改善

身体機能の改善は，SF-36 PCS のベースラインからの変化量（副次評価変数）及び BASFI のベースラインからの変化量（探索的評価変数）を評価した。体軸可動性の改善は BASMI linear のベースラインからの変化量（探索的評価変数）を評価した。各評価変数の定義はTable 4-3に示す。

Table 4-3　身体機能及び体軸可動性の改善を評価した評価変数の定義

評価変数		定義
SF-36 PCS	ベースラインからの変化量	SF-36 は健康関連 QoL を評価するために幅広く使用されている。 8 つの下位尺度 [2.7.3-Table 1-5] から，身体的側面の QoL（physical component summary，PCS）を算定した（Ware and Sherbourne 1992, McHorney et al. 1993）。 SF-36 PCS は高値であるほど，健康状態は良好であることを示し，ベースラインに比べて 2.5 以上上昇したとき，「臨床的に意義のある変化」（Lubeck 2004，Davis et al. 2007）とした。
BASFI	ベースラインからの変化量	10 項目の質問 [2.7.3-Table 1-4] に対する回答（100 mm VAS）の平均値を BASFI（範囲：0～10）とした。 BASFI は低値であるほど，患者自身が感じる日常の動作に制限が少ない状態を示す。
BASMI linear	ベースラインからの変化量	5 項目の測定結果 A を下記の表に従ってスコア S に変換する（van der Heijde et al. 2008）。5 項目のスコアの平均を BASMI linear とした。BASMI linear は低値であるほど，可動域の制限が少ないことを示す。 ＜BASMI の測定項目及び点数＞

測定項目	S = 0 点	> 0 点～< 10 点	10 点
側屈方向の腰椎可動域制限* (cm)	A ≥ 21.1	S = (21.1 − A) / 2.1	A ≤ 0.1
壁から耳珠までの距離* (cm)	A ≤ 8	S = (A − 8) / 3	A ≥ 38
前屈方向の腰椎可動域制限 (modified Schober test) (cm)	A ≥ 7.4	S = (7.4 − A) / 0.7	A ≤ 0.4
内果間距離(くるぶし間距離) (cm)	A ≥ 124.5	S = (124.5 − A) / 10	A ≤ 24.5
頸部回旋* (°)	A ≥ 89.3	S = (89.3 − A) / 8.5	A ≤ 4.3

*：左右の平均値を使用
スコアが 0～10 の範囲を超えた場合は，スコアは 0 又は 10 とする。

QoL の改善

疾患に関する QoL の改善は，ASQoL のベースラインからの変化量（副次評価変数）を評価した。また，疲労に関する QoL の改善は，FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（探索的評価変数）を評価した。各評価変数の定義はTable 4-4に示す。

Table 4-4　　QoL の改善を評価した評価変数の定義

評価変数		定義
ASQoL	ベースラインからの変化量	ASQoL は AS 患者の疾患特異的な健康関連 QoL を評価する。 質問 [2.7.3-Table 1-5] に対し，「はい」の回答には 1 ポイントを割り当て，「いいえ」の回答にはポイントを割り当てない。各ポイントの合計を総スコアとし，総スコアの範囲は 0（最も低い重症度）～18（最も高い重症度）となり，スコアが低いほど QoL が良好であることを示す。 ベースラインに比べて 1.8 以上低下したとき，「臨床的に意義のある変化」とした（Davis et al. 2007）。
FACIT-Fatigue	ベースラインからの変化量	FACIT-Fatigue©は，慢性疾患患者における疲労，並びに疲労による日常活動や機能への影響を評価する。 被験者は，13 項目の質問 [2.7.3-Table 1-5] に 5 段階の尺度（0＝全く当てはまらない；1＝わずかに当てはまらない；2＝多少当てはまる；3＝かなり当てはまる；4＝非常によく当てはまる）で回答した。質問 7 と 8 に対して「4」の回答は肯定的，それ以外の質問では否定的な回答となる。そのため，質問 7 と 8 の採点では，点数を入れ替えた（すなわち，本来の回答で 4 は 0 となり，0＝4，1＝3，2＝2，3＝1 となる）。 FACIT-Fatigue スケールのスコアは 0～52 で，スコアが高いほど疲労が少ないことを意味する。

炎症反応の抑制及び脊椎の構造的損傷の進行抑制

炎症反応の抑制は CRP のベースラインに対する相対変化で評価した。

F2305 試験では，脊椎及び仙腸関節の炎症を MRI の画像に基づき評価した。脊椎の浮腫及び骨びらんは ASspiMRI-a スコア及び Berlin スコア（Braun et al. 2003a，Lukas et al. 2007），仙腸関節の炎症及び浮腫は Berlin スコアを用いてそれぞれスコア化し，そのベースラインからの変化量を評価した。また，X 線画像により頚椎と腰椎の骨びらん及び骨融合の状態を，mSASSS を用いてスコア化し，セクキヌマブ投与開始 2 年後の mSASSS のベースラインからの変化量を評価した。各評価変数の定義はTable 4-5に示す。

Table 4-5　　炎症反応の抑制及び脊椎の構造的損傷の進行抑制を評価した評価変数の定義

評価変数		定義
炎症マーカー	CRP のベースラインに対する相対変化	CRP は正規分布に従わないため（Huffman et al. 2006），CRP の分布を正規化するために自然対数に変換し，ベースライン値に対する投与後の測定値の比を解析に用いた。
MRI による脊椎及び仙腸関節の炎症の評価（F2305 試験のみ）	• 仙腸関節の Berlin スコアのベースラインからの変化量 • ASspiMRI-a スコアのベースラインからの変化量 • 脊椎の Berlin スコアのベースラインからの変化量	仙腸関節の炎症及び浮腫は Berlin スコア [2.7.3-Table 1-8] で評価した。Berlin スコアの最大スコアは 24 となる。 脊椎の浮腫及び骨びらんは ASspi MRI-a スコア及び Berlin スコア [2.7.3-Table 1-7] で評価した。ASspi MRI-a スコアの最大スコアは 138，Berlin スコアは 69 となる。

評価変数		定義
X 線による脊椎の構造的損傷の評価（F2305 試験のみ）	mSASSS のベースラインからの変化量	mSASSS の最大スコアは頚椎と腰椎でそれぞれ 36，合計 72 となる。なお，画像が不明瞭やデータがない場合，評価部位が外科処置されている場合は，いずれも合計スコアの算出時には「無効（0）」として扱った。

4.1.2.3 有効性解析対象集団

有効性の主解析対象集団は FAS とした。F2305 試験の脊椎及び仙腸関節の炎症（MRI）の評価は，MRI 評価が可能な施設に組み入れられた TNF-α 未治療の被験者を対象とした。

4.1.2.4 有効性データの提示

本項で提示した有効性評価変数の一覧をTable 4-6に示す。

F2310 試験及び H1301 試験の主要及び副次評価変数は BASDAI 50 反応率以外は同一である。BASDAI 50 反応率は，F2310 試験では探索的評価変数，H1301 試験では副次評価変数であった。

Table 4-6 本項で提示した有効性評価変数の一覧

	短期 (Week 16)		長期		
評価項目	F2310	H1301	F2310 (W156)	F2305 (W104)	H1301 (W52)
AS の臨床症状・徴候の改善					
ASAS 20 反応率	◎	◎	△	−	△
ASAS 40 反応率	○	○	△	−	△
ASAS 5/6 反応率	○	○	△	−	△
BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量	○	○	△	−	△
ASAS 部分寛解率	○	○	△	−	△
BASDAI 50 反応率	△	○	△	−	△
夜間背部痛のベースラインからの変化量	△	△	△ (W52)	−	−
ASDAS-CRP のベースラインからの変化量	△	△	△	−	−
ASDAS-CRP の臨床的に顕著な改善（ベースラインからの変化量 ≥ 2.0）	△	△	△	−	−
身体機能及び体軸可動性の改善					
SF-36 PCS のベースラインからの変化量	○	○	△	−	△
BASFI のベースラインからの変化量	△	△	△ (W52)	−	−
BASMI linear のベースラインからの変化量	△	△	△	−	−
QoL の改善					
ASQoL のベースラインからの変化量	○	○	△ (W52)	−	△
FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量	△	△	△	−	−
炎症反応の抑制及び脊椎の構造的損傷の進行抑制					
CRP のベースラインに対する相対変化	○	○	△	−	△

評価項目	短期 (Week 16)		長期		
	F2310	H1301	F2310 (W156)	F2305 (W104)	H1301 (W52)
MRI による脊椎及び仙腸関節の浮腫の評価（TNF-α 未治療の被験者のみ）	－	－	－	△*	－
mSASSS のベースラインからの変化量	－	－	－	△	－

主要評価変数：◎，副次評価変数：○，探索的評価変数：△
*：Week 16，52，104 のデータも評価する。

4.1.2.5 解析方法

4.1.2.5.1 ベースライン値の定義

F2310 試験及び H1301 試験ともに，ベースライン値は，初回の治験薬が投与される前に測定又は評価されたデータのうち，最後のデータをベースライン値とした。

4.1.2.5.2 欠測値の取扱い

F2310 試験

Week 52 までとそれ以降で，欠測値の取扱いが異なる。Week 52 までの 2 値変数及び連続変数は，以下のとおり取り扱った。

- 2 値変数

  ASAS20 反応率，ASAS40 反応率，及びその他の 2 値変数の有効性評価変数に関するデータの欠測は，以下のとおり取り扱った（non-responder imputation）。

  1. 理由を問わず治験から脱落した被験者は，脱落時点から Week 52 までノンレスポンダーとした。
  2. ベースライン時及び特定の時点で反応変数の算出に必要なデータ（例：ASAS の項目）が欠測した被験者は，ノンレスポンダーとした。

  Week 52 の前に盲検を解除された被験者は，盲検が解除された時点から Week 16 までノンレスポンダーとして取り扱った。

- 連続変数

  連続変数の有効性評価変数は mixed-effect model repeated measures（MMRM）で解析した。投与後のすべての評価時点で欠測があった場合，欠測値は補完せず，該当する被験者は解析から除外した。

Week 52 以降のデータは，各評価時点で使用可能なすべてのデータ（observed data）を用いて算出し，欠測値は補完しなかった。

H1301 試験

Week 52 までの 2 値変数の欠測値は，F2310 試験と同様に non-responder imputation により補完した。連続変数は欠測値を補完せず，observed data を用いて算出した。

4.1.2.5.3 F2310 試験の解析方法

主要評価変数の解析方法

主要評価変数である Week 16 の ASAS 20 反応率は，投与群及び抗 TNF-α 製剤による治療歴の有無を要因，体重を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

副次評価変数の解析方法

副次評価変数のうち，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率は主要評価変数と同じ解析方法により解析した。CRP，BASDAI，SF-36 PCS，及び ASQoL は，投与群，評価時点，及び抗 TNF-α 製剤による治療歴の有無を要因，各変数のベースライン値及び体重を共変量とする MMRM を用いて解析した。なお，CRP はベースライン値に対する投与後の測定値の比を自然対数変換して分布を正規化した値を解析に用いた。

多重性の調整

主要評価変数及び副次評価変数に対する解析では，計 16 の帰無仮説（「各セクキヌマブ群とプラセボ群との間に差はない」）をセクキヌマブ用量が一致するように 2 つに分け，Bretz の遂次棄却検定手順（Bretz et al. 2009）により，多重性を調整した。各仮説集合は[2.7.3-Figure 1-4]の順序で検定した。全体の第一種の過誤率を α = 5%（両側）と設定し，各仮説の第一種の過誤率は 2.5%（α/2%）とした。主要目的の各仮説（H_1 及び H_2）から α/2 で同時に検定を開始し，棄却された場合にのみ，矢印で結ばれた次の仮説へ有意水準を分配し検定した。ここで仮説の棄却とは，両側の仮説の棄却を意味しているが，Bretz の遂次棄却検定手順に従って，棄却された仮説の有意水準を別の仮説の検定のために分配するのは，セクキヌマブの治療効果が示された場合のみとした。各投与群のすべての仮説が棄却された場合，必要であれば他方の投与群の仮説へ有意水準を再分配し，α%で再度検定した。

主要評価変数：

H_1：Week 16 の ASAS 20 反応率で，セクキヌマブ 75 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

H_2：Week 16 の ASAS 20 反応率で，セクキヌマブ 150 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

副次評価変数：

H_3：Week 16 の ASAS 40 反応率で，セクキヌマブ 75 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

H_4：Week 16 の ASAS 40 反応率で，セクキヌマブ 150 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

H_5：Week 16 の CRP のベースラインからの変化量で，セクキヌマブ 75 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

H_6：Week 16 の CRP のベースラインからの変化量で，セクキヌマブ 150 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

H_7：Week 16 の ASAS 5/6 反応率で，セクキヌマブ 75 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

H_8：Week 16 の ASAS 5/6 反応率で，セクキヌマブ 150 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

H_9：Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量で，セクキヌマブ 75 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

H_{10}：Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量で，セクキヌマブ 150 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

H_{11}：Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量で，セクキヌマブ 75 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

H_{12}：Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量で，セクキヌマブ 150 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

H_{13}：Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量で，セクキヌマブ 75 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

H_{14}：Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量で，セクキヌマブ 150 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

H_{15}：Week 16 の ASAS 部分寛解率で，セクキヌマブ 75 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

H_{16}：Week 16 の ASAS 部分寛解率で，セクキヌマブ 150 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

4.1.2.5.4 H1301 試験の解析方法

主要評価変数，副次評価変数，探索的評価変数のいずれに対しても統計学的モデルを用いた解析は行わず，統計学的仮説も定義しなかった。評価変数が反応率の場合は，評価基準を満たした被験者数及びその割合，検査値又はスコアの場合は記述統計量を算出した。なお，CRP はベースライン値に対する投与後の値の比を自然対数変換（ベースライン後の測定値をベースライン値で除した後，自然対数変換）し，CRP の分布を正規化した。

4.1.2.5.5 MRI による脊椎及び仙腸関節の炎症抑制，及び X 線による脊椎の構造的損傷の進行抑制の評価（F2305 試験のみ）

仙腸関節の炎症を評価した Berlin スコア，脊椎の炎症を評価した ASspiMRI-a スコア及び Berlin スコアは，いずれも投与群を因子，体重及びベースライン時のスコアを共変量とするノンパラメトリック ANCOVA モデルを用いて，ベースラインからの変化量を解析した。ベースライン又は投与後のスコアが欠測の場合，その被験者は解析から除外した。

mSASSS は，評価されたデータを対象に記述統計量を算出した。記述統計量の算出には，2 人の評価者がつけたデータの平均値若しくは Adjudication されたデータを用いた。また，被験者ごとに Week 104 の mSASSS のベースラインからの変化量をプロットした Probability plot を作図した。

なお，MRI のベースライン値は初回の治験薬投与後 7 日以内，X 線のベースライン値は初回の治験薬投与後 30 日以内に評価された最初のデータとした。

4.1.3 部分集団の検討

F2310 試験及び H1301 試験の Week 16 までのデータを用いて，部分集団の有効性を検討した。評価した部分集団及び評価変数をTable 4-7に示す。なお，F2310 試験の部分集団解析は，F2305 試験との併合解析として集計したが，本書では実薬群は F2310 試験のデータを提示し，プラセボ群は F2310 試験（N = 74，FAS）と F2305 試験（N = 122，FAS）の併合データを用いた。

Table 4-7 部分集団及び評価変数

部分集団	評価変数（いずれも Week 16）
年齢（65 歳未満，65 歳以上）	ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率
体重（70 kg 未満，70～90 kg，90 kg 超）	ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率
性別（男性，女性）	ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率
CRP（10 mg/L 以下，10 mg/L 超）	ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率
抗 TNF-α 製剤による治療歴の有無（TNF-α IR，TNF-α 未治療）	ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，CRP のベースラインに対する相対変化，ASAS 5/6 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，BASDAI 50 反応率

4.2 国内非対照試験（H1301 試験）の用法・用量の設定根拠

国内外で，AS の発症機序，診断基準，及び標準治療に違いはない。外国人 AS 患者を対象とした母集団 PK 解析の結果，民族的要因はセクキヌマブの PK に影響を及ぼさなかった。また，健康被験者及び乾癬患者におけるセクキヌマブの PK に，それぞれ日本人と外国人の間で人種差は認められていない。さらに AS と他の自己免疫疾患（乾癬及び関節症性乾癬／乾癬性関節炎）でも PK に大きな差はないと考えられる。そのため，日本人 AS 患者での全身曝露（PK）が外国人 AS 患者と比べて大きく異なる可能性は低く，外国試験で決定した推奨用法・用量を日本人 AS 患者に適用した場合，外国人 AS 患者と同様の有効性が得られると考え，H1301 試験は，欧米での承認申請用法・用量と同じ用法・用量を設定した。欧米での承認申請用法・用量は，外国検証試験（F2310 試験，F2305 試験）の成績を評価し，F2310 試験の用法・用量を基に設定した。

F2310 試験の SC-150 mg 群は，Week 16 の ASAS 部分寛解率以外の主要及び副次評価変数で，プラセボに比べて優れた有効性が認められたが，SC-75 mg 群では，主要評価変数でプラセボ群との有意差が認められなかった（4.3.4 項）。F2305 試験では，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群ともにすべての主要及び副次評価変数で，プラセボに比べて優れた有効性が認められた。F2305 試験の導入投与中（10 mg/kg IV 投与，Week 4）の血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）は，F2310 試験の SC-150 mg 群に比べて 2 倍以上，Week 16 では 1.5 倍以上高かったものの，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の Week 16 の有効性は，F2310 試験の SC-150 mg 群と大きな違いはみられなかった。そのため，SC-150 mg 投与時に比べ血清中濃度が高くても，有効性はそれ以上向上しないと考え

た。また，SC-150 mg 投与時の忍容性は良好で，これまでに乾癬又は関節症性乾癬で認められているセクキヌマブの安全性プロファイルと同様であり，新たに考慮すべき安全性上の問題は認められなかった。加えて，導入投与及び維持投与ともに SC 投与とすることによって，プレフィルドシリンジによる自己投与が可能となり患者及びその介護者，医療関係者の利便性が向上することから，推奨用法・用量を「セクキヌマブ 150 mg をベースライン（Day 1），Week 1，2，3，4 に SC 投与し，それ以降，維持投与としてセクキヌマブ 150 mg を 4 週間隔で SC 投与する」（SC-150 mg）とし，欧米で承認を得た。なお，米国では導入投与なしで，維持投与のみの用法・用量も承認されている。

4.3 目標適応症に対する有効性

4.3.1 被験者の内訳

F2310 試験

253 名がスクリーニングされ，このうち 219 名が SC-75 mg 群（73 名），SC-150 mg 群（72 名），又はプラセボ群（74 名）にランダム化された。Week 16 までに投与を中止した被験者の割合は，投与群間で大きな違いはなかった（SC-75 mg 群 6.8%，SC-150 mg 群 8.3%，プラセボ群 10.8%，以下同順）。最も多かった中止理由は「有害事象」（2.7%，6.9%，5.4%）で，次いで「被験者又は保護者の判断」（2.7%，1.4%，2.7%）であり，中止理由の頻度は投与群間で大きな違いはなかった。

プラセボ群（74 名）は Week 16 までに中止した 8 名を除く 66 名がセクキヌマブ 75 mg 群（以下，Pbo-75 mg 群，32 名）又は 150 mg 群（以下，Pbo-150 mg 群，34 名）に再ランダム化された。また，SC-75 mg 群 73 名のうち 2 名，Pbo-75 mg 群 32 名のうち 3 名が Week 52 以降に 150 mg に増量した。

Week 156 までに投与を中止した被験者の割合は，SC-75 mg 群（150 mg に増量した被験者も含む）が SC-150 mg 群に比べて高かった（SC-75 mg 群 31.5%，SC-150 mg 群 20.8%，以下同順）。SC-150 mg 群で多かった中止理由は「有害事象」（9.6%，9.7%）及び「効果不十分」（8.2%，5.6%）であり，いずれも投与群間で同様の割合であった。なお，「被験者又は保護者の判断」（11.0%，1.4%）は，SC-75 mg 群が SC-150 mg 群に比べて高かった。

プラセボ群から再ランダム化された Pbo-75 mg 群（150 mg に増量した被験者も含む）及び Pbo-150 mg 群で，投与を中止した被験者の割合はそれぞれ 18.8%（6/32 名），14.7%（5/34 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった。中止理由は Pbo-75 mg 群では「効果不十分」（4 名）が最も多く，Pbo-150 mg 群は「有害事象」及び「効果不十分」が各 2 名にみられた。

ランダム化された 219 名全員が有効性の解析対象（FAS）及び安全性の解析対象（SAF）となった。

H1301 試験

37 名がスクリーニングされ，このうち 30 名が試験に組み入れられ，治験薬が投与された。Week 24 までに投与を中止した割合は 6.7%（2/30 名），Week 52 までに投与を中止した割合は 16.7%（5/30 名）であった。試験を中止した被験者 5 名のうち 3 名は「有害事象」によって中止し，残る 2 名は「効果不十分」で中止した。組み入れられた 30 名全員が有効性の解析対象（FAS）及び安全性の解析対象（SAF）となった。

F2305 試験

448 名がスクリーニングされ，このうち 371 名が IV-75 mg 群（124 名），IV-150 mg 群（125 名），又はプラセボ群（122 名）にランダム化された。Week 16 までに投与を中止した被験者の割合は，投与群間で大きな違いはなかった（IV-75 mg 群 4.8%，IV-150 mg 群 3.2%，プラセボ群 8.2%）。主な中止理由は，いずれの投与群も「有害事象」及び「被験者又は保護者の判断」であった。中止理由の頻度は，いずれも投与群間で大きな違いはなかった。

Week 104 までに投与を中止した被験者の割合は，IV-75 mg 群と IV-150 mg 群で同様であった（IV-75 mg 群 16.9%，IV-150 mg 群 22.4%，以下同順）。両群の主な中止理由は，「有害事象」（4.8%，8.8%），「効果不十分」（2.4%，6.4%），及び「被験者又は保護者の判断」（7.3%，4.0%）であり，いずれも投与群間で大きな違いはなかった。

プラセボ群に割り付けられた 122 名のうち，10 名は再ランダム化される前に中止し，112 名が Week 16 にセクキヌマブ 75 mg 群又は 150 mg 群に 1：1 の比で再ランダム化された（以下，Pbo-75 mg 群，Pbo-150 mg 群と表記）。また，112 名を，ASAS 20 反応基準を満たした被験者（レスポンダー）（35 名）と満たさなかった被験者（ノンレスポンダー）（77 名）に分け，ノンレスポンダーは Week 16 から，レスポンダーは Week 24 からセクキヌマブを投与した。ノンレスポンダー（77 名）の内訳は，Pbo-75 mg 群が 39 名，Pbo-150 mg 群が 38 名で，Week 104 までに投与を中止した被験者の割合は，Pbo-150 mg 群（31.6%）が Pbo-75 mg 群（17.9%）に比べて高かった。主な中止理由は両群とも「有害事象」，「効果不十分」，及び「被験者又は保護者の判断」であり，このうち「有害事象」（Pbo-75 mg 群 2.6%，Pbo-150 mg 群 13.2%，以下同順）及び「被験者又は保護者の判断」（5.1%，10.5%）は，Pbo-150 mg 群が Pbo-75 mg 群に比べて高かった。レスポンダー（35 名）の内訳は，Pbo-75 mg 群が 17 名，Pbo-150 mg 群が 18 名で，Week 104 までに投与を中止した被験者は，Pbo-75 mg 群で 2 名［「効果不十分」（プラセボ投与中に中止）及び「被験者又は保護者の判断」が各 1 名］，Pbo-150 mg 群で 1 名（追跡不能）であった。

ランダム化された 371 名全員が有効性の解析対象（FAS）及び安全性の解析対象（SAF）となった。

4.3.2 被験者の背景及び疾患特性

F2310 試験

ランダム化集団の SC-75 mg 群（73 名），SC-150 mg 群（72 名），及びプラセボ群（74 名）で，被験者のほとんど（95.9%～97.3%）が 65 歳未満であり，各投与群の年齢の中央値は 41.0～46.0 歳であった。全被験者の約 95%が白人であった。体格指数（body mass index，BMI）の平均値は約 27～28 kg/m^2 であった。男性の割合は全体では 69.9%（153/219 名）であり，投与群間でばらつきがみられた（63.9%～75.7%）。また，ベースライン時の喫煙率はプラセボ群（40.5%）がセクキヌマブ群（SC-75 mg 群 28.8%，SC-150 mg 群 29.2%）に比べて高かった。投与群間で，性別及び喫煙率以外の人口統計学的特性に不均衡はみられなかった。

AS と診断されてからの期間の中央値は 2.7～3.8 年，BASDAI 総スコアの平均値は 6.57～6.78 であった。CRP の中央値は 5.70～8.30 mg/L であり，いずれの群も基準上限値（5.0 mg/L）に比べ高値であった。BASMI linear 及び赤血球沈降速度を含むその他の評価項目のベースライン値は，投与群間で大きな違いはなかった。約 7～8 割の被験者が HLA-B27 陽性であった（72.6%～79.2%）。治験実施計画書で規定したとおり，TNF-α IR の割合は約 4 割（38.4%～39.2%）であった。使用した抗 TNF-α 製剤の種類は，規定したとおりほとんどの被験者で 1 種類であったが，2 種類以上使用した被験者は治験実施計画書の逸脱として報告された。ベースライン時にメトトレキサートを使用していた被験者の割合は約 1 割（11.1%～12.3%）で，平均投与量は 13.33～15.00 mg/week，サラゾスルファピリジンの使用割合は約 1～2 割（12.2%～16.4%）で，平均投与量は 2.11～2.13 g/day，ステロイドの使用割合は約 1 割（5.6%～9.6%）で，平均投与量は 3.75～9.17 mg/日であった。ステロイドの投与量に投与群間で違いがみられたが，それ以外のベースラインの疾患特性は投与群間で不均衡はなかった。

H1301 試験

安全性解析対象集団 30 名の年齢の中央値（43.0 歳），性別（男性の割合 66.7%），BMI（平均値約 23 kg/m^2），ベースライン時の喫煙率（23.3%）は，いずれも F2310 試験と同様であった。

AS と診断されてからの期間の中央値（約 4.6 年），BASDAI 総スコアの平均値（6.928），及び CRP の中央値（9.20 mg/L）は，F2310 試験と大きな違いはなかった。HLA-B27 陽性の被験者の割合（46.7%）は F2310 試験（約 8 割）に比べて低かった。TNF-α IR の割合は 26.7%（8/30 名）であり，使用した抗 TNF-α 製剤の種類は，全員が 1 種類であった。H1301 試験でベースライン時にメトトレキサートを使用していた被験者の割合（約 2 割）は F2310 試験（約 1 割）に比べて高かったが，サラゾスルファピリジン（約 2 割）及びステロイド（1 割）の使用率は同程度であった。メトトレキサート平均投与量（11.21 mg/week）は F2310 試験と同程度であったが，サラゾスルファピリジン（1.17 g/day）及びステロイド（2.50 mg/day）は F2310 試験に比べて少なかった。これは，日本での承認用量が外国に比べて低いことを反映していると考えられた。

F2305 試験

ランダム化集団の IV-75 mg 群（124 名），IV-150 mg 群（125 名），及びプラセボ群（122 名）の年齢（中央値 39.0～41.0 歳），性別（男性の割合 67.2%～71.0%），BMI（平均値約 26～27 kg/m^2）は F2310 試験及び H1301 試験と同様であった。白人の割合（55.2%～66.4%）及び喫煙率（17.7%～28.0%）は投与群間でばらつきがみられたが，それ以外の人口統計学的特性に不均衡はみられなかった。

AS と診断されてからの期間（中央値 4.1～5.8 年），BASDAI 総スコア（平均値 6.05～6.51），CRP（中央値 7.40～9.20 mg/L），BASMI linear 及び赤血球沈降速度を含むその他の評価項目のベースライン値も，F2310 試験及び H1301 試験と大きな違いはみられなかった。HLA-B27 陽性の被験者は 7～8 割で，F2310 試験と同様であった。F2305 試験では，治験実施計画書で規定したとおり，被験者の約 3 割は TNF-α IR（26.4%～27.4%）であった。使用した抗 TNF-α 製剤の種類は，規定したとおりほとんどの被験者で 1 種類であったが，2 種類以上使用した被験者は治験実施計画書の逸脱として報告された。ベースライン時にメトトレキサートを使用していた被験者の割合（13.1%～17.7%）及びステロイドの使用割合（12.1%～15.2%）は F2310 試験及び H1301 試験と同程度であったが，サラゾスルファピリジンの使用割合（32.3%～34.4%）は F2310 試験及び H1301 試験に比べて高かった。平均投与量は，メトトレキサート（12.63～14.08 mg/week），サラゾスルファピリジン（1.51～1.81 g/day），ステロイド（6.77～7.88 mg/day）のいずれも，F2310 試験と大きな違いはなかった。HLA-B27 陽性の被験者の割合（68.8%～79.8%）は投与群間でばらつきがみられたが，その他の疾患特性に不均衡はみられなかった。

4.3.3 対象集団の特性

F2310，H1301，及び F2305 試験はいずれも NSAID に対して効果不十分若しくは忍容性不良で，DMARD 又は抗 TNF-α 製剤の使用の有無を問わず中等症又は重症の活動性 AS の 18 歳以上の患者を対象とし，脊椎全体の強直を有する患者，セクキヌマブの評価に影響を及ぼす可能性のある AS 以外の活動性炎症性疾患（炎症性腸疾患又はブドウ膜炎を含む）を有する患者は除外した。

国内の AS 患者の疫学に関する調査では，平均年齢は約 50 歳，約 8 割が男性であった。HLA-B27 陽性率は約 5 割であったが，検査未実施や不明を勘案すると約 8 割と推計されるとの報告がある（井上 2011）。この結果は，H1301 試験に組み入れられた患者集団と同様であり，H1301 試験の患者集団は，国内の AS 患者集団を代表していると考えられる。

セクキヌマブの投与対象となる AS 患者は，日本リウマチ学会が策定した「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）」（日本リウマチ学会 2010）に準ずると考え，H1301 試験の選択基準はガイドラインに従って設定し，また外国検証試験とも同一である。上記 3 試験に組み入れられた被験者の BASDAI 総スコアの平均値はいずれも 6 以上であり，コントロール不良の目安である 4 を超えていた。また，これらの 3 試験では，NSAID に対する忍容性不良の患者の組入れも可とした。抗 TNF-α 製剤による治療を受けた AS 患者のうち，十分な効果がみられない患者が 20%～40%存在する（Dougados and Baeten 2011）。そ

のため，セクキヌマブは，抗 TNF-α 製剤に未治療の患者のみならず抗 TNF-α 製剤で効果不十分な患者に対しても投与されると考えられ（van der Heijde et al. 2017），これらの患者に対するセクキヌマブの効果を評価するため，抗 TNF-α 製剤に効果不十分な患者は F2310 試験で 38.8%（85/219 名），H1301 試験で 26.7%（8/30 名），F2305 試験で 27.0%（100/371 名）組み入れた。

以上より，F2310，H1301，及び F2305 試験の被験者集団は，実臨床下でセクキヌマブが投与される患者集団を代表していると考える。

4.3.4 有効性の結果

本項では，有効性の評価目的別に結果を提示した。F2310 試験及び F2305 試験の主要及び副次評価変数の検定ストラテジーに基づく仮説検定の結果は，それぞれ[2.7.3-Table 3-12]及び[2.7.3-Table 3-61]に示した。H1301 試験の Week 52 の中間解析の結果は，4.5 項に示した。

F2310 試験の仮説検定の結果（p 値）を示す際，検定の多重性の調整前及び調整後の両方の p 値を示した。Bretz の遂次棄却検定手順に従って評価していない探索的評価変数では調整していない p 値を示した。

4.3.4.1 AS の臨床症状・徴候の改善

4.3.4.1.1 主要評価変数（Week 16 の ASAS 20 反応率）

F2310 試験

FAS（N = 219）での Week 16 の ASAS 20 反応率の群間比較をTable 4-8に示す。

Week 16 の ASAS 20 反応率は，SC-75 mg 群で 41.1%，SC-150 mg 群で 61.1%，プラセボ群で 28.4%であった。ロジスティック回帰分析による群間比較の結果，SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率はプラセボ群に比べて有意に高く（調整前 $p < 0.0001$，調整後 $p = 0.0001$），SC-150 mg 群の AS の臨床症状・徴候の改善効果はプラセボ群に比べて優れていることが示された。一方，SC-75 mg 群は，プラセボ群との有意差はみられなかった（調整前，調整後いずれも $p = 0.0967$）。

SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率はプラセボ群に比べて 30%以上高く，臨床的に意義のある改善（群間差 10%以上）が認められた。また，SC-150 mg 群は SC-75 mg 群に比べて 20%以上高く，用量の増加に伴い増加した。

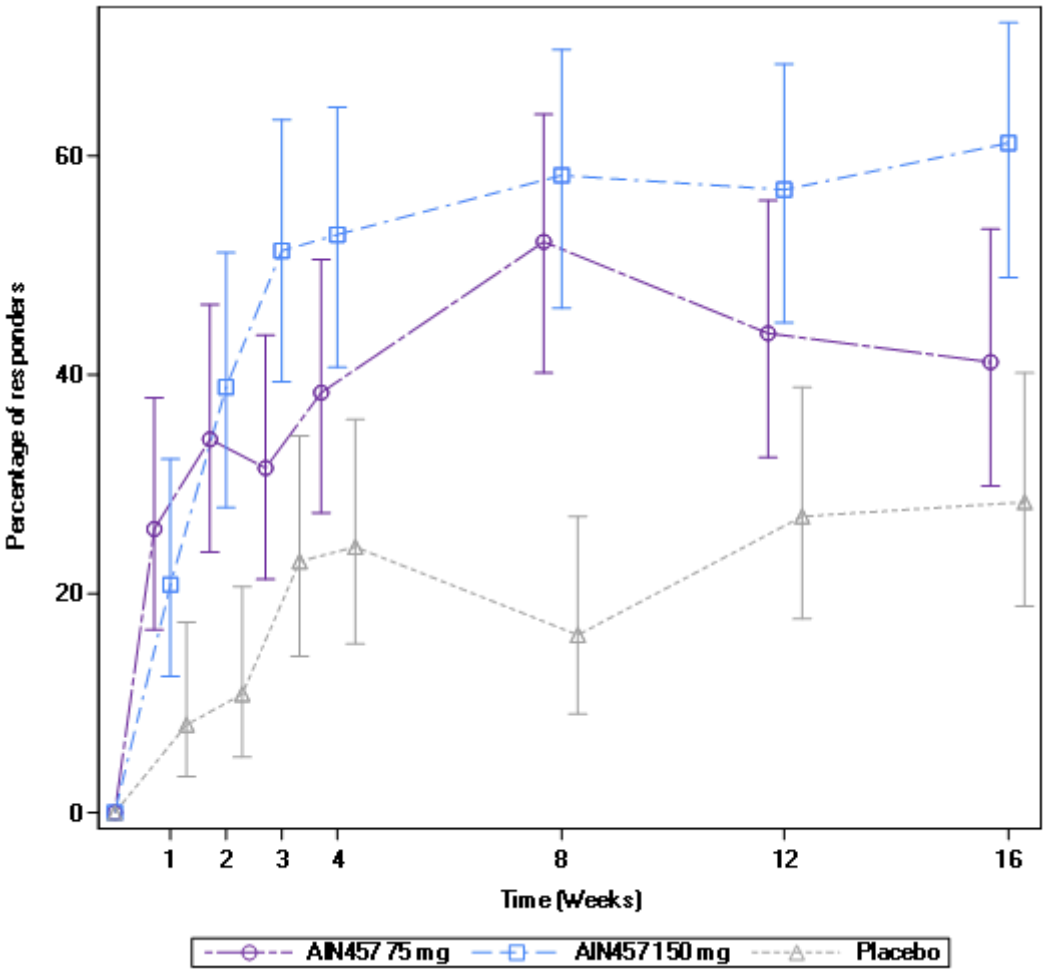
Table 4-8 Week 16 の ASAS 20 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）

	反応率% (n/M)		群間比較			
仮説	セクキヌマブ群	プラセボ群	オッズ比	95% CI	調整前 p 値	調整後 p 値
H_1: セクキヌマブ SC-75 mg 群 (N = 73) vs プラセボ群 (N = 74)						
	30/73 (41.1)	21/74 (28.4)	1.82	0.90, 3.67	0.0967	0.0967
H_2: セクキヌマブ SC-150 mg 群 (N = 72) vs プラセボ群 (N = 74)						
	44/72 (61.1)	21/74 (28.4)	4.38	2.14, 8.96	< 0.0001	0.0001

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-1.1，Table 14.2-29.1
オッズ比，95%CI，p 値は，投与群及び抗 TNF-α 製剤による治療歴の有無を要因，体重を共変量とするロジスティック回帰モデルにより算出した。
n = ASAS 20 反応基準に該当した被験者数
M = ASAS 20 反応率を評価した被験者数

Week 16 までの ASAS 20 反応率の推移（non-responder imputation）をFigure 4-1に示す。SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率は，Week 3 で 51.4%まで上昇し，Week 16（61.1%）まで緩徐に上昇した。Week 1 から Week 16 まですべての評価時点でプラセボ群に比べて 10%以上高く，投与開始後から速やかな臨床症状・徴候の改善効果が認められた。SC-150 mg 群は Week 3 から Week 16 まで Week 8 以外のすべての評価時点で SC-75 mg 群に比べて 10%以上高かった。

Figure 4-1　Week 16 までの ASAS 20 反応率の推移（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）

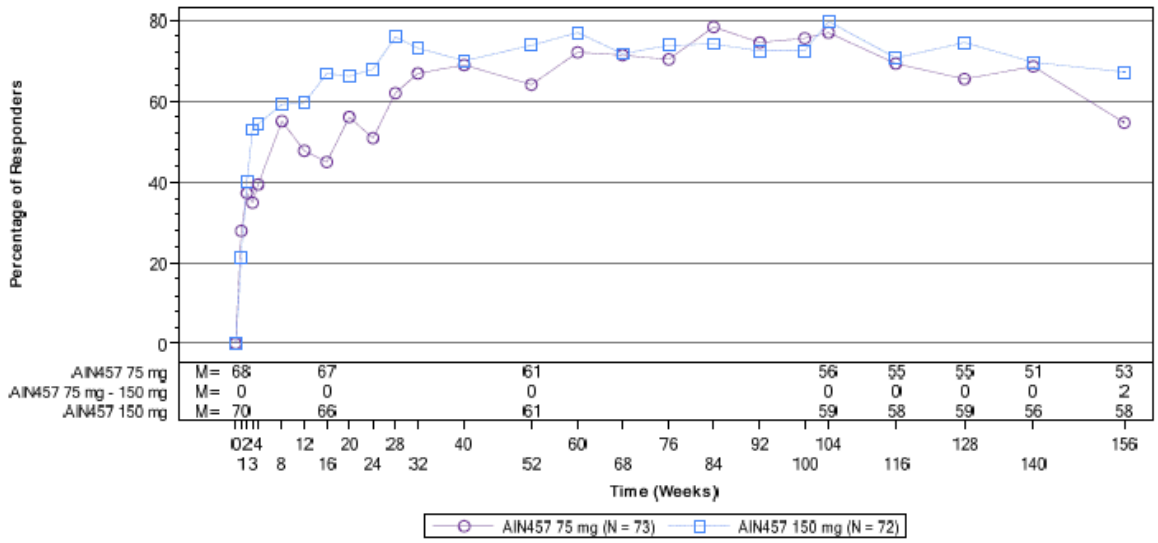


Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-1.1
AIN457 75 mg = セクキヌマブ SC-75 mg，AIN457 150 mg = セクキヌマブ SC-150 mg
ASAS 20 反応率 ± 95%CI を表示

Week 52 の ASAS 20 反応率（non-responder imputation）は，SC-75 mg 群で 53.4%（39/73 名），SC-150 mg 群で 62.5%（45/72 名）であり，両群とも Week 16 の ASAS 20 反応率が Week 52 まで維持された。SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率は，SC-75 mg 群に比べて高いか同程度で推移した。

盲検が解除された Week 52 以降も，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率（observed data）は，Week 156 までほぼ一定に推移した（Figure 4-2）。

Figure 4-2　Week 156 までの ASAS 20 反応率の推移（F2310 試験，FAS，observed data）



Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.2-1.3
AIN457 75 mg = セクキヌマブ SC-75 mg，AIN457 150 mg = セクキヌマブ SC-150 mg，AIN457 75 mg-150 mg = SC-75 mg 群で 150 mg に増量した被験者（なお，集計はランダム化された投与群で行った）
M = 評価された被験者数

H1301 試験

H1301 試験及び F2310 試験（SC-150 mg 群）の Week 1 から Week 16 までの ASAS 20 反応率（non-responder imputation）をTable 4-9に示す。

H1301 試験の Week 16 の ASAS 20 反応率は 70.0%であり，F2310 試験の SC-150 mg 群（61.1%）と大きな違いはなかった。また，Week 1～Week 16 までの推移も，F2310 試験と大きな違いはなかった。

Table 4-9　Week 1 から Week 16 の ASAS 20 反応率（H1301 試験，F2310 試験，FAS，non-responder imputation）

	H1301 試験 セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 % (n/M)	F2310 試験 セクキヌマブ SC-150 mg N = 72 % (n/M)
Week 1	23.3 (7/30)	20.8 (15/72)
Week 2	33.3 (10/30)	38.9 (28/72)
Week 3	40.0 (12/30)	51.4 (37/72)
Week 4	53.3 (16/30)	52.8 (38/72)
Week 8	56.7 (17/30)	58.3 (42/72)
Week 12	70.0 (21/30)	56.9 (41/72)
Week 16	70.0 (21/30)	61.1 (44/72)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-1.1，5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-1.1
n = 反応率の基準に該当した被験者数
M = 解析の対象となった被験者数

なお，導入投与の有無を比較した F2320 試験において，F2310 試験と同じ用法で投与したセクキヌマブ 150 mg 導入投与群の ASAS 20 反応率（59.5%，69/116 名）は，プラセボ群（47.0%，55/117 名）に対して有意差が認められなかった（調整後 p = 0.0570）。F2320 試験の被験者数（108 名／群）は他の第 III 相試験の結果（SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率 61%，プラセボ群 27%）に基づき，統計学的有意差を検出するための被験者数を設定したが，実際のプラセボ群の ASAS 20 反応率（47.0%）が計画時に予想していたよりも高かった。主要及び副次評価変数の反応率又はベースラインからの変化量は，いずれもセクキヌマブ群がプラセボ群に比べて高かった（大きかった）ものの，有意差を検出できる被験者数としては不足したため，統計学的な有意差は認められなかった[2.7.3-3.2.4 項]。

4.3.4.1.2 副次評価変数

ASAS 20 反応率に比べて達成が困難な指標である ASAS 40 反応率及び ASAS 部分寛解率，並びに ASAS 20 反応率で評価した項目に客観的指標である CRP 及び BASMI を加えた ASAS 5/6 反応率を副次評価変数として評価した。

F2310 試験

Week 16 の ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50 反応率の群間比較をTable 4-10に示す。

Week 16 の SC-150 mg 群の ASAS 40 反応率（36.1%）及び ASAS 5/6 反応率（43.1%）は，いずれもプラセボ群（それぞれ 10.8%，8.1%）に比べて有意に高かった（ASAS 40 反応率の調整前 p = 0.0004，調整後 p = 0.0008，ASAS 5/6 反応率の調整前 p < 0.0001，調整後 p = 0.0008）。また，いずれの反応率も SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて 20%以上高く，臨床的にも優れた改善効果が示された。SC-75 mg 群の ASAS 40 反応率（26.0%）及び ASAS 5/6 反応率（34.2%）は，検定手順（4.1.2.5.3 項）に従いプラセボ群に対する有意差は認められなかった。また，ASAS 40 反応率及び ASAS 5/6 反応率ともに SC-150 mg 群は SC-75 mg 群に比べて高かった。ASAS 部分寛解率は，ASAS 反応基準の主要ドメイン（疾患活動性，炎症性背部痛の重症度，身体機能，こわばり）の各スコア（0～10）がすべて 2 以下であった被験者の割合であり，臨床症状が軽微又は認められないことを示す。SC-150 mg 群の ASAS 部分寛解率（13.9%）は，プラセボ群（4.1%）に比べて有意差はみられなかったものの約 10%高く，SC-150 mg 群で臨床症状がほぼ消失するレベルまで改善した被験者がプラセボ群に比べて多かった。なお，ASAS 部分寛解率は SC-150 mg 群と SC-75 mg 群（15.1%）で大きな違いはみられなかった。

BASDAI は脊椎痛，疲労，炎症，朝のこわばり等，AS の主要症状の評価指標であり，BASDAI 総スコア（スコア範囲 0～10）は低値であるほど臨床症状・徴候の程度が低いことを示す。Week 16 の BASDAI 総スコアは，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群ともにベースラインから低下し（ベースラインからの変化量の LSmean：SC-75 mg 群−1.92，SC-150 mg 群−2.19），いずれも臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べて 1 以上低下，Pavy et al. 2005）がみられた。また，SC-

150 mg 群の変化量はプラセボ群（−0.85）に比べて有意に大きく（調整前 p = 0.0002，調整後 p = 0.0008），SC-150 mg 群の BASDAI で評価した臨床症状・徴候の改善効果はプラセボ群に比べて優れていることが示された。BASDAI 総スコアがベースラインに比べて 50%以上低下した被験者の割合（BASDAI 50 反応率）は，SC-150 mg 群（30.6%）はプラセボ群（10.8%）に比べて 10%以上高かったが，SC-75 mg 群（24.7%）とは大きな違いはなかった。

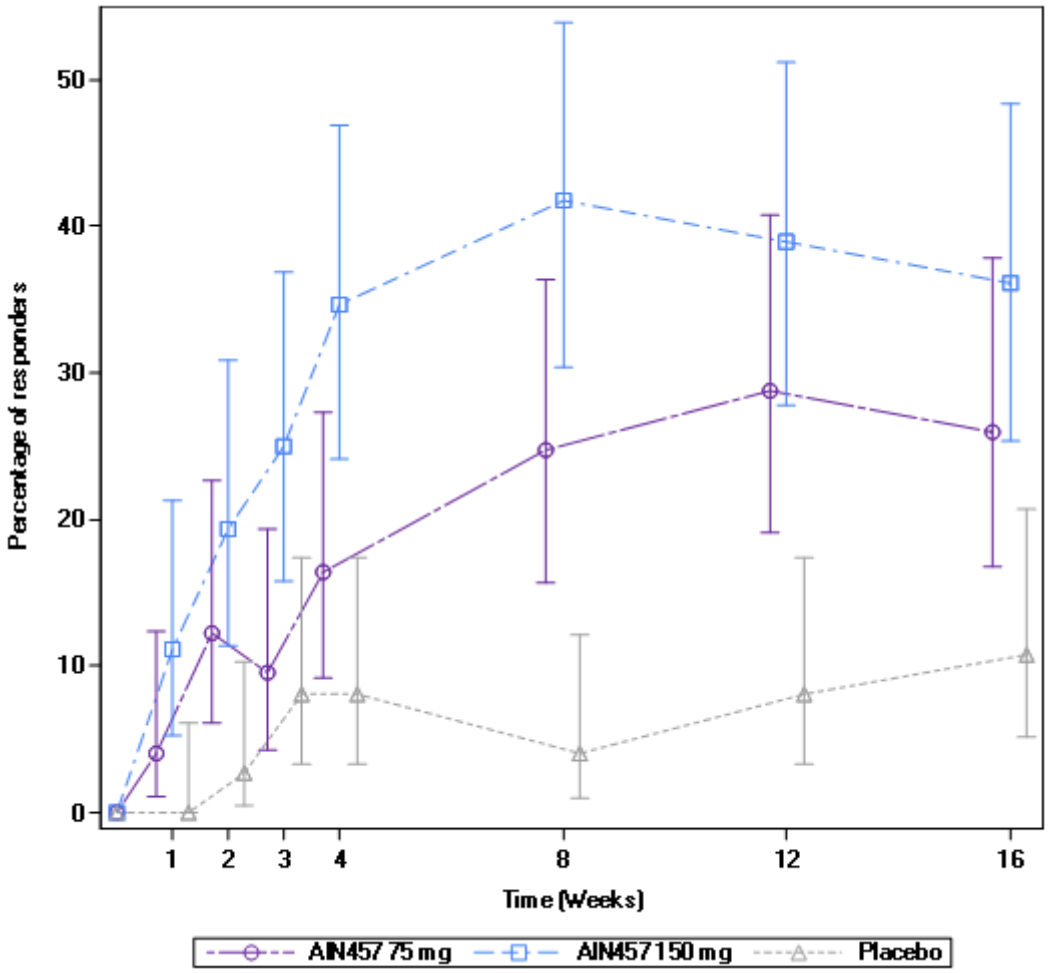
Table 4-10 Week 16 の ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）

		反応率% (n/M)		群間比較			
変数	仮説	セクキヌマブ群	プラセボ群	オッズ比	95% CI	調整前 p 値	調整後 p 値
ASAS 40 反応率（副次評価変数）							
	H_3: セクキヌマブ SC-75 mg 群 (N = 73) vs プラセボ群 (N = 74)						
		19/73 (26.0)	8/74 (10.8)	2.99	1.19, 7.48	0.0194	0.0967
	H_4: セクキヌマブ SC-150 mg 群(N = 72) vs プラセボ群 (N = 74)						
		26/72 (36.1)	8/74 (10.8)	5.07	2.06, 12.44	0.0004	0.0008
ASAS 5/6 反応率（副次評価変数）							
	H_7: セクキヌマブ SC-75 mg 群 (N = 73) vs プラセボ群 (N = 74)						
		25/73 (34.2)	6/74 (8.1)	6.13	2.31, 16.26	0.0003	0.0967
	H_8: セクキヌマブ SC-150 mg 群(N = 72) vs プラセボ群 (N = 74)						
		31/72 (43.1)	6/74 (8.1)	9.15	3.47, 24.12	< 0.0001	0.0008
BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（副次評価変数）							
		LSmean (SE)	LSmean (SE)	群間差（実薬 − Pbo）	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
	H_9: セクキヌマブ SC-75 mg 群 (N = 73，n = 67) vs プラセボ群 (N = 74，n = 64)						
		−1.92 (0.249)	−0.85 (0.252)	−1.07 (0.353)	−1.77, −0.37	0.0028	0.0967
	H_{10}: セクキヌマブ SC-150 mg 群(N = 72，n = 67) vs プラセボ群 (N = 74，n = 64)						
		−2.19 (0.248)	−0.85 (0.252)	−1.34 (0.353)	−2.04, −0.65	0.0002	0.0008
ASAS 部分寛解率（副次評価変数）							
	H_{15}: セクキヌマブ SC-75 mg 群 (N = 73) vs プラセボ群 (N = 74)						
		11/73 (15.1)	3/74 (4.1)	4.28	1.13, 16.21	0.0325	0.0967
	H_{16}: セクキヌマブ SC-150 mg 群(N = 72) vs プラセボ群 (N = 74)						
		10/72 (13.9)	3/74 (4.1)	3.91	1.02, 15.01	0.0471	0.0941
BASDAI 50 反応率（探索的評価変数）							
	セクキヌマブ SC-75 mg 群 (N = 73) vs プラセボ群 (N = 74)						
		18/73 (24.7)	8/74 (10.8)	2.69	1.07, 6.77	0.0359	−
	セクキヌマブ SC-150 mg 群(N = 72) vs プラセボ群 (N = 74)						
		22/72 (30.6)	8/74 (10.8)	3.79	1.53, 9.37	0.0040	−

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-2.1，Table 14.2-4.1，Table 14.2-3.1，Table 14.2-6.1，Table 14.2-29.1，Table 14.2-31.1
ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50 反応率のオッズ比，95%CI，p 値は，投与群及び抗 TNF-α 製剤による治療歴の有無を要因，体重を共変量とするロジスティック回帰モデルにより算出した。
n = ASAS 又は BASDAI の反応基準に該当した被験者数
M = ASAS 又は BASDAI の反応率を評価した被験者数
BASDAI 総スコアの LSmean，SE，95%CI，p 値は，投与群，評価時点，及び抗 TNF-α 製剤による治療歴の有無を要因，ベースライン値及び体重を共変量とする MMRM により算出した。投与群 × 来院時点，及びベースライン × 来院時点を交互作用項に含めた。
n = ベースライン及びベースライン後の測定データがある被験者数

SC-150 mg 群の ASAS 40 反応率は Week 4（34.7%）（Figure 4-3），ASAS 5/6 反応率は Week 3（34.7%），BASDAI 50 反応率は Week 4（29.2%）でほぼ Week 16 と同程度まで増加した。また，いずれの反応率も Week 2 から Week 16 まですべての評価時点で SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて 10%以上高く，投与開始後から速やかな臨床症状・徴候の改善効果が認められた。また，いずれの反応率も SC-150 mg 群は SC-75 mg 群に比べて高く推移した。SC-150 mg 群の ASAS 部分寛解率は，Week 8（11.1%）で Week 16 と同程度の反応率に達し，Week 8 から Week 16 までプラセボ群に比べて約 10%高かった。SC-150 mg 群と SC-75 mg 群で ASAS 部分寛解率は同様に推移し，用量間で大きな違いはなかった。

Figure 4-3　Week 16 までの ASAS 40 反応率の推移（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）



Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-2.1
AIN457 75 mg = セクキヌマブ SC-75 mg，AIN457 150 mg = セクキヌマブ SC-150 mg
ASAS 40 反応率 ± 95%CI を表示

Week 52 のセクキヌマブ群の ASAS 40 反応率（SC-75 mg 群 34.2%，SC-150 mg 群 48.6%，以下同順），ASAS 5/6 反応率（39.7%，52.8%），ASAS 部分寛解率（15.1%，22.2%），及び BASDAI 50 反応率（37.7%，49.2%）（いずれも non-responder imputation）は，Week 16 の反応率と同程度であり，Week 52 まで臨床症状・徴候の改善効果が維持された。さらに，盲検が解除された Week 52 以降も，それぞれの反応率（observed data）は，Week 156 までほぼ一定に推移した。

H1301 試験

H1301 試験及び F2310 試験（SC-150 mg 群）の Week 1 から Week 16 までの ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50 反応率（non-responder imputation）をTable 4-11 に示す。

H1301 試験の Week 16 の ASAS 40 反応率及び ASAS 5/6 反応率はそれぞれ 46.7%，ASAS 部分寛解率は 20.0%，BASDAI 50 反応率は 36.7%であり，F2310 試験の SC-150 mg 群と大きな違いははなかった。また，Week 1～Week 16 までの推移も，H1301 試験と F2310 試験で大きな違いはなかった。

H1301 試験の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（observed data）（平均値 ± SD）は，Week 2（−1.783 ± 1.8922）で臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べて 1 以上低下）がみられた。Week 16 の変化量は−3.088 ± 2.0697 であり，F2310 試験の SC-150 mg 群の Week 16 のベースラインからの変化量（observed data，−2.282 ± 2.1236）と大きな違いはなかった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-6.1，5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-3.3）。

Table 4-11 Week 1 から Week 16 までの ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50 反応率（H1301 試験，F2310 試験，FAS，non-responder imputation）

	H1301 試験 セクキヌマブ SC-150 mg N = 30				F2310 試験 セクキヌマブ SC-150 mg N = 72			
	ASAS 40 反応率	ASAS 5/6 反応率	ASAS 部分寛解率	BASDAI 50 反応率	ASAS 40 反応率	ASAS 5/6 反応率	ASAS 部分寛解率	BASDAI 50 反応率
Week 1	10.0%	16.7%	0%	6.7%	11.1%	15.3%	1.4%	8.3%
Week 2	16.7%	26.7%	0%	16.7%	19.4%	23.6%	2.8%	15.3%
Week 3	23.3%	33.3%	0%	33.3%	25.0%	34.7%	5.6%	19.4%
Week 4	33.3%	40.0%	10.0%	36.7%	34.7%	31.9%	9.7%	29.2%
Week 8	33.3%	40.0%	10.0%	43.3%	41.7%	43.1%	11.1%	29.2%
Week 12	40.0%	56.7%	20.0%	40.0%	38.9%	40.3%	19.4%	31.9%
Week 16	46.7%	46.7%	20.0%	36.7%	36.1%	43.1%	13.9%	30.6%

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-2.1，Table 14.2-3.1，Table 14.2-5.1，Table 14.2-9.1，5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-2.1，Table 14.2-4.1，Table 14.2-6.1，Table 14.2-31.1

4.3.4.1.3 探索的評価変数

AS の特徴的な臨床症状に，運動で改善するが，安静では改善しない腰背部の疼痛又はこわばりがあり，症状は夜から早朝にかけて現れることが多い。特に夜間就寝中の痛みは QoL とも関連し（Li et al. 2012），AS の臨床症状・徴候の評価として重要であるため，探索的評価変数のうち夜間背部痛を評価する。また，ASAS グループが提唱した疾患活動性の新しい評価指標であり，被験者による脊椎痛，末梢関節炎，疾患活動性，及び朝のこわばりに関する評価を CRP で補正した ASDAS-CRP も評価する。

F2310 試験

Week 16 の夜間背部痛（VAS）のベースラインからの変化量及び ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（いずれも MMRM）の群間比較をTable 4-12に示す。

夜間背部痛（VAS）は低値であるほど，夜間の痛みが少ないことを示す。セクキヌマブ群の Week 16 の夜間背部痛は，ベースラインから低下した（ベースラインからの変化量の LSmean：SC-75 mg 群 −21.38，SC-150 mg 群 −29.64）。SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群ともにベースラインからの変化量はプラセボ群（−9.64）に比べて大きく，夜間背部痛の改善が示唆された。

ASDAS-CRP は低値であるほど疾患活動性が低いことを示す。セクキヌマブ群の Week 16 の ASDAS-CRP はベースラインから低下した（ベースラインからの変化量の LSmean：SC-75 mg 群 −0.93，SC-150 mg 群 −1.14）。SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群のベースラインからの変化量はプラセボ群（−0.35）に比べて大きく，疾患活動性の低下が示唆された。Week 16 の ASDAS-CRP で臨床的に顕著な改善（ベースラインに比べて 2.0 以上低下）を達成した被験者の割合（non-responder imputation）は，SC-75 mg 群（15.1%）及び SC-150 mg 群（25.0%）は，プラセボ群（4.1%）に比べて 10%以上高く，セクキヌマブの用量の増加に伴い増加した。

Table 4-12　Week 16 の夜間背部痛（VAS），ASDAS-CRP のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM）

変数	投与群	N	n	ベースラインからの変化量 LSmean (SE)	群間差（セクキヌマブ − プラセボ）		
					LSmean (SE)	95%CI	未調整 p 値
夜間背部痛（100 mm VAS）（探索的評価変数）							
	セクキヌマブ SC-75 mg	73	67	−21.38 (2.793)	−11.74 (3.942)	−19.51, −3.96	0.0033
	セクキヌマブ SC-150 mg	72	67	−29.64 (2.781)	−19.99 (3.939)	−27.76, −12.23	< 0.0001
	プラセボ	74	64	−9.64 (2.812)	—	—	—
ASDAS-CRP（探索的評価変数）							
	セクキヌマブ SC-75 mg	73	67	−0.93 (0.115)	−0.59 (0.164)	−0.91, −0.26	0.0004
	セクキヌマブ SC-150 mg	72	67	−1.14 (0.115)	−0.80 (0.163)	−1.12, −0.48	< 0.0001
	プラセボ	74	64	−0.35 (0.116)	—	—	—

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-15.1，Table 14.2-17.1
LSmean，SE，95%CI，p 値は，投与群，評価時点，及び抗 TNF-α 製剤による治療歴の有無を要因，ベースライン値及び体重を共変量とする MMRM により算出した。
投与群 × 来院時点，及びベースライン × 来院時点を交互作用項に含めた。
n = ベースライン及びベースライン後の測定データがある被験者数

セクキヌマブ群の Week 52 の夜間背部痛のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差, observed data）（SC-75 mg 群−25.9 ± 28.83，SC-150 mg 群−40.3 ± 28.50，以下同順）は，いずれも Week 16（−20.2 ± 28.34，−32.6 ± 27.51）の値を維持していた。ASDAS-CRP も Week 52 のベースラインからの変化量（observed data，−1.277 ± 0.8960，−1.666 ± 1.2854）は，Week 16（−0.935 ± 1.0374，−1.242 ± 1.1137）と同程度であり，夜間背部痛及び ASDAS-CRP で評価した臨床症状・徴候に対する改善効果が Week 52 まで維持された。

Week 16，52，156 の ASDAS-CRP で臨床的に顕著な改善がみられた被験者の割合（observed data）は，SC-75 mg 群で 16.4%，18.0%，18.2%，SC-150 mg 群で 26.9%，34.4%，32.8%であり，両群とも Week 16 から Week 156 までほぼ一定に推移した。

H1301 試験

Week 16 の夜間背部痛（VAS）のベースラインからの変化量（observed data）（n = 28）の平均値 ± SD（中央値）は−33.4 ± 27.33（−31.0），Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（observed data）（n = 28）は−1.740 ± 1.0483（−1.675）と，いずれもベースラインから低下し，夜間背部痛及び ASDAS-CRP で評価した臨床症状・徴候でも改善傾向がみられた。また，Week 16 の ASDAS-CRP で臨床的に顕著な改善を達成した被験者の割合（non-responder imputation）は 33.3%であった。夜間背部痛及び ASDAS-CRP のベースラインからの変化量は，いずれも F2310 試験の SC-150 mg 群と大きな違いはなかった。

4.3.4.2 身体機能及び体軸可動性の改善

身体機能の改善は，SF-36 PCS のベースラインからの変化量及び BASFI のベースラインからの変化量を評価した。また，体軸の可動性の評価は BASMI linear のベースラインからの変化量を評価した。

F2310 試験

Week 16 の SF-36 PCS，BASFI，BASMI linear のベースラインからの変化量（MMRM）に対する群間比較をTable 4-13に示す。

SF-36 PCS は高値であるほど，身体的 QoL が良好であることを示す。セクキヌマブ群の SF-36 PCS のベースラインからの変化量は，Week 4（LSmean：SC-75 mg 群 3.75，SC-150 mg 群 4.72）から臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べて 2.5 以上の上昇）がみられた。Week 16 の SC-150 mg 群のベースラインからの変化量（LSmean：6.06）はプラセボ群（1.92）に比べて有意に高く（調整前 p = 0.0002，調整後 p = 0.0008，MMRM），SC-150 mg 投与により優れた身体的 QoL の改善効果がみられた。また，Week 16 の SF-36 PCS で臨床的に意義のある変化がみられた被験者（レスポンダー）の割合は，SC-75 mg 群で 58.9%，SC-150 mg 群で 70.8%，プラセボ群で 40.5%であり，SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて約 30%高く，また用量の増加に伴い増加した。

BASFI（範囲 0～10）は低値であるほど，AS に関連して患者が感じる日常動作に制限が少ないことを示す。セクキヌマブ群の Week 16 の BASFI はいずれもベースラインから低下した（ベースラインからの変化量の LSmean：SC-75 mg 群 −1.67，SC-150 mg 群 −2.15）。SC-150 mg 群のベースラインからの変化量はプラセボ群（−0.68）に比べて大きく，SC-150 mg 投与により日常動作の改善が示唆された。

BASMI linear は治験担当医師が体軸の可動性を測定する客観的評価項目であり，低値であるほど可動域の制限が少ないことを示す。Week 16 の SC-150 mg 群の BASMI linear は，ベースラインに比べて低下した（ベースラインからの変化量の LSmean：−0.51）。ベースラインからの変化量はプラセボ群（−0.22）と比べて大きく，SC-150 mg 投与によって体軸の可動域が改善されることが示唆された。SC-75 mg 群のベースラインからの変化量（−0.29）はプラセボ群と同程度であった。

Table 4-13 Week 16 の SF-36 PCS，BASFI，BASMI linear のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM）

変数	仮説	セクキヌマブ群 LSmean (SE)	プラセボ群 LSmean (SE)	群間差（実薬 − Pbo）	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
SF-36 PCS のベースラインからの変化量（副次評価変数）							
	H_{11}: セクキヌマブ SC-75 mg 群 (N = 73，n = 66) vs プラセボ群 (N = 74，n = 66)						
		4.77 (0.798)	1.92 (0.786)	2.84 (1.108)	0.66, 5.03	0.0110	0.0967
	H_{12}: セクキヌマブ SC-150 mg 群(N = 72，n = 67) vs プラセボ群 (N = 74，n = 66)						
		6.06 (0.784)	1.92 (0.786)	4.14 (1.105)	1.96, 6.32	0.0002	0.0008
BASFI のベースラインからの変化量（探索的評価変数）							
	セクキヌマブ SC-75 mg 群 (N = 73，n = 67) vs プラセボ群 (N = 74，n = 64)						
		−1.67 (0.232)	−0.68 (0.235)	−0.99 (0.328)	−1.64, −0.34	0.0029	—
	セクキヌマブ SC-150 mg 群(N = 72，n = 67) vs プラセボ群 (N = 74，n = 64)						
		−2.15 (0.231)	−0.68 (0.235)	−1.46 (0.328)	−2.11, −0.82	< 0.0001	—
BASMI linear のベースラインからの変化量（探索的評価変数）							
	セクキヌマブ SC-75 mg 群 (N = 73，n = 64) vs プラセボ群 (N = 74，n = 60)						
		−0.29 (0.105)	−0.22 (0.107)	−0.07 (0.150)	−0.36, 0.23	0.6456	—
	セクキヌマブ SC-150 mg 群(N = 72，n = 63) vs プラセボ群 (N = 74，n = 60)						
		−0.51 (0.106)	−0.22 (0.107)	−0.29 (0.151)	−0.59, 0.00	0.0533	—

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52- Table 14.2-7.1，Table 14.2-29.1，Table 14.2-14.1，Table 14.2-16.1
LSmean，SE，95%CI，p 値は，投与群，評価時点，及び抗 TNF-α 製剤による治療歴の有無を要因，ベースライン値及び体重を共変量とする MMRM により算出した。
投与群 × 来院時点，及びベースライン × 来院時点を交互作用項に含めた。
n = ベースライン及びベースライン後の測定データがある被験者数

セクキヌマブ群の Week 52 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量［LSmean（SE）］（MMRM）［SC-75 mg 群 6.11（0.923），SC-150 mg 群 6.82（0.901）］は，両群とも Week 16 の変化量と同程度であり，身体機能の改善効果が Week 52 まで維持された。盲検が解除された

Week 52 以降，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（observed data）は，Week 156 までほぼ一定に推移した。

セクキヌマブ群の Week 52 の BASFI のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差，observed data）（SC-75 mg 群−2.251 ± 2.1619，SC-150 mg 群−2.968 ± 2.4210）はいずれも Week 16（−1.788 ± 2.0815，−2.322 ± 2.2089）の値を維持した。

Week 16，52，156 の BASMI linear のベースラインからの変化量の中央値（範囲）（observed data）は，SC-75 mg 群で−0.403（−2.29，2.52），−0.744（−3.10，1.48），−0.702（−2.33，1.36），SC-150 mg 群で−0.387（−3.57，1.34），−0.699（−4.14，1.97），−0.589（−5.16，2.82）であった。両群ともばらつきが大きいものの，Week 16 から Week 52 にかけてベースラインからの変化量は大きくなる傾向を示し，Week 52 から Week 156 まではほぼ一定に推移した。

H1301 試験

H1301 試験及び F2310 試験（SC-150 mg 群）の Week 16 の SF-36 PCS，BASFI，及び BASMI linear のベースラインからの変化量（observed data）をTable 4-14に示す。

H1301 試験の Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）（n = 28）は，6.306 ± 8.0724（中央値 6.555）であり，臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べて 2.5 以上の上昇）がみられた。BASFI 及び BASMI linear はいずれもベースラインから低下した。H1301 試験の SF-36 PCS，BASFI，BASMI lienear のベースラインからの変化量はいずれも F2310 試験の SC-150 mg 群と同程度であり，身体機能及び体軸の可動性の改善が示唆された。

Table 4-14 Week 16 の SF-36 PCS，BASFI，BASMI linear のベースラインからの変化量（H1301 試験，F2310 試験，FAS，observed data）

	H1301 試験 セクキヌマブ SC-150 mg N = 30				F2310 試験 セクキヌマブ SC-150 mg N = 72			
	n	ベースライン mean ± SD	投与後 mean ± SD	ベースラインからの変化量 mean ± SD (中央値)	n	ベースライン mean ± SD	投与後 mean ± SD	ベースラインからの変化量 mean ± SD (中央値)
SF-36 PCS	28	36.933 ± 6.4133	43.239 ± 6.5697	6.306 ± 8.0724 (6.555)	67	34.791 ± 6.5621	41.724 ± 7.9328	6.933 ± 7.1045 (6.420)
BASFI	28	5.750 ± 2.1979	3.740 ± 2.4954	−2.010 ± 2.2725 (−2.045)	67	6.140 ± 2.1676	3.818 ± 2.5570	−2.322 ± 2.2089 (−1.930)
BASMI linear	28	5.041 ± 1.6056	4.370 ± 1.6518	−0.671 ± 0.8111 (−0.695)	63	3.588 ± 2.0212	3.108 ± 1.9475	−0.480 ± 0.9321 (−0.387)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-7.1，Table 14.2-10.4，Table 14.2-14.1，5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-7.3，Table 14.2-14.2，Table 14.2-16.2
n = ベースライン及びベースライン後の測定データがある被験者数

4.3.4.3 QoL の改善

疾患に関連する QoL は ASQoL，疲労に関する QoL は FACIT-Fatigue を評価した。

F2310 試験

Week 16 の ASQoL 及び FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（MMRM）の群間比較を Table 4-15に示す。

ASQoL（範囲 0～18）は低値であるほど，疾患関連の QoL は良好であることを示す。

SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の ASQoL のベースラインからの変化量（LSmean）は Week 4（−2.32，−3.01）で，臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べて 1.8 以上の低下）がみられた。SC-150 mg 群の Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量（LSmean：−4.00）は，プラセボ群（−1.37）に比べて有意に大きく（調整前 p = 0.0005，調整後 p = 0.001，MMRM），SC-150 mg 投与による ASQoL の改善が示された。

FACIT-Fatigue（範囲 0～52）は，慢性疾患患者における疲労を評価する指標であり，高値であるほど疲労が少ないことを示す。Week 16 のセクキヌマブ群の FACIT-Fatigue はベースラインから上昇した（ベースラインからの変化量の LSmean：SC-75 mg 群 6.72，SC-150 mg 群 8.10）。SC-150 mg 群のベースラインからの変化量はプラセボ群（3.30）に比べて大きく，SC-150 mg 投与による疲労に関する QoL の改善が示唆された。

Table 4-15 Week 16 の ASQoL 及び FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM）

変数	仮説	セクキヌマブ群 LSmean (SE)	プラセボ群 LSmean (SE)	群間差（実薬 − Pbo）	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
ASQoL のベースラインからの変化量（副次評価変数）							
	H_{13}: セクキヌマブ SC-75 mg 群 (N = 73，n = 66) vs プラセボ群 (N = 74，n = 66)						
		−3.33 (0.537)	−1.37 (0.530)	−1.96 (0.748)	−3.43, −0.48	0.0096	0.0967
	H_{14}: セクキヌマブ SC-150 mg 群(N = 72，n = 66) vs プラセボ群 (N = 74，n = 66)						
		−4.00 (0.528)	−1.37 (0.530)	−2.63 (0.743)	−4.09, −1.16	0.0005	0.001
FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（探索的評価変数）							
	セクキヌマブ SC-75 mg 群 (N = 73，n = 67) vs プラセボ群 (N = 74，n = 66)						
		6.72 (1.104)	3.30 (1.095)	3.42 (1.541)	0.38, 6.46	0.0276	—
	セクキヌマブ SC-150 mg 群 (N = 72，n = 67) vs プラセボ群 (N = 74，n = 66)						
		8.10 (1.092)	3.30 (1.095)	4.80 (1.537)	1.77, 7.84	0.0020	—

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-10.1，Table 14.2-29.1，Table 14.2-25.1
LSmean，SE，95%CI，p 値は，投与群，評価時点，及び抗 TNF-α 製剤による治療歴の有無を要因，ベースライン値及び体重を共変量とする MMRM により算出した。
投与群 × 来院時点，及びベースライン × 来院時点を交互作用項に含めた。
n = ベースライン及びベースライン後の測定データがある被験者数

セクキヌマブ群の Week 52 の ASQoL のベースラインからの変化量［LSmean（SE）］（MMRM）［SC-75 mg 群 −3.88（0.593），SC-150 mg 群 −4.80（0.581）］は，両群とも Week 16 の変化量と同程度であり，疾患関連の QoL に対する改善効果は Week 52 まで維持された。

Week 16，52，156 の FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量の中央値（範囲）（observed data）は，SC-75 mg 群が 7.000（−15.00，35.33），8.000（−12.00，32.33），9.000（−17.00，

33.00），SC-150 mg 群が 7.000（−19.00，31.00），11.000（−9.00，38.00），11.000（−11.00，40.00）であり，両群ともばらつきが大きいものの，Week 16 から Week 52 にかけてベースラインからの変化量は大きくなる傾向を示し，Week 52 から Week 156 まではほぼ一定に推移した。

H1301 試験

H1301 試験及び F2310 試験（SC-150 mg 群）の Week 16 の ASQoL 及び FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（observed data）をTable 4-16に示す。

H1301 試験の Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）（n = 27）は，−3.4 ± 4.00（中央値 −3.0）であり，臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べて 1.8 以上の低下）がみられ，AS に関連する QoL の改善がみられた。また，Week 16 の FACIT-Fatigue はベースラインから上昇し（8.5 ± 11.94，中央値 6.0），疲労に関する QoL も改善傾向がみられた。H1301 試験の ASQoL 及び FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量は，いずれも F2310 試験の SC-150 mg 群と大きな違いはなかった。

Table 4-16　Week 16 の ASQoL 及び FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（H1301 試験，F2310 試験，FAS，observed data）

	H1301 試験 セクキヌマブ SC-150 mg N = 30				F2310 試験 セクキヌマブ SC-150 mg N = 72			
	n	ベースライン mean ± SD	投与後 mean ± SD	ベースラインからの変化量 mean ± SD (中央値)	n	ベースライン mean ± SD	投与後 mean ± SD	ベースラインからの変化量 mean ± SD (中央値)
ASQoL	27	11.4 ± 3.73	8.0 ± 3.88	−3.4 ± 4.00 (−3.0)	66	11.920 ± 4.2210	7.626 ± 5.7380	−4.294 ± 4.8993 (−3.000)
FACIT-Fatigue	30	24.7 ± 9.31	33.2 ± 10.67	8.5 ± 11.94 (6.0)	67	22.657 ± 9.0764	32.004 ± 11.3015	9.347 ± 9.5566 (7.000)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-8.1，Table 14.2-23.1，5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-10.3，Table 14.2-25.2
n = ベースライン及びベースライン後の測定データがある被験者数

4.3.4.4　炎症反応の抑制及び脊椎の構造的損傷の進行抑制

炎症反応の抑制は，F2310 試験及び H1301 試験の CRP のベースラインに対する相対変化（副次評価変数）を評価した。また，F2305 試験で，MRI により脊椎及び仙腸関節の炎症反応の抑制，X 線により脊椎の構造的損傷の進行抑制を評価した（いずれも探索的評価変数）。

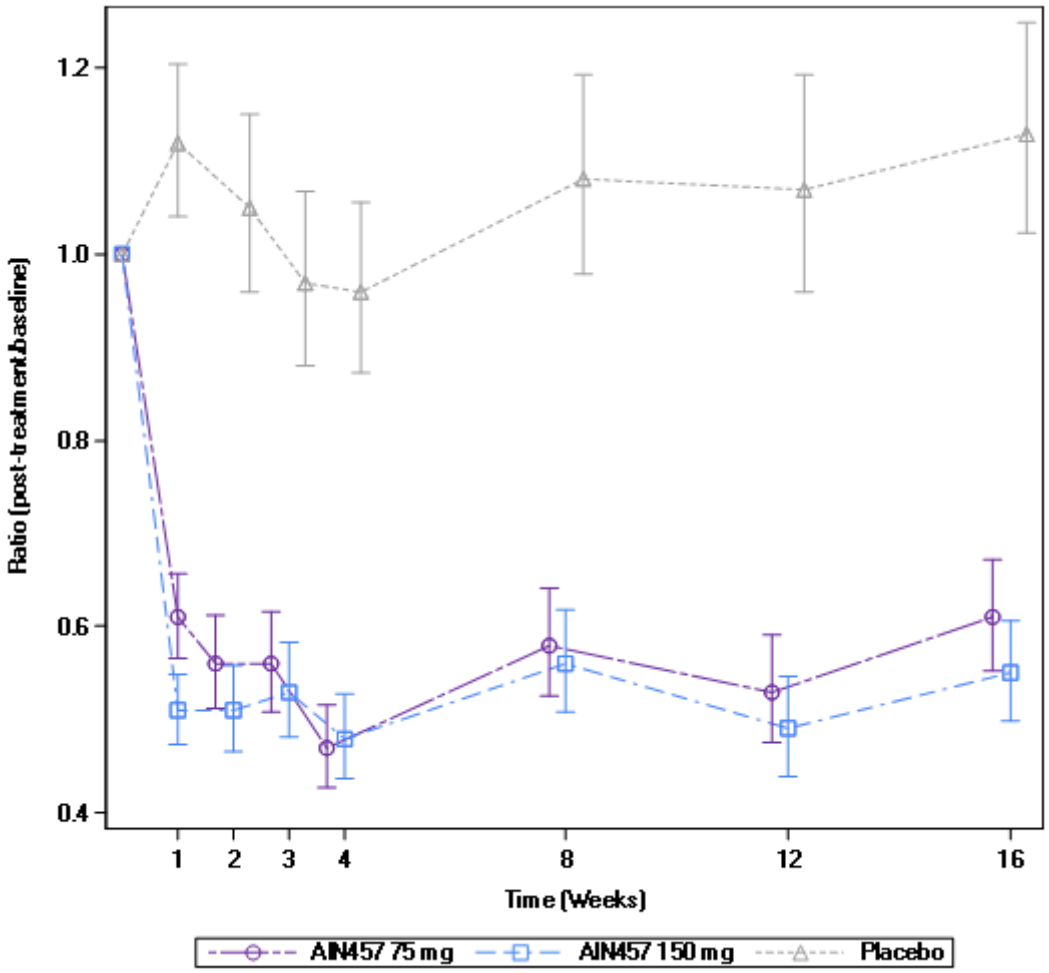
CRP のベースラインに対する相対変化（F2310 試験及び H1301 試験）

AS 患者では，脊椎や仙腸関節の炎症を反映して，炎症マーカーである CRP の増加や赤血球沈降速度の促進がみられる。F2310 試験の Week 16 までの CRP のベースラインに対する比の推移をFigure 4-4に示す。

F2310 試験の SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の CRP は Week 1 からベースラインに比べて減少し，ベースラインに対する比（投与後/ベースライン）は Week 1 から Week 16 までほぼ一定であった。

Week 16 の CRP のベースラインに対する比の幾何平均（SE）は，SC-75 mg 群で 0.61（1.103），SC-150 mg 群で 0.55（1.104），プラセボ群で 1.13（1.105）であり，SC-150 mg 群のベースラインに対する相対変化はプラセボ群に比べて有意差がみられた（調整前 $p < 0.0001$，調整後 $p = 0.0008$，MMRM）。SC-75 mg 群と SC-150 mg 群の CRP のベースラインに対する比は同程度であった。

Figure 4-4　Week 16 までの CRP のベースラインに対する相対変化（relative change）の推移（F2310 試験，FAS，MMRM）



Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-5.1
AIN457 75 mg = セクキヌマブ SC-75 mg，AIN457 150 mg = セクキヌマブ SC-150 mg
CRP のベースラインに対する比（投与後/ベースライン）の幾何平均 ± 95%CI を表示

セクキヌマブ群の Week 52 の CRP のベースラインに対する比の幾何平均（SE）（MMRM）は，SC-75 mg 群（N = 73）が 0.58（1.121），SC-150 mg 群（N = 72）が 0.46（1.121）であり，両群ともベースラインに対する相対変化は Week 16 と同程度であり，炎症反応の抑制効果が Week 52 まで維持された。また，Week 156 までの CRP のベースラインに対する平均変化量（observed data）は，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群ともに，Week 16 から Week 156 までほぼ一定に推移した。

MRI による脊椎及び仙腸関節の炎症の抑制，及び X 線による脊椎の構造的損傷の進行抑制の評価（F2305 試験）

F2305 試験で，MRI 評価が可能な施設に組み入れられた TNF-α 未治療の患者を対象に，脊椎及び仙腸関節の炎症と浮腫を MRI を用いて評価した。TNF-α 未治療の被験者のうち，評価対象となった被験者の割合は 39%（105/271 名）であった。

仙腸関節の炎症及び浮腫は Berlin スコア（最大スコア 24）で評価し，スコアが低いほど炎症又は浮腫の状態が軽度であることを示す。Week 16 の Berlin スコアは，ばらつきは大きいものの IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群ともにベースラインに比べて低下した［ベースラインからの平均変化量（± SD）：IV-75 mg 群 −1.05 ± 2.090，IV-150 mg 群 −1.30 ± 2.170］。ANCOVA で解析したベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差（セクキヌマブ − プラセボ）の推定平均値（SE）は，IV-75 mg 群で−1.14（0.38），IV-150 mg 群で−1.18（0.37）であり，いずれも変化量はプラセボ群に比べて大きかった。脊椎の浮腫及び骨びらんは，ASspiMRI-a スコア（最大スコア 138）及び Berlin スコア（最大スコア 69）で評価した。いずれもスコアが低いほど，浮腫又は骨びらんの状態が軽度であることを示す。Week 16 の ASspiMRI-a スコア及び Berlin スコアは，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群でいずれもベースラインから低下した。ベースラインからの変化量は，ばらつきが大きく用量との関連はみられなかったものの，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群ともにプラセボ群に比べて大きく，セクキヌマブによる仙腸関節及び脊椎における炎症の抑制が示唆された。また，Week 52 及び Week 104 の仙腸関節及び脊椎の各スコアは被験者数が少なく，またばらつきも大きいものの，ベースラインから低下する傾向がみられ，ベースラインからの変化量は Week 16 から Week 104 まで大きな変化はみられなかった[2.7.3-Table 3-72]。

脊椎の構造的損傷の進行抑制は，FAS を対象に Week 104 の X 線画像を用い，mSASSS によって評価した。mSASSS（最大スコア 72）のスコアが低いほど，骨びらん及び骨融合の範囲が小さいことを示す。Week 104 の mSASSS のベースラインからの平均変化量（± SD）は，IV-75 mg 群で 0.31 ± 3.037，IV-150 mg 群で 0.30 ± 1.935 であり，ばらつきは大きいもののいずれもベースラインからほとんど変化はみられなかった。Week 16 以降，プラセボ群からセクキヌマブ群に再ランダム化された被験者でも Week 104 の mSASSS のベースラインからの変化はみられなかった[2.7.3-Table 3-73]。また，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群で，Week 104 まで mSASSS がベースラインから増加しなかった被験者の割合は約 80%であった。

4.4 特別な患者集団での有効性

4.4.1 部分集団での検討

F2310 試験及び H1301 試験の FAS に対し，ベースラインの人口統計学的特性（性別，年齢，体重）及び疾患特性（CRP）別に，Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率を評価した。F2310 試験の 65 歳以上の被験者が少なく解釈が困難であるものの，どの集団でもセクキヌマブ SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて 10%以上高い反応率を示した。SC-75 mg 群の反応率は，一部

の集団（体重 90 kg 超，CRP が 10 mg/L 超の集団）ではプラセボ群と同程度であった。H1301 試験でも一部の部分集団（65 歳以上，体重 70 kg 以上 90 kg 以下，90 kg 超）は被験者数が少なく，部分集団間の厳密な解釈は困難ではあるものの，ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率ともに年齢，性別，体重の背景因子による大きな違いはみられなかった。F2310 試験の SC-150 mg 群と同様に H1301 試験でも CRP の 10 mg/L 超の集団の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率は，10 mg/L 以下の集団に比べて高くなる傾向がみられた。

4.4.2 特別な患者集団での検討

F2310 試験及び H1301 試験の FAS に対し，抗 TNF-α 製剤による治療の有無別に主要及び副次評価変数（BASDAI 50 反応率を含む）を評価した。

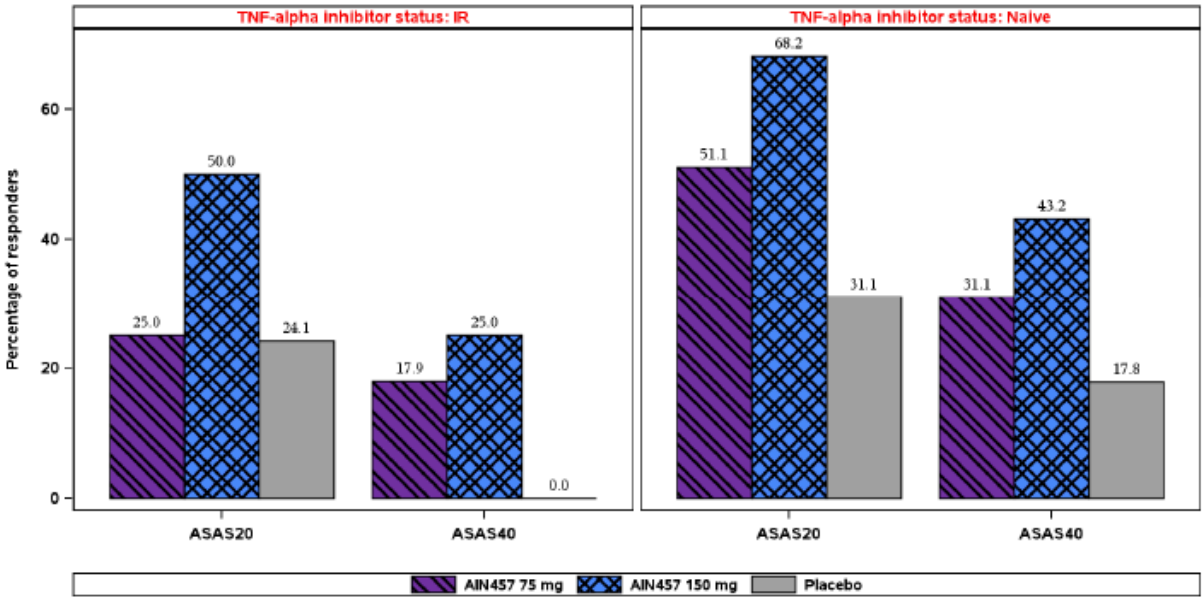
AS の臨床症状・徴候

F2310 試験で，抗 TNF-α 治療歴の有無別に Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS5/6 反応率，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50 反応率（non-responder imputation），BASDAI 総スコア（MMRM）をセクキヌマブ群とプラセボ群で群間比較した[2.7.3-Table 3-83]。

ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率の群間差（SC-150 群 − プラセボ群）は，ASAS 20 反応率（TNF-α 未治療集団：36.1%，TNF-α IR 集団：29.0%，以下同順）及び ASAS 40 反応率（26.8%，21.8%）ともに抗 TNF-α 治療歴の有無を問わず SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて 20%以上高かった（Figure 4-5）。ASAS 5/6 反応率及び BASDAI 50 反応率も SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて 10%以上高く，AS の臨床症状・徴候の改善が示された。一方，SC-75 mg 群は，TNF-α IR 集団の ASAS 20 反応率及び ASAS 部分寛解率で，プラセボ群と同程度であったが，これら以外はプラセボ群に比べて 10%以上高かった。SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の Week 52 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50 反応率（observed data），BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（observed data）は，抗 TNF-α 治療歴の有無を問わず Week 16 の値を維持していた。

H1301 試験の ASAS 20 反応率［TNF-α 未治療集団（n = 22）：68.2%，TNF-α IR 集団（n = 8）：78.0%，以下同順］，ASAS 40 反応率（40.9%，62.5%），ASAS 5/6 反応率（40.9%，62.5%），ASAS 部分寛解率（9.1%，50.0%），BASDAI 50 反応率（31.8%，50.0%）でも，抗 TNF-α 治療歴の有無を問わず ASAS 部分寛解率以外は 30%以上の反応率を示した。F2310 試験と同様，抗 TNF-α 製剤の治療歴を問わず，AS に対する効果が示された。

Figure 4-5　抗 TNF-alpha 製剤の治療歴別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）



Source：5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Figure 3.3-5.4

炎症反応（CRP）

F2310 試験では，Week 16 のセクキヌマブ群の CRP は，TNF-α 未治療集団（ベースラインに対する比：SC-75 mg 群 0.48，SC-150 mg 群 0.45，プラセボ群 0.92，以下同順）及び TNF-α IR 集団（0.77，0.67，1.16）ともにベースラインから低下し，炎症反応の抑制がみられた。また，抗 TNF-α 治療歴の有無を問わず，SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の CRP のベースラインからの変化量は，Week 1 から Week 52 までほぼ一定に推移した。

H1301 試験でも，抗 TNF-α 治療歴の有無を問わず Week 16 の CRP は（ベースラインに対する比：TNF-α 未治療集団 0.211，TNF-α IR 集団 0.365），F2310 試験と同様にベースラインから低下した。

身体機能

F2310 試験で，SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の Week 16 の SF-36 PCS は，抗 TNF-α 治療歴の有無を問わず，ベースラインに対して臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べて 2.5 以上の上昇）がみられた。セクキヌマブ群のベースラインからの変化量は，抗 TNF-α 治療歴の有無を問わずプラセボ群に比べて大きく [2.7.3-Table 3-85]，セクキヌマブ投与による身体機能の改善が示された。また，抗 TNF-α 治療歴の有無を問わず，SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の Week 52 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量は，Week 16 の値を維持していた。

H1301 試験でも，Week 16 の SF-36 PCS は，抗 TNF-α 治療歴の有無を問わず，ベースラインに対して臨床的に意義のある変化がみられた。

疾患に関する QoL

F2310 試験で，SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の Week 16 の ASQoL は，抗 TNF-α 治療歴の有無を問わず，ベースラインに対して臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べて 1.8 以上の低下）がみられた。セクキヌマブ群のベースラインからの変化量は，抗 TNF-α 治療歴の有無を問わずプラセボ群に比べて大きく[2.7.3-Table 3-86]，セクキヌマブ投与による疾患に関する QoL の改善が示された。また，抗 TNF-α 治療歴の有無を問わず，SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の Week 52 の ASQoL のベースラインからの変化量は，Week 16 の値を維持していた。

H1301 試験でも，Week 16 の ASQoL は，抗 TNF-α 治療歴の有無を問わず，ベースラインに対して臨床的に意義のある変化がみられた。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

F2310 試験

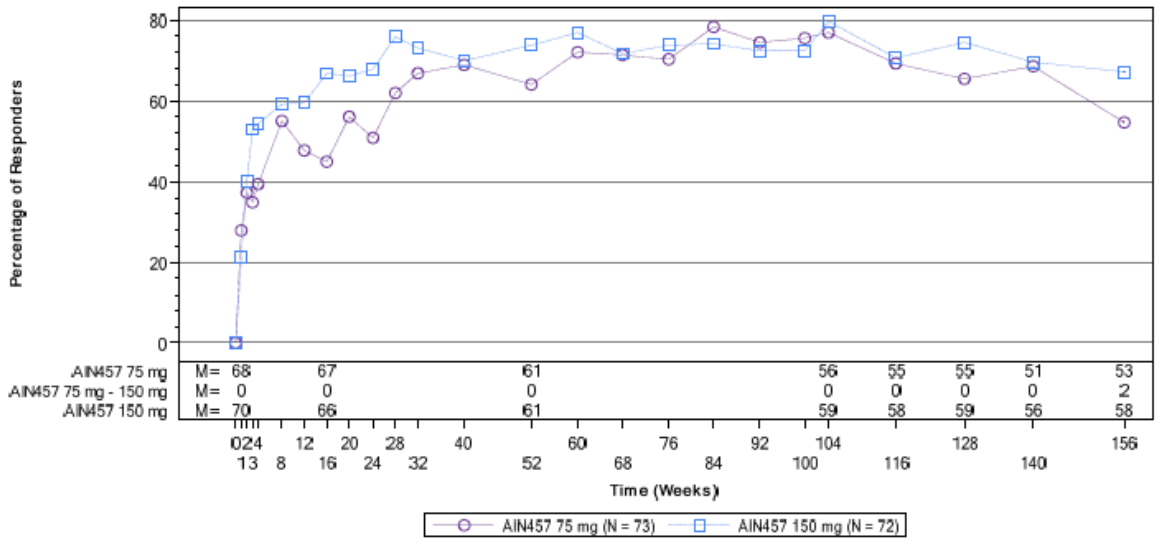
F2310 試験の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（observed data）の Week 156 までの推移を Figure 4-6に示す。

Week 52 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（non-responder imputation）は，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群ともに Week 16 の反応率が維持された。

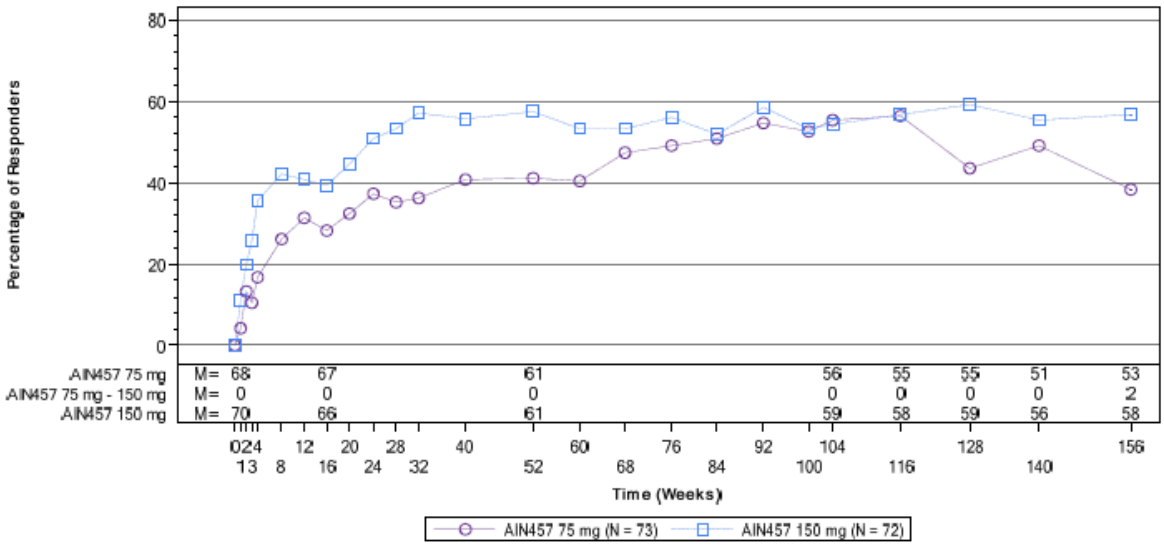
盲検が解除された Week 52 以降，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（observed data）は，Week 156 までほぼ一定に推移した。その他の副次評価変数（CRP，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 総スコア，SF-36 PCS，ASQoL，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50 反応率），探索的評価変数（BASFI，BASMI，夜間背部痛，ASDAS-CRP，FACIT-Fatigue）も Week 16 の値が Week 52 又は Week 156 まで維持された。

Figure 4-6　Week 156 までの ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率の推移（F2310 試験，FAS，observed data）

ASAS 20 反応率



ASAS 40 反応率



Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.2-1.3，Table 14.2-2.3
AIN457 75 mg = セクキヌマブ SC-75 mg，AIN457 150 mg = セクキヌマブ SC-150 mg，AIN457 75 mg-150 mg = SC-75 mg 群で 150 mg に増量した被験者（なお，集計はランダム化された投与群で行った）
M = 評価された被験者数

H1301 試験

ASAS 20 反応率（observed data）は，Week 1 で 23.3%（7/30 名）となり，Week 4（53.3%，16/30）で 50%を超えた。その後 Week 24（77.8%，21/27 名）まで緩徐に上昇し，Week 52（72.7%，16/22 名）まで 66.7%～76.0%で推移した。ASAS 40 反応率（observed data）は，Week 4（33.3%，10/30 名）で 30%を超え，Week 24（63.0%，17/27 名）まで緩徐に上昇し，Week 52（54.5%，12/22 名）まで 48.1%～60.9%で推移した。ASAS 20 反応率及び ASAS40 反応率とも Week 24 以降，Week 52 までやや低下する傾向が認められたが，ASAS 20 反応率は 60%以上，ASAS 40 反応率は 40%以上を維持し，F2310 試験 SC-150 mg 群の Week 24～52 の範囲（ASAS20 反応率 67.7%～75.8%，ASAS 40 反応率 50.8%～57.4%）と同程度であった。Week 52 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（non-responder imputation）は，それぞれ 53.3%（16/30 名）及び 40.0%（12/30 名）であった。H1301 試験の Week 52 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（non-responder imputation）は，F2310 試験の SC-150 mg 群の結果［ASAS 20 反応率 62.5%（45/72 名），ASAS 40 反応率 48.6%（35/72 名）］と同程度であった。なお，早期中止した 5 名（Week 24 以降の中止は 3 名）及び Week 52 の解析対象となる期間外に評価した 3 名の計 8 名は，Week 52 の ASAS 20 及び ASAS 40 の非反応例（non-responder）として取り扱った。

ASAS 5/6 反応率（observed data）は，Week 3（35.7%，10/28 名）から Week 24（66.7%，18/27 名）まで上昇し，その後 Week 52（59.1%，13/22 名）まで，55.2%～68.0%で推移した。Week 52 の ASAS 5/6 反応率（non-responder imputation）は 43.3%（13/30 名）であり，F2310 試験の SC-150 mg 群の結果［52.8%（38/72 名）］と同程度であった。BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（observed data）（平均値 ± SD）は，Week 2（−1.783 ± 1.8922）以降，Week 52（−3.689 ± 2.5445）まで同程度で推移し，臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べてスコア 1 以上の低下）が維持された。F2310 試験 SC-150 mg 群の結果（Week 2 で−1.408 ± 1.6306，Week 52 で−3.136 ± 2.1098）と同様であった。ASAS 部分寛解率（observed data）は，Week 4（10.0%，3/30 名）から Week 28（34.5%，10/29 名）まで緩徐に上昇し，その後 Week 52（27.3%，6/22 名）まで，21.7%～36.0%で推移した。Week 52 の ASAS 部分寛解率（non-responder imputation）は 20.0%（6/30 名）であり，F2310 試験の SC-150 mg 群の結果［22.2%（16/72 名）］と同程度であった。BASDAI 50 反応率（observed data）は，Week 3（35.7%，10/28 名）から Week 16（39.3%，11/28 名）までほぼ一定に推移し，Week 32（60.0%，15/25 名）までさらに上昇した。その後 Week 52（59.1%，13/22 名）まで，48.1%～59.1%で推移した。F2310 試験の SC-150 mg 群の結果［49.2%（30/61 名）］と同程度であった。

SF-36 PCS のベースラインからの変化量（observed data）は，Week 4 以降 Week 52 まで臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べて 2.5 以上の上昇）を示した。CRP のベースラインに対する相対比は，Week 2 以降 Week 52 まで同程度であった。ASQoL のベースラインからの変化量（observed data）は，Week 4 以降 Week 52 まで臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べて 1.8 以上の低下）を示した。

H1301 試験の長期投与時（Week 52）の有効性は，効果発現以降，ほぼ一定に維持され，いずれの有効性評価項目も F2310 試験と同様の結果であった。

F2310 試験（継続中，2018 年 7 月時点），H1301 試験（試験期間 1 年），及び F2305 試験（試験期間 2 年）の投与を中止した被験者で離脱症状及び反跳現象を示唆する結果は認められていない。

4.6 有効性と用法・用量の関係

外国検証試験（F2310 試験）及び IV 投与で導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験）の結果から，国内非対照試験（H1301 試験）の用法・用量を決定した。本項では，F2310 試験及び F2305 試験，並びに H1301 試験の結果に基づきセクキヌマブの用量-反応関係を評価する。

4.6.1 用量－反応関係

導入投与及び維持投与によって曝露量が変動するため，用量と有効性との関係は，導入投与時（～Week 8），主要評価時（Week 16），及び長期投与時（～Week 52）別に評価した。評価変数は，主要評価変数である ASAS 20 反応率と，ASAS 20 反応率に比べてより達成が困難な指標である ASAS 40 反応率，ASAS 20 反応率の評価には含まれない客観的指標（CRP 及び BASMI）を含む ASAS 5/6 反応率，及び AS の主要症状（痛み，疲労，炎症，こわばり）を評価した BASDAI 50 反応率を用いた。

導入投与時（Week 1～Week 8）の用量－反応関係

F2310 試験の SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率は，両群ともプラセボ群に比べて Week 1 から 10%以上高かった（SC-75 mg 群の Week 3 を除く）。SC-75 mg 群と SC-150 mg 群間で Week 8 の ASAS 20 反応率（52.1%，58.3%）及び BASDAI 50 反応率（21.9%，29.2%）は同程度であったが，ASAS 20 反応率よりも達成困難な ASAS 40 反応率（24.7%，41.7%）及び ASAS 5/6 反応率（31.5%，43.1%）は，SC-150 mg 群が SC-75 mg 群に比べて 10%以上高く，セクキヌマブの用量の増加に伴い反応率も増加した。

F2305 試験の IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群（導入投与時は両群とも 10 mg/kg，IV 投与）の導入投与時（Week 4 のみ）の血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）は，F2310 試験の SC-150 mg 群に比べて約 2 倍高かったが，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の Week 8 の ASAS 20 反応率（61.3%，53.6%）は SC-150 mg 群（58.3%）と大きな違いはなく，他の反応率でも同様であった。

H1301 試験の Week 8 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 50 反応率は，F2310 試験の SC-150 mg 群と同程度か若しくは高かった。また，Week 1 から Week 8 までのこれらの反応率の推移は，H1301 試験と F2310 試験の SC-150 mg 群で大きな違いはなかった（Table 4-9，Table 4-11）。

以上より，F2310 試験の導入投与時の SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の反応率はプラセボ群に比べて高く，セクキヌマブの用量の増加に伴い増加した。また，H1301 試験の反応率は F2310 試

験の SC-150 mg 群と大きな違いはなかった。一方，F2305 試験の導入投与時（10 mg/kg，IV 投与）の血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）は，F2310 試験の SC-150 mg 群に比べて約 2 倍高かったものの，有効性は SC-150 mg 群と大きな違いはみられなかった。そのため，SC-150 mg 投与時の血清中セクキヌマブ濃度より高くても，有効性はそれ以上向上しないと考えた。

主要評価時（Week 16）における用量－反応関係

F2310 試験の主要及び副次評価変数（いずれも Week 16）では，SC-150 mg 群の ASAS 部分寛解率以外のすべての評価変数はプラセボ群に比べて有意差がみられた。一方，SC-75 mg 群は，主要及び副次評価変数ともにプラセボ群に比べて反応率は高く，ベースラインからの変化量は大きかったものの，主要評価変数はプラセボ群との有意差がみられなかった。SC-75 mg 群と SC-150 mg 群間で，BASDAI 50 反応率（SC-75 mg 群 24.7%，SC-150 mg 群 30.6%，以下同順）は同程度であったが，ASAS 20 反応率（41.1%，61.1%），ASAS 40 反応率（26.0%，36.1%），ASAS 5/6 反応率（34.2%，43.1%）は，SC-150 mg 群が SC-75 mg 群に比べて 10%以上高かった。

F2305 試験の IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の Week 16 の血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）は，F2310 試験の SC-150 mg 群に比べて最大で 1.5 倍以上高かったものの，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の Week 16 の ASAS 20 反応率（59.7%，60.8%）は SC-150 mg 群（61.1%）と大きな違いはなく，他の反応率でも同様であった。

H1301 試験の Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 50 反応率は，いずれも F2310 試験の SC-150 mg 群と同程度か若しくは高かった（Table 4-9，Table 4-11）。

以上より，F2310 試験の SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて優れた臨床・徴候の改善が認められた。また，反応率はセクキヌマブの用量の増加に伴い増加した。一方，F2305 試験の IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の Week 16 の血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）は，F2310 試験の SC-150 mg 群に比べて約 1.5 倍以上高かったものの，有効性は SC-150 mg 群と大きな違いはみられなかった。そのため，導入投与時と同様，SC-150 mg 投与時より血清中セクキヌマブ濃度が高くても，有効性はそれ以上向上しないと考えた。

長期投与時（～Week 52）の用量－反応関係

F2310 試験で，SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率は，いずれも Week 52 まで同程度に維持された。Week 52 の ASAS 20 反応率は，SC-75 mg 群と SC-150 mg 群で同程度であったものの，より達成が困難な ASAS 40 反応率及び ASAS 5/6 反応率は，SC-75 mg 群に比べて SC-150 mg 群で 10%以上高かった。F2305 試験の IV-75 mg 群と IV-150 mg 群の Week 24 以降の血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）は用量比例性がみられたが，有効性は両群で大きな違いはみられなかった。F2310 試験の SC-150 mg 群の血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）は F2305 試験の IV-150 mg 群と同程度であり，有効性も SC-150 mg 群と IV-150 mg 群で大きな違いはなかった。

4.6.2 血中濃度－反応関係

F2310 試験の有効性及び PK データを用いて，ASAS 20 反応率と Cmin との関係をロジスティック回帰モデルを用いて解析した。その結果，Cmin の上昇に伴い，Week 16 の ASAS 20 反応率は高くなる傾向がみられた。しかしながら，Cmin が約 25 μg/mL 以上では ASAS 20 反応率は一定となった。Cmin が 25 μg/mL のときの ASAS 20 反応率は約 60%であった [2.7.2-3.5 項]。

4.6.3 部分集団

F2310 試験の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率を部分集団（年齢，性別，体重，CRP）別に評価した結果，65 歳以上の被験者が少なく解釈が困難であるものの，どの集団でも SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて高い反応率を示したのに対し，SC-75 mg 群の反応率は，一部の集団（体重 90 kg 超，CRP が 10 mg/L 超の集団）ではプラセボ群と同程度であった。また，抗 TNF-α 製剤による治療の有無別に主要及び副次評価変数（BASDAI 50 反応率を含む）を評価した結果，抗 TNF-α 治療歴の有無を問わず SC-150 mg 群はほとんどの評価変数でプラセボ群に比べて高かった（又は大きかった）のに対し，SC-75 mg 群は TNF-α IR 集団の一部の評価変数（ASAS 20 反応率，ASAS 部分寛解率）でプラセボ群と同程度であった。

H1301 試験でも一部の部分集団（65 歳以上，体重 70 kg 以上 90 kg 以下，90 kg 超）については被験者数が少なく，部分集団間の厳密な解釈は困難ではあるものの，SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率は，年齢，性別，体重の背景因子による大きな違いはなかった。また，抗 TNF-α 製剤による治療の有無別では，Week 52 の ASAS 20 反応率（non-responder imputation）は，TNF-α 未治療集団と TNF-α IR 集団で同程度であった。TNF-α 未治療集団と TNF-α IR 集団ともに，Week 52 の ASAS 40 反応率（non-responder imputation），ASAS 5/6 反応率（non-responder imputation），ASAS 部分寛解率（non-responder imputation），BASDAI 50 反応率（non-responder imputation），BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（observed data）は，効果発現以降の有効性又はベースラインからの変化量が Week 52 まで維持されていた。

CRP の 10 mg/L 超の集団の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率は，10 mg/L 以下の集団に比べて高くなる傾向がみられたが，F2310 試験の SC-150 mg 群でも同様であった。また，F2310 試験では CRP によらず SC-150 mg 群の反応率はプラセボ群に比べて 10%以上高かった。

以上より，セクキヌマブの用量と有効性との関係は，部分集団を問わず全体集団と同様であった。

4.6.4 推奨用法・用量

セクキヌマブ SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群間では用量の増加に伴い ASAS 反応率の増加がみられた。一方，導入投与時及び主要評価時の血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）が SC-150 mg 群に比べて IV-75 mg 群，IV-150 mg 群では高かったものの，AS の臨床症状に対する改善効果は，SC-150 mg 群と大きな違いはなかった。また，SC-75 mg と SC-150 mg の用量と有効性の関係に，人口統計学的特性（年齢，性別，体重）及び疾患特性（CRP，TNF-α 治療歴の有無）の影響はみ

られなかった。H1301 試験で得られた有効性成績は，F2310 試験の SC-150 mg 群と大きな違いはなかった。

以上より，本剤の目標適応症に対する推奨用法・用量は，セクキヌマブ 150 mg を初回，1 週後，2 週後，3 週後，4 週後に SC 投与し，以降，4 週間の間隔で SC 投与することが適切であり，患者の年齢，体重，CRP 等の背景因子及び抗 TNF-α 製剤の治療の有無による調節は不要であると判断した。

4.7 有効性の結論

既存治療で効果不十分な日本人 AS 患者に対するセクキヌマブの有効性について，外国検証試験（F2310 試験）及び国内非対照試験（H1301 試験）の結果から以下の結論を得た。また，脊椎及び仙腸関節の炎症抑制，並びに脊椎の構造的損傷の進行抑制については，IV 投与で導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験）の結果から評価した。

AS の臨床症状・徴候の改善

セクキヌマブ SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて優れた臨床症状・徴候の改善を示した。また，改善効果は投与後 1 週目より認められ，その効果は投与開始後 3 年まで維持された。一方，SC-75 mg 群の Week 16 の ASAS 20 反応率は，プラセボ群に比べて有意差が認められなかった。これらは，以下の結果から示された。

- F2310 試験のセクキヌマブ SC-150 mg 群の Week 16 の ASAS 20 反応率（主要評価変数）（61.1%）は，プラセボ群（28.4%）に比べて有意に高く（調整前 $p < 0.0001$，調整後 $p = 0.0001$，ロジスティック回帰分析），臨床症状・徴候の改善効果がプラセボ群に比べて優れていることが示された。一方，SC-75 mg 群（41.1%）はプラセボ群に対して有意な差は認められなかった。ASAS 20 反応率は，セクキヌマブの用量の増加に伴い増加した。また，SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率は，Week 1 からプラセボ群に比べて 10%以上高く，Week 3 で 51.4%まで上昇し，投与開始後から速やかな臨床症状・徴候の改善効果がみられた。H1301 試験の Week 16 の ASAS 20 反応率は 70.0%であり，Week 1 から Week 16 までの推移は F2310 試験と大きな違いはみられなかった。
- 副次評価変数（Week 16 の ASAS 40 反応率，ASAS 部分寛解率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量）についても，F2310 試験の SC-150 mg 群は，プラセボ群に比べて有意に高かった（ASAS 部分寛解率以外）。ASAS 部分寛解率及び BASDAI 50 反応率は，セクキヌマブの用量間で同程度であったが，ASAS 40 反応率及び ASAS 5/6 反応率はセクキヌマブの用量の増加に伴い増加した。また，SC-150 mg 群の ASAS 40 反応率は Week 4，ASAS 5/6 反応率は Week 3，ASAS 部分寛解率は Week 8，BASDAI 50 反応率は Week 4 で，ほぼ Week 16 と同程度まで増加し，これらのうち ASAS 部分寛解率以外は Week 2 から Week 16 までほぼすべての評価時点で SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて 10%以上高かった。H1301 試験の Week 16 の ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50

反応率は，いずれも F2310 試験の SC-150 mg 群と大きな違いはなく，Week 1 から Week 16 までの推移は F2310 試験と大きな違いはみられなかった。

- 探索的評価変数である Week 16 の夜間背部痛及び ASDAS-CRP も，F2310 試験の SC-150 mg 群でいずれもベースラインから低下（改善）し，ベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて大きかった。H1301 試験でも，Week 16 の夜間背部痛及び ASDAS-CRP はいずれもベースラインから低下し，ベースラインからの変化量は F2310 試験の SC-150 mg 群と大きな違いはなかった。
- F2310 試験の Week 16 の SC-150 mg 群の ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率，及び BASDAI 50 反応率（non-responder imputation）は，Week 52 まで維持された。さらに，盲検が解除された Week 52 以降も，各反応率（observed data）は，Week 156 までほぼ一定に推移した。
- H1301 試験の ASAS 20 反応率（observed data）及び ASAS 40 反応率（observed data）は，Week 24 以降，Week 52 までやや低下する傾向が認められたが，ASAS 20 反応率は 60%以上，ASAS 40 反応率は 40%以上を維持した。
- H1301 試験の Week 52 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，BASDAI 50 反応率，ASAS 5/6 反応率，及び ASAS 部分寛解率（non-responder imputation）は，F2310 試験の SC-150 mg 群の結果と同程度であった。

身体機能及び体軸の可動性の改善

セクキヌマブ SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて優れた身体機能の改善を示し，改善効果は投与後 4 週目より認められ，その効果は投与開始後 3 年まで維持された。また，体軸の可動性に対する改善効果も示唆された。これらは，以下の結果から示された。

- F2310 試験のセクキヌマブ群の SF-36 PCS のベースラインからの変化量は，Week 4 から臨床的に意義のある変化がみられた。Week 16 の SC-150 mg 群のベースラインからの変化量（LSmean：6.06）はプラセボ群（1.92）に比べて有意に大きく（調整後 p = 0.0008, MMRM），SC-150 mg 投与によりプラセボに比べて優れた身体的 QoL の改善効果がみられた。H1301 試験でも，Week 16 の SF-36 PCS はベースラインに比べて臨床的に意義のある変化がみられた。
- F2310 試験のセクキヌマブ群の Week 16 の BASFI はいずれもベースラインから低下した。SC-150 mg 群のベースラインからの変化量（LSmean：−2.15）はプラセボ群（−0.68）に比べて大きく，SC-150 mg による日常動作の改善が示唆された。H1301 試験でも，Week 16 の BASFI はベースラインから低下し，ベースラインからの変化量は F2310 試験の SC-150 mg 群と同程度であった。
- F2310 試験の Week 16 の BASMI linear について，SC-150 mg 群のベースラインからの変化量（LSmean：−0.51）はプラセボ群（−0.22）に比べて大きく，SC-150 mg 投与による体軸可動

性の改善が示唆された。H1301 試験でも，Week 16 の BASMI linear はベースラインから低下し，ベースラインからの変化量は F2310 試験の SC-150 mg 群と同程度であった。

- F2310 試験の Week 16 の SC-150 mg 群の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（MMRM）は，Week 52 まで維持された。さらに，盲検が解除された Week 52 以降も，変化量（observed data）は Week 156 までほぼ一定に推移した。BASFI 及び BASMI linear についても同様であった。
- H1301 試験の SF-36 PCS のベースラインからの変化量は，臨床的に意義のある変化がみられ，効果発現後，Week 52 までほぼ一定に維持された。

QoL の改善

セクキヌマブ SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて優れた AS に関する QoL の改善効果を示し，改善効果は投与後 4 週目より認められ，その効果は投与開始後 3 年まで維持された。また，疲労に関する QoL に対する改善効果も示唆された。これらは，以下の結果から示された。

- F2310 試験のセクキヌマブ群の ASQoL は，Week 4 で臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べて 1.8 以上の低下）がみられた。Week 16 の SC-150 mg 群の ASQoL のベースラインからの変化量（LSmean：−4.00）は，プラセボ群（−1.37）に比べて有意に大きく（調整前 $p = 0.0005$，調整後 $p = 0.001$，MMRM），SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて優れた疾患に関連する QoL の改善効果を示した。H1301 試験でも，Week 16 の ASQoL はベースラインに比べて臨床的に意義のある変化がみられた。
- F2310 試験のセクキヌマブ群の Week 16 の FACIT-Fatigue はいずれもベースラインから上昇した。SC-150 mg 群のベースラインからの変化量（LSmean：8.10）はプラセボ群（3.30）に比べて大きく，SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて疲労を改善することが示唆された。H1301 試験の Week 16 の FACIT-Fatigue もベースラインから上昇し，疲労に関する QoL の改善が示唆された。
- F2310 試験の Week 16 の SC-150 mg 群の ASQoL のベースラインからの変化量（MMRM）は，Week 52 まで維持された。さらに，盲検が解除された Week 52 以降も，変化量（observed data）は，Week 156 までほぼ一定に推移した。FACIT-Fatigue についても同様であった。
- H1301 試験の ASQoL のベースラインからの変化量は，臨床的に意義のある変化がみられ，効果発現後，Week 52 までほぼ一定に維持された。

炎症反応の抑制及び脊椎の構造的損傷の進行抑制

F2310 試験のセクキヌマブ SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて優れた CRP の抑制効果を示し，抑制効果は投与後 1 週目より認められ，その効果は投与開始後 3 年まで維持された。また，F2305 試験の MRI 評価が可能な施設に組み入れられた TNF-α 未治療の患者（105/271 名）で，セクキヌマブによって MRI で確認される脊椎及び仙腸関節の炎症反応の抑制効果が示唆された。

なお，Week 104 で脊椎の構造的損傷（mSASSS）がベースラインから増加していなかった被験者の割合は約 80%であった。

部分集団での有効性

F2310 試験及び H1301 試験の FAS に対し，ベースラインの人口統計学的特性（性別，年齢，体重）及び疾患特性（CRP）別に，Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率を評価した。どの集団でもセクキヌマブ SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて高い反応率を示したが，SC-75 mg 群の一部の集団（体重 90 kg 超，CRP が 10 mg/L 超の集団）ではプラセボ群と同程度であった。H1301 試験でも，ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率に背景因子による大きな違いはみられなかった。

F2310 試験及び H1301 試験の FAS に対し，抗 TNF-α 製剤による治療の有無別に主要及び副次評価変数（BASDAI 50 反応率を含む）を評価した。抗 TNF-α 製剤による治療の有無にかかわらず，セクキヌマブ SC-150 mg 群は AS の臨床症状・徴候，炎症反応，身体機能，疾患に関する QoL に対して，改善効果が認められた。

H1301 試験の FAS に対し，抗 TNF-α 製剤による治療の有無別に Week 52 の主要及び副次評価変数（BASDAI 50 反応率を含む）を評価した。抗 TNF-α 製剤による治療の有無にかかわらず，AS の臨床症状・徴候，炎症反応，身体機能，疾患に関する QoL に対して，改善効果が認められた。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

既存治療で効果不十分な日本人 AS 患者に対するセクキヌマブ 150 mg SC 投与の安全性は，評価資料（F2310，H1301，F2305 試験）のうち SC 投与による導入投与及び維持投与で実施した外国検証試験（F2310 試験）及び国内非対照試験（H1301 試験）を中心に評価した（Table 5-1）。また，IV 投与で導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験），導入投与の有無別の有効性及び安全性を評価した外国第 III 相試験（F2320 試験），セクキヌマブを高曝露で投与した外国第 III 相試験（F2314 試験），及び PoC 試験（A2209 試験，A2209E1 試験）の安全性成績も参照した。H1301 試験，A2209 試験，A2209E1 試験以外の試験は，Week 16 までプラセボ群を対照とし，プラセボ群の被験者は Week 16 以降はセクキヌマブ群に再ランダム化された。そのため，短期（Week 16 まで）と長期（Week 16 以降）に分けて安全性データを評価する。

AS の適応症としては外国 80 ヵ国以上で承認を取得し，既に市販されている。また，乾癬，関節症性乾癬／乾癬性関節炎も日本も含め 80 ヵ国以上で市販されている。そのため，臨床試験に加えて，AS 及び他の適応症に対するセクキヌマブの市販後データも評価した。

Table 5-1 安全性評価に使用した臨床試験一覧

試験種類	試験番号	投与群	評価時点	資料区分
国内非対照試験	H1301	SC-150 mg	Week 16，Week 24 Week 52	評価
外国検証試験	F2310	SC-75 mg，SC-150 mg，プラセボ	Week 16，Week 156	評価
	F2305	IV-75 mg，IV-150 mg，プラセボ	Week 16，Week 104	評価
	F2320	150 mg 導入投与，150 mg 非導入投与，プラセボ	Week 16	参考
	F2314	IV-150 mg，IV-300 mg，プラセボ	Week 16，Week 52	参考
外国 PoC 試験	A2209	0.1 mg/kg IV，1.0 mg/kg IV，10 mg/kg IV	Week 28	参考
	A2209E1	3 mg/kg IV	Week 52	

SC-：導入投与時にセクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg を皮下投与
IV-：導入投与時にセクキヌマブ 10 mg/kg を静脈内投与

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，主に F2310 試験及び H1301 試験の安全性評価方法を提示し，必要に応じてその他の臨床試験の評価方法も示す。特に記載のない限り，F2310 試験及び H1301 試験の評価方法は同一である。

5.1.2.1 評価項目

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，脂質），バイタルサイン（血圧，脈拍），心電図，及び免疫原性とした。有害事象の定義，収集方法，判定規準，臨床検査の評価項目等の詳細は[2.7.4-1.1.2 項]に示す。

5.1.2.2 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団（Safety set，SAF）は，投与期中に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とし，実際の投与に基づいて解析した。

5.1.2.3 安全性評価期間

安全性データを「短期」（Week 16 まで）と「長期」に分けて評価した。「長期」の評価期間及び解析に用いたデータは，試験ごとに異なる。安全性を評価した主な 5 試験（F2310，H1301，F2305，F2320，F2314 試験）の安全性データの評価期間及び解析対象データの定義をTable 5-2に示す。

Table 5-2 安全性評価期間及び解析対象データの定義

	試験名	評価期間	解析対象データの定義
短期	F2310 H1301 F2305 F2320 F2314	Week 16	各被験者の Week 16 評価時点までの安全性データ
長期	F2310	Week 156（中間解析）	各被験者の Week 156 評価時点までの安全性データ
	H1301	Week 24（中間解析）	Week 24 データカットオフ日までに集積された安全性データ （被験者によっては，Week 24 より長い期間のデータが含まれる）
		Week 52（中間解析）	Week 52 データカットオフ日までに集積された安全性データ （被験者によっては，Week 52 より長い期間のデータが含まれる）
	F2305	Week 104（試験完了）	データベース固定日までに集積された安全性データ
	F2314	Week 52（中間解析）	Week 52 データカットオフ日までに集積された安全性データ （被験者によっては，Week 52 より長い期間のデータが含まれる）

5.1.2.4 安全性の評価投与群

本項では，短期安全性（Week 16）はランダム化されたときの投与群別で評価し，長期安全性（Week 16 以降）は，プラセボ群がセクキヌマブ群に再ランダム化されるため，セクキヌマブが一度でも投与された群として評価した。投与群の定義をTable 5-3に示す。

Table 5-3　　安全性を評価した投与群の定義

試験名	短期安全性	長期安全性
F2310	SC-75 mg 群，SC-150 mg 群，プラセボ群：各治験薬が投与された被験者集団	Any75 mg 群，Any150 mg 群：セクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg が一度でも投与された被験者集団
H1301	SC-150 mg 群	SC-150 mg 群
F2305	IV-75 mg 群，IV-150 mg 群，プラセボ群：各治験薬が投与された被験者集団	Any75 mg 群，Any150 mg 群：セクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg が一度でも投与された被験者集団
F2320	150 mg 導入投与群，150 mg 非導入投与群，プラセボ群：各治験薬が投与された被験者集団	該当なし
F2314	IV-150 mg 群，IV-300 mg 群，プラセボ群：各治験薬が投与された被験者集団	Any150 mg 群，Any300 mg 群：セクキヌマブ 150 mg 又は 300 mg が一度でも投与された被験者集団

5.1.2.5　安全性の解析方法

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（medical dictionary for regulatory activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を使用した。各試験で用いた MedDRA ver は[2.7.4-Table 1-6]に示す。

「治験薬の初回投与後に発現した有害事象又は初回投与前に比べて重症度が悪化した合併症」と定義し，初回投与後から最終投与後 84 日（追跡調査時）までに発現した有害事象を対象に集計した。有害事象は，発現例数及び発現率［安全性の解析対象集団（N）に対する有害事象発現例（n）の割合］を器官大分類（system organ class，SOC）別，基本語（preferred term，PT）別に要約した。同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，SOC 及び PT は 1 名とカウントした。また，重症度は，最も悪い重症度でカウントした。治験薬との関連性，死亡，重篤な有害事象，重要な有害事象についても同様に集計した。長期投与時の有害事象に対しては，投与期間で調整した 100 人年あたりの発現率も投与群別に算出した。

血液学的検査及び血液生化学的検査は，有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse evernt，CTCAE）（version 4.0）に基づき評価した[2.7.4-Table 1-9]。また肝機能検査[2.7.4-Table 1-10]及び脂質検査[2.7.4-Table 1-11]は，投与後に新たに発現又は悪化した臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数及びその割合を算出した。

バイタルサインは，投与後に新たに発現した臨床的に注目すべき異常値の基準[2.7.4-Table 1-12]に該当した被験者数及びその発現率を算出した。

心電図パラメータの記述統計量を算出するとともに，QTc 及び心拍数の臨床的に注目すべき異常値の基準[2.7.4-Table 1-13]に該当した被験者数及びその発現率を算出した。

5.1.2.6 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧をTable 5-4に示す。

Table 5-4 本書に提示した安全性データの一覧

	F2310	H1301	F2305	F2320	F2314	A2209	A2209E
短期*	W 16	W 16	W 16	W 16	W 16	W 28 a)	—
長期*	W 156	W 24 W 52	W 104	—	W 52	—	W 52
被験者内訳	○	○	○	—	—	—	—
曝露情報	○	○	○	—	—	—	—
人口統計学的データ	○	○	○	—	—	—	—
有害事象							
有害事象	○	○	○	○	○	—	—
副作用	○	○	○	—	—	—	—
重症度別	○	○	○	—	—	—	—
投与期間別	○	○ c)	—	—	—	—	—
導入投与期（Week 8）	—	○ d)	—	—	—	—	—
死亡	○ b)	○	○	○ b)	○ b)	○	○
重篤な有害事象	○	○	○	○	○	○	○
重要な有害事象							
治験薬の投与中止に至った有害事象	○	○	—	—	—	—	—
治験薬の休薬を要した有害事象	○	○	—	—	—	—	—
器官別・症候群別有害事象	○	○	○	○	○	—	—
臨床検査	○	○	—	—	—	—	—
バイタルサイン	○	○	—	—	—	—	—
心電図	○	○	—	—	—	—	—
免疫原性	○	○ C)	○	○	○	—	—
部分集団	○	○	—	—	—	—	—
離脱症状及び反跳現象	○	—	—	—	—	—	—

*：各試験の短期（Week 16）及び長期（投与期間又はデータカットオフ日）の定義はTable 5-2に示す。
a) セクキヌマブ 10 mg/kg IV を 2 回（Day 1，Day 22）投与し，Week 28 までの安全性データを集計
b) 最新の中間解析以降，2017 年 8 月 31 日まで登録された症例のうち，2017 年 9 月 4 日までに報告された死亡を5.8 項に提示した。
c) Week 52 のみ評価した。
d) Week 24 のみ評価した。

5.2 曝露状況

5.2.1 被験者の内訳

F2310 試験，H1301 試験，F2305 試験の被験者内訳は4.3.1 項に示した。

F2310 試験及び F2305 試験はランダム化された被験者，H1301 試験は試験に組み入れられた被験者全員が安全性解析（SAF）の対象となった。

5.2.2 曝露状況

F2310 試験

短期投与時（Week 16）の治験薬曝露期間の中央値は，SC-75 mg 群（N = 73），SC-150 mg 群（N = 72），プラセボ群（N = 74）で同じ（112.0 日）であった。治験薬曝露期間が 12 週間以上の被験者の割合は，SC-75 mg 群で 94.5%，SC-150 mg 群で 94.4%，プラセボ群で 90.5%であった。

SC-75 mg 群 73 名のうち 2 名，Pbo-75 mg 群 32 名のうち 3 名が Week 52 以降，150 mg に増量した。

長期投与時（Week 156）の治験薬投与期間の中央値は，Any75 mg 群（N = 105）で 1037.0 日，Any150 mg 群（N = 111，75 mg から 150 mg に増量した 5 名を含む）で 1078.0 日であった。総曝露期間は Any75 mg 群が 257.6 人年，Any150 mg 群が 270.6 人年と，投与群間で大きな違いはなかった。

H1301 試験

Week 24 データカットオフ時点までの治験薬曝露期間の中央値は 310.0 日であった。安全性解析対象集団 30 名の治験薬曝露期間は，全員 16 週間以上であった。総曝露期間は，25.5 人年であった。

Week 52 データカットオフ時点までの治験薬曝露期間の中央値は 408.0 日であった。安全性解析対象集団 30 名中 25 名の治験薬曝露期間が 52 週以上であった。総曝露期間は，31.2 人年であった。

F2305 試験

短期投与時（Week 16）の治験薬曝露期間の中央値は，IV-75 mg 群（N = 124），IV-150 mg 群（N = 125），プラセボ群（N = 122）（112.0～113.0 日）で同様であった。験薬曝露期間が 12 週間以上の被験者の割合は，IV-75 mg 群で 97.6%，IV-150 mg 群で 99.2%，プラセボ群で 93.4%であった。

長期投与時（Week 104）の治験薬曝露期間の中央値は，Any75 mg 群，Any150 mg 群のいずれも 728.0 日であった。総曝露期間は，Any75 mg 群で 314.6 人年，Any150 mg 群で 307.9 人年と，投与群間で大きな違いはなかった。

5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

F2310 試験，H1301 試験，及び F2305 試験の人口統計学的特性及び疾患特性は4.3.2 項に示した。

5.4 有害事象

5.4.1 比較的よくみられる有害事象

5.4.1.1 短期投与時（Week 16）

5.4.1.1.1 F2310 試験（評価資料）

短期投与時の有害事象発現率は，SC-75 mg 群で 57.5%（42/73 名），SC-150 mg 群で 65.3%（47/72 名），プラセボ群で 63.5%（47/74 名）であり，セクキヌマブ群の発現率はプラセボ群と同程度か，若しくは低かった。副作用発現率は，プラセボ群に比べてセクキヌマブ群の方が低かった（SC-75 mg 群 17.8%，SC-150 mg 群 26.4%，プラセボ群 32.4%，以下同順）。

SC-75 mg 群又は SC-150 mg 群のいずれかでプラセボ群に比べて 3%以上高かった PT 別有害事象は，鼻咽頭炎（8.2%，11.1%，4.1%），インフルエンザ（4.1%，4.2%，0%），注射部位疼痛（0%，5.6%，1.4%）であった。このうち鼻咽頭炎は用量の増加に伴い発現率が高くなる傾向がみられ，注射部位疼痛は SC-150 mg 群の発現率が他の投与群に比べて高かった。

高度の有害事象の発現率（SC-75 mg 群 8.2%，SC-150 mg 群 8.3%，プラセボ群 6.8%）は，セクキヌマブ群とプラセボ群で同程度であった。高度の PT 別有害事象はいずれも 1 名での発現であり，高度の有害事象として多く発現する事象は特定されなかった。

5.4.1.1.2 H1301 試験（評価資料）

短期投与時の SC-150 mg 群の有害事象発現率は 76.7%（23/30 名），副作用発現率は 36.7%（11/30 名）であった。最もよくみられた有害事象はウイルス性上気道感染で 23.3%（7/30 名），次いで口内炎 13.3%（4/30 名），インフルエンザが 10.0%（3/30 名）であった。高度の有害事象の発現はなかった。

5.4.1.1.3 F2305 試験（IV 投与による導入投与，評価資料）

短期投与時の有害事象発現率は，IV-75 mg 群で 66.9%（83/124 名），IV-150 mg 群で 69.6%（87/125 名），プラセボ群で 55.7%（68/122 名）であり，プラセボ群に比べてセクキヌマブ群の方が高かった。副作用発現率は IV-150 mg 群（33.6%）が他の投与群（IV-75 mg 群 22.6%，プラセボ群 23.0%）に比べて高かった。IV-75 mg 群又は IV-150 mg 群のいずれかでプラセボ群に比べて 3%以上高かった PT 別有害事象は，鼻咽頭炎（IV-75 mg 群 10.5%，IV-150 mg 群 13.6%，プラセボ群 7.4%，以下同順），脂質異常症（12.1%，7.2%，4.9%），頭痛（4.8%，11.2%，5.7%），白血球減少症（4.8%，3.2%，0.8%），悪心（4.0%，4.8%，1.6%），上腹部痛（4.0%，2.4%，0%），背部痛（3.2%，0%，0%）であった。このうち鼻咽頭炎は用量の増加に伴い発現率が高くなる傾向がみられ，頭痛は SC-150 mg 群の発現率が他の投与群に比べて高かった。セクキヌマブ群の高度の有害事象発現率は，プラセボ群に比べて低かった（0%，0.8%，3.3%）。

5.4.1.1.4 参考資料

導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験）

短期投与時の PT 別有害事象発現率は，150 mg 導入投与群で 62.1%（72/116 名），150 mg 非導入投与群で 50.4%（59/117 名），プラセボ群で 54.7%（64/117 名）であり，150 mg 導入投与群が他の投与群に比べて高かった。150 mg 導入投与群又は 150 mg 非導入投与群のいずれかでプラセボ群に比べて発現率が 3%以上高かった PT 別有害事象は，鼻咽頭炎（150 mg 導入投与群 14.7%，150 mg 非導入投与群 9.4%，プラセボ群 8.5%，以下同順）のみであった。150 mg 導入投与群又は 150 mg 非導入投与群の高度の有害事象発現率は，プラセボ群と同程度若しくは低かった（0%，0.9%，3.4%）。

高曝露時の有効性及び安全性を評価した外国第 III 相試験（F2314 試験）

短期投与時の有害事象発現率は，IV-150 mg 群で 45.9%（34/74 名），IV-300 mg 群で 44.7%（34/76 名），プラセボ群で 44.0%（33/75 名）であり，セクキヌマブ群の発現率はプラセボ群と同程度であった。IV-150 mg 群又は IV-300 mg 群のいずれかでプラセボ群に比べて発現率が 3%以上高かった PT 別有害事象は，鼻咽頭炎（IV-150 mg 群 8.1%，IV-300 mg 群 3.9%，プラセボ群 2.7%，以下同順），下痢（6.8%，3.9%，0%），耳感染（0%，3.9%，0%）であり，このうち耳感染は，IV-300 mg 群の発現率が他の投与群に比べて高かった。高度の有害事象発現率は，セクキヌマブ群とプラセボ群で同程度であった（0%，1.3%，1.3%）。

5.4.1.2 長期投与時

5.4.1.2.1 F2310 試験（評価資料）

長期投与時（Week 156）の有害事象発現率は，Any75 mg 群で 88.6%（93/105 名），Any150 mg 群で 84.7%（94/111 名）であり，有害事象発現率と用量に関連はみられなかった。副作用発現率は Any150 mg 群（45.9%）が Any75 mg 群（41.0%）に比べて 3%以上高かった。

Any セクキヌマブ群で最も多かった有害事象は鼻咽頭炎（24.6%，52/211 名）で，次いで上気道感染（11.4%），気管支炎及び下痢（各 10.9%）であった。Any75 mg 群に比べ Any150 mg 群の発現率が 3%以上高かった PT 別有害事象は，下痢（Any75 mg 群 8.6%，Any150 mg 群 12.6%，以下同順），高血圧（5.7%，10.8%），頭痛（7.6%，10.8%），四肢痛（1.9%，7.2%），脊椎痛及び高コレステロール血症（各 1.9%，5.4%），ぶどう膜炎及び注射部位疼痛（各 0%，3.6%）であった。高度の有害事象の発現率は，投与群間で同程度であった（17.1%，18.0%）。2 名以上に発現した高度の PT 別有害事象は，Any75 mg 群が心筋梗塞，クローン病，及び肺炎（各 2 名），Any150 mg 群が疲労及び頭痛（各 2 名），胃腸炎（3 名）であった。

5.4.1.2.2 H1301 試験（評価資料）

長期投与時（Week 24）の SC-150 mg 群の有害事象発現率は 83.3%（25/30 名），副作用発現率は 46.7%（14/30 名）であった。最もよくみられた有害事象は，ウイルス性上気道感染が 40.0%（12/30 名），次いで口内炎が 16.7%（5/30 名），インフルエンザが 13.3%（4/30 名）であった。高度の有害事象の発現率は 3.3%（1/30 名）で，冠動脈閉塞であった。

5.4.1.2.3 F2305 試験（IV 投与による導入投与，評価資料）

長期投与時（Week 104）の有害事象発現率は，Any150 mg 群（86.7%，157/181 名）が Any75 mg 群（80.4%，144/179 名）に比べて高かった。Any セクキヌマブ群で最も多かった有害事象は鼻咽頭炎（21.9%，79/301 名）で，次いで下痢（13.1%），頭痛（11.7%）であった。Any75 mg 群に比べ Any150 mg 群の発現率が 3%以上高かった PT 別有害事象は，鼻咽頭炎（Any75 mg 群 19.6%，Any150 mg 群 24.3%，以下同順），咽頭炎（6.7%，11.6%），腹痛（1.7%，5.0%），鼻炎（2.8%，6.6%），気管支炎（1.1%，5.5%），尿路感染（1.7%，5.0%），口腔ヘルペス（1.1%，4.4%），扁桃炎（0%，3.9%），背部痛（3.9%，7.2%），皮膚炎（0%，3.3%）であった。高度の有害事象の発現率は，Any75 mg 群に比べて Any150 mg 群の方が高かった（7.3%，10.5%）。2 名以上に発現した高度の PT 別有害事象は，Any75 mg 群ではなく，Any150 mg 群は心筋梗塞，強直性脊椎炎，頭痛（各 1.1%，2/181 名）であった。

5.4.1.2.4 参考資料

高曝露時の有効性及び安全性を評価した外国第 III 相試験（F2314 試験）

長期投与時（Week 52）の有害事象発現率に用量との関連はみられなかった［Any150 mg 群 81.8%（90/110 名），Any300 mg 群 73.5%（83/113 名），以下同順］。Any セクキヌマブ群で最も多かった有害事象は鼻咽頭炎（17.0%，38/223 名）で，次いで頭痛（10.3%），下痢（7.6%）であった。Any150 mg 群に比べて Any300 mg 群の発現率が 3%以上高かった PT 別有害事象は，嘔吐（0%，3.5%）のみであった。高度の有害事象の発現率は，投与群間で同程度であった（7.3%，5.3%）。

5.4.1.3 用量，投与期間，又はその他の因子との関係

5.4.1.3.1 投与期間別有害事象（F2310 試験）

F2310 試験の初回発現時の有害事象発現率を，Month 36 まで投与期間別（3 ヵ月間隔）に評価した。Any セクキヌマブ群（N＝211）の全体の有害事象発現率は投与開始後 3 ヵ月以内が最も高く，それ以降は漸減した（Month 0～3 は 55.9%，Month 3～6 は 43.5%，Month 6 以降 Month 33 まで 37.9～25.7%で推移し，Month 33～36 は 21.1%）。SOC 別では「感染症および寄生虫症」（5.3%～21.3%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（1.6%～6.2%）の有害事象が投与期間を通じてみられたが，その他のほとんどの SOC の発現率は，Month 6 以降はすべての投与期間で

3%以下であり，遅発性の事象は認められなかった。死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象についても，遅発性の事象は認められなかった。

5.4.1.3.2 導入投与時（～Week 8）の有害事象（H1301 試験）

H1301 試験で導入投与時にみられた有害事象の発現率は 63.3%（19/30 名）であった。最も多くみられた PT 別有害事象はウイルス性上気道感染（20.0%）であり，次いで口内炎（10.0%），インフルエンザ，白血球減少症，発熱，胃腸炎（各 6.7%）であった。

5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

F2310 試験及び H1301 試験の死亡，重篤，又は重要な有害事象の要約をTable 5-5に示す。

Table 5-5 死亡，重篤，又は重要な有害事象の要約（F2310 試験，H1301 試験，SAF）

	F2310 試験					H1301 試験		
	Week 16			Week 156		Week 16	Week 24	Week 52
	SC-75 mg N = 73 n (%)	SC-150 mg N = 72 n (%)	プラセボ N = 74 n (%)	Any75 mg N = 105 n (%)	Any150 mg N = 111 n (%)	SC-150 mg N = 30 n (%)	SC-150 mg N = 30 n (%)	SC-150 mg N = 30 n (%)
死亡	1 (1.4)	0	0	2 (1.9)	1 (0.9)	0	0	0
重篤な有害事象	4 (5.5)	4 (5.6)	3 (4.1)	20 (19.0)	15 (13.5)	1 (3.3)	3 (10.0)	3 (10.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (4.1)	5 (6.9)	4 (5.4)	10 (9.5)	10 (9.0)	1 (3.3)	3 (10.0)	3 (10.0)
治験薬の休薬を要した有害事象	8 (11.0)	8 (11.0)	2 (2.7)	22 (21.0)	26 (23.4)	7 (23.3)	10 (33.3)	10 (33.3)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3.1-5.1，Table 14.3.1-9.1，5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-5.2，Table 14.3.1-9.2，5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-5.1，Table 10.3.1-5.2，5.3.5.2.1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-10.2
F2310 試験の Week 156，H1301 試験の Week 24 には，それぞれ Week 16 のデータ，H1301 試験の Week 52 には，Week 24 のデータが含まれる。

5.4.2.1 死亡

安全性を評価した 7 試験のうち，F2310 試験（3 名）及び F2305 試験（2 名）で，計 5 名に死亡が認められた。F2310 試験は，SC-75 mg 群で 2 名（心筋梗塞，呼吸停止が各 1 名）及び SC-150 mg 群で 1 名（肺炎，心肥大，心拡張），F2305 試験は，IV-75 mg 群で 1 名（急性呼吸不全）及びプラセボ群で 1 名（うつ病）であった。死因はいずれも治験薬との関連を否定された。

5.4.2.2 重篤な有害事象

5.4.2.2.1 短期投与時（Week 16）

F2310 試験

短期投与時の重篤な有害事象発現率は，SC-75 mg 群で 5.5%（4/73 名），SC-150 mg 群で 5.6%（4/72 名），プラセボ群で 4.1%（3/74 名）であり，投与群間で同程度であった。PT 別の重篤な有害事象はすべて 1 名の発現であったが，SOC 別では「胃腸障害」が SC-75 mg 群で 3 名に 4 件（虚血性大腸炎及び潰瘍性大腸炎，顕微鏡的大腸炎，及びクローン病が各 1 名）発現した。SC-150 mg 群及びプラセボ群での発現はなかった。SC-75 mg 群で発現した「胃腸障害」のうち，虚血性大腸炎及びクローン病は治験薬との関連が否定されなかった。「胃腸障害」以外で治験薬との関連が否定されなかったのは，SC-150 mg 群の肝酵素上昇（1 名）及びプラセボ群のうつ病（1 名）であった。治験薬との関連が否定されなかったこれらの 4 件は，薬物又は非薬物治療（虚血性大腸炎，クローン病），治験薬の投与中止（クローン病，肝酵素上昇，うつ病）又は休薬（虚血性大腸炎）により消失した。

H1301 試験

短期投与時の重篤な有害事象発現率は，SC-150 mg 群で 3.3%（1/30 名）であった。この 1 名（被験者番号 1003001）は Day 63 に中等度の薬疹を発現した。治験薬の投与を中止し，薬物又は非薬物治療を実施し，追跡調査終了時点では継続中であったが，その後消失が確認された。治験薬との関連は否定されなかった。

F2305 試験（IV 投与による導入投与，評価資料）

短期投与時の重篤な有害事象発現率は，IV-75 mg 群で 1.6%（2/124 名），IV-150 mg 群で 2.4%（3/125 名），プラセボ群で 4.1%（5/122 名）であり，セクキヌマブ群の発現率はプラセボ群と同程度であった。重篤な有害事象はいずれも 1 名での発現であり，特定の傾向はみられなかった。治験薬との関連が否定されなかった事象は，IV-150 mg 群のぶどう膜炎（1 名）とプラセボ群の医薬品副作用及び声帯不全麻痺（各 1 名）であった。これらのうち，ぶどう膜炎及び声帯不全麻痺は，いずれも消失したものの後遺症が残った。医薬品副作用は治験薬の投与を中止し，消失した。

参考資料

- **導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験）**

短期投与時の重篤な有害事象発現率は，150 mg 導入投与群で 1.7%（2/116 名），150 mg 非導入投与群で 1.7%（2/117 名），プラセボ群で 3.4%（4/117 名）であり，投与群間で同程度であった。重篤な有害事象はいずれも 1 名での発現であり，特定の傾向はみられなかった。治験薬との

関連が否定されなかった事象は，150 mg 導入投与群の丹毒（1 名）であり，薬物又は非薬物治療により消失した。プラセボ群の 1 名の腎結石症は，消失したものの後遺症が残った。

- **高曝露時の有効性及び安全性を評価した外国第 III 相試験（F2314 試験）**

短期投与時の重篤な有害事象発現率は，IV-150 mg 群で 0%，IV-300 mg 群で 1.3%（1/76 名），プラセボ群で 1.3%（1/75 名）であり，投与群間で同程度であった。セクキヌマブ群で強直性脊椎炎，プラセボ群で尿路感染が各 1 名に発現した。いずれも治験薬との関連は否定されなかった。

- **PoC 試験（A2209 試験）**

Week 28（治験薬は 3 週間隔で 2 回投与）までに Any セクキヌマブ群（N = 54）で 3 名，プラセボ群（N = 6）で 1 名に重篤な有害事象がみられた。内訳は，10 mg/kg 群で皮下組織膿瘍及びアナフィラキシー反応が各 1 名，1.0 mg/kg 群でサイトメガロウイルス感染が 1 名，プラセボ群で血圧上昇が 1 名であった。すべて治験薬との関連は否定されなかった。いずれも薬物又は非薬物治療により消失した。

5.4.2.2.2 長期投与時

F2310 試験

長期投与時（Week 156）の重篤な有害事象の発現率は，Any75 mg 群で 19.0%（20/105 名），Any150 mg 群で 13.5%（15/111 名）であり，Any75 mg 群で高かった。Any75 mg 群及び Any150 mg 群で最も多くみられた SOC 別有害事象は「胃腸障害」（Any75 mg 群 4.8%，Any150 mg 群 2.7%，以下同順）及び「感染症および寄生虫症」（6.7%，0.9%）であった。いずれも Any150 mg 群での発現率は Any75 mg 群と同程度か，若しくは低かった。PT 別では，いずれの有害事象も 1 名又は 2 名の発現であり，特定の傾向はみられなかった。治験薬との関連が否定されなかった事象は，Any75 mg 群の薬効欠如及び強直性脊椎炎，虚血性大腸炎，クローン病，肺炎及び表在性血栓性静脈炎，術後創感染，ウイルス性髄膜炎，ネフローゼ症候群（各 1 名），Any150 mg 群の肝酵素上昇，熱性感染症（各 1 名）であった。これらのうち，ネフローゼ症候群以外は，薬物又は非薬物治療，治験薬の投与中止，又は休薬により消失した。

H1301 試験

長期投与時（Week 24）の重篤な有害事象の発現率は 10.0%（3/30 名）であった。内訳は，薬疹，子宮頸部腺癌，冠動脈閉塞が各 1 名であった。このうち，治験薬との関連を否定されなかったのは，薬疹（5.4.2.2.1 項）及び子宮頸部腺癌であり，子宮頸部腺癌は中等度で Day 191 に発現し，その後治験薬の投与を中止した。Week 24 のデータカットオフ時点で継続中であった子宮頸部腺癌は，Week 24 のデータカットオフ以降，Day 301 に子宮円錐切除術，Day 343 に腹腔鏡下で広汎性子宮全摘出術，両側付属器摘出術，及び骨盤内リンパ節廓清を実施し消失した（5.4.4.2 項）。

F2305 試験（IV 投与による導入投与，評価資料）

長期投与時（Week 104）の重篤な有害事象発現率は，Any75 mg 群で 13.4%（24/179 名），Any150 mg 群で 12.2%（22/181 名）であり，投与群間で同程度であった。Any75 mg 群及び Any150 mg 群で最も多くみられた SOC 別の有害事象は「傷害，中毒および処置合併症」（Any75 mg 群 3.4%，Any150 mg 群 2.8%，以下同順），次いで「胃腸障害」（1.7%，2.2%）であり，発現率はいずれも投与群間で同程度であった。PT 別では強直性脊椎炎が Any150 mg 群の 3 名にみられたが，それ以外は 1 名又は 2 名での発現であり，特定の傾向はみられなかった。治験薬との関連が否定されなかった事象は，Any75 mg 群の 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 名），Any150 mg 群のぶどう膜炎，脛骨骨折，急性腎盂腎炎（各 1 名）であった。これらのうち，B 細胞性リンパ腫及びぶどう膜炎以外は薬物又は非薬物治療，治験薬の投与中止又は休薬，又は無処置で消失した。B 細胞性リンパ腫はデータカットオフ時点で継続中，ぶどう膜炎は消失したものの，後遺症が残った。

参考資料

- **高曝露時の有効性及び安全性を評価した外国第 III 相試験（F2314 試験）**

長期投与時（Week 52）の重篤な有害事象発現率は，Any150 mg 群で 5.5%（6/110 名），Any300 mg 群で 5.3%（6/113 名）であり，投与群間で同程度であった。Any セクキヌマブ群で最も多くみられた SOC 別有害事象は「傷害，中毒および処置合併症」（Any150 mg 群 2.7%，Any300 mg 群 0%，以下同順），「感染症および寄生虫症」（0.9%，1.8%），「眼障害」（0%，2.7%）であり，発現率はいずれも投与群間で同程度であった。PT 別事象は，すべて 1 名での発現であり，特定の傾向はみられなかった。治験薬との関連が否定されなかった事象は，Any150 mg 群で子宮頸部上皮異形成及び尿路感染（各 1 名），Any300 mg 群で強直性脊椎炎（1 名），肺炎及び呼吸不全（1 名），脊椎痛，関節痛及び尿路感染 2 件（1 名），フォークト・小柳・原田症候群（1 名），プラセボ群で尿路感染（1 名）であった。これらはいずれも薬物又は非薬物治療，治験薬の投与中止又は休薬，又は無処置で消失又は軽快した。

- **PoC 試験（A2209E1 試験）**

長期投与時（Week 52）の重篤な有害事象発現率は，Any セクキヌマブ群で 12.8%（5/39 名）であった。PT 別事象はすべて 1 名での発現であり，特定の傾向はみられなかった。治験薬との関連が否定されなかった事象は計 4 名 5 件にみられた（毛包炎及びブドウ球菌性膿瘍，うつ病，クローン病，副鼻腔炎が各 1 名）。いずれも薬物又は非薬物治療，又は治験薬の投与中止により消失した。

5.4.2.3 その他の重要な有害事象

5.4.2.3.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

F2310 試験

短期投与時の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，SC-75 mg 群で 4.1%（3/73 名），SC-150 mg 群で 6.9%（5/72 名），プラセボ群で 5.4%（4/74 名）であり，投与群間で同程度であった。いずれの事象も 1 名の発現であり，特定の傾向はみられなかった。

長期投与時（Week 156）の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，Any75 mg 群で 9.5%（10/105 名），Any150 mg 群で 9.0%（10/111 名）であり，投与群間で同程度であった。Any75 mg 群でクローン病が 2 名にみられたが，その他の有害事象の発現はいずれも 1 名であり，特定の傾向はみられなかった。

H1301 試験

短期投与時の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 3.3%（1/30 名）で，PT 別の事象は薬疹（5.4.2.2.1 項）であった。

長期投与時（Week 24）の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 10.0%（3/30 名）であり，薬疹，骨膜炎，子宮頚部腺癌が各 1 名であった。

5.4.2.3.2 治験薬の休薬を要した有害事象

F2310 試験

短期投与時の治験薬の休薬を要した有害事象の発現率は，SC-75 mg 群で 11.0%（8/73 名），SC-150 mg 群で 11.1%（8/72 名），プラセボ群で 2.7%（2/74 名）であり，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群はプラセボ群より高かったが，用量間で同程度であった。SC-75 mg 群で上気道感染が 2 名にみられたが，その他はいずれも 1 名での発現であり，特定の傾向はみられなかった。

長期投与時（Week 156）の治験薬の休薬を要した有害事象の発現率は，Any75 mg 群で 21.0%（22/105 名），Any150 mg 群で 23.4%（26/111 名）であり，投与群間で同程度であった。いずれかの群で 3 名以上にみられた事象は，Any75 mg 群で気管支炎（3 名），Any150 mg 群で上気道感染（5 名），扁桃炎及び咳嗽（各 3 名）であった。ほとんどの事象で薬物又は非薬物治療が行われ，上気道感染の 1 名は後遺症が残ったが，すべて消失した。

H1301 試験

短期投与時の治験薬の休薬を要した有害事象の発現率は 23.3%（7/30 名）であった。PT 別ではウイルス性上気道感染が 3 名にみられたが，その他の有害事象はいずれも 1 名の発現であった。

長期投与時（Week 24）の治験薬の休薬を要した有害事象発現率は 33.3%（10/30 名）であった。PT 別には，ウイルス性上気道感染が 4 名にみられたが，その他の有害事象はいずれも 1 名の発

現であった。ほとんどで薬物又は非薬物治療が行われ，血小板減少症以外はすべて消失した。血小板減少症は軽度で，薬物又は非薬物治療はなくデータカットオフ時点で継続中であった。

5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

AS 患者におけるセクキヌマブの安全性上の問題やリスクを検討するため，セクキヌマブの Core RMP 及び J-RMP の「重要な特定されたリスク」及び「重要な潜在的リスク」について有害事象，臨床検査値を包括的に評価した。

- 重要な特定されたリスク：感染症（重篤な感染症），好中球数減少，過敏症反応，炎症性腸疾患*
- 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍，MACE／心血管・脳血管系事象，免疫原性，結核

* 「炎症性腸疾患」は，J-RMP では重要な特定されたリスクとしているが，Core RMP では重要な潜在的リスクとしている。

F2310 試験及び H1301 試験の器官別又は症候群別有害事象の発現被験者数・発現率をTable 5-6に示す。

Table 5-6 器官別又は症候群別有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，H1301 試験，SAF）

	F2310 試験					H1301 試験		
	短期 (Week 16)			長期 (Week 156)		短期 (Week 16)	長期 (Week 24)	長期 (Week 52)
リスク名	SC-75 mg N = 73 n (%)	SC-150 mg N = 72 n (%)	プラセボ N = 74 n (%)	Any 75 mg N = 105 n (%)	Any 150 mg N = 111 n (%)	SC-150 mg N = 30 n (%)	SC-150 mg N = 30 n (%)	SC-150 mg N = 30 n (%)
感染症	22 (30.1)	24 (33.3)	20 (27.0)	74 (70.5)	65 (58.6)	14 (46.7)	19 (63.3)	20 (66.7)
重篤な感染症	0	0	0	7 (6.7)	1 (0.9)	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	3 (2.9)	2 (1.8)	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (6.7)
過敏症反応	3 (4.1)	3 (4.2)	4 (5.4)	13 (12.4)	12 (10.8)	3 (10.0)	7 (23.3)	9 (30.0)
悪性腫瘍	0	1 (1.4)	0	1 (1.0)	2 (1.8)	0	1 (3.3)	1 (3.3)
MACE	1 (1.4)	0	0	2 (1.9)	1 (0.9)	0	0	0
心血管・脳血管系事象	2 (2.7)	0	0	7 (6.7)	6 (5.4)	0	1 (3.3)	1 (3.3)
免疫原性	—	—	—	15 (14.3)	20 (18.0)	0	0	0
炎症性腸疾患	2 (2.7)	0	0	3 (2.9)	3 (2.7)	0	0	1 (3.3)
結核	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3.1-13.1，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.7-1.2，5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-13.2，Listing 16.2.7-1.1，5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-13.1，Table 14.3.1-13.2，Listing 16.2.7-2，5.3.5.3-5-J-SCS Appendix 1-Table 2.1-1.2，Table 2.1-1.3，5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-13.2，Listing 16.2.7-2

各リスクの評価対象とした有害事象は[2.7.4-Table 7-1]に示す。なお，評価対象とした有害事象は MedDRA バージョンによっても異なり，F2310 試験及び F2305 試験の Week 16 評価時点では，免疫原性のリスク評価に対する有害事象は設定していなかった。

5.4.3.1 感染症

F2310 試験

短期投与時の「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率は，SC-75 mg 群で 30.1%（22/73 名），SC-150 mg 群で 33.3%（24/72 名），プラセボ群で 27.0%（20/74 名）であり，セクキヌマブ群の発現率はプラセボ群に比べて高く，用量の増加に伴い発現率が増加する傾向がみられた。重篤な感染症，投与中止に至った有害事象の発現はなかった。「感染症および寄生虫症（SOC）」のうち，最も多くみられたのは「上気道感染（HLT）」であり，セクキヌマブ群の発現率（SC-75 mg 群で 15.1%，SC-150 mg 群で 16.7%）はプラセボ群（9.5%）に比べて高かった。「上気道感染（HLT）」の重症度はいずれも軽度又は中等度で，多くは休薬，薬物又は非薬物治療により消失した。「カンジダ感染（HLT）」は SC-75 mg 群の 1 名（口腔カンジダ）で発現した。口腔カンジダは軽度で，処置なく消失した。「ヘルペスウイルス感染（PT）」及び「日和見感染（NMQ）」の発現はなかった。

長期投与時（Week 156）の「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率は，Any75 mg 群で 70.5%（74/105 名），Any150 mg 群で 58.6%（65/111 名）であり，用量との関連はみられなかった。重篤な感染症が Any75 mg 群で 6.7%（7/105 名），Any150 mg 群で 0.9%（1/111 名）にみられた。重篤な感染症のうち，Any75 mg 群の肺炎（1 名）以外は，治験薬の休薬，薬物又は非薬物治療により消失した。Any75 mg 群の肺炎は無処置であったが，データカットオフ時点で継続中であった。Any75 mg 群の 3 名（肺炎，術後創感染，ウイルス性髄膜炎）及び Any150 mg 群の 1 名（熱性感染症）は，治験薬との関連を否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。「上気道感染（HLT）」は発現率と用量に関連はみられず（Any75 mg 群 45.7%，Any150 mg 群 37.8%，以下同順），重症度は軽度又は中等度で，多くは休薬，薬物又は非薬物治療により消失した。「カンジダ感染（HLT）」の発現はわずか（1.9%，2.7%）で，すべて軽度であり，治験薬の休薬，あるいは薬物又は非薬物治療により消失した。「ヘルペスウイルス感染（PT）」及び「日和見感染（NMQ）」の発現はなかった。

H1301 試験

短期投与時の「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率は 46.7%（14/30 名）であり，重篤な感染症，治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。「上気道感染（HLT）」及び「カンジダ感染（HLT）」の発現率は各 3.3%（1/30 名）で，「ヘルペスウイルス感染（PT）」及び「日和見感染（NMQ）」の発現はなかった。「カンジダ感染（HLT）」は軽度の外陰部膣カンジダ症で，薬物又は非薬物治療により消失した。

長期投与時（Week 24）の「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率は 63.3%（19/30 名）であり，重篤な感染症，治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。「上気道感染（HLT）」の発現率は 13.3%，「カンジダ感染（HLT）」は 6.7%であり，「ヘルペスウイルス感染（PT）」及び「日和見感染（NMQ）」の発現はなかった。「上気道感染（HLT）」の重症度は

軽度又は中等度で，治験薬の休薬，薬物又は非薬物治療により消失した。「カンジダ感染（HLT）」は軽度の外陰部膣カンジダ症及び軽度のカンジダ感染であった。薬物又は非薬物治療により外陰部膣カンジダ症は消失し，カンジダ感染は軽快した。

F2305 試験（IV 投与による導入投与）

短期投与時の「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率は，IV-75 mg 群で 25.8%（32/124 名），IV-150 mg 群で 34.4%（43/125 名），プラセボ群で 12.3%（15/122 名）（以下同順）であり，セクキヌマブ群がプラセボ群に比べて高く，用量の増加に伴い発現率も増加する傾向がみられた。重篤な感染症は，IV-150 mg 群で扁桃炎が 1 名にみられ，薬物又は非薬物治療により消失した。治験薬との関連は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。「上気道感染（HLT）」（19.4%，19.2%，11.5%）はセクキヌマブ群がプラセボ群に比べて高かったが，セクキヌマブの用量間で同程度であった。「上気道感染（HLT）」の重症度は軽度又は中等度で，多くが薬物又は非薬物治療により消失した。「カンジダ感染（HLT）」（0.8%，0%，0%），「ヘルペスウイルス感染（PT）」（0%，0.8，0%）のセクキヌマブ群の発現率はわずかであった。「日和見感染（NMQ）」の発現はなかった。

長期投与時（Week 104）の「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率は，Any75 mg 群で 55.9%（100/179 名），Any150 mg 群で 60.8%（110/181 名）であり，Any150 mg 群が Any75 mg 群に比べて高かった。重篤な感染症は，Any75 mg 群及び Any150 mg 群で各 1.7%（各 3 名）にみられた。このうち Any75 mg 群の 1 名は肺炎を発現し，薬物又は非薬物治療が行われたが死亡した。治験薬との関連は否定された。Any150 mg 群の 1 名（急性腎盂腎炎）は治験薬の休薬，並びに薬物又は非薬物治療を要したが，その他の重篤な感染症は薬物又は非薬物治療のみで消失した。急性腎盂腎炎は治験薬との関連を否定されなかったが，その他の事象は関連を否定された。「上気道感染（HLT）」の発現率は Any150 mg 群が Any75 mg 群に比べて高かった（Any75 mg 群 39.1%，Any150 mg 群 45.3%，以下同順）。「上気道感染（HLT）」の重症度は軽度又は中等度で，多くは治験薬の休薬，薬物又は非薬物治療により消失した。「カンジダ感染（HLT）」（1.1%，1.1%），「ヘルペスウイルス感染（PT）」（0%，0.6%），及び「日和見感染（NMQ）」（1.1%，0%）の発現率は，用量間で同程度であった。

参考資料

- **導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験）**

短期投与時の「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率は，150 mg 導入投与群で 33.6%（39/116 名），150 mg 非導入投与群で 26.5%（31/117 名），プラセボ群で 29.9%（35/117 名）（以下同順）であり，150 mg 導入投与群が他の投与群に比べて高かった。重篤な感染症は，150 mg 導入投与群で丹毒が 1 名にみられ，薬物又は非薬物治療により消失した。治験薬との関連は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，150 mg 導入投与群の 1 名（口腔カ

ンジダ症）でみられ，薬物又は非薬物治療により消失した。「上気道感染（HLT）」（19.0%，17.9%，17.1%），「カンジダ感染（HLT）」（2.6%，0%，0%），「日和見感染（NMQ）」（0.9%，0%，0%）の発現率は，いずれもセクキヌマブ群とプラセボ群で同程度であった。「ヘルペスウイルス感染（PT）」の発現はなかった。

- **高曝露時の有効性及び安全性を評価した外国第 III 相試験（F2314 試験）**

短期投与時の「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率は，IV-150 mg 群で 21.6%（16/74 名），IV-300 mg 群で 26.3%（20/76 名），プラセボ群で 21.3%（16/75 名）（以下同順）であり，IV-300 mg 群が他の投与群に比べて高かった。セクキヌマブ群で重篤な感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。「上気道感染（HLT）」（12.2%，9.2%，9.3%）は，IV-300 mg 群とプラセボ群の発現率は同程度であり，「カンジダ感染（HLT）」（1.4%，1.3%，0%）のセクキヌマブ群の発現はわずかであった。「ヘルペスウイルス感染（PT）」及び「日和見感染（NMQ）」の発現はなかった。

長期投与時（Week 52）の「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率は，Any150 mg 群で 51.8%（57/110 名），Any300 mg 群で 50.4%（57/113 名）（以下同順）と，投与群間で同程度であった。セクキヌマブ投与時に発現した重篤な感染症は Any150 mg 群の 1 名（尿路感染）及び Any300 mg 群の 2 名（肺炎，尿路感染）に発現した。Any150 mg 群の尿路感染及び Any300 mg 群の肺炎は治験薬を休薬した。2 名はいずれも薬物又は非薬物治療も行い，消失した。Any300 mg 群の尿路感染は，2 件発現し，1 件目は治験薬の休薬及び薬物又は非薬物治療により消失したが，2 件目を再発した。治験薬の投与を中止し，薬物又は非薬物治療を行い，軽快した。重篤な感染症は，いずれも治験薬との関連を否定されなかった。上記以外で，治験薬の投与中止に至った有害事象は，Any150 mg 群（急性副鼻腔炎）の 1 名でみられた。薬物又は非薬物治療が行われたが，データカットオフ時点で継続中であった。「上気道感染（HLT）」（34.5%，28.3%），「カンジダ感染（HLT）」（1.8%，1.8%），「日和見感染（NMQ）」（0.9%，0%）の発現率は，投与群間で同程度か，若しくは Any300 mg 群が Any150 mg 群に比べ低かった。「ヘルペスウイルス感染（PT）」の発現はなかった。

5.4.3.2 好中球数減少

F2310 試験

有害事象

短期投与時の「好中球数減少」の発現はなかった。

長期投与時（Week 156）の「好中球数減少」の発現率は，Any75 mg 群で 2.9%（3/105 名），Any150 mg 群で 1.8%（2/111 名）であり，投与群間で同程度であった。PT 別では，白血球減少症（Any75 mg 群 2 名，Any150 mg 群 1 名，以下同順），白血球数減少（0 名，1 名），好中球減少症（2 名，0 名）であった。重症度は，Any75 mg 群の白血球減少症の 1 名が中等度であった以外はすべて軽度であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止又は休薬を要した事象はなかった。

臨床検査

短期投与時に SC-75 mg 群の 1 名で Grade 2 の好中球数減少がみられた。

長期投与時（Week 156）の好中球数減少の異常値の発現率は，Grade 1 が Any75 mg 群で 1.0%，Grade 2 が Any75 mg 群で 4.8%，Any150 mg 群で 1.8%，Grade 3 が Any150 mg 群で 0.9%であった。異常値の発現率は，投与群間で同程度か，若しくは Any75 mg 群の方が高く，用量との関連はみられなかった。

H1301 試験

有害事象

短期投与時の「好中球数減少」の発現率は 6.7%（2/30 名）で，2 名とも軽度の白血球減少症であった。1 名は治験薬の休薬により消失し，治験薬との関連は否定された。1 名は無処置であったが，データカットオフ時点で継続中であった。治験薬との関連は否定されなかった。

Week 16 以降，「好中球数減少」の新たな発現はなかった。

臨床検査

短期投与時に Grade 2 の好中球数減少が 1 名でみられた。本被験者は白血球減少症（継続中）の有害事象が報告された。

Week 16 以降，新たな好中球数減少の異常値はみられなかった。

F2305 試験（IV 投与による導入投与）

有害事象

短期投与時の「好中球数減少」の発現率は，IV-75 mg 群で 4.8%（6/124 名），IV-150 mg 群で 3.2%（4/125 名），プラセボ群で 0.8%（1/122 名）（以下同順）であり，セクキヌマブ群がプラセボ群に比べて高かったが，セクキヌマブの用量間では同程度であった。PT 別では，白血球減少症（6 名，4 名，1 名）及び好中球減少症（1 名，1 名，0 名）であり，重症度はすべて軽度で，重篤な有害事象，治験薬の投与中止又は休薬を要した事象はなかった。

長期投与時（Week 104）の「好中球数減少」の発現率は，Any75 mg 群で 7.8%（14/179 名），Any150 mg 群で 5.0%（9/181 名）（以下同順）であり，投与群間で同程度であった。PT 別では，白血球減少症（12 名，8 名）及び好中球減少症（5 名，3 名）であり，重症度はすべて軽度又は中等度で，重篤な有害事象，治験薬の投与中止又は休薬を要した事象はなかった。

臨床検査

短期投与時にみられた好中球数減少の異常値の発現率は，Grade 1（IV-75 mg 群 4.1%，IV-150 mg 群 1.6%，プラセボ群 0%）及び Grade 2（3.3%，2.4%，0%）ともにセクキヌマブ群のみで発現がみられたが，用量との関連はみられなかった。Grade 3 以上の異常はみられなかった。

長期投与時（Week 104）に Grade 1～4 の好中球数減少の異常値が Any75 mg 群及び Any150 mg 群でみられたが，各異常値の発現率は投与群間で同程度であった（Grade 1：Any75 mg 群 2.8%，Any150 mg 群 1.7%，Grade 2：4.5%，2.8%，Grade 3：1.7%，0.6%，Grade 4：0.6%，0%）。Grade

3（Any75 mg 群 3 名，Any150 mg 群 1 名）及び Grade 4（Any75 mg 群 1 名）の異常値がみられた計 5 名のうち，Grade 3 の Any75 mg 群 2 名で有害事象が報告された（軽度の好中球減少症及び白血球減少症，軽度の白血球減少症）。いずれの事象も無処置で消失した。

参考資料

- **導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験）**

短期投与時の「好中球数減少」の発現率は 150 mg 導入投与群で 0.9%（1/116 名），150 mg 非導入投与群で 0.9%（1/117 名），プラセボ群で 2.6%（3/117 名）（以下同順）であり，セクキヌマブ群の発現率はプラセボ群と同程度であった。PT 別では，白血球数減少（1 名，0 名，0 名），白血球減少症（0 名，1 名，3 名），好中球減少症（0 名，0 名，2 名）であり，重症度はいずれも軽度で，重篤な事象，治験薬の投与中止又は休薬を要した事象はなかった。

短期投与時に Grade 1～3 の好中球数減少の異常値がみられ，発現率は投与群間で同程度であった（Grade 1：150 mg 導入投与群 0%，150 mg 非導入投与群 0.9%，プラセボ群 0.4%，Grade 2：2.6%，1.7%，2.6%，Grade 3：0.9，0%，0%）。Grade 3 の異常値がみられた 1 名（150 mg 導入投与群）では，好中球減少に関する有害事象の発現はなかった。

- **高曝露時の有効性及び安全性を評価した外国第 III 相試験（F2314 試験）**

短期投与時及び長期投与時（Week 52）で「好中球数減少」の発現はなかった。

短期投与時に Grade 1～4 の好中球減少の異常値がみられた。いずれもセクキヌマブ群で発現したが，発現率は低かった（Grade 1：IV-150 mg 群 1.4%，IV-300 mg 群 0%，プラセボ群：0%。Grade 2：0%，1.3%，0%，Grade 3：1.4%，0%，0%，Grade 4：2.7%，0%，0%）。Grade 3（IV-150 mg 群 1 名）及び Grade 4（IV-150 mg 群 2 名）の異常値がみられた計 3 名で，好中球減少に関する有害事象の発現はなかった。

長期投与時（Week 52）に Grade 1～4 の好中球減少の異常値がみられたが，いずれの Grade も発現率は低く，用量との関連もみられなかった（Grade 1：Any150 mg 群 0.9%，Any300 mg 群 0.9%，Grade 2：0.9%，3.6%，Grade 3：0.9%，0.9%，Grade 4：1.8%，0%）。Grade 3（Any150 mg 群，Any300 mg 群の各 1 名）及び Grade 4（Any150 mg 群 2 名）の異常値がみられた計 4 名で，好中球減少に関する有害事象の発現はなかった。

5.4.3.3 過敏症反応

F2310 試験

短期投与時の「過敏症反応」の発現率は，SC-75 mg 群で 4.1%（3/73 名），SC-150 mg 群で 4.2%（3/72 名），プラセボ群で 5.4%（4/74 名）であり，投与群間で同程度であった。セクキヌマブ群で発現した「過敏症反応」の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な事象，治験薬の投与を中止した事象はなかった。プラセボ群の 1 名（発疹）で治験薬を休薬し，消失した。

長期投与時（Week 156）の「過敏症反応」の発現率は，Any75 mg 群で 12.4%（13/105 名），Any150 mg 群で 10.8%（12/111 名）であり，投与群間で同程度であった。「過敏症反応」の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な事象，治験薬の投与を中止した事象はなかった。治験薬を休薬した事象は，発疹 2 名（Any75 mg 群 1 名，Any150 mg 群の 1 名はプラセボ投与時の発現）及び皮膚炎 2 名（Any150 mg 群 2 名）であった。このうち，皮膚炎の 1 名はデータカットオフ時点で継続中であったが，その他の事象は消失した。

H1301 試験

短期投与時の「過敏症反応」の発現率は 10.0%（3/30 名）であり，内訳は薬疹（5.4.2.2.1 項），アトピー性皮膚炎，発疹が各 1 名であった。薬疹は重篤な有害事象であったが，その他の事象はいずれも軽度で，治験薬の投与中止又は休薬は要さなかった。アトピー性皮膚炎は薬物又は非薬物治療が行われたが，データカットオフ時点で継続中であり，発疹は無処置で消失した。薬疹以外は治験薬との関連は否定された。

長期投与時（Week 24）の「過敏症反応」の発現率は 23.3%（7/30 名）であり，7 名 9 件に過敏症がみられた。内訳は上記で記載した 3 事象に加えて，皮膚炎，ざ瘡用皮膚炎，接触皮膚炎，薬物過敏症，湿疹，蕁麻疹が各 1 名にみられた。薬疹が重篤な有害事象であった以外は，すべて軽度又は中等度であり，治験薬の投与中止又は休薬は要さなかった。発疹は無処置であったが，それ以外は薬物又は非薬物治療が行われ，発疹，ざ瘡用皮膚炎，接触皮膚炎，薬物過敏症は消失した。薬疹以外は治験薬との関連を否定された。

F2305 試験（IV 投与による導入投与）

短期投与時の「過敏症反応」の発現率は，IV-75 mg 群で 3.2%（4/124 名），IV-150 mg 群で 4.8%（6/125 名），プラセボ群で 3.3%（4/122 名）（以下同順）であり，投与群間で同程度であった。セクキヌマブ群で最も多かった PT 別事象は発疹（1 名，3 名，0 名）であった。「過敏症反応」の重症度は，すべて軽度又は中等度であり，重篤な事象，治験薬の投与中止又は休薬を要した事象はなかった。

長期投与時（Week 104）の「過敏症反応」の発現率は，Any75 mg 群で 6.7%（12/179 名），Any150 mg 群で 13.3%（24/181 名）（以下同順）であり，用量の増加に伴い発現率が増加する傾向がみられた。セクキヌマブ群で最も多かった PT 別事象は発疹（2 名，7 名）であった。「過敏症反応」の重症度は軽度又は中等度であり，重篤な事象，治験薬を投与中止した事象はなかった。Any150 mg 群の 1 名（蕁麻疹）は治験薬を休薬し，薬物又は非薬物治療により消失した。

参考資料

- **導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験）**

短期投与時の「過敏症反応」の発現率は，150 mg 導入投与群で 1.7%（2/116 名），150 mg 非導入投与群で 4.3%（5/117 名），プラセボ群で 2.6%（3/117 名）であり，投与群間で同程度であった。セクキヌマブ群で発現した「過敏症反応」の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な事象，治験薬の投与中止又は休薬を要した事象はなかった。

- **高曝露時の有効性及び安全性を評価した外国第 III 相試験（F2314 試験）**

短期投与時の「過敏症反応」の発現率は，IV-150 mg 群で 0%（0/74 名），IV-300 mg 群で 2.6%（2/76 名），プラセボ群で 5.3%（4/75 名）であり，セクキヌマブ群の発現率はプラセボ群と同程度か，若しくは低かった。セクキヌマブ群で発現した「過敏症反応」の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な事象，治験薬の投与中止又は休薬を要した事象はなかった。

長期投与時（Week 52）の「過敏症反応」の発現率は，Any150 mg 群で 5.5%（6/110 名），Any300 mg 群で 3.5%（4/113 名）であり，発現率は投与群間で同程度であった。「過敏症反応」の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な事象及び治験薬の投与を中止した事象はなかった。Any150 mg 群の 1 名（接触性皮膚炎）で治験薬を休薬し，薬物又は非薬物治療なしで消失した。

5.4.3.4 悪性腫瘍

F2310 試験

短期投与時の「悪性腫瘍」の発現率は，SC-150 mg 群で 1.4%（1/72 名）であり，SC-75 mg 群及びプラセボ群での発現はなかった。SC-150 mg 群の 1 名（被験者番号 1080003）は悪性黒色腫であり，詳細は長期投与時の結果と併せて示す。

長期投与時（Week 156）の「悪性腫瘍」の発現率は，Any75 mg 群で 1.0%（1/105 名），Any150 mg 群で 1.8%（2/111 名）であり，投与群間で同程度であった。計 3 名に発現した「悪性腫瘍」の内訳は，Any75 mg 群の 1 名（被験者番号 7012003）が乳管内増殖性病変，Any150 mg 群の 1 名（被験者番号 1080003）が悪性黒色腫，1 名（被験者番号 4017001）が神経膠芽細胞腫であった。いずれも重篤な有害事象で，治験薬の投与を中止した。Any75 mg 群の乳管内増殖性病変は薬物又は非薬物治療が行われ，消失したものの後遺症が残った。悪性黒色腫は薬物又は非薬物治療が行われ，データカットオフ時点で継続中であった。Any150 mg 群の神経膠芽細胞腫は無処置で継続中であった。いずれも治験薬との関連は否定された。

H1301 試験

短期投与時に「悪性腫瘍」の発現はなかった。

長期投与時（Week 24）の「悪性腫瘍」の発現率は 3.3%（1/30 名）であり，子宮頸部腺癌（5.4.2.2.2 項）であった。重篤な有害事象で，治験薬の投与を中止した。治験薬との関連は否定されなかった。

F2305 試験（IV 投与による導入投与）

短期投与時の「悪性腫瘍」は，プラセボ群の 1 名（0.8%，1/122 名）で発現し，セクキヌマブ群での発現はなかった。プラセボ群の PT 別事象名はリンパ腫で，重篤であり，治験薬の投与を中止した。薬物又は非薬物治療はせず，データ固定時点で継続中であった。

長期投与時（Week 104）の「悪性腫瘍」の発現率は，Any75 mg 群で 0.6%（1/179 名），Any150 mg 群で 1.7%（3/181 名）であり，投与群間で同程度であった。計 4 名の内訳は，Any75 mg 群で B 細胞性リンパ腫 1 名，Any150 mg 群で膀胱移行上皮癌，乳癌，副腎新生物が各 1 名であった。このうち，副腎新生物以外は重篤で治験薬の投与を中止した。膀胱移行上皮癌は薬物又は非薬物治療により消失したが，その他の事象はいずれもデータ固定時点で継続中であった。Any75 mg 群の B 細胞性リンパ腫は治験薬との関連が否定されなかった。

参考資料

- **導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験）**

短期投与時の「悪性腫瘍」は，プラセボ群の 1 名（0.9%，1/117 名）で発現し，セクキヌマブ群での発現はなかった。プラセボ群の PT 別事象名は悪性黒色腫及び皮膚癌であった。悪性黒色腫は重篤で治験薬の投与を中止した。薬物又は非薬物治療はせず，データカットオフ時点で転帰は不明であった。皮膚癌は中等度で重篤であった。治験薬を休薬し，薬物又は非薬物治療はせず，消失した。いずれも治験薬との関連は否定された。

- **高曝露時の有効性及び安全性を評価した外国第 III 相試験（F2314 試験）**

短期投与時及び長期投与時（Week 52）ともに「悪性腫瘍」の発現はなかった。

5.4.3.5 MACE，心血管・脳血管系事象

F2310 試験

MACE

短期投与時の「MACE」の発現率は，SC-75 mg 群で 1.4%（1/73 名）であり，SC-150 mg 群及びプラセボ群での発現はなかった。SC-75 mg 群の 1 名は心筋梗塞（被験者番号 1041002）であり，詳細は長期投与時の結果と併せて示す。

長期投与時（Week 156）の「MACE」の発現率は，Any75 mg 群が 1.9%（2/105 名），Any150 mg 群が 0.9%（1/111 名）であり，投与群間で同程度であった。「MACE」はすべて心筋梗塞で，いずれも重篤であった。Any75 mg 群の 2 名のうち 1 名（被験者番号 1041002）は Week 16 までに死亡した。もう 1 名は治験薬の投与中止又は休薬はせず，薬物又は非薬物治療により消失したが，後遺症（心臓の運動機能低下）が残った。Any150 mg 群の 1 名は，治験薬の投与中止

又は休薬せず，薬物又は非薬物治療により消失した。「MACE」はいずれも治験薬との関連は否定された。

心血管・脳血管系事象

短期投与時の「心血管・脳血管系事象」の発現率は，SC-75 mg 群で 2.7%（2/73 名）であり，SC-150 mg 群及びプラセボ群での発現はなかった。SC-75 mg 群の 2 名は心筋梗塞（被験者番号 1041002）及び心房細動であった。詳細は長期投与時の結果と併せて示す。

長期投与時（Week 156）の「心血管・脳血管系事象」の発現率は，Any75 mg 群が 6.7%（7/105 名），Any150 mg 群が 5.4%（6/111 名）であり，投与群間で同程度であった。合計で 13 名に 18 件発現し，このうち Any75 mg 群の 1 名（心筋梗塞，被験者番号 1041002）及び Any150 mg 群の 1 名（死亡，被験者番号 2055002）が死亡した。いずれも治験薬の投与が中止され，薬物又は非薬物治療は行われなかった。また，いずれも治験薬との関連は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は，Any75 mg 群で 3 名 3 件（心筋梗塞，急性冠動脈症候群，末梢動脈閉塞性疾患が各 1 名），Any150 mg 群で 2 名 2 件（心筋梗塞及び四肢不全麻痺が各 1 名）であった。このうち，Any75 mg 群の急性冠動脈症候群及び末梢動脈閉塞性疾患，Any150 mg 群の四肢不全麻痺は，いずれも治験薬を休薬し，薬物又は非薬物治療（末梢動脈閉塞性疾患以外）により消失した。心筋梗塞の 2 名は治験薬の投与中止又は休薬はせず，薬物又は非薬物治療により消失したが，Any75 mg 群の心筋梗塞（被験者番号 7012001）は後遺症が残った。死亡以外の重篤な有害事象はいずれも治験薬との関連は否定された。死亡及び重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止を要した事象はなく，Any150 mg 群の 1 名（洞性徐脈）が治験薬を休薬した。洞性徐脈は中等度で，薬物又は非薬物治療はせず，データカットオフ時点で転帰は不明であった。治験薬との関連は否定されなかった。

H1301 試験

MACE

短期投与時及び長期投与時（Week 24）で「MACE」の発現はなかった。

心血管・脳血管系事象

短期投与時に「心血管・脳血管系事象」の発現はなかった。

長期投与時（Week 24）の「心血管・脳血管系事象」の発現率は 3.3%（1/30 名）で，冠動脈閉塞であった。1 名に 2 件発現し，いずれも重篤であった。治験薬の投与中止又は休薬はせず，薬物又は非薬物治療により消失した。治験薬との関連は否定された。

F2305 試験（IV 投与による導入投与）

MACE

短期投与時の「MACE」の発現はなかった。

長期投与時（Week 104）の「MACE」の発現率は，Any75 mg 群で 1.7%（3/179 名），Any150 mg 群で 1.7%（3/181 名）であり，投与群間で同程度であった。計 6 名の内訳は，Any75 mg 群で心筋梗塞 2 名，心不全が 1 名，Any150 mg 群で心筋梗塞 2 名，脳血管発作 1 名であり，すべて重篤であった。Any75 mg 群の 1 名（被験者番号 2011006）は心不全を発現し，治験薬の投与中止又は休薬はせず，薬物又は非薬物治療が行われたものの，急性呼吸不全により死亡した。治験薬との関連は否定された。このほか，Any150 mg 群の脳血管発作が治験薬を休薬した以外は，治験薬の投与中止又は休薬を要した事象はなく，薬物又は非薬物治療により消失した。なお，脳血管発作の被験者は，後遺症が残った。治験薬との関連はすべて否定された。

心血管・脳血管系事象

短期投与時の「心血管・脳血管系事象」の発現率は，IV-75 mg 群で 1.6%（2/124 名），IV-150 mg 群で 4.0%（5/125 名）であり，プラセボ群（122 名）での発現はなく，IV-150 mg 群が他の投与群に比べて高かった。セクキヌマブ群で発現した事象の重症度は軽度又は中等度であり，重篤な事象，治験薬の投与中止又は休薬を要した事象はなかった。ほとんどが無処置で消失した。また，治験薬との関連はすべて否定された。

長期投与時（Week 104）の「心血管・脳血管系事象」の発現率は，Any75 mg 群で 6.1%（11/179 名），Any150 mg 群で 5.0%（9/181 名）であり，投与群間で同程度であった。「心血管・脳血管系事象」は合計 20 名に 28 件発現し，このうち Any75 mg 群の 1 名（被験者番号 2011006）は心不全を発現した（詳細は MACE の項に記載）。死亡以外の重篤な有害事象は 7 名 8 件（Any75 mg 群 4 名 4 件，Any150 mg 群 3 名 4 件）に発現した。治験薬の投与を中止した事象はなかった。治験薬を休薬した事象は，Any75 mg 群の冠動脈狭窄 1 名及び Any150 mg 群の不全片麻痺及び脳血管発作（同一被験者）であり，冠動脈狭窄は薬物又は非薬物治療も行われ，消失した。不全片麻痺は休薬のみ，脳血管発作は薬物又は非薬物治療が行われ消失したが，後遺症が残った。これら以外の重篤な有害事象は，治験薬の投与中止又は休薬はせず，薬物又は非薬物治療により消失した。重篤な有害事象はすべて治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象以外で，治験薬の投与を中止又は休薬した事象はなかった。

参考資料

- **導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験）**

短期投与時の「MACE」の発現はなかった。

短期投与時の「心血管・脳血管系事象」の発現率は，150 mg 導入投与群で 2.6%（3/116 名），150 mg 非導入投与群で 2.6%（3/117 名），プラセボ群で 1.7%（2/117 名）であり，投与群間で同程度であった。8 名 10 件発現した事象のうち，死亡に至った事象はなかった。重篤な有害事象は，150 mg 導入投与群の 1 名で一過性脳虚血発作が 2 件発現し，このうち 1 件が重篤な有害事象として報告された。2 件はいずれも軽度で，同日に発現し，いずれも治験薬を休薬し，1 件目は処置

なしで消失，2 件目は薬物又は非薬物治療により消失した。治験薬との関連はいずれも否定された。重篤な有害事象以外で，治験薬の投与中止又は休薬を要した事象はなかった。

- **高曝露時の有効性及び安全性を評価した外国第 III 相試験（F2314 試験）**

短期投与時及び長期投与時の「MACE」の発現はなかった。

短期投与時の「心血管・脳血管系事象」の発現率は，IV-300 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 1.3%（1/76 名，1/75 名）であり，IV-150 mg 群での発現はなかった。IV-300 mg 群及びプラセボ群で発現した事象はいずれも中等度の頸動脈硬化症で，重篤な事象，治験薬の投与中止又は休薬を要した事象はなかった。いずれも無処置で，データカットオフ時点で転帰は不明であった。治験薬との関連はいずれも否定された。

長期投与時（Week 52）の「心血管・脳血管系事象」の発現率は，Any150 mg 群で 1.8%（2/110 名），Any300 mg 群で 0.9%（1/113 名）であり，投与群間で同程度であった。計 3 名 3 件で発現した事象のうち，Any150 mg 群の 1 名で発現した深部静脈血栓症は，重篤であった。治験薬の投与中止又は休薬はせず，薬物又は非薬物治療により消失した。治験薬との関連は否定された。Any150 mg 群のもう 1 名は軽度の洞性徐脈で，無処置でデータカットオフ時点で転帰は不明であった。治験薬との関連が否定されなかった。Any300 mg 群の 1 名（頸動脈硬化症）の詳細は短期投与時に記載した。

5.4.3.6 免疫原性

本項では，免疫原性に関する有害事象を評価し，抗セクキヌマブ抗体に関する結果は3.6 項に示す。

F2310 試験

短期投与データの集計時に，「免疫原性」の有害事象で評価していなかったため，評価データはない。

長期投与時（Week 156）の「免疫原性」の発現率は，Any75 mg 群で 14.3%（15/105 名），Any150 mg 群で 18.0%（20/111 名）（以下同順）であり，Any150 mg 群の方が高かった。主な PT 別事象は，強直性脊椎炎（2.9%，0.9%），乾癬（1.9%，1.8%），季節性アレルギー（1.9%，1.8%），ぶどう膜炎（0%，3.6%）であった。合計 35 名に 48 件発現し，重症度は多くが軽度又は中等度であり，高度な有害事象は 4 名 5 件（Any75 mg 群クローン病 2 件，強直性脊椎炎 1 件，Any150 mg 群クローン病 2 件）であった。重篤な有害事象は Any75 mg 群で 4 名（クローン病 2 名，強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎が各 1 名），Any150 mg 群で 2 名（潰瘍性大腸炎，クローン病が各 1 名）であった。このうち Any75 mg 群の 2 名（クローン病 2 名）は治験薬の投与を中止した。重篤な有害事象はすべて薬物又は非薬物治療が行われ，Any75 mg 群の 2 名（クローン病，潰瘍性大腸炎）はデータカットオフ時点で継続中であったが，その他の事象は消失した。Any75 mg 群の強直性脊椎炎及びクローン病の各 1 名は治験薬との関連を否定されなかった。重

篤な有害事象以外で治験薬の投与を中止した事象は，Any75 mg 群の中等度の強直性脊椎炎が 1 名であった。薬物又は非薬物治療により消失した。治験薬を休薬した事象はなかった。

H1301 試験

短期投与時及び長期投与時（Week 24）に「免疫原性」の発現はなかった。

F2305 試験（IV 投与による導入投与）

短期投与データの集計時に，「免疫原性」の有害事象は評価していなかったため，評価データはない。

長期投与時（Week 104）の「免疫原性」の発現率は，Any75 mg 群 15.1%（27/179 名），Any150 mg 群 16.6%（30/181 名）であり，投与群間で同程度であった。主な PT 別事象は強直性脊椎炎（2.2%，5.0%），ぶどう膜炎（2.2%，4.4%），及びクローン病（2.2%，0.6%）であった。合計 57 名に 76 件発現し，このうち 4 名（Any75 mg 群：強直性脊椎炎及び喘息が各 1 名，Any150 mg 群：強直性脊椎炎 2 名）で高度な事象がみられた。いずれも治験薬の投与中止又は休薬はせず，薬物又は非薬物治療で消失した。重篤な事象は計 5 名で発現し，Any75 mg 群で 1 名（喘息），Any150 mg 群で 3 名（強直性脊椎炎 3 名，ぶどう膜炎 1 名）であった。Any150 mg 群の強直性脊椎炎の 1 名は治験薬の投与を中止した。薬物又は非薬物治療が行われたが，データ固定時点で継続中であった。それ以外の事象は，治験薬の投与中止又は休薬はせず，薬物又は非薬物治療で消失したが，ぶどう膜炎は後遺症が残った。ぶどう膜炎及び喘息は治験薬との関連を否定されなかった。重篤な事象以外で，治験薬の投与を中止した事象が Any75 mg 群の 1 名（クローン病），Any150 mg 群の 2 名（強直性脊椎炎，クローン病）に発現し，このうち強直性脊椎炎は薬物又は非薬物治療が行われた。いずれもデータ固定時点で継続中又は転帰不明であった。治験薬の休薬は Any75 mg 群の 1 名（クローン病 2 件）及び Any150 mg 群の 2 名（蕁麻疹，ぶどう膜炎）に発現し，Any150 mg 群の 2 名は薬物又は非薬物治療が行われた。

参考資料

- **導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験）**

短期投与時の「免疫原性」の発現率は，150 mg 導入投与群で 1.7%（2/116 名），150 mg 非導入投与群で 6.0%（7/117 名），プラセボ群で 5.1%（6/117 名）であり，セクキヌマブ群はプラセボ群と同程度か，若しくは低かった。セクキヌマブ群で多かった PT 別事象は，強直性脊椎炎（150 mg 導入投与群 1 名，150 mg 非導入投与群 3 名，プラセボ群 5 名）であった。セクキヌマブ群で発現した「免疫原性」の重症度は軽度又は中等度であった。重篤な事象はなかった。150 mg 非導入投与群の 1 名（クローン病）が治験薬の投与を中止し，薬物又は非薬物治療が行われたが，データカットオフ時点で継続中であった。プラセボ群の 1 名（アトピー性皮膚炎）で治験薬を休薬した。薬物又は非薬物治療により消失した。

- **高曝露時の有効性及び安全性を評価した外国第 III 相試験（F2314 試験）**

短期投与時の「免疫原性」の発現率は，IV-150 mg 群で 2.7%（2/74 名），IV-300 mg 群で 6.6%（5/76 名），プラセボ群で 5.3%（4/75 名）であり，セクキヌマブ群はプラセボ群と同程度であった。セクキヌマブ群で多かった PT 別事象は，強直性脊椎炎（IV-150 mg 群 1 名，IV-300 mg 群 1 名，プラセボ群 2 名）であった。セクキヌマブ群で発現した 7 名中 8 件の事象のうち，強直性脊椎炎 1 件（IV-300 mg 群）が高度であった。本事象は重篤であり，薬物又は非薬物治療により消失した。治験薬との関連は否定されなかった。これ以外で重篤な事象，治験薬の投与中止又は休薬を要した事象はなかった。

長期投与時（Week 52）の「免疫原性」の発現率は，Any150 mg 群で 11.8%（13/110 名），Any300 mg 群で 8.0%（9/113 名）であり，Any300 mg 群の方が Any150 mg 群に比べて低かった。主な PT 別事象は強直性脊椎炎（Any150 mg 群 4 名，Any300 mg 群 2 名）であった。重症度が高度であった事象は，Any300 mg 群の強直性脊椎炎 2 名（うち 1 名は Week 16 以前に発現）であった。Week 16 以降に発現した 1 名（Any300 mg 群）は非重篤で，治験薬の投与を中止し，薬物又は非薬物治療が行われたが，データカットオフ時点で継続中であった。重篤な事象は，Any300 mg 群の 1 名で強直性脊椎炎（Week 16 以前に発現）が発現した。治験薬の投与を中止した事象は 2 名（Any150 mg 群ぶどう膜炎，Any300 mg 群強直性脊椎炎）で，ぶどう膜炎は軽快，強直性脊椎炎は薬物又は非薬物治療が行われたが，データカットオフ時点で継続中であった。治験薬を休薬した事象は 1 名（Any150 mg 群接触性皮膚炎）で，薬物又は非薬物治療なしで消失した。

5.4.3.7 炎症性腸疾患

F2310 試験

短期投与時の「炎症性腸疾患」の発現率は，SC-75 mg 群で 2.7%（2/73 名），SC-150 mg 群及びプラセボ群での発現はなく，発現率は投与群間で同程度であった。合計で 2 名 3 件発現し，1 名が中等度の潰瘍性大腸炎，1 名が中等度の炎症性腸疾患と高度のクローン病であった。これらのうち，潰瘍性大腸炎及びクローン病は重篤な有害事象として報告された。詳細は長期投与時に示す。

長期投与時の「炎症性腸疾患」の発現率は，Any75 mg 群で 2.9%（3/105 名），Any150 mg 群で 2.7%（3/111 名）であり，投与群間で同程度であった。合計 6 名 9 件発現し，このうち重篤な有害事象が 5 名にみられた（Any75 mg 群 3 名，Any150 mg 群 2 名）。内訳は，Any75 mg 群はクローン病が 2 名，潰瘍性大腸炎が 1 名，Any150 mg 群はクローン病及び潰瘍性大腸炎が各 1 名であり，Any75 mg 群のクローン病 2 名は治験薬の投与を中止した。5 名はいずれも薬物又は非薬物治療が行われ，Any75 mg 群のクローン病及び潰瘍性大腸炎の各 1 名はデータカットオフ時点で継続中であったが，それ以外は消失した。Any75 mg 群のクローン病 1 名（消失）は治験薬との関

連を否定されなかった。重篤な有害事象以外で，治験薬の投与中止又は休薬を要した事象はなかった。

H1301 試験

短期投与時及び長期投与時（Week 24）に「炎症性腸疾患」の発現はなかった。

F2305 試験（IV 投与による導入投与）

短期投与時の「炎症性腸疾患」は，IV-75 mg 群で 0.8%（1/124 名）に発現し，IV-150 mg 群及びプラセボ群での発現はなかった。IV-75 mg 群の 1 名で 2 件の軽度のクローン病が発現した。両事象とも非重篤で，1 件目は無処置で消失したが，2 件目は治験薬を休薬し，薬物又は非薬物治療により消失した。

長期投与時（Week 104）の「炎症性腸疾患」の発現率は，Any75 mg 群で 2.2%（4/179 名），Any150 mg 群で 0.6%（1/181 名）であり，投与群間で同程度であった。事象はすべて軽度又は中等度のクローン病であり，重篤な事象はなかった。治験薬の投与を中止した事象は，2 名（Any75 mg 群，Any150 mg 群で各 1 名）で，いずれも薬物又は非薬物治療はせず，データ固定時点で Any75 mg 群の 1 名は転帰不明，Any150 mg 群の 1 名は継続中であった。治験薬を休薬した事象は Any75 mg 群の 1 名のクローン病 2 件であり，1 件目は短期投与時に発現した。もう 1 件は Week 16 以降に発現し，薬物又は非薬物治療なしで消失した。

参考資料

- **導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験）**

短期投与時の「炎症性腸疾患」は，150 mg 非導入投与群で 1.7%（2/117 名）に発現し，150 mg 導入投与群及びプラセボ群での発現はなかった。150 mg 非導入投与群 2 名の内訳は，1 名がクローン病，1 名は痔瘻であった。いずれも中等度で，痔瘻は重篤であった。クローン病は治験薬を中止し，薬物又は非薬物治療が行われたが，データカットオフ時点で継続中であった。痔瘻は無処置で消失した。

- **高曝露時の有効性及び安全性を評価した外国第 III 相試験（F2314 試験）**

短期投与時及び長期投与時（Week 52）に「炎症性腸疾患」の発現はなかった。

5.4.3.8 結核

F2310 試験，H1301 試験，F2305 試験

F2310 試験，H1301 試験，F2305 試験で，結核の発現はなかった。

参考資料

F2320 試験で，結核の発現はなかった。

F2314 試験の短期投与時の「結核」の発現率は，IV-150 mg 群で 0.4%（1/74 名），IV-300 mg 群で 0%（0/76 名），プラセボ群で 0%（0/75 名）であった。IV-150 mg 群の 1 名で，軽度の潜伏

結核が Day 7 に発現した。無処置で発現当日に消失し，治験薬との関連は否定された。Week 16 以降の「結核」の発現はなかった。

5.4.4 長期投与時（Week 52）の有害事象（H1301 試験）

H1301 試験で用いた MedDRA の Version は，Week 24 の中間解析時（Version 20.0）と Week 52 の中間解析時（Version 20.1）で異なるため，Week 24 で発現したウイルス性上気道感染（12 名）及び鼻咽頭炎（1 名）は，上咽頭炎に変更された。

5.4.4.1 比較的よくみられる有害事象

長期投与時（Week 52）の有害事象発現率は 86.7%（26/30 名），副作用発現率は 46.7%（14/30 名）であった。最もよくみられた有害事象は，上咽頭炎が 50.0%（15/30 名），次いで口内炎が 23.3%（7/30 名），インフルエンザが 16.7%（5/30 名）であった。高度の有害事象の発現率は 3.3%（1/30 名）で，事象は冠動脈閉塞であった。

長期投与時（データカットオフ：Week 52）の投与期間別（3 ヵ月間隔）の有害事象発現率は投与後 3 ヵ月以内の発現率（73.3%）が最も高く，それ以降（3 ヵ月間隔）は 52.0%以下であった。重篤な有害事象は，いずれも投与開始後約 6 ヵ月以内に発現し，遅発性の有害事象は認められなかった。PT 別では上咽頭炎の有害事象が投与期間を通じてみられたが，その他の PT では投与期間を通じて発現している事象はなく，遅発性の有害事象は認められなかった。

5.4.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

長期投与時（Week 52）に死亡した被験者はいなかった。

重篤な有害事象の発現率は 10.0%（3/30 名）であった。Week 24 のデータカットオフ以降に新たに発現した重篤な有害事象はなかった。Week 24 のデータカットオフ時点で継続中であった子宮頚部腺癌は，Week 24 のデータカットオフ以降，Day 301 に子宮円錐切除術，Day 343 に腹腔鏡下で広汎性子宮全摘出術，両側付属器摘出術，及び骨盤内リンパ節廓清を実施し消失した（5.4.2.2.2 項）。

投与中止に至った有害事象発現率は 10.0%（3/30 名），休薬を要した有害事象発現率は 33.3%（10/30 名）であった。Week 24 のデータカットオフ以降に新たに発現し，投与中止に至った有害事象及び休薬を要した有害事象はなかった。

5.4.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

長期投与時（Week 52）に「免疫原性」，「MACE」，及び「結核」の発現はなかった。また，Week 24 データカットオフ以降，「心血管・脳血管系事象」，「悪性腫瘍」，及び「好中球数減少」の新たな発現はなかった（5.4.3 項）。

Week 24 データカットオフ以降，新たに発現した「感染症」，「過敏症反応」の発現状況を以下に示す。また，Week 24 のデータカットオフまでに発現した事象であるが，医師記載名の変更

に伴い新たに「炎症性腸疾患」に該当する事象が報告されたため，「炎症性腸疾患」の発現状況も以下に示す。

感染症

長期投与時（Week 52）の「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率は 66.7%（20/30 名）であり，重篤な感染症，治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。「上気道感染（HLT）」の発現率は 53.3%，「カンジダ感染（HLT）」は 6.7%であった。「ヘルペスウイルス感染（PT）」及び「日和見感染（NMQ）」の発現はなかった。

Week 24 のデータカットオフ以降，「感染症および寄生虫症（SOC）」が新たに発現した被験者は 1 名であった。PT 別では，上咽頭炎が新たに 2 名，咽頭炎が新たに 1 名発現した。

過敏症反応

長期投与時（Week 52）の「過敏症反応」の発現率は 30.0%（9/30 名）であり，13 件の過敏症がみられた。Week 24 データカットオフ以降，新たに「過敏症反応」が発現した被験者は 2 名であり，PT 別では，注入に伴う反応，注射に伴う反応，注射部位蕁麻疹，及び発疹が新たに各 1 名発現した。注射部位蕁麻疹は薬物又は非薬物治療が行われ，その他の事象は無処置で消失し，いずれも軽度で非重篤な事象であった。注入に伴う反応，注射に伴う反応と治験薬との関連は否定されず，注射部位蕁麻疹，発疹と治験薬との関連は否定された。

炎症性腸疾患

長期投与時（Week 52）の「炎症性腸疾患」の発現率は，3.3%（1/30 名）で，潰瘍性大腸炎であった。本事象は，Week 24 のデータカットオフ時に「大腸炎（PT）」と報告された中等度の事象であり，医師記載名が Colitis から Colitis ulcerative に変更されたため，PT 名が潰瘍性大腸炎に変更された。潰瘍性大腸炎は，治験薬の投与の中断後に消失し，治験薬投与を再開した。本事象と治験薬との関連は否定されなかった。

5.5 臨床検査

H1301 試験の長期投与時（Week 52）の結果は，5.5.5 項にまとめて示す。

5.5.1 血液学的検査

5.5.1.1 短期投与時（Week 16）（F2310，H1301 試験）

F2310 試験で Week 16 までに新たに発現又は悪化した異常値の多くは Grade 1 であった。Grade 1 の発現率は，ほとんどの検査項目でプラセボ群に比べてセクキヌマブ群の方が高かったが，用量との関連はみられなかった。Grade 2 は SC-75 mg 群の 1 名で好中球数減少が認められたが，Grade 3 以上の異常値はみられなかった。

H1301 試験で Week 16 までに新たに発現又は悪化した異常値のほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であり，Grade 3 の異常値はリンパ球減少の 1 名であった。本被験者のリンパ球数は，ベースラ

イン時は基準範囲内（1.2×10^9/L）であり，Day 30 に Grade 3（0.4×10^9/L）となったが，Day 37 で基準範囲内（1.8×10^9/L）に回復し，一過性であった。本被験者でリンパ球減少に関する有害事象の報告はなかった。

5.5.1.2 長期投与時（F2310 試験 Week 156，H1301 試験 Week 24）

F2310 試験で Week 156 までに新たに発現又は悪化した異常値の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり，Grade 1 及び Grade 2 の発現率は，いずれの検査項目も Any75 mg 群と Any150 mg 群間で同程度であった。Grade 3 の異常値はリンパ数減少（Any75 mg 群 2 名）及び好中球数減少（Any150 mg 群 1 名）であった。これらの被験者で，リンパ球又は好中球に関連する有害事象の報告はなかった。Grade 4 の発現はなかった。

H1301 試験で Week 24 までに新たに発現又は悪化した異常値のほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であった。Week 16 以降，新たに発現又は悪化した Grade 3 以上の異常値はなかった。

5.5.2 血液生化学的検査

5.5.2.1 短期投与時（Week 16）（F2310，H1301 試験）

F2310 試験で Week 16 までに新たに発現又は悪化した異常値の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 1 及び Grade 2 の発現率は，プラセボ群に比べてセクキヌマブ群で高い検査項目がみられたが，用量との関連はみられなかった。

Grade 3 の異常値は，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（SC-150 mg 群 1 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（SC-150 mg 群 1 名，プラセボ群 2 名），高血糖（SC-75 mg 群 2 名，SC-150 mg 群 1 名），高トリグリセリド血症（SC-150 mg 群，プラセボ群 各 1 名）であった。Grade 4 の異常値は，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（プラセボ群 1 名）であった。このうち，SC-150 mg 群のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加を発現した被験者で，高度の肝酵素上昇の有害事象が報告された。本事象は重篤で，治験薬の投与を中止した。このほか，セクキヌマブ群で異常値に関連する有害事象の報告はなかった。

H1301 試験で Week 16 までに新たに発現又は悪化した異常値のほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であり，Grade 3 の異常値は高血糖 1 名であった。本被験者はベースライン時から Grade 2 の異常値（9.60 mmol/L）がみられ，Day 85 で Grade 3（18.65 mmol/L）に悪化した。Day 113 で Grade 1（7.88 mmol/L）に軽快し，その後も Grade 1 又は Grade 2 で推移した。本被験者で血糖に関連する有害事象の報告はなかった。

5.5.2.2 長期投与時（F2310 試験 Week 156，H1301 試験 Week 24）

F2310 試験で Week 156 までに新たに発現又は悪化した異常値の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。その他の検査項目の Grade 1 及び Grade 2 の発現率は，Any75 mg 群と Any150 mg 群間で同程度であった。Grade 3 の異常値は，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（Any150 mg 群 1 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Any150 mg 群 2 名），クレアチニン

増加（Any75 mg 群 1 名），高血糖（Any75 mg 群 3 名，Any150 mg 群 2 名），高トリグリセリド血症（Any75 mg 群 1 名，Any150 mg 群 3 名）であった。Grade 4 は高トリグリセリド血症（Any150 mg 群 1 名）であった。Week 16 以降に発現した Grade 3 の異常値のうち，Any75 mg 群の高トリグリセリド血症の 1 名で，軽度の脂質異常症の有害事象が報告された。データカットオフ時点で継続中であった。また，Any150 mg 群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 1 名で，軽度のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象が報告された。本事象は治験薬の中止又は休薬，薬物又は非薬物治療を要することなく消失した。

H1301 試験で Week 24 までに新たに発現又は悪化した異常値は，ほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であった。Week 16 以降，新たに発現又は悪化した Grade 3 以上の異常値はなかった。

5.5.3 肝機能検査

5.5.3.1 短期投与時（Week 16）（F2310，H1301 試験）

F2310 試験で Week 16 までに肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者は，SC-150 mg 群（N = 72）の 1 名，プラセボ群（N = 74）の 2 名であった。いずれも Hy's Law の基準には該当しなかった。

H1301 試験で Week 16 までに肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者は 1 名であった。Hy's Law の基準には該当しなかった。

5.5.3.2 長期投与時（F2310 試験 Week 156，H1301 試験 Week 24）

F2310 試験で Week 156 までに肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者は，Any75 mg 群（N = 105）で 2 名，Any150 mg 群（N = 111）で 5 名であった。いずれも Hy's Law の基準には該当しなかった。

H1301 試験で，Week 16 以降に新たに発現した肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値はみられなかった。

5.5.4 脂質検査

5.5.4.1 短期投与時（Week 16）（F2310，H1301 試験）

F2310 試験で Week 16 までに脂質検査で臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合は，すべての検査項目でセクキヌマブ群はプラセボ群と同程度か，若しくは SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて低かった。

H1301 試験で Week 16 までに脂質検査で臨床的に注目すべき異常値は，HDL（基準値下限以下）（11.5%，3/26 名），コレステロール（基準値上限以上）（8.0%，2/25 名），トリグリセリド（基準値上限以上）（18.5%，5/27 名）でみられた。ほとんどの異常値のカテゴリーは「基準値下限以下（HDL）」又は「基準値上限以上（コレステロール，トリグリセリド）」であり，軽

度であった。「HDL で基準値下限の 0.8 倍未満」が 1 名，「トリグリセリドで基準値上限 1.5 倍超」が 2 名にみられたが，いずれも脂質に関連する有害事象の報告はなかった。

5.5.4.2 長期投与時（F2310 試験 Week 156，H1301 試験 Week 24）

F2310 試験で Week 156 までに脂質検査で臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者のうち，「LDL が基準値上限の 1.5 倍超」（Any75 mg 群 2.0%，Any150 mg 群 10.8%）及び「トリグリセリドが基準値上限以上」（Any75 mg 群 7.4%，Any150 mg 群 16.3%）は，Any150 mg 群が Any75 mg 群にくらべて高かった。その他の項目は Any75 mg 群と Any150 mg 群で大きな違いはなかった。

H1301 試験で Week 24 までに脂質検査で臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者は，HDL（基準値下限以下）（19.2%，5/26 名），コレステロール（基準値上限以上）（8.0%，2/25 名），トリグリセリド（基準値上限以上）（18.5%，5/27 名）でみられた。ほとんどの異常値のカテゴリーは「基準値下限以下（HDL）」又は「基準値上限以上（コレステロール，トリグリセリド）」と軽度であった。「HDL で基準値下限の 0.8 倍未満」が 1 名，「トリグリセリドで基準値上限 1.5 倍超」が 4 名にみられた。いずれも脂質に関連する有害事象の報告はなかった。

5.5.5 長期投与時（H1301 試験 Week 52）

5.5.5.1 血液学的検査

H1301 試験で Week 52 までに新たに発現又は悪化した異常値のほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であった。Week 24 のデータカットオフ以降，新たに発現又は悪化した Grade に該当する異常値はなかった[2.7.4-3.3.1 項]。

5.5.5.2 血液生化学的検査

H1301 試験で Week 52 までに新たに発現又は悪化した異常値は，ほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であった。Week 24 のデータカットオフ以降，新たに発現又は悪化した Grade 3 以上の異常値はなく，いずれも Grade 1 であった[2.7.4-3.3.2 項]。

5.5.5.3 肝機能検査

H1301 試験で，Week 52 までに肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者は 1 名であった。Week 24 のデータカットオフ以降，新たに発現した肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値はなかった[2.7.4-3.3.2.1 項]。

5.5.5.4 脂質検査

脂質検査の臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の多くは，HDL の基準値下限以下，コレステロール，トリグリセリドの基準値上限以上であった。Week 24 のデータカットオフ以降，新たに肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者は LDL の基準

値上限以上（1 名）及びコレステロールの基準値上限以上（2 名）であった。いずれの被験者も，脂質に関する有害事象の発現はなかった[2.7.4-3.3.2.2 項]。

5.6 バイタルサイン，心電図，及び免疫原性

H1301 試験の長期投与時（Week 52）の結果は，5.6.3 項にまとめて示す。

5.6.1 バイタルサイン

5.6.1.1 短期投与時（Week 16）（F2310，H1301 試験）

F2310 試験で Week 16 までにバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合は，すべての検査項目でセクキヌマブ群はプラセボ群と同程度か，若しくは SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて低かった。

H1301 試験で Week 16 までにバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合は，坐位脈拍数高値が 6.7%（2/30 名），低値が 17.9%（5/28 名），坐位拡張期血圧高値が 23.1%（6/26 名），低値が 10.0%（3/30 名），坐位収縮期血圧高値が 37.0%（10/27 名），低値はなしであった。脈拍数は低値，血圧は高値となった被験者が多かった。

5.6.1.2 長期投与時（F2310 試験 Week 156，H1301 試験 Week 24）

F2310 試験で Week 156 までにバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合は，Any75 mg 群と Any150 mg 群で大きな違いはないか，若しくは Any150 mg 群が Any75 mg 群に比べて低かった。

H1301 試験で Week 24 までにバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合は，坐位脈拍数に高値が 6.7%（2/30 名），低値が 17.9%（5/28 名），坐位拡張期血圧高値が 30.8%（8/26 名），低値が 16.7%（5/30 名），坐位収縮期血圧高値が 44.4%（12/27 名），低値はなしであった。脈拍数は低値，血圧は高値となった被験者が多かった。

5.6.2 心電図

5.6.2.1 短期投与時（Week 16）（F2310，H1301 試験）

F2310 試験で Week 16 までに QTcB 又は QTcF が 450 msec 超を示した被験者の割合は，いずれもセクキヌマブ群（SC-75 mg 群：QTcB 3.7%，QTcF 0%，以下同順，SC-150 mg 群：4.3%，2.0%）とプラセボ群間（4.3%，2.0%）で同程度であった。QTcF がベースラインに比べて 30 msec を超えて延長した被験者は，セクキヌマブ群のみでみられたが，QTcB がベースラインに比べて 30 msec を超えて延長した被験者の割合は，プラセボ群に比べてセクキヌマブ群の方が低かった。セクキヌマブ群で QTcB 及び QTcF が 480 msec 超を示した被験者，又は QTcB 及び QTcF がベースラインに比べて 60 msec を超えて延長した被験者はいなかった。

H1301 試験で Week 16 までに QTcB が 450 msec 超を示した被験者の割合は 7.1%（2/28 名），QTcF が 450 msec 超を示した被験者の割合は 3.3%（1/30 名）であった。QTcF がベースラインに

比べて 30 msec を超えて延長した被験者の割合は 3.3%（1/30 名）であったが，QTcB ではみられなかった。QTcB 及び QTcF が 480 msec 超を示した被験者，又は QTcB 及び QTcF がベースラインに比べて 60 msec を超えて延長した被験者はいなかった。

5.6.2.2 長期投与時（F2310 試験 Week 156，H1301 試験 Week 24）

F2310 試験で Week 156 までに QTcB 又は QTcF が 450 msec 超を示した被験者の割合は，いずれも Any75 mg 群（QTcB 8.3%，QTcF 3.5%，以下同順）と Any150 mg 群（9.2%，5.6%）で同程度であった。QTcB がベースラインに比べて 30 msec を超えて延長した被験者は，Any75 mg 群（12.4%）に比べて Any150 mg 群（17.4%）で高かったが，QTcF は投与群間で同程度であった（Any75 mg 群：7.9%，Any150 mg 群：9.8%）。QTcB でベースラインからの変化量が 60 msec 超を示した被験者が Any75 mg 群で 2 名にみられたが，QTcF ではベースラインに比べて 60 msec を超えて延長した被験者はいなかった。QTcB 及び QTcF ともに 480 msec 超を示した被験者はいなかった。

H1301 試験で Week 16 以降，新たに QTcB 又は QTcF の基準に該当した被験者はいなかった。

5.6.3 長期投与時（H1301 試験 Week 52）

5.6.3.1 バイタルサイン

Week 24 のデータカットオフ以降，新たにバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者はいなかった[2.7.4-4.3.1 項]。

5.6.3.2 心電図

Week 52 までに QTcB が 450 msec 超を示した被験者の割合は 10.7%（3/28 名），QTcF が 450 msec 超を示した被験者の割合は 3.3%（1/30 名）であった。QTcF がベースラインに比べて 30 msec を超えて延長した被験者の割合は 3.3%（1/30 名）であった。

Week 24 データカットオフ以降に新たに QTcB 又は QTcF の基準に該当した被験者は，QTcB が 450 msec 超を示した被験者 1 名のみであった[2.7.4-4.3.2 項]。

5.6.4 免疫原性

AS 患者を対象とした第 III 相試験（F2310 試験，F2305 試験，F2314 試験，F2320 試験，H1301 試験）で，抗セクキヌマブ抗体陽性反応を示し，本薬への特異性が確認された被験者の割合は 1.0%であり，中和活性は検出されなかった。抗セクキヌマブ抗体が検出された被験者で，免疫関連の有害事象の発現はなかった（3.6 項）。

5.7 特別な患者集団での安全性

5.7.1 部分集団での検討

F2310 試験及び H1301 試験の SAF を対象に，ベースラインの人口統計学的特性（性別，年齢，体重）別に，Week 16 までに発現した有害事象を評価した。F2310 試験及び H1301 試験ともに 65 歳以上の被験者は少なかったが，F2310 試験（SC-75 mg 群 3 名，SC-150 mg 群 2 名，プラセボ群 9 名）及び H1301 試験（3 名）の 65 歳以上の被験者で重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。F2310 試験及び H1301 試験ともに男女の有害事象の発現率に大きな違いはなかった。体重別については，F2310 試験の 70 kg 以上の患者集団では，セクキヌマブ群の発現率がプラセボ群に比べて同程度か，若しくは高い傾向がみられたが，セクキヌマブ群で一貫してプラセボ群に比べて発現の多い事象はなかった。H1301 試験では，体重 70 kg 以上の集団の被験者数が少なかったものの，体重別での特定の傾向はみられなかった。

5.7.2 特別な患者集団での検討

F2310 試験及び H1301 試験の SAF を対象に，抗 TNF-α 製剤の治療歴の有無別に，Week 16 までに発現した有害事象を評価した。F2310 試験では，TNF-α IR 集団及び TNF 未治療集団ともにセクキヌマブ群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度か，若しくは低く，プラセボ群に比べてセクキヌマブ群で多く発現する事象はなかった。

H1301 試験では，TNF-α IR 集団の有害事象発現率（62.5%，5/8 名）は TNF-α 未治療集団（81.8%，18/22 名）に比べて低かった。両集団ともに最も多かった有害事象はウイルス性上気道感染であり，いずれかの集団で特定の有害事象が多くみられる傾向はなかった。

5.8 中止した試験及び実施中の試験

本承認申請時点で，AS 患者を対象とした臨床試験で中止した試験はない。

本承認申請時点で実施中の 5 試験（H1301，F2310，F2314，F2320，F2305E1 試験）のうち，2017 年 9 月にデータ固定し中間解析を実施した H1301 試験以外の 4 試験について，直近の中間解析以降，2017 年 8 月 31 日までに登録された症例のうち，2017 年 9 月 4 日までに新たに報告された死亡をまとめた。

F2310 試験及び F2314 試験では，直近の中間解析から 2017 年 8 月 31 日までに新たな死亡はみられなかった。F2305E1 試験（セクキヌマブ 75 mg 群又は 150 mg 群）は，2014 年 12 月 19 日から 2017 年 8 月 31 日の間に 75 mg 群 1 名が脳血管発作（死亡日 Day 1220，以下同様），150 mg 群 1 名が心原性ショック（Day 1755）で死亡した。F2320 試験は，直近の中間解析のデータカットオフ日以降，2017 年 8 月 31 日までの間に計 4 名（150 mg 導入投与群 2 名，プラセボ群 2 名）が死亡した。死因の内訳は，150 mg 導入投与群が急性心不全（Day 398）及び心筋梗塞（Day 159）が各 1 名，プラセボ群は脳ヘルニア（Day 716）及び心筋虚血（Day 193）が各 1 名であった。

5.9 市販後の使用経験に基づく安全性

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の治療薬として，2014 年 12 月 26 日（国際誕生日）に日本で初めて承認され，尋常性乾癬，関節症性乾癬／乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，膿疱性乾癬（日本のみ）の治療薬として世界 85 ヵ国以上で承認されている（2018 年 7 月時点）。開発国際誕生日から最新の PSUR のデータロック日（2017 年 12 月 25 日）までに，ノバルティスファーマ社が実施した臨床試験で，14,512 名（乾癬 8,415 名，関節症性乾癬／乾癬性関節炎 2,573 名，強直性脊椎炎 1,197 名，関節リウマチ 1,874 名，その他の適応症 453 名）の被験者にセクキヌマブが投与された。市販後の累積曝露は約 93,744 人年と推定された。国際誕生日からの累積曝露は約 148,453 人年と推定された。

最新の PSUR の調査期間中，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

5.10 安全性に関するその他の事項

5.10.1 過量投与

本承認申請でデータパッケージに含めた AS 患者を対象とした臨床試験で，セクキヌマブの過量投与例は報告されていない。なお，非感染性ぶどう膜炎を対象としたセクキヌマブの臨床試験で，最大 30 mg/kg までの単回 IV の経験があるが，急性毒性は認められなかった。

5.10.2 乱用を誘発する可能性

薬物乱用に関する特別な臨床試験は実施していない。セクキヌマブの薬理作用から，乱用の可能性は予想されない。また，臨床試験及び PSUR で，薬物乱用の報告はない。

5.10.3 離脱症状及び反跳現象

F2310 試験及び F2305 試験で，離脱症状及び反跳現象は示唆されていない。

5.10.4 妊娠，出産，及び授乳

非臨床試験で胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていないが，妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また，セクキヌマブのヒトにおける乳汁への移行は不明であるが，動物実験で乳汁中への移行が確認されている。そのため，既承認の適応症に対する添付文書では，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を検討すること，本剤投与中の授乳は避けるよう，注意喚起している。AS 患者に対しても，同様の注意喚起が必要と考える。

臨床試験及び市販後の自発報告を含む最新の PSUR の調査期間終了時（2017 年 12 月 25 日）までの報告において，本注意喚起の変更を要する新たな情報はなかった。

5.11 安全性の結論

既存治療で効果不十分な AS 患者に対するセクキヌマブの安全性について，外国検証試験（F2310 試験）及び国内非対照試験（H1301 試験）の結果を中心に，その他外国試験（F2305 試験，F2320 試験，F2314 試験）及び市販後データの結果を包括的に評価し，以下の結論を得た。

F2310 試験の短期投与時の有害事象発現率は，セクキヌマブ群とプラセボ群で同程度であり，用量の増加に伴う発現率の増加はなかった。プラセボ群に比べてセクキヌマブ群で多くみられた有害事象（3%以上）は，鼻咽頭炎，インフルエンザ，注射部位疼痛であった。長期投与時の有害事象の発現率もセクキヌマブの用量間（SC-75 mg 及び SC-150 mg）で同程度であり，セクキヌマブ群でよくみられた有害事象は，鼻咽頭炎，上気道感染，気管支炎，下痢であった。高度の有害事象の発現率は，セクキヌマブ群とプラセボ群で同程度であった。他の外国試験でもセクキヌマブ群の発現率はプラセボ群と大きな違いはみられず，よくみられた有害事象の内容も F2310 試験と同様であった。H1301 試験の長期投与時（Week 24）に，最も多くみられた有害事象はウイルス性上気道感染であり，次いで口内炎，インフルエンザであった。高度の有害事象は 3.3%（1 名）に冠動脈閉塞が発現したが，治験薬との関連は否定された。Week 24 データカットオフ以降に新たに発現した有害事象は少なく，長期投与時（Week 52）の有害事象の発現率は Week 24 と同程度であり，長期投与時に特に懸念される事象は認められなかった。

セクキヌマブが投与された被験者（計 1111 名）のうち，計 4 名（F2310 試験 3 名，F2305 試験 1 名）が死亡したが，死因はすべて治験薬との関連を否定された。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，F2310 試験の短期投与時でセクキヌマブ群とプラセボ群で大きな違いはみられなかった。長期投与時（Week 156）の発現率も，セクキヌマブの用量間で大きな違いはなかった。他の外国試験でも同様であった。H1301 試験の長期投与時（Week 24）に重篤な有害事象が 10.0%（3/30 名）にみられ，このうち薬疹と子宮頸部腺癌は治験薬との関連を否定されなかった。長期投与時（Week 52）では，Week 24 データカットオフ以降に新たに発現した重篤な有害事象はなかった。

器官別又は症候群別有害事象は，Core RMP 及び J-RMP の「重要な特定されたリスク」（感染症（重篤な感染症），好中球数減少，過敏症反応，炎症性腸疾患）及び「重要な潜在的リスク」（悪性腫瘍，MACE／心血管・脳血管系事象，免疫原性，結核）について包括的に評価した。なお，「炎症性腸疾患」は，J-RMP では重要な特定されたリスクとしているが，Core RMP では重要な潜在的リスクとしている。F2310 試験の短期投与時の感染症の発現率はセクキヌマブ群がプラセボ群に比べて高かったが，それ以外のリスクは両群間で大きな違いはみられなかった。また，F2310 試験の長期投与時のリスクは，免疫原性の発現率が Any75 mg 群に比べて Any150 mg 群で高かったが，他の外国試験では用量間で同程度であった。免疫原性以外のリスクの発現率は，F2310 試験及び他の外国試験いずれもセクキヌマブの用量間で大きな違いはみられなかった。H1301 試験の長期投与時（Week 24）に発現したリスクは，「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」であった。このうち「感染症」につ

いては重篤な事象及び投与中止に至った事象はなく，多くが上気道感染（HLT）であった。「過敏症反応」のうち 1 名（薬疹）は重篤であり，治験薬との関連を否定されなかった。「好中球数減少」，「悪性腫瘍」，「心血管・脳血管系事象」の発現は少数であった。長期投与時（Week 52）に新たに懸念される事象は認められなかった。

部分集団（年齢，性別，体重，抗 TNF-α 製剤の治療歴の有無別）で，特定の傾向はみられなかった。

以上より，F2310 試験及び H1301 試験における SC-150 mg の忍容性は良好であった。H1301 試験の安全性プロファイルは，外国試験でみられた安全性プロファイルと大きく異ならず，日本人 AS 患者で新たな安全性上の問題は認められなかった。また，AS 患者において，他の適応症でこれまでに特定されたセクキヌマブのリスクプロファイルに新たに追加又は変更すべきリスクはないことが確認された。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

AS は脊椎や仙腸関節等の体軸や腱付着部に慢性炎症をきたし，腰背部痛を生じる。痛みは安静により増悪するため，夜間背部痛や朝のこわばりが特徴的である。また，次第に体の可動域が狭まり，日常動作が制限されるため，身体的のみならず，心理的・社会的な負担が大きい。病状の進行により，骨の構造的損傷による脊椎の強直や骨粗鬆症による骨折のリスクが高まるため，長期にわたって患者の QoL は著しく低下する。

現在，AS に対する有効性が確立している治療薬は NSAID 及び抗 TNF-α 製剤のみであり，治療の選択肢が少ない。加えて，NSAID では効果不十分な患者が存在すること，また長期服用により消化管障害や腎機能障害が発現し，忍容性不良となる患者が存在する。NSAID で効果不十分又は忍容性不良の患者には抗 TNF-α 製剤が投与されるが，抗 TNF-α 製剤を投与された 20%～40%の患者で効果不十分（Dougados and Baeten 2011）と言われており，新規作用機序を持つ薬剤が求められている。

外国検証試験（F2310 試験）の結果，SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて主要評価変数及びほとんどの副次評価変数で優れた有効性が認められたが，SC-75 mg 群は主要評価変数でプラセボ群と有意差が認められなかった。国内非対照試験（H1301 試験）は SC-150 mg の単群で評価し，SC-150 mg 投与時の有効性は，F2310 試験の SC-150 mg 群と同様であることを確認した。本項ではセクキヌマブ SC-150 mg 投与時のベネフィット及びリスクのバランスを評価する。

6.1 ベネフィットの要約

AS の根治療法はないため，治療の主な目的は，短期的には痛みやこわばりといった症状と炎症の改善，長期的には脊椎の構造的損傷の抑制，並びに身体機能と社会参加を維持又は正常化することにより，生活の質を高く維持することである。（van der Heijde et al. 2017，厚生科学審議会 2015）。AS の臨床症状は，炎症，痛み，こわばり，身体機能の制限等，多岐にわたるため，EMA のガイドライン（EMA 2009）では薬物の効果を「臨床症状又は徴候の改善」，「身体機能の改善」，「脊椎の構造的損傷の進行抑制」に分けて評価することとしている。本項では，EMA のガイドライン及び臨床試験で得られた結果を基にセクキヌマブの主要なベネフィットとして以下の 5 項目を設定した。さらに，抗 TNF-α 製剤に効果不十分な患者に対して新規作用機序を持つ薬剤を提供することは AS 治療上のアンメットメディカルニーズの一つであるため，臨床試験では，抗 TNF-α 製剤で未治療の患者のみならず，抗 TNF-α 製剤で効果不十分な患者も含めて評価し，抗 TNF-α 製剤で効果不十分な患者に対する下記 1～3，5 のベネフィットを，全体集団と同様に評価した。

1. AS の臨床症状・徴候の速やか，かつ十分な改善
2. 身体機能の改善
3. QoL の改善

4. 脊椎及び仙腸関節の炎症の改善
5. 長期間にわたるセクキヌマブの AS に対する効果

6.1.1 AS の臨床症状・徴候に対する速やか，かつ十分な改善

AS の臨床症状・徴候は，セクキヌマブのすべての臨床試験で主要評価変数とした ASAS 20 反応率と，EMA ガイドラインで主要評価変数とすることを推奨されている ASAS 40 反応率を中心に，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50 反応率も併せて評価した。F2310 試験及び H1301 試験の AS の臨床症状・徴候に対するセクキヌマブの効果の要約をTable 6-1に示す。

F2310 試験の SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率は，Week 1 からプラセボ群に比べて臨床的に意義のある改善（10%以上）がみられた。また，ASAS 20 反応率は Week 3 で 50%以上，ASAS 40 反応率は Week 4（34.7%）でほぼ Week 16（36.1%）と同程度まで上昇し，投与開始直後から臨床症状・徴候の改善がみられた（Figure 4-1，Figure 4-3）。臨床症状・徴候の速やかな改善は，患者のアドヒアランスを向上することにもつながる（Montgomery et al. 2012，Murphy and Bender 2009，Home et al. 2000）。

F2310 試験の SC-150 mg 群の Week 16 の ASAS 20 反応率はプラセボ群に比べて 30%以上，ASAS 40 反応率は 25%以上高く，それぞれ有意差がみられた。加えて，ASAS 20 反応率には含まれない客観的評価項目（CRP，BASMI）を含む ASAS 5/6 反応率，AS の臨床症状が軽微又は認められないことを示す ASAS 部分寛解率，AS の主要症状がベースラインに比べて 50%以上改善したことを示す BASDAI 50 反応率のいずれにおいても，SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて 10%以上高く，有意差がみられ，プラセボ群に比べて優れた臨床症状・徴候の改善効果が認められた。

H1301 試験は非盲検，非対照試験であり，また被験者数も少ないため，F2310 試験の結果と厳密に比較することに限界はあるものの，H1301 試験でみられた Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50 反応率は，F2310 試験の SC-150 mg 群と大きな違いはみられなかった。また，これらの反応率のベースラインから Week 16 までの推移も H1301 試験と F2310 試験の SC-150 mg 群で大きな違いはみられなかった。

以上より，セクキヌマブ SC-150 mg の投与により，痛み，こわばり，身体機能の制限等，AS の臨床症状及び徴候に対する改善効果の発現は速やかであった。また，Week 16 でプラセボに比べて優れた改善効果が示されたことから，セクキヌマブによる AS の短期的な薬物治療の目標である臨床症状の改善が認められた。

Table 6-1　AS の臨床症状・徴候に対するセクキヌマブの効果（F2310 試験，H1301 試験，FAS，non-responder imputation）

評価項目	F2310 試験 SC-150 mg 群 N = 72	F2310 試験 プラセボ群 N = 74	F2310 試験 SC-150 mg vs プラセボ	H1301 試験 SC-150 mg 群 N = 30
Week 16 の ASAS 20 反応率	61.1%	28.4%	OR:4.38 (2.14, 8.96) p < 0.0001*	70.0%
Week 16 の ASAS 40 反応率	36.1%	10.8%	OR: 5.07 (2.06, 12.44) p = 0.0004*	46.7%
Week 16 の ASAS 5/6 反応率	43.1%	8.1%	OR: 9.15 (3.47, 24.12) p < 0.0001*	46.7%
Week 16 の ASAS 部分寛解率	13.9%	4.1%	OR: 3.91 (1.02, 15.01) p = 0.0471	20.0%
Week 16 の BASDAI 50 反応率	30.6%	10.8%	OR 3.79 (1.53, 9.37) p = 0.0040	36.7%

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1，Table 14.2-4.1，Table 14.2-6.1，Table 14.2-31.1，5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1，Table 14.2-3.1，Table 14.2-5.1，Table 14.2-9.1
ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50 反応率のオッズ比（OR），95%CI，及び p 値は，投与群及び抗 TNF-α 製剤による治療歴の有無を要因，体重を共変量とするロジスティック回帰モデルにより算出した。p 値は調整前の値を示す。欠測値はノンレスポンダーとして取り扱った。
* Bretz の遂次棄却検定手順に基づき統計的に有意であることを示す。

F2310 試験の抗 TNF-α 製剤未治療集団の SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率（68.2%，30/44 名）とプラセボ群（32.1%，43/134 名）との群間差は約 36%であった。これは，国内で承認されている抗 TNF-α 製剤のアダリムマブ（Week 12，約 38%）（van der Heijde et al. 2006）及びインフリキシマブ（Week 24，42%）（van der Heijde et al. 2005）の値と大きな違いはなく，抗 TNF-α 製剤で未治療の被験者に対する SC-150 mg の臨床症状・徴候に対する効果は，抗 TNF-α 製剤と同程度であると考えられた。なお，セクキヌマブ F2310 試験の SC-150 mg 群（N = 72）とアダリムマブ ATLAS 試験（van der Heijde et al. 2006）の 40 mg 群（N = 208）の ASAS 20 反応率を，matching-adjusted indirect comparison（MAIC）の手法を用いて間接比較した。解析方法は，ベースラインデータ（年齢，性別，BASFI の平均値，CRP の平均値，生物学的製剤の使用の有無）を群間でマッチングするために，セクキヌマブ群の被験者データを調整し，リスク比を用いて群間比較した。ベースラインデータの調整には，ロジスティック回帰分析を用いた。欠測値の補完方法は，両群とも Week 24 までは non-responder imputation，Week 52 のアダリムマブ群は last observation carried forward（LOCF）が用いられた。その結果，Week 12（F2310 試験：セクキヌマブ群 66.2%，プラセボ群 26.5%，ATLAS 試験：アダリムマブ群 58.2%，プラセボ群 20.6%，以下同順），Week 16（F2310 試験：68.0%，33.7%，ATLAS 試験：53.4%，18.9%），Week 24（F2310 試験セクキヌマブ群：72.3%，ATLAS 試験アダリムマブ群：50.5%，以下同順），及び Week 52（78.9%，65.4%）のうち，Week 24 のセクキヌマブ群の ASAS 20 反応率は，アダリムマブ群に比べて高かった［リスク比：1.43，95%CI：1.12～1.84，p = 0.004］（Maksymowych et al. 2016）。

6.1.2 身体機能の改善

身体機能の改善は SF-36 PCS のベースラインからの変化量及び BASFI のベースラインからの変化量，体軸の可動性の改善は BASMI linear を用いて評価した。

SF-36 PCS は，高値であるほど身体的な健康状態が良好であることを示す。F2310 試験の SC-150 mg 群は，Week 4 から臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べ 2.5 以上の上昇）がみられた。SC-150 mg 群の Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（LSmean 6.06）は，プラセボ群（1.92）に比べて有意に大きく，SC-150 mg 投与による身体的 QoL に対する優れた改善効果がみられた。また，Week 16 の SF-36 PCS で臨床的に意義のある変化がみられた被験者（レスポンダー）の割合は，SC-75 mg 群で 58.9%，SC-150 mg 群で 70.8%，プラセボ群で 40.5%であり，SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて約 30%高く，また用量との関連がみられた。H1301 試験でも Week 16 の SF-36 PCS はベースラインに比べて，臨床的に意義のある変化がみられた。

AS の臨床症状に関連して患者が感じる日常動作の制限を評価した BASFI（低値であるほど制限が少ない）及び治験担当医師が測定した体軸の可動性を評価した BASMI linear（低値であるほど制限が少ない）についても，F2310 試験の SC-150 mg 群はいずれもベースラインから低下し（BASFI の変化量 −2.15，BASMI linear の変化量 −0.51），それぞれの変化量はプラセボ群（−0.68，−0.22）に比べて大きかった。H1301 試験の BASFI 及び BASMI linear のベースラインからの変化量は F2310 試験の SC-150 mg 群と大きな違いはなく，日常動作及び体軸可動性の改善が示唆された。

以上より，セクキヌマブ SC-150 mg 投与は，AS によって低下する身体機能を改善した。

6.1.3 QoL の改善

疾患に関連する QoL は ASQoL で評価し，疲労に関する QoL は FACIT-Fatigue で評価した。

ASQoL は低値であるほど，疾患関連の QoL は良好であることを示す。F2310 試験の SC-150 mg 群は，Week 4 から臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べ 1.8 以上の低下）がみられた。SC-150 mg 群の Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量（LSmean −4.00）は，プラセボ群（LSmean −1.37）に比べて有意に大きく，SC-150 mg 投与による ASQoL の改善が示された。H1301 試験でも Week 16 の ASQoL はベースラインから臨床的に意義のある変化がみられた（平均値 ± 標準偏差 −3.4 ± 4.00）。

FACIT-Fatigue は，慢性疾患患者における疲労を評価する指標であり，高値であるほど疲労が少ないことを示す。F2310 試験では，SC-150 mg 群の Week 16 の FACIT-Fatigue はベースラインから上昇し（LSmean 8.10），ベースラインからの変化量はプラセボ群（LSmean 3.30）に比べて大きく，SC-150 mg 投与による疲労の改善が示唆された。H1301 試験でも Week 16 の FACIT-Fatigue はベースラインから上昇し，疲労に関する QoL の改善傾向が示唆された。

以上より，セクキヌマブ SC-150 mg 投与は，AS によって引き起こされる QoL の低下を改善できることが示された。

6.1.4 脊椎及び仙腸関節の炎症の改善

F2305 試験で MRI 評価が可能な施設に組み入れられた TNF-α 未治療の患者を対象に，脊椎及び仙腸関節の炎症と浮腫を MRI を用いて評価した。仙腸関節の浮腫を評価した Week 16 の Berlin スコアは，ばらつきは大きいものの IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群はいずれもベースラインに比べて低下し，ベースラインからの変化量はいずれもプラセボ群に比べて大きかった［群間差（実薬－プラセボ）の mean（SE）：IV-75 mg 群で−1.14（0.38），IV-150 mg 群で−1.18（0.37）］。脊椎の浮腫及び骨びらんを評価した ASspiMRI-a スコア及び Berlin スコアでも，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて大きく，セクキヌマブによる仙腸関節及び脊椎の炎症の抑制効果が示唆された。F2305 試験の導入投与は，F2310 試験の導入投与と用法・用量が異なるが，F2305 試験でプラセボ群から Week 16 以降にセクキヌマブを投与された被験者（Pbo-75 mg 群 15 名，Pbo-150 mg 群 16 名）でも，Week 52 の MRI のスコアはベースラインに比べて低下する傾向がみられた[2.7.3-Table 3-72]。そのため，セクキヌマブ SC-150 mg を投与した場合も，仙腸関節及び脊椎における炎症の抑制が期待できると考える。

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（Lories 2011）。そのため，脊椎及び仙腸関節の炎症を抑制することによって，脊椎の構造的損傷の抑制につながると考えられるが，本承認申請時点でそれを示した臨床データはまだない。なお，F2305 試験の FAS で Week 104 の mSASSS がベースラインから増加しなかった被験者，すなわち X 線上で構造的損傷の進行が認められなかった被験者の割合は，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群ともに約 80%であった。

6.1.5 長期間にわたるセクキヌマブの AS に対する効果

AS の臨床症状・徴候を評価した ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 総スコア，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50 反応率は，F2310 試験の SC-150 mg 群で Week 16 にみられた反応率がいずれも Week 156 まで維持されていた（observed data）。特に，AS の臨床症状が軽微又は認められないことを示す ASAS 部分寛解率が Week 16 から Week 156 まで一定のレベルで維持されていた。また，ASDAS-CRP で高い疾患活動性がみられた場合，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が（Poddubnyy et al. 2016），ASDAS-CRP で臨床的に顕著な改善を達成した被験者の割合（observed data）が，Week 16（26.9%）から Week 156（32.8%）まで，ほぼ一定に推移した。その他，身体機能及び体軸可動性，並びに QoL に対しても，Week 16 でみられた改善効果が Week 156 までほぼ一定のレベルで維持された。H1301 試験も長期投与時（Week 52）の有効性は，効果発現以降，ほぼ一定に維持され，いずれの有効性評価項目も F2310 試験と同様の結果であった。

AS は慢性炎症性疾患であり，多くの患者が 40 歳以下で発症していることから，長期にわたり治療効果を維持することは重要である。本承認申請時点で最長 3 年にわたり，セクキヌマブ SC-150 mg 投与による AS の臨床症状・徴候，身体機能及び体軸可動性，及び QoL の改善が維持された。

6.1.6 抗 TNF-alpha 製剤による治療で効果不十分な患者での主要なベネフィット

抗 TNF-α 製剤で効果不十分な患者におけるセクキヌマブのベネフィットを，F2310 試験及び H1301 試験の部分集団データを基に評価した。F2310 試験では，ランダム化された被験者のうち 38.8%（SC-75 mg 群 28/73 名，SC-150 mg 群 28/72 名，プラセボ群 29/74 名）が，H1301 試験では組み入れられた被験者のうち 26.7%（8/30 名）が TNF-α IR であった。

F2310 試験の抗 TNF-α 製剤の治療の有無別の Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，BASDAI 50 反応率，SF-36 PCS のレスポンダーの割合（ベースラインからスコアが 2.5 以上上昇した被験者）の要約をFigure 6-1に示す。

TNF-α IR 集団の SC-150 mg 群の反応率は，TNF-α 未治療集団の SC-150 mg 群に比べて低かったものの，TNF-α IR 集団の SC-150 mg 群（28 名）の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率はいずれもプラセボ群（62 名）に比べて 20%以上高かった。ASAS 5/6 反応率及び BASDAI 50 反応率も SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて 10%以上，ASAS 部分寛解率は 7.1%高かった。また，TNF-α IR 集団の Week 16 の評価変数の値は，TNF-α 未治療集団と同様，Week 52 までほぼ一定に維持されており，TNF-α IR 集団でも SC-150 mg 投与による臨床症状・徴候の改善が示された。

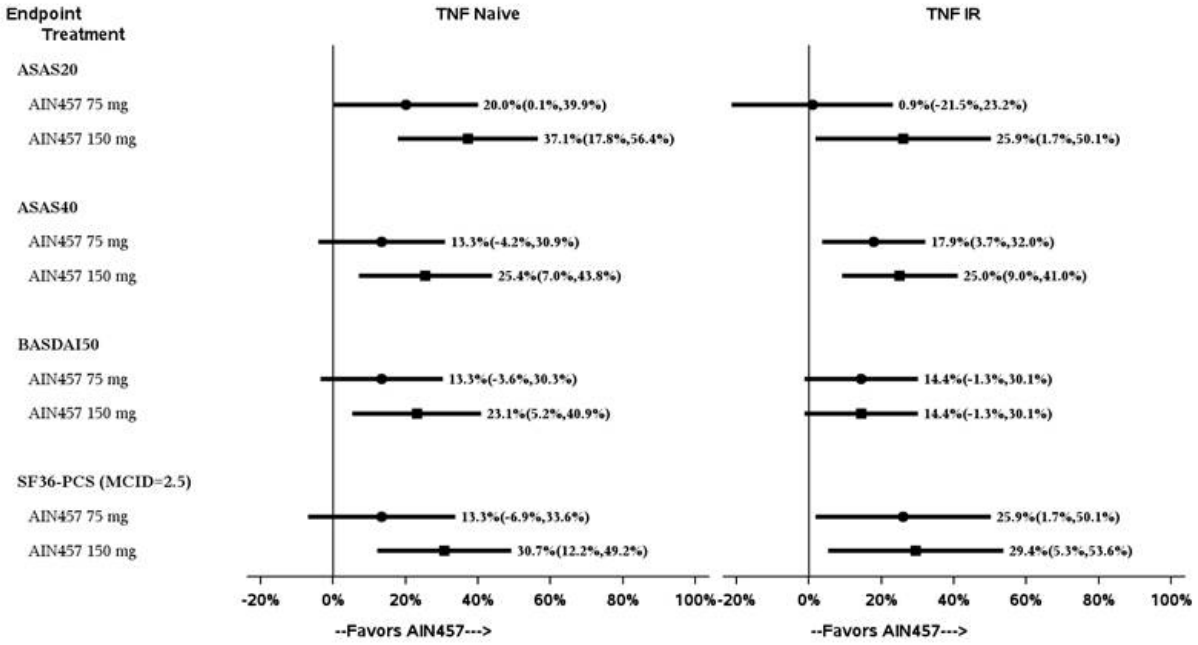
TNF-α IR 集団の SC-150 mg 群の Week 16 の SF-36 PCS は，ベースラインから臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べて 2.5 以上の上昇）がみられ，プラセボ群に比べて SF-36 PCS を大きく上昇させた［群間差（SC-150 mg 群－プラセボ群）の LSmean 3.45］。これは，TNF-α 未治療集団の SC-150 mg 群の結果（群間差 4.92）と大きな違いはなく，TNF-α IR 集団に対しても SC-150 mg 投与によって身体機能が改善することが示された。

TNF-α IR 集団の SC-150 mg 群の Week 16 の ASQoL は，ベースラインから臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べて 1.8 以上の低下）がみられ，プラセボ群に比べて ASQoL を大きく低下させた［群間差（SC-150 mg 群－プラセボ群）の LSmean −1.48］。TNF-α IR 集団の SC-150 mg 群とプラセボ群との群間差は，TNF-α 未治療集団の SC-150 mg 群とプラセボ群との群間差（−3.44）に比べて小さかったものの，TNF-α IR 集団に対しても SC-150 mg 投与によって疾患関連の QoL が改善することが示された。

H1301 試験でも，短期投与時（Week 16）及び長期投与時（Week 52）とも TNF-α IR 集団の有効性は TNF-α 未治療集団と大きな違いはなかった。

以上より，TNF-α IR 集団においても SC-150 mg 投与により全体集団と同様のベネフィットが得られると考えた。

Figure 6-1　抗 TNF-alpha 製剤の治療の有無別の Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，BASDAI 50 反応率，SF-36 PCS のレスポンダーの割合（プラセボとの群間差と 95%CI，F2310 試験，FAS）



Source：5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Figure 3.3-6.1
AIN457 = セクキヌマブ
SF-36 PCS のレスポンダー：ベースラインに比べて SF-36 PCS スコアが 2.5 以上上昇した被験者

6.2　リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点

F2310 試験及び H1301 試験，その他外国試験の安全性データの結果，AS 患者におけるセクキヌマブの忍容性は良好であった。短期投与時の有害事象発現率は，セクキヌマブ群とプラセボ群で同程度であり，長期投与時の発現率もセクキヌマブの用量増加に伴う増加はみられなかった。H1301 試験の結果から，日本人 AS 患者で新たに懸念すべき安全性上の問題はみられなかった。

セクキヌマブは 2015 年から日本を含む 88 ヵ国で乾癬，関節症性乾癬／乾癬性関節炎，膿疱性乾癬（日本のみ）を適応症として市販されている（2018 年 10 月）。また，AS の適応症に対しても外国 85 ヵ国で市販されており，2017 年 6 月までにセクキヌマブが投与された累計患者数は 11,140 名，市販後の累積曝露は 96,054 患者年と推定されている。これまでに得られた安全性データに基づく評価では，セクキヌマブの安全性上のリスクは適応症を問わず同様であり，セクキヌマブの重要な特定されたリスクは「感染症（重篤な感染症）」，「好中球数減少」，「過敏症反応」，「炎症性腸疾患」，重要な潜在的リスクは「悪性腫瘍」，「心血管・脳血管系事象」，「MACE」，「免疫原性」「結核」である。なお，「炎症性腸疾患」は，J-RMP では重要な特定されたリスクとしているが，Core RMP では重要な潜在的リスクとしている。このうち，本項では，重要な特定されたリスク（感染症，好中球数減少，過敏症，炎症性腸疾患）と，重要な潜在

的リスクのうち，乾癬の添付文書で禁忌としている結核を主要なリスクとして評価した。F2310 試験及び H1301 試験の主要なリスクの発現率はTable 5-6に示す。

感染症

F2310 試験の短期投与時のセクキヌマブ群の感染症の発現率はプラセボ群に比べて高く，用量の増加に伴い発現率が増加する傾向がみられた。また，長期投与時のセクキヌマブ群の発現率は約 60%～70%と高かった。「感染症」のうち，多くが「上気道感染」に関連するものであり，カンジダ感染の発現はわずかで，ヘルペスウイルス感染及び日和見感染の発現はなかった。重篤な感染症は F2310 試験及び他の外国試験で認められたが，短期投与時の発現率はセクキヌマブ群とプラセボ群で違いはなかった。また，長期投与時のセクキヌマブ群の発現率は，F2310 試験の Any75 mg 群で 6.7%であった以外は，0.9%～1.8%と低く，用量との関連もみられなかった。発現した重篤な感染症は，治験薬の休薬，若しくは薬物又は非薬物治療によってほとんどが消失した。H1301 試験でも F2310 試験と同様に「感染症」の発現率は高かった（長期投与時 Week 24：63.3%，Week 52：66.7%）が，重篤な感染症の発現はなかった。

セクキヌマブは，インターロイキン-17A（IL-17A）の生物活性を中和することで，AS に対する薬理作用を発揮する一方，感染防御機能を有する IL-17A の作用が減弱することによって感染症が引き起こされる可能性がある。そのため，AS 患者に対しても「感染症」（J-RMP では「重篤な感染症」）を重要な特定されたリスクとし，他の適応症と同様に，本剤を投与時は患者の状態を十分に観察し，感染症が疑われた場合には適切な処置を行うよう注意喚起する必要がある。

好中球数減少

F2310 試験及び H1301 試験，その他外国試験のセクキヌマブ群で，「好中球数減少」の発現率は低かった。F2305 試験ではセクキヌマブ群（3.2%～4.8%）の発現率はプラセボ群（0.8%）に比べて高かったが，それ以外の試験ではセクキヌマブ群とプラセボ群で同程度であった。また，長期投与時の発現率も用量の増加に伴い高くなる傾向はみられなかった。「好中球数減少」の有害事象はすべて軽度又は中等度であり，重篤な事象，治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

IL-17 は自然免疫系細胞で発現し，IL-17 の阻害により好中球の産生及び遊走が抑制され，末梢血中の好中球数が減少する可能性がある（Stark et al. 2005，Weaver et al. 2007）。IL-17 pathway を標的とする他剤の臨床試験で好中球数減少が報告されており（Leonardi et al. 2012，Papp et al. 2012），乾癬患者を対象とした臨床試験ではプラセボ群に比べてセクキヌマブ群の好中球数減少が高かった。そのため，他の適応症と同様に AS 患者でもセクキヌマブ投与時は観察を十分に行い，異常が認められた場合には休薬又は投与中止するなど適切な処置を行うよう注意喚起する必要がある。

過敏症反応

F2310 試験及び他の外国試験の短期投与時のセクキヌマブ群の「過敏症反応」の発現率は，プラセボ群と同程度であり，長期投与時の発現率も用量の増加に伴い高くなる傾向はみられなかった。また，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。H1301 試験では，長期投与時［Week 24：23.3%（7 名），Week 52：30.0%，（9 名）］に「過敏症反応」の発現がみられ，このうち 1 名（薬疹）で重篤な有害事象がみられた。

乾癬患者を対象としたセクキヌマブの臨床試験で過敏症の発現率が高かったことを踏まえ，外来蛋白質投与で発現する可能性のあるリスクとして，重要な特定されたリスクとなっている。そのため，AS 患者でも観察を十分に行い，異常が認められた場合には休薬又は投与中止するなど適切な処置を行うよう注意喚起する必要がある。

炎症性腸疾患

F2310 試験及び他の外国試験の短期投与時の「炎症性腸疾患」の発現率は低く，セクキヌマブ群の発現率はプラセボ群と同程度である。長期投与時の発現率も用量の増加に伴い高くなる傾向はみられなかった。H1301 試験では，長期投与時［Week 52：3.3%（1 名）］に「炎症性腸疾患」が報告された。本事象は，Week 24 データカットオフ以前に発現した事象であるが，その後，医師記載名の変更に伴い，PT 名が潰瘍性大腸炎に変更された。

炎症性腸疾患の原因は確定していないが，IL-17 は消化管を介した細菌感染に対し腸管粘膜を保護する役割を担っている可能性がある。IL-17 産生細胞が，炎症性腸疾患であるクローン病や潰瘍性大腸炎等の病態に重要な役割を果たすことを示唆する報告もある。セクキヌマブは IL-17A の阻害作用を有していることから，炎症性腸疾患の病態へ影響を及ぼす可能性は否定できない。そのため，AS 患者でも重要な特定されたリスクとし，今後も継続して評価する。また，AS 患者を対象とした臨床試験では，炎症性腸疾患を含む活動性の炎症性疾患を有する患者は除外したが，これまでに乾癬等で実施した外国臨床試験で，プラセボ群に比べてセクキヌマブ群で活動期のクローン病の症状が悪化する傾向がみられている。そのため，AS 患者に対しても活動期にあるクローン病の患者に投与する場合には十分観察するよう，注意喚起する必要がある。

結核

AS 患者を対象とした臨床試験で，治験薬と関連の否定できない潜在結核（PT）の発現はみられなかった。

IL-17A の阻害によって結核菌の感染リスクを増加させないという報告（Kammuller et al. 2017）もある一方で，IL-17 が結核に対する感染防御の役割を担うとする報告もある（Okamoto Yoshida et al. 2010，Freches et al. 2013，O'Garra et al. 2013）。臨床試験では活動性結核を有する患者は除外しており，また被験者数も結核の発現リスクを評価するには十分とはいえないことから，重要な潜在的リスクとし，今後も継続して評価する。活動性結核を有する患者では，症状を悪化させ

るおそれがあるため，こうした患者は禁忌とし，結核の既往歴を有する患者も結核が活動化する可能性があるため，検査を定期的に行う等，注意喚起する必要がある。

以上より，H1301 試験の安全性プロファイルは，外国試験でみられた安全性プロファイルと大きく異ならず，日本人 AS 患者で新たな安全性上の問題は認められなかった。また，AS 患者において，他の適応症でこれまでに特定されたセクキヌマブのリスクプロファイルに新たに追加又は変更すべきリスクはないことが確認された。したがって，日本人の AS 患者集団に対しても，従来の Core RMP 及び J-RMP，並びに添付文書で推奨しているリスク管理を適用することで，本剤を安全に使用できると考える。

6.3 推奨する使用法

本剤の目標適応症は「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎」であり，推奨用法・用量は「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」とした。これらは，外国検証試験（F2310 試験）と国内非対照試験（H1301 試験）の結果を主な根拠とした。

F2310 試験の SC-150 mg 群の AS の臨床症状・徴候を評価した反応率（ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率）は，Week 1 からプラセボ群に比べて高く，ASAS 20 反応率は Week 3，ASAS 40 反応率は Week 4 でほぼ Week 16 と同程度まで増加し，速やかな症状・徴候の改善がみられた。また，SC-150 mg 投与によって，身体機能及び QoL の改善も認められた。一方，SC-75 mg 群の ASAS 20 反応率はプラセボ群と有意差がみられず，また他の評価変数についても SC-150 mg 群に比べて改善効果は低かった。H1301 試験で SC-150 mg を投与したときの Week 16 の臨床症状・徴候，身体機能，及び QoL に対する効果は，F2310 試験の SC-150 mg 群と大きな違いはないことが確認された。また，F2310 試験の SC-150 mg 群で主要評価時点（Week 16）にみられた効果は最長 3 年にわたって維持され，長期投与による耐薬性も認められなかった。SC-150 mg と用法・用量は異なるものの，F2305 試験（IV-75 mg，IV-150 mg）の Week 16 で，脊椎及び仙腸関節の炎症反応の抑制が示唆された。

安全性に関して，F2310 試験の SC-75 mg 及び SC-150 mg の忍容性は良好であった。また，用量の増加に伴う有害事象の発現率の増加，及び有害事象の重症度の悪化はみられず，既承認の適応症である乾癬患者でみられた安全性プロファイルと同様で，新たなリスクは特定されなかった。H1301 試験でも SC-150 mg 投与の忍容性は良好で，発現した有害事象は外国の AS 患者での臨床試験や既承認の適応症での臨床・市販後安全性データから予測されている範囲であり，新たにリスクとすべき事象は認められなかった。

本剤の臨床効果と用量との関係は，主な背景因子・疾患特性（年齢，性別，体重，CRP）に影響されなかったことから，背景因子による用量調節は不要と考えた。

抗 TNF-α 製剤で効果不十分な患者でも，SC-150 mg 群の AS の臨床症状・徴候，身体機能，QoL に対する有効性はプラセボ群に比べて高く，抗 TNF-α 製剤未治療の集団と同様のベネフィットが得られると考えた。一方，SC-75 mg 群の ASAS 20 反応率はプラセボ群と同程度であったことから，抗 TNF-α 製剤で効果不十分な患者に対しても，SC-150 mg 投与が適切と考えた。

以上より，セクキヌマブは「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎」の患者に対して，SC-150 mg を投与する使用方法が適切と判断した。

6.4 総合的なベネフィットとリスク

セクキヌマブは，AS の治療薬としては初の IL-17A をターゲットとする生物学的製剤であり，既存治療で効果不十分な AS 患者に対し，許容できるリスクで十分なベネフィットをもたらすことができる。外国試験及び国内試験の結果，NSAID で効果不十分な AS 患者に対し，セクキヌマブ SC-150 mg の臨床症状の改善効果はプラセボに比べて優れることを確認した。セクキヌマブの臨床症状・徴候に対する改善効果の発現は投与開始 1 週後と速やかで，本承認申請時点で最長 3 年までその効果が維持された。また，投与開始 4 週後から臨床的に意義のあるレベルまで身体機能及び疾患に関連する QoL を改善することが認められた。さらに，MRI による脊椎及び仙腸関節の炎症の評価で，セクキヌマブによる脊椎及び仙腸関節の炎症反応の抑制が示唆された。また，TNF-α IR 集団においても SC-150 mg 投与により全体集団と同様のベネフィットが得られると考えられた。

本剤の AS 患者における忍容性は良好であり，報告された有害事象は，本剤の既承認の適応症である乾癬，関節症性乾癬／乾癬性関節炎患者でみられた事象と同様で，新たなリスクは特定されなかった。重要なリスクは，既承認の適応症と同じ注意喚起をすることで，リスクを最小化することができると考える。

以上より，主要なベネフィット及び主要なリスクに基づく評価により，既存治療で効果不十分な AS 患者の薬物治療において，セクキヌマブの期待されるベネフィットは予測されるリスクに比べて高いことが示された。セクキヌマブは，「既存治療に効果不十分な AS 患者」に対して安全に投与でき，臨床症状の優れた改善効果が期待できる。

7 参考文献

[Appel H, Maier R, Wu P, et al. (2011)] Analysis of IL-17+ cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. Arthritis Res Ther; 13(3):R95.

[Boers M, Tangelder MJ, van Ingen H, et al. (2007)] The rate of NSAID-induced endoscopic ulcers increases linearly but not exponentially with age: a pooled analysis of 12 randomised trials. Ann Rheum Dis; 66(3):417-8.

[Bowness P (2015)] HLA-B27. Annu Rev Immunol; 33:29-48.

[Braun J and Sieper J (2007)] Ankylosing spondylitis. Lancet; 369(9570):1379-90.

[Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. (2003a)] Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. Arthritis Rheum; 48(4):1126-36.

[Braun J, Pham T, Sieper J, et al. (2003b)] International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis; 62(9):817-24.

[Bretz F, Maurer W, Brannath W, et al. (2009)] A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. Stat Med; 28(4):586-604.

[Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, et al. (2007)] Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. Arthritis Rheum; 57(6):1050-7.

[Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al. (2014)] Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford); 53(4):650-7.

[Dougados M and Baeten D (2011)] Spondyloarthritis. Lancet; 377(9783):2127-37.

[Dougados M, Simon P, Braun J, et al. (2011)] ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis; 70(2):249-51.

[EMA (2009)] Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Ankylosing Spondylitis (Internet) Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003424.pdf> (Accessed 24 Nov 2017)

[Freches D, Korf H, Denis O, et al. (2013)] Mice genetically inactivated in interleukin-17A receptor are defective in long-term control of Mycobacterium tuberculosis infection. Immunology; 140(2):220-31.

[Gaffen SL, Jain R, Garg AV, et al. (2014)] The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. Nat Rev Immunol; 14(9):585-600.

[Home PD, Lindholm A, Riis A, et al. (2000)] Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Diabet Med; 17(11):762-70.

[Huffman KM, Samsa GP, Slentz CA, et al. (2006)] Response of high-sensitivity C-reactive protein to exercise training in an at-risk population. Am Heart J; 152(4):793-800.

[Hukuda S, Minami M, Saito T, et al. (2001)] Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. J Rheumatol; 28(3):554-9.

[Kammüller M, Tsai TF, Griffiths CE, et al. (2017)] Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections. Clin Transl Immunology; 6(8):e152.

[Kenna TJ, Davidson SI, Duan R, et al. (2012)] Enrichment of Circulating Interleukin-17–Secreting Interleukin-23 Receptor–Positive γ/δ T Cells in Patients With Active Ankylosing Spondylitis. Arthritis Rheum; 64(5):1420-9.

[Khan MA (1995)] HLA-B27 and its subtypes in world populations. Curr Opin Rheumatol; 7(4):263-9.

[Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. (2012)] Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. N Engl J Med; 366(13):1190-9.

[Leone A, Marino M, Dell'Atti C, et al. (2016)] Spinal fractures in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int; 36(10):1335-46.

[Li Y, Zhang S, Zhu J, et al. (2012)] Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study. Arthritis Res Ther; 14(5):R215.

[Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. (2011)] Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. Ann Rheum Dis; 70(1):157-63.

[Lories R (2011)] The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. Nat Rev Rheumatol; 7(12):700-7.

[Lories RJ and McInnes IB (2012)] Primed for inflammation: enthesis-resident T cells. Nat Med; 18(7):1018-9.

[Lubeck DP (2004)] Patient-reported outcomes and their role in the assessment of rheumatoid arthritis. Pharmacoeconomics; 22(2 Suppl 1):27-38.

[Lukas C, Braun J, van der Heijde D, et al. (2007)] Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment. J Rheumatol; 34(4):862-70.

[Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. (2009)] Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis; 68(1):18-24.

[Machado PM, Landewé RB, van der Heijde DM (2011)] Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. J Rheumatol; 38(7):1502-6.

[Maksymowych W, Strand V, Baeten D, et al. (2016)] Secukinumab for the treatment of ankylosing spondylitis: comparative effectiveness results versus adalimumab using a matching-adjusted indirect comparison [abstract]. Annual European Congress of Rheumatology, June 8-11, 2016, London. European League Against Rheumatism. (Internet) Available from: <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/75/Suppl_2/98.1.full.pdf> (Accessed 27 Nov 2017)

[Maksymowych WP, Landewé R, Conner-Spady B, et al. (2007)] Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum; 56(6):1846-53.

[Malinowski KP and Kawalec P (2015)] The indirect costs of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res; 15(2):285-300.

[McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE (1993)] The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med Care; 31(3):247-63.

[Miossec P and Kolls JK (2012)] Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. Nat Rev Drug Discov; 11(10):763-76.

[Montgomery W, Treuer T, Karagianis J, et al. (2012)] Orally disintegrating olanzapine review: effectiveness, patient preference, adherence, and other properties. Patient Prefer Adherence; 6:109-25.

[Murphy KR and Bender BG (2009)] Treatment of moderate to severe asthma: patient perspectives on combination inhaler therapy and implications for adherence. J Asthma Aller; 2:63-72.

[O'Garra A, Redford PS, McNab FW, et al. (2013)] The immune response in tuberculosis. Annu Rev Immunol; 31:475-527.

[Okamoto Yoshida Y, Umemura M, Yahagi A, et al. (2010)] Essential role of IL-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. J Immunol; 184(8):4414-22.

[Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. (2012)] Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. N Engl J Med; 366(13):1181-9.

[Pavy S, Brophy S, Calin A (2005)] Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. J Rheumatol; 32(1):80-5.

[Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, et al. (2016)] High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GErman SPondyloarthritis Inception Cohort. Ann Rheum Dis; 75(12):2114-18.

[Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, et al. (2004)] Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis; 63(6):665-70.

[Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, et al. (2011)] Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther; 89(5):735-40.

[Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS (2009)] Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum; 60(6):1647-56.

[Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. (2009)] The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis; 68 Suppl 2:ii1-44.

[Stark MA, Huo Y, Burcin TL, et al. (2005)] Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. Immunity; 22(3):285-94.

[Straube S, Tramèr MR, Moore RA, et al. (2009)] Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. BMC Gastroenterol; 9:41.

[van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. (2005)] Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). Arthritis Rheum; 52(2):582-91.

[van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. (2006)] Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum; 54(7):2136-46.

[van der Heijde D, Landewé R, Feldtkeller E (2008)] Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. Ann Rheum Dis; 67(4):489-93.

[van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. (2017)] 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis; 76(6):978-91.

[Wang J, Wang YM, Ahn HY (2014)] Biological products for the treatment of psoriasis: therapeutic targets, pharmacodynamics and disease-drug-drug interaction implications. AAPS J; 16(5):938-47.

[Wang X, Lin Z, Wei Q, et al. (2009)] Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. Rheumatol Int; 29(11):1343-7.

[Ware JE Jr and Sherbourne CD (1992)] The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care; 30(6):473-83.

[Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, et al. (2007)] IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. Annu Rev Immunol; 25:821-52.

[井上久 (2011)] 我が国の強直性脊椎炎（AS）患者の実態～第 3 回患者アンケート調査より～. 日本脊椎関節炎学会誌; 3(1):29-34.

厚生科学審議会 (2015) 厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会（第 10 回）資料 2015 年 3 月 9 日 (Internet) Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000077094.pdf> (Accessed 11 December 2017) (available upon request)

小竹茂 (2013) 脊椎関節炎. In: 山中寿（編）膠原病・リウマチ診療第 3 版. 東京:株式会社メディカルレビュー社, p.438-62. (available upon request)

[小林茂人，森重之，春日和彦 (2010)] 強直性脊椎炎の病態および治療に関する最近の知見. リウマチ科; 43(5):478-84.

[日本リウマチ学会 (2010)] 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） (Internet) Available from: <http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_AS_101124.pdf> (Accessed 24 Nov 2017)