2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
1 背景及び概観 4
1.1 製剤開発の経緯 4
1.2 生物薬剤学試験の概観 5
1.3 分析方法 6
2 個々の試験結果の要約 6
3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
3.1 バイオアベイラビリティ 6
3.1.1 絶対バイオアベイラビリティ 6

表 一 覧

Table 1-1 臨床試験と製剤一覧 5

略号一覧

略語	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AI	autoinjector/pen	オートインジェクター／ペン（製剤）
AS	Ankylosing Spondylitis	強直性脊椎炎
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定（吸着）法
GPP	Generalized Pustular Psoriasis	膿疱性乾癬
IL	interleukin	インターロイキン
LYO	lyophilisate	凍結乾燥（製剤）
IV	intravenous	静脈内
MSD	Meso Scale Discovery	メソスケールディスカバリー
PsA	Psoriatic Arthritis	関節症性乾癬
PsO	Psoriasis	乾癬
PFS	pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ（製剤）
SC	subcutaneous	皮下

1 背景及び概観

セクキヌマブ（AIN457）は，ヒトインターロイキン-17A（IL-17A）に対するヒト型モノクローナル抗体（アイソタイプ：IgG1/κ）であり，炎症性サイトカインである IL-17A に結合し，その活性を中和する。IL-17A は，種々の自己免疫及び炎症過程に関連する主要なサイトカインの 1 つと考えられている。セクキヌマブはこれまでに，本邦では，尋常性乾癬（psoriasis，PsO），関節症性乾癬（psoriatic arthritis，PsA），及び膿疱性乾癬（generalized pustular psoriasis，GPP）に対する治療薬として承認を取得している。今回，強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis，AS）に対する適応の取得を目的として承認申請する。

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。

1.1 製剤開発の経緯

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薬物動態の類似性[1.13.1-1-2.7.1，1.13.1-1-2.7.2]については PsO 及び 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で使用した製剤の一覧を Table 1-1 に示す。本申請のパッケージに含まれる試験のうち，H1301 試験，F2310 試験，F2314 試験，F2320 試験，及び A2110 試験では 150 mg PFS 製剤，F2305 試験では 150 mg LYO 製剤を用いた。

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 試験では，150 mg LYO 製剤と含量が異なる 50 mg LYO 製剤を用いた。

Table 1-1 臨床試験と製剤一覧

試験番号	製剤	投与量，投与方法
第 III 相試験		
H1301 試験 国内 非対照試験	150 mg PFS 製剤	セクキヌマブ 150 mg を導入投与として Week 0，1，2，3，及び 4 に 1 週間隔で 5 回皮下（SC）投与し，Week 4 以降，維持投与としてセクキヌマブ 150 mg を 4 週間隔で Week 48 まで SC 投与（SC-150 mg）
F2310 試験 外国 第 III 相検証試験	150 mg PFS 製剤 75 mg/0.5 mL PFS 製剤	セクキヌマブ 75 又は 150 mg を導入投与として Week 0，1，2，3，及び 4 に 1 週間隔で 5 回 SC 投与し，Week 4 以降，維持投与としてセクキヌマブ 75 又は 150 mg を 4 週間隔で Week 256 まで SC 投与（SC-75 mg 又は SC-150 mg）
F2305 試験 外国 第 III 相検証試験	150 mg LYO 製剤	セクキヌマブ 10 mg/kg を導入投与として Week 0，2，及び 4 に 2 週間隔で 3 回静脈内（IV）投与し，Week 4 以降，維持投与としてセクキヌマブ 75 又は 150 mg を 4 週間隔で Week 100 まで SC 投与（IV-75 mg 又は IV-150 mg）
F2314 試験 外国 第 III 相検証試験	125 mg/5 mL バイアル製剤（導入投与） 150mg PFS 製剤（維持投与）	セクキヌマブ 10 mg/kg を導入投与として Week 0，2，及び 4 に 2 週間隔で 3 回 IV 投与し，Week 4 以降，維持投与としてセクキヌマブ 150 又は 300 mg を 4 週間隔で Week 152 まで SC 投与（IV-150 mg 又は IV-300 mg）
F2320 試験 外国 第 III 相検証試験	150 mg PFS 製剤	セクキヌマブ 150 mg を導入投与として Week 0，1，2，3，及び 4 に 1 週間隔 5 回 SC 投与し，Week 4 以降，維持投与としてセクキヌマブ 150 mg を 4 週間隔で Week 100 まで SC 投与 （SC-150 mg） 又は，導入投与せず，セクキヌマブ 150 mg を Week 0 から 4 週間隔で Week 100 まで SC 投与
第 II 相試験		
A2209 試験 外国 PoC 試験	50 mg LYO 製剤	パート 1： セクキヌマブ 10 mg/kg を 3 週間隔で 2 回 IV 投与 パート 2： セクキヌマブ 0.1 mg/kg, 1 mg/kg，又は 10 mg/kg を 3 週間隔で 2 回 IV 投与
A2209E1 試験 外国 長期安全性試験	50 mg LYO 製剤	セクキヌマブ 3 mg/kg を 4 週間隔で Week 52 まで IV 投与
臨床薬理試験		
A2110 試験 外国 薬物相互作用試験	150mg PFS 製剤	セクキヌマブ 300 mg を Week 0，1，2，3，及び 4 に 1 週間隔で 5 回 SC 投与し，Week 8 以降，維持投与としてセクキヌマブ 300 mg を 4 週間隔で 5 回 Week 24 まで SC 投与 ミダゾラム 5 mg をセクキヌマブ投与前の 1 週間以内（ベースライン），Week 1 及び Week5 にそれぞれ経口投与

1.2 生物薬剤学試験の概観

新たな生物薬剤学試験は実施していない。

1.3 分析方法

本申請にあたり，分析方法の変更はない。薬物動態及び薬力学の指標としてそれぞれ血清中セクキヌマブ濃度及び血清中総 IL-17A 濃度を測定した。ヒト血清中のセクキヌマブ濃度は，抗イディオタイプ抗体を利用した，競合酵素結合免疫測定（ELISA）法を用いて定量した。血清中総 IL-17A 濃度は，メソスケールディスカバリー（MSD）法を用いて定量した。また，免疫原性を評価するため，表面プラズモン共鳴法又は MSD 法を用いて血清中の抗セクキヌマブ抗体を測定した。抗セクキヌマブ抗体の中和活性については ELISA 法を用いて評価した。

なお，血清中セクキヌマブ濃度，血清中総 IL-17A 濃度及び免疫原性の測定に用いた分析方法の詳細は，PsO 及び PsA を適応症とする初回申請資料として提出済みである[1.13.1-1-2.7.1]。

2 個々の試験結果の要約

本申請にあたり，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 バイオアベイラビリティ

3.1.1 絶対バイオアベイラビリティ

AS 患者を対象とした臨床試験（A2209 試験，F2305 試験，及び F2310 試験）のデータを用いて，AS 患者の母集団 PK モデルを確立した[5.3.3.5-1-PPK1]。母集団 PK モデルから推定したセクキヌマブの絶対バイオアベイラビリティは 79%であった。なお，母集団 PK 解析の詳細については 2.7.2 項に示す。

2.7.2 臨床薬理試験

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 4
略号一覧 5
用語の定義一覧 6
1 背景及び概観 7
1.1 概　観 7
1.1.1 臨床試験の概観 7
1.2 概　要 9
1.2.1 薬物動態（PK） 9
1.2.2 薬力学（PD） 10
1.2.3 曝露-反応関係 10
1.2.4 免疫原性 11
2 個々の試験結果の要約 11
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 11
2.2 健康被験者における試験 11
2.3 患者における試験 11
2.3.1 AS 患者を対象とした国内非対照試験（H1301 試験） 11
2.3.2 AS 患者を対象とした外国検証試験（F2310 試験） 12
2.3.3 AS 患者を対象とした外国第 III 相試験（F2305 試験） 13
2.3.4 AS 患者を対象とした外国第 III 相試験（F2314 試験） 14
2.3.5 AS 患者を対象とした外国第 III 相試験（F2320 試験） 15
2.3.6 AS 患者を対象とした外国 PoC 試験（A2209 試験） 15
2.3.7 AS 患者を対象とした外国 PoC 試験（長期）（A2209E1 試験） 16
2.3.8 ミダゾラムとの薬物間相互作用試験（A2110 試験） 17
3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
3.1 母集団 PK 解析 20
3.2 母集団 PK モデルに基づく PK シミュレーション 22
3.3 薬物動態 24
3.3.1 吸収 24
3.3.2 用量比例性 24
3.3.3 反復投与 25
3.4 薬力学 26
3.4.1 総 IL-17A 26
3.4.2 遊離型 IL-17A 27

3.4.3 遊離型 IL-17F 27
3.4.4 その他のバイオマーカー 28
3.4.5 獲得免疫及び自然免疫細胞の変化に関する評価 28
3.5 曝露-反応関係 28
3.5.1 曝露-有効性関係 28
3.5.2 曝露-安全性関係 29
3.6 部分集団における薬物動態・薬力学の比較 31
3.6.1 患者と健康被験者 31
3.6.2 性別 32
3.6.3 体重 32
3.6.4 高齢者 32
3.6.5 小児 32
3.6.6 民族的要因 32
3.7 医薬品の相互作用 33
3.7.1 *In vitro* 試験 33
3.7.2 *In vivo* 試験 33
4 特別な試験 34
4.1 免疫原性 34

表 一 覧

Table 1-1 薬物動態，薬力学，又は免疫原性を評価した臨床試験の概要 8
Table 1-2 母集団 PK 解析及び曝露-反応解析の概要 9
Table 2-1 AS 患者にセクキヌマブを SC 投与したときの血清中セクキヌマブ濃度トラフ値（H1301 試験） 12
Table 2-2 外国人 AS 患者にセクキヌマブを SC 投与したときの血清中セクキヌマブ濃度トラフ値（F2310 試験） 13
Table 2-3 外国人 AS 患者にセクキヌマブを IV 投与（導入）及び SC 投与（維持）したときの血清中セクキヌマブ濃度トラフ値（F2305 試験） 14
Table 2-4 外国人 AS 患者にセクキヌマブを IV 投与（導入）及び SC 投与（維持）したときの血清中セクキヌマブ濃度トラフ値（F2314 試験） 14
Table 2-5 外国人 AS 患者にセクキヌマブを SC 投与（導入投与の有無）したときの血清中セクキヌマブ濃度トラフ値（F2320 試験） 15
Table 2-6 外国人 AS 患者にセクキヌマブを 3 週間隔で 2 回 IV 投与したときの PK パラメータ（A2209 試験） 16
Table 2-7 外国人 PsO 患者にミダゾラムを単独投与又はセクキヌマブと併用投与したときのミダゾラムの PK パラメータ（A2110 試験） 19

Table 2-8 外国人 PsO 患者にミダゾラムを単独投与又はセクキヌマブと併用投与したときの PK パラメータの幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（A2110 試験） 19
Table 3-1 最終モデルにおける母集団 PK パラメータ 22
Table 3-2 母集団 PK モデルより推定したセクキヌマブを SC-150 mg で投与したときの PK パラメータ 24
Table 3-3 外国人 AS，PsA 又は PsO 患者における母集団 PK パラメータ 32
Table 3-4 日本人又は外国人 AS 患者にセクキヌマブを SC 投与したときの血清中セクキヌマブ濃度トラフ値（H1301，F2310 試験） 33

図 一 覧

Figure 2-1 外国人 AS 患者にセクキヌマブ 3 mg/kg を反復 IV 投与したときの血清中セクキヌマブ濃度推移（A2209E1 試験） 17
Figure 2-2 外国人 PsO 患者にミダゾラムを単独投与又はセクキヌマブと併用したときの血漿中ミダゾラム濃度推移（A2110 試験） 18
Figure 2-3 各来院時における血清中 IL-6 のベースラインからの変化率（%）（A2110 試験） 20
Figure 3-1 セクキヌマブの母集団 PK 解析に用いた 2 コンパートメントモデル 21
Figure 3-2 第 III 相試験で用いた各投与方法における血清中セクキヌマブ濃度推移のシミュレーション 23
Figure 3-3 AS 患者における投与群別のセクキヌマブの相対的 CL 25
Figure 3-4 モデルに基づく重み付き残差と時間の関係：残差の経時的傾向 26
Figure 3-5 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 投与したときの血清中総 IL-17A 濃度推移（A2209 試験） 27
Figure 3-6 ASAS 20 反応率と Week 16 における血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）の関係（F2310 試験） 29
Figure 3-7 Week 16 までの AE 発現率と血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）の関係 30
Figure 3-8 Week 16 までの SAE 発現率と血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）の関係 31

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ADA	anti-drug antibodies	抗セクキヌマブ抗体
AE	adverse event	有害事象
AS	Ankylosing Spondylitis	強直性脊椎炎
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society	－
AUCinf	area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間～無限大時間の血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC,ss	area under the serum concentration-time curve at steady state	定常状態の血清中薬物濃度-時間曲線下面積
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	－
Cav,ss	average steady state serum concentration	定常状態の平均血清中薬物濃度
Cmin,ss	minimal serum concentration at steady state	定常状態の最低血清中薬物濃度
Cmax,ss	maximum serum concentration at steady state	定常状態の最高血清中薬物濃度
Cmax	maximum serum concentration after a single dose	最高血清中薬物濃度
CL	serum clearance	全身クリアランス
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白質
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP450	cytochrome P450	チトクローム P450
F, Fabs	fraction of the dose systemically available	バイオアベイラビリティ
FACS	fluorescence-activated cell sorting	蛍光活性化細胞選別装置
GPP	Generalized Pustular Psoriasis	膿疱性乾癬
IC50	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IL	interleukin	インターロイキン
IV	intravenous	静脈内
hBD-2	human beta defensin-2	ヒトβディフェンシン-2
LOQ	limit of quantification	定量限界
LYO	lyophilisate	凍結乾燥（製剤）
mL	milliliter	ミリリットル
MSD	Meso Scale Discovery	メソスケールディスカバリー社
NPDE	normalized prediction distribution error	正規化予測分布誤差
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PFS	pre-filled Syringe	プレフィルドシリンジ（製剤）
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PO	oral	経口
PoC	proof-of-concept	－
PsA	Psoriatic Arthritis	関節症性乾癬
PsO	Psoriasis	乾癬
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SC	subcutaneous	皮下
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
TNF-IR	TNFα inhibitor incomplete responders	TNF-α 阻害薬不応（患者）
T1/2	apparent terminal elimination half-life	終末相消失半減期
Tmax	time to the maximum observed serum concentration	最高血清中薬物濃度到達時間
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
Vc	volume of distribution of central conpartment	中央コンパートメントの分布容積
Vp	volume of distribution of peripheral conpartment	末梢コンパートメントの分布容積
V_z	apparent volume of distribution during the terminal elimination phase	終末相の見かけの分布容積

用語の定義一覧

用語	定義
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

1 背景及び概観

セクキヌマブ（AIN457）は，ヒトインターロイキン-17A（IL-17A）に対するヒト型モノクローナル抗体（アイソタイプ：IgG1/κ）であり，炎症性サイトカインである IL-17A に結合し，その活性を中和する。IL-17A は，種々の自己免疫及び炎症過程に関連する主要なサイトカインの 1 つと考えられている。セクキヌマブはこれまでに，本邦では，尋常性乾癬（psoriasis，PsO），関節症性乾癬（psoriatic arthritis，PsA），及び膿疱性乾癬（generalized pustular psoriasis，GPP）に対する治療薬として承認を取得している。今回，強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis，AS）に対する適応の取得を目的として承認申請する。

健康被験者，PsO 患者，PsA 患者，及び GPP 患者におけるセクキヌマブの薬物動態（PK），薬力学（PD），及び免疫原性については，PsO，PsA，及び GPP の承認申請で評価されている（1.13.1-1-2.7.2，1.13.1-3-2.7.2）。本書では，AS 患者を対象とした臨床試験，並びに PsO の患者を対象に新たに実施した薬物相互作用試験におけるセクキヌマブの PK，PD，及び免疫原性の成績について述べる。

1.1 概 観

1.1.1 臨床試験の概観

本申請に際し，PK，PD 又は免疫原性の評価に用いた臨床試験の概要を Table 1-1 に示す。

AS 患者における PK，PD，又は免疫原性は，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。

また，新たな臨床薬理試験として外国人 PsO 患者を対象にセクキヌマブとミダゾラムの薬物間相互作用を検討する A2110 試験を実施した。最近の知見から，IL-1β，IL-17A，及び IL-6 等の炎症性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チトクローム P450（CYP）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]。炎症の改善，すなわち，セクキヌマブの投与により IL-17A が中和され，IL-6 の血中濃度レベルが低下することにより，結果的に CYP の発現レベルがベースライン時に比べ増加する可能性が考えられた。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することとした。なお，本試験は，米国での本剤の PsO を適応症とした承認時に，米国食品医薬品局（Food And Drug Administration，FDA）からの post-approval commitments として実施した。

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。

以下に主な試験の本申請における位置づけ及び用法用量の概観を示す。AS 患者を対象とした外国 PoC 試験（A2209 試験）では，セクキヌマブ 0.1 mg/kg，1 mg/kg，又は 10 mg/kg を 3 週間隔

で 2 回，静脈内投与（IV 投与）し，有効性を確認した。次に，AS 患者を対象に用法・用量の異なる 2 つの外国検証試験（F2305 試験及び F2310 試験）を実施した。F2305 試験では，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 投与し，それ以降は維持投与として 75 mg 又は 150 mg を 4 週間隔で皮下投与（SC 投与）した（以降，IV-75 mg 又は IV-150 mg と表記）。F2310 試験では，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 投与し，それ以降は維持投与として，セクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg を 4 週間隔で SC 投与した（以降，SC-75 mg 又は SC-150 mg と表記）。上記検証試験の結果を踏まえ，F2310 試験と同じ用法用量（SC-150 mg）にて，国内で AS 患者を対象に H1301 試験を実施した。

Table 1-1　薬物動態，薬力学，又は免疫原性を評価した臨床試験の概要

試験番号	対象患者	投与量，投与方法 [1)]	資料区分
第 III 相試験			
H1301 試験 国内 非対照試験	AS	セクキヌマブ 150 mg を導入投与として Week 0，1，2，3，及び 4 に 1 週間隔で 5 回 SC 投与し，Week 4 以降，維持投与としてセクキヌマブ 150 mg を 4 週間隔で Week 48 まで SC 投与（SC-150 mg）	評価
F2310 試験 外国 第 III 相検証試験	AS	セクキヌマブ 75 又は 150 mg を導入投与として Week 0，1，2，3，及び 4 に 1 週間隔で 5 回 SC 投与し，Week 4 以降，維持投与としてセクキヌマブ 75 又は 150 mg を 4 週間隔で Week 256 まで SC 投与（SC-75 mg 又は SC-150 mg）	評価
F2305 試験 外国 第 III 相検証試験	AS	セクキヌマブ 10 mg/kg を導入投与として Week 0，2，及び 4 に 2 週間隔で 3 回 IV 投与し，Week 4 以降，維持投与としてセクキヌマブ 75 又は 150 mg を 4 週間隔で Week 100 まで SC 投与（IV-75 mg 又は IV-150 mg）	評価
F2314 試験 外国 第 III 相検証試験	AS	セクキヌマブ 10 mg/kg を導入投与として Week 0，2，及び 4 に 2 週間隔で 3 回 IV 投与し，Week 4 以降，維持投与としてセクキヌマブ 150 又は 300 mg を 4 週間隔で Week 152 まで SC 投与（IV-150 mg 又は IV-300 mg）	参考
F2320 試験 外国 第 III 相検証試験	AS	セクキヌマブ 150 mg を導入投与として Week 0，1，2，3 及び 4 に 1 週間隔で 5 回 SC 投与し，Week 4 以降，維持投与としてセクキヌマブ 150 mg を 4 週間隔で Week 100 まで SC 投与 （SC-150 mg） 又は，導入投与せず，セクキヌマブ 150 mg を Week 0 から 4 週間隔で Week 100 まで SC 投与	参考
第 II 相試験			
A2209 試験 外国 PoC 試験	AS	パート 1： セクキヌマブ 10 mg/kg を 3 週間隔で 2 回 IV 投与 パート 2： セクキヌマブ 0.1 mg/kg, 1 mg/kg，又は 10 mg/kg を 3 週間隔で 2 回 IV 投与	参考
A2209E1 試験 外国 長期安全性試験	AS	セクキヌマブ 3 mg/kg を 4 週間隔で Week 52 まで IV 投与	参考

試験番号	対象患者	投与量，投与方法 [1)]	資料区分
臨床薬理試験			
A2110 試験 外国 薬物相互作用試験	PsO	セクキヌマブ 300 mg を Week 0，1，2，3，及び 4 に 1 週間隔で 5 回 SC 投与し，Week 8 以降，維持投与としてセクキヌマブ 300 mg を 4 週間隔で Week 24 まで 5 回 SC 投与 ミダゾラム 5 mg をセクキヌマブ投与前の 1 週間以内（ベースライン），Week 1 及び Week5 にそれぞれ PO 投与	参考

1) 検証試験では，実薬投与群についてのみ記載

母集団 PK 解析及び曝露-反応解析の概要を Table 1-2 に示す。

AS 患者を対象に実施した試験のうち，A2209 試験，F2305 試験，及び F2310 試験より得られた血清中セクキヌマブ濃度及び患者背景データを用いて，コンパートメント法による母集団 PK 解析を実施した [5.3.3.5-1 PPK1]。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[5.3.3.5-2 Exposure-response]。

Table 1-2 母集団 PK 解析及び曝露-反応解析の概要

解析の種類	対象患者	用いた試験	解析の概要，目的
母集団 PK 解析	AS	A2209 試験 F2305 試験 F2310 試験	母集団 PK モデル AS 患者における母集団 PK モデルを確立し，AS 患者における母集団 PK パラメータを推定した。AS 患者の PK に影響を与える共変量を探索した。
曝露-反応解析	AS	F2310 試験	母集団曝露-反応モデル AS 患者における曝露-有効性／安全性関係をロジスティックモデルを用いて検討した。

1.2 概 要

1.2.1 薬物動態（PK）

AS 患者におけるセクキヌマブの薬物動態学的特性は以下のとおりであった。

- AS 患者の母集団 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，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 SC 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 解析の結果，年齢，性別，人種（アジア人 vs. 非アジア人），メトトレキサート併用の有無，ベースライン時の Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）スコア，ベースライン時の CRP 濃度，抗 TNF-α 製剤による治療経験の有無，及び初回 AS 診断からの経過期間の各要因は，セクキヌマブの CL に影響を与えないと考えられた。
- AS 患者にセクキヌマブを 0.1 mg/kg～10 mg/kg の用量範囲で IV 投与，又は 75 mg～300 mg の用量範囲で SC 投与したとき，セクキヌマブの AUC 及び Cmax は用量に比例して増加した。

- AS 患者にセクキヌマブを反復 SC 投与したとき，血清中セクキヌマブ濃度は少なくとも Week 24 までにほぼ定常状態に達した。セクキヌマブの PK に時間依存的な変化はないと考えられた。
- 母集団 PK 解析の結果，AS 患者における PK パラメータは他の自己免疫疾患（PsO，PsA）患者の母集団 PK パラメータと類似しており，セクキヌマブの PK は疾患間で大きな差はないと考えられた。
- セクキヌマブを反復 SC 投与したときの血清中セクキヌマブ濃度は，国内及び外国で実施した試験間で同程度であり，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。
- PsO 患者にセクキヌマブとミダゾラムを併用投与したとき，ミダゾラムの PK はセクキヌマブ投与の影響を受けなかった。

1.2.2 薬力学（PD）

AS 患者におけるセクキヌマブの PD 特性は以下のとおりであった。

- 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。
- AS 患者のセクキヌマブ投与前のベースライン時における血清中遊離型 IL-17A 濃度の中央値（0.35 pg/mL）は，健康被験者（0.19 pg/mL）に比べて 1.8 倍高かった。
- AS 患者の血清中遊離型 IL-17F 濃度はセクキヌマブの投与により変化せず，ほぼ一定であった。

1.2.3 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，Cmin）と有効性又は安全性の関係についてモデル解析した。

- 有効性の指標として，Week 16 における Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria（ASAS）20，40，及び 5/6 反応率，BASDAI スコア並びに Medical Outcome Short Form 36-Item Health Survey physical component summary（SF-36 PCS）を用い，血清中セクキヌマブ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。モデル解析の結果，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 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。

- 安全性の指標として，Week 16 までに発現したすべての有害事象（Adverse Event，AE），重篤な有害事象（Serious Adverse Event，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を用い，血清中セクキヌマブトラフ濃度との関係を評価した。血清中セクキヌマブトラフ濃度とこれらの事象の発現率の間に相関は認められなかった。

1.2.4 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%であった（1192 中 12 名）。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。

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は実施していない。

2.2 健康被験者における試験

新たな試験は実施していない。

2.3 患者における試験

AS 患者を対象に国内で実施した H1301 試験，外国で実施した F2310 試験，F2305 試験，A2209 試験，A2209E1 試験，F2314 試験，及び F2320 試験，並びに外国人 PsO 患者を対象とした A2110 試験の PK 及び PD 評価の概要について述べる。母集団 PK 解析及び曝露-有効性／安全性の関係についてはそれぞれ 3.1 項及び 3.5 項に示す。

2.3.1 AS 患者を対象とした国内非対照試験（H1301 試験）

H1301 試験では，AS 患者を対象に（組み入れ例数 30 名），セクキヌマブを SC-150 mg で投与したときの有効性，安全性，及び PK を評価した。Week 52 までの 30 名（138 検体）の測定結果を示す。PK の測定値が得られた被験者 30 名のうち，日本人が 27 名，日本人以外の東アジア人が 3 名であった。

全体集団の血清中セクキヌマブ濃度トラフ値は，Week 4，16，24，及び 52 でそれぞれ，51.3 ± 15.35 µg/mL（n=28），25.0 ± 10.19 µg/mL（n=29），22.2–± 8.96 µg/mL（n=27），及び 21.1–± 6.08 µg/mL（n=24）であった（Table 2-1）。最後の導入投与である Week 4 の血清中セクキヌマブ

濃度が最も高値を示し，Week 16，Week 24，及び Week 52 の血清中セクキヌマブ濃度は同程度であった。

Table 2-1 AS 患者にセクキヌマブを SC 投与したときの血清中セクキヌマブ濃度トラフ値（H1301 試験）

測定時点		セクキヌマブ投与群（日本人集団）	セクキヌマブ投与群（全体集団）
		SC-150 mg	SC-150 mg
Baseline	n	27	30
	Mean ± SD	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
Week 4	n	25	28
	Mean ± SD	50.5 ± 15.48	51.3 ± 15.35
Week 16	n	26	29
	Mean ± SD	23.8 ± 8.78	25.0 ± 10.19
Week 24	n	25	27
	Mean ± SD	20.9 ± 7.07	22.2 ± 8.96
Week 52	n	21	24
	Mean ± SD	19.9 ± 5.25	21.1 ± 6.08

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 11-6
単位：μg/mL
全体集団：日本人と日本人以外の東アジア人

2.3.2 AS 患者を対象とした外国検証試験（F2310 試験）

F2310 試験では，外国人 AS 患者を対象に（組み入れ例数 219 名），セクキヌマブを SC-75 mg 又は SC-150 mg で投与したときの有効性，安全性，及び PK を評価した。

いずれの用量群においても，Week 16 以降，血清中セクキヌマブ濃度トラフ値はほぼ一定に推移した（Table 2-2）。また，Week 4 以降すべての評価時点で SC-150 mg 投与群の血清中セクキヌマブ濃度トラフ値は SC-75 mg 投与群に比べて約 2 倍高かった。

Table 2-2 外国人 AS 患者にセクキヌマブを SC 投与したときの血清中セクキヌマブ濃度トラフ値（F2310 試験）

測定時点		セクキヌマブ投与群	
		SC-75 mg	SC-150 mg
Baseline	n	71	68
	Mean ± SD	0.0 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Week 4	n	55	62
	Mean ± SD	26.1 ± 8.95	54.0 ± 17.37
Week 16	n	66	67
	Mean ± SD	12.3 ± 5.42	23.4 ± 10.97
Week 24	n	64	63
	Mean ± SD	11.6 ± 4.67	20.5 ± 9.75
Week 52	n	55	59
	Mean ± SD	10.7 ± 4.85	20.5 ± 9.03
Week104[1)]	n	52	57
	Mean ± SD	9.2 ± 3.93	19.5 ± 9.63
Week156[1)]	n	43	53
	Mean ± SD	10.2 ± 4.79	18.7 ± 9.07

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 11-3

単位：μg/mL

1) セクキヌマブを増量した被験者は除く

2.3.3 AS 患者を対象とした外国第 III 相試験（F2305 試験）

F2305 試験では，外国人 AS 患者を対象に（組み入れ例数 371 名），セクキヌマブを IV-75 mg 又は IV-150 mg で投与したときの有効性，安全性，及び PK を評価した。

血清中セクキヌマブ濃度トラフ値を Table 2-3 に示す。両投与群の導入投与は同じ用量であるため，最後の導入投与である Week 4 の血清中セクキヌマブ濃度トラフ値は投与群間で同程度であった。Week 16 以降，IV-75 mg 群に比べて IV-150 mg 群で高く，Week 52 以降の IV-150 mg 群の濃度は IV-75 mg 群に比べて約 2 倍高かった。

Table 2-3 外国人 AS 患者にセクキヌマブを IV 投与（導入）及び SC 投与（維持）したときの血清中セクキヌマブ濃度トラフ値（F2305 試験）

測定時点		セクキヌマブ投与群	
		IV- 75 mg	IV- 150 mg
Week 4	n	114	111
	Mean ± SD	134 ± 36.1	131 ± 38.6
Week 16	n	114	117
	Mean ± SD	36.7 ± 17.7	43.6 ± 18.8
Week 24	n	112	112
	Mean ± SD	17.0 ± 9.09	25.5 ± 11.7
Week 52	n	96	96
	Mean ± SD	10.8 ± 4.87	20.0 ± 7.91
Week104	n	82	85
	Mean ± SD	8.83 ± 4.16	16.0 ± 6.87

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験-Table 11-7

単位：μg/mL

2.3.4 AS 患者を対象とした外国第 III 相試験（F2314 試験）

F2314 試験では，外国人 AS 患者を対象に（組み入れ例数 226 名），セクキヌマブを IV-150 mg 又は IV-300 mg で投与したときの有効性，安全性，及び PK を評価した。

血清中セクキヌマブ濃度トラフ値を Table 2-4 に示す。両投与群の導入投与は同じ用量であるため，最後の導入投与である Week 4 の血清中セクキヌマブ濃度トラフ値は投与群間で同程度であった。Week 16 以降，IV-150 mg 群に比べて IV-300 mg 群で高く，Week 52 では，IV-300 mg 投与群の血清中セクキヌマブ濃度は IV-150 mg 投与群に比べ約 2 倍高かった。

Table 2-4 外国人 AS 患者にセクキヌマブを IV 投与（導入）及び SC 投与（維持）したときの血清中セクキヌマブ濃度トラフ値（F2314 試験）

測定時点		セクキヌマブ投与群	
		IV - 150 mg	IV- 300 mg
Week 4	n	65	70
	Mean ± SD	111 ± 31.6	117 ± 28.0
Week 16	n	68	73
	Mean ± SD	39.4 ± 19.7	52.4 ± 22.8
Week 24	n	66	66
	Mean ± SD	24.7 ± 12.1	39.8 ± 18.1
Week 52	n	34	29
	Mean ± SD	21.8 ± 8.81	40.7 ± 14.6

Source：5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 11-8

単位：μg/mL

2.3.5 AS 患者を対象とした外国第 III 相試験（F2320 試験）

F2320 試験では，外国人 AS 患者を対象に（組み入れ例数 350 名），セクキヌマブ 150 mg を反復 SC 投与したときの導入投与の有無における有効性，安全性，及び PK を評価した。

導入投与群では，セクキヌマブを SC-150 mg で投与した。非導入投与群では，導入投与はせず，150 mg のセクキヌマブを 4 週間隔で反復 SC 投与した。

導入投与群及び非導入投与群の Week 4 における血清中セクキヌマブ濃度のトラフ値はそれぞれ 57.9 ± 19.2 µg/mL 及び 11.4 ± 3.91 µg/mL であり，導入投与群の血清中濃度は非導入投与群に比べ 5 倍高かった。Week 16 における血清中セクキヌマブ濃度は，導入投与群（24.0 ± 11.3 µg/mL）及び非導入投与群（20.3 ± 8.14 µg/mL）で同程度であった（Table 2-5）。

Table 2-5 外国人 AS 患者にセクキヌマブを SC 投与（導入投与の有無）したときの血清中セクキヌマブ濃度トラフ値（F2320 試験）

測定時点		セクキヌマブ投与群	
		SC-150 mg（導入投与群）	150 mg（非導入投与群）
Week 4	n	109	113
	Mean ± SD	57.9 ± 19.2	11.4 ± 3.91
Week 16	n	112	108
	Mean ± SD	24.0 ± 11.3	20.3 ± 8.14

Source：5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 11-11
単位：µg/mL

2.3.6 AS 患者を対象とした外国 PoC 試験（A2209 試験）

A2209 試験では，外国人 AS 患者を対象に（組み入れ例数 60 名），セクキヌマブ 0.1 mg/kg，1 mg/kg 又は 10 mg/kg を反復 IV 投与したときの有効性，安全性，PK，及び PD を評価した。本試験はパート 1 とパート 2 から成り，パート 1 では 10 mg/kg のセクキヌマブを 3 週間隔で 2 回 IV 投与し，パート 2 では，0.1 mg/kg，1 mg/kg 又は 10 mg/kg を 3 週間隔で 2 回 IV 投与した。

PK

セクキヌマブ 0.1 mg/kg，1 mg/kg，又は 10 mg/kg を 3 週間隔で 2 回 IV 投与したときの PK パラメータを Table 2-6 に示す。PK パラメータの算出にはノンコンパートメント法を用い，Cmax は，セクキヌマブを 2 回 IV 投与したときに得られた最高血清中濃度，AUCinf，AUClast，及び CL は 2 回投与後の累積量，Vz 及び T1/2 は 2 回目投与後の終末相より求めた。Cmax，AUCinf，及び AUClast は概ね用量に比例して増加した。

Table 2-6 外国人 AS 患者にセクキヌマブを 3 週間隔で 2 回 IV 投与したときの PK パラメータ（A2209 試験）

用量		Cmax (μg/mL)	Tmax[1)] (day)	AUCinf (day・μg/mL)	AUClast (day・μg/mL)	CL (L/day)	Vz (L)	T1/2 (day)
0.1 mg/kg	n	12	12	11	11	11	11	11
	Mean	5.509	21.12	198.0	187.7	0.1182	5.827	34.31
	SD	5.418	(19.1-22.1)	195.5	190.7	0.05474	2.887	6.656
	CV%	98.3	-	98.8	101.6	46.3	49.5	19.4
1 mg/kg	n	12	12	11	11	11	11	11
	Mean	33.13	21.08	1025	993.0	0.1718	6.481	27.32
	SD	9.828	(0.125-23.0)	276.0	279.5	0.04942	1.0701	7.234
	CV%	29.7	-	26.9	28.1	28.8	26.2	26.5
10 mg/kg	n	28	28	25	25	25	25	25
	Mean	363.9	21.08	10880	10630	0.1571	6.055	28.09
	SD	82.30	(0.083-22.2)	2983	2818	0.04734	0.943	5.994
	CV%	22.6	-	27.4	26.5	30.1	15.6	21.3

Source：5.3.5.1-5 A2209 試験-Table 11-19

1)：Tmax は中央値（最小値-最大値）

10 mg/kg についてはパート 1 とパート 2 の被験者より得られた結果

PD

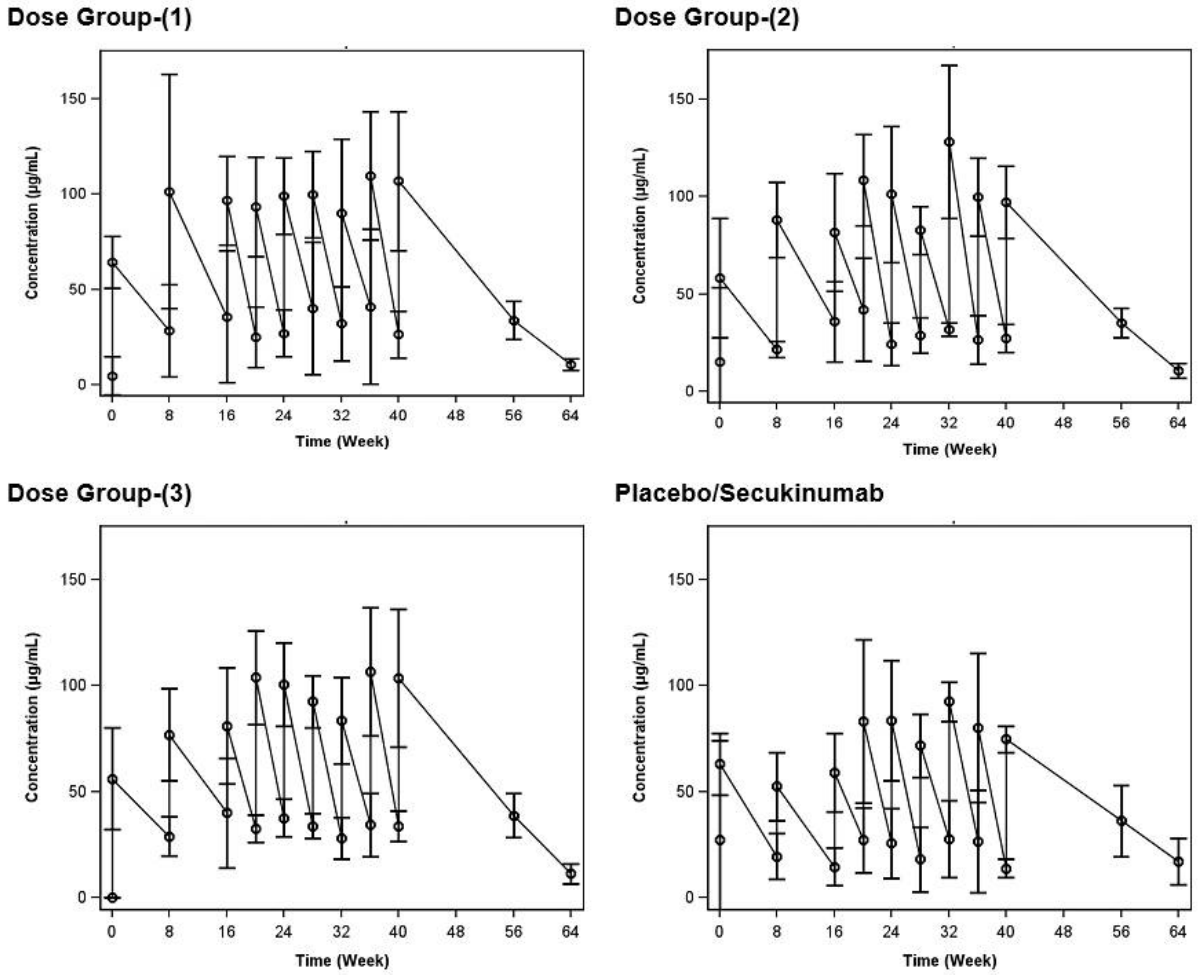
PD マーカーとして血清中総 IL-17A 濃度 [5.3.5.3-6 Total Interleukin 17A analysis report]，遊離型 IL-17A，及び IL-17F 濃度[5.3.5.3-7 Interleukin 17A and Interleukin 17F pooled analysis]，末梢 T 細胞亜集団の分析 [5.3.5.1-5 BMD-RCAIN457A2209a]，及びその他のバイオマーカーの測定を行った。これらの結果は 3.4.1 項に示す。

2.3.7 AS 患者を対象とした外国 PoC 試験（長期）（A2209E1 試験）

A2009E1 試験は，A2209 試験の継続投与試験である。A2209 試験のプラセボを含むすべての群の用量を 3 mg/kg 反復 IV 投与に切替え，合計 39 名（約 10 名／群）が組み入れられた。セクキヌマブ 3 mg/kg を 4 週間隔で 6 ヵ月間反復 IV 投与（パート 1），さらに同様の投与方法で 6 ヵ月間投与（パート 2）したときの安全性及び PK を評価した。

血清中セクキヌマブ濃度は 3 mg/kg に移行したパート 1 の Week 16 以降，同程度の濃度で推移した（Figure 2-1）。定常状態における最高血清中濃度（Cmax,ss）は 82.7~128 μg/mL，トラフ濃度（Cmin,ss）は 24.1～42.1 μg/mL の範囲であった。

Figure 2-1　外国人 AS 患者にセクキヌマブ 3 mg/kg を反復 IV 投与したときの血清中セクキヌマブ濃度推移（A2209E1 試験）



Source：5.3.5.2-2 A2209E1 試験-Figure 11-4

採血時点：以下の時点の投与前及び投与直後（Weeks 0, 8, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 56, 64）

A2209 試験での投与群別に集計した。Group-(1)：10 mg/kg×2 (A2209 試験)，Group-(2)：1 mg/kg×2 (A2209 試験)，Group-(3)：0.1 mg/kg×2 (A2209 試験)，Placebo/Secukinumab：プラセボ (A2209 試験)

2.3.8　ミダゾラムとの薬物間相互作用試験（A2110 試験）

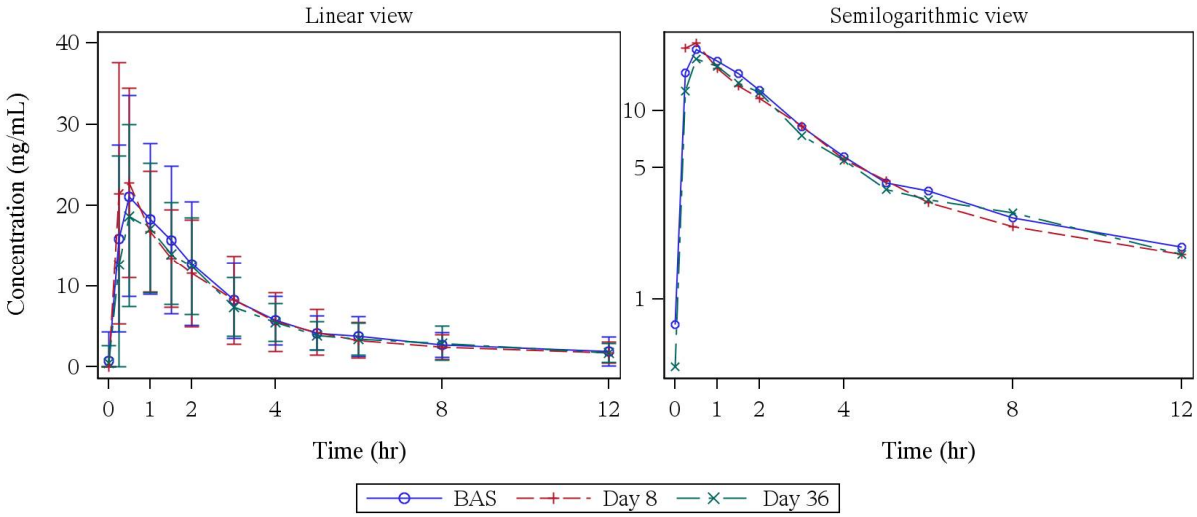
A2110 試験では，外国人 PsO 患者を対象に（組み入れ例数 25 名），CYP3A4 の基質薬であるミダゾラムの PK に与えるセクキヌマブの影響について検討した。セクキヌマブを投与する前の 1 週間以内（ベースライン），Week 1（Day 8），及び Week 5（Day 36）にミダゾラム 5 mg をそれぞれ単回 PO 投与した。セクキヌマブ 300 mg は，Week 0 から Week 4 まで 1 週間隔で 5 回反復 SC 投与し， Week 8（Day 57）以降は 4 週間隔で Week 24（Day 169）まで反復 SC 投与した。

PK

ベースライン，Week 1（Day 8），及び Week 5（Day 36）のミダゾラムの血漿中濃度推移を Figure 2-2，薬物動態パラメータを Table 2-7，薬物動態パラメータの幾何平均値の比を Table 2-8 に示す。

ミダゾラムの血漿中濃度推移及び PK パラメータは，単独投与時（ベースライン）とセクキヌマブとの併用時（Day 8 及び Day 36）で類似していた。また，PK パラメータの個体間変動は，セクキヌマブの併用にかかわらず同程度であった。Cmax，AUC0-12h，及び AUCinf について，ミダゾラムの単独投与時（ベースライン）に対するセクキヌマブとの併用時（Day 8 又は Day 36）の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，Cmax の Week 1（Day 8）を除き，0.80～1.25 の範囲内であった。以上より，PsO 患者におけるミダゾラムの PK パラメータはセクキヌマブ投与の影響を受けないと考えられた。

Figure 2-2　外国人 PsO 患者にミダゾラムを単独投与又はセクキヌマブと併用したときの血漿中ミダゾラム濃度推移（A2110 試験）



Source：5.3.3.4-1-A2110 試験-Figure 11-1
平均値 ± 標準偏差，各群 n=21~22
BAS（ベースライン）：ミダゾラム単独投与時
Day 8：セクキヌマブの併用時（Week 0）
Day 36：セクキヌマブの併用時（Week 5，セクキヌマブの最終投与後 7 日目）

Table 2-7 外国人 PsO 患者にミダゾラムを単独投与又はセクキヌマブと併用投与したときのミダゾラムの PK パラメータ（A2110 試験）

	ミダゾラム単独投与時		セクキヌマブ併用時		セクキヌマブ併用時（セクキヌマブ最終投与後 7 日目）	
PK パラメータ	ベースライン（n=22）		Day 8（n=22[1)]）		Day 36（n=21[2)]）	
	Mean [3)] (SD)	%CV	Mean[3] (SD)	%CV	Mean[3] (SD)	%CV
Tmax (h) [4)]	0.50 (0.25-1.97)	-	0.492 (0.217-3.00)	-	0.567 (0.233-2.07)	-
Cmax (ng/mL)	26.2 (9.31)	35.5	29.3 (12.4)	42.3	25.5 (11.4)	44.8
AUC0-12h (ng.h/mL)	77.0 (30.6)	39.7	74.2 (31.2)	42.0	70.5 (23.2)	33.0
AUCinf (ng.h/mL)	88.1 (35.4)	40.2	87.1 (39.7)	45.6	84.0 (27.8)	33.1
T1/2 (h)	4.72 (1.55)	32.8	4.82 (1.50)	31.2	4.82 (1.43)	29.6
Vz/F (L)	444 (243)	54.8	440 (159)	36.2	436 (158)	36.2
CL/F (L/h)	64.9 (22.9)	35.4	65.2 (19.6)	30.1	66.9(25.6)	38.2

Source：5.3.3.4-1-A2110 試験-Table 14.2-2.1

1) ：AUCinf, T1/2, Vz/F, CL/F については n=21, 2) ：AUCinf, Vz/F, CL/F については n=20, 3) ：算術平均値, 4) ：中央値 (最小値-最大値), SD：標準偏差. CV：coefficient of variance

Table 2-8 外国人 PsO 患者にミダゾラムを単独投与又はセクキヌマブと併用投与したときの PK パラメータの幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（A2110 試験）

PK パラメータ [1)]		n[2)]	幾何平均値	対象 (Day/baseline)	幾何平均値の比	90%信頼区間 [3)]
AUC0-12h	Baseline	22	71.84			
(ng.h/mL)	Day 8	22	69.90	Day 8 *vs.* Baseline	0.97	0.87 - 1.09
	Day 36	21	67.11	Day 36 *vs.* Baseline	0.93	0.83 - 1.05
AUCinf	Baseline	22	82.17			
(ng.h/mL)	Day 8	21	81.70	Day 8 *vs.* Baseline	0.99	0.88 – 1.12
	Day 36	20	79.35	Day 36 *vs.* Baseline	0.97	0.85 – 1.09
Cmax	Baseline	22	24.81			
(ng/mL)	Day 8	22	27.13	Day 8 *vs.* Baseline	1.09	0.94 – 1.28
	Day 36	21	23.26	Day 36 *vs.* Baseline	0.94	0.80 – 1.10

Source：5.3.3.4-1-A2110 試験-Table 11-5

1) ： 対数変換値

2) ：PK パラメータが算出できた被験者の数

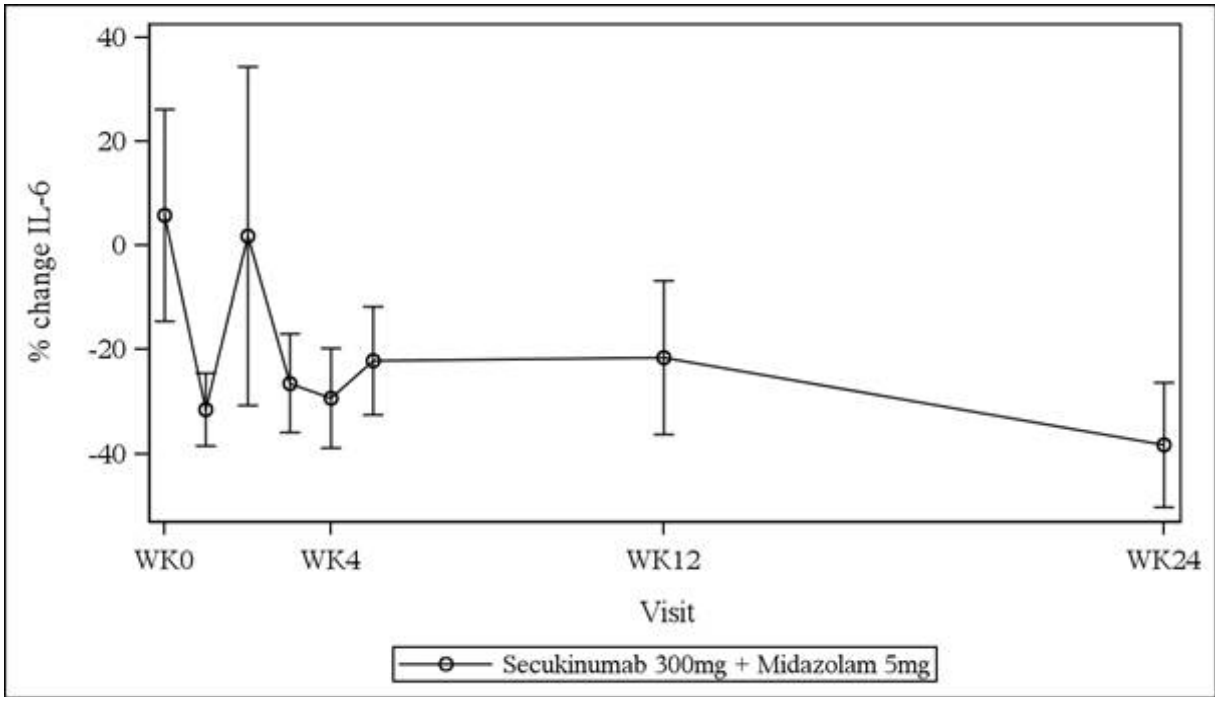
3) ：PK パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間

PD

各来院時の血清中の CRP 及び炎症マーカー（IL-6，TNF-α，IL-1β，IL-2，IL-4，IL-5，IL-8，IL-10，GM-CSF，IFN-γ，及び 4β-hydroxycholesterol）を測定した。血清中 CRP，hBD-2，IL-6，及び TNF-α 濃度はセクキヌマブ投与に伴いベースラインの値よりも低下し，CYP の発現を抑制

すると考えられる IL-6 の血清中濃度は，ミダゾラムを投与した Week 1 及び Week 5 を含め，Week 24 まで継続的にベースラインから 20%以上低下した（Figure 2-3）。血清中 IL-1β，IL-2，IL-4，IL-5，IL-8，IL-10，GM-CSF，IFN-γ，及び 4β-hydroxycholesterol 濃度は，セクキヌマブ投与前後で同程度であった[5.3.3.4-1 A2110 試験]。

Figure 2-3　　各来院時における血清中 IL-6 のベースラインからの変化率（%）（A2110 試験）



Source：5.3.3.4-1 A2110 試験-Figure 11-6

平均値 ± 誤差，n=22~23

ミダゾラム 5 mg PO 投与（投与時点：BAS, Day 8/WK 1，Day 36/WK 5）

セクキヌマブ 300 mg SC 投与（投与時点：Day 1/WK 0，Day 8/WK 1，Day 15/WK 2，Day 22/WK 3，Day 29/WK 4，Day 57/WK 8，Day 85/WK 12，Day 113/WK 16，Day 141/WK 20，Day 169/WK 24）

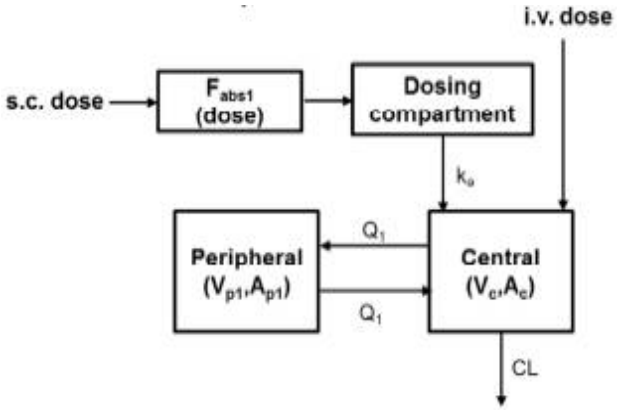
BAS：ベースライン

3　　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　　母集団 PK 解析

AS 患者を対象とした試験（A2209 試験，F2305 試験及び F2310 試験）において，計 484 名の被験者から得られた計 2138 測定時点の血清中セクキヌマブ濃度を用いて，1 次吸収を伴う 2 コンパートメントモデルに基づく母集団 PK 解析を行い（Figure 3-1），AS 患者における母集団 PK パラメータを推定した [5.3.3.5-1 PPK1]。

Figure 3-1　セクキヌマブの母集団 PK 解析に用いた 2 コンパートメントモデル



Source：5.3.3.5-1 PPK1-Figure 4-1

s.c. dose：皮下投与，i.v. dose：静脈内投与，Dosing compartment：投与部位コンパートメント，Central：中央コンパートメント，Peripheral：末梢コンパートメント，Fabs1：バイオアベイラビリティ，ka：吸収速度定数，Q1：コンパートメント間クリアランス，Vc：中央コンパートメントの分布容積，Vp1：末梢コンパートメントの分布容積，Ac：中央コンパートメントの薬物量，Ap1：末梢コンパートメントの薬物量，CL：クリアランス

セクキヌマブの PK に対する共変量となる可能性のある因子として，年齢，性別，体重，人種（アジア人 vs. 非アジア人），メトトレキサート併用の有無，ベースライン時の Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）スコア，ベースライン時の CRP 濃度，抗 TNF-α 製剤による治療経験の有無，及び初回 AS 診断からの経過期間を評価した。以上のすべての共変量についてセクキヌマブの CL に及ぼす影響を検討した。中央コンパートメントの分布容積（Vc）及び末梢コンパートメントの分布容積（Vp_1）については，体重とメトトレキサート併用の有無の影響について検討した。

最終的に CL と Vc に対し体重のみが共変量として組入れられた。母集団 PK 解析により構築した最終モデルを以下に示す。

$$CL,i = CL \cdot \left(\frac{WT}{77}\right)^{0.83} \cdot e^{\eta CL,i}$$

$$Vc,i = Vc \cdot \left(\frac{WT}{77}\right)^{1.24} \cdot e^{\eta Vc,i}$$

$$Vp_1,i = Vp \cdot e^{\eta Vp,i}$$

最終モデルにおける母集団 PK パラメータを Table 3-1 に示す。体重 77 kg の AS 患者の場合，CL は 0.16 L/day であり，Vc は 3.09 L，Vp_1 の分布容積は 2.38 L と推定された。セクキヌマブの CL 及び分布容積は，体重に相関して増加すると推定された。また，SC 投与時の絶対バイオアベイラビリティは 79%と推定された。

Table 3-1 最終モデルにおける母集団 PK パラメータ

パラメータ名	推定値	%RSE
CL [L/d]	0.16	2
Vc [L]	3.09	3
Q1 [L/d]	0.41	9
Vp [L]	2.38	4
ka [1/d]	0.18 (fixed)	-
Fabs1	79%	2
WT on CL	0.83	9
WT on Vc	1.24	11
IIV CL (sd)	0.32	4
IIV Vc (sd)	0.3	9
IIV Q1 (sd)	-	-
IIV Vp (sd)	0.3	11
IIV ka (sd)	-	-
IIV Fabs1 (sd)	-	-
CL-Vc (corr)	0.62	13
CL-Vp (corr)	0.28	39
Vc-Vp (corr)	0.3	53
Proportional error (sd)	0.16	3
Additive Error (sd)	0.49	7

Source：5.3.3.5-1-PPK1-Table 5-9

3.2 母集団 PK モデルに基づく PK シミュレーション

AS 患者を対象とした第 III 相試験では，セクキヌマブの投与方法として，導入期には IV 投与又は SC 投与，維持期には SC 投与を用いた。AS 患者の母集団 PK モデルを用いて，第 III 相試験で用いた各投与方法における血清中セクキヌマブ濃度推移をシミュレーションし，曝露量や定常状態までの濃度推移を比較した。

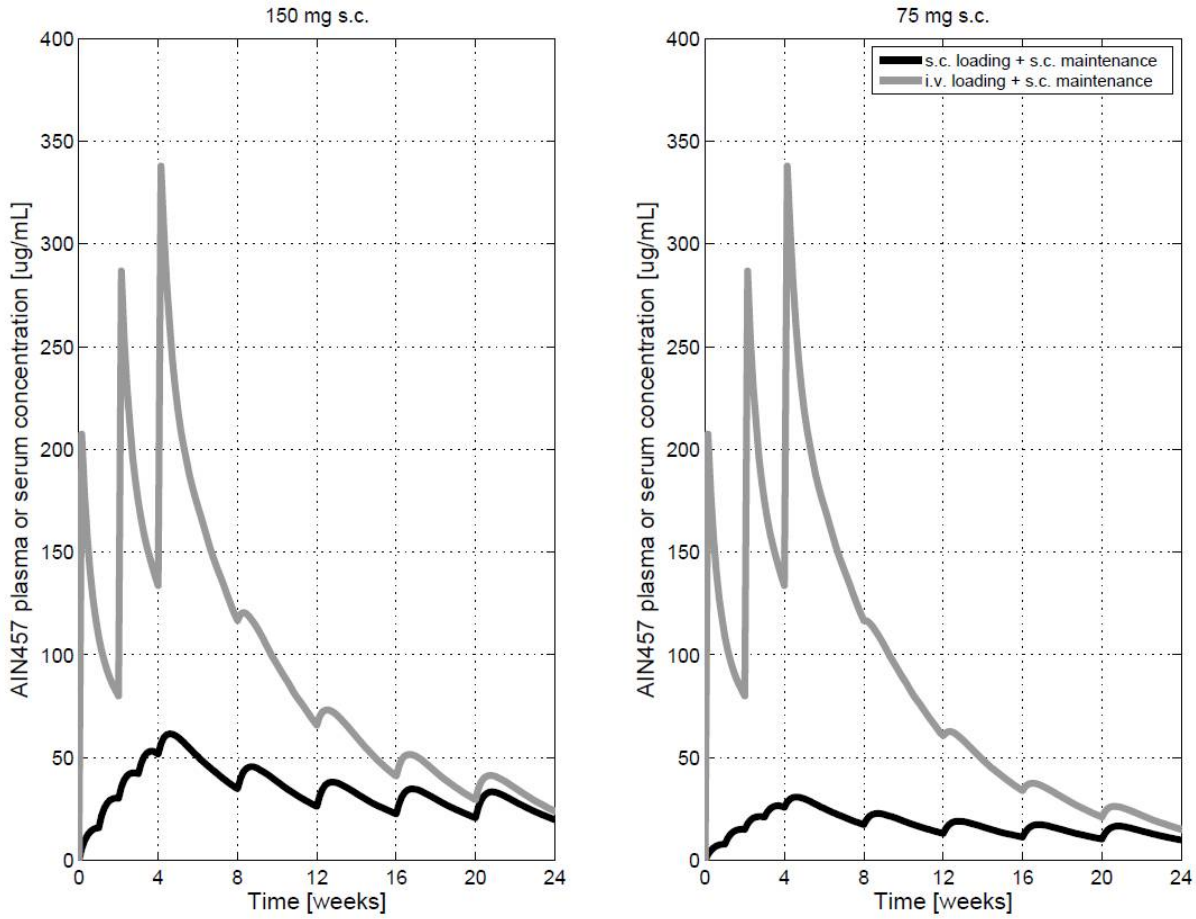
セクキヌマブを SC-75 mg 又は SC-150 mg で投与した際，並びにセクキヌマブを IV-75 mg 又は IV-150 mg で投与した際のシミュレートした血清中セクキヌマブ濃度推移を Figure 3-2 に示す。IV 又は SC による導入投与法での濃度推移を比較すると，導入投与期及び維持投与初期の血清中セクキヌマブ濃度は，SC に比べ，IV で顕著に高くなることが示された。一方，定常状態に達すると考えられる Week 24 前後では，導入投与法にかかわらず血清中セクキヌマブ濃度は同程度になるものと推定された。

また，母集団 PK モデルに基づくシミュレーションより，セクキヌマブを SC-150 mg で投与した際の PK パラメータを推定し（Table 3-2），F2310 試験で得られた実測値と比較した。

モデルにより推定された定常状態における血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）は 20.8 ± 9.1 µg/mL であり，F2310 試験の Week 24 及び Week 52 に得られた実測値（それぞれ 20.5 ±

9.75 µg/mL 及び 20.5 ± 9.03 µg/mL）と同程度であった。推定値及び実測値から，SC 投与で導入投与後のセクキヌマブは少なくとも Week 24 には定常状態に達すると考えられた。

Figure 3-2　　第 III 相試験で用いた各投与方法における血清中セクキヌマブ濃度推移のシミュレーション



Source：5.3.3.5-1 PPK1-Figure 5-13

s.c. loading+ s.c. mentainance：セクキヌマブ 75 又は 150 mg を 1 週間隔で 5 回 SC で導入投与し，Week 4 以降，維持投与として同じ用量を 4 週間隔で SC 投与

i.v. loading+ s.c. mentainance：10 mg/kg を 2 週間隔で 3 回 IV で導入投与し，Week 4 以降，維持投与として 75 又は 150 mg を 4 週間隔で SC 投与

Table 3-2 母集団 PK モデルより推定したセクキヌマブを SC-150 mg で投与したときの PK パラメータ

パラメータ	Mean	SD	%CV
Cmin at week16 [µg/mL]	24.7	11	44.5
Cmin,ss [µg/mL]	20.8	9.1	43.8
Cave,ss [µg/mL]	25.8	8.1	31.4
AUC,ss [day・µg/mL]	722.9	227.2	31.4
Cmax,ss [µg/mL]	34.1	12.1	35.5
Tmax,ss [day]	6	0.7	11.7
Cmax overall [µg/mL]	64.3	19	29.6
Tmax overall [day]	32.3	0.64	1.98
Cmax after first dose [µg/mL]	16.1	4.57	28.4
Tmax after first dose [day]	5.98	0.14	2.34
Terminal half-life [day]	25.7	6.93	27

Source：5.3.3.5-1 PPK1-Table 5-10

3.3 薬物動態

3.3.1 吸収

3.3.1.1 AS 患者における絶対バイオアベイラビリティ

母集団 PK 解析より，AS 患者にセクキヌマブを SC 投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 79%と推定された[5.3.3.5-1-PPK1]。PsO 患者（73%，[1.13.1-1-2.7.2-3 項]）及び PsA 患者（85%，[5.3.3.5-3-PPK2]）の絶対バイオアベイラビリティと同程度であった。

3.3.2 用量比例性

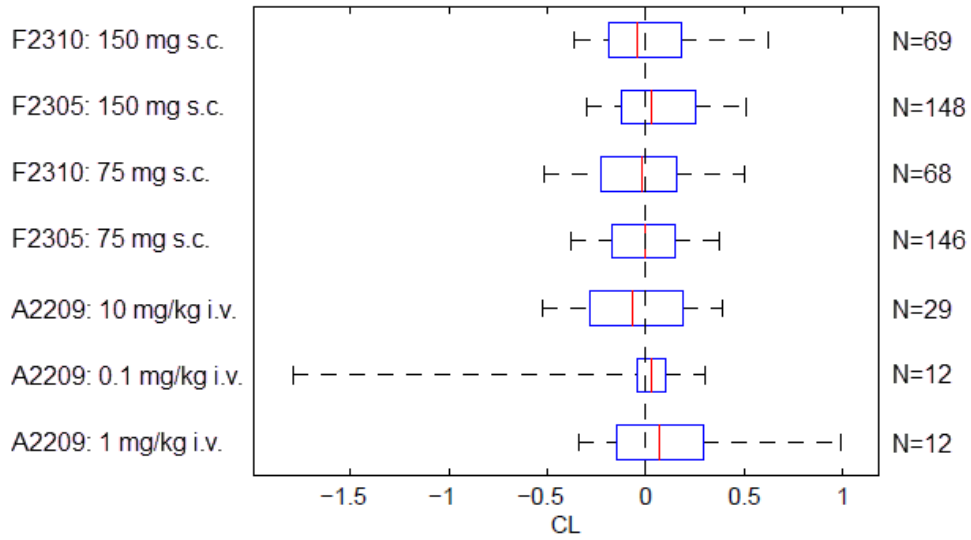
3.3.2.1 AS 患者における用量比例性

AS 患者における用量比例性は，2 用量以上でセクキヌマブの PK を検討した臨床試験（A2209 試験，F2310 試験，F2305 試験，及び F2314 試験）の PK パラメータ又は血清中濃度，及び母集団 PK 解析（A2209 試験，F2305 試験，及び F2310 試験）により推定した CL を用いて評価した。

AS 患者にセクキヌマブ 0.1 mg/kg，1 mg/kg，又は 10 mg/kg を 3 週間隔で 2 回 IV 投与したときの Cmax 及び AUC は用量に比例して増加した（A2209 試験，Table 2-6）。また，AS 患者を対象にセクキヌマブを SC-75 mg 及び SC-150 mg，IV-75 mg 及び IV-150 mg，又は IV-150 mg 及び IV-300 mg で投与したときの血清中セクキヌマブ濃度トラフ値を評価した。定常状態における血清中セクキヌマブ濃度トラフ値は，75 mg 及び 150 mg 間（F2310 試験及び F2305 試験，Table 2-2，Table 2-3），150 mg 及び 300 mg 間（F2314 試験，Table 2-4）でともに約 2 倍の関係があり，用量に比例して増加した。

AS 患者を対象とした母集団 PK モデルより，解析に含めた全被験者の CL の個別値を推定し，CL に対する用量の影響を検討した。投与群別の相対的 CL 値（平均的な AS 患者（体重 77 kg）の CL 推定値（0.16 L/日）からの変化量）は，用法及び用量を通して同程度であり，用量の影響はみられなかった（Figure 3-3）。

Figure 3-3　　AS 患者における投与群別のセクキヌマブの相対的 CL



Source：5.3.3.5-1-PPK1-Figure 5-10

左側の縦軸は維持投与の用法を記載した。

Box の左側の黒色バーは 5 パーセンタイル値を，右側の黒色バーは 95 パーセンタイル値を示す。また，Box の左端は第 1 四分位数（25%），中央線は中央値，Box の右端は第 1 四分位数（75%）を示す。

以上より，AS 患者にセクキヌマブ 75～300 mg を SC 投与及び 0.1～10 mg/kg を IV 投与したときの PK は用量比例性を示すと考えられた。

3.3.3　　反復投与

AS 患者における反復投与後の PK は，セクキヌマブを 3 mg/kg で反復 IV 投与を実施した A2209E1 試験，セクキヌマブを IV-75 mg，IV-150 mg，又は IV-300 mg で投与した F2305 試験及び F2314 試験，セクキヌマブを SC-75 mg 又は SC-150 mg で投与した F2310 試験及び H1301 試験の結果を用いて評価した。また，母集団 PK 解析実施時の推定値と実測値から得られる残差プロットより，セクキヌマブ PK の時間依存性を評価した。

AS 患者にセクキヌマブ 3 mg/kg を 4 週間隔で最長 Week 52 まで反復 IV 投与したとき，セクキヌマブの投与前濃度（トラフ値）及び投与後濃度（Cmax）は Week 16 以降，同程度の濃度で推移した（A2209E1 試験）。

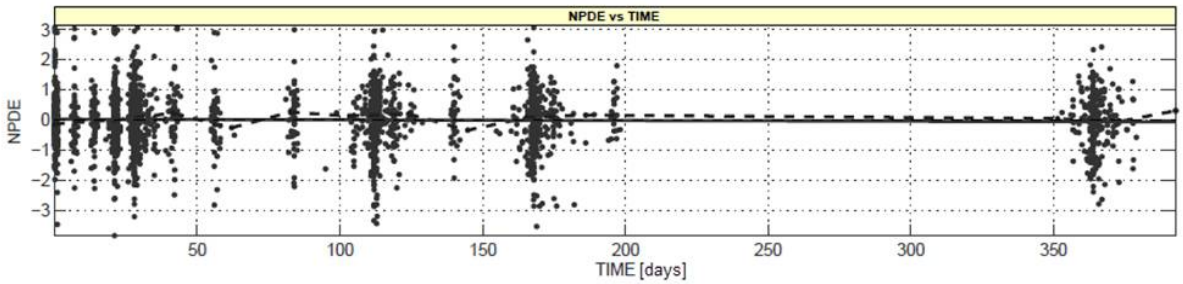
AS 患者にセクキヌマブを IV-75 mg，IV-150 mg，又は IV-300 mg で投与したときの血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）は，いずれの用量においても Week 24 以降，ほぼ同程度の濃度で推移した（F2305 試験，F2314 試験）。

AS 患者にセクキヌマブを SC-75 mg 又は SC-150 mg で投与したときの血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）は，いずれの用量においても Week 16 以降，同程度の濃度で推移した（H1301 試験，F2310 試験）。

母集団 PK 解析に基づくシミュレーションより，セクキヌマブを SC-150 mg で投与したときの定常状態における PK パラメータを推定した。Cmin,ss，Cav,ss，及び Cmax,ss は，それぞれ 20.8 µg/mL，25.8 µg/mL，及び 34.1 µg/mL であった。Cmax,ss は初回投与後の Cmax に比べて約 2 倍高くなると推定された（Table 3-2）。また，母集団 PK 解析で，血清中セクキヌマブ濃度の残差（正規化予測分布誤差（NPDE））と時間の関係を評価した。残差はゼロ付近でランダムに分布し，一定の傾向がみられなかった（Figure 3-4）。このことから，母集団 PK モデルにおいて，時間に依存しないセクキヌマブの PK を仮定したことの妥当性が示された。AS 患者におけるセクキヌマブの PK に時間依存的な変化はないことが母集団 PK 解析によっても裏付けられた。

以上より，AS 患者にセクキヌマブを反復 IV 投与又は反復 SC 投与したとき，血清中セクキヌマブ濃度は少なくとも Week 24 までにほぼ定常状態に達し，セクキヌマブの PK に経時的な変化はないと考えられた。

Figure 3-4　　モデルに基づく重み付き残差と時間の関係：残差の経時的傾向



Source：5.3.3.5-1-PPK1-Figure 5-11

3.4　薬力学

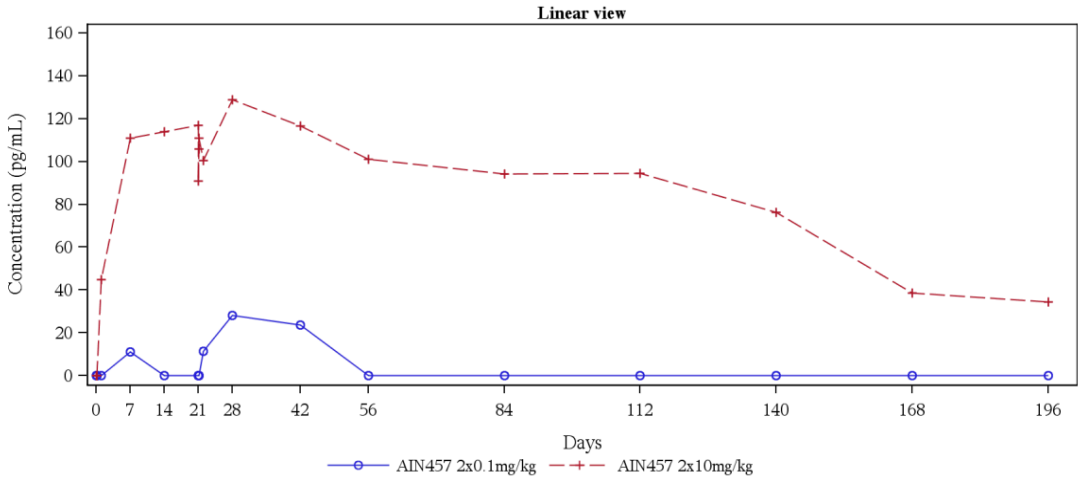
3.4.1　総 IL-17A

血清中総 IL-17A 濃度（遊離型 IL-17A 及びセクキヌマブ－IL-17A 複合体の総和）は，メソスケールディスカバリー（MSD）法を用いて測定した。セクキヌマブはヒト IL-17A に結合して，IL-17A の受容体への結合を阻害することにより，IL-17A の生物活性を中和する。セクキヌマブ-IL-17A 複合体の消失は，遊離型 IL-17A に比べて緩徐であるため，セクキヌマブを投与すると，総 IL-17A 濃度は上昇する。

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 はセクキヌマブ 2 回目投与の 1 週間後に最高濃度に達した。また，血清中総 IL-17A 濃度に用量依存性が認められた（A2209 試験，Figure 3-5）。消失相における血清中総 IL-17A 濃度推移は緩やかであり，血清中セクキヌマブ濃度推移と類似していた。これより，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。

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。

Figure 3-5　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 投与したときの血清中総 IL-17A 濃度推移（A2209 試験）



各投与群の総 IL-17A 濃度の中央値の推移を示す

Source：5.3.5.3-6 : Total Interleukin 17A analysis report - Figure 4-5

3.4.2　遊離型 IL-17A

セクキヌマブ投与前の血清試料を用いて，AS 患者における血清中遊離型 IL-17A 濃度を測定した（A2209 試験）。AS 患者の血清中遊離型 IL-17A 濃度の中央値は 0.35 pg/mL であり，健康被験者（0.19 pg/mL）に比べて 1.8 倍高かった[5.3.5.3-7 Interleukin 17A and Interleukin 17F pooled analysis]。

3.4.3　遊離型 IL-17F

他の IL-17 ファミリーへの交叉反応性がないことを確認するため，AS 患者における血清中遊離型 IL-17F 濃度を測定した（A2209 試験）。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，投与後の血清中遊離型 IL-17F 濃度は，投与前の濃度とほぼ同様に推移したことから，セクキヌマブは IL-17F には結合しないことが示唆された。PsO 患者及び PsA 患者においても血清中 IL-17F 濃度にセクキヌマブ投与による影響はみられなかった [5.3.5.3-7 Interleukin 17A and Interleukin 17F pooled analysis]。

3.4.4 その他のバイオマーカー

セクキヌマブはヒト体液及び標的組織中の IL-17A を選択的に中和することにより，組織傷害及び疾患を誘発する IL-17A に関連する炎症カスケードを抑制することにより効果を発揮する。AS の炎症改善におけるセクキヌマブの薬力学的作用を間接的に評価するため，IL-17A シグナル伝達経路の下流に位置するメディエーター（血清中のヒト β ディフェンシン-2（hBD-2），CRP，ESR，S100A8，S100A9，及び S100A12）について評価した（A2209 試験）。

AS 患者にセクキヌマブを IV 投与したとき，これらのメディエーター濃度は，セクキヌマブの投与後に低下した。AS 患者において，セクキヌマブの投与により IL-17A の下流に位置するメディエーターの発現が抑制されることが示唆された。

3.4.5 獲得免疫及び自然免疫細胞の変化に関する評価

AS 患者にセクキヌマブを反復 SC 投与し，セクキヌマブの T 細胞亜集団に対する影響を検討した（A2209 試験）。末梢血中の T 細胞亜集団は，蛍光活性化細胞選別装置（FACS）を用いて測定した。その結果，セクキヌマブの投与により，細胞傷害性 T 細胞及びヘルパーT 細胞を含む T 細胞分画の割合に変化は認められなかった[5.3.5.1-5 BMD-RCAIN457A2209a]。これは，PsO 患者及び PsA 患者での結果と同様であった[1.13.1-1-2.7.2-3 項]。

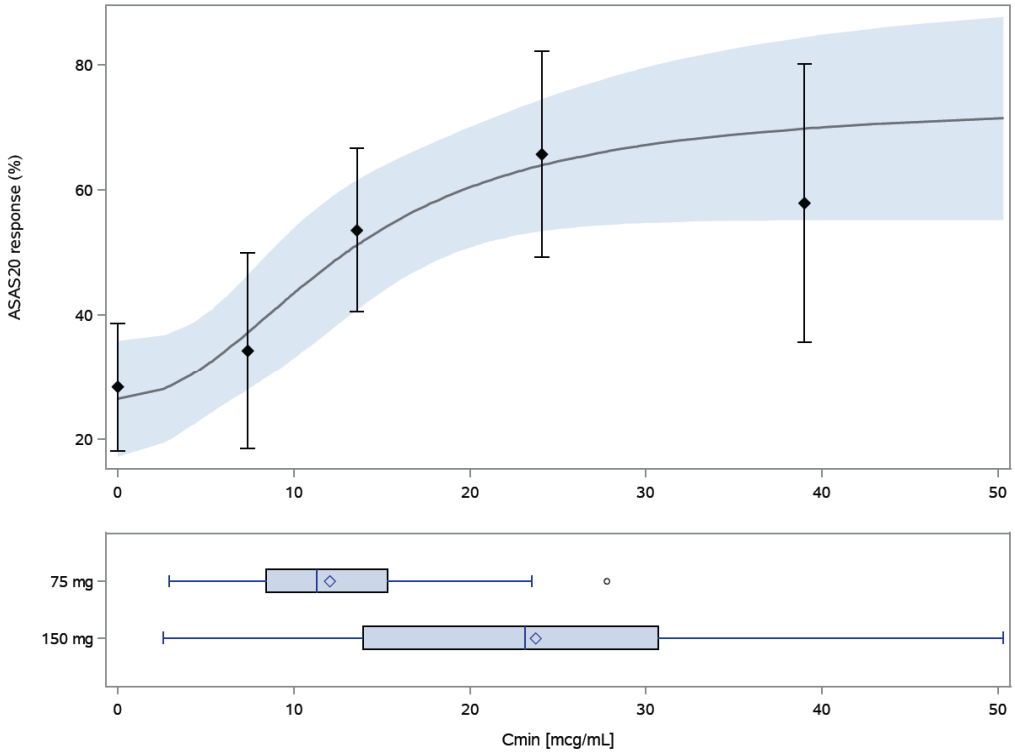
3.5 曝露-反応関係

3.5.1 曝露-有効性関係

F2310 試験の結果を用いて，血清中セクキヌマブ濃度と有効性の関係をロジスティック回帰モデルで解析した。血清中セクキヌマブ濃度には Week 16 におけるトラフ値（Cmin，実測値）を，有効性の指標には，Week 16 における ASAS の 20，40，及び 5/6 反応率，BASDAI スコア 並びに SF-36 PCS を用いた。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。

血清中セクキヌマブのトラフ値と有効性の主要評価項目である ASAS 20 反応率の関係を Figure 3-6 に示す。ASAS 20 反応率は，トラフ濃度の増加に伴い上昇し，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，F2310 試験でセクキヌマブを SC-150 mg で投与したときに Week 16 で到達する平均トラフ濃度の実測値（23.4 ± 10.94 µg/mL）と同程度であった。また，セクキヌマブを SC-75 mg 及び SC-150 mg で投与したときの Week 16 の平均トラフ値（実測値）から推定される ASAS20 反応率はそれぞれ約 40%及び 60%であり，SC-150 mg の有効性は SC-75 mg よりも良好であることが示唆された。他の有効性の指標である ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI スコア，及び SF-36 PCS スコアについても同様の傾向が認められた。

Figure 3-6 ASAS 20 反応率と Week 16 における血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）の関係（F2310 試験）



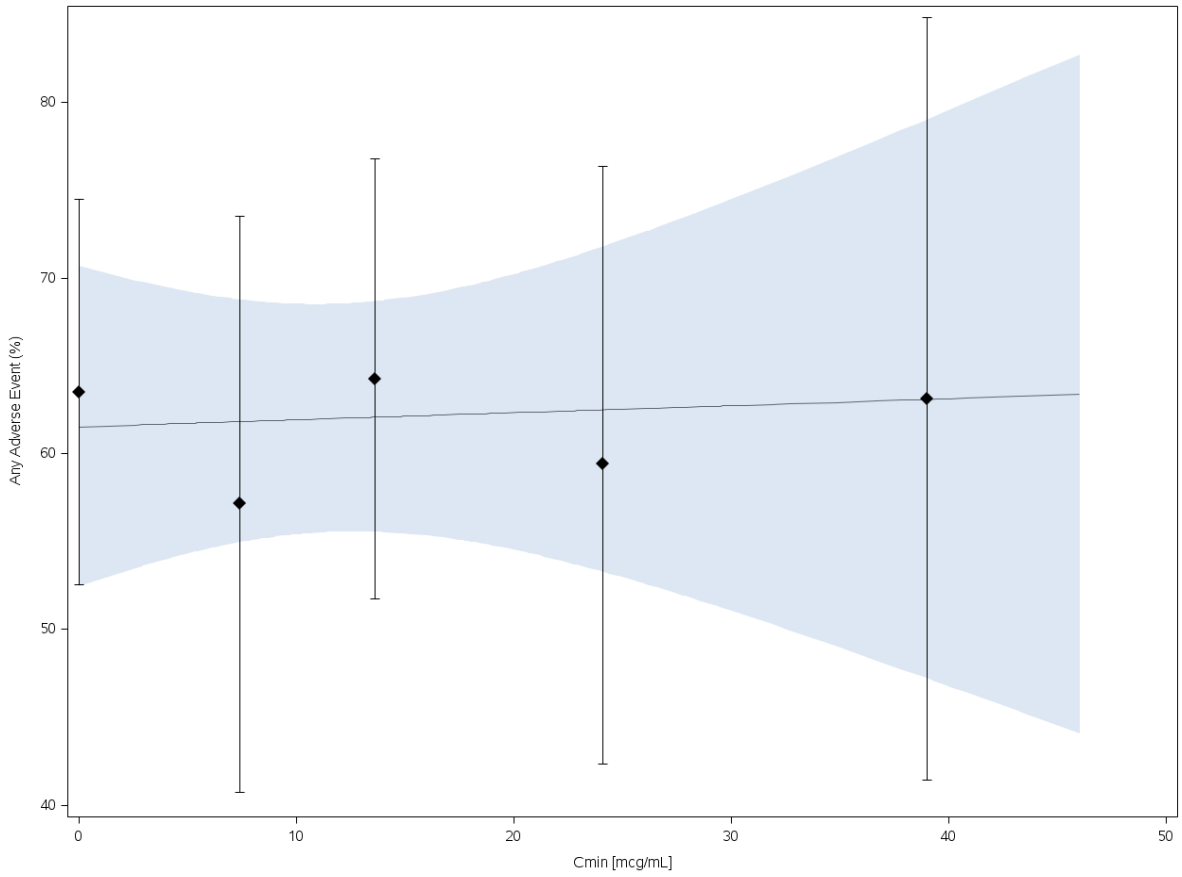
Source：5.3.3.5-2-Exposure-response- Figure 4-1

上図：回帰モデルより推定された曝露と有効性の関係の平均値（黒色の曲線）と 95%信頼区間（青色部）。黒色のひし形と縦線は，Week 16 での血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）をサブグループ（0~10 µg/mL，10~20 µg/mL，20~30 µg/mL，＞30 µg/mL）に分けたときの各濃度範囲における平均 ASAS20 反応率（実測値）と 95%信頼区間を示す。Cmin: 血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）

3.5.2 曝露-安全性関係

曝露-有効性関係の解析と同様に，F2310 試験結果を用いて，血清中セクキヌマブ濃度と安全性の関係をロジスティック回帰モデルで解析した。安全性の指標には，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（上気道感染，鼻咽頭炎，尿路感染，及び口腔ヘルペス）の発現率を用いた。Week 16 における血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）と AE の発現率の関係並びに SAE の発現率との関係をそれぞれ Figure 3-7 及び Figure 3-8 に示す。AE 及び SAE ともに，血清中セクキヌマブ濃度との間に関連性はないことが示唆された。その他の AE の発現率に関しても同様の結果であった。血清中セクキヌマブトラフ濃度とこれらの事象の発現率の間に相関は認められなかった。

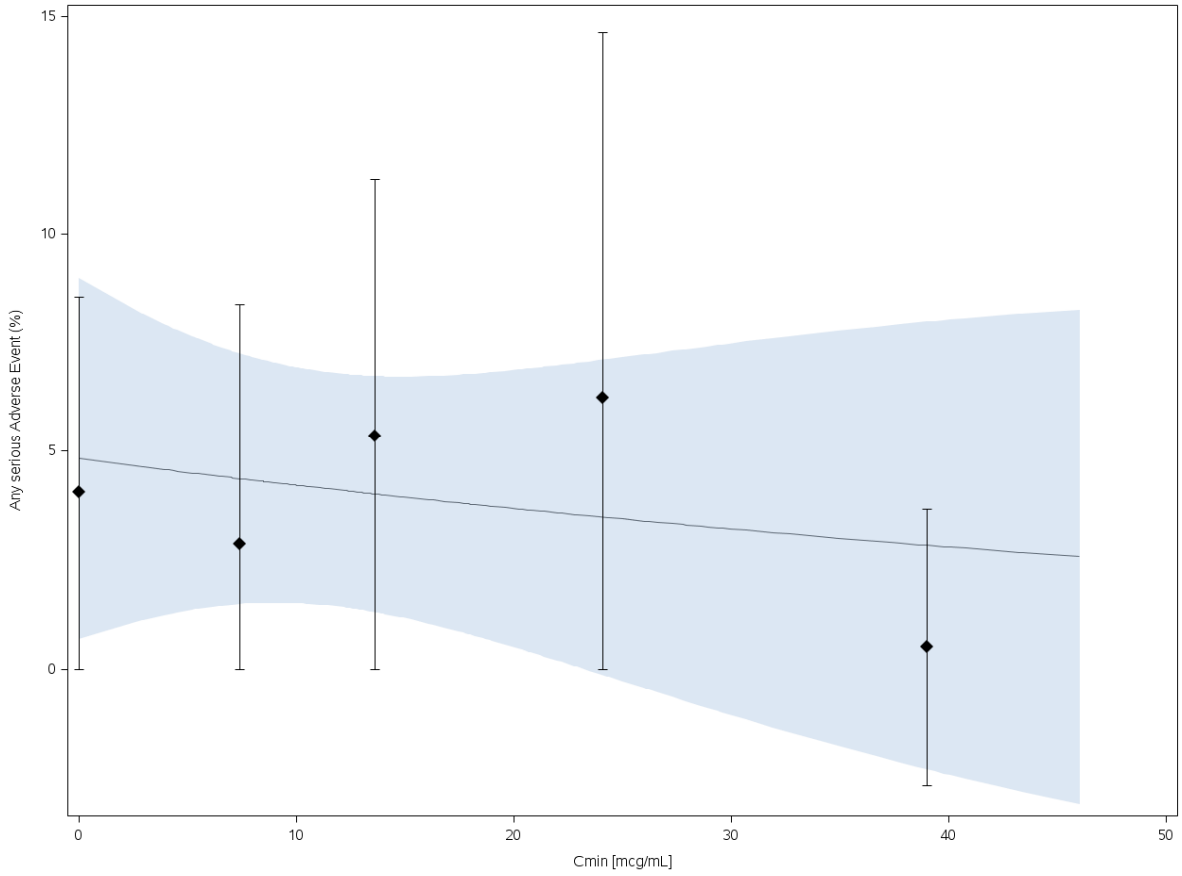
Figure 3-7 Week 16 までの AE 発現率と血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）の関係



Source：5.3.3.5-2-Exposure-response- Figure 4-6

上図：回帰モデルより推定された曝露と AE 発現率の関係の平均値（黒色の曲線）と 95%信頼区間（青色部）。黒色のひし形と縦線は，Week 16 での血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）をサブグループ（0~10 µg/mL，10~20 µg/mL，20~30 µg/mL，＞30 µg/mL）に分けたときの各濃度範囲における平均 AE 発現率と 95%信頼区間を示す。Cmin: 血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）

Figure 3-8 Week 16 までの SAE 発現率と血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）の関係



Source：5.3.3.5-2-Exposure-response-Figure 4-7

上図：回帰モデルより推定された曝露と SAE 発現率の関係の平均値（黒色の曲線）と 95%信頼区間（青色部）。黒色のひし形と縦線は，Week 16 での血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）をサブグループ（0~10 µg/mL，10~20 µg/mL，20~30 µg/mL，＞30 µg/mL）に分けたときの各濃度範囲における平均 SAE 発現率と 95%信頼区間を示す。Cmin: 血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）

3.6 部分集団における薬物動態・薬力学の比較

3.6.1 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（Table 3-3）。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]。このことから，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。

Table 3-3 外国人 AS，PsA 又は PsO 患者における母集団 PK パラメータ

パラメータ名	AS 患者	PsA 患者	PsO 患者
CL [L/d]	0.16	0.19	0.19
Vc [L]	3.09	3.66	3.61
Q1 [L/d]	0.41	0.54	0.39
Vp [L]	2.38	2.45	2.87
ka [1/d]	0.18 (fixed)	0.18(fixed)	0.18
Fabs1	79%	85%	73%

Source：5.3.3.5-1-PPK1-Table 5-9，5.3.3.5-3-PPK2-Table 5-9，1.13.1-1-2.7.2 Table 2-16

母集団（各患者集団）の平均体重（AS：77 kg, PsA：84 kg, PsO：90 kg）における母集団平均パラメータを示した。

CL：クリアランス，Vc：中央コンパートメントの分布容積，Q1：コンパートメント間クリアランス，Vp：末梢コンパートメントの分布容積，ka：吸収速度定数，Fabs1：バイオアベイラビリティ

3.6.2 性別

A2209 試験，F2305 試験，及び F2310 試験に参加した男性 AS 患者 323 名及び女性 AS 患者 161 名の PK データを用いて，母集団 PK 解析によりセクキヌマブの PK に及ぼす性別の影響を検討した。解析の結果，体重で補正したセクキヌマブの CL に性差は認められなかった。

3.6.3 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。アロメトリック関係式の累乗指数は CL 及び分布容積でそれぞれ 0.8 及び 1.2 と推定され，体重が 2 倍になると CL 及び分布容積が 2 倍近く上昇すると考えられた。これらの結果は，抗体の示す一般的な PK 特性[Zhang et al. 2012]と同様であった。

3.6.4 高齢者

年齢 18～77 歳の AS 患者の PK データを用いて，母集団 PK 解析によりセクキヌマブの PK に及ぼす年齢の影響を検討した。解析の結果，体重で補正したセクキヌマブの CL に年齢の影響は認められなかった。

3.6.5 小児

本申請時点で，新たな試験成績は得られていない。

3.6.6 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[1.13.1-1-1- 2.7.2-3 項]。

AS 患者においても外国人を対象とした F2310 試験，及び国内で実施した H1301 試験（日本人 27 名，日本人以外の東アジア人 3 名）より得られた 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（Table 3-4）。AS 患者にセクキヌ

マブを SC-150 mg にて SC 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。

Table 3-4 日本人又は外国人 AS 患者にセクキヌマブを SC 投与したときの血清中セクキヌマブ濃度トラフ値（H1301，F2310 試験）

測定時点		H1301 試験		F2310 試験
		SC-150 mg（日本人集団）	SC-150 mg（全体集団）	SC-150 mg
Baseline	n	27	30	68
	Mean ± SD	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Week 4	n	25	28	62
	Mean ± SD	50.5 ± 15.48	51.3 ± 15.35	54.0 ± 17.37
Week 16	n	26	29	67
	Mean ± SD	23.8 ± 8.78	25.0 ± 10.19	23.4 ± 10.97
Week 24	n	25	27	63
	Mean ± SD	20.9 ± 7.07	22.2 ± 8.96	20.5 ± 9.75
Week 52	n	21	24	59
	Mean ± SD	19.9 ± 5.25	21.1 ± 6.08	20.5 ± 9.03

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 11-6, 5.3.5.1-1 F2310 試験 W156-Table 11-3
単位：μg/mL

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。母集団 PK 解析にはアジア人 55 名，非アジア人 429 名が含まれた。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。

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。

3.7 医薬品の相互作用

3.7.1 *In vitro* 試験

薬物間相互作用の可能性を検討する *in vitro* 試験は実施しなかった。

3.7.2 *In vivo* 試験

セクキヌマブに対する併用薬の影響

AS 患者にセクキヌマブと併用投与される可能性がある薬剤として，免疫抑制剤のメトトレキサートが考えられる。AS 患者を対象とした母集団 PK 解析において，共変量の一つとして検討した結果，メトトレキサート併用の有無はセクキヌマブの CL に影響しなかった。

併用薬に対するセクキヌマブの影響

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 CYP 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]。このことから，セクキヌマブと CYP の基質となる薬剤を併用したとき，セクキヌマブが併用薬の PK に影響を及ぼす可能性が考えられた。そのため，PsO の患者を対象に，CYP3A4 の基質薬であるミダゾラムとセクキヌマブを併用投与し薬物間相互作用を検討した結果，セクキヌマブはミダゾラムの PK に影響を及ぼさないことが明らかとなった。

4 特別な試験

4.1 免疫原性

AS 患者を対象とした一部の臨床試験で免疫原性（抗セクキヌマブ抗体，中和活性の有無）を評価した。血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）を免疫原性評価と同じ時点で評価し，結果の解釈に使用した。抗セクキヌマブ抗体の測定には，スクリーニング，確認及び抗体価測定の 3 段階の評価を行った。本申請パッケージに含まれる第 III 相試験では，良好な感度（LLOQ 4 ng/mL）を示すメソスケールディスカバリー（MSD）法を使用した。分析方法の詳細は PsO の申請資料として提出した（1.13.1-1-2.7.1）。

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，本薬への特異的な抗セクキヌマブ抗体が確認された被験者の割合は 1.0%（12／1192）であった。

抗セクキヌマブ抗体が検出された被験者で，中和活性は検出されていない。また，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。AS 患者を対象とした第 III 相試験の免疫原性評価の結果を以下に説明する。

H1301 試験

Week 52 までに 3 名（30 名中）の被験者で抗セクキヌマブ抗体が検出され，いずれもセクキヌマブ投与期間中に認められた。中和抗体が検出された被験者はなかった。

セクキヌマブ投与期間中に陽性反応が見られた 3 名のうち，1 名は Week 16 及び中止後のフォローアップ時に，2 名は Week 24 に抗セクキヌマブ抗体が検出された。これらの被験者で，PK への影響，有効性の減弱，又はアレルギー，過敏症等免疫関連の有害事象は認められなかった。

F2310 試験

8 名（218 名中）の被験者で抗セクキヌマブ抗体が検出され，このうち 4 名がベースライン期，4 名がセクキヌマブ投与期間に認められた。中和抗体が検出された被験者はなかった。

セクキヌマブ投与期間中に陽性反応が見られた 4 名のうち，1 名は Week 52，1 名は Week 104，2 名は Week 156 に，抗セクキヌマブ抗体が検出された。これらの被験者で，PK への影響，有効

性の減弱，又はアレルギー，過敏症等免疫関連の有害事象は認められなかった。一方，ベースライン期に陽性だった 4 名のうち，被験者 1 名で季節性アレルギーが発症したが，重篤なものではなかった。これらの被験者ではそれ以降抗セクキヌマブ抗体は検出されなかった。セクキヌマブ投与前のベースライン期にみられた陽性反応は，非特異的結合によるものと考えられる。

F2305 試験

7 名（371 名中）の被験者で抗セクキヌマブ抗体が検出され，このうち 3 名がベースライン期のみ，2 名がベースライン及びセクキヌマブ投与期間中，2 名がセクキヌマブ投与期間のみに認められた。中和抗体が検出された被験者はなかった。

セクキヌマブ投与期間中に陽性反応が見られた被験者 4 名のうち，1 名は Week 16，2 名は Week 52，1 名は Week 104 に，抗セクキヌマブ抗体が検出された。いずれの被験者においても，中和抗体は検出されず，PK への影響，有効性の減弱は認められなかった。Week 52 で抗セクキヌマブ抗体が検出された被験者 1 名で Day 549（Week 52 の 26 週後）に蕁麻疹が発症したが重篤なものではなかった。他の被験者 3 名については，アレルギー，過敏症等免疫関連の有害事象は認められなかった。

セクキヌマブ投与前のベースライン期にみられた陽性反応は，非特異的結合によるものと考えられる。

F2314 試験

3 名（226 名中）の被験者で抗セクキヌマブ抗体が検出され，このうち 1 名がベースライン期のみ，1 名がベースライン及びセクキヌマブ投与期間中，1 名がセクキヌマブ投与期間のみに認められた。中和抗体が検出された被験者はなかった。

セクキヌマブ投与期間中に陽性反応が見られた被験者 2 名のうち，1 名は Week 16，1 名は Week 52 に抗セクキヌマブ抗体が検出された。いずれの被験者でも PK への影響，有効性の減弱，又はアレルギー，過敏症等免疫関連の有害事象は認められなかった。セクキヌマブ投与前のベースライン期にみられた陽性反応は，非特異的結合によるものと考えられるが，ベースライン期のみで陽性を示した被験者 1 名は，アダリムマブの治療歴があった。

F2320 試験

9 名（324 名中）の被験者で抗セクキヌマブ抗体が検出され，このうち 6 名がベースライン期のみ，1 名がベースライン及びセクキヌマブ投与期間中，2 名がセクキヌマブ投与期間のみに認められた。中和抗体が検出された被験者はなかった。

セクキヌマブ投与期間中に陽性反応が見られた被験者 3 名は Week 16 に抗セクキヌマブ抗体が検出された。いずれの被験者でも PK への影響，有効性の減弱，又はアレルギー，過敏症等免疫系関連の有害事象は認められなかった。一方，ベースライン期に陽性だった 7 名のうち，被験者 1 名でそう痒症，被験者 1 名で湿疹が発症したが，いずれも重篤なものではなかった。これらの

被験者ではベースライン期以降，抗セクキヌマブ抗体は検出されなかった。セクキヌマブ投与前に見られたこれらの陽性反応は，非特異的結合によるものと考えられるが，ベースライン期のみで陽性を示した被験者のうち 2 名は，エタネルセプト又はゴリムマブの治療歴があった。

2.7.3 臨床的有効性

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 8
略号一覧 10
用語の定義一覧 11
1 背景及び概観 12
1.1 有効性評価の計画 12
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 12
1.1.2 第 III 相試験の用法・用量の設定根拠 20
1.2 有効性の評価方法 21
1.2.1 測定又は評価項目 21
1.2.2 評価変数 26
1.2.3 有効性評価変数の設定根拠 31
1.2.4 解析対象 31
1.2.5 統計方法 32
1.2.6 被験者数の設定根拠 36
1.2.7 部分集団の検討 37
2 個々の試験結果の要約 38
2.1 外国検証試験（F2310 試験） 38
2.2 国内非対照試験（H1301 試験） 40
2.3 IV 投与で導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験） 41
3 全試験を通しての結果の比較と解析 44
3.1 試験対象集団 44
3.1.1 選択・除外基準の比較 44
3.1.2 被験者の内訳 45
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 51
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 60
3.2.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料） 60
3.2.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料） 91
3.2.3 IV 投与で導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料） 110
3.2.4 導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料） 121
3.3 部分集団における結果の比較 122
3.3.1 年齢 123
3.3.2 体重 124

3.3.3 性別 126
3.3.4 CRP 127
3.3.5 抗 TNF-alpha 製剤治療歴の有無 129
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 139
4.1 用法・用量の検討 139
4.1.1 用量－反応関係 139
4.1.2 部分集団での検討 148
4.2 用法・用量に関するまとめ 149
4.2.1 血中濃度－反応関係 150
5 効果の持続，耐薬性 150
5.1 効果の持続 150
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 151
6 付録 152

表 一 覧

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験一覧 13
Table 1-2 評価資料の試験概要 14
Table 1-3 参考資料の試験概略 19
Table 1-4 被験者による疾患活動性，臨床症状・徴候，又は関節機能の評価項目と評価内容 22
Table 1-5 被験者による QoL 評価に用いた質問票 23
Table 1-6 BASMI の測定項目及び測定方法 24
Table 1-7 脊椎の炎症を評価する ASspiMRI-a スコアと Berlin スコア 25
Table 1-8 仙腸関節の浮腫を評価する Berlin スコア 25
Table 1-9 本書で提示した評価変数とその定義 26
Table 1-10 本書で提示した有効性評価変数の一覧 30
Table 1-11 解析対象集団の定義 31
Table 1-12 部分集団及び評価変数 37
Table 3-1 Week 16 までの被験者の内訳（F2310 試験，ランダム化集団） 45
Table 3-2 Week 156 までの被験者の内訳（F2310 試験，ランダム化集団） 47
Table 3-3 Week 24 までの被験者の内訳（H1301 試験，安全性解析対象集団） 48
Table 3-4 Week 52 までの被験者の内訳（H1301 試験，安全性解析対象集団） 48
Table 3-5 Week 16 までの被験者の内訳（F2305 試験，ランダム化集団） 49
Table 3-6 Week 104 までの被験者の内訳（F2305 試験，ランダム化集団） 50
Table 3-7 Week 16 までの被験者の内訳（F2320 試験，ランダム化集団） 51
Table 3-8 主な人口統計学的及びその他の基準値の特性（F2310 試験，ランダム化集団） 51

Table 3-9 疾患特性（F2310 試験，ランダム化集団） 53
Table 3-10 主な人口統計学的及びその他の基準値の特性（H1301 試験，SAF） 55
Table 3-11 疾患特性（H1301 試験，SAF） 57
Table 3-12 検定ストラテジーに基づく仮説検定の結果（F2310 試験，FAS） 61
Table 3-13 Week 16 の ASAS 20 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 62
Table 3-14 Week 16 の ASAS 40 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 64
Table 3-15 Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM） 67
Table 3-16 Week 16 の ASAS 5/6 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 69
Table 3-17 Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量に対する群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM） 72
Table 3-18 Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM） 75
Table 3-19 Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM） 78
Table 3-20 Week 16 の ASAS 部分寛解率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 80
Table 3-21 Week 16 の BASDAI 50 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 82
Table 3-22 Week 16 の ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM） 85
Table 3-23 Week 16，52 の ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，observed data） 86
Table 3-24 Week 16 の夜間背部痛（VAS）のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM） 87
Table 3-25 Week 16，52 の夜間背部痛のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，observed data） 87
Table 3-26 Week 16 の 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） 88
Table 3-27 Week 16 の 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） 89
Table 3-28 Week 16 の 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） 90
Table 3-29 Week 16 の MASES のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM） 91
Table 3-30 主要及び副次評価変数（Week 16）（H1301 試験，FAS） 91
Table 3-31 Week 24 までの ASAS 20 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation） 92

Table 3-32 Week 24 までの ASAS 40 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation） 92
Table 3-33 Week 24 までの BASDAI 50 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation） 93
Table 3-34 Week 24 までの CRP のベースラインに対する相対変化（H1301 試験，FAS，observed data） 94
Table 3-35 Week 24 までの ASAS 5/6 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation） 94
Table 3-36 Week 24 までの BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 95
Table 3-37 Week 24 までの SF-36 PCS のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 96
Table 3-38 Week 24 までの ASQoL のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 96
Table 3-39 Week 24 までの ASAS 部分寛解率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation） 97
Table 3-40 Week 16 の ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 97
Table 3-41 Week 16 の夜間背部痛のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 98
Table 3-42 Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 98
Table 3-43 Week 16 の BASMI linear のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 99
Table 3-44 Week 16 の FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 99
Table 3-45 Week 16 の MASES のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 100
Table 3-46 Week 52 までの ASAS 20 反応率（H1301 試験，FAS，observed data） ... 100
Table 3-47 Week 52 までの ASAS 40 反応率（H1301 試験，FAS，observed data） ... 101
Table 3-48 Week 52 までの BASDAI 50 反応率（H1301 試験，FAS，observed data） 102
Table 3-49 Week 52 までの CRP のベースラインに対する相対変化（H1301 試験，FAS，observed data） 103
Table 3-50 Week 52 までの ASAS 5/6 反応率（H1301 試験，FAS，observed data） .. 103
Table 3-51 Week 52 までの BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 104
Table 3-52 Week 52 までの SF-36 PCS のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 105
Table 3-53 Week 52 までの ASQoL のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 106

Table 3-54 Week 52 までの ASAS 部分寛解率（H1301 試験，FAS，observed data） 106
Table 3-55 Week 52 の ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 107
Table 3-56 Week 52 の夜間背部痛のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 107
Table 3-57 Week 52 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 108
Table 3-58 Week 52 の BASMI linear のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 109
Table 3-59 Week 52 の FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 109
Table 3-60 Week 52 の MASES のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 110
Table 3-61 検定ストラテジーに基づく仮説検定の結果（F2305 試験，FAS） 110
Table 3-62 Week 16 の ASAS 20 反応率の群間比較（F2305 試験，FAS，non-responder imputation） 111
Table 3-63 Week 16 の ASAS 40 反応率の群間比較（F2305 試験，FAS，non-responder imputation） 111
Table 3-64 Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化の群間比較（F2305 試験，FAS，MMRM） 112
Table 3-65 Week 16 の ASAS 5/6 反応率の群間比較（F2305 試験，FAS，non-responder imputation） 112
Table 3-66 Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量に対する群間比較（F2305 試験，FAS，MMRM） 113
Table 3-67 Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量に対する群間比較（F2305 試験，FAS，MMRM） 114
Table 3-68 Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量に対する群間比較（F2305 試験，FAS，MMRM） 114
Table 3-69 Week 16 の ASAS 部分寛解率の群間比較（F2305 試験，FAS，non-responder imputation） 115
Table 3-70 Week 16 の BASDAI 50 反応率の群間比較（F2305 試験，FAS，non-responder imputation） 115
Table 3-71 Week 16 の MRI による脊椎及び仙腸関節の炎症の評価スコアの群間比較（F2305 試験，TNF-alpha 未治療で MRI を評価した被験者） 116
Table 3-72 Week 16，52，104 の MRI による脊椎及び仙腸関節の炎症及び浮腫の評価スコア（F2305 試験，TNF-alpha 未治療で MRI を評価した被験者） 118
Table 3-73 Week 104 の mSASSS のベースラインからの変化量（F2305 試験，FAS） 120
Table 3-74 主要及び副次評価変数の群間比較（F2320 試験，FAS） 122

Table 3-75 年齢別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 123
Table 3-76 年齢別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation） 124
Table 3-77 体重別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 125
Table 3-78 体重別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation） 126
Table 3-79 性別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 126
Table 3-80 性別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation） 127
Table 3-81 ベースラインにおける CRP 別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 128
Table 3-82 ベースラインにおける CRP 別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation） 128
Table 3-83 抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 16 の AS の臨床症状・徴候の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation，MMRM[a)] ） 130
Table 3-84 抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM） 131
Table 3-85 抗 TNF-alpha 治療歴有無別における Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM） 132
Table 3-86 抗 TNF-alpha 治療歴有無別における Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM） 133
Table 3-87 抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 16 の AS の臨床症状・徴候（H1301 試験，FAS，non-responder imputation，observed data[a)] ） 134
Table 3-88 抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化（H1301 試験，FAS，observed data） 135
Table 3-89 抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 135
Table 3-90 抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 136
Table 3-91 抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 52 の AS の臨床症状・徴候（H1301 試験，FAS，non-responder imputation, observed data[a)] ） 136
Table 3-92 抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 52 の CRP のベースラインに対する相対変化（H1301 試験，FAS，observed data） 137
Table 3-93 抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 52 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 138
Table 3-94 抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 52 の ASQoL のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data） 138

Table 4-1 Week 1 から Week 8 の ASAS 20 反応率（F2310 試験，F2305 試験，FAS，non-responder imputation） 140
Table 4-2 Week 8 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 50 反応率（F2310 試験，F2305 試験，FAS，non-responder imputation） 141
Table 4-3 Week 1 から Week 8 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 50 反応率（H1301 試験，F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 141
Table 4-4 Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 50 反応率（H1301 試験，F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 143
Table 6-1 PRO 質問票の質問とその回答選択肢 152
Table 6-2 活動性 AS 患者を対象に実施した臨床試験の選択・除外基準一覧 158

図 一 覧

Figure 1-1 試験デザイン（F2310 試験） 16
Figure 1-2 試験デザイン（H1301 試験） 17
Figure 1-3 試験デザイン（F2305 試験） 19
Figure 1-4 検定手順（F2310 試験，F2305 試験） 35
Figure 3-1 Week 16 までの ASAS 20 反応率の推移（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 63
Figure 3-2 Week 156 までの ASAS 20 反応率の推移（F2310 試験，FAS，observed data） 64
Figure 3-3 Week 16 までの ASAS 40 反応率の推移（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 65
Figure 3-4 Week 156 までの ASAS 40 反応率の推移（F2310 試験，FAS，observed data） 66
Figure 3-5 Week 16 までの CRP のベースラインに対する相対変化の推移（F2310 試験，FAS，MMRM） 68
Figure 3-6 Week 156 までの CRP のベースラインに対する変化量（mg/L）の推移（F2310 試験，FAS，observed data） 69
Figure 3-7 Week 16 までの ASAS 5/6 反応率の推移（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 70
Figure 3-8 Week 156 までの ASAS 5/6 反応率の推移（F2310 試験，FAS，observed data） 71
Figure 3-9 Week 16 までの BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の推移（F2310 試験，FAS，MMRM） 73
Figure 3-10 Week 156 までの BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の推移（F2310 試験，FAS，observed data） 74

Figure 3-11 Week 16 までの SF-36 PCS のベースラインからの変化量の推移（F2310 試験，FAS，MMRM） 76
Figure 3-12 Week 156 までの SF-36 PCS のベースラインからの変化量の推移（F2310 試験，FAS，observed data） 77
Figure 3-13 Week 16 までの ASQoL のベースラインからの変化量の推移（F2310 試験，FAS，MMRM） 79
Figure 3-14 Week 16 までの ASAS 部分寛解率の推移（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 81
Figure 3-15 Week 156 までの ASAS 部分寛解率の推移（F2310 試験，FAS，observed data） 82
Figure 3-16 Week 16 までの BASDAI 50 反応率の推移（F2310 試験，FAS，non-responder imputation） 83
Figure 3-17 Week 156 までの BASDAI 50 反応率の推移（F2310 試験，FAS，observed data） 84
Figure 3-18 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（F2305 試験，FAS） 121
Figure 4-1 Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，BASDAI 50 反応率の群間比較（F2310 試験，F2305 試験，FAS，non-responder imputation） .. 143
Figure 4-2 Week 52 までの ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率の推移（F2310 試験，F2305 試験，FAS，non-responder imputation） 146

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AIN457	sekukinumab	セクキヌマブ
ALT	alanine aminotransferase (glutamic pyruvate transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
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	—
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life	—
ASspiMRI-a	ASspiMRI-activity	—
AST	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナー）
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}］
BSL	baseline	ベースライン
CI	confidence interval	信頼区間
Cmin	minimum drug concentration in serum	最低血清中薬物濃度
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
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
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウィルス
HLA-B27	human leukocyte antigen B27	—
IL	Interleukin	インターロイキン
IRT	Interactive Response Technology	双方向自動応答技術
IV	intravenous	静脈内
LSmean	least squares mean	最小二乗平均
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score	—
MMRM	mixed-effect model repeated measures	—
MNYC	modified New York criteria for ankylosing spondylitis	AS の改訂ニューヨーク基準
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
mSASSS	modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score	—
NA	not available	該当なし
Non Resp	non responder	ノンレスポンダー

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
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
PE	primary endpoint	主要評価
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PoC	proof-of-concept	―
PPS	per-protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PRO	patient reported outcome	―
PT	preferred term	基本語
QoL	quality of life	生活の質
RAN	randomized set	ランダム化された集団
Resp	responder	レスポンダー
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	―
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
VU	vertebral unit	―

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 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。
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。

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

日本人の既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis，AS）患者に対するセクキヌマブの有効性は，非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug，NSAID）に対して効果不十分若しくは忍容性不良で，抗腫瘍壊死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）製剤又は疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drug，DMARD）の使用の有無を問わず中等症又は重症の活動性 AS 患者を対象に実施した国内試験及び外国試験成績に基づいて評価した。有効性評価に使用した臨床試験一覧をTable 1-1に示す。

外国で 2 つの検証試験（F2310 試験，F2305 試験）を実施した。F2310 試験は，セクキヌマブ 75 mg，150 mg 皮下投与（SC 投与）の有効性をプラセボと比較し，優越性の検証を主目的とする試験で，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（Day 1，Week 1，2，3，4）SC 投与し，それ以降は維持投与として，セクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg を 4 週間隔で SC 投与した。F2305 試験は，F2310 試験と同様の試験デザインで，導入投与としてセクキヌマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で 3 回（Day 1，Week 2，4）静脈内投与（IV 投与）し，それ以降は維持投与として 75 mg 又は 150 mg を 4 週間隔で SC 投与した検証試験である。これら 2 試験の成績に基づき，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」として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。

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。母集団薬物動態（pharmacokinetics，PK）解析の結果，民族はセクキヌマブの PK に影響を及ぼさなかったこと，また，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）で母集団 PK パラメータは類似しており疾患による違いはなく，乾癬及び関節症性乾癬／乾癬性関節炎患者と日本人健康被験者でも PK パラメータに違いはなかったことから，日本人 AS 患者での全身曝露（PK）が外国 AS 患者と比べて大きく異なる可能性は小さく，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 AS 患者と同様の有効性が得られると考えた。そのため，欧米の推奨用法・用量を用いて日本人 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目的で，国内第 III 相試験（H1301 試験）を計画した。国内の AS の有病率は 0.0065% [Hukuda et al. 2001] と，欧米の 0.03%～0.26% [Dean et al 2014]に比べて極めて低いため，試験デザインは非盲検，非対照試験とし，推奨用法と同じ用法で実施した外国検証試験（F2310 試験）成績との類似性を評価することとした[2.5-1.2.1.2 項]。

本書では，評価資料のうち F2310 試験及び H1301 試験の有効性成績を中心に評価する。F2310 試験及び H1301 試験の有効性は，患者による AS の疾患活動性，炎症性背部痛，及び関節機能の評価，朝のこわばりの程度及びその時間，並びに医師が評価する関節の可動性の評価と炎症反応物質（C 反応性蛋白，C-reactive protein，CRP）から構成される Assessment of SpondyloArthritis International Society（ASAS）反応基準に基づいて評価し，主要評価変数は Week 16 の ASAS 20 反応率とした。なお，F2310 試験及び H1301 試験は本承認申請時点で継続中である。F2310 試験の試験期間は 5 年で，本書では 3 年（Week 156）までのデータを評価した。H1301 試験の試験期間は 1 年で，申請時の本書では Week 24 までのデータを評価した。申請後に Week 52 の中間解析を実施し，その結果を審査期間中に追加提出した。Week 52 の長期有効性の評価は3.2.2.4 項に示した。

F2305 試験（IV 投与で導入投与したときの有効性）は H1301 試験の用法・用量の設定根拠の一部であるが，本承認申請の推奨用法・用量と異なるため，本書では主要及び副次評価変数（Week 16）を評価した。ただし，これまでに実施した臨床試験の中で F2305 試験でのみ，脊椎及び仙腸関節の炎症抑制［磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging，MRI）による評価］及び脊椎の構造的損傷の進行抑制（X 線による評価）を，短期（Week 16）及び長期投与（Week 104）データを用いて評価している。これらは AS の治療目的の一つであり，重要な指標であるため，本書ではこれらのデータも評価した。この他に，米国の承認要件のため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）を実施したが，本承認申請の推奨用法・用量の根拠データとはしないため，参考資料として評価した。

Table 1-1　　有効性評価に使用した臨床試験一覧

試験種類	試験番号	本書での評価目的	評価時点	資料区分
国内非対照試験	H1301	日本人 AS 患者での有効性の確認	Week 16，Week 24，Week 52	評価
外国検証試験	F2310	プラセボに対する優越性の検証	Week 16，Week 156	評価
	F2305	IV 投与で導入投与したときの有効性	Week 16，Week 104	評価
	F2320	導入投与有無別の有効性	Week 16	参考

1.1.1.1　評価資料

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）を評価資料とした。評価資料の試験概要をTable 1-2に示す。

Table 1-2 評価資料の試験概要

試験番号	デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	試験期間	有効性の主要評価変数	試験の実施状況	添付資料番号
F2310 (外国)	多施設共同 Week 1～52 二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較 Week 52 以降 非盲検	**＜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: 74/73/50 [a)] ・SC-150 mg: 74/72/57 [a)] プラセボ: 74/74/55 [a)] ・Pbo-75 mg [b)]: - /32/26 [a)] ・Pbo-150 mg [b)]: -/34/29 [a)]	5 年	Week 16 の ASAS20 反応率	継続中 報告書* ・Week 52 ・Week 156	5.3.5.1-1
H1301 (日本)	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	30/30/28	1 年	Week 16 の ASAS20 反応率	完了 報告書* ・Week 24 ・Week 52	5.3.5.2-1
F2305 (外国)	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: 116/124/103[c)] ・IV-150 mg: 116/125/97[c)] プラセボ: 116/122/90 [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	Week 16 の ASAS20 反応率	完了 報告書* ・Week 52 ・Week 104	5.3.5.1-2

Source：5.2
*報告書：本承認申請資料に添付する報告書の評価時点
F2310 試験の導入投与法は SC 投与，F2305 試験は IV 投与であることから，投与群の表記を F2310 試験は SC-75 mg，SC-150 mg，F2305 試験は IV-75 mg，IV-150 mg とした。
a）Week 156 の完了例数
b）Pbo = プラセボ群，F2310 試験及び F2305 試験では，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，Non resp）又は Week 24（ASAS 20 反応のレスポンダー，Resp）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

1.1.1.1.1 外国検証試験（F2310 試験）

F2310 試験は，NSAID で効果不十分又は忍容性不良で，抗 TNF-α 製剤又は DMARD の使用の有無を問わず中等症又は重症の活動性 AS 患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。なお，抗 TNF-α 製剤の使用経験がある場合，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。セクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg 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。試験デザインをFigure 1-1に示す。

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，本承認申請時点で Week 156 までのデータについて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（以後，SC-75 mg 群，SC-150 mg 群，プラセボ群と表記）。

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，Day 1 に双方向自動応答技術（Interactive Response Technology，IRT）を用いてセクキヌマブ SC-75 mg 群，SC-150 mg 群，プラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比で割り付けた。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）の患者，又は抗 TNF-α 製剤で未治療の患者（TNF-α 未治療）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。治験薬割付け表はバリデーション済みのコンピュータシステムを用いて作成し，厳密に保管した。

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（Pbo-75 mg 群，Pbo-150 mg 群）。

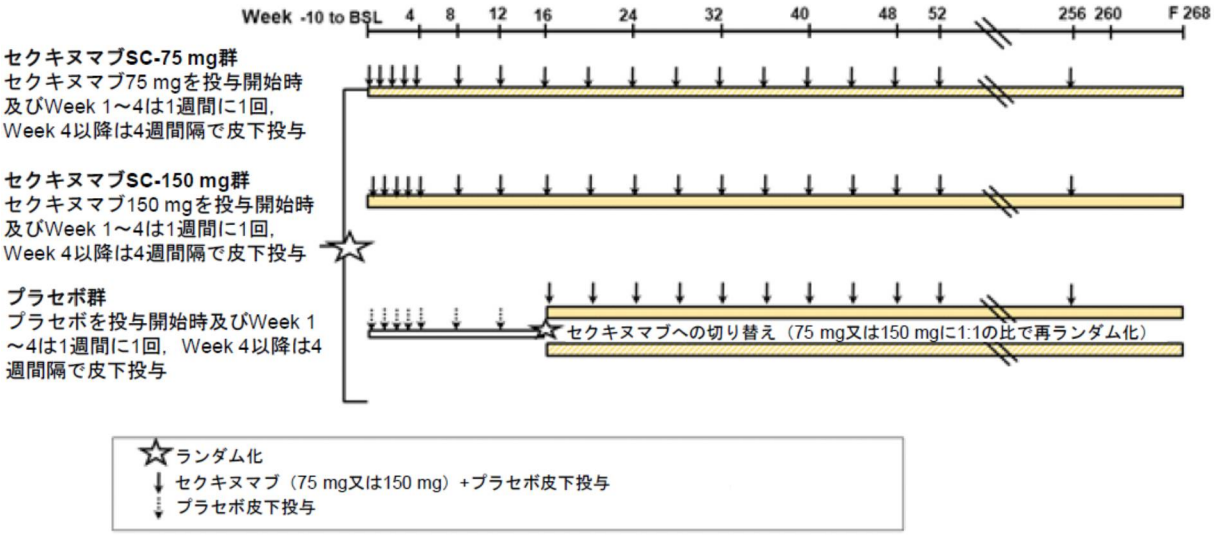
全被験者が主要評価時点である Week 16 の来院を完了した後，主要解析を実施した。Week 16 のデータベース固定後は，治験依頼者の盲検を解除したが，被験者，治験担当医師，及び医療機関の治験担当者は Week 52 の中間解析総括報告書が作成されるまで，割り付けられた投与群について盲検化された。その後，全員の盲検を解除し，ランダム化又は再ランダム化時に割り付けられた投与量で，Week 256 まで投与することとした。PK/PD 及び免疫原性の分析担当者に対しては，検体を採取した被験者のランダム化番号が開示された。分析結果はデータベース固定時まで盲検化データとして取り扱った。

試験開始時は，治験薬の用量の変更は不可としていたが，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（第 2 版，改訂日：2015 年 9 月 18 日），SC-75 mg 群又は Pbo-75 mg 群の被験者で，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。治験薬はプレフィルドシリンジで提供し，Week 52 までは治験薬を実薬とプラセボの外観を同一にしたダブルダミー法により投与した。盲検を解除した後は，被験者には以前と同じ用法・用量のセクキヌマブを非盲検下で投与した。

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，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。

Figure 1-1　　試験デザイン（F2310 試験）



Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Figure 9-1
BSL：ベースライン
治験薬はプレフィルドシリンジを用いて投与

1.1.1.1.2 国内非対照試験（H1301 試験）

H1301 試験は，NSAID で効果不十分又は忍容性不良で，抗 TNF-α 製剤又は DMARD の使用の有無を問わず中等症又は重症の活動性の日本人 AS 患者を対象とした，多施設共同，非盲検，非対照試験である。なお，抗 TNF-α 製剤の使用経験がある場合，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。試験デザインをFigure 1-2に示す。

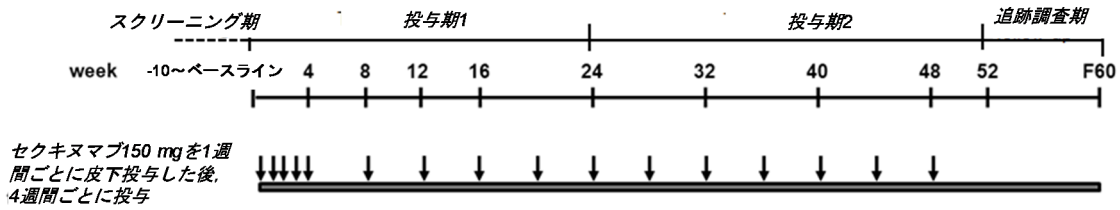
試験期間は 1 年で，スクリーニング期（4～10 週間），投与期 1（ベースライン～Week 24），投与期 2（Week 24～52），追跡調査（Week 52～60，最終投与 12 週後）で構成された。本試験は継続中であり，計 3 回の解析（Week 24，Week 52，最終解析）を計画している。本承認申請時点で投与期 1（Week 24）までのデータで中間解析が行われている。申請時の本書では Week 24 までの有効性データを評価し，審査期間中に Week 52 の中間解析の結果を評価し，総括報告書を追加提出した。

目標登録被験者数は 30 名とした。適格と判断された被験者には，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 4 週間隔で Week 48 まで SC 投与した（以降，SC-150 mg 群と表記）。治験薬の用量の変更は不可とした。

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 16 まで不可，DMARD（メトトレキサート，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 16 まで不可とした。

Figure 1-2　　試験デザイン（H1301 試験）



↓ プレフィルドシリンジでセクキヌマブ 150 mg を SC 投与

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Figure 9-1

1.1.1.1.3 IV 投与で導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験）

F2305 試験は，NSAID で効果不十分又は忍容性不良で，抗 TNF-α 製剤又は DMARD の使用の有無を問わず中等症又は重症の活動性 AS 患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。なお，抗 TNF-α 製剤の使用経験がある場合，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。セクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg 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。試験デザインをFigure 1-3に示す。

F2305 試験は 2 年間の試験で，スクリーニング期（4 週間），投与期（104 週），追跡調査期（Week 104～112，最終投与 12 週後）で構成された。

用法・用量は，導入投与としてセクキヌマブ 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（以後，IV-75 mg 群，IV-150 mg 群，プラセボ群と表記）。治験薬の用量の変更は不可とした。

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 Day 1 に IRT を用いてセクキヌマブ IV-75 mg 群，IV-150 mg 群，プラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比で割り付けた。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。治験薬割付け表はバリデーション済みのコンピュータシステムを用いて作成し，厳密に保管した。

Week 16 にすべての被験者を，ASAS 20 反応基準（Table 1-9）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）に分類した。このうち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，プラセボの長期投与を避けるため，Week 16 にレスポンダーとノンレスポンダー別に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，以下のとおり二重盲検下で試験終了時までセクキヌマブを投与した。

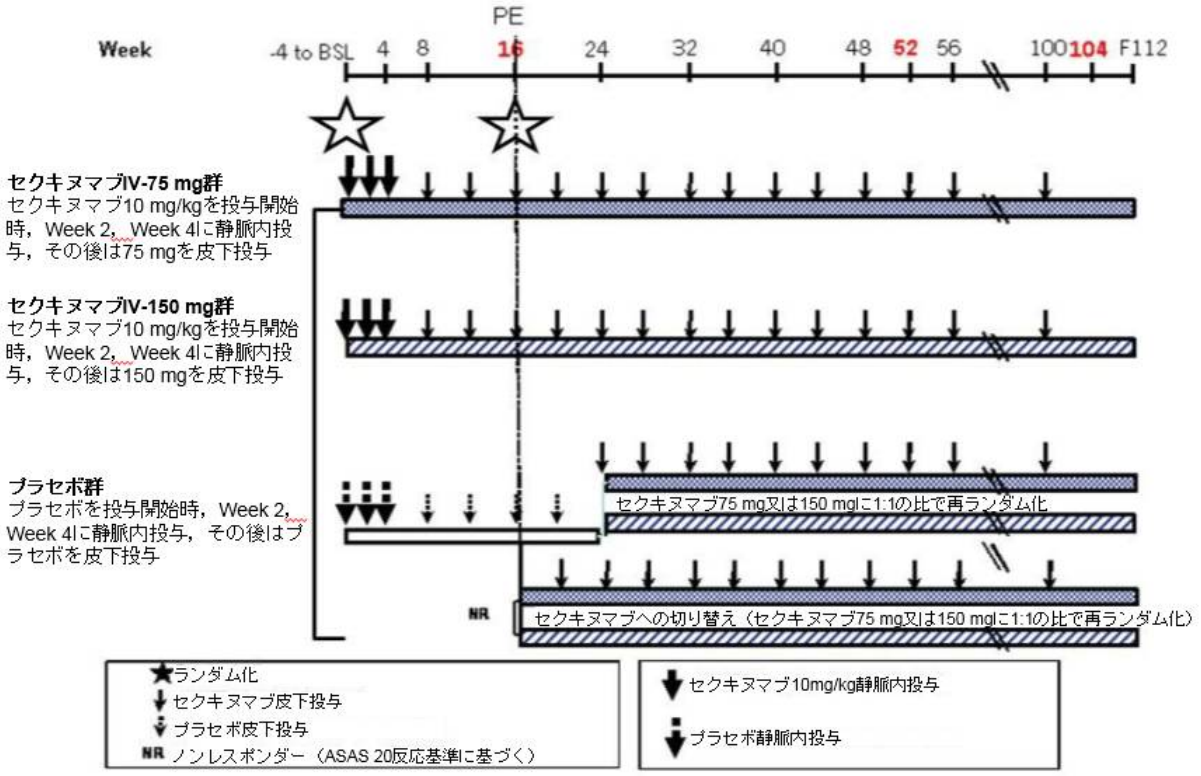
- プラセボ群のノンレスポンダーには，Week 16 から 4 週間隔でセクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg を SC 投与
- プラセボ群のレスポンダーには，Week 16，Week 20 はプラセボを SC 投与し，Week 24 からセクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg を 4 週間隔で SC 投与

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試験終了時まで盲検を維持した。治験薬割付け表はバリデーション済みのコンピュータシステムを用いて作成し，厳密に保管した。PK/PD 及び免疫原性の分析担当者に対しては，検体を採取した被験者のランダム化番号が開示された。分析結果はデータベース固定時まで盲検化データとして取り扱った。

治験薬は凍結乾燥製剤であり，実薬とプラセボの外観が異なった。そのため，Unblinded Pharmacist 又は Unblinded qualified site personnel が治験薬を調整し，投与した。Unblinded Pharmacist 及び Unblinded qualified site personnel は，治験薬の交付及び投与以外には関与しなかった。

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 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とした。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，DMARD（メトトレキサート，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 16 まで不可とした。

Figure 1-3　　試験デザイン（F2305 試験）



Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Figure 9-1
BSL：ベースライン，PE：Primary Endpoint（主要評価）

1.1.1.2　参考資料

参考資料である F2320 試験の試験概要をTable 1-3に示す。

F2320 試験の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は治験総括報告書に示す。

Table 1-3　　参考資料の試験概略

試験番号	デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	試験期間	有効性の主要評価変数	試験の実施状況	添付資料番号
F2320 (外国)	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 ・導入あり 150 mg SC ・導入なし 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: 108/116/114 a) ・導入なし: 108/117/112 a) プラセボ: 108/117/113 a)	2 年	Week 16 の ASAS20 反応率	完了 報告書* ・Week 16	5.3.5.1-3

Source：5.2
*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 16 の完了例数

1.1.1.3 その他の情報源

有効性評価に用いたその他の情報源はない。

1.1.2 第 III 相試験の用法・用量の設定根拠

外国検証試験（F2310 試験，F2305 試験）の結果に基づき，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 試験の用法・用量の設定根拠と H1301 試験の設定根拠をそれぞれ示す。

外国検証試験（F2310 試験，F2305 試験）

AS 患者に対するセクキヌマブの開発では，まず proof-of-concept（PoC）試験（A2209 試験）を実施した。A2209 試験は，30 名の AS 患者を対象にセクキヌマブ 0.1 mg/kg，1.0 mg/kg，10 mg/kg を投与する，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照による PoC 試験である。主要評価変数である ASAS 20 反応率は，セクキヌマブ 10 mg/kg 群（60.9%，14/23 名）がプラセボ群（16.7%，1/6 名）に比べて有意に高く（Bayesian analysis），セクキヌマブは AS 患者に対して有効であることを確認した（5.3.5.1-5-A2209 試験-Table 14.2-1.1a）。

第 III 相試験の用法・用量は，主に関節リウマチ患者を対象にセクキヌマブ 4 用量（25 mg，75 mg，150 mg，300 mg）を 4 週間隔で SC 投与した用量設定試験（F2201 試験）の結果及び乾癬患者を対象とした母集団 PK 解析の結果を参考に設定した。関節リウマチ及び乾癬患者では，AS 患者と同様に慢性的な炎症反応の形成にインターロイキン-17（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。

AS の治療では，臨床症状・徴候を速やかに軽減し，長期にわたって効果を維持することが求められる。セクキヌマブの用法・用量は，導入投与により血中薬物濃度を速やかに有効濃度まで上昇させ，維持投与により効果を維持する用法・用量が適切であると考えた。導入投与の用法・用量は PK シミュレーション及び他の炎症性関節炎に対する臨床試験の結果を検討して設定し，F2305 試験の導入投与は 10 mg/kg を 2 週間隔で 3 回 IV 投与，F2310 試験はセクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg を 1 週間隔で 5 回 SC 投与とした。維持投与の用法・用量は，F2201 試験のデータ及び乾癬患者の母集団 PK モデルを用いてさまざまな用法・用量における PK をシミュレーションして設定し，F2305 試験及び F2310 試験ともにセクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg を 4 週間隔で SC 投与とした。

国内非対照試験（H1301 試験）

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 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ことから，日本人 AS 患者での全身曝露（PK）が外国 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 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。なお，医薬品第 II 相試験終了後相談（薬機審長発第 0812001 号，平成 27 年 8 月 12 日）を実施し，医薬品医療機器総合機構より，H1301 試験の用法・用量について受け入れ可能との回答を得た。

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，主要評価変数及び副次評価変数（ASAS 部分寛解率以外）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（3.2.1 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，プラセボ群に比べて優れた有効性が認められた。また，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の有効性に大きな違いはみられなかった。F2305 試験の IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の導入投与中（Week 4）の血清中セクキヌマブトラフ濃度は F2310 試験の SC-150 mg 群に比べて 2 倍以上，Week 16 では 1.5 倍以上高かったが，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の有効性は SC-150 mg 群と同程度であった。そのため，導入投与時及び主要解析時の血清中セクキヌマブ濃度（トラフ値）が SC-150 mg 投与時より高くても，有効性はそれ以上向上しないと考えた（4.1.1 項）。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。また，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，欧米での申請用法・用量は「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」と設定された。

1.2 有効性の評価方法

本項では，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）を対象に，本書で評価した有効性の評価方法を示す。特に記載がない場合，3 試験は同一の方法で評価した。

1.2.1 測定又は評価項目

1.2.1.1 被験者による疾患活動性，臨床症状・徴候，又は関節機能の評価

被験者による疾患活動性，臨床症状・徴候，又は関節機能の評価項目と評価内容をTable 1-4に示す。

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），Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（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。

Table 1-4　被験者による疾患活動性，臨床症状・徴候，又は関節機能の評価項目と評価内容

評価項目	目的	内容
疾患活動性の全般的評価（VAS）	疾患活動性	「この 1 週間のあなたの疾患の症状 は，平均してどの程度でしたか？」という質問に対し，「重症ではなかった（0）」から「極めて重症であった（100）」を範囲とする 100 mm VAS を用いて回答した。
炎症性背部痛の評価（VAS）	背部痛	「あなたの評価に基づいて，この 1 週間に経験したすべての時間帯での背痛の程度を示してください」及び「あなたの評価に基づいて，過去 1 週間に経験した夜間の背痛の程度を示してください」という質問に対し，「痛みはなかった（0）」～「耐えがたい痛みがあった（100）」を範囲とする 100 mm VAS を用いて回答した。
夜間背部痛の評価（VAS）	背部痛	「あなたの評価に基づいて，この 1 週間に経験した夜間の背痛の程度を示してください」という質問に対し「痛みはなかった（0）」～「耐え難い痛みがあった（100）」を範囲とする 100 mm VAS を用いて回答した
BASFI	体軸関節機能制限	BASFI は，以下の 10 項目の質問からなり，最初の 8 項目は機能解剖学に関連する動作を評価し，最後の 2 項目は日常生活を行う上での被験者の活動能力を評価する。被験者が 0（たやすい）～10（不可能）を範囲とする 100 mm VAS を用いて回答した。 • 介助や補助具なしで靴下やタイツをはく • 腰から前屈をして，補助具なしで床からペンを拾う • 介助や補助具なしに，高い棚まで手を伸ばす • 自分の手を使ったり他の助けをかりることなく，肘掛けのないダイニングチェアから立ち上がる • 助けなしに，床に仰向けになっている状態から起き上がる • 支えなしで，不快感なく 10 分間立つ • 手すりや，歩行補助具なしに 12～15 段をあがる。1 歩で 1 段 • 体をひねらず，肩越しに見る • 肉体的に大変な活動（例：理学療法運動，ガーデニング，またはスポーツ）をする • 家や職場にかかわらず，終日活動する
BASDAI	AS の主要症状	BASDAI は，5 つの主要症状に関する以下の 6 つの質問により構成される。被験者は過去 1 週間の症状を 0（全くない）～10（非常に重度）を範囲とする 10 cm VAS を用いて回答した。 1. 疲労（あなたが経験した倦怠感や疲労の平均的なレベルはどのくらいですか） 2. 脊椎痛（強直性脊椎炎による首，背中，または腰の痛みの平均的なレベルはどのくらいですか） 3. 末梢関節炎（首，背中，または腰以外の関節の痛みや腫れの平均的なレベルはどのくらいですか）

評価項目	目的	内容
		4. 腱付着部炎（接触や圧力に敏感な部位の不快感の平均的なレベルはどのくらいですか） 5. 朝のこわばりの強さ（目覚めた時からの朝のこわばりの平均的なレベルはどのくらいですか） 6. 朝のこわばりの持続時間（朝のこわばりは起床時からどのくらい続きますか：VAS スケールは 0 時間～2 時間以上）

1.2.1.2 Patient reported outcome（PRO）による評価

健康関連の生活の質（quality of life，QoL）及び疾患関連の QoL を，質問票を用いて評価した。QoL 評価に用いた質問票とその内容をTable 1-5に示す。

健康関連の QoL は Medical Outcome Short Form 36-Item Health Survey（SF-36）及び Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue（FACIT-Fatigue），疾患関連の QoL は Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）の質問票を用いて評価した。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質問票に回答した。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。

Table 1-5 被験者による QoL 評価に用いた質問票

	質問票名	内容
健康関連の QoL	SF-36	SF-36 は健康関連 QoL を評価するために幅広く使用されており，身体機能（Physical Functioning），日常役割機能（身体）（Role-Physical），身体の痛み（Bodily Pain），全体的健康感（General Health），活力（Vitality），社会生活機能（Social Functioning），日常役割機能（精神）（Role-Emotional），及び心の健康（Mental Health）の 8 つの下位尺度からなる[Ware et al. 1993]。質問及びその回答選択肢はTable 6-1に示す。 評価資料とした 3 試験では，本疾患の急性期的特徴を考慮し，過去 1 週間の状態を評価する SF-36 第 2 版のアキュート版を使用した。
	FACIT-Fatigue	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 13 項目の自記式質問票である[Cella et al. 1993, Yellen et al. 1997]。質問及びその回答選択肢はTable 6-1に示す。 被験者は，過去 1 週間の状態を評価した。
疾患関連の QoL	ASQoL	ASQoL は AS 患者の疾患特異的な健康関連 QoL を評価する。可動性／活力（mobility/energy），セルフケア（self-care），及び気分／感情（mood/emotion）に関する 18 の設問からなり，今現在の状況を評価する。質問及びその回答選択肢はTable 6-1に示す。

1.2.1.3 治験担当医師又は独立した評価者による評価

治験担当医師により，体軸の可動性を Bath Ankylosing Splondylitis Metrology Index（BASMI），腱付着部炎を Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score（MASES）を用いて評価した。このほかに，F2305 試験では独立した評価者が MRI による脊椎及び仙腸関節の炎症及び浮腫［ASspiMRI-activity（ASspiMRI-a）スコア，Berlin スコア］，及び X 線による脊椎の構造的損傷［modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score（mSASSS）］を評価した。

体軸の可動性評価（BASMI）

BASMI は体軸の可動性の評価指標である。測定項目及び測定方法をTable 1-6に示した。

Table 1-6　　BASMI の測定項目及び測定方法

測定項目	測定方法
側屈方向の腰椎可動域制限 (cm)	かかと及び臀部を壁につけ，膝を真っ直ぐに伸ばし，肩を後ろに引いた状態で立ち，手は横に垂らす。かかと，臀部及び肩を壁につけたままの真っ直ぐな姿勢を維持しながら，左足のかかとを浮かせたり，右膝を曲げることなく，体をできるだけ大きく右側に曲げる。このときの右手第 3 指の指先から床までの距離を直立時の同じ距離から差し引く。2 回の測定のうち大きい値を記録する。左側についても同じ手順を実施する。左右の評価で得られた大きい方の値の平均値を記録する。
壁から耳珠までの距離 (cm)	かかと及び背中を壁につけた状態で壁から耳珠までの距離を 2 回測定する。顎を通常の高さに引き，頭部をできるだけ壁に近づける。壁と耳珠部との距離を左右それぞれについて評価し，左右の平均値を求める。この手順を再度実施し，2 回の測定で得られた平均値のうち小さい方の値を記録する。
前屈方向の腰椎可動域制限 (modified Schober test) (cm)	被験者を直立させ，立位で腰仙椎移行部［ウェヌスのえくぼ（dimples of Venus）を結ぶ直線と脊椎が交わる部分］の 5 cm 下と 10 cm 上に印をつける。次に，膝を伸ばしたまま，できるだけ大きく前屈した状態で 2 つの印の間の距離を測定し，この距離と立位時の距離（15 cm）との差を求める。この手順を再度実施し，2 回の測定で得られた差のうち大きい方の値を記録する。
内果間距離 (くるぶし間距離) (cm)	被験者は横になり，膝を伸ばしたまま，膝及びつま先を上に向けた状態で足をできるだけ大きく広げる。若しくは，立った状態で足をできるだけ大きく広げる。左右の内果間の距離を測定し，2 回の測定のうち，大きい方の値を記録する。
頸部回旋 (°)	被験者を治療台の上に仰向けに寝かせ，頭部を自然位，額を水平にした状態で，頸部回旋を 2 回測定する。角度計を額の中央に合わせる。被験者は，肩を動かさずに首をできるだけ大きく右に回す。矢状面と回旋後の新たな面との間の角度を記録する。2 回の測定で，大きい方の値を記録する。左側についても同じ手順を 2 回実施する。左右の測定で得られた大きい方の値の平均値を記録する。
胸郭拡張 (cm)	胸郭拡張は，被験者の手を頭の上又は後ろに置いた状態で第 4 肋間高位（前方）で測定する。最大吸気時と呼気時との差を cm 単位で 2 回記録し（0.1 cm 未満は四捨五入），2 回の測定で得られた大きい方の差を記録する。
壁から後頭までの距離 (cm)	かかと及び背中を壁につけた状態で壁から後頭までの距離を 2 回測定する。顎を通常の高さに引き，頭部をできるだけ壁に近づける。壁と後頭との距離を評価し，2 回の測定で得られた値のうち，短い方の値を記録する。

腱付着部炎の評価（MASES）及び腱付着部の追加評価

第 1 肋軟骨，第 7 肋軟骨，上後腸骨棘，上前腸骨棘，腸骨稜，近位アキレス腱（以上はすべて両側で評価），及び第 5 腰椎部棘突起の合計 13 部位の腱付着部炎の有無を視診及び触診で評価し，MASES を用いてスコア化（炎症あり：1，なし：0）した[Heuft-Dorenbosch et al. 2003, Gladman 2007]。加えて，上腕骨外側上顆及び大腿骨の外側顆も評価したが，これらは MASES スコアには含めなかった。

MRI による脊椎及び仙腸関節の炎症抑制の評価（F2305 試験のみ）

F2305 試験の MRI 評価が可能な施設に組み入れられた TNF-α 未治療の患者を対象に，脊椎及び仙腸関節の炎症を MRI を用いて評価した。評価時点はベースライン，Week 16，Week 52，Week 104 又は中止来院時点とした。

MRI は炎症や骨髄の浮腫及び骨びらんの評価に適した技術を用いて撮影された[Baraliakos et al. 2005]。画像データは電子化され，独立した 2 名の評価者が盲検下で別々にデータを評価した。脊椎の浮腫及び骨びらんは ASspiMRI-a スコア[Braun et al. 2003a，Lukas et al. 2007]，仙腸関節の浮腫は Berlin スコアリングシステムに基づいて評価した。2 名が評価した各スコアのベースラインからの変化量に差異がみられた場合，差異が大きかった上位 5%のデータを再度判定した。脊椎及び仙腸関節の評価方法を以下に示す。

- 脊椎の評価方法

脊椎は，脊椎単位（vertebral unit，VU）ごとに，頚椎（6 部位），胸椎（12 部位），腰椎（5 部位）の計 23 の部位に対して，浮腫及び骨びらんの状態を ASspiMRI-a スコア（Table 1-7）に基づいてスコア化（0～6）した。最大スコアは 138（頚椎：36，胸椎：72，腰椎：30）となる。また，評価者がつけた ASspiMRI-a スコアを Berlin スコア（0～3）に変換した。Berlin スコアの最大スコアは 69 となる。

Table 1-7　脊椎の炎症を評価する ASspiMRI-a スコアと Berlin スコア

ASspiMRI-a スコア	ASspiMRI-a の定義	Berlin スコア
0	正常，異常なし	0
1	軽度の浮腫（各 VU で 25%以下の範囲）	1
2	中等度の浮腫（各 VU で 25%超，50%以下の範囲）	2
3	高度の浮腫（各 VU で 50%超の範囲）	3
4	各 VU で 25%以下の範囲で浮腫及び骨びらんがみられる	1
5	各 VU で 25%超，50%以下の範囲で浮腫及び骨びらんがみられる	2
6	各 VU で 50%超の範囲で浮腫及び骨びらんがみられる	3

- 仙腸関節の評価方法

仙腸関節は，仙骨及び腸骨をそれぞれ上部，下部の計 4 箇所に分けて骨の炎症又は骨髄の浮腫を Berlin スコア（Table 1-8）に基づきスコア化（0～3）した。8 つの箇所を評価し，最大スコアは 24 となる。

Table 1-8　仙腸関節の浮腫を評価する Berlin スコア

スコア	Berlin スコアの定義
0	異常なし
1	骨の炎症又は骨髄の浮腫が評価範囲のうち 33%未満にみられる
2	骨の炎症又は骨髄の浮腫が評価範囲のうち 33%以上，66%未満にみられる
3	骨の炎症又は骨髄の浮腫が評価範囲のうち 66%以上にみられる

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）

F2305 試験では，頚椎と腰椎側断面の X 線画像を撮影し，骨びらん及び骨融合を mSASSS を用いてスコア化し，セクキヌマブ投与開始 2 年後の脊椎の構造的損傷を評価した。

ベースライン時と Week 104 に頚椎と腰椎の X 線画像を評価した。X 線画像はデジタル化され，独立した 2 人の評価者が盲検下で mSASSS を用いて各部位を 0（異常なし），1（erosion，sclerosis，又は sruaring），2（syndesmophyte），3（bridging syndesmophyte/ankylosis）に基づき，スコア化した。最大スコアは 72（頚椎：36，腰椎：36）となる。Adjudication が必要な場合は，2 人の評価者とは別の第三者が評価した。

1.2.1.4 その他検査，測定項目

C 反応性蛋白（c-reactive protein，CRP）を測定した。

1.2.2 評価変数

F2310，F2305，及び H1301 試験について本書で評価した評価変数及びその定義をTable 1-9に示す。また，評価資料及び参考資料の各試験の主要評価変数，並びに本書で提示した副次及び探索的評価変数の一覧をTable 1-10に示す。

Table 1-9 本書で提示した評価変数とその定義

評価の目的	評価変数	定義
臨床症状・徴候	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＞ • 患者による疾患活動性の全般的評価（VAS） • 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） • 機能：BASFI* • 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＞ • BASMI のうち側屈方向の腰椎可動域制限の点数 • CRP *BASFI は，10 項目の質問（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。欠測があった場合は，回答があった項目のみで平均値を算出した[Braun et al. 2007，van Tubergen et al. 2001]。 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。
	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

評価の目的	評価変数		定義
		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 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（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）］ 少なくとも 4 項目以上の質問に回答があった場合に BASDAI を算出した[Haywood et al. 2002]。質問 5 及び 6 の両方が欠測，又は質問 1～4 のうち 1 つの項目が欠測だった場合，質問の合計に 1/5 ではなく 1/4 を乗じた。質問 1～質問 4 のうち，2 つの項目が欠測，かつ質問 5 及び 6 の両方が欠測だった場合は，1/3 を乗じた。 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。
疾患活動性	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) 上記算出式に含まれる項目のいずれかが欠測であった場合は，ASDAS-CRP は算出しなかった。

評価の目的	評価変数		定義
		ASDAS-CRP で以下の定義に該当した被験者の割合 • 臨床的に重要な改善 • 臨床的に顕著な改善 • 低疾患活動性	以下のとおり，定義した[Machado et al. 2011] 臨床的に重要な改善：ASDAS-CRP のベースラインからの変化量が ≥ 1.1 の場合 臨床的に顕著な改善：ASDAS-CRP のベースラインからの変化量が ≥ 2.0 の場合 低疾患活動性：ASDAS-CRP が < 1.3 の場合
炎症反応	CRP	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。
	MASES	ベースラインからの変化量	腱付着部炎を評価した 13 部位について記録したスコア（腱付着部炎あり：1，なし：0）を合計し，MASES の値とした。13 部位のうち 10 部位以上で測定値がない場合は，MASES は算出しなかった。 MASES が低いほど，腱付着部炎が認められる部位が少ないことを示す。
	MRI による脊椎及び仙腸関節の炎症	• 仙腸関節の Berlin スコアのベースラインからの変化量 • 脊椎の 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（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（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。 いずれもスコアが低いほど，炎症の程度は低いことを示す。
	mSASSS	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「null」として扱った。
身体的機能，可動性	SF-36 PCS	ベースラインからの変化量	8 つの下位尺度（Table 1-5）から，身体的側面の QoL（physical component summary，PCS）スコアを算定した[Ware and Sherbourne 1992，McHorney et al. 1993]。 SF-36 PCS は高値であるほど，身体的な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。

<table>
<tr><th>評価の目的</th><th>評価変数</th><th></th><th>定義</th></tr>
<tr><td></td><td>BASMI liniear</td><td>ベースラインからの変化量</td><td>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＞
<table>
<tr><th>測定項目</th><th>S = 0 点</th><th>＞0 点～＜10 点</th><th>10 点</th></tr>
<tr><td>側屈方向の腰椎可動域制限* (cm)</td><td>A ≥ 21.1</td><td>S = (21.1 −A) / 2.1</td><td>A ≤ 0.1</td></tr>
<tr><td>壁から耳珠までの距離* (cm)</td><td>A ≤ 8</td><td>S = (A − 8) / 3</td><td>A ≥ 38</td></tr>
<tr><td>前屈方向の腰椎可動域制限 (modified Schober test) (cm)</td><td>A ≥ 7.4</td><td>S = (7.4 − A) / 0.7</td><td>A ≤ 0.4</td></tr>
<tr><td>内果間距離(くるぶし間距離) (cm)</td><td>A ≥ 124.5</td><td>S = (124.5 − A) / 10</td><td>A ≤ 24.5</td></tr>
<tr><td>頸部回旋* (°)</td><td>A ≥ 89.3</td><td>S = (89.3 − A) / 8.5</td><td>A ≤ 4.3</td></tr>
</table>
* : 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</td></tr>
<tr><td>QoL</td><td>ASQoL</td><td>ベースラインからの変化量</td><td>質問（Table 6-1）に対し「はい」の回答には 1 ポイント，「いいえ」の回答には 0 ポイントを割り当てた。各質問のポイントの合計を総スコアとした。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。

ASQoL は回答があった質問の平均値（回答したスコアの合計/回答数 × 18）とし，18 項目のうち 15 項目以上で回答がない場合は算出しなかった[Doward et al. 2003]。

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]。</td></tr>
<tr><td></td><td>FACIT-Fatigue</td><td>ベースラインからの変化量</td><td>被験者は，13 項目の質問（Table 6-1）に 5 段階の尺度（0 = 全く当てはまらない；1 = 僅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）。

項目スコアに欠測があり，かつ 7 項目以上で計測された場合，計測スコアの集計に 13 を乗じ（尺度の総項目数），非欠測項目数で除し，尺度のスコアを算出した。

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。</td></tr>
</table>

Table 1-10　本書で提示した有効性評価変数の一覧

	短期 (Week 16)				長期		
	F2310	H1301	F2305	F2320	F2310 (W156)	F2305 (W104)	H1301 (W52)
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	○	○	○	○	△ (W52)	－	△
ASAS 部分寛解率	○	○	○	－	△	－	△
BASDAI 50 反応率	△	○	△	－	△	－	△
ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量							
患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）	△	△	－	－	△ (W52)	－	△
患者による炎症性背部痛の重症度評価（VAS）	△	△	－	－	△ (W52)	－	△
BASFI	△	△	－	－	△ (W52)	－	△
BASDAI の「朝のこわばりの強さ」と「朝のこわばりの継続時間」を合わせた値の平均値	△	△	－	－	△ (W52)	－	△
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 の低疾患活動性（スコア＜1.3）	△	△	－	－	△	－	△
ASDAS-CRP の臨床的に重要な改善（ベースラインからの変化量≥1.1）及び顕著な改善（ベースラインからの変化量≥2.0）	△	△	－	－	△	－	△
BASMI linear のベースラインからの変化量	△	△	－	－	△	－	△
FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量	△	△	－	－	△	－	△
MASES のベースラインからの変化量	△	△	－	－	△ (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：△

1.2.3 有効性評価変数の設定根拠

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]では，主要評価を「臨床症状又は徴候の改善」とし，主要評価変数として 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 AS 患者を対象に生物学的製剤を用いて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，F2310 試験及び F2305 試験の主要評価変数も ASAS 20 反応率とし，ASAS 40 反応率は副次評価変数とした。また，AS 患者を対象とした生物学的製剤の臨床試験では，標準的な主要評価時点が投与開始 16 週後であること，プラセボを長期投与することは倫理上望ましくないことから，主要及び副次評価時点を Week 16 とした。

H1301 試験は，F2310 試験及び F2305 試験で用いられた有効性評価変数と同一の項目を設定した。なお，H1301 試験開始前に実施した医薬品第 II 相試験終了後相談（薬機審長発第 0812001 号，平成 27 年 8 月 12 日）で，H1301 試験の主要評価変数の適切性を確認し，合意を得た。

1.2.4 解析対象

F2310，H1301，及び F2305 試験で用いた解析対象集団の定義をTable 1-11に示す。

Table 1-11 解析対象集団の定義

解析対象集団	試験	定義
ランダム化集団（RAN）	F2310，F2305	ランダム化されたすべての被験者。ただし，組入れ基準を確認する前に誤ってランダム化され，治験薬が投与されていない被験者はランダム化集団から除いた。
最大の解析対象集団（FAS）	F2310，F2305	RAN のうち，いずれかの投与群に割り付けられたすべての被験者。Intent-to-treat の原則に則り，ランダム化時に割り付けられた投与群に基づいて解析した。ただし，層別ランダム化時に用いられた層と実際の層が異なる場合は，実際の層に基づいて解析した。
	H1301	投与期に組み入れられたすべての被験者
Per-protocol 集団（PPS）	F2310，F2305	重大な治験実施計画書からの逸脱が認められず，試験を完了したすべての被験者。なお，以下の被験者は PPS から除外した。 • 治験薬を 1 回も投与されなかった • ベースライン時に BASDAI の基準に該当しなかった • 本治験の前にセクキヌマブ，又は IL-17 又は IL-17 受容体をターゲットにした薬剤を投与された • 治験薬が誤投与された • Week 16 までメトトレキサートの投与量が一定でなかった • 安全性の問題以外の理由で，盲検が解除された
安全性解析対象集団（SAF）	F2310，H1301，F2305	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。実際の投与に基づいて解析した。

1.2.5 統計方法

1.2.5.1 外国検証試験（F2310 試験，F2305 試験）の解析方法

特に記載のない限り，有効性は FAS を対象に解析した。

ベースライン値の定義

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て取り扱った。なお，F2305 試験で，投与開始前の MRI データ及び X 線データがなかった場合，MRI データは初回の治験薬投与後 7 日以内，X 線データ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をベースライン値とした。

欠測値の取扱い

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，ノンレスポンダーとして取り扱った。

- 連続変数

  連続変数は 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，解析対象となっている評価時点において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。

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。

感度分析として，ロジスティック回帰モデルと同じ要因及び共変量によるノンパラメトリック共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）モデル[Koch et al. 1998]を用いて ASAS 20 反応率を解析した。また，欠測値の影響を評価するために欠測値を multiple imputation 法により補完し

た場合（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 16.1.9-5.2）と observed data で解析した場合（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 16.1.9-5.3）も評価した。

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 のベースラインに対する相対変化，BASDAI，SF-36 PCS，及び ASQoL のベースラインからの変化量は，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 のベースラインに対する相対変化で，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 のベースラインに対する相対変化で，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。

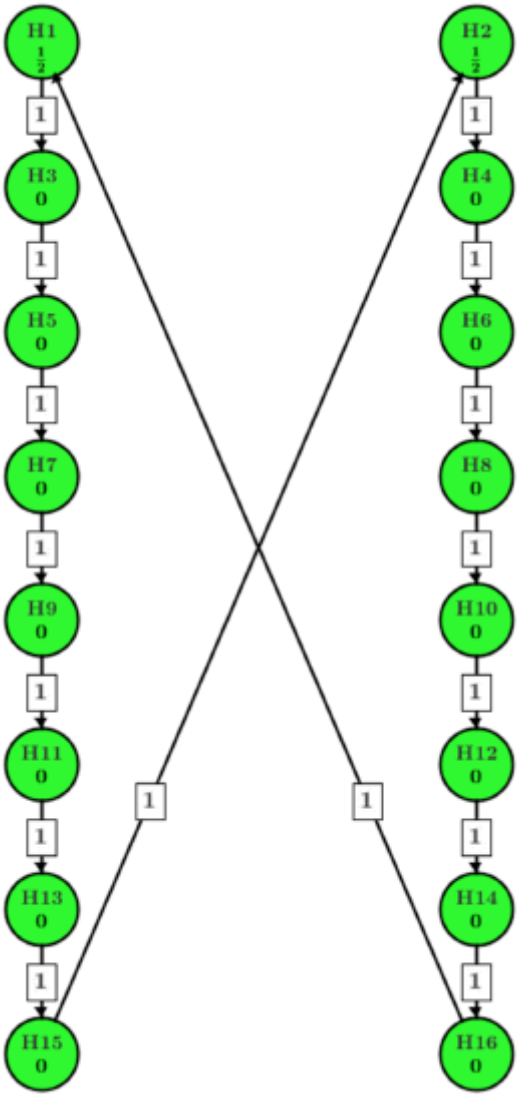
H_{13}：Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量で，セクキヌマブ 75 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

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。

Figure 1-4　　検定手順（F2310 試験，F2305 試験）



MRI による脊椎及び仙腸関節の炎症及び浮腫の評価（F2305 試験のみ）

脊椎の炎症及び浮腫を評価した ASspiMRI-a スコア及び Berlin スコア，仙腸関節の炎症及び浮腫を評価した 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。

X 線による脊椎の構造的損傷の評価（mSASSS）（F2305 試験のみ）

mSASSS により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。

1.2.5.2 国内非対照試験（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。

ベースライン値の定義

ベースライン値は F2310 試験及び F2305 試験と同じ定義とした。

欠測値の取扱い

Week 52 までの 2 値変数の欠測値は，F2310 試験及び F2305 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 を用いた。

1.2.6 被験者数の設定根拠

外国検証試験（F2310 試験，F2305 試験）

F2310 試験及び F2305 試験ともに，主要評価変数である Week 16 の ASAS 20 反応率をプラセボ群で 20%，セクキヌマブ群で 60%と仮定した。第一種の過誤率は全体で 5%（両側）と設定し，セクキヌマブの 2 つの用量をプラセボと比較するため，各比較に 2.5%（両側）を分配した。Fisher's exact 検定により，検出力 90%を得るために必要な被験者数は少なくとも各群 39 名と算出した。これに新規生物製剤の安全性を十分評価できる被験者数を考慮し，F2310 試験は計 222 名（74 名／群，計 3 群），F2305 試験は計 348 名（116 名／群，計 3 群）を目標被験者数として設定した。

国内非対照試験（H1301 試験）

日本では AS の有病率が欧米に比べて極めて低い（1.1.1 項）ため，実施可能性調査に基づき，目標組入れ被験者数を約 30 名と設定した。なお，セクキヌマブ 150 mg を SC 投与したときの 30 名の Week 16 の ASAS 20 反応率を 60%と仮定すると，予測される 95%信頼区間（CI）の下限はおよそ 42.5%であり，F2310 試験のプラセボ群の ASAS 20 反応率の 95%CI の上限を超える（ASAS20 反応率：28.4%，95%CI：18.1-38.7）。

1.2.7 部分集団の検討

F2310 試験及び H1301 試験のデータを用いて，部分集団の有効性を検討した。評価する部分集団及び評価変数をTable 1-12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（FAS：N = 74）と F2305 試験（FAS：N = 122）の併合データを用いた。

Table 1-12 部分集団及び評価変数

部分集団	評価変数
年齢（65 歳未満，65 歳以上）	Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率
体重（70 kg 未満，70～90 kg，90 kg 超）	Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率
性別（男性，女性）	Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率
CRP（10 mg/L 以下，10 mg/L 超）	Week 16 の 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）	Week 16（F2310 試験及び H1301 試験）及び Week 52（F2310 試験及び H1301 試験）の以下の評価変数： 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

2 個々の試験結果の要約

本項では，評価資料とした外国検証試験（F2310 試験），国内非対照試験（H1301 試験），IV 内投与で導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験）の要約を示す。参考資料の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

2.1 外国検証試験（F2310 試験）

治験の標題： A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long-term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with active Ankylosing Spondylitis

主要目的： Week 16 の ASAS 20 反応率を指標として，セクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg の SC 投与の有効性がプラセボに比べて優れていることを検証する。

治験デザイン： 多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験

実施国： 計 53 医療機関（オーストリア，カナダ，チェコ共和国，フィンランド，イタリア，オランダ，ロシア，シンガポール，スペイン，スイス，イギリス，米国，ドイツ）

対象： 18 歳以上の 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 患者

- X 線所見を有し，AS の改訂ニューヨーク基準を満たす中等症又は重症の AS 患者
- ベースライン時の BASDAI 総スコア（0～10）が 4 以上の活動性 AS，かつ BASDAI の質問 2 の VAS が 4 cm 以上の脊椎痛及び背部痛を有する患者
- NSAID 又は抗 TNF-α 製剤を現在使用しているか，若しくは以前使用していたにもかかわらず疾患活動性を有している患者

用法・用量： 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（Day 1，Week 1，2，3，4）SC 投与し，その後，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

目標/登録/完了被験者数： SC-75 mg 群 74/73/50 名，SC-150 mg 群 74/72/57 名，プラセボ群 74/74/55 名
（完了被験者数は Week 156 中間解析時の被験者数）

投与期間： 試験期間 5 年間
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）

主な評価変数： 主要評価変数：Week 16 の ASAS 20 反応率

副次評価変数：Week 16 の 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

主な探索的評価変数：BASDAI 50 反応率

解析方法： **主要評価変数の解析方法**

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

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方法で解析した。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 2 つに分け，各仮説集合を Bretz の遂次棄却検定手順によって全体の第一種の過誤率を 5%（両側）とし，多重性を調整した（1.2.5.1 項）。

有効性の結果：

主要評価変数

Week 16 の ASAS 20 反応率は，SC-150 mg 群（61.1%）がプラセボ群（28.4%）に比べて有意に高く（調整後 p = 0.0001，ロジスティック回帰），SC-75 mg 群（41.1%）はプラセボ群に比べて有意差はみられなかった（調整後 p = 0.0967，ロジスティック回帰）。

副次評価変数

Week 16 の ASAS 40 反応率は，SC-75 mg 群で 26.0%，SC-150 mg 群で 36.1%，プラセボ群で 10.8%であり，SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて有意に高かった（調整後 p = 0.0008，ロジスティック回帰）。Bretz の遂次棄却検定手順により，SC-75 mg 群の副次評価変数はいずれもプラセボ群に比べて有意差はみられなかった。

Week 16 の CRP のベースラインに対する比（投与後/ベースライン）（幾何平均 ± 標準誤差 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 であった。SC-150 mg 群ではプラセボ群に比べて有意に CRP が減少した（調整後 p = 0.0008，MMRM）。

Week 16 の ASAS 5/6 反応率は，SC-75 mg 群で 34.2%，SC-150 mg 群で 43.1%，プラセボ群で 8.1%であり，SC-150 mg 群ではプラセボ群に比べて有意に高かった（調整後 p = 0.0008，ロジスティック回帰）。

Week 16 の SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量は，いずれも臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べスコア 1 以上の低下）がみられた。プラセボ群に対する群間差（セクキヌマブ群 − プラセボ群，LSmean）は SC-75 mg 群で −1.07，SC-150 mg 群で−1.34 であり，SC-150 mg 群ではプラセボ群に比べて有意に BASDAI 総スコアが減少した（調整後 p = 0.0008，MMRM）。

Week 16 の 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は，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 2.5 以上の上昇）がみられた。SC-150 mg 群ではプラセボ群に比べて有意に SF-36 PCS が上昇した（調整後 p = 0.0008，MMRM）。

Week 16 の 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は，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 1.8 以上の低下）がみられた。SC-150 mg 群ではプラセボ群に比べて有意に ASQoL が低下した（調整後 p = 0.001，MMRM）。

Week 16 の ASAS 部分寛解率は，SC-75 mg 群で 15.1%，SC-150 mg 群で 13.9%，プラセボ群で 4.1%であった。SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて統計学的有意差はみられなかった（調整後 p = 0.0941，ロジスティック回帰）ものの，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の ASAS 部分寛解率はプラセボ群に比べて高かった。

主な探索的評価変数

Week 16 の BASDAI 50 反応率は，SC-75 mg 群で 24.7%，SC-150 mg 群で 30.6%，プラセボ群で 10.8%であった。セクキヌマブ群はいずれもプラセボ群に比べて高く，用量との関連がみられた。

SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の主要及び副次評価変数は，いずれも Week 16 の値を Week 156 まで維持した。

安全性の結果：

短期安全性（Week 16）

セクキヌマブ群の有害事象発現率（SC-75 mg 群 57.5%，SC-150 mg 群 65.3%）はプラセボ群（63.5%）と同程度か，若しくは低かった。セクキヌマブのいずれかの群でプラセボ群と比較して 3%以上発現率が高かった有害事象は，鼻咽頭炎（SC-75 mg 群 8.2%，SC-150 mg 群 11.1%，プラセボ群 4.1%，以下同順），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。鼻咽頭炎及び注射部位疼痛の発現率は用量に関連して増加した。

死亡は 1 名（SC-75 mg 群）にみられた。死因は急性心筋梗塞であり，治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象発現率は，投与群間で同程度であった（SC-75 mg 群 5.5%，SC-150 mg 群

5.6%，プラセボ群 4.1%）。基本語（PT）別の重篤な有害事象はすべて 1 名に発現し，特定の事象が発現する傾向はみられなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，投与群間で同程度であった（SC-75 mg 群 4.1%，SC-150 mg 群 6.9%，プラセボ群 5.4%）。いずれの事象も 1 名に発現し，特定の事象が発現する傾向はみられなかった

長期安全性（Week 156）

有害事象の発現率は，Any75 mg 群（1 回でもセクキヌマブ 75 mg が投与された被験者）で 88.6%，Any150 mg 群（1 回でもセクキヌマブ 150 mg が投与された被験者）で 84.7%であり，投与群間で同程度であった。Any150 mg 群の発現率が Any75 mg 群に比べて 3%以上高かった有害事象は，下痢，高血圧，頭痛，四肢痛，脊椎痛，高コレステロール血症，ぶどう膜炎，及び注射部位疼痛であった。

死亡は 3 名（SC-75 mg 群 2 名，SC-150 mg 群 1 名）にみられた。死因は，SC-75 mg 群の 1 名は急性心筋梗塞，SC-75 mg 群のもう 1 名は呼吸停止，SC-150 mg 群の 1 名は肺炎，心肥大，及び心臓拡張であった。3 名の死因はいずれも治験薬との関連を否定された。

重篤な有害事象の発現率は，Any75 mg 群（19.0%）が Any150 mg 群（13.5%）に比べて高かった。Any セクキヌマブ群で 2 名以上に発現した PT 別の重篤な有害事象は，心筋梗塞，クローン病（各 3 名），潰瘍性大腸炎，肺炎，頭痛（各 2 名）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，投与群間で同程度であった（Any75 mg 群 9.5%，Any150 mg 群 9.0%）。Any75 mg 群でクローン病が 2 名にみられたが，その他の有害事象はいずれも 1 名に発現した。

PK の結果： Week 16 の血清中セクキヌマブトラフ濃度（平均値 ± 標準偏差 SD）は，SC-75 mg 群で 12.3 ± 5.42 µg/mL，SC-150 mg 群で 23.4 ± 10.97 µg/mL であった。いずれの投与群も Week 24 までに定常状態に達したと考えられた。Week 156 まですべての評価時点で血清中セクキヌマブトラフ濃度は SC-150 mg 群が SC-75 mg 群に比べて約 2 倍高かった。

2.2 国内非対照試験（H1301 試験）

治験の標題： 活動性強直性脊椎炎の日本人患者を対象に最長 52 週間にわたるセクキヌマブ皮下投与の有効性，安全性及び忍容性を評価する，オープンラベル，第 III 相臨床試験

主要目的： Week 16 の ASAS 20 反応率を指標に，セクキヌマブ 150 mg の SC 投与の有効性を評価する。

治験デザイン： 多施設共同，非盲検，非対照試験

実施国： 日本

対象： F2310 試験と同じ

用法・用量： 導入投与として，セクキヌマブ 150 mg を 1 週間隔で 5 回（Day 1，Week 1，2，3，4）SC 投与し，その後，維持投与としてセクキヌマブ 150 mg を 4 週間隔で SC 投与

目標/登録/完了被験者数： 30/30/28 (Week 24)，25 (Week 52)名

投与期間： 試験期間 1 年間
スクリーニング期（4～10 週間），投与期 1（ベースライン～Week 24），投与期 2（Week 24～52），追跡調査（Week 52～60，最終投与 12 週後）

主な評価変数： 主要評価変数：Week 16 の ASAS 20 反応率

副次評価変数：Week 16 の 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

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。

有効性の結果： **主要評価変数**

Week 16 の ASAS 20 反応率は 70.0%（21/30 名）であった。

副次評価変数

Week 16 の ASAS 40 反応率は 46.7%（14/30 名）であった。

Week 16 の BASDAI 50 反応率は 36.7%（11/30 名）であった。

Week 16 の CRP のベースラインに対する比（0.247）は 1 を下回り，ベースラインから減少した。

Week 16 の ASAS 5/6 反応率は 46.7%（14/30 名）であった。

Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの平均変化量（−3.088）は，臨床的に意義のある変化（1 以上の低下）がみられた。

Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの平均変化量（6.306）は，臨床的に意義のある変化（2.5 以上の上昇）がみられた。

Week 16 の ASQoL のベースラインからの平均変化量（−3.4）は，臨床的に意義のある変化（1.8 以上の低下）がみられた。

Week 16 の ASAS 部分寛解率は 20.0%（6/30 名）であった。

主な探索的評価変数

Week 52 の有効性評価変数は，効果発現以降，ほぼ一定に維持された。

安全性の結果： **短期安全性（Week 16）**

有害事象発現率は 76.7%（23/30 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），次いで口内炎が 13.3%（4/30 名），インフルエンザが 10.0%（3/30 名）であった。

死亡はなかった。

重篤な有害事象発現率は 3.3%（1/30 名）で，薬疹であった。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の発現率は，3.3%（1/30 名）で，薬疹であった。

長期安全性（Week 52）

有害事象発現率は 86.7%（26/30 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。

死亡はなかった。

重篤な有害事象発現率は 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。薬疹及び子宮頸部腺癌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の発現率は 10.0%（3/30 名）であり，内訳は薬疹，骨膜炎，子宮頚部腺癌が各 1 名であった。

PK の結果： Week 16 の血清中セクキヌマブトラフ濃度（平均値 ± SD）は，25.0 ± 10.19 µg/mL（n = 29）であった。Week 16 以降の血清中セクキヌマブ濃度は同程度で推移し， Week 24 までに定常状態に達したと考えられた。

2.3 IV 投与で導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験）

治験の標題： A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active ankylosing spondylitis

主要目的： Week 16 の ASAS 20 反応率を指標として，セクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg の有効性がプラセボに比べて優れていることを検証する。

治験デザイン： 多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験

実施国： 計 65 医療機関（ベルギー，ブルガリア，カナダ，フランス，イタリア，メキシコ，オランダ，ペルー，ロシア，台湾，トルコ，イギリス，ドイツ，米国）

対象： F2310 試験と同じ

用法・用量： 導入投与としてセクキヌマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で 3 回（Day 1，Week 2，4）に IV 投与し，

その後，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

目標/登録/完了被験者数： IV-75 mg 群 116/124/103 名，IV-150 mg 群 116/125/97 名，プラセボ群 116/122/90 名
［完了被験者数は Week 104（投与期の最終来院時）の被験者数］

投与期間： 試験期間 2 年間
スクリーニング期（4 週間），投与期（104 週），追跡調査期（Week 104～112，最終投与 12 週後）

主な評価変数： 主要評価変数：Week 16 の ASAS 20 反応率

副次評価変数：Week 16 の 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

主な探索的評価変数：BASDAI 50 反応率，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

解析方法： F2310 試験と同じ（1.2.5.1 項）。

有効性の結果： **主要評価変数**

Week 16 の ASAS 20 反応率は，IV-75 mg 群（59.7%）及び IV-150 mg 群（60.8%）ともにプラセボ群（28.7%）に比べて有意に高かった（それぞれ調整後 $p < 0.0001$，ロジスティック回帰）。

副次評価変数

Week 16 の ASAS 40 反応率は，IV-75 mg 群（33.1%）及び IV-150 mg 群（41.6%）ともにプラセボ群（13.1%）に比べて有意に高かった（それぞれ調整後 $p = 0.0006$，$p < 0.0001$，ロジスティック回帰）。

Week 16 の CRP のベースラインに対する比（投与後/ベースライン）（幾何平均 ± SE）は，IV-75 mg 群で 0.45 ± 1.092，IV-150 mg 群で 0.40 ± 1.090，プラセボ群で 0.97 ± 1.095 であり，いずれもプラセボ群に比べて有意差がみられた（IV-75 mg 群の調整後 $p = 0.0006$，IV-150 mg 群の調整後 $p < 0.0001$，MMRM）。

Week 16 の ASAS 5/6 反応率は，IV-75 mg 群で 45.2%，IV-150 mg 群で 48.8%，プラセボ群で 13.1%であり，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群はいずれもプラセボ群に比べて有意に高かった（IV-75 mg 群の調整後 $p = 0.0006$，IV-150 mg 群の調整後 $p < 0.0001$，ロジスティック回帰）。

Week 16 の IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量は，いずれも臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べスコア 1 以上の低下）がみられた。プラセボ群に対する群間差（セクキヌマブ群 − プラセボ群）は IV-75 mg 群で−1.75，IV-150 mg 群で−1.74 であり，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群ともにプラセボ群に比べて有意に BASDAI 総スコアが低下した（IV-75 mg 群の調整後 $p = 0.0006$，IV-150 mg 群の調整後 $p < 0.0001$，MMRM）。

Week 16 の IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の SF-36 PCS のベースラインからの変化量は，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 2.5 以上の上昇）がみられた。IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群ではプラセボ群に比べて有意に SF-36 PCS が上昇した（IV-75 mg 群の調整後 $p = 0.0006$，IV-150 mg 群の調整後 $p < 0.0001$，MMRM）。

Week 16 の IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の ASQoL のベースラインからの変化量は，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 1.8 以上の低下）がみられた。IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群ではプラセボ群に比べて有意に ASQoL が低下した（IV-75 mg 群の調整後 $p = 0.0006$，IV-150 mg 群の調整後 $p < 0.0001$，MMRM）。

Week 16 の ASAS 部分寛解率は，IV-75 mg 群で 16.1%，IV-150 mg 群で 15.2%，プラセボ群で 3.3%であった。IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群はプラセボ群に比べて有意に高かった（いずれも調整後 $p = 0.0039$，ロジスティック回帰）。

主な探索的評価変数

Week 16 の BASDAI 50 反応率は，IV-75 mg 群で 39.5%，SC-150 mg 群で 37.6%，プラセボ群で 8.2%であった。セクキヌマブ群はいずれもプラセボ群に比べて高かった。

Week 16 の仙腸関節の浮腫を評価した Berlin スコアのベースラインからの平均変化量（± SD）

は，ばらつきが大きいものの IV-75 mg 群（−1.05 ± 2.090）及び IV-150 mg 群（−1.30 ± 2.170）はいずれもベースラインに比べて低下した。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を評価した ASspiMRI-a スコア及び Berlin スコアは，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群ともに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いずれもプラセボ群に比べて大きかったが，用量との関連はみられなかった。

Week 104 の mSASSS のベースラインからの変化量は，ばらつきは大きいものの IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群ともにほとんど変化はみられなかった。IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群で，Week104 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。

安全性の結果： **短期安全性（Week 16）**

セクキヌマブ群の有害事象発現率（IV-75 mg 群 66.9%，IV-150 mg 群 69.6%）は，プラセボ群（55.7%）に比べて高かった。セクキヌマブのいずれかの群でプラセボ群と比較して 3%以上発現率が高かった有害事象は，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%），悪心（4.0%，4.8%，1.6%），白血球減少症（4.8%，3.2%，0.8%）であった。鼻咽頭炎及び頭痛の発現率は，用量に関連して増加した。

死亡は 1 名（プラセボ群）にみられた。死因はうつ病であり，治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象発現率は，投与群間で同程度であった（IV-75 mg 群 1.6%，IV-150 mg 群 2.4%，プラセボ群 4.1%）。PT 別の重篤な有害事象はすべて 1 名に発現し，特定の事象が発現する傾向はみられなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，セクキヌマブ群（IV-75 mg 群 1.6%，IV-150 mg 群 0.8%）がプラセボ群（4.9%）に比べて低かった。いずれの事象も 1 名に発現し，特定の事象が発現する傾向はみられなかった。

長期安全性（Week 104）

有害事象の発現率は，Any75 mg 群（1 回でもセクキヌマブ 75 mg が投与された被験者）で 80.4%，Any150 mg 群（1 回でもセクキヌマブ 150 mg が投与された被験者）で 86.7%であり，Any150 mg 群の方が高かった。Any150 mg 群の発現率が Any75 mg 群に比べて 3%以上高かった有害事象は，咽頭炎，鼻咽頭炎，気管支炎，扁桃炎，鼻炎，背部痛，口腔ヘルペス，腹痛，尿路感染，皮膚炎であった。

死亡は 2 名（IV-75 mg 群，プラセボ群に各 1 名）にみられた。死因は，IV-75 mg 群が急性呼吸不全，プラセボ群がうつ病であった。いずれも治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象発現率は，投与群間で同程度であった（Any75 mg 群 13.4%，Any150 mg 群 13.2%）。Any セクキヌマブ群で 2 名以上に発現した PT 別の重篤な有害事象は，心筋梗塞（4 名），強直性脊椎炎（3 名），白内障，胆石症，扁桃炎，肋骨骨折，呼吸不全（各 2 名）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，Any150 mg 群（9.4%）が Any75 mg 群（4.5%）に比べて高かった。Any75 mg 群で強直性脊椎炎及び妊娠が各 2 名にみられたが，その他の有害事象はいずれも 1 名に発現した。

PK の結果： Week 16 の血清中セクキヌマブトラフ濃度（平均値 ± SD）は，IV-75 mg 群で 36.7 ± 17.7 µg/mL，IV-150 mg 群で 43.6 ± 18.8 µg/mL であった。Week 24 以降，Week 104 まですべての評価時点で血清中セクキヌマブトラフ濃度は IV-150 mg 群が IV-75 mg 群に比べて約 2 倍高かった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

有効性を検討した臨床試験 4 試験（F2310，H1301，F2305，F2320 試験）の対象患者は，すべて NSAID に対して効果不十分若しくは忍容性不良で，抗 TNF-α 製剤又は DMARD の使用の有無を問わず中等症又は重症の活動性 AS 患者とした。4 試験の選択・除外基準の一覧をTable 6-2に示す。

各試験の選択基準は以下のとおりであり，試験間で同一であった。なお，「メトトレキサート又はサラゾスルファピリジン」に関して，両剤とも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。しかしながら，実臨床でのこれらの薬剤の使用実態を踏まえ，全試験で両剤の併用を可とした。ただし，F2310，F2305，F2320 試験では選択基準に，H1301 試験では併用薬の項に，その旨記載した。したがって，選択基準及び除外基準の内容は試験間で違いはなく，対象集団に差はなかった。

- 18 歳以上の男女（女性患者の場合，妊婦及び授乳婦を除く）
- X 線所見（X 線画像または放射線医師の報告書，F2305 試験は X 線画像のみ）を有し，AS の改訂ニューヨーク基準を満たす中等症又は重症の AS 患者で，ベースライン時の BASDAI 総スコア（0～10）が 4 以上の活動性 AS，かつ BASDAI の質問 2 の VAS が 4 cm 以上の脊椎痛（F2320 試験は脊椎痛及び背部痛）を有する患者
- ベースライン前に 3 ヵ月以上最高推奨用量の NSAID が投与されたが，効果不十分又は無効であった患者。若しくは最高推奨用量の NSAID 投与が 3 ヵ月未満であっても，忍容性不良，副作用，又は禁忌症のために投与を中止した患者
- AS 治療として NSAID［シクロオキシゲナーゼ-1（COX-1）又は COX-2 阻害薬を含む］を定期的に使用している場合，ベースライン前の少なくとも 2 週間は用法・用量が一定の患者
- 抗 TNF-α 製剤の使用経験がある場合（1 種類を超えないこと），ベースライン以前又はベースライン時に 3 ヵ月間以上承認用量で投与されたが効果不十分であった患者。若しくは，抗 TNF-α 製剤を少なくとも 1 回投与して忍容性不良であった患者
- 全身性ステロイドを投与している場合，ベースライン前 2 週間以上は，1 日投与量がプレドニゾロン換算で 10 mg 以下で，用法・用量が一定している患者
- メトトレキサート（7.5～25 mg/週，H1301 試験は 25 mg/週以下）又はサラゾスルファピリジン（3 g/日以下）を投与中の場合，ランダム化前 3 ヵ月間以上投与され，そのうち 4 週間以上は用法・用量が一定の患者

なお，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）を有する患者はいずれの試験でも除外した。

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までの被験者内訳をTable 3-1に示す。

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%）。どの投与群も最も多かった中止理由は「有害事象」で，次いで「被験者又は保護者の判断」であった。各中止理由の頻度は，投与群間で大きな違いはなかった。

ランダム化された 219 名全員が有効性の解析対象（FAS）となった。

Table 3-1 Week 16 までの被験者の内訳（F2310 試験，ランダム化集団）

Disposition /Reason	セクキヌマブ SC-75 mg N = 73 n (%)	セクキヌマブ SC-150 mg N = 72 n (%)	Any セクキヌマブ N = 145 n (%)	プラセボ N = 74 n (%)
ランダム化	73	72	145	74
完了 Week 1～16	68 (93.2)	66 (91.7)	134 (92.4)	66 (89.2)
中止 Week 1～16	5 (6.8)	6 (8.3)	11 (7.6)	8 (10.8)
有害事象	2 (2.7)	5 (6.9)	7 (4.8)	4 (5.4)
効果不十分	0	0	0	1 (1.4)
治験担当医師の判断	0	0	0	1 (1.4)
被験者又は保護者の判断	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (2.1)	2 (2.7)
死亡	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.1-1.2

Week 156 までの被験者内訳をTable 3-2に示す。

プラセボ群にランダム化された 74 名のうち，8 名が Week 16 以前に中止し，66 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（Pbo-75 mg 群 32 名，Pbo-150 mg 群 34 名）。また，SC-75 mg 群（N = 73）のうち 2 名，Pbo-75 mg 群（N = 32）のうち 3 名が Week 52 以降にセクキヌマブを 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 2 名を母数に含む）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程度であった。なお，「被験者又は保護者の判断」（11.0%，1.4%）は，SC-75 mg 群で最も多かったが，SC-150 mg 群では少なかった。

Pbo-75 mg 群及び 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，投与群間で同程度であった。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。

Table 3-2 Week 156 までの被験者の内訳（F2310 試験，ランダム化集団）

Disposition /Reason	セクキヌマブ SC-75 mg N = 73			セクキヌマブ SC-150 mg N = 72	プラセボ N = 74	Pbo-75 mg N = 32			Pbo-150 mg N = 34
	75 mg n (%)	75-150 mg n (%)	合計 n (%)	n (%)	n (%)	75 mg n (%)	75-150 mg n (%)	合計 n (%)	n (%)
ランダム化	71 (97.3)	2 (2.7)	73 (100)	72 (100)	74 (100)	29 (90.6)	3 (9.4)	32 (100)	34 (100)
完了 Week 1～156	48 (65.8)	2 (2.7)	50 (68.5)	57 (79.2)	55 (74.3)	23 (71.9)	3 (9.4)	26 (81.3)	29 (85.3)
中止 Week 1～156	23 (31.5)	0	23 (31.5)	15 (20.8)	19 (25.7)	6 (18.8)	0	6 (18.8)	5 (14.7)
有害事象	7 (9.6)	0	7 (9.6)	7 (9.7)	7 (9.5)	1 (3.1)	0	1 (3.1)	2 (5.9)
効果不十分	6 (8.2)	0	6 (8.2)	4 (5.6)	7 (9.5)	4 (12.5)	0	4 (12.5)	2 (5.9)
試験治療のコンプライアンス不良	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0
治験担当医師の判断	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
被験者又は保護者の判断	8 (11.0)	0	8 (11.0)	1 (1.4)	3 (4.1)	0	0	0	1 (2.9)
死亡	2 (2.7)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.1-1.5
Pbo：プラセボ
75-150 mg：SC-75 mg 群又は Pbo-75 mg 群にランダム化された被験者で，Week 52 以降 150 mg に増量した被験者
プラセボ群にランダム化された被験者のうち，Week 16 でセクキヌマブ群に再ランダム化されなかった被験者は，プラセボ群でのみ集計した。

3.1.2.2　国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

Week 24 までの被験者内訳をTable 3-3に示す。

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）であり，このうち 1 名は Week 12 に「有害事象」によって中止した。もう 1 名は Week 24 に「効果不十分」で中止した。

30 名全員が有効性の解析対象（FAS）となった。

Table 3-3　Week 24 までの被験者の内訳（H1301 試験，安全性解析対象集団）

Disposition /Reason	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 n (%)
完了 Week 1～24	28 (93.3)
中止 Week 1～24	2 (6.7)
有害事象	1 (3.3)
効果不十分	1 (3.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.1-1.2

Week 52 までの被験者内訳をTable 3-4に示す。

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 52 までに投与を中止した割合は 16.7%（5/30 名）であった。中止した 5 名のうち 3 名は「有害事象」によって中止し，2 名は「効果不十分」で中止した。

30 名全員が有効性の解析対象（FAS）となった。

Table 3-4　Week 52 までの被験者の内訳（H1301 試験，安全性解析対象集団）

Disposition /Reason	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 n (%)
完了 Week 1～52	25 (83.3)
中止 Week 1～52	5 (16.7)
有害事象	3 (10.0)
効果不十分	2 (6.7)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.1-1.2

3.1.2.3　IV 投与で導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

Week 16 までの被験者の内訳をTable 3-5に示す。

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。各中止理由の頻度は，投与群間で大きな違いはなかった。

ランダム化された 371 名全員が有効性の解析対象（FAS）となった。

Table 3-5 Week 16 までの被験者の内訳（F2305 試験，ランダム化集団）

Disposition /Reason	セクキヌマブ IV-75 mg N = 124 n (%)	セクキヌマブ IV-150 mg N = 125 n (%)	プラセボ N = 122 n (%)
ランダム化	124	125	122
完了 Week 1～16	118 (95.2)	121 (96.8)	112 (91.8)
中止 Week 1～16	6 (4.8)	4 (3.2)	10 (8.2)
有害事象	2 (1.6)	1 (0.8)	5 (4.1)
効果不十分	1 (0.8)	1 (0.8)	0
追跡調査不能	0	0	1 (0.8)
技術上の問題	0	1 (0.8)	0
被験者又は保護者の判断	3 (2.4)	1 (0.8)	3 (2.5)
死亡	0	0	1 (0.8)

Source：5.3.5.3-4-d90_Appendix efficacy questions-Table 1.1-3.1

Week 104 までの被験者の内訳をTable 3-6に示す。

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 群で大きな違いはなかった（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，各中止理由の頻度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。112 名のうち ASAS 20 反応基準に合致したレスポンダーが 35 名，ノンレスポンダーが 77 名であった。

- ノンレスポンダー（77 名）は，Pbo-Non resp 75 mg 群（39 名）又は Pbo-Non resp 150 mg 群（38 名）に再ランダム化され，Week 16 からセクキヌマブの投与を開始した。Week 104 までに投与を中止した被験者の割合は，Pbo-Non resp 150 mg 群（31.6%）が Pbo-Non resp 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-Non resp 75 mg 群 2.6%，Pbo-Non resp 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-Non resp 150 mg 群の方が高かった。
- レスポンダー（35 名）は，Pbo-Resp 75 mg 群（17 名）又は Pbo-Resp 150 mg 群（18 名）に再ランダム化され，Week 24 からセクキヌマブの投与を開始した。投与を中止した被験者は，

Pbo-Resp 75 mg 群で 2 名［「効果不十分」（プラセボ投与中に中止），「被験者又は保護者の判断」が各 1 名］，Pbo-Resp 150 mg 群で 1 名（追跡不能）であった。

なお，Pbo-Resp 75 mg 群の 1 名は，Week 20 でプラセボ投与時に中止となったため，再ランダム化後にセクキヌマブが投与された被験者数は合計 111 名であった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.1-2.2）。

Table 3-6 Week 104 までの被験者の内訳（F2305 試験，ランダム化集団）

Disposition /Reason	セクキヌマブ IV-75 mg N = 124 n (%)	セクキヌマブ IV-150 mg N = 125 n (%)	プラセボ N = 122 n (%)	Pbo-Non resp -75 mg N = 39 n (%)	Pbo-Non resp -150 mg N = 38 n (%)	Pbo-Resp -75 mg N = 17 n (%)	Pbo-Resp -150 mg N = 18 n (%)
ランダム化	124	125	122	39	38	17	18
完了	103 (83.1)	97 (77.6)	90 (73.8)	32 (82.1)	26 (68.4)	15 (88.2)	17 (94.4)
中止	21 (16.9)	28 (22.4)	32 (26.2)	7 (17.9)	12 (31.6)	2 (11.8)	1 (5.6)
有害事象	6 (4.8)	11 (8.8)	11 (9.0)	1 (2.6)	5 (13.2)	0	0
効果不十分	3 (2.4)	8 (6.4)	6 (4.9)	3 (7.7)	2 (5.3)	1 (5.9) [a)]	0
追跡不能	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.5)	0	1 (2.6)	0	1 (5.6)
試験治療のコンプライアンス不良	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (2.6)	0	0	0
治験担当医師の判断	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
妊娠	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
技術的な問題	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
被験者又は保護者の判断	9 (7.3)	5 (4.0)	10 (8.2)	2 (5.1)	4 (10.5)	1 (5.9)	0
死亡	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.1-1.3
Pbo-Non resp：プラセボ群にランダム化され，Week 16 に ASAS 20 反応基準に合致しなかった被験者（ノンレスポンダー）
Pbo-Resp：プラセボ群にランダム化され，Week 16 に ASAS 20 反応基準に合致した被験者（レスポンダー）
再ランダム化されなかったプラセボ群被験者はプラセボ群合計でのみカウントした。
a) 本被験者は，プラセボ投与中（Week 20）に中止したため，セクキヌマブは投与されなかった。

3.1.2.4 導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

Week 16 までの被験者内訳をTable 3-7に示す。

424 名がスクリーニングされ，このうち 350 名がセクキヌマブ 150 mg 導入投与群（116 名），150 mg 非導入投与群（117 名），又はプラセボ群（117 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（150 mg 導入投与群 1.7%，150 mg 非導入投与群 4.3%，プラセボ群 3.4%）。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。各中止理由の頻度は，投与群間で大きな違いはなかった。

ランダム化された 350 名全員が有効性の解析対象（FAS）となった。

Table 3-7　　Week 16 までの被験者の内訳（F2320 試験，ランダム化集団）

Disposition /Reason	セクキヌマブ 150 mg 導入あり N = 116 n (%)	セクキヌマブ 150 mg 導入なし N = 117 n (%)	プラセボ N = 117 n (%)
ランダム化	116	117	117
完了 Week 1～16	114 (98.3)	112 (95.7)	113 (96.6)
中止 Week 1～16	2 (1.7)	5 (4.3)	4 (3.4)
有害事象	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)
効果不十分	0	0	1 (0.9)
治験担当医師の判断	0	1 (0.9)	0
被験者又は保護者の判断	1 (0.9)	2 (1.7)	2 (1.7)

Source：5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.1-1.2

3.1.3　人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.3.1　外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

ランダム化集団の主な人口統計学的及びその他の基準値の特性をTable 3-8に示す。

SC-75 mg 群，SC-150 mg 群，及びプラセボ群で，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 69.9%（153/219 名）であったが，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%）に比べて高かったが，その他の人口統計学的特性及びその他の基準値に投与群間に不均衡はみられなかった。

Table 3-8　　主な人口統計学的及びその他の基準値の特性（F2310 試験，ランダム化集団）

	セクキヌマブ SC-75 mg N = 73	セクキヌマブ SC-150 mg N = 72	プラセボ N = 74	Pbo-75 mg N = 32	Pbo-150 mg N = 34
年齢区分， n (%)					
< 65 歳	70 (95.9)	70 (97.2)	72 (97.3)	30 (93.8)	34 (100.0)
≥ 65 歳	3 (4.1)	2 (2.8)	2 (2.7)	2 (6.3)	0
≥ 75 歳	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (3.1)	0
年齢 (歳)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	44.4 (13.06)	41.9 (12.48)	43.6 (13.17)	46.7 (13.96)	40.1 (11.61)
Median (Min～Max)	46.0 (19～77)	41.0 (20 ～66)	44.0 (21～77)	49.5 (22～77)	40.0 (21～62)
性別， n (%)					
女性	22 (30.1)	26 (36.1)	18 (24.3)	15 (46.9)	3 (8.8)
男性	51 (69.9)	46 (63.9)	56 (75.7)	17 (53.1)	31 (91.2)

	セクキヌマブ SC-75 mg N = 73	セクキヌマブ SC-150 mg N = 72	プラセボ N = 74	Pbo-75 mg N = 32	Pbo-150 mg N = 34
人種， n (%)					
White	70 (95.9)	69 (95.8)	70 (94.6)	32 (100.0)	30 (88.2)
Asian	3 (4.1)	2 (2.8)	4 (5.4)	0	4 (11.8)
American Indian or Alaska Native	0	1 (1.4)	0	0	0
身長 (cm)					
n	73	72	73	32	33
Mean (SD)	170.62 (9.042)	173.36 (8.840)	172.13 (9.294)	167.78 (9.987)	175.24 (7.711)
Median (Min～Max)	172.00 (153.0～193.0)	172.25 (150.5～189.0)	173.00 (150.0～190.0)	166.00 (150.0～189.0)	175.30 (160.0～190.0)
体重 (kg)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	81.45 (17.389)	82.33 (17.964)	80.28 (15.223)	79.31 (17.001)	80.95 (14.370)
Median (Min～Max)	80.00 (51.0～123.0)	79.75 (50.0～134.0)	79.00 (47.5～123.4)	79.30 (49.0～123.4)	79.50 (47.5～112.0)
BMI (kg/m^2)					
n	73	72	73	32	33
Mean (SD)	28.01 (5.858)	27.42 (5.802)	27.08 (5.674)	28.43 (7.400)	26.04 (3.684)
Median (Min～Max)	27.64 (17.2～44.5)	26.59 (17.7～44.1)	25.82 (17.5～54.8)	27.06 (18.7～54.8)	25.76 (17.5～35.3)
ベースライン時の喫煙者， n (%)	21 (28.8)	21 (29.2)	30 (40.5)	11 (34.4)	14 (41.2)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.1-3.2
Pbo-75 mg = プラセボ群にランダム化された後，再ランダム化されてセクキヌマブ 75 mg を投与された被験者
Pbo-150 mg = プラセボ群にランダム化された後，再ランダム化されてセクキヌマブ 150 mg を投与された被験者
再ランダム化されなかったプラセボ群被験者はプラセボ群に含まれる。

ランダム化集団の疾患特性をTable 3-9に示す。

SC-75 mg 群，SC-150 mg 群，及びプラセボ群で，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。なお，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の各 1 名は，ベースライン時の BASDAI 総スコアが 4 未満であり，治験実施計画書の逸脱として報告された。CRP の中央値は 5.70～8.30 mg/L であり，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 human leukocyte antigen B27（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。

Table 3-9 疾患特性（F2310 試験，ランダム化集団）

	セクキヌマブ SC-75 mg N = 73	セクキヌマブ SC-150 mg N = 72	プラセボ N = 74	Pbo-75 mg N = 32	Pbo-150 mg N = 34
患者による全般疾患活動性評価 (0-100 mm)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	64.6 (17.88)	67.5 (16.84)	70.5 (15.75)	67.1 (15.86)	72.4 (15.65)
Median (Min～Max)	64.0 (1～99)	68.0 (31～99)	72.0 (28～100)	66.0 (28～100)	75.5 (29～97)
全背部痛 (0-100 mm)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	65.1 (17.65)	66.2 (16.67)	69.2 (18.83)	65.9 (20.77)	72.1 (16.88)
Median (Min～Max)	66.0 (22～97)	68.0 (22～99)	70.0 (0～100)	70.0 (0～100)	74.0 (28～100)
夜間背部痛 (0-100 mm)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	61.8 (20.75)	65.9 (17.15)	64.0 (21.76)	60.1 (23.36)	65.9 (21.12)
Median (Min～Max)	65.0 (4～97)	68.0 (0～99)	68.0 (0～100)	62.5 (0～100)	71.0 (25～100)
BASFI					
n	73	72	73	31	34
Mean (SD)	5.98 (2.132)	6.22 (2.133)	6.10 (2.007)	5.76 (2.047)	6.43 (2.010)
Median (Min～Max)	6.27 (1.0～9.7)	6.74 (1.4～9.9)	6.34 (0.1～9.5)	5.67 (0.1～9.0)	6.40 (1.2～9.5)
BASDAI					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	6.57 (1.272)	6.59 (1.471)	6.78 (1.280)	6.61 (1.264)	7.13 (1.208)
Median (Min～Max)	6.50 (2.4～9.6)	6.83 (3.2～10.0)	6.93 (4.0～9.5)	6.69 (4.5～9.5)	7.22 (4.0～9.2)
BASMI (linear)					
n	71	71	70	31	32
Mean (SD)	3.92 (1.689)	3.61 (1.937)	3.91 (1.622)	3.58 (1.986)	4.25 (1.308)
Median (Min～Max)	3.89 (0.3～7.8)	3.61 (0.2～7.8)	4.17 (0.4～7.2)	3.23 (0.4～7.2)	4.40 (0.8～7.1)
BASMI – 側屈方向の腰椎可動域制限 (cm)					
n	72	71	72	32	32
Mean (SD)	10.88 (6.848)	12.28 (5.721)	11.29 (6.988)	11.96 (6.737)	9.62 (4.079)
Median (Min～Max)	9.78 (2.0～48.0)	11.40 (2.5～26.0)	10.65 (0.0～47.5)	10.65 (0.0～26.5)	9.20 (1.5～21.0)
BASMI – 耳珠から壁までの距離 (cm)					
n	72	72	73	32	34
Mean (SD)	14.81 (5.347)	13.73 (4.873)	14.82 (5.277)	14.26 (4.552)	15.68 (6.170)
Median (Min～Max)	12.55 (9.0～30.0)	12.00 (6.0～28.0)	13.50 (7.0～33.0)	12.50 (10.0～27.0)	14.50 (7.0～33.0)
BASMI – 前屈方向の腰椎可動域制限 (modified Schober, cm)					
n	72	72	72	31	34
Mean (SD)	4.14 (2.072)	4.26 (2.328)	3.79 (1.931)	4.16 (2.253)	3.55 (1.638)
Median (Min～Max)	4.00 (0.0～10.0)	4.10 (0.0～10.0)	3.65 (0.4～8.1)	4.40 (0.4～8.1)	3.25 (0.5～7.3)
BASMI – 最大内果間距離 (cm)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	95.37 (26.418)	95.87 (30.008)	96.52 (25.481)	96.21 (30.425)	95.74 (19.461)
Median (Min～Max)	96.00 (36.0～158.5)	97.50 (11.6～153.0)	97.50 (25.0～149.0)	94.00 (25.0～143.0)	98.50 (47.5～127.0)
BASMI – 頸部回旋角度 (degrees)					
n	73	72	74	32	34

	セクキヌマブ SC-75 mg N = 73	セクキヌマブ SC-150 mg N = 72	プラセボ N = 74	Pbo-75 mg N = 32	Pbo-150 mg N = 34
Mean (SD)	51.62 (20.997)	53.28 (22.872)	54.11 (18.684)	58.78 (18.073)	50.90 (20.165)
Median (Min～Max)	52.50 (7.0～90.0)	52.00 (7.0～90.0)	53.50 (6.0～90.0)	59.75 (16.5～90.0)	51.25 (6.0～90.0)
BASMI – 胸郭拡張 (cm)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	3.24 (1.548)	3.62 (1.961)	3.87 (1.891)	3.85 (2.131)	3.91 (1.634)
Median (Min～Max)	3.00 (0.0～7.0)	3.40 (0.0～8.5)	4.00 (0.2～10.0)	4.00 (0.2～10.0)	3.85 (1.0～8.0)
BASMI – 後頭部から壁までの距離 (cm)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	4.95 (5.520)	3.38 (5.078)	4.65 (6.295)	4.38 (5.679)	5.17 (7.364)
Median (Min～Max)	4.00 (0.0～21.0)	0.00 (0.0～20.0)	3.00 (0.0～30.0)	2.00 (0.0～22.0)	3.50 (0.0～30.0)
MASES					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	3.40 (3.192)	4.04 (4.085)	3.70 (3.659)	3.75 (3.750)	3.76 (3.619)
Median (Min～Max)	3.00 (0.0～11.0)	3.00 (0.0～13.0)	2.00 (0.0～13.0)	2.50 (0.0～13.0)	2.50 (0.0～11.0)
CRP (mg/L)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	15.33 (19.813)	25.80 (50.088)	15.71 (18.498)	11.38 (12.180)	20.07 (23.501)
Median (Min～Max)	5.70 (0.5～86.2)	7.50 (0.4～237.0)	8.30 (0.5～84.6)	7.10 (0.5～56.2)	10.40 (0.6～84.6)
赤血球沈降速度 (mm/h)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	28.6 (20.61)	33.9 (24.76)	29.5 (17.76)	28.2 (17.08)	31.5 (19.54)
Median (Min～Max)	24.0 (0～78)	29.0 (0～125)	28.0 (2～80)	27.5 (2～70)	28.5 (3～80)
HLA-B27, n (%)					
Negative	15 (20.5)	12 (16.7)	11 (14.9)	9 (28.1)	0
Positive	53 (72.6)	57 (79.2)	58 (78.4)	22 (68.8)	31 (91.2)
Missing	5 (6.8)	3 (4.2)	5 (6.8)	1 (3.1)	3 (8.8)
TNF-α 未治療, n (%)					
No	28 (38.4)	28 (38.9)	29 (39.2)	11 (34.4)	12 (35.3)
Yes	45 (61.6)	44 (61.1)	45 (60.8)	21 (65.6)	22 (64.7)
治験薬の初回投与前に開始した抗 TNF-α 製剤の薬剤数, n (%)					
= 0	45 (61.6)	44 (61.1)	45 (60.8)	21 (65.6)	22 (64.7)
= 1	28 (38.4)	27 (37.5)	29 (39.2)	11 (34.4)	12 (35.3)
≥ 2	0	1 (1.4)	0	0	0
AS と診断されてからの期間 (年)					
n	72	70	73	32	33
Mean (SD)	5.273 (7.3664)	6.978 (8.2307)	6.371 (8.9380)	5.957 (8.9330)	6.981 (9.3401)
Median (Min～Max)	2.747 (0.00～28.59)	3.781 (0.00～32.70)	2.779 (0.00～37.89)	2.163 (0.00～33.24)	2.779 (0.00～37.89)
ランダム化時のメトトレキサート投与の有無, n (%)					
No	64 (87.7)	64 (88.9)	65 (87.8)	30 (93.8)	28 (82.4)
Yes	9 (12.3)	8 (11.1)	9 (12.2)	2 (6.3)	6 (17.6)
ランダム化時のメトトレキサートの投与量 (mg/week)					
n	9	7	9	2	6
Mean (SD)	13.33 (2.500)	15.00 (2.887)	13.61 (4.167)	10.00 (0.000)	14.58 (4.587)
Median (Min～Max)	15.00 (10.0～15.0)	15.00 (10.0～20.0)	12.50 (10.0～20.0)	10.00 (10.0～10.0)	13.75 (10.0～20.0)
ランダム化時のサラゾスルファピリジン投与の有無, n (%)					
No	61 (83.6)	62 (86.1)	65 (87.8)	27 (84.4)	30 (88.2)
Yes	12 (16.4)	10 (13.9)	9 (12.2)	5 (15.6)	4 (11.8)

	セクキヌマブ SC-75 mg N = 73	セクキヌマブ SC-150 mg N = 72	プラセボ N = 74	Pbo-75 mg N = 32	Pbo-150 mg N = 34
ランダム化時のサラゾスルファピリジンの投与量 (g/day)					
n	12	9	9	5	4
Mean (SD)	2.13 (0.433)	2.11 (1.054)	2.33 (1.000)	1.80 (0.837)	3.00 (0.816)
Median (Min～Max)	2.00 (1.5～3.0)	2.00 (1.0～4.0)	2.00 (1.0～4.0)	2.00 (1.0～3.0)	3.00 (2.0～4.0)
ランダム化時のステロイド投与の有無， n (%)					
No	66 (90.4)	68 (94.4)	67 (90.5)	31 (96.9)	30 (88.2)
Yes	7 (9.6)	4 (5.6)	7 (9.5)	1 (3.1)	4 (11.8)
ランダム化時のステロイドの投与量 (mg/day)					
n	5	4	6	0	4
Mean (SD)	6.50 (2.236)	3.75 (1.443)	9.17 (2.041)	—	10.00 (0.000)
Median (Min～Max)	5.00 (5.0～10.0)	3.75 (2.5～5.0)	10.00 (5.0～10.0)	—	10.00 (10.0～10.0)
MNYC1: 運動により改善し，安静によって改善しない 3 ヵ月間以上持続する腰痛， n (%)					
No	1 (1.4)	0	2 (2.7)	2 (6.3)	0
Yes	72 (98.6)	72 (100.0)	72 (97.3)	30 (93.8)	34 (100.0)
MNYC2: 矢状面及び前頭面両方における腰椎可動域制限， n (%)					
No	7 (9.6)	10 (13.9)	8 (10.8)	5 (15.6)	2 (5.9)
Yes	66 (90.4)	62 (86.1)	66 (89.2)	27 (84.4)	32 (94.1)
MNYC3: 年齢及び性別によって補正した正常値と比較した胸部拡張制限， n (%)					
No	21 (28.8)	25 (34.7)	29 (39.2)	16 (50.0)	11 (32.4)
Yes	52 (71.2)	46 (63.9)	45 (60.8)	16 (50.0)	23 (67.6)
Missing	0	1 (1.4)	0	0	0
MNYC4: 一側のグレード 3～4 の仙腸関節炎， n (%)					
No	64 (87.7)	59 (81.9)	66 (89.2)	28 (87.5)	30 (88.2)
Yes	9 (12.3)	13 (18.1)	8 (10.8)	4 (12.5)	4 (11.8)
MNYC5: 両側のグレード 2 以上の仙腸関節炎， n (%)					
No	5 (6.8)	5 (6.9)	7 (9.5)	3 (9.4)	4 (11.8)
Yes	68 (93.2)	67 (93.1)	67 (90.5)	29 (90.6)	30 (88.2)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.1-4.2

Pbo-75 mg = プラセボ群にランダム化された後，再ランダム化されてセクキヌマブ 75 mg を投与された被験者
Pbo-150 mg = プラセボ群にランダム化された後，再ランダム化されてセクキヌマブ 150 mg を投与された被験者
再ランダム化されなかったプラセボ群被験者はプラセボ群のみに含まれる。
ステロイドの投与量はプレドニゾン換算
MNYC = Modified New York criteria for ankylosing spondylitis，改訂ニューヨーク基準

3.1.3.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

SAF の主な人口統計学的及びその他の基準値の特性をTable 3-10に示す。

被験者のほとんど（90.0%）が 65 歳未満であり，年齢の中央値は 43.0 歳であった。男性の割合は 7 割弱（66.7%），BMI の平均値は約 23.49 kg/m^2 であった。ベースライン時の喫煙率は約 2 割（23.3%）であった。

Table 3-10 主な人口統計学的及びその他の基準値の特性（H1301 試験，SAF）

	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30
年齢区分， n (%)	
< 65 歳	27 (90.0)

	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30
≥ 65 歳	3 (10.0)
≥ 75 歳	0 (0.0)
年齢 (歳)	
n	30
Mean (SD)	44.0 (13.52)
Median (Min～Max)	43.0 (24～67)
性別， n (%)	
女性	10 (33.3)
男性	20 (66.7)
人種， n (%)	
Asian	30 (100.0)
身長 (cm)	
n	30
Mean (SD)	165.60 (10.237)
Median (Min～Max)	165.50 (143.0～184.0)
体重 (kg)	
n	30
Mean (SD)	64.71 (14.546)
Median (Min～Max)	62.20 (42.8～107.8)
BMI (kg/m^2)	
n	30
Mean (SD)	23.49 (4.127)
Median (Min～Max)	23.00 (16.9～33.6)
ベースライン時の喫煙者， n (%)	7 (23.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.1-3.1

SAF の疾患特性をTable 3-11に示す。

AS と診断されてからの期間の中央値は約 4.6 年，BASDAI 総スコアの平均値は 6.928 であった。CRP の中央値は 9.20 mg/L であり，基準範囲（基準上限値 5.0 mg/L）に比べ高値であった。HLA-B27 陽性の被験者の割合は約 5 割（46.7%）であった。TNF-α IR の割合は約 3 割（26.7%）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。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 2 割で，平均投与量は 11.21 mg/week，サラゾスルファピリジンの使用割合は約 2 割で，平均投与量は 1.17 g/day，ステロイドの使用割合は 1 割で，平均投与量は 2.50 mg/day であった。

Table 3-11　　疾患特性（H1301 試験，SAF）

	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30
患者による全般疾患活動性評価 (0-100 mm)	
n	30
Mean (SD)	72.8 (13.49)
Median (Min～Max)	75.0 (40～91)
全背部痛 (0-100 mm)	
n	30
Mean (SD)	71.1 (13.45)
Median (Min～Max)	70.5 (47～95)
夜間背部痛 (0-100 mm)	
n	30
Mean (SD)	68.2 (14.01)
Median (Min～Max)	66.0 (45～93)
BASFI	
n	30
Mean (SD)	5.645 (2.1648)
Median (Min～Max)	5.940 (1.67～10.00)
脊椎痛	
n	30
Mean (SD)	7.763 (1.3548)
Median (Min～Max)	7.600 (4.50～9.80)
BASDAI	
n	30
Mean (SD)	6.928 (1.5989)
Median (Min～Max)	7.030 (4.13～8.97)
BASMI (linear)	
n	30
Mean (SD)	4.958 (1.6337)
Median (Min～Max)	4.917 (1.97～7.22)
BASMI – 側屈方向の腰椎可動域制限 (cm)	
n	30
Mean (SD)	8.08 (5.004)
Median (Min～Max)	7.40 (0.9～19.3)
BASMI – 耳珠から壁までの距離 (cm)	
n	30
Mean (SD)	15.60 (6.060)
Median (Min～Max)	14.50 (7.8～31.9)
BASMI - 前屈方向の腰椎可動域制限 (modified Schober，cm)	
n	30
Mean (SD)	2.98 (2.121)
Median (Min～Max)	2.75 (0.0～7.5)

	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30
BASMI – 最大内果間距離 (cm)	
n	30
Mean (SD)	88.02 (23.363)
Median (Min～Max)	88.00 (34.3～138.5)
BASMI – 頸部回旋角度 (degrees)	
n	30
Mean (SD)	37.73 (22.703)
Median (Min～Max)	32.50 (4.5～80.0)
BASMI – 胸郭拡張 (cm)	
n	30
Mean (SD)	2.49 (1.686)
Median (Min～Max)	2.00 (0.5～8.2)
BASMI – 後頭部から壁までの距離 (cm)	
n	30
Mean (SD)	6.36 (6.042)
Median (Min～Max)	5.00 (0.0～23.0)
MASES	
n	30
Mean (SD)	3.2 (3.47)
Median (Min～Max)	2.0 (0～13)
CRP (mg/L)	
n	30
Mean (SD)	12.06 (14.387)
Median (Min～Max)	9.20 (0.2～62.8)
赤血球沈降速度 (mm/h)	
n	30
Mean (SD)	23.1 (22.19)
Median (Min～Max)	14.0 (0～78)
HLA-B27, n (%)	
Negative	16 (53.3)
Positive	14 (46.7)
抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分, n (%)	
No	22 (73.3)
Yes	8 (26.7)
治験薬の初回投与前に開始した抗 TNF-α 製剤の薬剤数, n (%)	
= 0	22 (73.3)
= 1	8 (26.7)
≥ 2	0 (0.0)
AS と診断されてからの期間 (年)	
n	30
Mean (SD)	4.553 (7.7248)
Median (Min～Max)	0.635 (0.00～31.73)

	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30
炎症性背部痛の初回発現からの期間 (年)	
n	30
Mean (SD)	12.975 (10.1049)
Median (Min～Max)	10.433 (1.07～38.73)
ベースライン時のメトトレキサート投与の有無， n (%)	
No	23 (76.7)
Yes	7 (23.3)
ベースライン時のメトトレキサートの投与量 (mg/week)	
n	7
Mean (SD)	11.21 (5.179)
Median (Min～Max)	12.00 (3.0～16.0)
ベースライン時のサラゾスルファピリジン投与の有無， n (%)	
No	24 (80.0)
Yes	6 (20.0)
ベースライン時のサラゾスルファピリジンの投与量 (g/day)	
n	6
Mean (SD)	1.17 (0.516)
Median (Min～Max)	1.00 (0.5～2.0)
ベースライン時のステロイド投与の有無， n (%)	
No	27 (90.0)
Yes	3 (10.0)
ベースライン時のステロイドの投与量 (mg/day)	
n	3
Mean (SD)	2.50 (0.500)
Median (Min～Max)	2.50 (2.0～3.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.1-4.1
ステロイドの投与量はプレドニゾン換算

3.1.3.3 IV 投与で導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

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）で，被験者のほとんど（94.3%～97.6%）は 65 歳未満であり，年齢の中央値は 39.0～41.0 歳であった。被験者の約 7 割が男性（67.2%～71.0%）であった。BMI の平均値は約 26～27 kg/m^2 であった。被験者全体では 60.9%（226/371 名）が白人であり，投与群間でばらつきがみられた（55.2%～66.4%）。また，ベースライン時の喫煙率は被験者全体で 23.7%（88/371 名）であり，投与群間でばらつきがみられた（17.7%～28.0%）ものの，その他は人口統計学的特性及びその他の基準値に投与群間で不均衡はみられなかった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.1-3.1）。

AS と診断されてからの期間の中央値は 4.1～5.8 年，BASDAI 総スコアの平均値は 6.05～6.51 であった。CRP の中央値は 7.40～9.20 mg/L であり，いずれも基準範囲（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，投与群間で同程度であった。7～8 割の被験者が HLA-B27 陽性であり，投与群間でばらつ

きがみられた（68.8%～79.8%）。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は約 1～2 割（13.1%～17.7%）で，平均投与量は 12.63～14.08 mg/week，サラゾスルファピリジンの使用割合は約 3 割（32.3%～34.4%）で，平均投与量は 1.51～1.81 g/day，ステロイドの使用割合は約 1～2 割（12.1%～15.2%）で，平均投与量は 6.77～7.88 mg/day であった。ベースラインの疾患特性に，投与群間で不均衡はみられなかった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.1-4.1）。

3.1.3.4 導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

ランダム化集団のセクキヌマブ 150 mg 導入投与群（116 名），150 mg 非導入投与群（117 名），及びプラセボ群（117 名）で，被験者のほとんど（94.0%～97.4%）は 65 歳未満であり，年齢の中央値は 41.0～44.0 歳であった。被験者の約 7 割が男性（65.0%～70.9%）であった。BMI の平均値は約 27～28 kg/m^2 であった。被験者のほとんど（97.4%～100%）が白人であった。また，ベースライン時の喫煙率は約 3～4 割（30.8%～35.3%）であり，人口統計学的特性及びその他の基準値に投与群間で不均衡はみられなかった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.1-3.1）。

AS と診断されてからの期間の中央値は 3.2～4.0 年，BASDAI 総スコアの平均値は 6.95～7.06 であった。CRP の中央値は 5.40～6.25 mg/L であり，いずれも基準範囲（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，投与群間で同程度であった。約 8 割の被験者が HLA-B27 陽性であった（79.5%～86.2%）。治験実施計画書で規定したとおり，約 3 割が TNF-α IR（26.7%～29.1%）であり，使用した抗 TNF-α 製剤の種類はほとんどの被験者で 1 種類であった。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（8.5%～9.5%）で，平均投与量は 14.09～18.00 mg/week，サラゾスルファピリジンの使用割合は約 1 割～2 割（13.7%～23.1%）で，平均投与量は 1.73～1.94 g/day，ステロイドの使用割合は約 1 割（8.5%～11.1%）で，平均投与量は 5.15～6.73 mg/day であった。ベースラインの疾患特性に，投与群間で不均衡はみられなかった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.1-4.1）。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

F2310 試験の主要及び副次評価変数は，Bretz の遂次棄却検定手順[Bretz et al. 2009]により，全体の第一種の過誤率を 5%（両側）と設定し，多重性を調整した（1.2.5.1 項）。検定ストラテジーに基づく仮説検定の結果をTable 3-12に示す。

SC-75 mg 群は主要評価変数でプラセボ群との有意差は認められなかった。SC-150 mg 群は，主要及び副次評価変数のうち，ASAS 部分寛解率以外でプラセボ群に比べて有意差が認められた。

Table 3-12　検定ストラテジーに基づく仮説検定の結果（F2310 試験，FAS）

仮説	評価変数	比較	p 値 (調整後)	統計的有意差*
H1	Week 16 の ASAS 20 反応率	SC-75 mg vs プラセボ	0.0967	No
H2	Week 16 の ASAS 20 反応率	SC-150 mg vs プラセボ	0.0001	Yes
H3	Week 16 の ASAS 40 反応率	SC-75 mg vs プラセボ	0.0967	No
H4	Week 16 の ASAS 40 反応率	SC-150 mg vs プラセボ	0.0008	Yes
H5	Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化	SC-75 mg vs プラセボ	0.0967	No
H6	Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化	SC-150 mg vs プラセボ	0.0008	Yes
H7	Week 16 の ASAS 5/6 反応率	SC-75 mg vs プラセボ	0.0967	No
H8	Week 16 の ASAS 5/6 反応率	SC-150 mg vs プラセボ	0.0008	Yes
H9	Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量	SC-75 mg vs プラセボ	0.0967	No
H10	Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量	SC-150 mg vs プラセボ	0.0008	Yes
H11	Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量	SC-75 mg vs プラセボ	0.0967	No
H12	Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量	SC-150 mg vs プラセボ	0.0008	Yes
H13	Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量	SC-75 mg vs プラセボ	0.0967	No
H14	Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量	SC-150 mg vs プラセボ	0.0010	Yes
H15	Week 16 の ASAS 部分寛解率	SC-75 mg vs プラセボ	0.0967	No
H16	Week 16 の ASAS 部分寛解率	SC-150 mg vs プラセボ	0.0941	No

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2.29-1
*：全体の第一種の過誤率を 5%（両側）と設定し，多重性を調整した

3.2.1.1　主要評価変数（Week 16 の ASAS 20 反応率）

Week 16 の ASAS 20 反応率（non-responder imputation）の群間比較をTable 3-13に示す。

Week 16 の ASAS 20 反応率は，SC-75 mg 群で 41.1%（30/73 名），SC-150 mg 群で 61.1%（44/72 名），プラセボ群で 28.4%（21/74 名）であった。SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて 30%以上高く，有意差がみられた（調整後 $p = 0.0001$，ロジスティック回帰）。SC-75 mg 群はプラセボ群に比べて 10%以上高かったものの，有意差はみられなかった（調整後 $p = 0.0967$，ロジスティック回帰）。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。

感度分析として，Week 16 の ASAS 20 反応率をノンパラメトリック ANCOVA モデルで解析した。その結果，主要解析と同じで SC-150 mg 群はプラセボ群に対して有意に高く（未調整 $p < 0.0001$），SC-75 mg 群では有意差はみられず（未調整 $p = 0.1261$）（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 16.1.9-5.1），主要解析の頑健性が示された。

欠測値の影響を評価するために欠測値を multiple imputation 法により補完した場合（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 16.1.9-5.2）と observed data で解析した場合（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 16.1.9-5.3）で評価した。いずれの場合も SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率はプラセボ群に比べて有意に高かったが，SC-75 mg 群で有意差はみられず，主要解析の結果と一致していた。

また，PPS を対象に解析した場合も同様であった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 16.1.9-5.4）。

Table 3-13 Week 16 の ASAS 20 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）

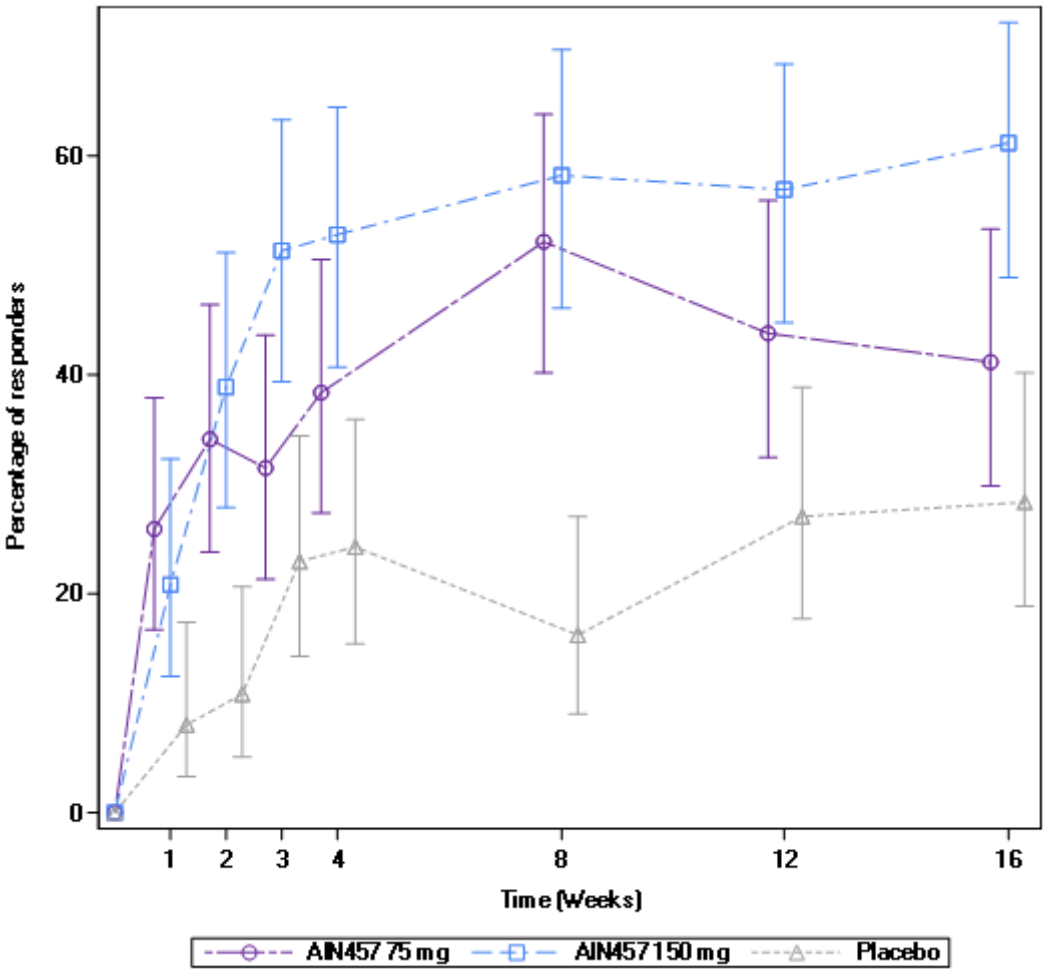
投与群	N	n/M (%)	比較	オッズ比	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
セクキヌマブ SC-75 mg	73	30/73 (41.1)	vs. プラセボ	1.82	0.90, 3.67	0.0967	0.0967
セクキヌマブ SC-150 mg	72	44/72 (61.1)	vs. プラセボ	4.38	2.14, 8.96	< 0.0001	0.0001
プラセボ	74	21/74 (28.4)	—	—	—	—	—

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 3-1に示す。

SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率は Week 3 で 51.4%まで上昇した後，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 SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率はプラセボ群に比べて 10%以上高かった。また，SC-150 mg 群は SC-75 mg 群に比べて Week 3 から Week 16 まで Week 8 以外のすべての評価時点で 10%以上高かった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-1.1）。

Figure 3-1　Week 16 までの ASAS 20 反応率の推移（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）



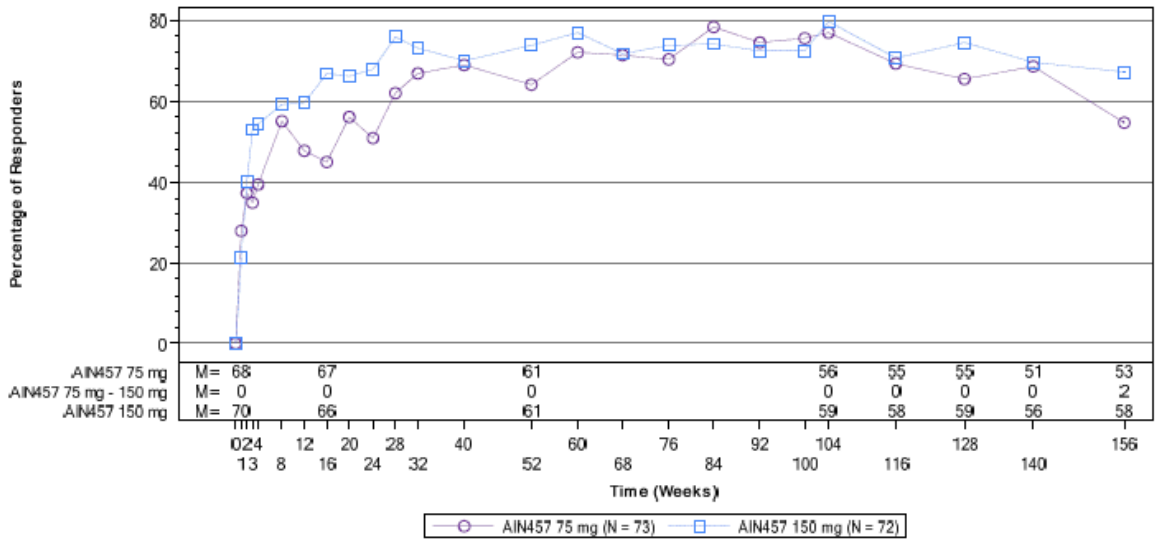
Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-1.1
AIN457 75 mg = セクキヌマブ SC-75 mg，AIN457 150 mg = セクキヌマブ SC-150 mg
ASAS 20 反応率 ± 95%CI を表示

長期投与時の ASAS 20 反応率

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（Figure 4-2，5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-1.2）。

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（observed data）は，Week 156 までほぼ一定に推移した（Figure 3-2）。

Figure 3-2　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（ランダム化された投与群で集計した）
M = 評価された被験者数

3.2.1.2　副次評価変数

3.2.1.2.1 Week 16 の ASAS 40 反応率

Week 16 の ASAS 40 反応率（non-responder imputation）の群間比較をTable 3-14に示す。

Week 16 の ASAS 40 反応率は，SC-75 mg 群で 26.0%（19/73 名），SC-150 mg 群で 36.1%（26/72 名），プラセボ群で 10.8%（8/74 名）であった。SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて 20%以上高く，有意差がみられた（調整後 p = 0.0008，ロジスティック回帰）。SC-75 mg 群はプラセボ群に比べて 10%以上高かったものの，有意差はみられなかった。ASAS 40 反応率は，セクキヌマブの用量の増加に伴い増加した。

Table 3-14　Week 16 の ASAS 40 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）

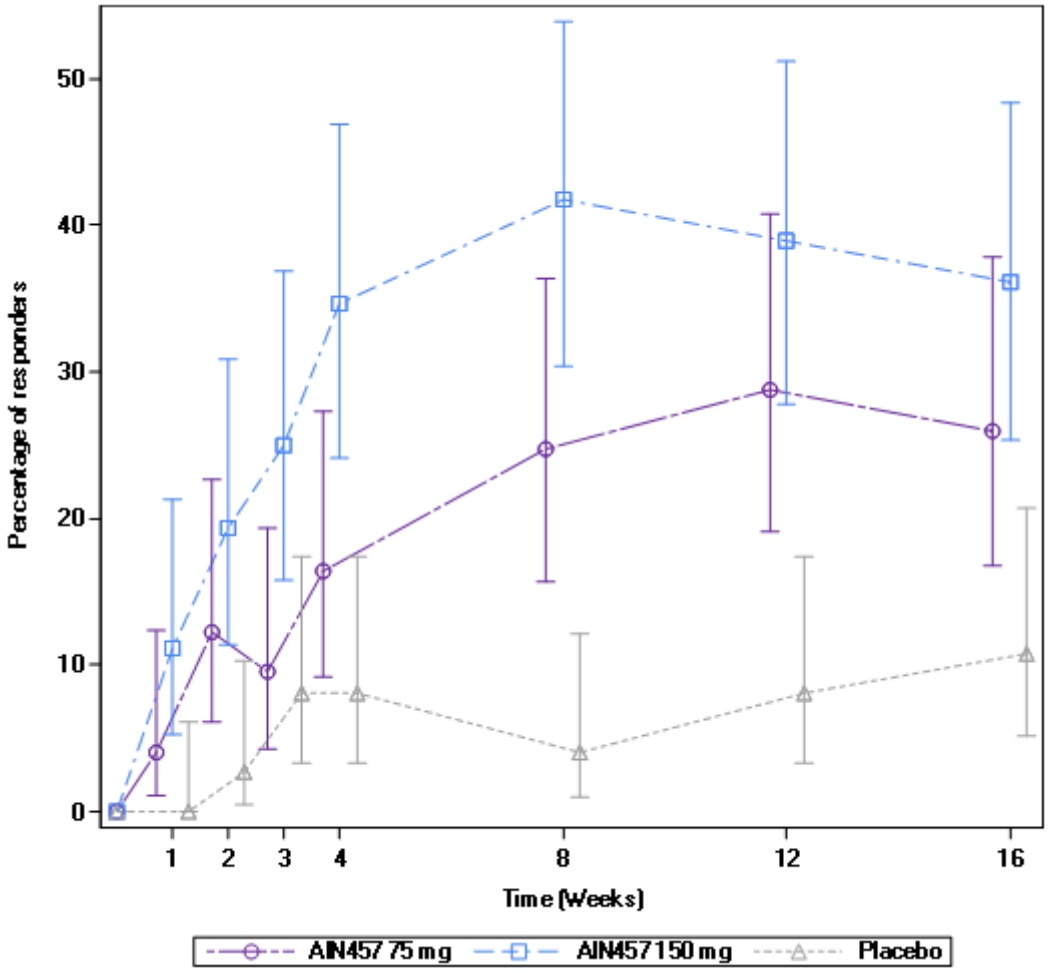
投与群	N	n/M (%)	比較	オッズ比	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
セクキヌマブ SC-75 mg	73	19/73 (26.0)	vs. プラセボ	2.99	1.19, 7.48	0.0194	0.0967
セクキヌマブ SC-150 mg	72	26/72 (36.1)	vs. プラセボ	5.07	2.06, 12.44	0.0004	0.0008
プラセボ	74	8/74 (10.8)	—	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-2.1，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 40 反応基準に該当した被験者数
M = ASAS 40 反応率を評価した被験者数

Week 16 までの ASAS 40 反応率の推移（non-responder imputation）をFigure 3-3に示す。

SC-150 mg 群の ASAS 40 反応率は Week 4 で 34.7%まで上昇し，Week 16（36.1%）までほぼ一定に推移した。Week 1 から Week 16 まですべての評価時点で SC-150 mg 群の ASAS 40 反応率はプラセボ群に比べて 10%以上高かった。また，SC-150 mg 群は SC-75 mg 群に比べて Week 3 から Week 16 まですべての評価時点で 10%以上高かった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-2.1）。

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



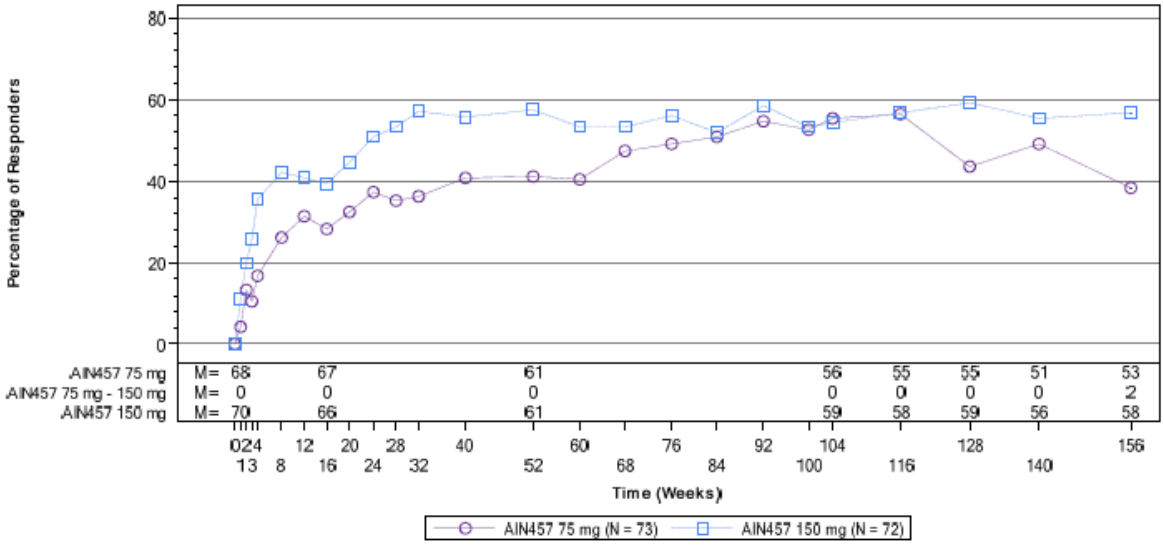
Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-2.1
AIN457 75 mg = セクキヌマブ SC-75 mg，AIN457 150 mg = セクキヌマブ SC-150 mg
ASAS 40 反応率 ± 95%CI を表示

長期投与時の ASAS 40 反応率

Week 52 の ASAS 40 反応率（non-responder imputation）は，SC-75 mg 群で 34.2%（25/73 名），SC-150 mg 群で 48.6%（35/72 名）であり，両群とも Week 16 の ASAS 40 反応率が Week 52 まで維持された（Figure 4-2，5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-2.2）。

盲検が解除された Week 52 以降，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の ASAS 40 反応率（observed data）は，Week 156 までほぼ一定に推移した（Figure 3-4）。

Figure 3-4　Week 156 までの ASAS 40 反応率の推移（F2310 試験，FAS，observed data）



Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.2-2.3
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（ランダム化された投与群で集計した）
M = 評価された被験者数

3.2.1.2.2 Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化

Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化の群間比較をTable 3-15に示す。

Week 16 の 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（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，セクキヌマブ群はいずれも 1 を下回り，CRP はベースラインに比べて減少した。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が（調整後 p = 0.0008，MMRM），SC-75 mg 群で有意差はみられなかった。CRP のベースラインに対する比は SC-75 mg 群と SC-150 mg 群で同程度であった。

Table 3-15　Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM）

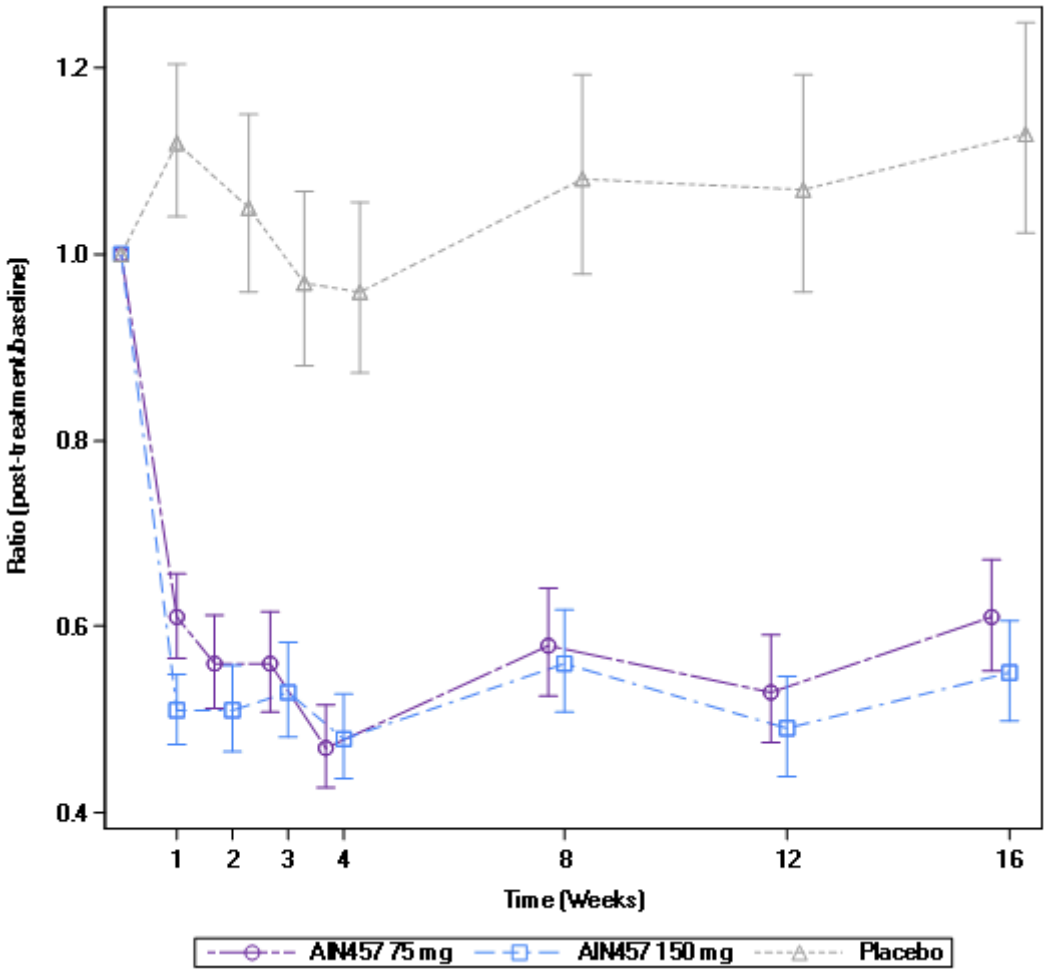
投与群	N	n	ベースラインに対する比 Exp (LSM) [a] Exp (SE)	比較	群間比 [b]	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
セクキヌマブ SC-75 mg	73	69	0.61 (1.103)	vs. プラセボ	0.54	0.41, 0.71	< 0.0001	0.0967
セクキヌマブ SC-150 mg	72	68	0.55 (1.104)	vs. プラセボ	0.49	0.37, 0.64	< 0.0001	0.0008
プラセボ	74	66	1.13 (1.105)	—	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-5.1，Table 14.2-29.1
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。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（対数）及び体重を共変量とする MMRM を用いて解析した。
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。
a) 指数関数により逆変換した LSmean。1 未満の値は CRP の減少を示す。
b) 自然対数変換した LSmean の群間差を指数関数により逆変換した値，又は幾何平均値の比。1 未満の値はセクキヌマブ群の減少がプラセボよりも大きいことを示す。
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

Week 16 までの CRP のベースラインに対する相対変化の推移（MMRM）をFigure 3-5に示す。

SC-150 mg 群の CRP は Week 1 からベースラインに比べて減少し，その比は Week 1 から Week 16 までほぼ一定に推移した。SC-75 mg 群も SC-150 mg 群と同様に推移した。プラセボ群の CRP は，ベースラインからの減少はみられなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-5.1）。

Figure 3-5　Week 16 までの CRP のベースラインに対する相対変化の推移（F2310 試験，FAS，MMRM）



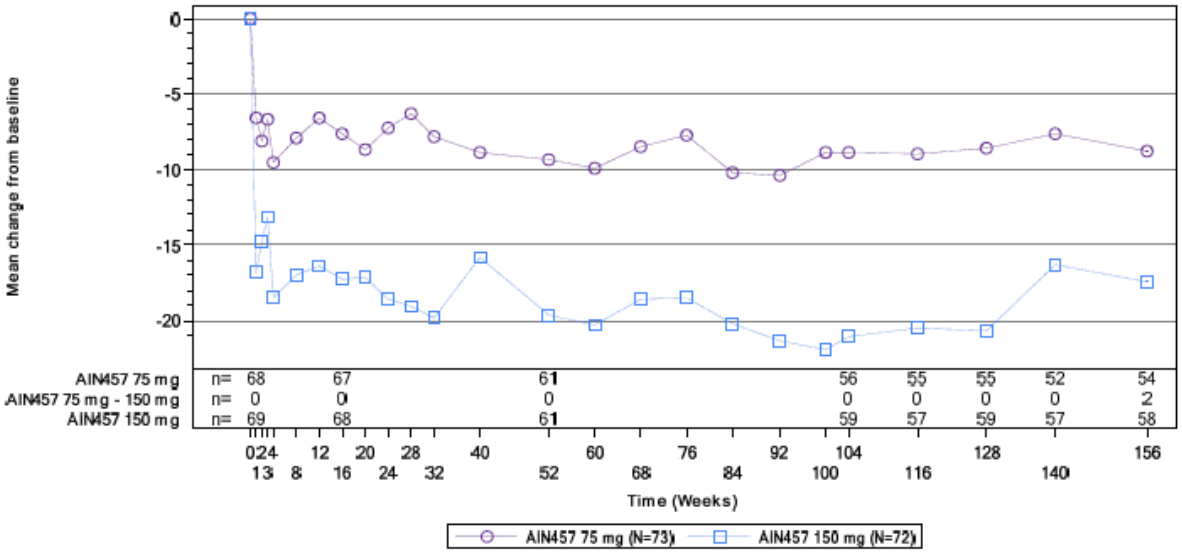
Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-5.1
AIN457 75 mg = セクキヌマブ SC-75 mg，AIN457 150 mg = セクキヌマブ SC-150 mg
CRP のベースラインに対する比（投与後/ベースライン）の幾何平均 ± 95%CI を表示

長期投与時の CRP のベースラインに対する相対変化

Week 52 の CRP のベースラインに対する比（投与後/ベースライン）（MMRM）の幾何平均（SE）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 と同程度であった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-5.2）。

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。また，Week 16 から Week 156 まで，SC-150 mg 群の CRP のベースラインに対する平均変化量は SC-75 mg 群に比べて大きかった（Figure 3-6）。

Figure 3-6　Week 156 までの CRP のベースラインに対する変化量（mg/L）の推移（F2310 試験，FAS，observed data）



Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.2-5.3
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（ランダム化された投与群で集計した）
n = ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数

3.2.1.2.3 Week 16 の ASAS 5/6 反応率

Week 16 の ASAS 5/6 反応率（non-responder imputation）の群間比較をTable 3-16に示す。

Week 16 の ASAS 5/6 反応率は，SC-75 mg 群で 34.2%（25/73 名），SC-150 mg 群で 43.1%（31/72 名），プラセボ群で 8.1%（6/74 名）であった。SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて 30%以上高く，有意差がみられた（調整後 p = 0.0008，ロジスティック回帰）。SC-75 mg 群はプラセボ群に比べて 20%以上高かったものの，有意差はみられなかった。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。

Table 3-16　Week 16 の ASAS 5/6 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）

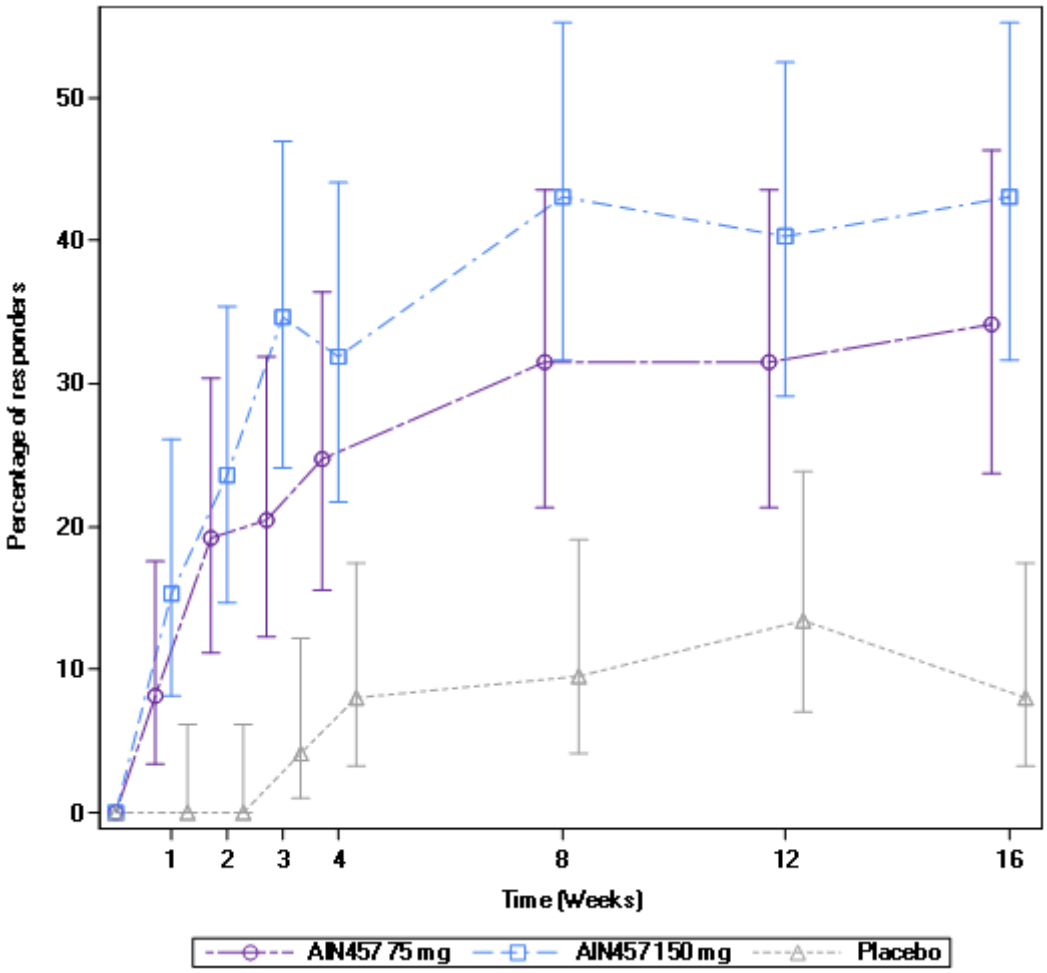
投与群	N	n/M (%)	比較	オッズ比	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
セクキヌマブ SC-75 mg	73	25/73 (34.2)	vs. プラセボ	6.13	2.31, 16.26	0.0003	0.0967
セクキヌマブ SC-150 mg	72	31/72 (43.1)	vs. プラセボ	9.15	3.47, 24.12	< 0.0001	0.0008
プラセボ	74	6/74 (8.1)	—	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-4.1，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 5/6 反応基準に該当した被験者数
M = ASAS 5/6 反応率を評価した被験者数

Week 16 までの ASAS 5/6 反応率の推移（non-responder imputation）をFigure 3-7に示す。

SC-150 mg 群の ASAS 5/6 反応率は Week 3 で 34.7%まで上昇し，Week 8（43.1%）から Week 16（43.1%）までほぼ一定に推移した。Week 1 から Week 16 まですべての評価時点で SC-150 mg 群の ASAS 5/6 反応率はプラセボ群に比べて 10%以上高かった。また，SC-150 mg 群は SC-75 mg 群に比べて Week 3 と Week 8 で 10%以上高かった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-4.1）。

Figure 3-7　Week 16 までの ASAS 5/6 反応率の推移（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）



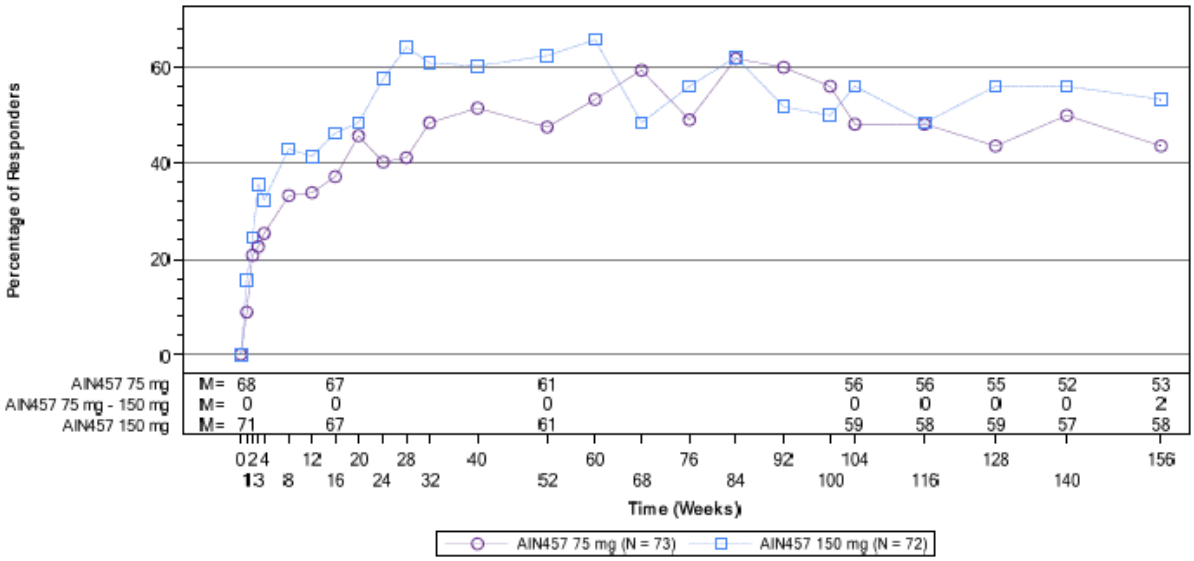
Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-4.1
AIN457 75 mg = セクキヌマブ SC-75 mg，AIN457 150 mg = セクキヌマブ SC-150 mg
ASAS 5/6 反応率 ± 95%CI を表示

長期投与時の ASAS 5/6 反応率

Week 52 の ASAS 5/6 反応率（non-responder imputation）は，SC-75 mg 群で 39.7%（29/73 名），SC-150 mg 群で 52.8%（38/72 名）であり，両群とも Week 52 まで Week 16 の ASAS 5/6 反応率が維持された。SC-150 mg 群の ASAS 5/6 反応率は，SC-75 mg 群に比べて高いか同程度で推移した（Figure 4-2，5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-4.2）。

盲検が解除された Week 52 以降，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の ASAS 5/6 反応率（observed data）は，Week 156 までほぼ一定に推移した（Figure 3-8）。

Figure 3-8　Week 156 までの ASAS 5/6 反応率の推移（F2310 試験，FAS，observed data）



Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.2-4.3
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（ランダム化された投与群で集計した）
M = 評価された被験者数

3.2.1.2.4 Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM）に対する群間比較を Table 3-17に示す。

Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の LSmean（SE）は，SC-75 mg 群で −1.92（0.249），SC-150 mg 群で−2.19（0.248），プラセボ群で−0.85（0.252）であった。SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群で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スコア 1 以上の低下）がみられた。プラセボ群に対する群間差（セクキヌマブ群 − プラセボ群）は SC-75 mg 群で−1.07（95%CI：−1.77，−0.37），SC-150 mg 群で−1.34（95%CI：−2.04，−0.65）であり，SC-150 mg 群ではプラセボ群に比べて有意に BASDAI 総スコアが低下し，臨床症状・徴候の改善がみられた（調整後 p = 0.0008，MMRM）。SC-75 mg 群ではプラセボ群と有意差はみられなかったが，SC-75 mg 群と SC-150 mg 群で BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量は同程度であった。

Table 3-17 Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量に対する群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM）

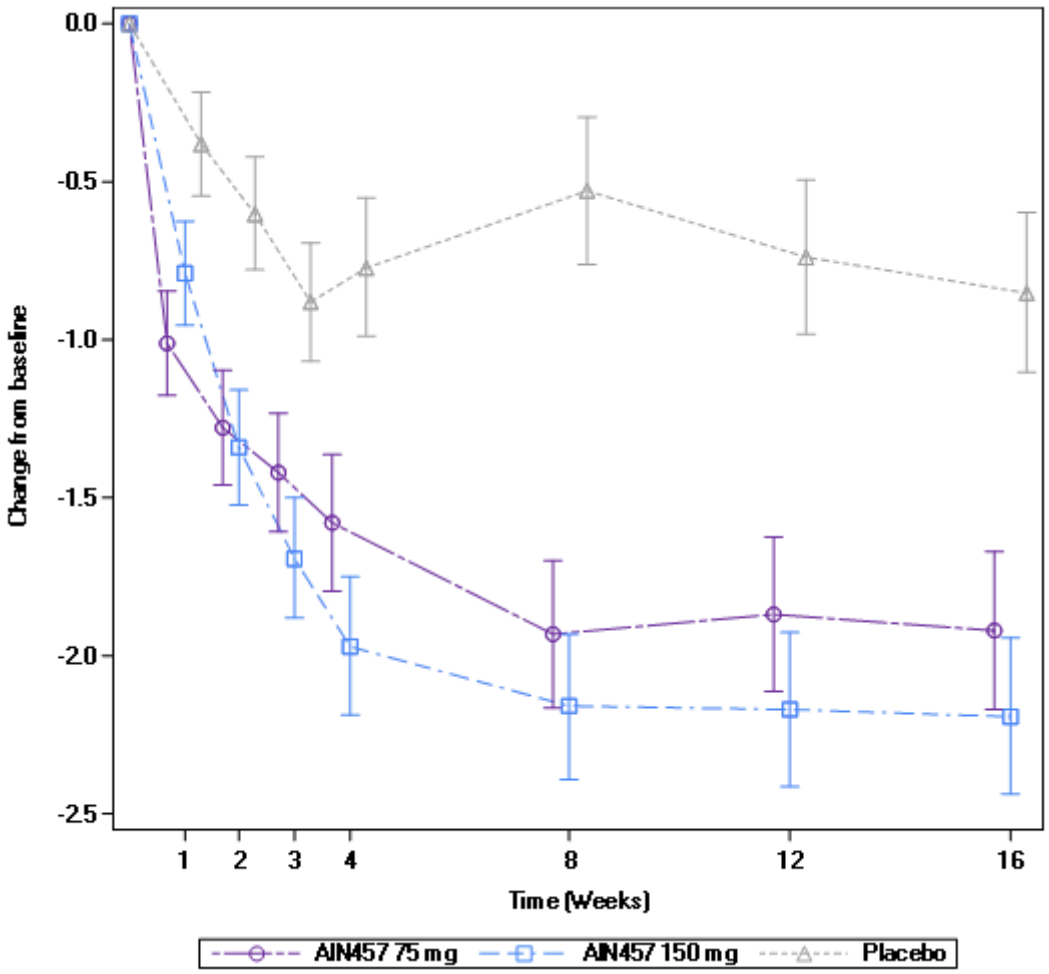
投与群	N	n	ベースラインからの変化量 LSmean (SE)	比較	LSmean (SE)	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
セクキヌマブ SC-75 mg	73	67	−1.92 (0.249)	vs. プラセボ	−1.07 (0.353)	−1.77, −0.37	0.0028	0.0967
セクキヌマブ SC-150 mg	72	67	−2.19 (0.248)	vs. プラセボ	−1.34 (0.353)	−2.04, −0.65	0.0002	0.0008
プラセボ	74	64	−0.85 (0.252)	—	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-3.1，Table 14.2-29.1
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

Week 16 までの BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の推移（MMRM）をFigure 3-9に示す。

SC-150 mg 群の BASDAI 総スコアは，Week 1 からベースラインに比べて低下し，Week 2 から Week 16 まで臨床的に意義のある変化がみられた。SC-150 mg 群の変化量は，Week 1 から Week 16 を通してプラセボ群に比べて大きかったが，SC-75 mg 群とは同程度であり，用量間での違いはみられなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-3.1）。

Figure 3-9　　Week 16 までの BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の推移（F2310 試験，FAS，MMRM）



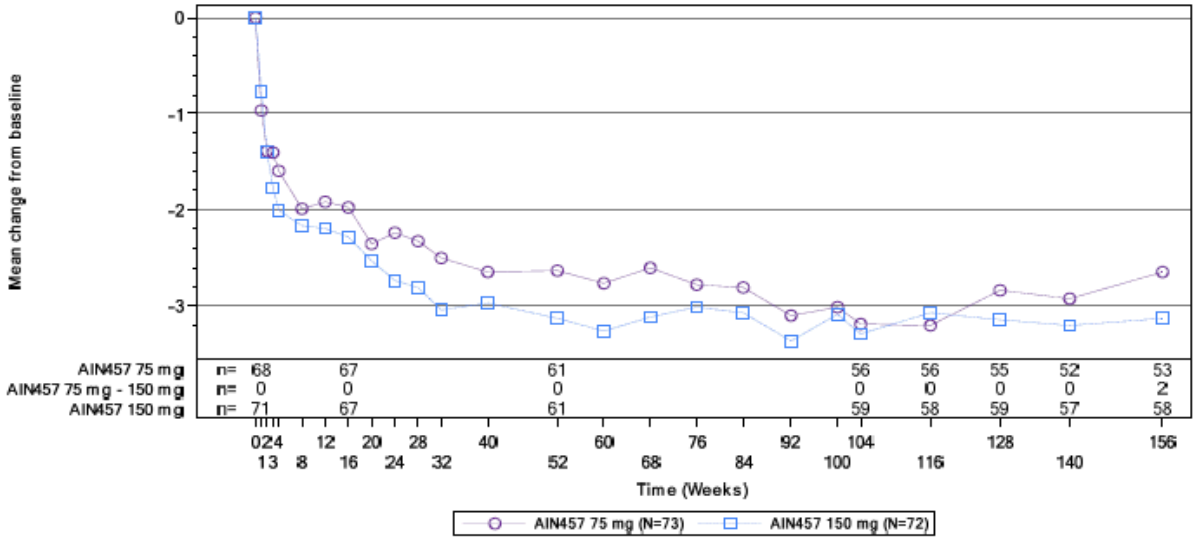
Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-3.1
AIN457 75 mg = セクキヌマブ SC-75 mg，AIN457 150 mg = セクキヌマブ SC-150 mg
BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量 LSmean ± SE を表示

長期投与時の BASDAI 総スコア

Week 52 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の LSmean（SE）（MMRM）は，SC-75 mg 群で−2.47（0.263），SC-150 mg 群で−2.85（0.264）であり，両群とも Week 16 からさらに低下した（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-3.2）。

盲検が解除された Week 52 以降，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の BASDAI 総スコア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（Figure 3-10）。

Figure 3-10　Week 156 までの BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の推移（F2310 試験，FAS，observed data）



Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.2-3.3
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（ランダム化された投与群で集計した）
n = ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数

3.2.1.2.5 Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量

Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（MMRM）に対する群間比較をTable 3-18に示す。

Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量の LSmean（SE）は，SC-75 mg 群で 4.77（0.798），SC-150 mg 群で 6.06（0.784），プラセボ群で 1.92（0.786）であった。SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群で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 2.5 以上の上昇）がみられた。SC-150 mg 群ではプラセボ群に比べて SF-36 PCS が有意に上昇し，身体的機能の改善がみられた（調整後 p = 0.0008，MMRM）。SC-75 mg 群ではプラセボ群と有意差はみられなかったが，SC-75 mg 群と SC-150 mg 群で SF-36 PCS のベースラインからの変化量は同程度であった。

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 群はプラセボ群及び SC-75 mg 群に比べて 10%以上高かった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-9.1）。

Table 3-18　Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM）

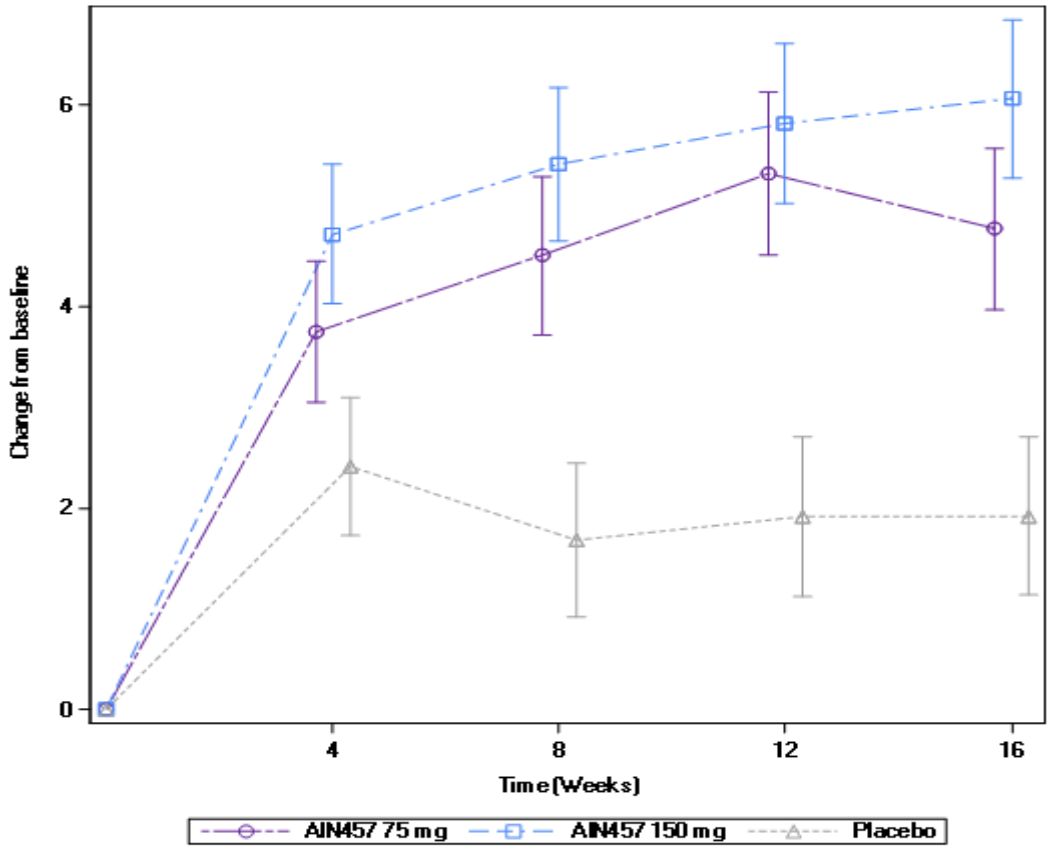
投与群	N	n	ベースラインからの変化量 LSmean (SE)	比較	LSmean (SE)	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
セクキヌマブ SC-75 mg	73	66	4.77 (0.798)	vs. プラセボ	2.84 (1.108)	0.66, 5.03	0.0110	0.0967
セクキヌマブ SC-150 mg	72	67	6.06 (0.784)	vs. プラセボ	4.14 (1.105)	1.96, 6.32	0.0002	0.0008
プラセボ	74	66	1.92 (0.786)	—	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-7.1，Table 14.2-29.1
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，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

Week 16 までの SF-36 PCS のベースラインからの変化量の推移（MMRM）をFigure 3-11に示す。

SC-150 mg 群の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（LSmean）は Week 4 で 4.72 まで上昇し，臨床的に意義のある変化がみられた。その後，Week 16（6.06）まで緩徐に上昇した。SC-150 mg 群の変化量は Week 4 から Week 16 まですべての評価時点でプラセボ群に比べて大きかった。SC-75 mg 群も Week 4（3.75）から臨床的に意義のある変化がみられ，SC-150 mg 群と同様に推移し，用量間で違いはみられなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-7.1）。

Figure 3-11　Week 16 までの SF-36 PCS のベースラインからの変化量の推移（F2310 試験，FAS，MMRM）



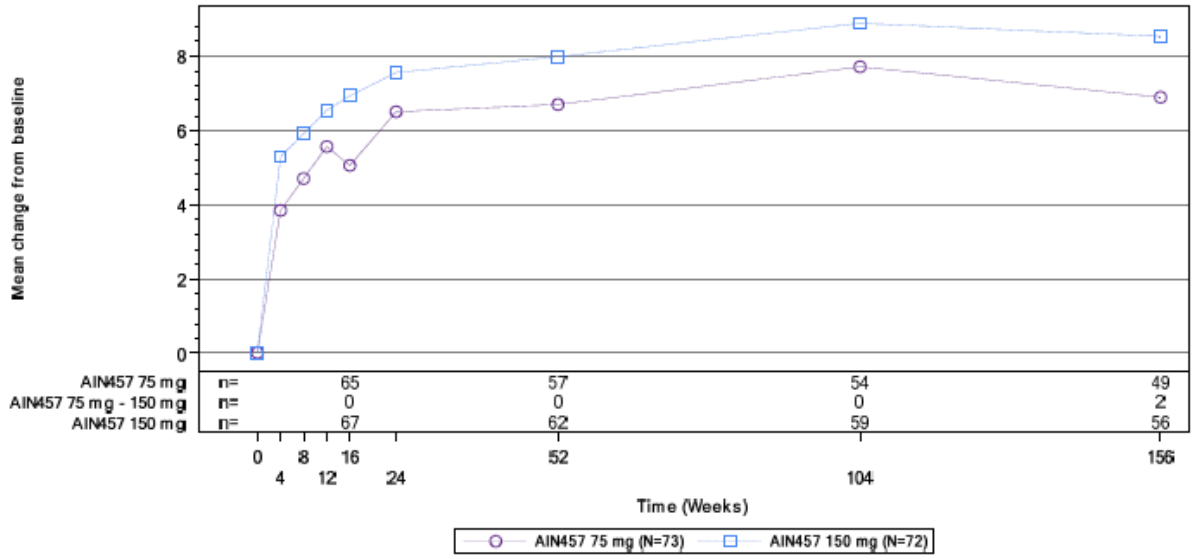
Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-7.1
AIN457 75 mg = セクキヌマブ SC-75 mg，AIN457 150 mg = セクキヌマブ SC-150 mg
SF-36 PCS のベースラインからの変化量 LSmean ± SE を表示

長期投与時の SF-36 PCS

Week 52 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量の LSmean（SE）（MMRM）は，SC-75 mg 群で 6.11（0.923），SC-150 mg 群で 6.82（0.901）であり，両群とも Week 16 の変化量を Week 52 まで維持していた（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-7.2）。

盲検が解除された Week 52 以降，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群ともに 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（Figure 3-12）。

Figure 3-12　Week 156 までの SF-36 PCS のベースラインからの変化量の推移（F2310 試験，FAS，observed data）



Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.2-7.3
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（ランダム化された投与群で集計した）
n = ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数

3.2.1.2.6 Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量

Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量（MMRM）に対する群間比較をTable 3-19に示す。

Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量の LSmean（SE）は，SC-75 mg 群で−3.33（0.537），SC-150 mg 群で−4.00（0.528），プラセボ群で−1.37（0.530）であった。SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群で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 1.8 以上の低下）がみられた。SC-150 mg 群ではプラセボ群に比べて有意に ASQoL が低下し，AS に関連する QoL の改善がみられた（調整後 p = 0.001，MMRM）。SC-75 mg 群では有意差はみられなかったが，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群で ASQoL のベースラインからの変化量は同程度であった。

Table 3-19 Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM）

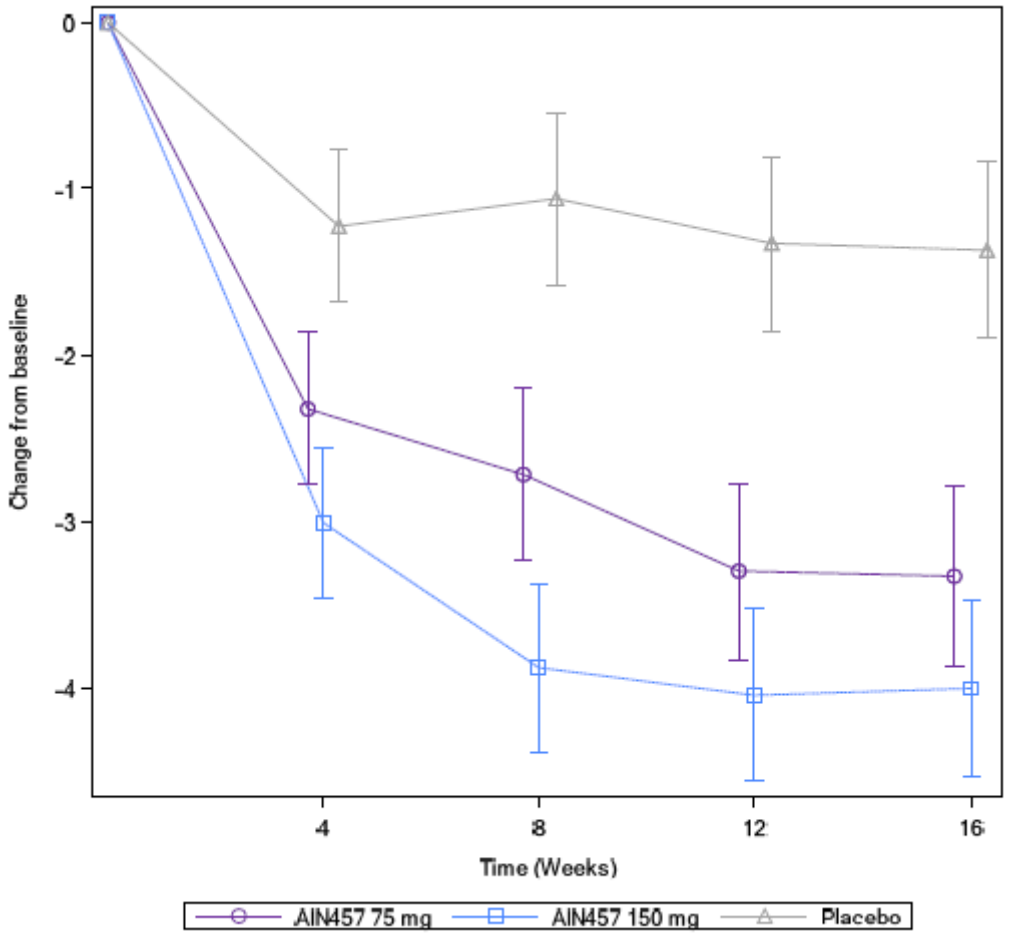
投与群	N	n	ベースラインからの変化量 LSmean (SE)	比較	LSmean (SE)	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
セクキヌマブ SC-75 mg	73	66	−3.33 (0.537)	vs. プラセボ	−1.96 (0.748)	−3.43, −0.48	0.0096	0.0967
セクキヌマブ SC-150 mg	72	66	−4.00 (0.528)	vs. プラセボ	−2.63 (0.743)	−4.09, −1.16	0.0005	0.001
プラセボ	74	66	−1.37 (0.530)	−	−	−	−	−

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-10.1，Table 14.2-29.1
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，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

Week 16 までの ASQoL のベースラインからの変化量の推移（MMRM）をFigure 3-13に示す。

SC-150 mg 群の ASQoL のベースラインからの変化量（LSmean）は Week 4 で−3.01 まで低下し，臨床的に意義のある変化がみられた。その後，Week 16（−4.00）まで緩徐に低下した。SC-150 mg 群の変化量は Week 4 から Week 16 まですべての評価時点でプラセボ群に比べて大きかった。SC-75 mg 群も Week 4（−2.32）から臨床的に意義のある変化がみられ，SC-150 mg 群と同様に推移し，用量間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-10.1）。

Figure 3-13　Week 16 までの ASQoL のベースラインからの変化量の推移（F2310 試験，FAS，MMRM）



Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-10.1
AIN457 75 mg＝セクキヌマブ SC-75 mg，AIN457 150 mg＝セクキヌマブ SC-150 mg
ASQoL のベースラインからの変化量 LSmean ± SE を表示

長期投与時の ASQoL

Week 52 の ASQoL のベースラインからの変化量の LSmean（SE）（MMRM）は，SC-75 mg 群（N＝73）が−3.88（0.593），SC-150 mg 群（N＝72）が−4.80（0.581）であり，両群とも Week 16 から Week 52 までほぼ一定に推移した（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-10.2）。

3.2.1.2.7 Week 16 の ASAS 部分寛解率

Week 16 の ASAS 部分寛解率（non-responder imputation）の群間比較をTable 3-20に示す。

Week 16 の ASAS 部分寛解率は，SC-75 mg 群で 15.1%（11/73 名），SC-150 mg 群で 13.9%（10/72 名），プラセボ群で 4.1%（3/74 名）であった。SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて約 10%高かったものの，有意差はみられなかった。また，SC-150 mg 群の ASAS 部分寛解率は SC-75 mg 群と同程度であった。

Table 3-20　Week 16 の ASAS 部分寛解率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）

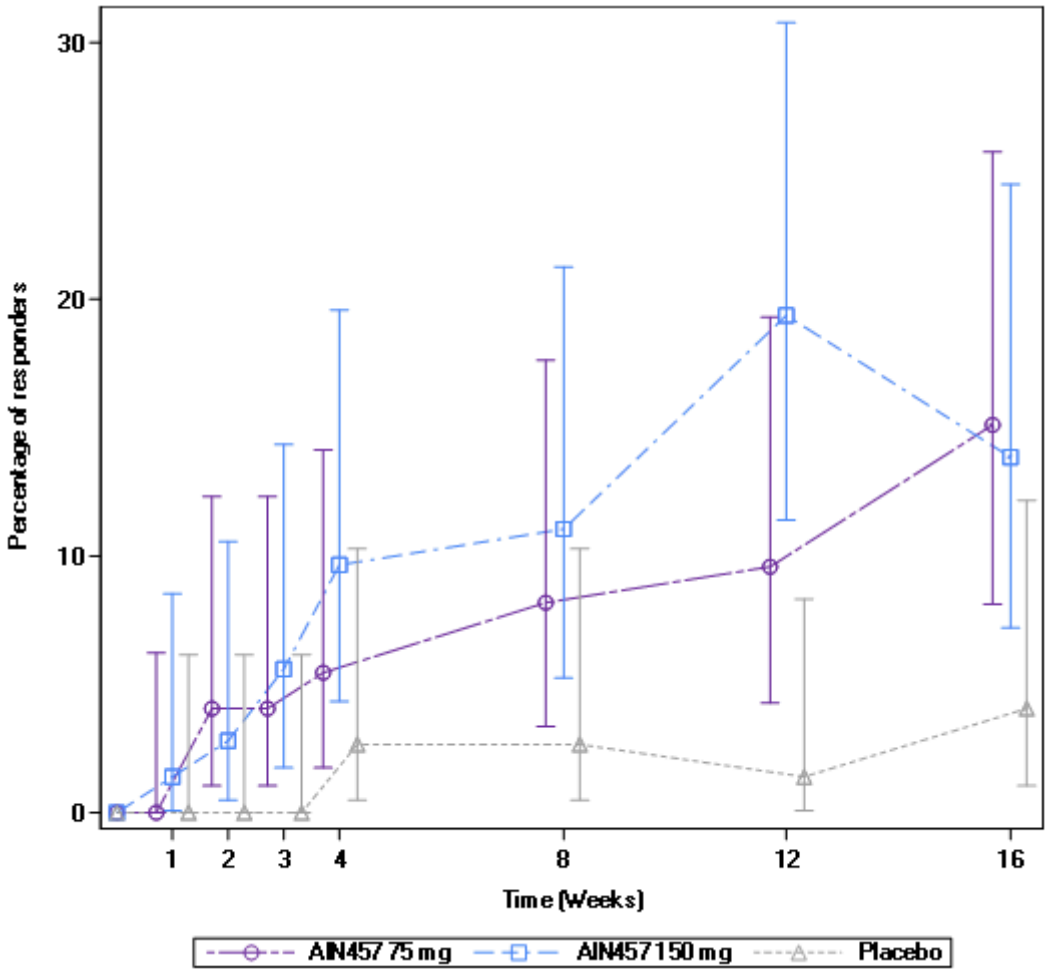
投与群	N	n/M (%)	比較	オッズ比	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
セクキヌマブ SC-75 mg	73	11/73 (15.1)	vs. プラセボ	4.28	1.13, 16.21	0.0325	0.0967
セクキヌマブ SC-150 mg	72	10/72 (13.9)	vs. プラセボ	3.91	1.02, 15.01	0.0471	0.0941
プラセボ	74	3/74 (4.1)	—	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-6.1，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 部分寛解基準に該当した被験者数
M = ASAS 部分寛解率を評価した被験者数

Week 16 までの ASAS 部分寛解率の推移（non-responder imputation）をFigure 3-14に示す。

SC-150 mg 群の ASAS 部分寛解率は Week 8 で 11.1%まで上昇し，Week 16（13.9%）までほぼ一定であった。Week 1 から Week 16 まですべての評価時点で SC-150 mg 群の ASAS 部分寛解率はプラセボ群に比べて高く，Week 8 から Week 16 まで約 10%の差がみられた。また，SC-75 mg 群は SC-150 mg 群と同様に推移し，用量間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-6.1）。

Figure 3-14　Week 16 までの ASAS 部分寛解率の推移（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）



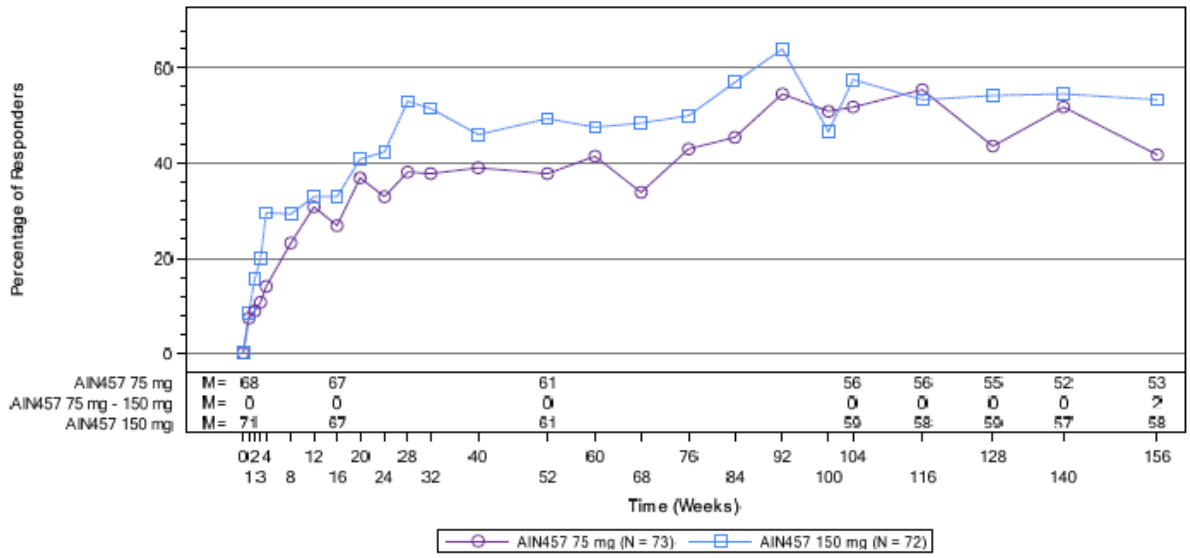
Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-6.1
AIN457 75 mg＝セクキヌマブ SC-75 mg，AIN457 150 mg＝セクキヌマブ SC-150 mg
ASAS 部分寛解率 ± 95%CI を表示

長期投与時の ASAS 部分寛解率

Week 52 の ASAS 部分寛解率（non-responder imputation）は，SC-75 mg 群で 15.1%（11/73 名），SC-150 mg 群で 22.2%（16/72 名）であった。SC-150 mg 群は Week 16 から Week 52 まで上昇傾向がみられ，SC-75 mg 群は Week 16 の反応率を Week 52 まで維持した（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-6.2）。

盲検が解除された Week 52 以降，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の ASAS 部分寛解率（observed data）は，Week 156 までほぼ一定に推移した（Figure 3-15）。

Figure 3-15　Week 156 までの ASAS 部分寛解率の推移（F2310 試験，FAS，observed data）



Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.2-6.3
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（ランダム化された投与群で集計した）
M = 評価された被験者数

3.2.1.3　探索的評価変数

3.2.1.3.1 BASDAI 50 反応率

Week 16 の BASDAI 50 反応率（non-responder imputation）の群間比較をTable 3-21に示す。

Week 16 の BASDAI 50 反応率は，SC-75 mg 群で 24.7%（18/73 名），SC-150 mg 群で 30.6%（22/72 名），プラセボ群で 10.8%（8/74 名）であった。SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群はいずれもプラセボ群に比べて 10%以上高かった。SC-150 mg 群の BASDAI 50 反応率は，SC-75 mg 群と同程度であった。

Table 3-21　Week 16 の BASDAI 50 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）

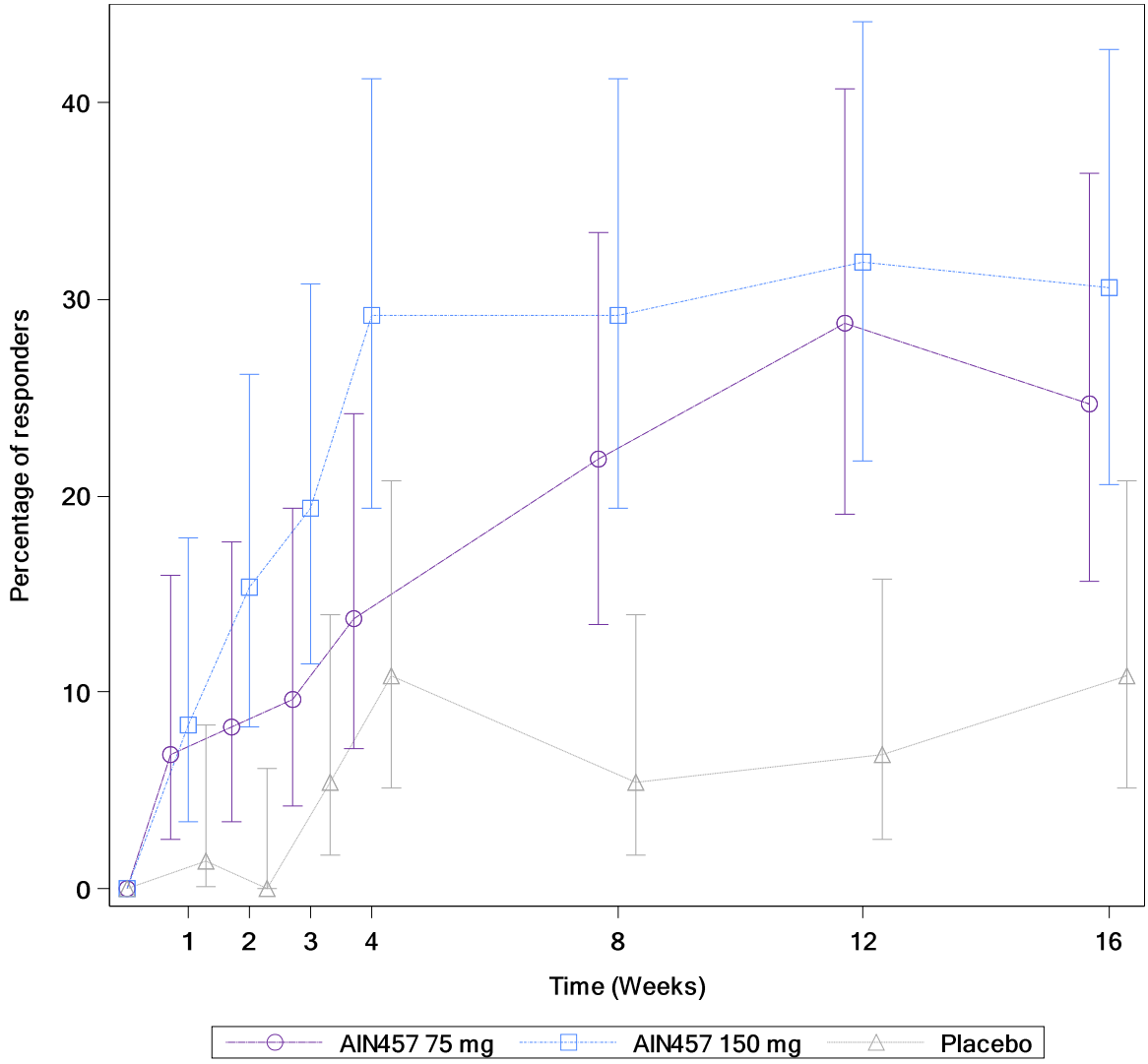
投与群	N	n/M (%)	比較	オッズ比	95%CI	未調整 p 値
セクキヌマブ SC-75 mg	73	18/73 (24.7)	vs. プラセボ	2.69	1.07, 6.77	0.0359
セクキヌマブ SC-150 mg	72	22/72 (30.6)	vs. プラセボ	3.79	1.53, 9.37	0.0040
プラセボ	74	8/74 (10.8)	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-31.1
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，ベースライン時の BASDAI 総スコア，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 = BASDAI 50 反応基準に該当した被験者数
M = BASDAI 50 反応率を評価した被験者数

Week 16 までの BASDAI 50 反応率の推移（non-responder imputation）をFigure 3-16に示す。

SC-150 mg 群の BASDAI 50 反応率（non-responder imputation）は，Week 4 に 29.2%まで上昇した後，Week 16（30.6%）までほぼ一定に推移した。Week 1 から 16 まですべての評価時点で SC-150 mg 群の BASDAI 50 反応率はプラセボ群に比べて高く，Week 2 以降は 10%以上の差がみられた。Week 4 では SC-150 mg 群が SC-75 mg 群に比べて 10%以上高かったが，Week 8 以降は用量間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-31.1）。

Figure 3-16　Week 16 までの BASDAI 50 反応率の推移（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）



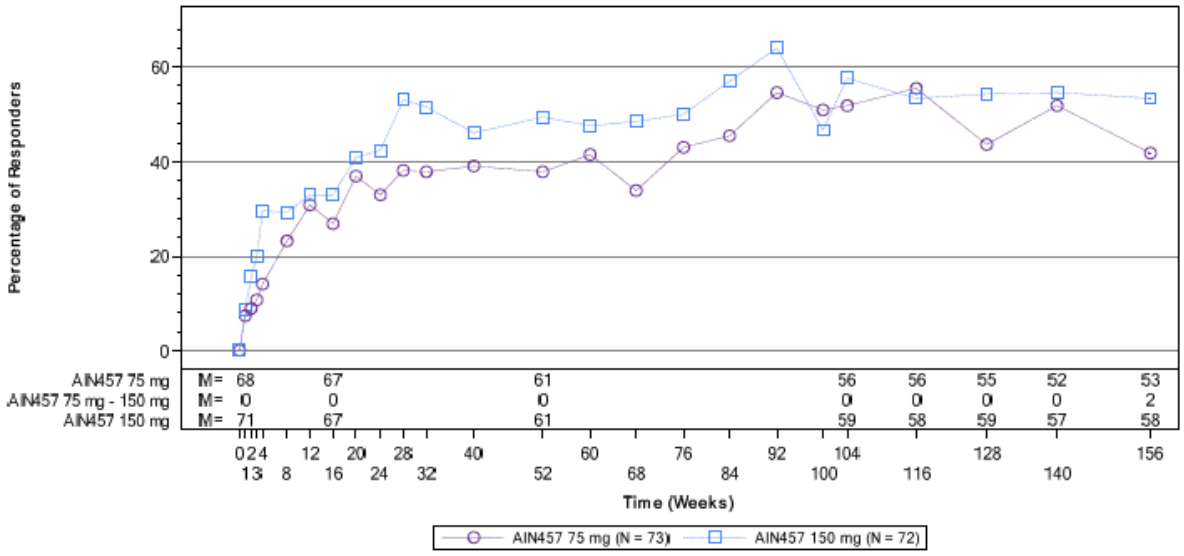
Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-31.1
AIN457 75 mg = セクキヌマブ SC-75 mg，AIN457 150 mg = セクキヌマブ SC-150 mg
BASDAI 50 反応率 ± 95%CI を表示

長期投与時の BASDAI 50 反応率

Week 52 の BASDAI 50 反応率（observed data）は，SC-75 mg 群で 37.7%（23/61 名），SC-150 mg 群で 49.2%（30/61 名）であり，両群とも Week 16 の BASDAI 50 反応率に比べて上昇傾向がみられた（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-31.3）。

盲検が解除された Week 52 以降，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の BASDAI 50 反応率は Week 156 までほぼ一定に推移した（Figure 3-17）。

Figure 3-17　Week 156 までの BASDAI 50 反応率の推移（F2310 試験，FAS，observed data）



Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.2-31.3
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（ランダム化された投与群で集計した）
M = 評価された被験者数

3.2.1.3.2 ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量

Week 16 の ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量（MMRM）の群間比較をTable 3-22に示す。

SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の Week 16 の ASAS コンポーネントは，両群ともにすべてのコンポーネントでベースラインから低下した。セクキヌマブ群の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く，各コンポーネントで評価した臨床症状・徴候の改善が示唆された。SC-150 mg 群の BASDAI の朝のこわばりに関する変化量は SC-75 mg 群と同程度であったが，その他の 3 項目の変化量は SC-150 mg 群が SC-75 mg 群に比べて大きかった。

Table 3-22　Week 16 の ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM）

評価変数　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
患者による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）						
セクキヌマブ SC-75 mg	73	67	−20.88 (2.863)	−8.02 (4.076)	−16.05, 0.02	0.0506
セクキヌマブ SC-150 mg	72	67	−27.69 (2.830)	−14.82 (4.023)	−22.75, −6.89	0.0003
プラセボ	74	64	−12.87 (2.890)	—	—	—
患者による炎症性背部痛の評価（100 mm VAS）						
セクキヌマブ SC-75 mg	73	67	−19.35 (2.853)	−8.44 (4.050)	−16.42, −0.46	0.0384
セクキヌマブ SC-150 mg	72	67	−28.47 (2.837)	−17.55 (4.035)	−25.51, −9.60	< 0.0001
プラセボ	74	64	−10.91 (2.885)	—	—	—
BASFI						
セクキヌマブ SC-75 mg	73	67	−1.67 (0.232)	−0.99 (0.328)	−1.64, −0.34	0.0029
セクキヌマブ SC-150 mg	72	67	−2.15 (0.231)	−1.46 (0.328)	−2.11, −0.82	< 0.0001
プラセボ	74	64	−0.68 (0.235)	—	—	—
BASDAI の「朝のこわばりの強さ」（VAS）と「朝のこわばりの持続時間」（VAS）の平均値						
セクキヌマブ SC-75 mg	73	67	−2.21 (0.288)	−1.40 (0.407)	−2.21, −0.60	0.0007
セクキヌマブ SC-150 mg	72	67	−2.45 (0.287)	−1.65 (0.406)	−2.45, −0.85	< 0.0001
プラセボ	74	64	−0.81 (0.290)	—	—	—

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-11.1，Table 14.2-12.1，Table 14.2-13.1，Table 14.2-14.1
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

長期投与時の ASAS コンポーネント

Week 16 及び Week 52 の ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量の群間比較（observed data）をTable 3-23に示す。

SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の Week 52 の ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量は，両群ともすべてのコンポーネントで Week 16 に比べて大きく，臨床症状・徴候の改善効果は Week 52 まで維持された。また，Week 52 の SC-150 mg 群の患者による疾患活動性の全般的評価及び炎症性背部痛のベースラインからの変化量は，SC-75 mg 群に比べて大きかった。

Table 3-23　Week 16，52 の ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，observed data）

				ベースラインからの変化量		
				Week 16		Week 52
評価変数	投与群	N	n	mean ± SD median (min-max)	n	mean ± SD median (min-max)
患者による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）	セクキヌマブ SC-75 mg	73	67	−18.1 ± 28.70 −13.0 (−82, 58)	61	−28.3 ± 27.72 −29.0 (−85, 39)
	セクキヌマブ SC-150 mg	72	67	−29.8 ± 26.38 −29.0 (−76, 57)	61	−39.2 ± 26.91 −40.0 (−93, 20)
	プラセボ	74	64	−15.0 ± 24.67 −12.5 (−67, 37)	—	—
患者による炎症性背部痛の評価（100 mm VAS）	セクキヌマブ SC-75 mg	73	67	−18.6 ± 27.49 −14.0 (−85, 37)	61	−27.4 ± 26.79 −27.0 (−89, 17)
	セクキヌマブ SC-150 mg	72	67	−29.0 ± 25.08 −28.0 (−72, 46)	61	−37.8 ± 27.49 −37.0 (−88, 35)
	プラセボ	74	64	−12.2 ± 25.79 −12.0 (−69, 37)	—	—
BASFI	セクキヌマブ SC-75 mg	73	67	−1.788 ± 2.0815 −1.320 (−7.75, 2.52)	61	−2.251 ± 2.1619 −2.410 (−8.08, 1.95)
	セクキヌマブ SC-150 mg	72	67	−2.322 ± 2.2089 −1.930 (−6.87, 4.00)	61	−2.968 ± 2.4210 −2.290 (−9.31, 1.05)
	プラセボ	74	64	−0.761 ± 1.8928 −0.635 (−6.50, 3.31)	—	—
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	セクキヌマブ SC-75 mg	73	67	−2.444 ± 2.7901 −2.050 (−8.85, 2.40)	61	−3.366 ± 2.6416 −3.450 (−8.85, 1.75)
	セクキヌマブ SC-150 mg	72	67	−2.463 ± 2.9072 −2.450 (−8.10, 5.45)	61	−3.540 ± 2.7281 −3.800 (−9.25, 6.10)
	プラセボ	74	64	−0.858 ± 2.2778 −0.400 (−7.15, 3.25)	—	—

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-11.2，Table 14.2-12.2，Table 14.2-13.2，Table 14.2-14.2
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

3.2.1.3.3 夜間背部痛のベースラインからの変化量

Week 16 の夜間背部痛（VAS）のベースラインからの変化量（MMRM）の群間比較をTable 3-24に示す。

SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の Week 16 の夜間背部痛（VAS）は，ベースラインから低下し，セクキヌマブ群の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く，夜間背部痛の改善が示唆された。また，変化量はセクキヌマブの用量の増加に伴い上昇した。

Table 3-24　Week 16 の夜間背部痛（VAS）のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM）

			ベースラインからの変化量	群間差（セクキヌマブ－プラセボ）		
投与群	N	n	LSmean (SE)	LSmean (SE)	95%CI	未調整 p 値
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)	—	—	—

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-15.1
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

長期投与時の夜間背部痛

Week 16 及び Week 52 の夜間背部痛のベースラインからの変化量（observed data）の群間比較をTable 3-25に示す。

SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の Week 52 の夜間背部痛のベースラインからの変化量は，いずれも Week 16 と同程度であり，夜間背部痛に対する改善効果が Week 52 まで維持された。また，Week 52 の SC-150 mg 群の変化量は，Week 16 と同様に SC-75 mg 群に比べて大きかった。

Table 3-25　Week 16，52 の夜間背部痛のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，observed data）

				ベースラインからの変化量		
				Week 16		Week 52
評価変数	投与群	N	n	mean ± SD median (min-max)	n	mean ± SD median (min-max)
患者による夜間背部痛の評価（100 mm VAS）	セクキヌマブ SC-75 mg	73	67	−20.2 ± 28.34 −18.0 (−84, 63)	61	−25.9 ± 28.83 −26.0 (−89, 33)
	セクキヌマブ SC-150 mg	72	67	−32.6 ± 27.51 −33.0 (−81, 65)	61	−40.3 ± 28.50 −42.0 (−90, 53)
	プラセボ	74	64	−9.7 ± 26.85 −8.0 (−75, 64)	—	—

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-15.2
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

3.2.1.3.4 ASDAS-CRP

ASDAS-CRP のベースラインからの変化量

Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（MMRM）の群間比較をTable 3-26に示す。

SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の Week 16 の ASDAS-CRP はいずれもベースラインから低下し，セクキヌマブ群の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。臨床症状を CRP で補正した ASDAS-CRP の評価においても，臨床症状・徴候の改善が示唆された。

Table 3-26 Week 16 の 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）

			ベースラインからの変化量	群間差（セクキヌマブ－プラセボ）		
投与群	N	n	LSmean (SE)	LSmean (SE)	95%CI	未調整 p 値
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 14.2-17.1
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

臨床的に重要な改善

Week 16 に ASDAS-CRP で臨床的に重要な改善（ベースラインに比べて 1.1 以上低下）を達成した被験者の割合（non-responder imputation）は，SC-75 mg 群で 38.4%（28/73 名），SC-150 mg 群で 47.2%（34/72 名），プラセボ群で 18.9%（14/74 名）であり，セクキヌマブ群はいずれもプラセボ群に比べて高く，用量の増加に伴い増加した（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-19.1）。

Week 16，52，156 に ASDAS-CRP で臨床的に重要な改善を達成した被験者の割合（observed data）は，SC-75 mg 群で 41.8%（28/67 名），54.1%（33/61 名），52.7%（29/59 名），SC-150 mg 群で 50.7%（34/67 名），70.5%（43/61 名），65.5%（38/58 名）であり，両群とも Week 16 から Week 52 まで上昇し，Week 52 から Week 156 まではほぼ一定に推移した（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.2-19.2）。

臨床的に顕著な改善

Week 16 に 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 群で 15.1%（11/73 名），SC-150 mg 群で 25.0%（18/72 名），プラセボ群で 4.1%（3/74 名）であり，セクキヌマブ群はいずれもプラセボ群に比べて高く，用量の増加に伴い増加した（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-20.1）。

Week 16，52，156 に 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）は，SC-75 mg 群で 16.4%（11/67 名），18.0%（11/61 名），18.2%（10/55 名），SC-150 mg 群で 26.9%（18/67 名），34.4%（21/61 名），32.8%（19/58 名）であり，両群とも Week 16 から Week 156 までほぼ一定に推移した（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.2-20.2）。

低疾患活動性

Week 16 に ASDAS-CRP で低疾患活動性（ASDAS-CRP スコアが 1.3 未満）となった被験者の割合（non-responder imputation）は，SC-75 mg 群で 12.3%（9/73 名），SC-150 mg 群で 9.7%（7/72 名），プラセボ群で 4.1%（3/74 名）であり，セクキヌマブ群はいずれもプラセボ群に比べて高かった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-21.1）。

Week 16，52，156 に ASDAS-CRP で低疾患活動性となった被験者の割合（observed data）は，SC-75 mg 群で 13.4%（9/67 名），18.0%（11/61 名），18.2%（10/55 名），SC-150 mg 群で 10.4%（7/67 名），23.0%（14/61 名），25.9%（15/58 名）であり，両群とも Week 16 から Week 52 まで上昇し，Week 52 から Week 156 までまでほぼ一定に推移した（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.2-21.2）。

3.2.1.3.5 BASMI linear のベースラインからの変化量

Week 16 の BASMI linear のベースラインからの変化量（MMRM）の群間比較をTable 3-27に示す。

SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の Week 16 の BASMI linear 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はプラセボ群に比べて大きく，体軸の可動性の改善が示唆された。SC-75 mg 群はプラセボ群と大きな差はみられなかった。

Table 3-27 Week 16 の 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）

			ベースラインからの変化量	群間差（セクキヌマブ－プラセボ）		
投与群	N	n	LSmean (SE)	LSmean (SE)	95%CI	未調整 p 値
セクキヌマブ SC-75 mg	73	64	−0.29 (0.105)	−0.07 (0.150)	−0.36, 0.23	0.6456
セクキヌマブ SC-150 mg	72	63	−0.51 (0.106)	−0.29 (0.151)	−0.59, 0.00	0.0533
プラセボ	74	60	−0.22 (0.107)	—	—	—

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-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

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（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.2-16.2）。

3.2.1.3.6 FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量

Week 16 の FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（MMRM）の群間比較をTable 3-28に示す。

SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の Week 16 の FACIT-Fatigue は，いずれもベースラインから上昇した。セクキヌマブ群の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く，疲労に関する QoL の改善が示唆された。

Table 3-28　Week 16 の 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）

			ベースラインからの変化量	群間差（セクキヌマブ－プラセボ）		
投与群	N	n	LSmean (SE)	LSmean (SE)	95%CI	未調整 p 値
セクキヌマブ SC-75 mg	73	67	6.72 (1.104)	3.42 (1.541)	0.38, 6.46	0.0276
セクキヌマブ SC-150 mg	72	67	8.10 (1.092)	4.80 (1.537)	1.77, 7.84	0.0020
プラセボ	74	66	3.30 (1.095)	—	—	—

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-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

長期投与時の FACIT-Fatigue

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（N = 73）が 6.500（−15.00，35.33），8.000（−12.00，32.33），9.000（−17.00，33.00），SC-150 mg 群（N = 72）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（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.2-25.2）。

3.2.1.3.7 MASES のベースラインからの変化量

Week 16 の MASES のベースラインからの変化量（MMRM）の群間比較をTable 3-29に示す。

SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の Week 16 の MASES は，いずれもベースラインから低下したが，ベースラインからの変化量はプラセボ群と同程度であり，腱付着部炎の改善はみられなかった。

Table 3-29　Week 16 の MASES のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM）

			ベースラインからの変化量	群間差（セクキヌマブ－プラセボ）		
投与群	N	n	LSmean (SE)	LSmean (SE)	95%CI	未調整 p 値
セクキヌマブ SC-75 mg	73	67	−1.43 (0.329)	−0.25 (0.463)	−1.16, 0.67	0.5950
セクキヌマブ SC-150 mg	72	68	−0.82 (0.324)	0.37 (0.459)	−0.54, 1.27	0.4264
プラセボ	74	65	−1.19 (0.330)	－	－	－

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-28.1
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

長期投与時の MASES

長期投与時の MASES はこれまでに集計されている Week 52 までのデータを示す。

Week 16，52 の MASES 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（N = 73）が−1.0（−10，12），−1.0（−10，7），SC-150 mg 群（N = 72）が 0.0（−12，9），−2.0（−13，7）であり，両群とも Week 16 と Week 52 で大きな変化はみられなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-28.2）。

3.2.2　国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

H1301 試験の主要及び副次評価変数の概要をTable 3-30に示す。

Table 3-30　主要及び副次評価変数（Week 16）（H1301 試験，FAS）

		セクキヌマブ SC-150 mg N = 30	
Variable		M	Estimates
ASAS 20 反応率	n (%)	30	21 (70.0%)
ASAS 40 反応率	n (%)	30	14 (46.7%)
BASDAI 50 反応率	n (%)	30	11 (36.7%)
CRP のベースラインに対する相対変化	比	28	0.247
ASAS 5/6 反応率	n (%)	30	14 (46.7%)
BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量	mean	28	−3.088
SF-36 PCS のベースラインからの変化量	mean	28	6.306
ASQoL のベースラインからの変化量	mean	27	−3.4
ASAS 部分寛解率	n (%)	30	6 (20.0%)

Source：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 14.2-4.1，Table 14.2-5.1，Table 14.2-6.1，Table 14.2-7.1，Table 14.2-8.1，Table 14.2-9.1
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
ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，BASDAI 50 反応率，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率の算出時に，欠測値はノンレスポンダーとして取り扱った（non-responder imputation）

3.2.2.1 主要評価変数（Week 16 の ASAS 20 反応率）

Week 24 までの ASAS 20 反応率（non-responder imputation）をTable 3-31に示す。

Week 16 の ASAS 20 反応率は，70.0%（21/30 名）であった。

ASAS 20 反応率は，Week 1 で 23.3%となり，Week 4（53.3%）で 50%を超えた。その後 Week 12（70.0%）まで緩徐に上昇し，Week 24（70.0%）まで一定に推移した。

Table 3-31 Week 24 までの ASAS 20 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation）

Analysis visit	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 n/M (%)
Week 1	7/30 (23.3)
Week 2	10/30 (33.3)
Week 3	12/30 (40.0)
Week 4	16/30 (53.3)
Week 8	17/30 (56.7)
Week 12	21/30 (70.0)
Week 16	21/30 (70.0)
Week 20	21/30 (70.0)
Week 24	21/30 (70.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-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

3.2.2.2 副次評価変数

3.2.2.2.1 Week 16 の ASAS 40 反応率

Week 24 までの ASAS 20 反応率（non-responder imputation）をTable 3-32に示す。

Week 16 の ASAS 40 反応率は，46.7%（14/30 名）であった。

ASAS 40 反応率は，Week 1 で 10.0%となり，Week 4（33.3%）で 30%を超えた。その後 Week 24（56.7%）まで緩徐に上昇した。

Table 3-32 Week 24 までの ASAS 40 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation）

Analysis visit	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 n/M (%)
Week 1	3/30 (10.0)
Week 2	5/30 (16.7)
Week 3	7/30 (23.3)
Week 4	10/30 (33.3)
Week 8	10/30 (33.3)
Week 12	12/30 (40.0)
Week 16	14/30 (46.7)

Analysis visit	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 n/M (%)
Week 20	16/30 (53.3)
Week 24	17/30 (56.7)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-2.1
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

3.2.2.2.2 Week 16 の BASDAI 50 反応率

Week 24 までの BASDAI 50 反応率（non-responder imputation）をTable 3-33に示す。

Week 16 の BASDAI 50 反応率は，36.7%（11/30 名）であった。

BASDAI 50 反応率は，Week 1 で 6.7%であり，Week 3（33.3%）で 30%を超えた。その後 Week 16（36.7%）までほぼ一定に推移し，Week 24（53.3%）までさらに上昇した。

Table 3-33　Week 24 までの BASDAI 50 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation）

Analysis visit	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 n/M (%)
Week 1	2/30 (6.7)
Week 2	5/30 (16.7)
Week 3	10/30 (33.3)
Week 4	11/30 (36.7)
Week 8	13/30 (43.3)
Week 12	12/30 (40.0)
Week 16	11/30 (36.7)
Week 20	16/30 (53.3)
Week 24	16/30 (53.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-3.1
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

3.2.2.2.3 Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化

Week 24 までの CRP のベースラインに対する相対変化（observed data）をTable 3-34に示す。

Week 16 の CRP のベースラインに対する比の幾何平均値（95%CI）（n = 28）は 0.247（0.125，0.487）と 1 を下回り，CRP はベースラインに比べて減少した。

CRP のベースラインに対する比（幾何平均）は，Week 1 で 0.342 まで低下し，Week 2（0.241）から Week 24（0.157）までほぼ一定に推移した。

Table 3-34　Week 24 までの CRP のベースラインに対する相対変化（H1301 試験，FAS，observed data）

		セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 Geometric mean (95%CI)		
Analysis visit	n	ベースライン	投与後	ベースラインからの相対変化
Week 1	30	5.411 (3.097, 9.454)	1.852 (1.106, 3.101)	0.342 (0.219, 0.536)
Week 2	30	5.411 (3.097, 9.454)	1.303 (0.805, 2.108)	0.241 (0.136, 0.426)
Week 3	29	5.236 (2.948, 9.299)	1.064 (0.610, 1.857)	0.203 (0.116, 0.356)
Week 4	30	5.411 (3.097, 9.454)	1.179 (0.666, 2.088)	0.218 (0.125, 0.380)
Week 8	30	5.411 (3.097, 9.454)	1.367 (0.821, 2.277)	0.253 (0.146, 0.438)
Week 12	30	5.411 (3.097, 9.454)	1.182 (0.738, 1.893)	0.218 (0.131, 0.365)
Week 16	28	5.344 (2.943, 9.703)	1.319 (0.744, 2.338)	0.247 (0.125, 0.487)
Week 20	29	5.735 (3.259, 10.093)	1.478 (0.930, 2.350)	0.258 (0.134, 0.497)
Week 24	27	6.091 (3.336, 11.122)	0.957 (0.602, 1.521)	0.157 (0.082, 0.301)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-4.1
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算出した。
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

3.2.2.2.4 Week 16 の ASAS 5/6 反応率

Week 24 までの ASAS 5/6 反応率（non-responder imputation）をTable 3-35に示す。

Week 16 の ASAS 5/6 反応率は，46.7%（14/30 名）であった。

ASAS 5/6 反応率は，Week 1 で 16.7%であり，Week 3（33.3%）で 30%を超えた。その後 Week 24（60.0%）まで緩徐に上昇した。

Table 3-35　Week 24 までの ASAS 5/6 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation）

Analysis visit	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 n/M (%)
Week 1	5/30 (16.7)
Week 2	8/30 (26.7)
Week 3	10/30 (33.3)
Week 4	12/30 (40.0)
Week 8	12/30 (40.0)
Week 12	17/30 (56.7)
Week 16	14/30 (46.7)
Week 20	18/30 (60.0)
Week 24	18/30 (60.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-5.1
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

3.2.2.2.5 Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量

Week 24 までの BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-36に示す。

Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± SD）（n = 28）は，−3.088 ± 2.0697 であり，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）がみられ，臨床症状・徴候の改善がみられた。

BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量は，Week 2（−1.783 ± 1.8922）で臨床的に意義のある変化を示し，その後 Week 24（−3.739 ± 2.3391）まで変化量は緩徐に低下した。

Table 3-36　Week 24 までの BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

		セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 mean ± SD		
Analysis visit	n	ベースライン	投与後	ベースラインからの変化量
Week 1	30	6.928 ± 1.5989	5.932 ± 1.9099	−0.996 ± 1.4679
Week 2	30	6.928 ± 1.5989	5.144 ± 2.2244	−1.783 ± 1.8922
Week 3	28	6.982 ± 1.6071	4.750 ± 2.2376	−2.233 ± 1.9990
Week 4	30	6.928 ± 1.5989	4.164 ± 2.2041	−2.764 ± 2.2447
Week 8	30	6.928 ± 1.5989	4.287 ± 2.2603	−2.641 ± 2.0520
Week 12	30	6.928 ± 1.5989	4.089 ± 2.3478	−2.839 ± 2.2420
Week 16	28	7.038 ± 1.5643	3.951 ± 2.2425	−3.088 ± 2.0697
Week 20	29	6.882 ± 1.6075	3.273 ± 2.3479	−3.609 ± 2.3842
Week 24	27	7.067 ± 1.5059	3.327 ± 2.5097	−3.739 ± 2.3391

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-6.1
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

3.2.2.2.6 Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量

Week 24 までの SF-36 PCS のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-37に示す。

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 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，身体的機能の改善がみられた。

SF-36 PCS のベースラインからの変化量は，Week 4（5.632 ± 7.6018）で臨床的に意義のある変化を示し，その後 Week 24（8.716 ± 8.4105）まで緩徐に上昇した。

Table 3-37　Week 24 までの SF-36 PCS のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

		セクキヌマブ SC-150 mg N = 30		
Analysis visit	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)
Week 4	29	36.523 ± 6.5023	42.156 ± 6.5310	5.632 ± 7.6018 (5.050)
Week 8	30	36.540 ± 6.3898	43.217 ± 5.8524	6.677 ± 6.8202 (6.520)
Week 12	30	36.540 ± 6.3898	44.007 ± 5.9053	7.467 ± 7.8359 (8.520)
Week 16	28	36.933 ± 6.4133	43.239 ± 6.5697	6.306 ± 8.0724 (6.555)
Week 24	28	36.417 ± 6.5552	45.133 ± 7.0711	8.716 ± 8.4105 (8.860)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-7.1
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

3.2.2.2.7 Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量

Week 24 までの ASQoL のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-38に示す。

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。

ASQoL のベースラインからの変化量は，Week 4（−3.7 ± 3.64）で臨床的に意義のある変化を示し，その後 Week 24（−5.2 ± 4.31）まで緩徐に低下した。

Table 3-38　Week 24 までの ASQoL のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

		セクキヌマブ SC-150 mg N = 30		
Analysis visit	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)
Week 4	29	11.5 ± 3.75	7.8 ± 3.89	−3.7 ± 3.64 (−3.0)
Week 8	30	11.5 ± 3.68	8.0 ± 4.35	−3.4 ± 3.70 (−3.0)
Week 12	30	11.5 ± 3.68	7.4 ± 3.91	−4.1 ± 3.89 (−4.0)
Week 16	27	11.4 ± 3.73	8.0 ± 3.88	−3.4 ± 4.00 (−3.0)
Week 24	28	11.5 ± 3.45	6.3 ± 3.52	−5.2 ± 4.31 (−5.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-8.1
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

3.2.2.2.8 Week 16 の ASAS 部分寛解率

Week 24 までの ASAS 部分寛解率（non-responder imputation）をTable 3-39に示す。

Week 16 の ASAS 部分寛解率は，20.0%（6/30 名）であった。

ASAS 部分寛解率は，Week 4 で 10.0%となり，その後 Week 24（30.0%）まで緩徐に上昇した。

Table 3-39　Week 24 までの ASAS 部分寛解率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation）

Analysis visit	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 n/M (%)
Week 1	0/30 (0.0)
Week 2	0/30 (0.0)
Week 3	0/30 (0.0)
Week 4	3/30 (10.0)
Week 8	3/30 (10.0)
Week 12	6/30 (20.0)
Week 16	6/30 (20.0)
Week 20	7/30 (23.3)
Week 24	9/30 (30.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-9.1
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

3.2.2.3　探索的評価変数

3.2.2.3.1 ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量

Week 16 の ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-40に示す。

Week 16 の ASAS コンポーネントは，すべての項目でベースラインから低下し，疾患活動性，炎症性背部痛，BASFI，BASDAI で評価した朝のこわばりの強さ及び持続時間のいずれにおいても改善傾向が示唆された。

Table 3-40　Week 16 の ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

評価変数	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30			
	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)
患者による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）	28	73.4 ± 13.77	38.6 ± 24.90	−34.7 ± 25.87 (−31.5)
患者による炎症性背部痛の評価（100 mm VAS）	28	71.7 ± 13.75	36.3 ± 26.91	−35.4 ± 27.35 (−30.5)
BASFI	28	5.750 ± 2.1979	3.740 ± 2.4954	−2.010 ± 2.2725 (−2.045)
BASDAI の「朝のこわばりの強さ」（VAS）と「朝のこわばりの持続時間」（VAS）の平均値	28	6.841 ± 2.3010	3.314 ± 2.7807	−3.527 ± 2.7884 (−3.350)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-10.1，Table 14.2-10.2，Table 14.2-10.3，Table 14.2-10.4
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

3.2.2.3.2 夜間背部痛のベースラインからの変化量

Week 16 の夜間背部痛のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-41に示す。

Week 16 の患者による夜間背部痛の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）（n = 28）は−33.4 ± 27.33 と，夜間背部痛の全般的評価（VAS）はベースラインから低下し，改善が示唆された。

Table 3-41　Week 16 の夜間背部痛のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

評価変数	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30			
	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)
患者による夜間背部痛の全般的評価（100 mm VAS）	28	68.4 ± 14.49	35.0 ± 28.67	−33.4 ± 27.33 (−31.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-11.1
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

3.2.2.3.3 ASDAS-CRP

ASDAS-CRP のベースラインからの変化量

Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-42に示す。

Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）（n = 28）は−1.740 ± 1.0483 と，ASDAS-CRP はベースラインから低下し，ASDAS-CRP で評価した臨床症状・徴候でも改善傾向がみられた。

Table 3-42　Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

評価変数	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30			
	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)
ASDAS-CRP	28	3.761 ± 0.8850	2.021 ± 0.9647	−1.740 ± 1.0483 (−1.675)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-12.1
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

ASDAS-CRP の臨床的に重要な改善

Week 16 に ASDAS-CRP で臨床的に重要な改善を達成した被験者の割合（ベースラインに比べて 1.1 以上低下）（non-responder imputation）は，63.3%（19/30 名）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-16.1）。

ASDAS-CRP の臨床的に顕著な改善

Week 16 に ASDAS-CRP で臨床的に顕著な改善を達成した被験者の割合（ベースラインに比べて 2.0 以上低下）（non-responder imputation）は，33.3%（10/30 名）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-17.1）。

ASDAS-CRP の低疾患活動性

Week 16 に ASDAS-CRP で低疾患活動性となった被験者の割合（non-responder imputation）は，26.7%（8/30 名）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-15.1）。

3.2.2.3.4 BASMI linear のベースラインからの変化量

Week 16 の BASMI linear のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-43に示す。

Week 16 の BASMI linear のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）（n = 28）は −0.671 ± 0.8111 と，BASMI linear はベースラインから低下し，体軸の可動性の改善が示唆された。

Table 3-43　Week 16 の BASMI linear のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30			
評価変数	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)
BASMI linear	28	5.041 ± 1.6056	4.370 ± 1.6518	−0.671 ± 0.8111 (−0.695)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-14.1
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

3.2.2.3.5 FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量

Week 16 の FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-44に示す。

Week 16 の FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）（n = 28）は 8.5 ± 11.94 と，FACIT-Fatigue は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。

Table 3-44　Week 16 の FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30			
評価変数	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)
FACIT-Fatigue	30	24.7 ± 9.31	33.2 ± 10.67	8.5 ± 11.94 (6.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-23.1
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

3.2.2.3.6 MASES のベースラインからの変化量

Week 16 の MASES のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-45に示す。

Week 16 の MASES のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）（n = 30）は−2.4 ± 3.35（中央値−1.0）であった。ばらつきは大きいものの，ベースラインから低下する傾向がみられた。

Table 3-45　Week 16 の MASES のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30			
評価変数	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)
MASES	30	3.2 ± 3.47	0.8 ± 2.66	−2.4 ± 3.35 (−1.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-18.1
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

3.2.2.4　長期投与時の有効性

H1301 試験の Week 52（中間解析）の結果を以下に示す。

Week 52 の ASAS 20 反応率（non-responder imputation，以下同様），ASAS 40 反応率，BASDAI 50 反応率，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率は，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 名は非反応例として取り扱い，解析した。

3.2.2.4.1 ASAS 20 反応率

Week 52 の ASAS 20 反応率（non-responder imputation）は，53.3%（16/30 名）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-1.1）。

Week 52 までの ASAS 20 反応率（observed data）をTable 3-46に示す。

ASAS 20 反応率は，Week 1 で 23.3%となり，Week 4（53.3%）で 50%を超えた。その後 Week 24（77.8%）まで緩徐に上昇し，Week 52（72.7%）まで 66.7%～76.0%で推移した（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-1.2）。

Table 3-46　Week 52 までの ASAS 20 反応率（H1301 試験，FAS，observed data）

	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30
Analysis visit	n/M (%)
Week 1	7/30 (23.3)
Week 2	10/30 (33.3)
Week 3	12/28 (42.9)
Week 4	16/30 (53.3)
Week 8	17/30 (56.7)
Week 12	21/30 (70.0)
Week 16	21/28 (75.0)
Week 20	21/29 (72.4)
Week 24	21/27 (77.8)
Week 28	20/29 (69.0)

Analysis visit	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 n/M (%)
Week 32	19/25 (76.0)
Week 36	18/27 (66.7)
Week 40	18/25 (72.0)
Week 44	16/23 (69.6)
Week 48	18/24 (75.0)
Week 52	16/22 (72.7)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-1.2
n = 反応率の基準に該当した被験者数
M = ASAS20 反応率を評価した被験者数

3.2.2.4.2 ASAS 40 反応率

Week 52 の ASAS 40 反応率（non-responder imputation）は，40.0%（12/30 名）であった。（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-2.1）。

Week 52 までの ASAS 40 反応率（observed data）をTable 3-47に示す。

ASAS 40 反応率は，Week 4（33.3%）で 30%を超えた。その後 Week 24（63.0%）まで緩徐に上昇し，Week 52（54.5%）まで 48.1%～60.9%で推移した。

Table 3-47　　Week 52 までの ASAS 40 反応率（H1301 試験，FAS，observed data）

Analysis visit	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 n/M (%)
Week 1	3/30 (10.0)
Week 2	5/30 (16.7)
Week 3	7/28 (25.0)
Week 4	10/30 (33.3)
Week 8	10/30 (33.3)
Week 12	12/30 (40.0)
Week 16	14/28 (50.0)
Week 20	16/29 (55.2)
Week 24	17/27 (63.0)
Week 28	15/29 (51.7)
Week 32	15/25 (60.0)
Week 36	13/27 (48.1)
Week 40	13/25 (52.0)
Week 44	14/23 (60.9)
Week 48	13/24 (54.2)
Week 52	12/22 (54.5)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-2.2
n = 反応率の基準に該当した被験者数
M = ASAS 40 を評価した被験者数

3.2.2.4.3 BASDAI 50 反応率

Week 52 の BASDAI 50 反応率（non-responder imputation）は，43.3%（13/30 名）であった。（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-3.1）。

Week 52 までの BASDAI 50 反応率（observed data）をTable 3-48に示す。

Week 52 の BASDAI 50 反応率は，Week 3（35.7%）で 30%を超えた。その後 Week 16（39.3%）までほぼ一定に推移し，Week 32（60.0%）までさらに上昇した。Week 36 以降は 48.1%～59.1%で推移した。

Table 3-48　Week 52 までの BASDAI 50 反応率（H1301 試験，FAS，observed data）

Analysis visit	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 n/M (%)
Week 1	2/30 (6.7)
Week 2	5/30 (16.7)
Week 3	10/28 (35.7)
Week 4	11/30 (36.7)
Week 8	13/30 (43.3)
Week 12	12/30 (40.0)
Week 16	11/28 (39.3)
Week 20	16/29 (55.2)
Week 24	16/27 (59.3)
Week 28	17/29 (58.6)
Week 32	15/25 (60.0)
Week 36	13/27 (48.1)
Week 40	13/25 (52.0)
Week 44	13/23 (56.5)
Week 48	12/24 (50.0)
Week 52	13/22 (59.1)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-3.2
n = 反応率の基準に該当した被験者数
M = BASDAI 50 を評価した被験者数

3.2.2.4.4 CRP のベースラインに対する相対変化

Week 52 までの CRP のベースラインに対する相対変化（observed data）をTable 3-49に示す。

Week 52 の CRP のベースラインに対する比の幾何平均値（95%CI）（n = 22）は 0.158（0.082, 0.304）と 1 を下回り，CRP はベースラインに比べて減少した。

CRP のベースラインに対する比（幾何平均）は，Week 1 で 0.342 まで低下し，Week 2（0.241）から Week 24（0.157）までほぼ一定に推移し，Week 24 以降，Week 52 まで一定（0.120～0.226）に推移した。

Table 3-49　Week 52 までの CRP のベースラインに対する相対変化（H1301 試験，FAS，observed data）

		セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 Geometric mean (95%CI)		
Analysis visit	n	ベースライン	投与後	ベースラインからの相対変化
Week 1	30	5.411 (3.097, 9.454)	1.852 (1.106, 3.101)	0.342 (0.219, 0.536)
Week 2	30	5.411 (3.097, 9.454)	1.303 (0.805, 2.108)	0.241 (0.136, 0.426)
Week 3	29	5.236 (2.948, 9.299)	1.064 (0.610, 1.857)	0.203 (0.116, 0.356)
Week 4	30	5.411 (3.097, 9.454)	1.179 (0.666, 2.088)	0.218 (0.125, 0.380)
Week 8	30	5.411 (3.097, 9.454)	1.367 (0.821, 2.277)	0.253 (0.146, 0.438)
Week 12	30	5.411 (3.097, 9.454)	1.182 (0.738, 1.893)	0.218 (0.131, 0.365)
Week 16	28	5.344 (2.943, 9.703)	1.319 (0.744, 2.338)	0.247 (0.125, 0.487)
Week 20	29	5.735 (3.259, 10.093)	1.478 (0.930, 2.350)	0.258 (0.134, 0.497)
Week 24	27	6.091 (3.336, 11.122)	0.957 (0.602, 1.521)	0.157 (0.082, 0.301)
Week 28	29	5.498 (3.086, 9.795)	1.241 (0.682, 2.258)	0.226 (0.118, 0.433)
Week 32	25	6.342 (3.379, 11.901)	1.194 (0.721, 1.976)	0.188 (0.099, 0.357)
Week 36	27	5.461 (2.967, 10.053)	0.923 (0.519, 1.641)	0.169 (0.090, 0.318)
Week 40	25	6.564 (3.609, 11.940)	1.065 (0.608, 1.866)	0.162 (0.095, 0.278)
Week 44	23	6.697 (3.513, 12.767)	0.807 (0.510, 1.276)	0.120 (0.069, 0.211)
Week 48	25	6.564 (3.609, 11.940)	0.946 (0.609, 1.469)	0.144 (0.076, 0.274)
Week 52	22	6.450 (3.293, 12.635)	1.019 (0.586, 1.770)	0.158 (0.082, 0.304)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-4.1
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算出した。
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

3.2.2.4.5 ASAS 5/6 反応率

Week 52 の ASAS 5/6 反応率（non-responder imputation）は，43.3%（13/30 名）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-5.1）。

Week 52 までの ASAS 5/6 反応率（observed data）をTable 3-50に示す。

ASAS 5/6 反応率（observed data）は，Week 3（35.7%）で 30%を超えた。その後 Week 24（66.7%）まで緩徐に上昇し，Week 28 以降は 55.2%～68.0%で推移した。

Table 3-50　Week 52 までの ASAS 5/6 反応率（H1301 試験，FAS，observed data）

	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30
Analysis visit	n/M (%)
Week 1	5/30 (16.7)
Week 2	8/30 (26.7)
Week 3	10/28 (35.7)
Week 4	12/30 (40.0)
Week 8	12/30 (40.0)
Week 12	17/30 (56.7)
Week 16	14/28 (50.0)

Analysis visit	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 n/M (%)
Week 20	18/29 (62.1)
Week 24	18/27 (66.7)
Week 28	16/29 (55.2)
Week 32	17/25 (68.0)
Week 36	15/27 (55.6)
Week 40	15/25 (60.0)
Week 44	14/23 (60.9)
Week 48	15/24 (62.5)
Week 52	13/22 (59.1)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-5.2
n = 反応率の基準に該当した被験者数
M = ASAS 5/6 を評価した被験者数

3.2.2.4.6 BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量

Week 52 までの BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-51に示す。

BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は，Week 2 で−1.783 ± 1.8922，Week 24 で−3.739 ± 2.3391 となり，Week 52（−3.689 ± 2.5445）まで同程度で推移した。Week 2 以降，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）がみられ，臨床症状・徴候の改善がみられた。

Table 3-51　Week 52 までの BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

Analysis visit	n	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 mean ± SD ベースライン	投与後	ベースラインからの変化量
Week 1	30	6.928 ± 1.5989	5.932 ± 1.9099	−0.996 ± 1.4679
Week 2	30	6.928 ± 1.5989	5.144 ± 2.2244	−1.783 ± 1.8922
Week 3	28	6.982 ± 1.6071	4.750 ± 2.2376	−2.233 ± 1.9990
Week 4	30	6.928 ± 1.5989	4.164 ± 2.2041	−2.764 ± 2.2447
Week 8	30	6.928 ± 1.5989	4.287 ± 2.2603	−2.641 ± 2.0520
Week 12	30	6.928 ± 1.5989	4.089 ± 2.3478	−2.839 ± 2.2420
Week 16	28	7.038 ± 1.5643	3.951 ± 2.2425	−3.088 ± 2.0697
Week 20	29	6.882 ± 1.6075	3.273 ± 2.3479	−3.609 ± 2.3842
Week 24	27	7.067 ± 1.5059	3.327 ± 2.5097	−3.739 ± 2.3391
Week 28	29	7.023 ± 1.5384	3.417 ± 2.6980	−3.606 ± 2.5686
Week 32	25	7.040 ± 1.5130	3.545 ± 2.6287	−3.496 ± 2.0600
Week 36	27	7.219 ± 1.4017	4.144 ± 2.8771	−3.075 ± 2.6336
Week 40	25	7.310 ± 1.4183	3.696 ± 2.7897	−3.614 ± 2.4780
Week 44	23	7.206 ± 1.4310	3.558 ± 2.6022	−3.648 ± 2.2952

		セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 mean ± SD		
Analysis visit	n	ベースライン	投与後	ベースラインからの変化量
Week 48	24	7.410 ± 1.3558	3.678 ± 2.6905	−3.733 ± 2.4359
Week 52	22	7.165 ± 1.4320	3.477 ± 2.9182	−3.689 ± 2.5445

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-6.1
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

3.2.2.4.7 SF-36 PCS のベースラインからの変化量

Week 52 までの SF-36 PCS のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-52に示す。

SF-36 PCS のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は，Week 4 で 5.632 ± 7.6018，Week 24 で 8.716 ± 8.4105，Week 52 で 9.475 ± 8.1027 となり，Week 4 以降，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，身体的機能の改善がみられた。

Table 3-52　Week 52 までの SF-36 PCS のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

		セクキヌマブ SC-150 mg N = 30		
Analysis visit	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)
Week 4	29	36.523 ± 6.5023	42.156 ± 6.5310	5.632 ± 7.6018 (5.050)
Week 8	30	36.540 ± 6.3898	43.217 ± 5.8524	6.677 ± 6.8202 (6.520)
Week 12	30	36.540 ± 6.3898	44.007 ± 5.9053	7.467 ± 7.8359 (8.520)
Week 16	28	36.933 ± 6.4133	43.239 ± 6.5697	6.306 ± 8.0724 (6.555)
Week 24	28	36.417 ± 6.5552	45.133 ± 7.0711	8.716 ± 8.4105 (8.860)
Week 52	25	35.976 ± 6.8386	45.451 ± 6.0105	9.475 ± 8.1027 (9.990)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-7.1
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

3.2.2.4.8 ASQoL のベースラインからの変化量

Week 52 までの ASQoL のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-53に示す。

Week 52 の ASQoL のベースラインからの変化量，−6.0 ± 4.64（中央値−5.0）であり， ASQoL のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は，Week 4 で−3.7 ± 3.64，Week 24 で−5.2 ± 4.31，Week 52 で−6.0 ± 4.64（中央値−5.0）となり，Week 4 以降，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。

Table 3-53　Week 52 までの ASQoL のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

		セクキヌマブ SC-150 mg N = 30		
Analysis visit	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)
Week 4	29	11.5 ± 3.75	7.8 ± 3.89	−3.7 ± 3.64 (−3.0)
Week 8	30	11.5 ± 3.68	8.0 ± 4.35	−3.4 ± 3.70 (−3.0)
Week 12	30	11.5 ± 3.68	7.4 ± 3.91	−4.1 ± 3.89 (−4.0)
Week 16	27	11.4 ± 3.73	8.0 ± 3.88	−3.4 ± 4.00 (−3.0)
Week 24	28	11.5 ± 3.45	6.3 ± 3.52	−5.2 ± 4.31 (−5.0)
Week 52	25	12.2 ± 3.59	6.2 ± 3.85	−6.0 ± 4.64 (−5.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-8.1
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

3.2.2.4.9 ASAS 部分寛解率

Week 52 の ASAS 部分寛解率（non-responder imputation）は，20.0%（6/30 名）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-9.1）。

Week 52 までの ASAS 部分寛解率（observed data）をTable 3-54に示す。

ASAS 部分寛解率は，Week 4 で 10.0%となり，その後 Week 28（34.5%）まで緩徐に上昇した。Week 32（28.0%）以降 Week 52（27.3%）まで，21.7%～36.0%で推移した。

Table 3-54　Week 52 までの ASAS 部分寛解率（H1301 試験，FAS，observed data）

Analysis visit	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30 n/M (%)
Week 1	0/30 (0.0)
Week 2	0/30 (0.0)
Week 3	0/28 (0.0)
Week 4	3/30 (10.0)
Week 8	3/30 (10.0)
Week 12	6/30 (20.0)
Week 16	6/28 (21.4)
Week 20	7/29 (24.1)
Week 24	9/27 (33.3)
Week 28	10/29 (34.5)
Week 32	7/25 (28.0)
Week 36	7/27 (25.9)
Week 40	9/25 (36.0)
Week 44	5/23 (21.7)
Week 48	6/24 (25.0)
Week 52	6/22 (27.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-9.2
n = 反応率の基準に該当した被験者数
M = ASAS 部分寛解率を評価した被験者数

3.2.2.4.10 ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量

Week 52 の ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-55に示す。

Week 52 の ASAS コンポーネントは，すべての項目でベースラインから低下し，疾患活動性，炎症性背部痛，BASFI，BASDAI で評価した朝のこわばりの強さ及び持続時間のいずれにおいても改善する傾向がみられた。

Table 3-55 Week 52 の ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

評価変数	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30			
	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)
患者による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）	22	73.4 ± 13.69	34.6 ± 30.06	−38.7 ± 32.64 (−39.0)
患者による炎症性背部痛の評価（100 mm VAS）	22	71.5 ± 14.69	33.5 ± 29.88	−37.9 ± 30.96 (−34.0)
BASFI	22	5.882 ± 2.1953	3.705 ± 2.7598	−2.177 ± 2.5538 (−2.495)
BASDAI の「朝のこわばりの強さ」（VAS）と「朝のこわばりの持続時間」（VAS）の平均値	22	7.005 ± 1.9968	3.152 ± 3.2194	−3.852 ± 2.5964 (−4.000)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-10.1，Table 14.2-10.2，Table 14.2-10.3，Table 14.2-10.4
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

3.2.2.4.11 夜間背部痛

Week 52 の夜間背部痛のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-56に示す。

Week 52 の患者による夜間背部痛の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）（n = 22）は−33.7 ± 28.63 と，夜間背部痛の全般的評価（VAS）はベースラインから低下し，改善する傾向がみられた。

Table 3-56 Week 52 の夜間背部痛のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

評価変数	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30			
	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)
患者による夜間背部痛の全般的評価（100 mm VAS）	22	67.7 ± 14.48	34.0 ± 30.82	−33.7 ± 28.63 (−39.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-11.1
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

3.2.2.4.12 ASDAS-CRP

ASDAS-CRP のベースラインからの変化量

Week 52 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-57に示す。

Week 52 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）（n = 22）は −2.111 ± 1.0800 と，ASDAS-CRP はベースラインから低下し，ASDAS-CRP で評価した臨床症状・徴候でも改善する傾向がみられた。

Table 3-57 Week 52 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30			
評価変数	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)
ASDAS-CRP	22	3.872 ± 0.8508	1.762 ± 1.0450	−2.111 ± 1.0800 (−1.922)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-12.1
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

ASDAS-CRP の臨床的に重要な改善

Week 52 に ASDAS-CRP で臨床的に重要な改善を達成した被験者の割合（ベースラインに比べて 1.1 以上低下）（observed data）は，81.8%（18/22 名）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-16.2）。

ASDAS-CRP の臨床的に顕著な改善

Week 52 に ASDAS-CRP で臨床的に顕著な改善を達成した被験者の割合（ベースラインに比べて 2.0 以上低下）（observed data）は，36.4%（8/22 名）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-17.2）。

ASDAS-CRP の低疾患活動性

Week 52 に ASDAS-CRP で低疾患活動性となった被験者の割合（observed data）は，36.4%（8/22 名）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-15.2）。

3.2.2.4.13 BASMI linear のベースラインからの変化量

Week 52 の BASMI linear のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-58に示す。

Week 52 の BASMI linear のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）（n = 22）は −0.903 ± 0.7894 と，BASMI linear はベースラインから低下し，体軸の可動性の改善する傾向がみられた。

Table 3-58　Week 52 の BASMI linear のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

評価変数	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30			
	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)
BASMI linear	22	5.119 ± 1.6960	4.216 ± 1.7373	−0.903 ± 0.7894 (−0.696)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-14.1
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

3.2.2.4.14　FACIT-Fatigue

Week 52 の FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-59に示す。

FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は，Week 16 で 8.5 ± 11.94 となり，Week 52（n = 25）で 11.3 ± 12.31 であった。Week 52 の FACIT-Fatigue はベースラインから上昇し，Week 16 の結果を維持し，疲労に関する QoL の改善する傾向がみられた（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-23.1）。

Table 3-59　Week 52 の FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

評価変数	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30			
	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)
FACIT-Fatigue	25	23.0 ± 9.27	34.3 ± 11.12	11.3 ± 12.31 (9.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-23.1
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

3.2.2.4.15　MASES のベースラインからの変化量

Week 52 の MASES のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-60に示す。

MASES のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は，Week 8（n = 30）で−2.4 ± 2.92（中央値−1.5）となり，Week 52（n = 25）で−3.1 ± 2.98（中央値−2.0）であった。ばらつきは大きいものの，Week 8 以降ベースラインから低下し，改善する傾向がみられた（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-18.1）。

Table 3-60　Week 52 の MASES のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

評価変数	セクキヌマブ SC-150 mg N = 30			
	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)
MASES	25	3.4 ± 3.24	0.3 ± 0.63	−3.1 ± 2.98 (−2.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-18.1
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

3.2.3　IV 投与で導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

F2305 試験の主要及び副次評価変数は，Bretz の遂次棄却検定手順[Bretz et al. 2009]により，全体の第一種の過誤率を 5%（両側）と設定し，多重性を調整した（1.2.5.1 項）。検定ストラテジーに基づく仮説検定の結果をTable 3-61に示す。

セクキヌマブ IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群は，ともにすべての主要及び副次評価変数でプラセボ群に対し有意差を示した。

Table 3-61　検定ストラテジーに基づく仮説検定の結果（F2305 試験，FAS）

仮説	評価変数	比較	p 値 (調整前)	p 値 (調整後)	統計的有意差*
H1	Week 16 の ASAS 20 反応率	IV-75 mg vs プラセボ	< 0.0001	< 0.0001	Yes
H2	Week 16 の ASAS 20 反応率	IV-150 mg vs プラセボ	< 0.0001	< 0.0001	Yes
H3	Week 16 の ASAS 40 反応率	IV-75 mg vs プラセボ	0.0003	0.0006	Yes
H4	Week 16 の ASAS 40 反応率	IV-150 mg vs プラセボ	< 0.0001	< 0.0001	Yes
H5	Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化	IV-75 mg vs プラセボ	< 0.0001	0.0006	Yes
H6	Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化	IV-150 mg vs プラセボ	< 0.0001	< 0.0001	Yes
H7	Week 16 の ASAS 5/6 反応率	IV-75 mg vs プラセボ	< 0.0001	0.0006	Yes
H8	Week 16 の ASAS 5/6 反応率	IV-150 mg vs プラセボ	< 0.0001	< 0.0001	Yes
H9	Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量	IV-75 mg vs プラセボ	< 0.0001	0.0006	Yes
H10	Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量	IV-150 mg vs プラセボ	< 0.0001	< 0.0001	Yes
H11	Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量	IV-75 mg vs プラセボ	< 0.0001	0.0006	Yes
H12	Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量	IV-150 mg vs プラセボ	< 0.0001	< 0.0001	Yes
H13	Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量	IV-75 mg vs プラセボ	< 0.0001	0.0006	Yes
H14	Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量	IV-150 mg vs プラセボ	< 0.0001	< 0.0001	Yes
H15	Week 16 の ASAS 部分寛解率	IV-75 mg vs プラセボ	0.0020	0.0039	Yes
H16	Week 16 の ASAS 部分寛解率	IV-150 mg vs プラセボ	0.0033	0.0039	Yes

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table-14.2-31.1
*：全体の第一種の過誤率を 5%（両側）と設定し，多重性を調整した。

3.2.3.1　主要評価変数（Week 16 の ASAS 20 反応率）

Week 16 の ASAS 20 反応率（non-responder imputation）の群間比較をTable 3-62に示す。

Week 16 の ASAS 20 反応率は，IV-75 mg 群で 59.7%（74/124 名），IV-150 mg 群で 60.8%（76/125 名），プラセボ群で 28.7%（35/122 名）であった。IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群はいず

れもプラセボ群に比べて約 30%高く，ともにプラセボ群に比べて有意差がみられた（いずれも調整後 p＜0.0001，ロジスティック回帰）。IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の ASAS 20 反応率は同程度であった。

Table 3-62　Week 16 の ASAS 20 反応率の群間比較（F2305 試験，FAS，non-responder imputation）

投与群	N	n/M (%)	比較	オッズ比	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
セクキヌマブ IV-75 mg	124	74/124 (59.7)	vs. プラセボ	3.76	2.20, 6.42	＜0.0001	＜0.0001
セクキヌマブ IV-150 mg	125	76/125 (60.8)	vs. プラセボ	3.89	2.28, 6.65	＜0.0001	＜0.0001
プラセボ	122	35/122 (28.7)	—	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.2-1.1，Table 14.2-31.1
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

3.2.3.2　副次評価変数

3.2.3.2.1 Week 16 の ASAS 40 反応率

Week 16 の ASAS 40 反応率（non-responder imputation）の群間比較をTable 3-63に示す。

Week 16 の ASAS 40 反応率は，IV-75 mg 群で 33.1%（41/124 名），IV-150 mg 群で 41.6%（52/125 名），プラセボ群で 13.1%（16/122 名）であった。IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群ともにプラセボ群に比べて 20%以上高く，いずれも有意差がみられた（それぞれ調整後 p = 0.0006，p＜0.0001，ロジスティック回帰）。IV-75 mg 群と IV-150 mg 群で ASAS 40 反応率は同程度であった。

Table 3-63　Week 16 の ASAS 40 反応率の群間比較（F2305 試験，FAS，non-responder imputation）

投与群	N	n/M (%)	比較	オッズ比	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
セクキヌマブ IV-75 mg	124	41/124 (33.1)	vs. プラセボ	3.35	1.75, 6.41	0.0003	0.0006
セクキヌマブ IV-150 mg	125	52/125 (41.6)	vs. プラセボ	4.87	2.56, 9.25	＜0.0001	＜0.0001
プラセボ	122	16/122 (13.1)	—	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.2-2.1，Table 14.2-31.1
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 40 反応基準に該当した被験者数
M = ASAS 40 反応率を評価した被験者数

3.2.3.2.2 Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化

Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化の群間比較をTable 3-64に示す。

Week 16 の 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（SE）は，IV-75 mg 群で 0.45（1.092），IV-150 mg 群で 0.40（1.090），プラセボ群で 0.97（1.095）であり，

セクキヌマブ群はいずれも 1 を下回り，CRP はベースラインに比べて減少した。IV-75 mg 群及び IV-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（それぞれ調整後 p = 0.0006，p < 0.0001，MMRM）。IV-75 mg 群と IV-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。

Table 3-64　Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化の群間比較（F2305 試験，FAS，MMRM）

投与群	N	n	ベースラインに対する比 Exp (LSM) [a]	Exp (SE)	比較	群間比 [b]	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
セクキヌマブ IV-75 mg	124	115	0.45	(1.092)	vs. プラセボ	0.46	0.36, 0.59	< 0.0001	0.0006
セクキヌマブ IV-150 mg	125	121	0.40	(1.090)	vs. プラセボ	0.41	0.32, 0.52	< 0.0001	< 0.0001
プラセボ	122	107	0.97	(1.095)	—	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.2-5.1，Table 14.2-31.1
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。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（対数）及び体重を共変量とする MMRM を用いて解析した。
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。
a) 指数関数により逆変換した LSmean。1 未満の値は CRP の減少を示す。
b) 自然対数変換した LSmean の群間差を指数関数により逆変換した値，又は幾何平均値の比。1 未満の値はセクキヌマブ群の減少がプラセボよりも大きいことを示す。
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

3.2.3.2.3 Week 16 の ASAS 5/6 反応率

Week 16 の ASAS 5/6 反応率（non-responder imputation）の群間比較をTable 3-65に示す。

Week 16 の ASAS 5/6 反応率は，IV-75 mg 群で 45.2%（56/124 名），IV-150 mg 群で 48.8%（61/125 名），プラセボ群で 13.1%（1/122 名）であった。IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群はプラセボ群に比べていずれも 30%以上高く，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群ともに有意差がみられた（それぞれ調整後 p = 0.0006，調整後 p < 0.0001，ロジスティック回帰）。IV-75 mg 群と IV-150 mg 群の ASAS 5/6 反応率は同程度であった。

Table 3-65　Week 16 の ASAS 5/6 反応率の群間比較（F2305 試験，FAS，non-responder imputation）

投与群	N	n/M (%)	比較	オッズ比	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
セクキヌマブ IV-75 mg	124	56/124 (45.2)	vs. プラセボ	5.61	2.96, 10.62	< 0.0001	0.0006
セクキヌマブ IV-150 mg	125	61/125 (48.8)	vs. プラセボ	6.54	3.46, 12.40	< 0.0001	< 0.0001
プラセボ	122	16/122 (13.1)	—	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.2-4.1，Table 14.2-31.1
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 5/6 反応基準に該当した被験者数
M = ASAS 5/6 反応率を評価した被験者数

3.2.3.2.4 Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM）に対する群間比較を Table 3-66に示す。

Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の LSmean（SE）は，IV-75 mg 群で −2.34（0.175），IV-150 mg 群で−2.32（0.172），プラセボ群で−0.59（0.180）であった。IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群でいずれも臨床的に意義のある変化（ベースラインに比べスコア 1 以上の低下）がみられた。プラセボ群に対する群間差（セクキヌマブ群 − プラセボ群）は IV-75 mg 群で −1.75（95%CI：−2.23，−1.27），IV-150 mg 群で−1.74（95%CI：−2.22，−1.26）であり，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群はいずれもプラセボ群に比べて有意に BASDAI 総スコアを低下し，臨床症状・徴候の改善がみられた（それぞれ調整後 $p = 0.0006$，$p < 0.0001$，MMRM）。IV-75 mg 群と IV-150 mg 群で BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量は同程度であった。

Table 3-66　Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量に対する群間比較（F2305 試験，FAS，MMRM）

投与群	N	n	ベースラインからの変化量 LSmean (SE)	比較	LSmean (SE)	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
セクキヌマブ IV-75 mg	124	116	−2.34 (0.175)	vs. プラセボ	−1.75 (0.245)	−2.23, −1.27	< 0.0001	0.0006
セクキヌマブ IV-150 mg	125	121	−2.32 (0.172)	vs. プラセボ	−1.74 (0.242)	−2.22, −1.26	< 0.0001	< 0.0001
プラセボ	122	108	−0.59 (0.180)	—	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.2-3.1，Table 14.2-31.1
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

3.2.3.2.5 Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量

Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（MMRM）に対する群間比較をTable 3-67に示す。

Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量の LSmean（SE）は，IV-75 mg 群が 5.64（0.595），IV-150 mg 群が 5.57（0.586），プラセボ群が 0.96（0.612）であった。IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群で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 2.5 以上の上昇）がみられた。IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群はいずれもプラセボ群に比べて有意に SF-36 PCS が上昇し，身体的機能の改善がみられた（それぞれ調整後 $p = 0.0006$，$p < 0.0001$，MMRM）。IV-75 mg 群と IV-150 mg 群の SF-36 PCS のベースラインからの変化量は同程度であった。

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，IV-75 mg 群で 68.5%（85/124 名），IV-150 mg 群で 69.6%（87/125 名），プラセボ群で 41.8%（51/122 名）であり，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群のレスポンダーの割合は同程度であり，プラセボ群に比べて 10%以上高かった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.2-9.1）。

Table 3-67　Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量に対する群間比較（F2305 試験，FAS，MMRM）

投与群	N	n	ベースラインからの変化量 LSmean (SE)	比較	LSmean (SE)	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
セクキヌマブ IV-75 mg	124	118	5.64 (0.595)	vs. プラセボ	4.68 (0.828)	3.05, 6.30	< 0.0001	0.0006
セクキヌマブ IV-150 mg	125	122	5.57 (0.586)	vs. プラセボ	4.61 (0.822)	2.99, 6.22	< 0.0001	< 0.0001
プラセボ	122	111	0.96 (0.612)	—	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.2-7.1，Table 14.2-31.1
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，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

3.2.3.2.6 Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量

Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量（MMRM）に対する群間比較をTable 3-68に示す。

Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量の LSmean（SE）は，IV-75 mg 群で−3.61（0.424），IV-150 mg 群で−3.58（0.420），プラセボ群で−1.04（0.437）であった。IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群で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 1.8 以上の低下）がみられた。IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群はいずれもプラセボ群に比べて有意に ASQoL が低下し，QoL の改善がみられた（それぞれ調整後 p = 0.0006，p < 0.0001，MMRM）。IV-75 mg 群と IV-150 mg 群の ASQoL のベースラインからの変化量は同程度であった。

Table 3-68　Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量に対する群間比較（F2305 試験，FAS，MMRM）

投与群	N	n	ベースラインからの変化量 LSmean (SE)	比較	LSmean (SE)	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
セクキヌマブ IV-75 mg	124	118	−3.61 (0.424)	vs. プラセボ	−2.57 (0.592)	−3.74, −1.41	< 0.0001	0.0006
セクキヌマブ IV-150 mg	125	121	−3.58 (0.420)	vs. プラセボ	−2.54 (0.591)	−3.70, −1.38	< 0.0001	< 0.0001
プラセボ	122	111	−1.04 (0.437)	—	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.2-10.1，Table 14.2-31.1
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，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

3.2.3.2.7 Week 16 の ASAS 部分寛解率

Week 16 の ASAS 部分寛解率（non-responder imputation）の群間比較をTable 3-69に示す。

Week 16 の ASAS 部分寛解率は，IV-75 mg 群で 16.1%（20/124 名），IV-150 mg 群で 15.2%（19/125 名），プラセボ群で 3.3%（4/122 名）であった。IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群はいずれ

もプラセボ群に比べて 10%以上高く，有意差がみられた（いずれも調整後 p = 0.0039，ロジスティック回帰）。IV-75 mg 群と IV-150 mg 群の ASAS 部分寛解率は同程度であった。

Table 3-69　Week 16 の ASAS 部分寛解率の群間比較（F2305 試験，FAS，non-responder imputation）

投与群	N	n/M (%)	比較	オッズ比	95%CI	調整前 p 値	調整後 p 値
セクキヌマブ IV-75 mg	124	20/124 (16.1)	vs. プラセボ	5.77	1.90, 17.48	0.0020	0.0039
セクキヌマブ IV-150 mg	125	19/125 (15.2)	vs. プラセボ	5.30	1.74, 16.14	0.0033	0.0039
プラセボ	122	4/122 (3.3)	—	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.2-6.1，Table 14.2-31.1
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 部分寛解基準に該当した被験者数
M = ASAS 部分寛解率を評価した被験者数

3.2.3.3　探索的評価変数

3.2.3.3.1 BASDAI 50 反応率

Week 16 の BASDAI 50 反応率（non responder imputation）の群間比較をTable 3-70に示す。

Week 16 の BASDAI 50 反応率は，IV-75 mg 群で 39.5%（49/124 名），IV-150 mg 群で 37.6%（47/125 名），プラセボ群で 8.2%（10/122 名）であり，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群は，いずれもプラセボ群に比べて約 30%高かった。IV-75 mg 群と IV-150 mg 群の BASDAI 50 反応率は同程度であった。

Table 3-70　Week 16 の BASDAI 50 反応率の群間比較（F2305 試験，FAS，non-responder imputation）

投与群	N	n/M (%)	比較	オッズ比	95%CI	未調整 p 値
セクキヌマブ IV-75 mg	124	49/124 (39.5)	vs. プラセボ	7.45	3.52, 15.80	< 0.0001
セクキヌマブ IV-150 mg	125	47/125 (37.6)	vs. プラセボ	7.03	3.32, 14.88	< 0.0001
プラセボ	122	10/122 (8.2)	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.2-34.1
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，ベースライン時の BASDAI 総スコア，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 = BASDAI 50 反応基準に該当した被験者数
M = BASDAI 50 反応率を評価した被験者数

3.2.3.3.2 MRI による脊椎及び仙腸関節の炎症抑制の評価

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。Week 16 の MRI による脊椎及び仙腸関節の炎症の評価スコアの群間比較をTable 3-71に示す。

仙腸関節の浮腫を評価した Berlin スコアのベースラインからの平均変化量（± SD）は，ばらつきが大きいものの IV-75 mg 群（−1.05 ± 2.090）及び IV-150 mg 群（−1.30 ± 2.170）はいずれもベースラインに比べて低下した。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，ベースラインからの変化量は両群とも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 群はベースラインから低下した。セクキヌマブ群の両スコアの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が，用量間で違いはみられなかった。なお，IV-150 mg 群の脊椎の ASspiMRI-a スコア及び脊椎の Berlin スコアのベースライン値は他の投与群に比べて低く，IV-75 mg 群に比べて投与後の効果がみえにくい可能性も考えられた。

Table 3-71　Week 16 の MRI による脊椎及び仙腸関節の炎症の評価スコアの群間比較（F2305 試験，TNF-alpha 未治療で MRI を評価した被験者）

MRI variable	n	ベースライン mean ± SD median (range)	Week 16 mean ± SD median (range)	ベースラインからの変化量 mean ± SD median (range)	群間比較 (vs プラセボ) 群間差 mean (SE)	群間比較 (vs プラセボ) 未調整 p 値
仙腸関節の浮腫を評価した Berlin スコア						
セクキヌマブ IV-75 mg (N = 34)	30	1.67 ± 2.551 0.50 (0.0〜9.5)	0.62 ± 0.971 0.00 (0.0〜3.0)	−1.05 ± 2.090 0.00 (−7.5〜1.0)	−1.14 (0.38)	0.0024
セクキヌマブ IV-150 mg (N = 38)	32	2.22 ± 3.377 1.00 (0.0〜17.0)	0.92 ± 1.783 0.00 (0.0〜9.0)	−1.30 ± 2.170 0.00 (−8.0〜0.5)	−1.18 (0.37)	0.0013
プラセボ (N = 33)	26	2.40 ± 3.240 0.75 (0.0〜10.0)	2.23 ± 3.238 0.00 (0.0〜11.0)	−0.17 ± 1.232 0.00 (−5.0〜2.0)	—	—
脊椎の浮腫及び骨びらんを評価した ASspiMRI-a スコア						
セクキヌマブ IV-75 mg (N = 34)	30	6.37 ± 10.757 2.50 (0.0〜38.0)	2.93 ± 6.403 0.25 (0.0〜26.0)	−3.43 ± 6.315 −1.25 (−27.5〜2.0)	−2.62 (0.87)	0.0027
セクキヌマブ IV-150 mg (N = 38)	32	2.70 ± 3.801 1.00 (0.0〜15.0)	1.58 ± 3.869 0.00 (0.0〜17.0)	−1.13 ± 1.675 −0.50 (−6.0〜2.0)	−0.87 (0.50)	0.0790
プラセボ (N = 33)	28	5.73 ± 9.748 2.00 (0.0〜42.0)	5.07 ± 8.600 1.00 (0.0〜31.0)	−0.66 ± 2.553 0.00 (−11.0〜3.0)	—	—
脊椎の浮腫及び骨びらんを評価した Berlin スコア						
セクキヌマブ IV-75 mg (N = 34)	30	5.02 ± 7.580 2.25 (0.0〜30.0)	2.48 ± 5.410 0.25 (0.0〜24.5)	−2.53 ± 4.096 −1.00 (−14.0〜2.0)	−1.91 (0.70)	0.0063
セクキヌマブ IV-150 mg (N = 38)	32	2.23 ± 2.826 1.00 (0.0〜12.0)	1.16 ± 2.474 0.00 (0.0〜11.0)	−1.08 ± 1.403 −0.50 (−6.0〜0.5)	−0.88 (0.46)	0.0570
プラセボ (N = 33)	28	4.50 ± 7.617 1.50 (0.0〜30.0)	3.95 ± 6.820 1.00 (0.0〜26.5)	−0.55 ± 2.447 0.00 (−11.0〜3.0)	—	—

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.2-26.1，Table 14.2-26.3
平均値の群間差，SE，p 値は，投与群を要因，ベースライン値及び体重を共変量とするノンパラメトリック ANCOVA モデルを用いて算出した。

Week 16，52，104 の MRI による脊椎及び仙腸関節の炎症及び浮腫の評価スコアをTable 3-72に示す。

Week 104 の被験者数はいずれの投与群も少なく評価が困難ではあるものの，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の仙腸関節の浮腫を評価した Berlin スコア，脊椎の浮腫及び骨びらんを評価した ASspiMRI-a スコア，並びに脊椎の浮腫を評価した Berlin スコアは，Week 52 及び Week 104 いずれもベースラインに比べて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 まで大きな変化はなかった。

プラセボ群にランダム化され，Week 16 又は Week 24 でセクキヌマブ群に再ランダム化された被験者（Pbo-75 mg 群，Pbo-150 mg 群）でも，Week 52 及び Week 104 の浮腫又はびらんを評価した 3 つのスコアは，Day 1 に IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群にランダム化された被験者と同様，Week 52 及び Week 104 いずれもベースラインに比べて低下する傾向がみられ，ベースラインからの変化量は Week 52 と Week 104 で大きな変化はなかった。

Table 3-72　Week 16，52，104 の MRI による脊椎及び仙腸関節の炎症及び浮腫の評価スコア（F2305 試験，TNF-alpha 未治療で MRI を評価した被験者）

	Week 16				Week 52				Week 104			
MRI variable	n	Base mean ± SD median (range)	Post mean ± SD median (range)	Change mean ± SD median (range)	n	Base mean ± SD median (range)	Post mean ± SD median (range)	Change mean ± SD median (range)	n	Base mean ± SD median (range)	Post mean ± SD median (range)	Change mean ± SD median (range)
仙腸関節の浮腫を評価した Berlin スコア												
IV-75 mg (N = 34)	30	1.03 ± 1.650 0.00 (0.0～6.5)	0.20 ± 0.385 0.00 (0.0～1.0)	−0.83 ± 1.516 0.00 (−5.5～0.0)	27	1.50 ± 2.703 0.00 (0.0～12.0)	0.17 ± 0.340 0.00 (0.0～1.0)	−1.33 ± 2.504 0.00 (−11.0～0.0)	12	0.75 ± 1.357 0.00 (0.0～3.5)	0.13 ± 0.311 0.00 (0.0～1.0)	−0.63 ± 1.090 0.00 (−3.0～0.0)
IV-150 mg (N = 39)	32	1.63 ± 3.280 0.00 (0.0～16.5)	0.31 ± 0.644 0.00 (0.0～3.0)	−1.31 ± 2.828 0.00 (−13.5～0.5)	32	1.63 ± 3.280 0.00 (0.0～16.5)	0.47 ± 0.967 0.00 (0.0～4.5)	−1.16 ± 2.769 0.00 (−12.0～1.0)	20	2.48 ± 3.925 1.00 (0.0～16.5)	0.38 ± 0.723 0.00 (0.0～2.5)	−2.10 ± 3.545 −0.25 (−14.0～1.0)
Pbo-75 mg (N = 15)	14	2.82 ± 3.703 0.75 (0.0～10.0)	2.89 ± 3.763 0.50 (0.0～10.0)	0.07 ± 1.371 0.00 (−3.0～3.0)	11	2.05 ± 3.078 0.50 (0.0～8.5)	1.41 ± 2.498 0.00 (0.0～8.0)	−0.64 ± 1.790 0.00 (−4.0～2.0)	7	2.57 ± 3.611 1.00 (0.0～8.5)	1.86 ± 2.116 1.00 (0.0～5.0)	−0.71 ± 2.038 0.00 (−4.5～2.0)
Pbo-150 mg (N = 16)	13	1.31 ± 2.026 0.50 (0.0～5.5)	0.88 ± 1.770 0.00 (0.0～5.5)	−0.42 ± 0.886 0.00 (−3.0～0.0)	11	1.27 ± 2.114 0.50 (0.0～5.5)	0.59 ± 1.480 0.00 (0.0～5.0)	−0.68 ± 1.471 0.00 (−5.0～0.0)	8	0.94 ± 1.860 0.50 (0.0～5.5)	0.38 ± 0.582 0.00 (0.0～1.5)	−0.56 ± 2.043 0.00 (−5.5～1.0)
脊椎の浮腫及び骨びらんを評価した ASspiMRI-a スコア												
IV-75 mg (N = 34)	30	4.05 ± 6.664 0.50 (0.0～24.0)	1.93 ± 5.240 0.00 (0.0～24.5)	−2.12 ± 3.702 0.00 (−14.0～1.0)	27	4.56 ± 6.918 2.00 (0.0～24.0)	1.93 ± 4.855 0.50 (0.0～24.0)	−2.63 ± 4.745 0.00 (−15.0～1.0)	12	4.67 ± 7.117 2.25 (0.0～24.0)	3.21 ± 4.807 0.75 (0.0～15.5)	−1.46 ± 3.144 −0.25 (−8.5～4.0)
IV-150 mg (N = 39)	33	1.56 ± 2.603 0.50 (0.0～12.0)	0.80 ± 2.372 0.00 (0.0～10.5)	−0.76 ± 2.278 0.00 (−8.0～7.5)	33	1.48 ± 2.612 0.50 (0.0～12.0)	0.86 ± 2.516 0.00 (0.0～13.5)	−0.62 ± 1.973 0.00 (−8.0～4.0)	20	2.05 ± 3.174 0.50 (0.0～12.0)	1.38 ± 3.199 0.25 (0.0～14.0)	−0.68 ± 2.092 0.00 (−8.0～2.0)
Pbo-75 mg (N = 15)	14	2.43 ± 4.014 0.75 (0.0～14.0)	3.04 ± 5.271 0.00 (0.0～19.0)	0.61 ± 1.619 0.00 (−1.0～5.0)	11	1.59 ± 2.488 0.50 (0.0～8.0)	1.05 ± 1.665 0.00 (0.0～5.5)	−0.55 ± 1.903 0.00 (−6.0～1.5)	7	1.86 ± 3.078 0.00 (0.0～8.0)	1.50 ± 2.598 0.00 (0.0～6.0)	−0.36 ± 0.852 0.00 (−2.0～0.5)
Pbo-150 mg (N = 16)	14	4.04 ± 7.402 0.50 (0.0～22.0)	3.21 ± 5.807 0.00 (0.0～17.0)	−0.82 ± 1.772 0.00 (−6.0～0.5)	12	4.21 ± 7.930 0.50 (0.0～22.0)	1.29 ± 2.017 0.00 (0.0～6.0)	−2.92 ± 6.241 0.00 (−18.0～0.5)	9	3.39 ± 7.079 1.00 (0.0～22.0)	0.17 ± 0.354 0.00 (0.0～1.0)	−3.22 ± 6.760 −1.00 (−21.0～0.0)
脊椎の浮腫を評価した Berlin スコア												
IV-75 mg (N = 34)	30	3.75 ± 6.414 0.50 (0.0～24.0)	1.78 ± 4.811 0.00 (0.0～21.5)	−1.97 ± 3.700 0.00 (−14.0～1.0)	27	4.22 ± 6.674 1.00 (0.0～24.0)	1.70 ± 4.324 0.50 (0.0～21.0)	−2.52 ± 4.765 0.00 (−15.0～1.0)	12	3.92 ± 6.533 1.00 (0.0～21.0)	2.58 ± 4.226 0.50 (0.0～14.0)	−1.33 ± 2.605 −0.25 (−7.0～2.5)
IV-150 mg (N = 39)	33	1.29 ± 2.107 0.50 (0.0～10.5)	0.62 ± 1.673 0.00 (0.0～7.5)	−0.67 ± 1.524 0.00 (−4.0～4.5)	33	1.21 ± 2.107 0.50 (0.0～10.5)	0.68 ± 1.776 0.00 (0.0～9.0)	−0.53 ± 1.457 0.00 (−5.0～4.0)	20	1.68 ± 2.571 0.50 (0.0～10.5)	1.08 ± 2.184 0.25 (0.0～9.5)	−0.60 ± 1.059 −0.25 (−3.0～1.0)
Pbo-75 mg (N = 15)	14	2.11 ± 3.732 0.75 (0.0～14.0)	2.71 ± 5.090 0.00 (0.0～19.0)	0.61 ± 1.619 0.00 (−1.0～5.0)	11	1.18 ± 1.601 0.50 (0.0～5.0)	0.77 ± 0.958 0.00 (0.0～2.5)	−0.41 ± 0.917 0.00 (−3.0～0.0)	7	1.21 ± 1.912 0.00 (0.0～5.0)	1.07 ± 2.244 0.00 (0.0～6.0)	−0.14 ± 0.690 0.00 (−1.0～1.0)
Pbo-150 mg (N = 16)	14	3.82 ± 7.469 0.25 (0.0～22.0)	3.00 ± 5.861 0.00 (0.0～17.0)	−0.82 ± 1.772 0.00 (−6.0～0.5)	12	3.96 ± 8.010 0.25 (0.0～22.0)	1.17 ± 1.981 0.00 (0.0～6.0)	−2.79 ± 6.254 0.00 (−18.0～0.5)	9	3.06 ± 7.156 0.50 (0.0～22.0)	0.17 ± 0.354 0.00 (0.0～1.0)	−2.89 ± 6.832 −0.50(−21.0～0.0)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.2-26.3

Pbo-75 mg = プラセボ群にランダム化された後，再ランダム化されてセクキヌマブ 75 mg を投与された被験者
Pbo-150 mg = プラセボ群にランダム化された後，再ランダム化されてセクキヌマブ 150 mg を投与された被験者
n = ベースライン及び投与後の MRI データがある TNF-α 未治療の被験者数
Base = ベースライン，Post = 投与開始後，Change = ベースラインからの変化量

3.2.3.3.3 mSASSS のベースラインからの変化量

Week 104 の mSASSS のベースラインからの変化量をTable 3-73に示す。

Week 104 の mSASSS のベースラインからの変化量は，ばらつきは大きいものの IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群ともにほとんど変化はみられなかった（スコアの増加は骨びらん及び骨融合が増加していることを示す）。

プラセボ群にランダム化され，Week 16 又は Week 24 でセクキヌマブ群に再ランダム化された被験者（Pbo-75 mg 群，Pbo-150 mg 群）でも同様の傾向がみられた。

Table 3-73　Week 104 の mSASSS のベースラインからの変化量（F2305 試験，FAS）

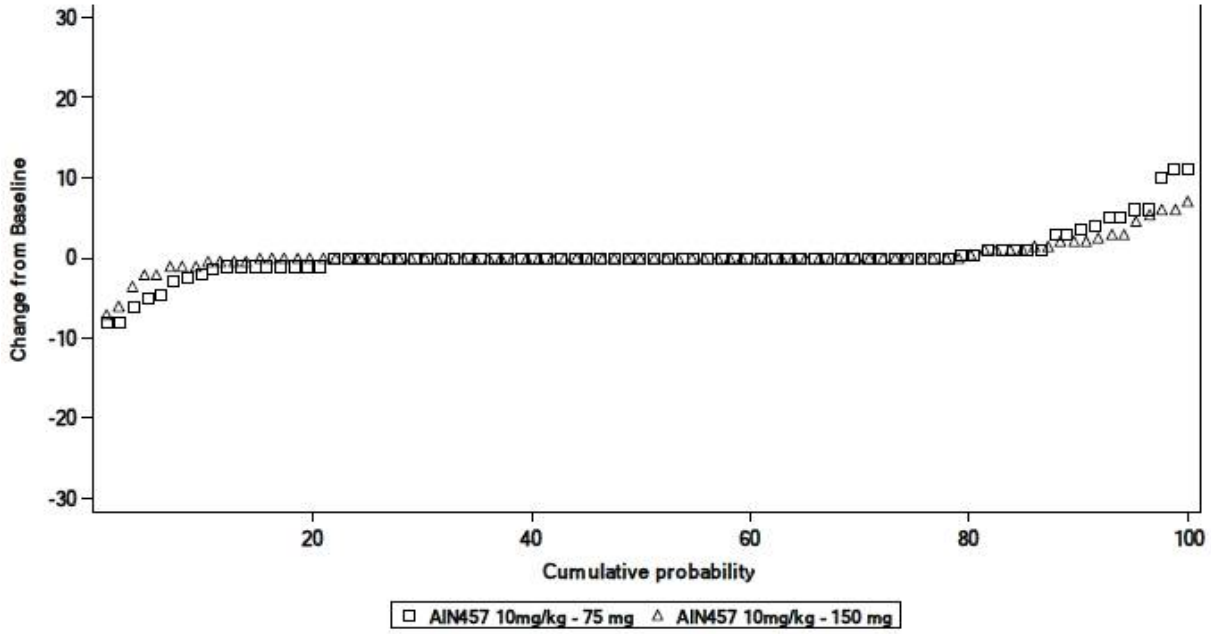
投与群	N	n		ベースライン	Week 104	変化量
セクキヌマブ IV-75 mg	124	82	mean (SD)	10.84 (16.693)	11.15 (16.488)	0.31 (3.037)
			median (min～max)	2.0 (0.0～72.0)	2.0 (0.0～72.0)	0.0 (−8.0～11.0)
セクキヌマブ IV-150 mg	125	86	mean (SD)	9.63 (16.632)	9.92 (16.867)	0.30 (1.935)
			median (min～max)	2.0 (0.0～63.5)	2.0 (0.0～64.5)	0.0 (−7.0～7.0)
Pbo-75 mg	56	44	mean (SD)	10.59 (16.320)	11.23 (17.151)	0.64 (2.788)
			median (min～max)	1.0 (0.0～63.0)	1.0 (0.0～63.0)	0.0 (−6.0～15.0)
Pbo-150 mg	56	45	mean (SD)	9.60 (16.097)	10.04 (16.754)	0.44 (2.092)
			median (min～max)	1.0 (0.0～68.0)	1.0 (0.0～68.0)	0.0 (−8.0～8.5)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.2-25.1
Pbo-75 mg = プラセボ群にランダム化された後，再ランダム化されてセクキヌマブ 75 mg を投与された被験者
Pbo-150 mg = プラセボ群にランダム化された後，再ランダム化されてセクキヌマブ 150 mg を投与された被験者
n = ベースライン及び Week 104 の X 線画像データがある被験者数
mSASSS の合計スコアは 72

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Figure 3-18に示す。

IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の Week 104 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，いずれも約 80%であった。

Figure 3-18　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（F2305 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Figure 11-4

3.2.4　導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

F2320 試験の主要及び副次評価変数の群間比較の結果をTable 3-74に示す。

Bretz の遂次棄却検定手順[Bretz et al. 2009]により，全体の第一種の過誤率を 5%（両側）と設定し，多重性を調整した（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-9.7.6 項）。

Week 16 の ASAS 20 反応率は，150 mg 導入投与群，150 mg 非導入投与群ともにプラセボ群に対して有意差はみられなかった（調整後 p 値 150 mg 導入投与群 p = 0.0570，150 mg 非導入投与群 p = 0.0541）。遂次棄却検定手順に従い，副次評価変数の群間比較ではセクキヌマブ群とプラセボ群で有意差はみられなかった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.2-30.1）。

セクキヌマブ 150 mg 導入投与群の ASAS 20 反応率（59.5%）及び ASAS 40 反応率（38.8%）は，いずれも同じ用法・用量で投与した F2310 試験の SC-150 mg 群（ASAS 20 反応率 61.1%，ASAS 40 反応率 36.1%）と同程度であった。一方，F2320 試験のプラセボ群（ASAS 20 反応率 47.0%及び ASAS 40 反応率 28.2%）は，F2310 試験のプラセボ群（ASAS 20 反応率 28.4%，ASAS 40 反応率 10.8%）に比べて高かった。客観的評価項目である CRP のベースラインに対する比（投与後/ベースライン）は，本試験のセクキヌマブ 150 mg 導入投与群が 0.59，F2310 試験の SC-150 mg 群が 0.55，本試験のプラセボ群が 1.12，F2310 試験のプラセボ群が 1.13 と，セクキヌマブ群及びプラセボ群ともに試験間で違いはみられなかった。

本試験の被験者数は，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，99%の検出力を得るために必要な被験者数として 1 群 108 名と設定したが，

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。そのため，統計学的有意差を検出できる被験者数として不足していた。しかしながら，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く又は大きく，セクキヌマブ投与時の AS に対する有効性は F2310 試験と同様であったことから，F2320 試験でもセクキヌマブの効果は認められたと考える。

Table 3-74 主要及び副次評価変数の群間比較（F2320 試験，FAS）

		セクキヌマブ 150 mg 導入 N = 116		セクキヌマブ 150 mg 非導入 N = 117		プラセボ N = 117
		結果	p 値 (調整前)	結果	p 値 (調整前)	結果
主要評価変数						
Week 16 の ASAS 20 反応率	% (n/M)	59.5 (69/116)	0.0570	61.5 (72/117)	0.0270	47.0 (55/117)
副次評価変数						
Week 16 の ASAS 40 反応率	% (n/M)	38.8 (45/116)	0.0939	35.9 (42/117)	0.2143	28.2 (33/117)
Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化 [a]	Exp (LSM) [b] Exp (SE)	0.59 (1.082)	< 0.0001	0.62 (1.083)	< 0.0001	1.12 (1.082)
Week 16 の ASAS 5/6 反応率	% (n/M)	37.1 (43/116)	0.1779	42.7 (50/117)	0.0314	29.1 (34/117)
Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量	LSmean (SE)	−2.39 (0.204)	0.0627	−2.58 (0.205)	0.0120	−1.86 (0.204)
Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量	LSmean (SE)	5.90 (0.698)	0.1469	7.02 (0.695)	0.0087	4.50 (0.693)
Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量	LSmean (SE)	−3.79 (0.433)	0.1121	−4.46 (0.432)	0.0067	−2.84 (0.431)
Week 4 の ASAS 20 反応率	% (n/M)	49.1 (57/116)	0.1232	53.8 (63/117)	0.0278	39.3 (46/117)
Week 4 の ASAS 40 反応率	% (n/M)	29.3 (34/116)	0.0360	26.5 (31/117)	0.1263	17.9 (21/117)

Source：5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1，Table 14.2-3.1，Table 14.2-4.1，Table 14.2-5.1，Table 14.2-7.1，Table 14.2-10.1

a）CRP のベースラインに対する相対変化は 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示す。

b）指数関数により逆変換した LSmean。1 未満の値は CRP の減少を示す。

n = ASAS 反応基準に該当した被験者数

M = ASAS 反応基準を評価した被験者数

F2320 試験の主要及び副次評価変数は Bretz の遂次棄却検定手順により多重性を調整した。検定の結果，主要及び副次評価変数のすべての群間比較（セクキヌマブ群 vs プラセボ群）で，統計学的有意差は認められなかった。

欠測の取扱い：ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率は non-responder imputation，CRP のベースラインに対する相対変化，BASDAI 総スコア，SF-36 PCS，及び ASQoL のベースラインからの変化量は MMRM により解析した。

統計手法：ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 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により解析した。CRP のベースラインに対する相対変化，BASDAI 総スコア，SF-36 PCS，及び ASQoL のベースラインからの変化量は，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。

3.3 部分集団における結果の比較

人口統計学的特性（年齢，性別，体重）及び疾患特性（CRP）別の部分集団の有効性を，F2310 試験及び H1301 試験の Week 16 の有効性評価変数に基づいて評価した。また，抗 TNF-α 製剤による治療歴の有無は，F2310 試験及び H1301 試験の Week 16 と F2310 試験及び H1301 試験の

Week 52 の有効性評価変数に基づいて評価した。評価した各部分集団の評価変数はTable 1-12に示す。

3.3.1 年齢

F2310 試験

年齢別の Week 16 での ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率のセクキヌマブ群とプラセボ群の群間比較をTable 3-75に示す。

65 歳以上の被験者は，SC-75 mg 群で 73 名中 3 名，SC-150 mg 群で 72 名中 2 名，プラセボ群で 196 名中 9 名と，いずれの投与群も少なかった。65 歳以上の集団では，SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率はプラセボ群に比べて高い傾向がみられたが，ASAS 40 反応基準に該当した被験者はいなかった。SC-75 mg 群では，ASAS 20 反応基準及び ASAS 40 反応基準に該当した被験者はいなかった。

65 歳未満の集団では，SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率はいずれもプラセボ群に比べて 10%以上高く，また，セクキヌマブの用量の増加に伴い増加した。

Table 3-75 年齢別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）

年齢区分	投与群	N	n/M (%)	比較（vs. プラセボ）	
				オッズ比 (95%CI)	群間差(%) (95%CI)
ASAS 20 反応率					
65 歳未満	セクキヌマブ SC-75 mg	70	30/70 (42.9)	1.96 (0.97, 3.96)	14.5 (1.2, 27.8)
	セクキヌマブ SC-150 mg	70	42/70 (60.0)	4.00 (1.97, 8.14)	31.7 (18.5, 44.8)
	プラセボ*	187	53/187 (28.3)	—	—
65 歳以上	セクキヌマブ SC-75 mg	3	0/3 (0.0)	0.14 (0.00, 11.22)	−33.3 (-64.1,-2.5)
	セクキヌマブ SC-150 mg	2	2/2 (100.0)	4.68 (0.04, 567.99)	66.7 (35.9,97.5)
	プラセボ*	9	3/9 (33.3)	—	—
ASAS 40 反応率					
65 歳未満	セクキヌマブ SC-75 mg	70	19/70 (27.1)	2.94 (1.19, 7.22)	14.8 (3.4, 26.3)
	セクキヌマブ SC-150 mg	70	26/70 (37.1)	4.78 (1.99, 11.51)	24.8 (12.6, 37.1)
	プラセボ*	187	23/187 (12.3)	—	—
65 歳以上	セクキヌマブ SC-75 mg	3	0/3 (0.0)	0.61 (0.00, 93.25)	−11.1 (-31.6, 9.4)
	セクキヌマブ SC-150 mg	2	0/2 (0.0)	0.75 (0.00, 210.07)	−11.1 (-31.6, 9.4)
	プラセボ*	9	1/9 (11.1)	—	—

Source：5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Table 3.3-2.1a，Table 3.3-2.2a
*：プラセボ群は F2310 試験のプラセボ群（N = 74，FAS）と F2305 試験のプラセボ群（N = 122，FAS）の併合データ
オッズ比，95%CI，p 値は，試験，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 又は ASAS 40 反応基準に該当した被験者数
M = ASAS 20 又は ASAS 40 を評価した被験者数

H1301 試験

年齢別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率をTable 3-76に示す。

65 歳以上の被験者は SC-150 mg 群で 30 名中 3 名と少なかったが，ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率はいずれも 66.7%（2/3 名）であり，65 歳未満の患者集団（ASAS 20 反応率：70.4%，ASAS 40 反応率：44.4%）と大きな違いはみられなかった。

Table 3-76　年齢別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation）

		セクキヌマブ SC-150 mg	
評価変数	年齢区分	N	n/M (%)
ASAS 20 反応率	65 歳未満	27	19/27 (70.4)
	65 歳以上	3	2/3 (66.7)
ASAS 40 反応率	65 歳未満	27	12/27 (44.4)
	65 歳以上	3	2/3 (66.7)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-1.5，Table 14.2-2.5
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

3.3.2　体重

F2310 試験

体重別の Week 16 での ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率のセクキヌマブ群とプラセボ群の群間比較をTable 3-77に示す。

体重 70 kg 未満の集団及び 70 kg 以上 90 kg 未満の集団では，SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率はいずれもプラセボ群に比べて 10%以上高かったが，90 kg 超の集団では，SC-150 mg 群はプラセボ群に比べて 10%以上高かったものの，SC-75 mg 群はプラセボ群と同程度であった。

体重 90 kg 超の集団の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率は，SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群ともに体重 90 kg 以下の集団に比べて低い傾向がみられた。母集団 PK 解析した結果，セクキヌマブのクリアランス及び分布容積は体重に相関して増加すると推定された[2.7.2-3.1 項]。また，血清中セクキヌマブ濃度と有効性との関係をロジスティック回帰モデルで解析した結果，セクキヌマブの血清中トラフ濃度が 25 μg/mL 以下では，曝露と ASAS 20 反応率に関連がみられた[2.7.2-3.5.1 項]。そのため，体重の増加に伴い曝露が低下して ASAS 20 反応率が低下したと考えられるが，体重 90 kg 超の集団でも SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率はプラセボ群に比べて 10%以上高く，体重によらず SC-150 mg 投与による有効性は示されたと考える。

Table 3-77　体重別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）

体重区分	投与群	N	n/M (%)	比較（vs. プラセボ）	
				オッズ比（95%CI）	群間差(%)（95%CI）
ASAS 20 反応率					
< 70 kg	セクキヌマブ SC-75 mg	18	8/18 (44.4)	2.16 (0.50, 9.35)	24.8 (-0.4, 50.0)
	セクキヌマブ SC-150 mg	17	11/17 (64.7)	4.77 (1.06, 21.38)	45.1 (20.1, 70.0)
	プラセボ*	56	11/56 (19.6)	—	—
≥70 kg～≤ 90 kg	セクキヌマブ SC-75 mg	36	18/36 (50.0)	2.11 (0.84, 5.33)	16.3 (-2.3, 35.0)
	セクキヌマブ SC-150 mg	37	24/37 (64.9)	4.14 (1.61, 10.65)	31.2 (13.3, 49.1)
	プラセボ*	104	35/104 (33.7)	—	—
> 90 kg	セクキヌマブ SC-75 mg	19	4/19 (21.1)	1.37 (0.25, 7.41)	-6.7 (-30.2, 16.7)
	セクキヌマブ SC-150 mg	18	9/18 (50.0)	4.07 (0.82, 20.10)	22.2 (-5.1, 49.6)
	プラセボ*	36	10/36 (27.8)	—	—
ASAS 40 反応率					
< 70 kg	セクキヌマブ SC-75 mg	18	5/18 (27.8)	11.96 (0.57, 249.46)	24.2 (3.0, 45.5)
	セクキヌマブ SC-150 mg	17	6/17 (35.3)	16.55 (0.80, 341.35)	31.7 (8.5, 55.0)
	プラセボ*	56	2/56 (3.6)	—	—
≥ 70 kg～≤ 90 kg	セクキヌマブ SC-75 mg	36	12/36 (33.3)	2.28 (0.80, 6.51)	14.1 (-3.1, 31.3)
	セクキヌマブ SC-150 mg	37	16/37 (43.2)	3.88 (1.38, 10.89)	24.0 (6.3, 41.7)
	プラセボ*	104	20/104 (19.2)	—	—
> 90 kg	セクキヌマブ SC-75 mg	19	2/19 (10.5)	5.82 (0.23, 144.64)	5.0 (-10.7, 20.7)
	セクキヌマブ SC-150 mg	18	4/18 (22.2)	10.21 (0.46, 227.45)	16.7 (-3.9, 37.3)
	プラセボ*	36	2/36 (5.6)	—	—

Source：5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Table 3.3-2.1e，Table 3.3-2.2e
*：プラセボ群は F2310 試験のプラセボ群（N = 74，FAS）と F2305 試験のプラセボ群（N = 122，FAS）の併合データ
オッズ比，95%CI，p 値は，試験，投与群，及び抗 TNF-α 製剤による治療歴の有無を要因，及び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 又は ASAS 40 反応基準に該当した被験者数
M = ASAS 20 又は ASAS 40 を評価した被験者数

H1301 試験

体重別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率をTable 3-78に示す。

体重 70 kg 未満及び 90 kg 超の集団の ASAS 20 反応率はいずれも 70%以上であり，ASAS 40 反応率は 50%以上を示した。一方，体重 70 kg 以上 90 kg 未満の集団の ASAS 20 反応率（42.9%）及び ASAS 40 反応率（28.6%）は，他の体重区分の集団に比べて低かったが，体重と反応率との関連はみられなかった。

Table 3-78 体重別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation）

		セクキヌマブ SC-150 mg	
評価変数	体重区分	N	n/M (%)
ASAS 20 反応率	< 70 kg	21	16/21 (76.2)
	≥ 70 kg～≤ 90 kg	7	3/7 (42.9)
	> 90 kg	2	2/2 (100.0)
ASAS 40 反応率	< 70 kg	21	11/21 (52.4)
	≥ 70 kg～≤ 90 kg	7	2/7 (28.6)
	> 90 kg	2	1/2 (50.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-1.7，Table 14.2-2.7
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

3.3.3 性別

F2310 試験

性別の Week 16 での ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率のセクキヌマブ群とプラセボ群の群間比較をTable 3-79に示す。

性別を問わず，SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率はプラセボ群に比べて 10%以上高かった。一方，SC-75 mg 群の女性の ASAS 20 反応率は，プラセボ群と同程度であったが，男性の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率，及び女性の ASAS 40 反応率はプラセボ群に比べて 10%以上高かった。

Table 3-79 性別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）

				比較（vs. プラセボ）	
性別	投与群	N	n/M (%)	オッズ比（95%CI）	群間差(%)（95%CI）
ASAS 20 反応率					
男性	セクキヌマブ SC-75 mg	51	21/51 (41.2)	2.56 (1.09, 6.01)	14.2 (-1.1, 29.6)
	セクキヌマブ SC-150 mg	46	28/46 (60.9)	5.92 (2.45, 14.29)	33.9 (18.0, 49.8)
	プラセボ*	141	38/141 (27.0)	—	—
女性	セクキヌマブ SC-75 mg	22	9/22 (40.9)	0.68 (0.19, 2.43)	8.2 (-15.8, 32.2)
	セクキヌマブ SC-150 mg	26	16/26 (61.5)	1.49 (0.43, 5.11)	28.8 (6.4, 51.2)
	プラセボ*	55	18/55 (32.7)	—	—
ASAS 40 反応率					
男性	セクキヌマブ SC-75 mg	51	14/51 (27.5)	2.64 (0.97, 7.16)	13.3 (-0.3, 26.8)
	セクキヌマブ SC-150 mg	46	19/46 (41.3)	5.16 (1.92, 13.89)	27.1 (11.8, 42.5)
	プラセボ*	141	20/141 (14.2)	—	—
女性	セクキヌマブ SC-75 mg	22	5/22 (22.7)	3.49 (0.49, 24.71)	15.5 (-3.4, 34.3)
	セクキヌマブ SC-150 mg	26	7/26 (26.9)	4.13 (0.62, 27.78)	19.7 (1.3, 38.0)

性別	投与群	N	n/M (%)	比較（vs. プラセボ）	
				オッズ比（95%CI）	群間差(%)（95%CI）
	プラセボ*	55	4/55 (7.3)	—	—

Source：5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Table 3.3-2.1b，Table 3.3-2.2b
*：プラセボ群は F2310 試験のプラセボ群（N = 74，FAS）と F2305 試験のプラセボ群（N = 122，FAS）の併合データ
オッズ比，95%CI，p 値は，試験，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 又は ASAS 40 反応基準に該当した被験者数
M = ASAS 20 又は ASAS 40 を評価した被験者数

H1301 試験

性別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率をTable 3-80に示す。

男性及び女性の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率はそれぞれ同程度であり，性別による違いはみられなかった。

Table 3-80　性別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation）

評価変数	性別	セクキヌマブ SC-150 mg	
		N	n/M (%)
ASAS 20 反応率	男性	20	14/20 (70.0)
	女性	10	7/10 (70.0)
ASAS 40 反応率	男性	20	9/20 (45.0)
	女性	10	5/10 (50.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-1.6，Table 14.2-2.6
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

3.3.4　CRP

F2310 試験

ベースラインにおける CRP 別の Week 16 での ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率のセクキヌマブ群とプラセボ群の群間比較をTable 3-81に示す。

ベースラインにおける CRP 区分によらず，SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率は，プラセボ群に比べて 10%以上高かった。一方，CRP が 10 mg/L 超の集団では，SC-75 mg 群の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率はいずれもプラセボ群と同程度であり，10 mg/L 以下の集団では，SC-75 mg 群の反応率はいずれもプラセボ群に比べて 10%以上高かった。

CRP が 10 mg/L 超の集団では，10 mg/L 以下の集団に比べ，SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率は高くなる傾向がみられたが，SC-75 mg 群ではみられなかった。

Table 3-81 ベースラインにおける CRP 別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation）

CRP	投与群	N	n/M (%)	比較（vs. プラセボ）	
				オッズ比 (95%CI)	群間差(%) (95%CI)
ASAS 20 反応率					
≤ 10 mg/L	セクキヌマブ SC-75 mg	47	23/47 (48.9)	1.85 (0.77, 4.48)	19.1 (2.3, 35.9)
	セクキヌマブ SC-150 mg	41	22/41 (53.7)	2.13 (0.85, 5.29)	23.9 (6.2, 41.5)
	プラセボ*	104	31/104 (29.8)	—	—
> 10 mg/L	セクキヌマブ SC-75 mg	26	7/26 (26.9)	1.38 (0.42, 4.51)	-0.5 (-19.9, 18.8)
	セクキヌマブ SC-150 mg	31	22/31 (71.0)	8.69 (2.81, 26.87)	43.5 (25.1, 61.9)
	プラセボ*	91	25/91 (27.5)	—	—
ASAS 40 反応率					
≤ 10 mg/L	セクキヌマブ SC-75 mg	47	15/47 (31.9)	4.20 (1.29, 13.75)	21.3 (6.8,35.9)
	セクキヌマブ SC-150 mg	41	13/41 (31.7)	3.99 (1.19, 13.36)	21.1 (5.7,36.6)
	プラセボ*	104	11/104 (10.6)	—	—
> 10 mg/L	セクキヌマブ SC-75 mg	26	4/26 (15.4)	1.31 (0.31, 5.52)	1.1 (-14.5,16.7)
	セクキヌマブ SC-150 mg	31	13/31 (41.9)	5.25 (1.52, 18.13)	27.6 (8.9,46.4)
	プラセボ*	91	13/ 91 (14.3)	—	—

Source：5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Table 3.3-2.1h，Table 3.3-2.2h
*：プラセボ群は F2310 試験のプラセボ群（N = 74，FAS）と F2305 試験のプラセボ群（N = 122，FAS）の併合データ
オッズ比，95%CI，p 値は，試験，投与群，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ロジスティック回帰モデルにより算出した。
n = ASAS 20 又は ASAS 40 反応基準に該当した被験者数
M = ASAS 20 又は ASAS 40 を評価した被験者数

H1301 試験

ベースラインにおける CRP 別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率をTable 3-82に示す。

CRP が 10 mg/L 超の集団では，10 mg/L 以下の集団に比べ，SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率は高くなる傾向がみられた。

Table 3-82 ベースラインにおける CRP 別の Week 16 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation）

評価変数	CRP	セクキヌマブ SC-150 mg	
		N	n/M (%)
ASAS 20 反応率	≤ 10 mg/L	16	10/16 (62.5)
	> 10 mg/L	14	11/14 (78.6)
ASAS 40 反応率	≤ 10 mg/L	16	5/16 (31.3)
	> 10 mg/L	14	9/14 (64.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-1.4，Table 14.2-2.4
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

3.3.5 抗 TNF-alpha 製剤治療歴の有無

TNF-α 未治療及び TNF-α IR の集団での有効性を，AS の臨床症状・徴候（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，BASDAI 総スコア），炎症反応（CRP），身体機能（SF-36 PCS），及び疾患に関する QoL（ASQoL）を指標に評価した。

3.3.5.1 F2310 試験

AS の臨床症状・徴候

抗 TNF-α 治療歴の有無別に Week 16 の臨床症状・徴候［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（non-responder imputation），BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM）］のセクキヌマブ群とプラセボ群の群間比較をTable 3-83に示す。

TNF-α 未治療集団で，SC-150 mg 群の 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，プラセボ群に比べていずれも 10%以上高かった。SC-150 mg 群の Week 16 の BASDAI 総スコア（ベースラインからの変化量の LSmean −2.52）は臨床的に意義のある変化（ベースラインから 1 以上低下）がみられた。また，SC-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かった（SC-150 mg − プラセボ群 = −1.68）。SC-75 mg 群でも SC-150 mg 群と同様に，すべての反応率はプラセボ群に比べていずれも 10%以上高く，BASDAI 総スコアも臨床的に意義のある変化がみられた。ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 50 反応率は，セクキヌマブの用量の増加に伴い増加した。

TNF-α IR 集団で，SC-150 mg 群の Week 16 の反応率は，ASAS 部分寛解率以外はプラセボ群に比べて 10%以上高かった。SC-150 mg 群の Week 16 の BASDAI 総スコア（ベースラインからの変化量の LSmean −1.71）は，臨床的に意義のある変化がみられた。また，SC-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かった（SC-150 mg − プラセボ群 = −1.14）。SC-75 mg 群の ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 50 反応率はプラセボ群に比べて 10%以上高かったが，ASAS 20 反応率及び，ASAS 部分寛解率，BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群と同程度であった。

TNF-α 未治療集団及び TNF-α IR 集団ともに，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，Week 16 でみられた反応率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（5.3.5.3-1-SCE-Appendix 1-Table 3.3-1.1f，Table 3.3-1.2f，Table 3.3-1.3f，Table 3.3-1.4f，Table 3.3-1.8f，Table 3.3-1.9f）。

Table 3-83 抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 16 の AS の臨床症状・徴候の群間比較（F2310 試験，FAS，non-responder imputation，MMRM[a)]）

評価変数	抗 TNF-α 治療歴	投与群	N	n/M (%)	比較（vs. プラセボ） オッズ比（95%CI）	群間差 (%)（95%CI）
ASAS 20 反応率	TNF-α 未治療	セクキヌマブ SC-75 mg	45	23/45 (51.1)	2.27 (0.96, 5.35)	19.0 (2.4, 35.6)
		セクキヌマブ SC-150 mg	44	30/44 (68.2)	4.55 (1.87, 11.11)	36.1 (20.2, 52.0)
		プラセボ*	134	43/134 (32.1)	—	—
	TNF-α IR	セクキヌマブ SC-75 mg	28	7/28 (25.0)	1.21 (0.36, 4.07)	4.0 (−14.9, 23.0)
		セクキヌマブ SC-150 mg	28	14/28 (50.0)	3.69 (1.16, 11.71)	29.0 (7.9, 50.1)
		プラセボ*	62	13/62 (21.0)	—	—
ASAS 40 反応率	TNF-α 未治療	セクキヌマブ SC-75 mg	45	14/45 (31.1)	2.04 (0.76, 5.43)	14.7 (−0.2, 29.6)
		セクキヌマブ SC-150 mg	44	19/44 (43.2)	3.37 (1.29, 8.81)	26.8 (10.8, 42.7)
		プラセボ*	134	22/134 (16.4)	—	—
	TNF-α IR	セクキヌマブ SC-75 mg	28	5/28 (17.9)	16.52 (0.83, 330.25)	14.6 (−0.2, 29.5)
		セクキヌマブ SC-150 mg	28	7/28 (25.0)	25.42 (1.31, 494.54)	21.8 (5.1, 38.4)
		プラセボ*	62	2/62 (3.2)	—	—
ASAS 5/6 反応率	TNF-α 未治療	セクキヌマブ SC-75 mg	45	18/45 (40.0)	4.12 (1.47, 11.54)	24.3 (8.7, 39.9)
		セクキヌマブ SC-150 mg	44	22/44 (50.0)	6.11 (2.19, 17.06)	34.3 (18.3, 50.3)
		プラセボ*	134	21/134 (15.7)	—	—
	TNF-α IR	セクキヌマブ SC-75 mg	28	7/28 (25.0)	22.28 (1.16, 428.73)	23.4 (7.0, 39.7)
		セクキヌマブ SC-150 mg	28	9/28 (32.1)	31.75 (1.67, 602.56)	30.5 (12.9, 48.1)
		プラセボ*	62	1/62 (1.6)	—	—
ASAS 部分寛解率	TNF-α 未治療	セクキヌマブ SC-75 mg	45	9/45 (20.0)	3.17 (0.85, 11.80)	14.8 (2.5, 27.1)
		セクキヌマブ SC-150 mg	44	8/44 (18.2)	2.83 (0.75, 10.74)	13.0 (1.0, 25.0)
		プラセボ*	134	7/134 (5.2)	—	—
	TNF-α IR	セクキヌマブ SC-75 mg	28	2/28 (7.1)	6.21 (0.28, 137.77)	7.1 (−2.4, 16.7)
		セクキヌマブ SC-150 mg	28	2/28 (7.1)	6.34 (0.29, 140.63)	7.1 (−2.4, 16.7)
		プラセボ*	62	0/62 (0.0)	—	—
BASDAI 50 反応率	TNF-α 未治療	セクキヌマブ SC-75 mg	45	13/45 (28.9)	2.13 (0.77, 5.89)	16.9 (2.6, 31.3)
		セクキヌマブ SC-150 mg	44	17/44 (38.6)	3.27 (1.21, 8.86)	26.7 (11.3, 42.1)
		プラセボ*	134	16/134 (11.9)	—	—
	TNF-α IR	セクキヌマブ SC-75 mg	28	5/28 (17.9)	5.35 (0.78, 36.77)	14.6 (−0.2, 29.5)
		セクキヌマブ SC-150 mg	28	5/28 (17.9)	5.32 (0.77, 36.56)	14.6 (−0.2, 29.5)
		プラセボ*	62	2/62 (3.2)	—	—

		投与群	N	n	ベースラインからの変化量 LSmean (SE)	比較（vs. プラセボ） LSmean (SE)	95%CI
BASDAI 総スコア	TNF-α 未治療	セクキヌマブ SC-75 mg	45	45	−2.23 (0.316)	−1.39 (0.377)	−2.13, −0.65
		セクキヌマブ SC-150 mg	44	43	−2.52 (0.320)	−1.68 (0.380)	−2.42, −0.93
		プラセボ*	134	122	−0.84 (0.178)	—	—
	TNF-α IR	セクキヌマブ SC-75 mg	28	22	−1.43 (0.434)	−0.86 (0.515)	−1.88, 0.15
		セクキヌマブ SC-150 mg	28	24	−1.71 (0.421)	−1.14 (0.505)	−2.14, −0.14
		プラセボ*	62	50	−0.57 (0.267)	—	—

Source：5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Table 3.3-2.1f，Table 3.3-2.2f，Table 3.3-2.3f，Table 3.3-2.4f，Table 3.3-2.8f，Table 3.3-2.9f
a) BASDAI 総スコアは MMRM で解析し，その他の評価変数は non-responder imputation により欠測値を補完した。

*：プラセボ群は F2310 試験のプラセボ群（N = 74，FAS）と F2305 試験のプラセボ群（N = 122，FAS）の併合データ
ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50 反応率のオッズ比，95%CI 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。BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の群間差及び 95%CI 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 を用いて算出した。
n = 該当する項目の基準に該当した被験者数
M = 該当する項目を評価した被験者数

炎症反応（CRP）

抗 TNF-α 治療歴の有無別に Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化（MMRM）のセクキヌマブ群とプラセボ群の群間比較をTable 3-84に示す。

TNF-α 未治療の集団で，Week 16 の CRP のベースラインに対する比（投与後/ベースライン）は SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群ともに 1 を下回り，CRP の減少がみられた。CRP のベースラインに対する比は SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群ともにプラセボ群に比べて小さかった。なお，CRP のベースラインに対する比に用量間で大きな違いはみられなかった。

TNF-α IR 集団は，Week 16 の CRP のベースラインに対する比は SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群ともに 1 を下回り，CRP の減少がみられた。CRP のベースラインに対する比は SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群ともにプラセボ群に比べて小さかった。なお，CRP のベースラインに対する比に用量間で大きな違いはみられなかった。

TNF-α 未治療集団及び TNF-α IR 集団ともに，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（中央値，observed data）は，Week 1 から Week 52 までほぼ一定に推移した（5.3.5.3-1-SCE-Appendix 1-Table 3.3-1.5f）。

Table 3-84　抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM）

抗 TNF-α 治療歴	投与群	N	n	ベースラインに対する比 Exp (LSM) [a] Exp (SE)	比較（vs. プラセボ） 群間比 [b]	95%CI
TNF-α 未治療	セクキヌマブ SC-75 mg	45	45	0.48 (1.156)	0.52	0.37, 0.72
	セクキヌマブ SC-150 mg	44	43	0.45 (1.158)	0.49	0.35, 0.69
	プラセボ*	134	122	0.92 (1.086)	—	—
TNF-α IR	セクキヌマブ SC-75 mg	28	24	0.77 (1.216)	0.66	0.42, 1.05
	セクキヌマブ SC-150 mg	28	25	0.67 (1.214)	0.58	0.37, 0.91
	プラセボ*	62	51	1.16 (1.128)	—	—

Source：5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Table 3.3-2.5f
*：プラセボ群は F2310 試験のプラセボ群（N = 74，FAS）と F2305 試験のプラセボ群（N = 122，FAS）の併合データ
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。LSmean，SE，95%CI，p 値は，投与群，及び評価時点を要因，ベースライン値（対数）及び体重を共変量とする MMRM を用いて解析した。
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。
a) 指数関数により逆変換した LSmean。1 未満の値は CRP の減少を示す。
b) 自然対数変換した LSmean の群間差を指数関数により逆変換した値，又は幾何平均値の比。1 未満の値はセクキヌマブ群の減少がプラセボよりも大きいことを示す。
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

身体機能

抗 TNF-α 治療歴の有無別に Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（MMRM）におけるセクキヌマブ群とプラセボ群の群間比較をTable 3-85に示す。

TNF-α 未治療集団で，SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の SF-36 PCS のベースラインからの変化量は，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 2.5 以上の上昇）がみられた。SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の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。なお，SF-36 PCS のベースラインからの変化量にセクキヌマブの用量間で大きな違いはみられなかった。

TNF-α IR 集団で，SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の SF-36 PCS のベースラインからの変化量は，いずれも臨床的に意義のある変化がみられた。SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の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。なお，SF-36 PCS のベースラインからの変化量にセクキヌマブの用量間で大きな違いはみられなかった。

TNF-α 未治療集団，TNF-α IR 集団ともに，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（observed data）は，Week 16 の値を維持していた（5.3.5.3-1-SCE-Appendix 1-Table 3.3-1.6f）。

Table 3-85　抗 TNF-alpha 治療歴有無別における Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM）

評価変数	抗 TNF-α 治療歴	投与群	N	n	ベースラインからの変化量 LSmean (SE)	比較（vs. プラセボ）	
						LSmean (SE)	95%CI
SF-36 PCS	TNF-α 未治療	セクキヌマブ SC-75 mg	45	45	5.51 (1.049)	3.58 (1.253)	1.12, 6.04
		セクキヌマブ SC-150 mg	44	43	6.86 (1.066)	4.92 (1.265)	2.44, 7.41
		プラセボ*	134	126	1.93 (0.581)	—	—
	TNF-α IR	セクキヌマブ SC-75 mg	28	21	3.78 (1.548)	2.51 (1.808)	−1.06, 6.08
		セクキヌマブ SC-150 mg	28	24	4.72 (1.472)	3.45 (1.746)	0.01, 6.89
		プラセボ*	62	51	1.27 (0.878)	—	—

Source：5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Table 3.3-2.6f
*：プラセボ群は F2310 試験のプラセボ群（N = 74，FAS）と F2305 試験のプラセボ群（N = 122，FAS）の併合データ
LSmean，SE，95%CI，p 値は，投与群，評価時点を要因，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

疾患に関する QoL

抗 TNF-α 治療歴の有無別に Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量（MMRM）におけるセクキヌマブ群とプラセボ群の群間比較をTable 3-86に示す。

TNF-α 未治療集団で，SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の ASQoL のベースラインからの変化量は，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 1.8 以上の低下）がみられた。SC-

150 mg 群及び SC-75 mg 群の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。なお，ASQoL のベースラインからの変化量にセクキヌマブの用量間で大きな違いはみられなかった。

TNF-α IR 集団で，SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の ASQoL のベースラインからの変化量は，いずれも臨床的に意義のある変化がみられた。SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の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。なお，ASQoL のベースラインからの変化量にセクキヌマブの用量間で大きな違いはみられなかった。

TNF-α 未治療集団，TNF-α IR 集団ともに，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（observed data）は，Week 16 の値を維持していた（5.3.5.3-1-SCE-Appendix 1-Table 3.3-1.7f）。

Table 3-86　抗 TNF-alpha 治療歴有無別における Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量の群間比較（F2310 試験，FAS，MMRM）

評価変数	抗 TNF-α 治療歴	投与群	N	n	ベースラインからの変化量 LSmean (SE)	比較（vs. プラセボ）	
						LSmean (SE)	95%CI
ASQoL	TNF-α 未治療	セクキヌマブ SC-75 mg	45	44	−4.12 (0.734)	−2.68 (0.878)	−4.40, −0.95
		セクキヌマブ SC-150 mg	44	43	−4.88 (0.744)	−3.44 (0.883)	−5.17, −1.70
		プラセボ*	134	126	−1.45 (0.406)	—	—
	TNF-α IR	セクキヌマブ SC-75 mg	28	22	−2.31 (1.062)	−1.47 (1.246)	−3.93, 0.98
		セクキヌマブ SC-150 mg	28	23	−2.31 (1.025)	−1.48 (1.214)	−3.87, 0.91
		プラセボ*	62	51	−0.83 (0.621)	—	—

Source：5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Table 3.3-2.7f
*：プラセボ群は F2310 試験のプラセボ群（N = 74，FAS）と F2305 試験のプラセボ群（N = 122，FAS）の併合データ
LSmean，SE，95%CI，p 値は，投与群，評価時点を要因，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

3.3.5.2　H1301 試験（短期投与時）

AS の臨床症状・徴候

抗 TNF-α 治療歴の有無別に Week 16 の臨床症状・徴候［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（non-responder imputation），BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（observed data）］をTable 3-87に示す。

TNF-α 未治療集団の Week 16 の ASAS 20 反応率は 68.2%，ASAS 40 反応率及び ASAS 5/6 反応率は 40.9%，BASDAI 50 反応率は 31.8%であった。ASAS 部分寛解率は 9.1%であった。Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は−2.694 であり，臨床的に意義のある変化（総スコアがベースラインから 1 以上低下）がみられた。

TNF-α IR 集団の Week 16 の ASAS 20 反応率は 78.0%，ASAS 40 反応率及び ASAS 5/6 反応率は 62.5%，ASAS 部分寛解率及び BASDAI 50 反応率は 50.0%であった。Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は−4.071 であり，臨床的に意義のある変化（総スコアがベースラインから 1 以上低下）がみられた。

Table 3-87　抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 16 の AS の臨床症状・徴候（H1301 試験，FAS，non-responder imputation，observed data[a)]）

		セクキヌマブ SC-150 mg				
評価変数	抗 TNF-α 治療歴	N	n/M (%)			
ASAS 20 反応率	TNF-α 未治療	22	15/22 (68.2)			
	TNF-α IR	8	6/8 (78.0)			
ASAS 40 反応率	TNF-α 未治療	22	9/22 (40.9)			
	TNF-α IR	8	5/8 (62.5)			
ASAS 5/6 反応率	TNF-α 未治療	22	9/22 (40.9)			
	TNF-α IR	8	5/8 (62.5)			
ASAS 部分寛解率	TNF-α 未治療	22	2/22 (9.1)			
	TNF-α IR	8	4/8 (50.0)			
BASDAI 50 反応率	TNF-α 未治療	22	7/22 (31.8)			
	TNF-α IR	8	4/8 (50.0)			
	抗 TNF-α 治療歴	N	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
BASDAI 総スコア	TNF-α 未治療	22	20	6.744 ± 1.5623	4.050 ± 2.1255	−2.694 ± 1.9572
	TNF-α IR	8	8	7.775 ± 1.3947	3.705 ± 2.6528	−4.071 ± 2.1396

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-1.3，Table 14.2-2.3，Table 14.2-3.3，Table 14.2-5.3，Table 14.2-6.2，Table 14.2-9.3，
a) BASDAI 総スコアは observed data，それ以外の評価変数は non-responder imputation により欠測値を補完した。
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

炎症反応（CRP）

抗 TNF-α 治療歴の有無別に Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化（observed data）をTable 3-88に示す。

TNF-α 未治療集団及び TNF-α IR 集団の Week 16 の CRP のベースラインに対する比（投与後/ベースライン）はそれぞれ 0.211，0.365 と，いずれも 1 を下回り，CRP の減少がみられた。

Table 3-88　抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 16 の CRP のベースラインに対する相対変化（H1301 試験，FAS，observed data）

			セクキヌマブ SC-150 mg Exp mean (95%CI)		
抗 TNF-α 治療歴	N	n	ベースライン	投与後	ベースラインからの相対変化
TNF-α 未治療	22	20	5.502 (2.755, 10.985)	1.162 (0.562, 2.403)	0.211 (0.092, 0.484)
TNF-α IR	8	8	4.969 (1.116, 22.131)	1.811 (0.608, 5.400)	0.365 (0.084, 1.579)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-4.2
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算出した。
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

身体機能

抗 TNF-α 治療歴の有無別に Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-89に示す。

TNF-α 未治療集団及び TNF-α IR 集団の Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量の平均値 ± SD はそれぞれ 4.812 ± 8.2620，10.787 ± 5.8708 と，ばらつきが大きいものの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 2.5 以上の上昇）がみられた。

Table 3-89　抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

			セクキヌマブ SC-150 mg mean ± SD		
抗 TNF-α 治療歴	N	n	ベースライン	投与後	ベースラインからの変化量
TNF-α 未治療	22	21	37.317 ± 7.1327	42.130 ± 6.9932	4.812 ± 8.2620
TNF-α IR	8	7	35.781 ± 3.6661	46.569 ± 3.7373	10.787 ± 5.8708

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-7.2
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

疾患に関する QoL

抗 TNF-α 治療歴の有無別に Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-90に示す。

TNF-α 未治療集団及び TNF-α IR 集団の ASQoL のベースラインからの変化量の平均値 ± SD はそれぞれ−3.1 ± 3.80，−4.3 ± 7.72 と，ばらつきは大きいものの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 1.8 以上の低下）がみられた。

Table 3-90　抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

			セクキヌマブ SC-150 mg mean ± SD		
抗 TNF-α 治療歴	N	n	ベースライン	投与後	ベースラインからの変化量
TNF-α 未治療	22	20	11.3 ± 4.04	8.3 ± 3.32	−3.1 ± 3.80
TNF-α IR	8	7	11.6 ± 2.94	7.3 ± 5.44	−4.3 ± 7.72

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.2-8.2
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

3.3.5.3　H1301 試験（長期投与時）

AS の臨床症状・徴候

抗 TNF-α 治療歴の有無別に Week 52 の臨床症状・徴候［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（non-responder imputation），BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（observed data）］をTable 3-91に示す。

TNF-α 未治療集団の Week 52 の ASAS 20 反応率は 54.5%，ASAS 40 反応率及び ASAS 5/6 反応率は 40.9%，BASDAI 50 反応率は 45.5%であった。ASAS 部分寛解率は 13.6%であった。Week 52 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は−3.571 であり，臨床的に意義のある変化（総スコアがベースラインから 1 以上低下）がみられた。

TNF-α IR 集団の Week 52 の ASAS 20 反応率は 50.0%，ASAS 40 反応率は 37.5%，ASAS 5/6 反応率は 50.0%，ASAS 部分寛解率及び BASDAI 50 反応率は 37.5%であった。Week 52 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は−4.003 であり，臨床的に意義のある変化（総スコアがベースラインから 1 以上低下）がみられた。

ASAS 20 反応率は，TNF-α 未治療集団は Week 24 以降，TNF-α IR 集団は Week 28 以降低下したが，Week 52 の ASAS 20 反応率は，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 Week 52 の ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率，BASDAI 50 反応率，BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（observed data）は，いずれの部分集団とも Week 16 でみられた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。

Table 3-91　抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 52 の AS の臨床症状・徴候（H1301 試験，FAS，non-responder imputation, observed data[a)] ）

		セクキヌマブ SC-150 mg	
評価変数	抗 TNF-α 治療歴	N	n/M (%)
ASAS 20 反応率	TNF-α 未治療	22	12/22 (54.5)
	TNF-α IR	8	4/8 (50.0)

評価変数	抗 TNF-α 治療歴	セクキヌマブ SC-150 mg N	セクキヌマブ SC-150 mg n/M (%)
ASAS 40 反応率	TNF-α 未治療	22	9/22 (40.9)
	TNF-α IR	8	3/8 (37.5)
ASAS 5/6 反応率	TNF-α 未治療	22	9/22 (40.9)
	TNF-α IR	8	4/8 (50.0)
ASAS 部分寛解率	TNF-α 未治療	22	3/22 (13.6)
	TNF-α IR	8	3/8 (37.5)
BASDAI 50 反応率	TNF-α 未治療	22	10/22 (45.5)
	TNF-α IR	8	3/8 (37.5)

	抗 TNF-α 治療歴	N	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
BASDAI 総スコア	TNF-α 未治療	22	16	7.071 ± 1.4606	3.500 ± 2.8670	−3.571 ± 2.6313
	TNF-α IR	8	6	7.418 ± 1.4516	3.415 ± 3.3320	−4.003 ± 2.5019

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-1.3，Table 14.2-2.3，Table 14.2-3.3，Table 14.2-5.3，Table 14.2-6.2，Table 14.2-9.3，
a) BASDAI 総スコアは observed data，それ以外の評価変数は non-responder imputation により欠測値を補完した。
n = 反応率の基準に該当した被験者数
M = 各評価変数を評価した被験者数

炎症反応（CRP）

抗 TNF-α 治療歴の有無別に Week 52 の CRP のベースラインに対する相対変化（observed data）をTable 3-92に示す。

TNF-α 未治療集団及び TNF-α IR 集団の Week 52 の CRP のベースラインに対する比（投与後/ベースライン）はそれぞれ 0.126，0.289 と，いずれも 1 を下回り，CRP の減少がみられた。TNF-α 未治療集団及び TNF-α IR 集団ともに，ベースラインからの相対変化は，Week 1 から Week 52 まで同程度であり，Week 16 以降も効果が持続した。

Table 3-92　抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 52 の CRP のベースラインに対する相対変化（H1301 試験，FAS，observed data）

抗 TNF-α 治療歴	N	n	セクキヌマブ SC-150 mg Exp mean (95%CI) ベースライン	投与後	ベースラインからの相対変化
TNF-α 未治療	22	16	7.195 (3.532, 14.658)	0.906 (0.432, 1.900)	0.126 (0.061, 0.261)
TNF-α IR	8	6	4.819 (0.566, 41.060)	1.391 (0.629, 3.078)	0.289 (0.047, 1.790)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-4.2
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算出した。
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

身体機能

抗 TNF-α 治療歴の有無別に Week 52 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-93に示す。

TNF-α 未治療集団及び TNF-α IR 集団の Week 52 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量の平均値 ± SD はそれぞれ 7.830 ± 8.5665，12.971 ± 6.0678 と，ばらつきが大きいものの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 2.5 以上の上昇）がみられた。

TNF-α 未治療集団，TNF-α IR 集団ともに，SF-36 PCS のベースラインからの変化量（observed data）は，いずれも Week 52 まで効果が持続した。

Table 3-93　抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 52 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

			セクキヌマブ SC-150 mg mean ± SD		
抗 TNF-α 治療歴	N	n	ベースライン	投与後	ベースラインからの変化量
TNF-α 未治療	22	17	36.469 ± 7.8586	44.299 ± 6.6619	7.830 ± 8.5665
TNF-α IR	8	8	34.929 ± 4.1637	47.900 ± 3.5125	12.971 ± 6.0678

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-7.2
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

疾患に関する QoL

抗 TNF-α 治療歴の有無別に Week 52 の ASQoL のベースラインからの変化量（observed data）をTable 3-94に示す。

TNF-α 未治療集団及び TNF-α IR 集団の ASQoL のベースラインからの変化量の平均値 ± SD はそれぞれ−6.0 ± 5.09，−6.0 ± 3.82 と，ばらつきは大きいものの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 1.8 以上の低下）がみられた。TNF-α 未治療集団，TNF-α IR 集団ともに，ASQoL のベースラインからの変化量（observed data）は，Week 16 以降も効果が持続した。

Table 3-94　抗 TNF-alpha 治療歴有無別の Week 52 の ASQoL のベースラインからの変化量（H1301 試験，FAS，observed data）

			セクキヌマブ SC-150 mg mean ± SD		
抗 TNF-α 治療歴	N	n	ベースライン	投与後	ベースラインからの変化量
TNF-α 未治療	22	17	12.2 ± 3.93	6.2 ± 3.56	−6.0 ± 5.09
TNF-α IR	8	8	12.0 ± 2.98	6.0 ± 4.66	−6.0 ± 3.82

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.2-8.2
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 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

用法・用量（案）

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。

4.1 用法・用量の検討

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）の結果を中心に，国内非対照試験（H1301 試験）の結果も併せて，セクキヌマブの用量-反応関係を評価する。

4.1.1 用量－反応関係

導入投与と維持投与で用法・用量が異なるため，用量と有効性との関係は，導入投与時（Week 1～Week 8），主要評価時（Week 16），及び長期投与時（Week 52 まで）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。

4.1.1.1 導入投与時（Week 1～Week 8）の用量－反応関係

F2310 試験と F2305 試験の Week 1 から Week 8 までの ASAS 20 反応率（non-responder imputation）をTable 4-1に示す。

F2310 試験の SC-75 mg 群及び 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%以上高かった（SC-75 mg 群の Week 3 を除く）。SC-75 mg 群と SC-150 mg 群間では，Week 2 までは同程度であったが，Week 3 以降は Week 8 を除き SC-150 mg 群は SC-75 mg 群に比べて 10%以上高かった。

F2305 試験の導入投与は，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群ともに同じ（10 mg/kg を IV 投与）であり，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の ASAS 20 反応率は Week 8 まで同程度であった。両群ともに ASAS 20 反応率はプラセボ群に比べて Week 1 から Week 8 まで 10%以上高かった。

F2310 試験の SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率は，Week 1 から Week 8（Week 3 を除く）まで F2305 試験の IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群と大きな違いはみられなかった。

Table 4-1　Week 1 から Week 8 の ASAS 20 反応率（F2310 試験，F2305 試験，FAS，non-responder imputation）

	F2310 試験			F2305 試験		
	セクキヌマブ SC-75 mg N = 73	セクキヌマブ SC-150 mg N = 72	プラセボ N = 74	セクキヌマブ IV-75 mg N = 124	セクキヌマブ IV-150 mg N = 125	プラセボ N = 122
Week 1	26.0%	20.8%	8.1%	36.3%	31.2%	15.6%
Week 2	34.2%	38.9%	10.8%	41.1%	38.4%	20.5%
Week 3	31.5%	51.4%	23.0%	NA	NA	NA
Week 4	38.4%	52.8%	24.3%	52.4%	48.0%	27.9%
Week 8	52.1%	58.3%	16.2%	61.3%	53.6%	32.8%

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-1.1，5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.2-1.1
NA = not available
導入投与法：F2310 試験はセクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg を 1 週間隔で 5 回 SC 投与，F2305 試験は IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群ともに，セクキヌマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で 3 回 IV 投与

F2310 試験及び F2305 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（いずれも non-responder imputation）をTable 4-2に示す。

F2310 試験の Week 8 の SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 50 反応率は，いずれもプラセボ群に比べて 10%以上高かった。セクキヌマブ群間の比較では，SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率（58.3%）は，SC-75 mg 群（52.1%）と同程度であったが，ASAS 20 反応率に比べて達成が困難な指標である ASAS 40 反応率は，SC-150 mg 群（41.7%）は SC-75 mg 群（24.7%）に比べて約 20%高く，推移も SC-150 mg 群は SC-75 mg 群に比べて Week 3 から Week 8 まで高値で推移した（Figure 3-3）。客観的指標（BASMI，CRP）を反応基準に含む ASAS 5/6 反応率も，SC-150 mg 群（43.1%）は SC-75 mg 群（31.5%）に比べて 10%以上高く，Week 3 から Week 8 まで SC-150 mg 群は SC-75 mg 群に比べて高値で推移した（Figure 3-7）。Week 8 の BASDAI 50 反応率は SC-150 mg 群（29.2%）と SC-75 mg 群（21.9%）で同程度であった。

F2305 試験の Week 8 の ASAS 40 反応率（IV-75 mg 群 39.5%，IV-150 mg 群 36.0%，以下同順），ASAS 5/6 反応率（46.8%，48.0%），BASDAI 50 反応率（33.9%，36.8%）は，いずれもプラセボ群に比べて 10%以上高く，IV-75 mg 群と IV-150 mg 群間では同程度であった。

F2310 試験の SC-150 mg 群の 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，いずれも F2305 試験の IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群と大きな違いはみられなかった。

Table 4-2　Week 8 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 50 反応率（F2310 試験，F2305 試験，FAS，non-responder imputation）

	F2310 試験			F2305 試験		
	セクキヌマブ SC-75 mg N = 73	セクキヌマブ SC-150 mg N = 72	プラセボ N = 74	セクキヌマブ IV-75 mg N = 124	セクキヌマブ IV-150 mg N = 125	プラセボ N = 122
ASAS 20 反応率	52.1%	58.3%	16.2%	61.3%	53.6%	32.8%
ASAS 40 反応率	24.7%	41.7%	4.1%	39.5%	36.0%	9.8%
ASAS 5/6 反応率	31.5%	43.1%	9.5%	46.8%	48.0%	13.9%
BASDAI 50 反応率	21.9%	29.2%	5.4%	33.9%	36.8%	11.5%

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 14.2-31.1，5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1，Table 14.2-4.1，Table 14.2-34.1

H1301 試験及び F2310 試験の SC-150 mg 群の Week 1 から Week 8 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 50 反応率（いずれも non-responder imputation）をTable 4-3に示す。

H1301 試験の Week 8 の ASAS 20 反応率（non-responder imputation，以下同様）は 56.7%，ASAS 40 反応率は 33.3%，ASAS 5/6 反応率は 40.0%，BASDAI 50 反応率は 43.3%であり，F2310 試験の SC-150 mg 群と大きな違いはみられなかった。また，Week 1 から Week 8 の各反応率の推移も，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。

Table 4-3　Week 1 から Week 8 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，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 20 反応率	ASAS 40 反応率	ASAS 5/6 反応率	BASDAI 50 反応率	ASAS 20 反応率	ASAS 40 反応率	ASAS 5/6 反応率	BASDAI 50 反応率
Week 1	23.3%	10.0%	16.7%	6.7%	20.8%	11.1%	15.3%	8.3%
Week 2	33.3%	16.7%	26.7%	16.7%	38.9%	19.4%	23.6%	15.3%
Week 3	40.0%	23.3%	33.3%	33.3%	51.4%	25.0%	34.7%	19.4%
Week 4	53.3%	33.3%	40.0%	36.7%	52.8%	34.7%	31.9%	29.2%
Week 8	56.7%	33.3%	40.0%	43.3%	58.3%	41.7%	43.1%	29.2%

Source：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 14.2-5.1，5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1，Table 14.2-4.1，Table 14.2-31.1

導入投与中の血清中セクキヌマブトラフ濃度の測定時点は Week 4 のみである。F2310 試験の Week 4 の平均血清中セクキヌマブトラフ濃度（± SD）は，用量に比例して増加した（SC-75 mg 群 26.1 ± 8.95 µg/mL，SC-150 mg 群 54.0 ± 17.37 µg/mL）[2.7.2-Table 2-2]。F2305 試験（10 mg/kg，IV 投与）の血清中セクキヌマブトラフ濃度（IV-75 mg 群 134 ± 36.0 µg/mL，IV-150 mg 群

131 ± 38.6 µg/mL）[2.7.2-Table 2-3]は，F2310 試験の SC-150 mg 群に比べて約 2 倍高かった。H1301 試験の Week 4 の平均血清中セクキヌマブトラフ濃度（56.1 ± 13.80 µg/mL，n = 21）[2.7.2-Table 2-1]は，F2310 試験の SC-150 mg 群と同程度であった。

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，また，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トラフ濃度は，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 投与より血中濃度が高くても，有効性はそれ以上向上しないと考えられた。

4.1.1.2　主要評価時点（Week 16）における用量－反応関係

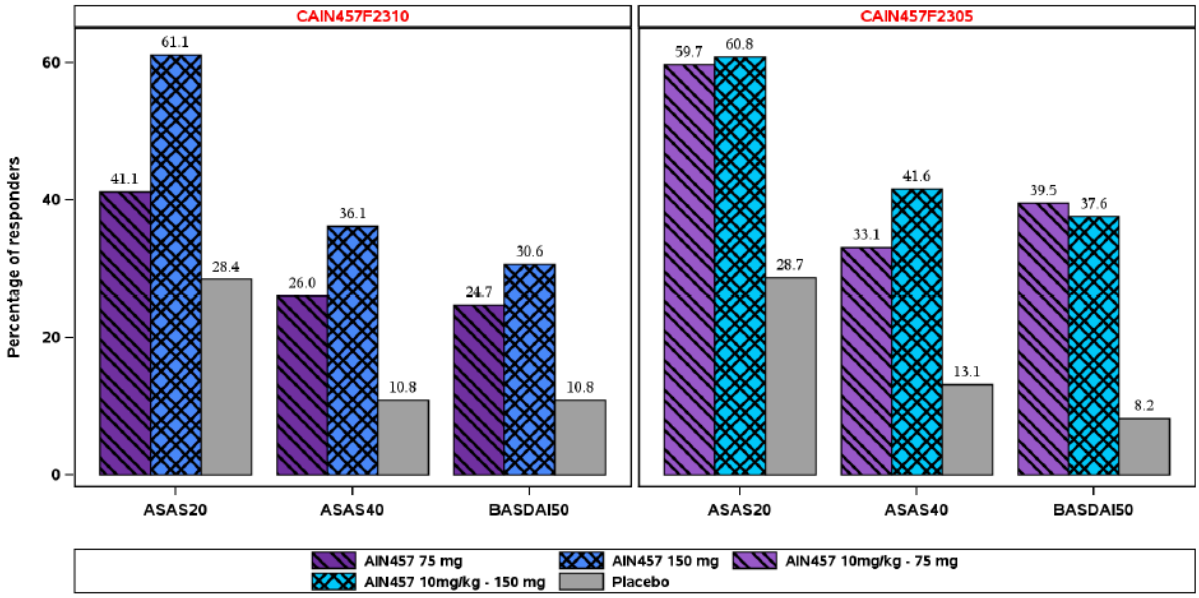
F2310 試験及び F2305 試験の Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，BASDAI 50 反応率をFigure 4-1に示す。

F2310 試験の SC-150 mg 群は，ASAS 部分寛解率以外の主要及び副次評価変数において，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，主要評価変数でプラセボ群との有意差がみられなかった（Table 3-12）。SC-75 mg 群と SC-150 mg 群間で，BASDAI 50 反応率は同程度であったが，SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率（SC-75 mg 群 34.2%，SC-150 mg 群 43.1%）は，いずれも SC-75 mg 群に比べて約 10%高かった。

F2305 試験の IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群は，すべての主要及び副次評価変数においてプラセボ群に対して有意差が認められた（Table 3-61）。IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群間では，ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率（IV-75 mg 群 45.2%，IV-150 mg 群 48.8%），及び BASDAI 50 反応率は，いずれも同程度であった。

F2310 試験の SC-150 mg 群の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，及び BASDAI 50 反応率は，いずれも F2305 試験 IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群と大きな違いはなかった。

Figure 4-1　Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，BASDAI 50 反応率の群間比較（F2310 試験，F2305 試験，FAS，non-responder imputation）



Source：5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Figure 3.3-5.1
AIN457 75 mg = F2310 試験 SC-75 mg 群，AIN457 150 mg = F2310 試験 SC-150 mg 群
AIN457 10 mg/kg-75 mg = F2305 試験 IV-75 mg 群，AIN457 10 mg/kg-150 mg = F2305 試験 IV-150 mg 群

H1301 試験及び F2310 試験の SC-150 mg 群の Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，BASDAI 50 反応率（いずれも non-responder imputation）をTable 4-4に示す。

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 群と大きな違いはみられなかった。

Table 4-4　Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，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 20 反応率	ASAS 40 反応率	ASAS 5/6 反応率	BASDAI 50 反応率	ASAS 20 反応率	ASAS 40 反応率	ASAS 5/6 反応率	BASDAI 50 反応率
Week 16	70.0%	46.7%	46.7%	36.7%	61.1%	36.1%	43.1%	30.6%

Source：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 14.2-5.1，5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1，Table 14.2-4.1，Table 14.2-31.1

F2310 試験の Week 16 の平均血清中セクキヌマブトラフ濃度（± SD）は，用量に比例して血中濃度が増加した（SC-75 mg 群 12.3 ± 5.42 µg/mL，SC-150 mg 群 23.4 ± 10.97 µg/mL）[2.7.2-Table 2-2]。F2305 試験の血清中セクキヌマブトラフ濃度（IV-75 mg 群 36.7 ± 17.7 µg/mL，IV-150 mg 群 43.6 ± 18.8 µg/mL）[2.7.2-Table 2-3]も用量に依存して増加した。F2310 試験の SC-150 mg 群の血清

中トラフ濃度に比べて，F2305 試験の IV-75 mg 群は約 1.5 倍，IV-150 mg 群は約 1.8 倍高かった。H1301 試験の Week 16 の平均血清中セクキヌマブトラフ濃度は 25.0 ± 10.19 µg/mL（n = 29）[2.7.2-Table 2-1]であり，F2310 試験の SC-150 mg 群と同程度であった。

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トラフ濃度は，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 投与時より血中濃度が高くても，有効性はそれ以上向上しないと考えられた。

4.1.1.3 長期投与時の用量－反応関係

F2310 試験及び F2305 試験の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，及び ASAS 5/6 反応率の Week 52 までの推移（non-responder imputation）をFigure 4-2に示す。

F2310 試験の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，及び ASAS 5/6 反応率は，SC-75 mg 群及び SC-150 mg 群ともに Week 16 から Week 52 までほぼ安定して推移した。SC-75 mg 群と SC-150 mg 群間では，ASAS 20 反応率は Week 28 から Week 52 まで両群で同程度であったが，ASAS 40 反応率は，Week 16 から Week 52 まで SC-150 mg 群が SC-75 mg 群に比べて高値で推移した。ASAS 5/6 反応率も，Week 20 を除き Week 16 から Week 52 まで SC-150 mg 群が SC-75 mg 群に比べて高値で推移した。Week 52 で盲検が解除された後も，ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，及び BASDAI 50 反応率は，ばらつきはあるものの SC-75 mg 群に比べて SC-150 mg 群の方が Week 156 まで同程度又は高値で推移した（ASAS 20 反応率：Figure 3-2，ASAS 40 反応率：Figure 3-4，ASAS 5/6 反応率：Figure 3-8，BASDAI 50 反応率：Figure 3-17，observed data）。

F2305 試験の IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群でも，Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，及び ASAS 5/6 反応率は，Week 52 まで維持された。また，いずれの反応率も Week 16 から Week 52 まで IV-75 mg 群と IV-150 mg 群間で大きな違いはみられなかった。

F2310 試験の SC-150 mg 群の Week 52 の反応率を F2305 試験の IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群と比較すると，ASAS 20 反応率（SC-150 mg 群：62.5%，IV-75 mg 群：62.1%，IV-150 mg 群：63.2%，以下同順），ASAS 40 反応率（48.6%，42.7%，51.2%），ASAS 5/6 反応率（52.8%，46.8%，50.4%）でいずれも群間に大きな違いはみられなかった。

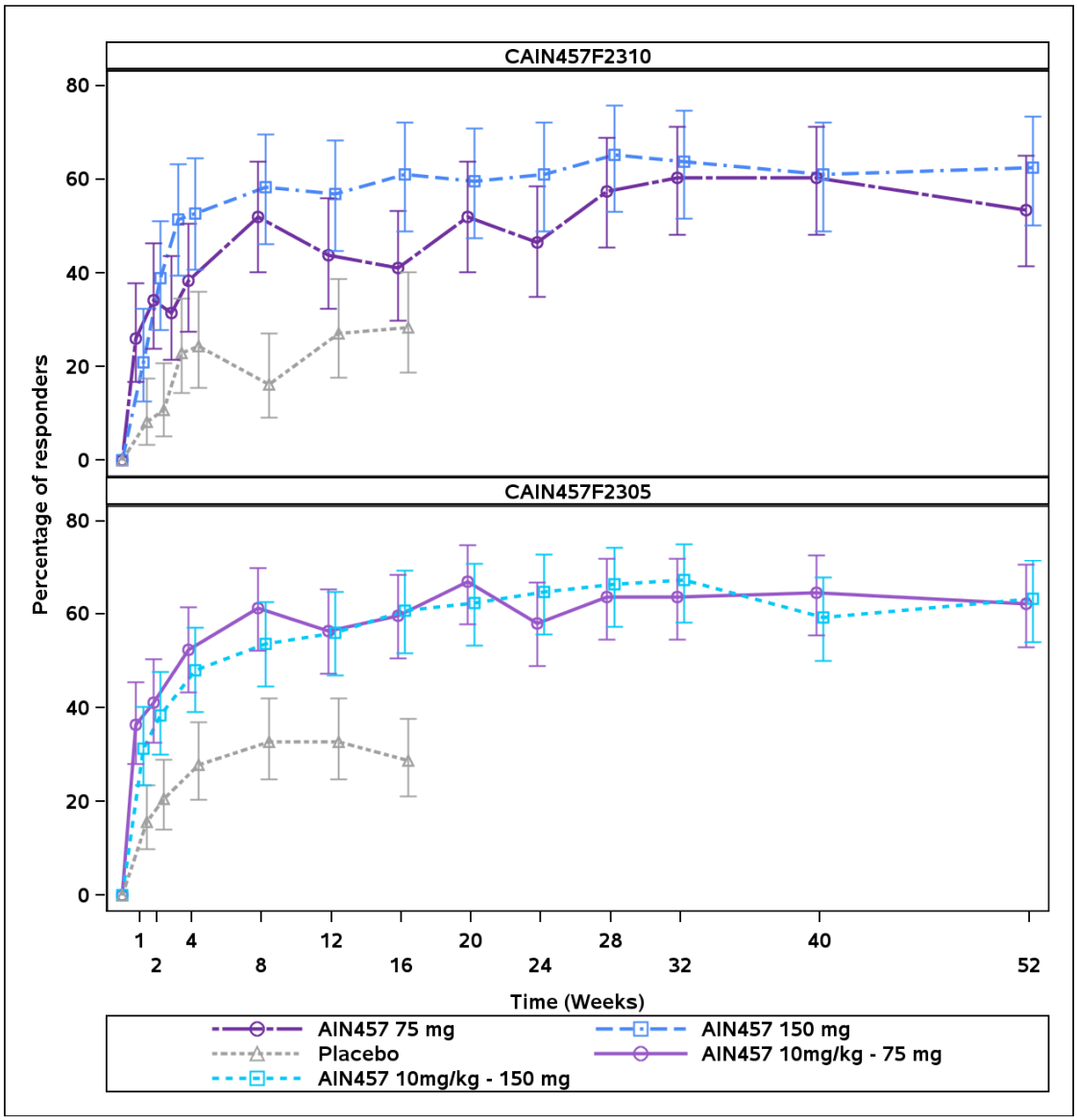
F2310 試験の Week 24 及び Week 52 の平均血清中セクキヌマブトラフ濃度は，SC-75 mg 群（Week 24：11.6 ± 4.67 µg/mL，Week 52：10.7 ± 4.85 µg/mL，以下同順）と SC-150 mg 群（20.5 ± 9.75 µg/mL，20.5 ± 9.03 µg/mL）で用量比例性がみられた。また，SC-150 mg 群では Week 24 までに定常状態に達したと考えられた[2.7.2-3.2 項，3.3.3 項]。F2305 試験でも IV-75 mg 群（17.0 ± 9.09 µg/mL，10.8 ± 4.87 µg/mL）と IV-150 mg 群（25.5 ± 11.7 µg/mL，20.0 ± 7.91 µg/mL）で用量比例性がみられた。F2310 試験の SC-150 mg 群の Week 24 及び Week 52

の平均血清中セクキヌマブトラフ濃度は，F2305 試験の IV-75 mg 群の Week 24，及び IV-150 mg 群の Week 24 及び Week 52 と大きな違いはみられなかった。

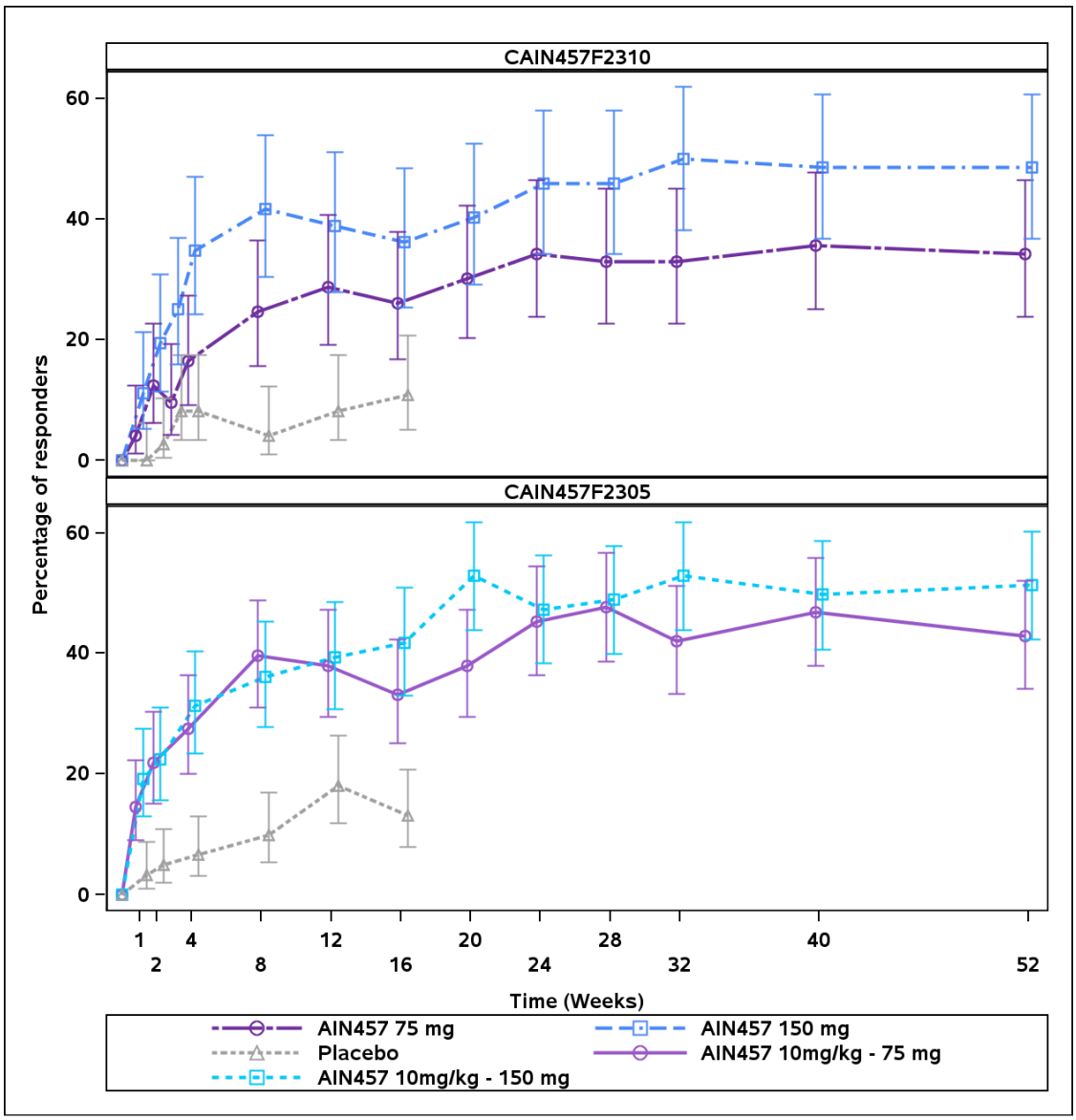
以上より，F2310 試験の SC-150 mg 群及び SC-75 mg 群の Week 16 の ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率は，Week 52 まで維持されていた。Week 52 の ASAS 20 反応率は，SC-75 mg 群と SC-150 mg 群で同程度であったものの，より達成が困難な ASAS 40 反応率及び ASAS 5/6 反応率は，SC-75 mg 群に比べて SC-150 mg 群で高かった。F2310 試験の SC-150 mg 群の Week 24 及び Week 52 の血清中セクキヌマブトラフ濃度は，F2305 試験の IV-150 mg 群と同程度であり，有効性も SC-150 mg 群と IV-150 mg 群で大きな違いはみられなかった。

Figure 4-2　Week 52 までの ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率の推移（F2310 試験，F2305 試験，FAS，non-responder imputation）

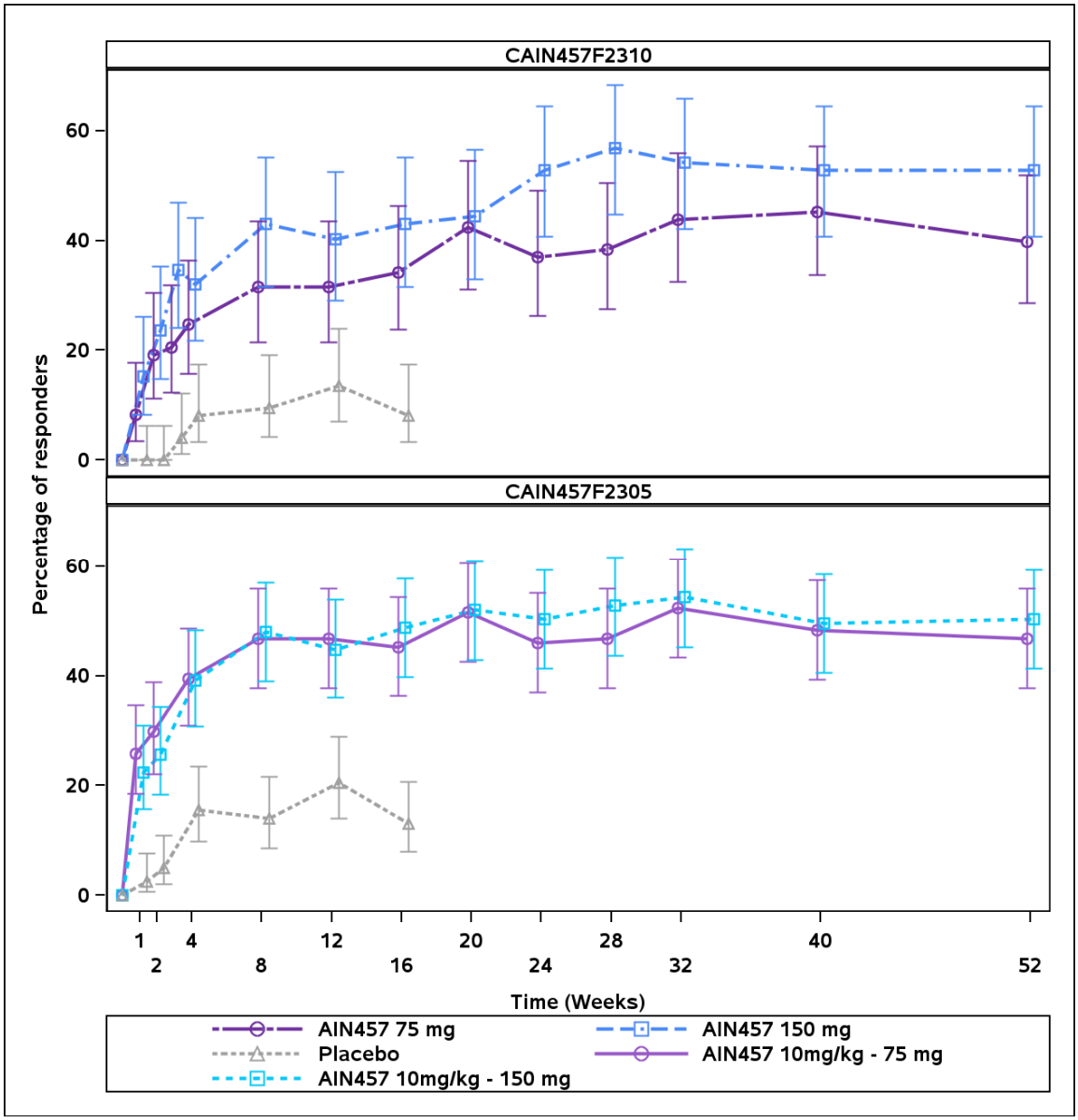
ASAS 20 反応率



ASAS 40 反応率


CAIN457F2310
CAIN457F2305
Percentage of responders
0
20
40
60
1
2
4
8
12
16
20
24
28
32
40
52
Time (Weeks)
AIN457 75 mg
AIN457 150 mg
Placebo
AIN457 10mg/kg - 75 mg
AIN457 10mg/kg - 150 mg

ASAS 5/6 反応率



Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.2，Table 14.2-2.1，Table 14.2-2.2，Table 14.2-4.1，Table 14.2-4.2，5.3.5.1-2-F2305 試験 W52- Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.2，Table 14.2-2.1，Table 14.2-2.2，Table 14.2-4.1，Table 14.2-4.2
AIN457 75 mg = F2310 試験 SC-75 mg，AIN457 150 mg = F2310 試験 SC-150 mg，AIN457 10 mg/kg-75 mg = F2305 試験 IV-75 mg，AIN457 10 mg/kg-150 mg = F2305 試験 IV-150 mg
ASAS 反応率 ± 95%CI を表示

4.1.2 部分集団での検討

F2310 試験及び H1301 試験の人口統計学的特性（年齢，体重，性別）及び疾患特性（CRP）の部分集団別に ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率を評価した（3.3 項）。F2310 試験の 65 歳以上の被験者は少なく，年齢別の有効性の厳密な解釈は困難であるものの，SC-150 mg 群の ASAS 20

反応率及び ASAS 40 反応率は，年齢，性別，体重，CRP の背景因子を問わず，プラセボ群に比べて 10%以上高かったが，SC-75 mg 群では，一部の部分集団（体重 90 kg 超，CRP が 10 mg/L 超の集団）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みられなかった。CRP が 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。

また，抗 TNF-α 製剤治療歴の有無別で主要及び副次評価変数を評価した（3.3.5 項）。F2310 試験の TNF-α 未治療及び TNF-α IR のいずれの集団でも，SC-150 mg 群はほとんどの評価項目でプラセボ群に比べて反応率は高く又はベースラインからの変化量は大きく，AS の臨床症状・徴候の改善がみられた。一方，SC-75 mg 群は，TNF-α IR 集団の主要評価変数（ASAS 20 反応率）で，プラセボ群と同程度であった。H1301 試験では，TNF-α IR の被験者数は少ないものの，いずれの評価変数も TNF-α 未治療集団と同じ傾向がみられ，抗 TNF-α 製剤の治療歴を問わず，SC-150 mg の AS に対する効果が示された。

以上より，セクキヌマブの用量と有効性との関係は背景因子及び抗 TNF-α 製剤治療歴の有無を問わず全体集団と同様であり，SC-150 mg は SC-75 mg に比べて高い有効性を示した。

4.2 用法・用量に関するまとめ

F2310 試験では，SC-150 mg 群の主要評価変数（Week 16 の ASAS 20 反応率）がプラセボ群に比べて有意に高く，臨床症状・徴候の優れた改善効果が認められたが，SC-75 mg 群はプラセボ群との有意差が認められなかった。その他の臨床症状・徴候の評価変数は，BASDAI 50 反応率を除いてセクキヌマブの用量の増加に伴い高い改善効果がみられた。H1301 試験の Week 1 から Week 16 の ASAS 20 反応率は，F2310 試験の SC-150 mg 群でみられた推移と大きな違いはみられなかった。

F2305 試験の IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群は，いずれもプラセボ群に比べて優れた臨床症状・徴候の改善が認められたが，IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群間で，ASAS 20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，及び BASDAI 50 反応率に違いはみられなかった。

F2305 試験の IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の平均血清中セクキヌマブトラフ濃度は，F2310 試験の SC-150 mg 群と比べていずれも Week 4 で約 2 倍，Week 16 で 1.5 倍以上高かったが，導入投与期（Week 1～Week 8），主要評価時点（Week 16），長期投与時（Week 52 まで）のいずれにおいても IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の有効性に SC-150 mg 群との大きな違いはみられなかった。

以上より，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，IV-75 mg 群，IV-150 mg 群の導入投与期（Week 4）及び主要評価時点（Week 16）の血清中セクキヌマブ濃度は SC-150 mg 群に比べて高かったが，IV-75 mg 群及び

IV-150 mg 群の 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。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，患者及びその介護者，医療関係者の利便性が向上すると考えられる。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ことから，用量調節が必要な集団はないと判断した。これを踏まえ，本適応症に対する推奨用法・用量は，添付文書（案）のとおり設定した。

4.2.1 血中濃度－反応関係

F2310 試験の有効性及び PK データ（血清中セクキヌマブトラフ濃度，Cmin）の結果を用いて，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[2.7.2-3.5.1 項]。

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続

本承認申請時点で，F2310 試験は Week 156 まで投与が完了している。Week 52 の ASAS 20 反応率（non-responder imputation）は，Week 16 の反応率が維持された。また，被験者及び治験関係者の盲検が解除される Week 52 以降も，ASAS 20 反応率（observed data）は Week 156 まで，ほぼ一定に推移した（Figure 3-2）。臨床症状・徴候を評価したその他の反応率（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），身体機能（SF-36 PCS），疾患に関連する QoL（ASQoL）も同様であった（3.2.1.2 項，3.2.1.3 項）。また，CRP は Week 1 でベースラインから低下がみられ，Week 1 のベースラインからの変化量は，Week 156 までほぼ一定に推移した（Figure 3-6）。

H1301 試験では，臨床症状・徴候を評価した反応率（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）（observed data），身体機能（SF-36 PCS），疾患に関連する QoL（ASQoL）は，いずれも効果発現以降 Week 52 まで，ほぼ一定に維持され，F2310 試験の結果と同様であった（3.2.2.4 項）。また，CRP は Week 2 でベースラインから低下がみられ，Week 2 のベースラインからの変化量は，Week 52 までほぼ一定に推移した。

以上より，セクキヌマブの臨床症状の改善効果は Week 16 から Week 156 まで維持され，長期にわたって投与した場合でも，効果の減弱はみられなかった。

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

F2310 試験は本承認申請時点で継続中であるが，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データは認められていない。また，試験を完了した H1301 試験（試験期間 1 年）及び F2305 試験（試験期間 2 年）でも，離脱症状及び反跳現象を示唆するデータは認められていない。

6 付録

Table 6-1 PRO 質問票の質問とその回答選択肢

質問票	質問	回答（選択）
SF-36® v2	あなたの健康について このアンケートはあなたがご自分の健康をどのように考えているかをおうかがいするものです。あなたが毎日をどのように感じ，日常の活動をどのくらい自由にできるかを知るうえで参考になります。お手数をおかけしますが，何卒ご協力のほど宜しくお願い申し上げます。 以下のそれぞれの質問について，一番よくあてはまるものを選択してください。	
	あなたの健康状態は？	最高に良い とても良い 良い あまり良くない 良くない
	1 週間前と比べて，現在の健康状態はいかがですか？	1 週間前より，はるかに良い 1 週間前よりは，やや良い 1 週間前と，ほぼ同じ 1 週間前ほど，良くない 1 週間前より，はるかに悪い
	あなたは健康上の理由で，例えば，一生けんめい走る，重い物を持ち上げる，激しいスポーツをするなどの激しい活動をすることがむずかしいと感じますか。むずかしいとすればどのくらいですか。	とてもむずかしい 少しむずかしい ぜんぜんむずかしくない
	あなたは健康上の理由で，例えば，家の庭のそうじをする，1～2 時間散歩するなどの適度の活動をすることがむずかしいと感じますか。むずかしいとすればどのくらいですか。	とてもむずかしい 少しむずかしい ぜんぜんむずかしくない
	あなたは健康上の理由で，少し重い物（例えば買い物袋など）を持ち上げたり，運んだりすることがむずかしいと感じますか。むずかしいとすればどのくらいですか。	とてもむずかしい 少しむずかしい ぜんぜんむずかしくない
	あなたは健康上の理由で，階段を数階上までのぼることがむずかしいと感じますか。むずかしいとすればどのくらいですか。	とてもむずかしい 少しむずかしい ぜんぜんむずかしくない
	あなたは健康上の理由で，階段を 1 階上までのぼることがむずかしいと感じますか。むずかしいとすればどのくらいですか。	とてもむずかしい 少しむずかしい ぜんぜんむずかしくない
	あなたは健康上の理由で，体を前に曲げる，ひざまづく，かがむなどがむずかしいと感じますか。むずかしいとすればどのくらいですか。	とてもむずかしい 少しむずかしい ぜんぜんむずかしくない
	あなたは健康上の理由で，1 キロメートル以上歩くことがむずかしいと感じますか。むずかしいとすればどのくらいですか。	とてもむずかしい 少しむずかしい ぜんぜんむずかしくない
	あなたは健康上の理由で，数百メートルくらい歩くことがむずかしいと感じますか。むずかしいとすればどのくらいですか。	とてもむずかしい 少しむずかしい ぜんぜんむずかしくない

質問票	質問	回答（選択）
	あなたは健康上の理由で，百メートルくらい歩くことがむずかしいと感じますか。むずかしいとすればどのくらいですか。	とてもむずかしい 少しむずかしい ぜんぜんむずかしくない
	あなたは健康上の理由で，自分でお風呂に入ったり，着がえたりすることがむずかしいと感じますか。むずかしいとすればどのくらいですか。	とてもむずかしい 少しむずかしい ぜんぜんむずかしくない
	過去1週間に，仕事やふだんの活動（家事など）をするにあたって，次のような問題がありましたか。身体的な理由で，仕事やふだんの活動をする時間をへらした。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない
	過去1週間に，仕事やふだんの活動（家事など）をするにあたって，次のような問題がありましたか。身体的な理由で，仕事やふだんの活動が思ったほど，できなかった。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない
	過去1週間に，仕事やふだんの活動（家事など）をするにあたって，次のような問題がありましたか。身体的な理由で，仕事やふだんの活動の内容によっては，できないものがあった。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない
	過去1週間に，仕事やふだんの活動（家事など）をするにあたって，次のような問題がありましたか。身体的な理由で，仕事やふだんの活動をすることがむずかしかった（例えばいつもより努力を必要としたなど）。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない
	過去1週間に，仕事やふだんの活動（家事など）をするにあたって，次のような問題がありましたか。心理的な理由で（例えば，気分がおちこんだり不安を感じたりしたために），仕事やふだんの活動をする時間をへらした。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない
	過去1週間に，仕事やふだんの活動（家事など）をするにあたって，次のような問題がありましたか。心理的な理由で（例えば，気分がおちこんだり不安を感じたりしたために），仕事やふだんの活動が思ったほど，できなかった。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない
	過去1週間に，仕事やふだんの活動（家事など）をするにあたって，次のような問題がありましたか。心理的な理由で（例えば，気分がおちこんだり不安を感じたりしたために），仕事やふだんの活動がいつもほど，集中してできなかった。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない
	過去1週間に，家族，友人，近所の人，その他の仲間とのふだんのつきあいが，身体的あるいは心理的な理由で，どのくらい妨（さまた）げられましたか。	ぜんぜん，妨（さまた）げられなかった わずかに，妨（さまた）げられた 少し，妨（さまた）げられた かなり，妨（さまた）げられた 非常に，妨（さまた）げられた

質問票	質問	回答（選択）
	過去 1 週間に，体の痛みをどのくらい感じましたか。	ぜんぜんなかった かすかな痛み 軽い痛み 中くらいの痛み 強い痛み 非常に激しい痛み
	過去 1 週間に，いつもの仕事（家事も含みます）が痛みのために，どのくらい妨（さまた）げられましたか。	ぜんぜん，妨（さまた）げられなかった わずかに，妨（さまた）げられた 少し，妨（さまた）げられた かなり，妨（さまた）げられた 非常に，妨（さまた）げられた
	過去 1 週間に，どのくらい元気いっぱいでしたか。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない
	過去 1 週間に，どのくらいかなり神経質でしたか。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない
	過去 1 週間に，どのくらいどうにもならないくらい，気分がおちこんでいましたか。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない
	過去 1 週間に，どのくらいおちついていて，おだやかな気分でしたか。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない
	過去 1 週間に，どのくらい活力（エネルギー）にあふれていましたか。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない
	過去 1 週間に，どのくらいおちこんで，ゆううつな気分でしたか。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない
	過去 1 週間に，どのくらい疲れはてていましたか。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない

質問票	質問	回答（選択）
	過去 1 週間に，どのくらい楽しい気分でしたか。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない
	過去 1 週間に，どのくらい疲れを感じましたか。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない
	過去 1 週間に，友人や親せきを訪ねるなど，人とのつきあいが，身体的あるいは心理的な理由で，時間的にどのくらい妨（さまた）げられましたか。	いつも ほとんどいつも ときどき まれに ぜんぜんない
	次にあげた項目はどのくらいあなたにあてはまりますか。 私は他の人に比べて病気になりやすいと思う	まったくそのとおり ほぼあてはまる 何とも言えない ほとんどあてはまらない ぜんぜんあてはまらない
	次にあげた項目はどのくらいあなたにあてはまりますか。 私は，人並（ひとな）みに健康である	まったくそのとおり ほぼあてはまる 何とも言えない ほとんどあてはまらない ぜんぜんあてはまらない
	次にあげた項目はどのくらいあなたにあてはまりますか。 私の健康は，悪くなるような気がする	まったくそのとおり ほぼあてはまる 何とも言えない ほとんどあてはまらない ぜんぜんあてはまらない
	次にあげた項目はどのくらいあなたにあてはまりますか。 私の健康状態は非常に良い	まったくそのとおり ほぼあてはまる 何とも言えない ほとんどあてはまらない ぜんぜんあてはまらない
FACIT-Fatigue（Version 4）	下記はあなたと同じ症状の方々が重要だと述べた項目です。過去 7 日間を対象に，自分の回答として最も適した項目を一つ選択してください。	
	1. 倦怠（けんたい）感がある	0 = 全くあてはまらない 1 = わずかにあてはまる 2 = 多少あてはまる 3 = かなりあてはまる 4 =非常によくあてはまる
	2. 体全体が弱っていると感じる	0 = 全くあてはまらない 1 = わずかにあてはまる 2 = 多少あてはまる 3 = かなりあてはまる 4 =非常によくあてはまる

質問票	質問	回答（選択）
	3. 何事にも関心がわかない（疲れ切って）	0 = 全くあてはまらない 1 = わずかにあてはまる 2 = 多少あてはまる 3 = かなりあてはまる 4 =非常によくあてはまる
	4. 疲れを感じる	0 = 全くあてはまらない 1 = わずかにあてはまる 2 = 多少あてはまる 3 = かなりあてはまる 4 =非常によくあてはまる
	5. 疲れのせいで何事も始めるのが困難である	0 = 全くあてはまらない 1 = わずかにあてはまる 2 = 多少あてはまる 3 = かなりあてはまる 4 =非常によくあてはまる
	6. 疲れのせいで何事も完了させるのが困難である	0 = 全くあてはまらない 1 = わずかにあてはまる 2 = 多少あてはまる 3 = かなりあてはまる 4 =非常によくあてはまる
	7. 活力がある	0 = 全くあてはまらない 1 = わずかにあてはまる 2 = 多少あてはまる 3 = かなりあてはまる 4 =非常によくあてはまる
	8. 普段していることはできる	0 = 全くあてはまらない 1 = わずかにあてはまる 2 = 多少あてはまる 3 = かなりあてはまる 4 =非常によくあてはまる
	9. 日中も横になって休まなければならない	0 = 全くあてはまらない 1 = わずかにあてはまる 2 = 多少あてはまる 3 = かなりあてはまる 4 =非常によくあてはまる
	10. 疲れがひどく食事もできない	0 = 全くあてはまらない 1 = わずかにあてはまる 2 = 多少あてはまる 3 = かなりあてはまる 4 =非常によくあてはまる
	11. 普段していることにも助けがいる	0 = 全くあてはまらない 1 = わずかにあてはまる 2 = 多少あてはまる 3 = かなりあてはまる 4 =非常によくあてはまる
	12. 疲れのため，したいことができずイライラする	0 = 全くあてはまらない 1 = わずかにあてはまる 2 = 多少あてはまる 3 = かなりあてはまる 4 =非常によくあてはまる

質問票	質問	回答（選択）
	13. 疲れのため，社会的活動ができないことがある	0 = 全くあてはまらない 1 = わずかにあてはまる 2 = 多少あてはまる 3 = かなりあてはまる 4 =非常によくあてはまる
ASQoL	次のページからは，強直性脊椎炎を患っている方々のご意見に基づく文章が書かれています。それぞれの質問をよくお読みいただいて，ご自身に当てはまる場合には「はい」，そうでない場合には「いいえ」をチェックしてください。現時点であなたに最もあてはまる回答を選んでください。 各項目をよく読んで，現時点でご自身にあてはまる回答を「はい」「いいえ」からどちらかひとつ選んでください。	
	症状によって行動範囲が制限される	はい いいえ
	病気のことを考えると，泣きたくなる時がある	はい いいえ
	一人で着替えをするのが難しい	はい いいえ
	家事をするのが難しい	はい いいえ
	よく眠れない	はい いいえ
	家族や友達と一緒に行動することができない	はい いいえ
	いつも疲れている	はい いいえ
	何をしていても中断して休まなければならない	はい いいえ
	耐え難い痛みがある	はい いいえ
	朝起きてから身支度を始めるまでに時間がかかる	はい いいえ
	家事を全くすることができない	はい いいえ
	疲れやすい	はい いいえ
	よくイライラする	はい いいえ
	いつも痛みがある	はい いいえ
	いろいろなことで損している気がする	はい いいえ
	髪を洗うのが難しい	はい いいえ
	この病気のせいで落ち込みがちだ	はい いいえ
	まわりの人に迷惑をかけるのではないかと心配になる	はい いいえ

Table 6-2 活動性 AS 患者を対象に実施した臨床試験の選択・除外基準一覧

	評価資料			参考資料
	F2310	H1301	F2305	F2320
選択基準				
• 治験担当医師と十分にコミュニケーションを取り，治験の要件を理解し，遵守できる患者。かつ，本治験に関する最初の手順を開始する前に署名及び日付入りの同意書を提出した患者。	○	○	○	○
• 18 歳以上の男女（女性患者の場合，妊婦及び授乳婦を除く）	○	○	○	○
• X 線所見（X 線画像または放射線医師の報告書，F2305 試験は X 線画像のみ）を有し，AS の改訂ニューヨーク基準を満たす中等症又は重症の AS と診断された患者で，ベースライン時の BASDAI スコア（0～10）が 4 以上の活動性 AS，かつ BASDAI の質問 2 の VAS が 4 cm 以上の脊椎痛（F2320 試験は脊椎痛及び背部痛）を有する患者	○	○	○	○
• ベースライン前に 3 ヵ月以上最高推奨用量の NSAID が投与されたが効果不十分又は無効であった患者。若しくは最高推奨用量の NSAID 投与が 3 ヵ月未満であっても，忍容性不良，副作用，又は禁忌症のために投与を中止した患者。	○	○	○	○
• AS 治療として NSAID（COX-1 又は COX-2 阻害薬を含む）を定期的に使用している場合，ベースライン前の少なくとも 2 週間は用法・用量が一定の患者	○	○	○	○
• 抗 TNF-α 製剤の使用経験がある場合（1 種類を超えないこと），ベースライン以前又はベースライン時に 3 ヵ月間以上承認用量で投与されたが効果不十分であった患者。若しくは，抗 TNF-α 製剤を少なくとも 1 回投与して忍容性不良であった患者。	○	○	○	○
• インフリキシマブ：8 週間（i.v.投与時の終末相半減期 8.0～9.5 日）	○	○	○	○
• アダリムマブ：10 週間［s.c.投与時の終末相半減期 10～20 日（平均 2 週間）］	○	○	○	○
• エタネルセプト：4 週間（s.c.投与時の終末相半減期 102 ± 30 時間）	○	－	○	○
• ゴリムマブ：10 週間（終末相半減期 11～14 日）	○	－	○	○
• セトリズマブ：10 週間（終末相半減期 14 日）	○	－	○	○
• メトトレキサート（7.5～25 mg/週）又はサラゾスルファピリジン（3 g/日以下）を投与中の場合，ランダム化前 3 ヵ月間以上投与され，そのうちランダム化前 4 週間以上は用法・用量が一定の患者	○	－	○	○
• メトトレキサートを投与中の場合，ランダム化前から一定用量の葉酸補助剤を服用している患者	○	－	○	○
• メトトレキサート及びサラゾスルファピリジン以外の DMARD を投与中の場合，ランダム化する 4 週間前には DMARD の投与を中止していること。なお，レフルノミドをコレスチラミンでウォッシュアウトしない場合は，ランダム化の 8 週間前には投与を中止していること。	○	－	○	○
• 全身性ステロイドを投与している場合，ベースライン前 2 週間以上は，1 日投与量がプレドニゾロン換算で 10 mg 以下で，用法・用量が一定している患者	○	○	○	○

	評価資料			参考資料
	F2310	H1301	F2305	F2320
除外基準				
• スクリーニング前 3 ヵ月以内に実施された専門医による胸部 X 線検査又は胸部 MRI 検査（F2305 試験は胸部 X 線検査のみ）の評価で，進行中の感染症や悪性疾患の所見が認められた患者。	○	○	○	○
• 脊椎全体の強直を有する患者	○	○	○	○
• 強力なオピオイド系鎮痛薬（例：メサドン，ヒドロモルホン，モルヒネ）の投与を受けている患者	○	○	○	○
• セクキヌマブあるいは IL-17 又は IL-17 受容体に直接作用する他の生物学的製剤を過去に使用したことがある患者	○	○	○	○
• ベースライン前 4 週間又は治験薬の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間内に，他の治験薬又は治験中の医療機器を使用した患者	○	○	○	○
• 本治験薬又はその添加物，あるいは同様の化学構造を有する薬剤に対して過敏性の既往歴がある患者	○	○	○	○
• ベースライン前 4 週間以内に関節内注射（例：コルチコステロイド）による治療を受けた患者	○	○	○	○
• ベースライン前 2 週間以内にコルチコステロイドの筋肉内注射を受けた患者	○	○	○	○
• 過去に生物学的免疫調節薬（TNF-α を標的とする薬剤を除く）の投与を受けたことがある患者	○	○	○	○
• 細胞枯渇療法を受けたことがある患者。細胞枯渇療法には，抗 CD20 抗体及び治験薬（例：CAMPATH，抗 CD4 抗体，抗 CD5 抗体，抗 CD3 抗体，抗 CD19 抗体）が含まれる（ただしこれらに限定しない）。	○	○	○	○
• 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）検査で確認する。	○	○	○	○
• 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性とは，生理的に妊娠可能なすべての女性と定義するが，治験期間中又は各国で要求されている期間のいずれか長い方の期間にわたって有効な避妊法を使用する場合は除く。有効な避妊法には以下が含まれる：	○	○	○	○
• バリア避妊法：コンドーム又は閉鎖キャップ（ペッサリー，子宮頸管キャップ又は膣円蓋キャップ）と殺精子薬（フォーム，ゲル，フィルム，クリーム，膣坐剤）の併用。殺精子薬のみの使用は適切ではない。	○	○	○	○
• 性交渉を希望せず，それが通常の生活習慣である。カレンダー法，排卵法，排卵徴候体温法，排卵後法等の周期的避妊法及び膣外射精法は，避妊の方法として適切ではない。	○	○	○	○
• 女性の不妊手術：外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は卵管結紮術を受けてから治験薬の投与開始時点までに 6 週間以上経過している女性。卵巣摘出術のみの場合，ホルモン濃度を追跡調査することにより，女性の生殖状態を確認すること。	○	○	○	○
• 男性パートナーの不妊手術。 （F2310 試験，F2305 試験：女性患者は精管切除術を受けた男性のみをパートナーとする必要がある） （H1301 試験：不妊手術はスクリーニングの 6 ヵ月以上前に実施されている必要がある） （F2320 試験：スクリーニングの 6 ヵ月以上前に実施されており，女性患者は精管切除術を受けた男性のみをパートナーとする必要がある）	○	○	○	○
• 経口，注射又は埋込みによるホルモン避妊法，子宮内避妊器具又は子宮内避妊システムの装着	○	○	○	○

	評価資料			参考資料
	F2310	H1301	F2305	F2320
• 妊娠の可能性がない女性は，適切な臨床プロファイル［例：妥当な年齢，血管運動神経症状（ほてり・のぼせ）の既往歴］を有し，12 ヵ月間の自然（自発的）無月経の閉経後の女性，又は中央検査にて FSH 及び／エストラジオール濃度により確認された 6 ヵ月間の自然無月経の女性と定義する。	○	－	○	○
• 妊娠の可能性がない女性は，適切な臨床プロファイル［例：妥当な年齢，血管運動神経症状（ほてり・のぼせ）の既往歴］を有し，12 ヵ月間の自然（自発的）無月経の閉経後の女性，あるいは外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は卵管結紮術を受けてから 6 週間以上経過している女性，と定義する。卵巣摘出術のみの場合，ホルモン濃度を追跡調査することにより，妊娠の可能性が無いことを確認できた場合に限る。	－	○	－	－
• 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	○	○	○	○
• 患者の免疫能を低下させる，又は免疫調節療法により重大なリスクが生じると治験担当医師が判断する代謝性疾患，血液疾患，腎疾患，肝疾患，肺疾患，神経疾患，内分泌疾患，心疾患，感染症，又は消化器疾患の基礎疾患を有する患者	○	○	○	○
• 次に示す重大な医学的問題又は疾患を有する患者（ただしこれらに限定しない）：コントロール不良な高血圧（収縮期血圧 160 mmHg 以上，及び／又は拡張期血圧 95 mmHg 以上），うっ血性心不全［ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類クラス III 又は IV］，コントロール不良な糖尿病，又はセルフケアができない等の機能状態が極めて不良な患者。	○	○	○	○
• 臨床的に重要な肝疾患の既往又は AST，ALT，アルカリホスファターゼ又は血清ビリルビン等の肝機能検査値異常により示される肝損傷を有する患者。治験担当医師は以下の基準に準じて判断する：	○	○	○	○
• 基準値上限の 2 倍を上回る項目が 1 つでもみられた患者は組入れ不可とする。基準値上限の 2 倍までの増加が 1 項目以上に認められた場合は，測定エラーの可能性を除外するために可能な限り速やかに再検査を実施する（必ず登録及びベースライン前に実施）。	○	○	○	○
• 総ビリルビン濃度が基準値上限の 2 倍を超えて増加している場合は，直接ビリルビンと間接ビリルビンに分けて評価する。F2310，F2305，F2320 試験：いずれにおいても，血清ビリルビンは 1.6 mg/dL（27 µmol/L）を超えてはならない。	○	○	○	○
• 腎外傷又は糸球体腎炎の既往歴を有する患者，片腎の患者，又は血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL（132.6 µmol/L）を超える患者	○	○	○	○
• スクリーニング時の総白血球数が 3000/µL 未満，血小板数が 100000/µL 未満，好中球数が 1500/µL 未満，又はヘモグロビンが 8.5 g/dL（85 g/L）未満の患者	○	○	○	○
• ベースライン前 2 週間以内に活動性の全身性の感染症に罹患した患者（感冒を除く）	○	○	○	○
• 慢性又は再発性感染症の合併を有するか，ツベルクリン反応検査陽性（48～72 時間後に硬結の大きさを測定；5 mm 以上の硬結を陽性と定義，あるいは各国の医療慣行又はガイドラインに準じて陽性を定義）又は QuantiFERON TB-Gold 検査（F2310，F2305，F2320 試験），T-SPOT 検査（H1301 試験）で陽性と定義される結核感染を有する患者。陽性の検査結果が認められた患者であっても，その後の詳細な検査（各国の医療慣行又はガイドラインに準じる）により活動性結核を有さないことが確認された場合，本治験に参加することができる。潜在結核感染がみられる場合には，各国のガイドラインに準じた治療を開始した後に本治験に組み入れてもよい。	○	○	○	○
• スクリーニング時又はベースライン時にヒト免疫不全ウィルス（HIV）感染，B 型肝炎又は C 型肝炎を有することが確認されている患者	○	○	○	○
• リンパ増殖性疾患の既往歴を有する患者，悪性腫瘍を合併している患者，又は過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴を有する患者（過去 3 ヵ月間に再発の証拠がみられない既治療の皮膚の基底細胞癌又は日光角化症，切除された子宮頸部上皮内癌又は非侵襲性の悪性大腸ポリープを除く）	○	○	○	○

	評価資料			参考資料
	F2310	H1301	F2305	F2320
• 治験担当医師が本治験には適さないと判断した高度の進行性又はコントロール不良な疾患を有する患者	○	○	○	○
• 静脈穿刺を繰り返し受けることができない（例：静脈穿刺に耐えることができない場合や静脈アクセス部位が乏しい場合），あるいはその意思がない患者	○	○	○	○
• プレフィルドシリンジによる自己注射ができない，あるいはその意思がない患者	－	－	－	○
• 治験担当医師が治験実施計画書の遵守又は治験実施計画書に従った治験の完了が難しいと判断した内科的又は精神疾患を有する患者	○	○	○	○
• ベースライン前 8 週間以内に 400 mL 以上の献血又は失血があった患者	○	○	○	○
• ベースライン前 6 ヵ月以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴を有するか，あるいはこれらの乱用の所見がみられる患者	○	○	○	○
• 治験期間中又はベースライン前 6 週間以内に生ワクチンの接種を予定している患者	○	○	○	○

2.7.4　臨床的安全性

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
略号一覧 13
用語の定義一覧 14
1 医薬品への曝露 15
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 15
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 15
1.1.2 安全性の評価方法 21
1.1.3 安全性の解析方法 24
1.1.4 安全性データの提示 30
1.2 全般的な曝露状況 31
1.2.1 被験者の内訳 31
1.2.2 総合的な曝露の程度 35
1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 41
1.3.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料） 41
1.3.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料） 41
1.3.3 IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料） 42
1.3.4 その他の試験 43
2 有害事象 45
2.1 有害事象の解析 45
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 45
2.1.2 死亡 69
2.1.3 重篤な有害事象 71
2.1.4 その他の重要な有害事象 83
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 94
2.1.6 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）の長期投与時の安全性 142
2.2 個別有害事象の文章による説明 149
3 臨床検査値の評価 150
3.1 血液学的検査 150
3.1.1 短期安全性（Week 16 まで） 150
3.1.2 長期安全性（長期投与時） 152
3.2 血液生化学的検査 155
3.2.1 短期安全性（Week 16 まで） 155
3.2.2 長期安全性（長期投与時） 160
3.2.3 肝機能検査 165

3.2.4 脂質検査 167
3.3 国内非対照試験の長期安全性（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 52） 170
3.3.1 血液学的検査 170
3.3.2 血液生化学的検査 171
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 174
4.1 バイタルサイン 174
4.1.1 短期安全性（Week 16 まで） 174
4.1.2 長期安全性（長期投与時） 175
4.2 心電図 177
4.2.1 短期安全性（Week 16 まで） 177
4.2.2 長期安全性（長期投与時） 178
4.3 国内非対照試験の長期安全性（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 52） 180
4.3.1 バイタルサイン 180
4.3.2 心電図 180
4.4 免疫原性 180
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 181
5.1 内因性要因 181
5.1.1 年齢 181
5.1.2 性別 181
5.1.3 体重 183
5.2 外因性要因 185
5.2.1 抗 TNF-alpha 製剤による前治療 185
5.3 薬物相互作用 187
5.4 妊娠及び授乳時の使用 187
5.5 過量投与 188
5.6 薬物乱用 188
5.7 離脱症状及び反跳現象 188
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 188
6 市販後データ 189
6.1 進行中の試験 189
6.2 市販後の経験 190
6.2.1 PSUR 190
6.2.2 安全性定期報告及び医薬品未知非重篤副作用定期報告の要約 191
7 付録 192

表 一 覧

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験一覧 16
Table 1-2 評価資料の試験概要 17
Table 1-3 参考資料の試験概略 20
Table 1-4 安全性に関するその他の情報源の要約 21
Table 1-5 本書で表記するリスク名と器官別及び症候群別有害事象として評価した Core RMP 及び J-RMP の重要なリスク 23
Table 1-6 各臨床試験で使用した MedDRA version 24
Table 1-7 短期安全性を評価した試験の評価期間，解析対象データの定義，各試験で評価した群及び投与群の定義 26
Table 1-8 長期安全性を評価した試験の評価期間，解析対象データの定義，各試験で評価した群及び投与群の定義 27
Table 1-9 CTCAE を用いて評価した臨床検査項目及び CTCAE Grade の基準 28
Table 1-10 肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値の基準 29
Table 1-11 脂質検査の臨床的に注目すべき異常値の基準 29
Table 1-12 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準 29
Table 1-13 心電図の臨床的に注目すべき異常値の基準 30
Table 1-14 本書に提示した安全性データの一覧 31
Table 1-15 Week 16 までの治験薬曝露期間（F2310 試験，SAF） 35
Table 1-16 長期投与時の治験薬曝露期間（F2310 試験，Week 156 データカットオフ，SAF） 36
Table 1-17 長期投与時の治験薬曝露期間（H1301 試験，Week 24 データカットオフ，SAF） 37
Table 1-18 長期投与時の治験薬曝露期間（H1301 試験，Week 52 データカットオフ，SAF） 38
Table 1-19 Week 16 までの治験薬曝露期間（F2305 試験，SAF） 39
Table 1-20 長期投与時の治験薬曝露期間（F2305 試験，Week 104，SAF） 39
Table 2-1 Week 16 までに発現した SOC 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 45
Table 2-2 Week 16 までに発現した SOC 別有害事象の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF） 46
Table 2-3 Week 16 までに発現した SOC 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 47
Table 2-4 Week 16 までに発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2310 試験，SAF） 48
Table 2-5 Week 16 までに発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（2 名以上）（H1301 試験，SAF） 49
Table 2-6 Week 16 までに発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2305 試験，SAF） 50

Table 2-7 Week 16 までに発現した PT 別副作用の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2310 試験，SAF） 51
Table 2-8 Week 16 までに発現した PT 別副作用の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF） 52
Table 2-9 Week 16 までに発現した PT 別副作用の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2305 試験，SAF） 53
Table 2-10 Week 16 までに発現した高度の有害事象（F2310 試験，SAF） 53
Table 2-11 Week 16 までに発現した高度の有害事象（F2305 試験，SAF） 54
Table 2-12 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した SOC 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 55
Table 2-13 長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した SOC 別有害事象の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF） 57
Table 2-14 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した SOC 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 58
Table 2-15 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 3%以上）（F2310 試験，SAF） 59
Table 2-16 長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（2 名以上）（H1301 試験，SAF） 61
Table 2-17 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 3%以上）（F2305 試験，SAF） 61
Table 2-18 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した PT 別副作用の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2310 試験，SAF） 63
Table 2-19 長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した PT 別副作用の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF） 64
Table 2-20 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した PT 別副作用の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2305 試験，SAF） 65
Table 2-21 長期投与時（データカットオフ：Week 156）の重症度別有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 66
Table 2-22 長期投与時（データカットオフ：Week 24）の重症度別有害事象の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF） 66
Table 2-23 長期投与時（データ固定時：Week 104）の重症度別有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 67
Table 2-24 導入投与期（Week 8 の維持投与開始までの期間）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（2 名以上）（H1301 試験，SAF） 68
Table 2-25 長期投与時（データカットオフ：Week 156）までに死亡した被験者の一覧（F2310 試験，SAF） 70

Table 2-26 長期投与時（データ固定時：Week 104）までに死亡した被験者の一覧（F2305 試験，SAF） 70
Table 2-27 Week 16 までに発現した重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 71
Table 2-28 Week 16 までに発現した重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 73
Table 2-29 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 74
Table 2-30 長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した重篤な有害事象の一覧（H1301 試験，SAF） 77
Table 2-31 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 78
Table 2-32 Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 83
Table 2-33 Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（H1301 試験，SAF） 84
Table 2-34 Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 84
Table 2-35 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した治験薬の投与中止に至った PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 85
Table 2-36 長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（H1301 試験，SAF） 86
Table 2-37 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した治験薬の投与中止に至った PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 87
Table 2-38 Week 16 までに発現した治験薬の休薬を要した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 88
Table 2-39 Week 16 までに発現した治験薬の休薬を要した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF） 89
Table 2-40 Week 16 までに発現した治験薬の休薬を要した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 90
Table 2-41 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した治験薬の休薬を要した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 91
Table 2-42 長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した治験薬の休薬を要した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF） 92
Table 2-43 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した治験薬の休薬を要した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 93
Table 2-44 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，F2305 試験，F2320 試験，F2314 試験，SAF） 96

Table 2-45 Week 16 までに発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 98
Table 2-46 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 100
Table 2-47 Week 16 までに発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF） 101
Table 2-48 長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF） 101
Table 2-49 Week 16 までに発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 102
Table 2-50 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 103
Table 2-51 Week 16 までに発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（F2320 試験，SAF） 105
Table 2-52 Week 16 までに発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（F2314 試験，SAF） 106
Table 2-53 長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（F2314 試験，SAF） 107
Table 2-54 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「好中球数減少」の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 109
Table 2-55 Week 16 までに好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者の割合（F2310 試験，SAF） 109
Table 2-56 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者の割合（F2310 試験，SAF） 110
Table 2-57 Week 16 までに発現した「好中球数減少」の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF） 111
Table 2-58 Week 16 までに好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者の割合（H1301 試験，SAF） 111
Table 2-59 Week 16 までに発現した「好中球数減少」の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 112
Table 2-60 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「好中球数減少」の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 112
Table 2-61 Week 16 までに好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者の割合（F2305 試験，SAF） 113
Table 2-62 長期投与時（データ固定時：Week 104）に好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者の割合（F2305 試験，SAF） 114
Table 2-63 Week 16 までに発現した「好中球数減少」の発現被験者数・発現率（F2320 試験，SAF） 115
Table 2-64 Week 16 までに好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者の割合（F2320 試験，SAF） 116

Table 2-65 Week 16 までに好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者の割合（F2314 試験，SAF） 117
Table 2-66 長期投与時（データカットオフ：Week 52）に好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者の割合（F2314 試験，SAF） 118
Table 2-67 Week 16 までに発現した「過敏症反応」の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 118
Table 2-68 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「過敏症反応」の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 119
Table 2-69 長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した「過敏症反応」の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF） 120
Table 2-70 Week 16 までにいずれかの群で 2 名以上（PT 別）に発現した「過敏症反応」の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 121
Table 2-71 長期投与時（データ固定時：Week 104）にいずれかの群で 2 名以上（PT 別）に発現した「過敏症反応」の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 121
Table 2-72 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「悪性腫瘍」の有害事象一覧（F2310 試験，SAF） 124
Table 2-73 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「悪性腫瘍」の有害事象一覧（F2305 試験，SAF） 125
Table 2-74 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「MACE」の有害事象一覧（F2310 試験，SAF） 127
Table 2-75 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「心血管・脳血管系事象」の有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 128
Table 2-76 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「MACE」の有害事象一覧（F2305 試験，SAF） 130
Table 2-77 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「心血管・脳血管系事象」の有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 131
Table 2-78 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「免疫原性」の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 134
Table 2-79 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「免疫原性」の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF） 136
Table 2-80 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「炎症性腸疾患」の有害事象一覧（F2310 試験，SAF） 139
Table 2-81 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「炎症性腸疾患」の有害事象一覧（F2305 試験，SAF） 140
Table 2-82 Week 16 までに発現した「炎症性腸疾患」の有害事象一覧（F2320 試験，SAF） 141
Table 2-83 Week 16 までに発現した「結核」の有害事象一覧（F2314 試験，SAF） 142

Table 2-84 長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した SOC 別有害事象の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF） 143
Table 2-85 長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（2 名以上）（H1301 試験，SAF） 144
Table 2-86 長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した PT 別副作用の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF） 145
Table 2-87 長期投与時（データカットオフ：Week 52）の重症度別有害事象の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF） 146
Table 3-1 Week 16 までの血液学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（F2310 試験，SAF） 150
Table 3-2 Week 16 までの血液学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（H1301 試験，SAF） 151
Table 3-3 長期投与時（データカットオフ：Week 156）の血液学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（F2310 試験，SAF） 153
Table 3-4 長期投与時（データカットオフ：Week 24）の血液学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（H1301 試験，SAF） 154
Table 3-5 Week 16 までの血液生化学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（F2310 試験，SAF） 157
Table 3-6 Week 16 までの血液生化学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（H1301 試験，SAF） 159
Table 3-7 長期投与時（データカットオフ：Week 156）の血液生化学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（F2310 試験，SAF） 162
Table 3-8 長期投与時（データカットオフ：Week 24）の血液生化学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（H1301 試験，SAF） 164
Table 3-9 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の割合（F2310 試験，SAF） 165
Table 3-10 長期投与時（データカットオフ：Week 156）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の割合（F2310 試験，SAF） 166
Table 3-11 Week 16 までに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割合（F2310 試験，SAF） 168
Table 3-12 Week 16 までに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割合（H1301 試験，SAF） 168
Table 3-13 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に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割合（F2310 試験，SAF） 169
Table 3-14 長期投与時（データカットオフ：Week 24）に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割合（H1301 試験，SAF） .. 170
Table 3-15 長期投与時（データカットオフ：Week 52）の血液生化学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（H1301 試験，SAF） 171

Table 3-16 長期投与時（データカットオフ：Week 52）に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割合（H1301 試験，SAF） .. 173
Table 4-1 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（F2310 試験，SAF） 174
Table 4-2 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（H1301 試験，SAF） 175
Table 4-3 長期投与時（データカットオフ：Week 156）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（F2310 試験，SAF） 175
Table 4-4 長期投与時（データカットオフ：Week 24）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（H1301 試験，SAF） 176
Table 4-5 Week 16 までに心電図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（F2310 試験，SAF） 177
Table 4-6 Week 16 までに心電図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（H1301 試験，SAF） 178
Table 4-7 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に心電図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（F2310 試験，SAF） .. 179
Table 4-8 長期投与時（データカットオフ：Week 24）に心電図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（H1301 試験，SAF） 179
Table 4-9 長期投与時（データカットオフ：Week 52）に心電図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（H1301 試験，SAF） 180
Table 5-1 Week 16 までに男性又は女性の患者集団で発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの SC-75 mg 群，SC-150 mg 群で 2 名以上）（F2310 試験，SAF） 182
Table 5-2 Week 16 までに男性又は女性の患者集団で発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの患者集団で 2 名以上）（H1301 試験，SAF） 183
Table 5-3 Week 16 までに体重別患者集団で発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの SC-75 mg 群，SC-150 mg 群で 2 名以上）（F2310 試験，SAF） 184
Table 5-4 Week 16 までに体重別患者集団で発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの患者集団で 2 名以上）（H1301 試験，SAF） 185
Table 5-5 Week 16 までに抗 TNF-alpha 製剤で効果不十分，又は未治療の患者集団で発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの SC-75 mg 群，SC-150 mg 群で 2 名以上）（F2310 試験，SAF） 186
Table 5-6 Week 16 までに抗 TNF-alpha 製剤で効果不十分，又は未治療の患者集団で発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの患者集団で 2 名以上）（H1301 試験，SAF） 187
Table 6-1 F2305 継続試験（2014 年 12 月 19 日～2017 年 9 月 4 日）で死亡した被験者の一覧（F2305E1 試験，SAF） 189

Table 6-2 F2320 試験（データカットオフ日～2017 年 9 月 4 日）で死亡した被験者の一覧（F2320 試験，SAF） 190
Table 6-3 重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに該当する有害事象（臨床試験での報告は除く） 191
Table 7-1 器官別・症候群別有害事象で評価した事象の定義..... 192
Table 7-2 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した高度の有害事象（F2310 試験，SAF） 193
Table 7-3 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した高度の有害事象（F2305 試験，SAF） 194
Table 7-4 長期投与時（データカットオフ：Week 156）の投与期間別（3 ヵ月間隔）有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF） 196
Table 7-5 Week 16 までに発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2320 試験，SAF） 199
Table 7-6 Week 16 までに発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2314 試験，SAF） 200
Table 7-7 長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2314 試験，SAF） 201
Table 7-8 Week 16 までに発現した重篤な有害事象の一覧（F2310 試験，SAF） ... 202
Table 7-9 Week 16 までに発現した重篤な有害事象の一覧（H1301 試験，SAF） ... 203
Table 7-10 Week 16 までに発現した重篤な有害事象の一覧（F2305 試験，SAF） ... 203
Table 7-11 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した重篤な有害事象の一覧（F2310 試験，SAF） 204
Table 7-12 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した重篤な有害事象の一覧（F2305 試験，SAF） 207
Table 7-13 Week 16 までに発現した重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2320 試験，SAF） 210
Table 7-14 Week 16 までに発現した重篤な有害事象の一覧（F2320 試験，SAF） ... 212
Table 7-15 Week 16 までに発現した重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2314 試験，SAF） 213
Table 7-16 Week 16 までに発現した重篤な有害事象の一覧（F2314 試験，SAF） ... 213
Table 7-17 長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2314 試験，SAF） 214
Table 7-18 長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した重篤な有害事象の一覧（F2314 試験，SAF） 215
Table 7-19 Week 28 までに発現した重篤な有害事象の一覧（A2209 試験，SAF） ... 217
Table 7-20 Week 52 までに発現した重篤な有害事象の一覧（A2209E1 試験，SAF） 217
Table 7-21 Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（F2310 試験，SAF） 218

Table 7-22 Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（F2305 試験，SAF） 219
Table 7-23 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（F2310 試験，SAF） 220
Table 7-24 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（F2305 試験，SAF） 222
Table 7-25 Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（F2320 試験，SAF） 223
Table 7-26 長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した治験薬の投与中止に至った PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2314 試験，SAF） 224
Table 7-27 長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（F2314 試験，SAF） 225
Table 7-28 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）の有害事象の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF） 226

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase (glutamic pyruvate transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society	―
AST	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナー）
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg/（身長 m）^{2}］
CDS	core data sheet	企業中核データシート
CMQ	custom MedDRA Queries	―
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
DMARD	disease modifying anti-rheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
ECG	electrocardiogram	心電図
EU	European Union	欧州連合
EX	exposure in subject year(s)	総曝露期間
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
GGT	γ-glutamyltransferase	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
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
IR	incidence rate	発現率
IV	intravenous	静脈内
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LLN	lower limit of normal	基準値下限
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
NA	not available	該当なし
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
Pbo	placebo	プラセボ
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PoC	proof-of-concept	―
PSUR	periodic safety update report,	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
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
ULN	upper limit normal	基準値上限

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 試験は SC-75 mg 群，SC-150 mg 群
	  • H1301 試験は SC-150 mg 群
	  • F2305 試験は IV-75 mg 群，IV-150 mg 群
	  • F2314 試験は 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 を導入投与なしに 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。

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

日本人の既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis，AS）患者に対するセクキヌマブの安全性は，非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug，NSAID）に対して効果不十分若しくは忍容性不良で，抗腫瘍壊死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）製剤又は疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drug，DMARD）の使用の有無を問わず中等症又は重症の活動性 AS 患者を対象に実施した，国内試験及び外国試験成績に基づいて評価した。安全性評価に使用した臨床試験一覧を Table 1-1 に示す。

外国で 2 つの検証試験（F2310 試験，F2305 試験）を実施した。F2310 試験は，セクキヌマブ 75 mg，150 mg 皮下投与（SC 投与）の有効性をプラセボと比較し，優越性の検証を主目的とする試験で，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（Day 1，Week 1，2，3，4）SC 投与し，それ以降は維持投与として，セクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg を 4 週間隔で SC 投与した。F2305 試験は，F2310 試験と同様の試験デザインで，導入投与としてセクキヌマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で 3 回（Day 1，Week 2，4）静脈内投与（IV 投与）し，それ以降は維持投与として 75 mg 又は 150 mg を 4 週間隔で SC 投与した検証試験である。これら 2 試験の成績に基づき，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」として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。

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。母集団 PK 解析の結果，民族はセクキヌマブの PK に影響を及ぼさなかったこと，外国 AS 患者と日本人健康被験者（A1101 試験）の PK パラメータははぼ同様であったことから，日本人 AS 患者での全身曝露（PK）が外国 AS 患者と比べて大きく異なる可能性は小さく，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 AS 患者と同様の有効性が得られると考えた。そのため，欧米の推奨用法・用量を用いて日本人 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目的で，国内第 III 相試験（H1301 試験）を計画した。国内の AS の有病率が 0.0065%[Hukuda et al. 2001]と低く，患者数が少ないため，試験デザインは非盲検，非対照試験とし，推奨用法と同じ用法で実施した外国検証試験（F2310 試験）成績との類似性を評価することとした[2.5-1.2.1.2 項]。

評価資料である F2310 試験，H1301 試験及び F2305 試験の安全性は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図の結果に基づいて評価した。F2310 試験の試験期間は 5 年で，本書では 3 年（Week 156）までのデータを評価した。H1301 試験の試験期間は 1 年で，本書では Week 16 までのデータ，及び最後の被験者に対して Week 24 の評価を行った日までのデータ及び最後の被験

者に対し Week 52 の評価を行った日までのデータを評価した。また，F2305 試験は全試験期間である Week 104 までの期間を評価した。F2310 試験及び H1301 試験は本承認申請時点で継続中である。

上記に加え，米国の承認要件のため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）成績，セクキヌマブのバイアルを用いた静脈内投与及びプレフィルドシリンジを用いた皮下投与によるデータ取得を目的とした外国第 III 相試験（F2314 試験）を参考資料として評価した。F2314 試験では，セクキヌマブ 10 mg/kg の静脈内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，本承認申請では，推奨用量に比べセクキヌマブを高曝露投与したときの安全性を評価する目的で参考資料に含めた。また，外国検証試験の用量設定を目的とした proof-of-concept（PoC）試験（A2209 試験）とその継続投与試験（A2209E1 試験）の成績も参照した。

セクキヌマブは，F2310 試験及び H1301 試験と同様のセクキヌマブ 150 mg を導入投与及び維持投与する用法・用量にて，AS を適応症として既に世界 70 ヵ国以上で製造販売承認を取得し，市販されている［EU（2015 年），米国（2016 年）］。また，乾癬については国内も含め，世界 80 ヵ国以上で製造販売承認を取得し，市販されている。そのため，安全性に関しては臨床試験に加え，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 1-1　　安全性評価に使用した臨床試験一覧

	短期安全性			長期安全性		
	国内試験	外国試験		国内試験	外国試験	
本書での評価目的	評価資料	評価資料	参考資料	評価資料	評価資料	参考資料
日本人 AS 患者での安全性	H1301 (W16)	—	—	H1301 (W24，W52)	—	—
プラセボに対する優越性の検証	—	F2310 (W16)	—	—	F2310 (W156)	—
IV 投与で導入投与したときの安全性	—	F2305 (W16)	—	—	F2305 (W104)	—
導入投与の有無別の安全性	—	—	F2320 (W16)	—	—	—
高曝露投与時の安全性	—	—	F2314 (W16)	—	—	F2314 (W52)
PoC	—	—	A2209 (W6)	—	—	A2209E1 (W52)

長期安全性は，完了した試験（F2305，A2209，A2209E1 試験）は追跡調査時まで，継続中の試験（H1301，F2310，F2320 及び F2314 試験）は，データカットオフ時点までに集積されたデータを評価した。
表中の（）内は，完了した試験（F2305，A2209，A2209E1 試験）は投与期間，継続中の試験（H1301，F2310，F2320 及び F2314 試験）は最新のデータカットオフ時点を示す。

1.1.1.1　評価資料の概略

評価資料の試験概要を Table 1-2 に示す。

外国検証試験（F2310 試験），国内非対照試験（H1301 試験），及び IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験）を評価資料とした。

Table 1-2 評価資料の試験概要

試験種類	試験番号	デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	試験期間(投与期間)	試験の実施状況	添付資料番号
検証	F2310 (外国)	多施設共同 Week 1～52 二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較 Week 52 以降 非盲検	**＜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 週間隔投与	セクキヌマブ ・SC-75 mg: 74/73/50 [a)] ・SC-150 mg: 74/72/57 [a)] プラセボ: 74/74/55 [a)] ・Pbo-75 mg [b)]: - /29/23 [a)] ・Pbo-150 mg [b)]: -/34/29 [a)]	5 年 (260 週)	継続中 報告書* ・Week 52 ・Week 156	5.3.5.1-1
非対照	H1301 (日本)	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	30/30/28	1 年 (52 週)	完了 報告書* ・Week 24 ・Week 52	5.3.5.2-1
検証	F2305 (外国)	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 週間隔投与	セクキヌマブ ・IV-75 mg: 116/124/103 [c)] ・IV-150 mg: 116/125/197 [c)] プラセボ: 116/122/90 [b)] ・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 (104 週)	完了 報告書* ・Week 52 ・Week 104	5.3.5.1-2

Source：M5.2
*報告書：本承認申請資料に添付する報告書の評価時点
F2310 試験の導入投与法は SC 投与，F2305 試験は IV 投与であることから，投与群を F2310 試験は SC-75 mg，SC-150 mg，F2305 試験は IV-75 mg，IV-150 mg と表記
a）Week 156 の完了例数
b）Pbo = プラセボ群，F2310 試験及び F2305 試験では，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

1.1.1.1.1 外国検証試験（F2310 試験）

F2310 試験は，NSAID で効果不十分又は忍容性不良で，抗 TNF-α 製剤又は DMARD の使用の有無を問わず中等症又は重症の活動性 AS 患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。試験デザインを[2.7.3-1.1.1.1.1 項]に示す。

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（以後，SC-75 mg 群，SC-150 mg 群，プラセボ群と表記）。

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，Day 1 に SC-75 mg 群，SC-150 mg，プラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比で割り付けた。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。また，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 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された（以後，Pbo-75 mg 群，Pbo-150 mg 群と表記）。

試験開始時は，治験薬の用量の変更は不可としていたが，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（第 2 版，改訂日：2015 年 9 月 18 日），SC-75 mg 群又は Pbo-75 mg 群の被験者で，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。

なお，本試験は継続中であり，承認申請時点で Week 156 までのデータについて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。

1.1.1.1.2 国内非対照試験（H1301 試験）

H1301 試験は，NSAID で効果不十分又は忍容性不良で，抗 TNF-α 製剤又は DMARD の使用の有無を問わず中等症又は重症の活動性の日本人 AS 患者を対象とした，多施設共同，非盲検，非対照試験である。試験デザインを[2.7.3-1.1.1.1.2 項]に示す。

目標登録被験者数は 30 名とし，適格と判断された被験者には，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 4 週間隔で Week 48 まで SC 投与した（以降，SC-150 mg 群と表記）。治験薬の用量の変更は不可とした。

なお，本試験は，承認申請時点で最後の被験者に対して Week 24 の評価を行った日（データカットオフ日：2017 年 8 月 30 日）までの中間解析データに基づき評価した。以降のデータについては，審査期間中に最後の被験者に Week 52 の評価を行った日（データカットオフ日：2018 年 3 月 14 日）までの結果を集計した試験総括報告書を追加提出した。Week 52 の長期安全性の評価は 2.1.6 項，3.3 項，及び 4.3 項に示す。

1.1.1.1.3 IV により導入投与した外国検証試験（F2305 試験）

F2305 試験は，NSAID で効果不十分又は忍容性不良で，抗 TNF-α 製剤又は DMARD の使用の有無を問わず中等症又は重症の活動性 AS 患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。試験デザインを[2.7.3-1.1.1.1.3 項]に示す。

用法・用量は，導入投与としてセクキヌマブ 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（以後，IV-75 mg 群，IV-150 mg 群，プラセボ群と表記）。治験薬の用量の変更は不可とした。

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，IV-75 mg 群，IV-150 mg 群，プラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比で割り付けた。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。また，Week 16 にすべての被験者を，ASAS 20 反応基準（[2.7.3-1.2.2 項]）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）に分類した。このうち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，プラセボの長期投与を避けるため，Week 16 にレスポンダーとノンレスポンダー別に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され，以下のとおり二重盲検下で試験終了時までセクキヌマブを投与した。

- プラセボ群のノンレスポンダーには，Week 16 から 4 週間隔でセクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg を SC 投与（以後，Pbo-Non Resp 75 mg 群，Pbo-Non Resp 150 mg 群と表記）
- プラセボ群のレスポンダーには，Week 16，Week 20 はプラセボを SC 投与し，Week 24 からセクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg を 4 週間隔で SC 投与（以後，Pbo-Resp 75 mg 群，Pbo-Resp 150 mg 群と表記）

なお，本試験は完了しており，承認申請時点で Week 104 までのデータについて評価されている。

1.1.1.2 参考資料

参考資料の試験概要を Table 1-3 に示す。

各試験の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は各試験の治験総括報告書に示す。

Table 1-3　　参考資料の試験概略

試験種類	試験番号	デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数（目標/登録/完了）	試験期間(投与期間)	試験の実施状況	添付資料番号
検証	F2320 (外国)	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 ・導入あり 150 mg SC ・導入なし 150 mg SC プラセボ Week 4 以降，4 週間隔投与	セクキヌマブ ・導入あり: 108/116/114 a) ・導入なし: 108/117/112 a) プラセボ: 108/117/113 a)	2 年 (104 週)	完了 報告書* ・Week 16	5.3.5.1-3
	F2314 (外国)	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 週間隔投与	セクキヌマブ ・IV-150 mg: 74/74/64 b) ・IV-300 mg: 74/76/65 b) プラセボ: 74/76/70 b) ・Pbo-150 mg c): - /36/36 b) ・Pbo-300 mg c): - /37/34 b)	3 年 (156 週)	完了 報告書* ・Week 52	5.3.5.1-4
用量設定	A2209 (外国)	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: 24/24/16 プラセボ: 6/6/3 **Part 2** セクキヌマブ ・0.1 mg/kg: 12/12/6 ・1.0 mg/kg: 12/12/7 ・10 mg/kg: 6/6/4	**Part 1** 28 週 （Day 1, 22 の 2 日間） **Part 2** 28 週 (Day 1, 22 の 2 日間)	完了 報告書* ・Week 28	5.3.5.1-5
	A2209E1 (外国)	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 週間隔で 52 週間（各パート 7 回，合計 14 回）投与	- /39/28	1 年 (52 週)	完了 報告書* ・Week 52	5.3.5.2-2

Source：M5.2
*報告書：本承認申請資料に添付する報告書のデータカットオフ時点
a) Week 16 の完了例数
b) Week 52 の完了例数
c) 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た

1.1.1.3　安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約を Table 1-4 に示す。

安全性評価に用いる臨床試験のうち，4 試験（H1301，F2310，F2320，F2314 試験）が本承認申請時点で継続中である。このうち，H1301 試験を除く 3 試験について，直近の中間解析のデー

タ固定日から 2017 年 8 月 31 日までに登録された症例のうち，2017 年 9 月 4 日までに報告された死亡を評価した。加えて，現在実施中である F2305E1 試験（F2305 試験の継続試験）も同様に 2017 年 8 月 31 日までに登録された症例のうち，2017 年 9 月 4 日までに報告された死亡を評価した。

Table 1-4　　安全性に関するその他の情報源の要約

項目	報告日	評価期間	添付資料番号
PSUR	2018 年 2 月 21 日	2016 年 12 月 26 日～2017 年 12 月 25 日	5.3.6-1
Core RMP	2015 年 2 月 24 日	－	1.11.2
J-RMP	2017 年 7 月 14 日	－	1.11.1-01
実施中の試験 [a]の最新の中間解析データカットオフ日以降，2017 年 8 月 31 日までに登録された症例のうち，2017 年 9 月 4 日までに報告された死亡	－	直近の中間解析のデータカットオフ日 [b] • F2314 試験：2015 年 10 月 26 日 • F2305E1 試験：2014 年 12 月 18 日 （F2305 試験の最後の被験者の検査・観察終了日）	5.3.5.3-3

PSUR：Periodic safety update report，定期的安全性最新報告
Core RMP：Core safety risk management plan，コア医薬品リスク管理計画
J-RMP：Japan-safety risk management plan，日本版医薬品リスク管理計画
[a] H1301 試験を除く（H1301 試験のデータカットオフ日：2017 年 8 月 30 日）
[b] F2310 試験，F2320 試験は，最新の試験総括報告書に記載された以降のデータについて評価した（F2310 試験報告日：2017 年 6 月 21 日，F2320 試験報告日：2017 年 7 月 13 日）

1.1.2　　安全性の評価方法

（1）有害事象

有害事象の定義

治験薬との関連にかかわらず，「同意取得後に起こるあらゆる好ましくない徴候，症状，又は疾患」を有害事象と定義した。また，臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を惹起した場合，臨床的に重要と考えられる場合，又は治療を必要とした場合のいずれかに該当した場合に有害事象とした。

有害事象の収集方法

治験責任医師又は治験分担医師は，誘導的でない質問によって有害事象の有無を調査した。また，被験者の自発報告，診察，及び各種検査（臨床検査，バイタルサイン，心電図等）により有害事象の情報を収集した。

有害事象の判定基準

- 重症度

有害事象の重症度は，以下の 3 段階で評価した。

- 軽度：一過性であり，通常の活動には支障を来さない
- 中等度：通常の活動に支障を来すほどの不快感がある
- 高度：通常の活動を行うことができない

- 治験薬との関連

治験薬との関連は 2 段階（あり／なし）で判定した。「関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。

- 重篤性

以下の 5 つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

- 死に至るもの又は生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし，次の場合は除いた。
  - 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって，状態の悪化を伴わない場合
  - 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画されていた治療のための入院であって，同意取得以降に悪化していない場合
  - 上述の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で，入院に至らない場合
  - 全身状態の悪化を伴わない，社会的事由及び介護者の一時休息のための入院
- 被験者を危険にさらすか，内科的又は外科的な処置が必要とされる医学的に重大なもの。すべての悪性腫瘍は，重篤な有害事象の定義を満たさない場合でも「医学的に重要なもの」として重篤と取り扱った。

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」をその他の重要な有害事象として定義した。

器官別及び症候群別有害事象

セクキヌマブは，外国では乾癬，乾癬性関節炎，及び AS の適応症に対して製造販売承認を得ている。Core RMP では，これらの適応症に対する臨床試験及び市販後データに基づきセクキヌマブの安全性リスクが評価されており，本承認申請時点で，適応症によらずリスクは共通である。国内では，尋常性乾癬，関節症性乾癬，及び膿疱性乾癬の適応症に対して製造販売承認を得ており，J-RMP ではこれらの適応症に対するセクキヌマブの安全性リスクが評価されている。

本書では，器官別又は症候群別有害事象として Core RMP 及び J-RMP の重要なリスクをすべて評価することとし，重要なリスクを Table 1-5 に，各リスクを評価した事象の定義を Table 7-1 に示す。なお，Core RMP 及び J-RMP の重要なリスクで異なる点について，本書では以下のとおり取り扱った。

- 「感染症および寄生虫症」：重篤な事象に限定せず「感染症および寄生虫症（SOC）」を評価した。

- 「MACE」，「心血管・脳血管系事象」：それぞれ評価に用いた事象の定義が異なることから，両方を評価した。
- 「炎症性腸疾患」：Core RMP，J-RMP 中のリスク名は異なるものの，それぞれの事象の定義は共通であった。Core RMP では，「炎症性腸疾患」を重要な潜在的リスクとしているが，J-RMP では，重要な特定されたリスクとしている。本書では，リスク名を「炎症性腸疾患」としてそれぞれ評価した。
- 「結核」：Core RMP では「結核」を重要なリスクとしていないが，J-RMP では重要な潜在的リスクとして評価しているため，本書では「結核」を評価した。

Table 1-5　本書で表記するリスク名と器官別及び症候群別有害事象として評価した Core RMP 及び J-RMP の重要なリスク

評価対象 適応症	Core RMP 乾癬，乾癬性関節炎，AS	J-RMP（案） 尋常性乾癬，関節症性乾癬， 膿疱性乾癬，強直性脊椎炎	本書で表記する リスク名
重要な特定されたリスク	感染症および寄生虫症（SOC） (Infections and infestations)	感染症および寄生虫症（SOC） ・重篤な感染症	感染症
	好中球減少症（NMQ）（narrow） (Neutropenia)	好中球数減少	好中球数減少
	過敏症反応（SMQ）（narrow） (Hypersensitivity)	過敏症反応	過敏症反応
	クローン病（PT）[a)] (Crohn's disease)	炎症性腸疾患（NMQ） （narrow）	炎症性腸疾患
重要な潜在的リスク	悪性腫瘍 (Malignant or unspecified tumors) ・悪性及び詳細不明の腫瘍（SMQ） （malignant or unspecified tumors） ・皮膚および詳細不明の腫瘍（NMQ）(broad) （Skin tumors, malignant or unspecified）	悪性腫瘍 ・悪性および詳細不明の腫瘍（SMQ） ・皮膚および詳細不明の腫瘍（NMQ）(broad)	悪性腫瘍
	主要な心血管系イベント（NMQ） (Major adverse cardiovascular events, MACE)	－	MACE
	－	心血管・脳血管系事象（NMQ）	心血管・脳血管系事象
	免疫原性［免疫系障害（SOC）］ (Immunogenicity)	免疫原性［免疫系障害（SOC）］	免疫原性
	－	結核［潜伏結核（PT）］	結核

NMQ：Novartis MedDRA queries
SMQ：standardised MedDRA queries
a) Core RMP では，重要な潜在的リスク

（2）臨床検査

以下の検査項目を中央検査機関で測定した。

- 血液学的検査：ヘモグロビン，血小板，赤血球，白血球，及び白血球分画
- 血液生化学的検査：血糖，尿素，クレアチニン，総ビリルビン，AST，ALT，GGT，アルカリホスファターゼ，ナトリウム，カリウム，重炭酸塩，カルシウム，リン，総蛋白，アルブミン，尿酸
- 脂質：高比重リポ蛋白（HDL），低比重リポ蛋白（LDL），コレステロール，トリグリセリド

（3）バイタルサイン

5 分間安静後の坐位血圧及び脈拍数を測定した。

（4）心電図

標準 12 誘導心電図を検査した。測定結果は治験担当医師とは独立した中央評価者が評価した。

1.1.3 安全性の解析方法

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。

使用した有害事象の辞書

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。有害事象は特に記載のない限り，PT（preferred term）を記載した。

各臨床試験で使用した MedDRA version を Table 1-6 に示す。

Table 1-6 各臨床試験で使用した MedDRA version

試験名	短期（Week 16）	長期（長期投与時）
F2310	Ver. 17.0 a)	Ver. 19.0
H1301	—	Ver. 20.0（Week 24），Ver 20.1（Week 52）
F2305	Ver. 17.0 a)	Ver. 18.0
F2320	Ver. 18.1	—
F2314	Ver. 18.1	Ver. 18.1
A2209	Ver. 14.0	—
A2209E1	—	Ver. 15.1

a) 「心血管・脳血管系事象」の集計は，H1301 試験（Week 52 データカットオフ）を除き，いずれの試験も Ver. 20.0 を使用した

安全性データの評価期間，投与群，及び解析対象データの定義

安全性データは，試験ごとに「短期」（Week 16，ただし，A2209 試験は Week 28）と「長期」（長期投与時）に分けて集計し，評価した。安全性を評価した試験の安全性データの評価期間，解析対象データの定義，各試験で評価した群及び投与群の定義を Table 1-7，Table 1-8 に示す。

各被験者の評価は，いずれの試験においても投与中の群で評価した。具体的には，「短期」は Week 16 までに投与された治験薬の投与群で評価し，「長期」は集計期間中に投与されたいずれかのセクキヌマブの用量群で評価した。また「短期」，「長期」ともに，セクキヌマブ群を併合し Any セクキヌマブ群として評価した。

「長期」において，F2310，F2305，F2314 試験でプラセボ群からセクキヌマブ群に移行した被験者は，Any75 mg 群，Any150 mg 群，又は Any300 mg 群に含め，移行後の安全性データを評価した。また，F2310 試験で治験担当医師が効果不十分と判断し，Week 52 以降セクキヌマブを 75 mg から 150 mg へ増量した被験者は，SC-75 mg 群，及び Any75 mg 群又は Any150 mg 群に含め，移行前後の安全性データをそれぞれ評価した。

Table 1-7　　短期安全性を評価した試験の評価期間，解析対象データの定義，各試験で評価した群及び投与群の定義

	試験名	評価期間	解析対象データの定義	各試験で評価した群	投与群の定義
短期	F2310	Week 16	各被験者の Week 16 評価時点までの安全性データ	SC-75 mg 群	SC-75 mg を投与された被験者集団
				SC-150 mg 群	SC-150 mg を投与された被験者集団
				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
				プラセボ群	プラセボを投与された被験者集団
	H1301	Week 16	各被験者の Week 16 評価時点までの安全性データ	－	SC-150 mg を投与された被験者集団
	F2305	Week 16	各被験者の Week 16 評価時点までの安全性データ	IV-75 mg 群	IV-75 mg を投与された被験者集団
				IV-150 mg 群	IV-150 mg を投与された被験者集団
				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
				プラセボ群	プラセボを投与された被験者集団
	F2320	Week 16	各被験者の Week 16 評価時点までの安全性データ	150 mg 導入投与群	導入投与後，SC-150 mg を投与された被験者集団
				150 mg 非導入投与群	導入投与なく，SC-150 mg を投与された被験者集団
				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
				プラセボ群	プラセボを投与された被験者集団
	F2314	Week 16	各被験者の Week 16 評価時点までの安全性データ	IV-150 mg 群	IV-150 mg を投与された被験者集団
				IV-300 mg 群	IV-300 mg を投与された被験者集団
				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
				プラセボ群	プラセボを投与された被験者集団
	A2209	Week 28（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	Part 1 + 2	
				10 mg/kg 群	10 mg/kg を IV 投与された被験者集団
				1.0 mg/kg 群	1.0 mg/kg を IV 投与された被験者集団
				0.1 mg/kg 群	0.1 mg/kg を IV 投与された被験者集団
				プラセボ群	プラセボを IV 投与された被験者集団

Table 1-8　長期安全性を評価した試験の評価期間，解析対象データの定義，各試験で評価した群及び投与群の定義

	試験名	評価期間	解析対象データの定義	各試験で評価した群	投与群の定義
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	Any 75 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
				Any 150 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
				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
	H1301	Week 24，52（中間解析）	Week 24 及び 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 a)	－	セクキヌマブ 150 mg が一度でも投与された被験者集団
	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	Any 75 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
				Any 150 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
				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
	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 a)	Any 150 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
				Any 300 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
	A2209E1	Week 52（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	－	3 mg/kg を IV 投与された被験者集団

a) 被験者によっては，データカットオフのタイミング（H1301 試験：Week 24 及び Week 52，F2314 試験：Week 52）より長い期間のデータが含まれる

解析方法

（1）有害事象

有害事象は，「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，発現例数及び発現率を器官大分類別，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。中間解析の場合は，規定された評価時点まで（F2310 試験），又はカットオフ時点までに集積されたデータ（F2310 試験以外）を集計対象とした。

長期安全性評価では，SOC 別有害事象のみ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。

（2）臨床検査

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（Table 1-9）。また肝機能検査（Table 1-10）及び脂質検査（Table 1-11）について，投与後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を設定した。

Table 1-9　CTCAE を用いて評価した臨床検査項目及び CTCAE Grade の基準

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
貧血（ヘモグロビン減少）	< LLN - 100 g/L	< 100 - 80 g/L	< 80 g/L，輸血を要する	生命を脅かす，緊急処置を要する
血小板数減少	< LLN - 75.0 × 10^9 /L	< 75.0 - 50.0 × 10^9 /L	< 50.0 - 25.0 × 10^9 /L	< 25.0 × 10^9 /L
白血球減少	< LLN - 3.0 × 10^9 /L	< 3.0 - 2.0 × 10^9 /L	< 2.0 - 1.0 × 10^9 /L	< 1.0 × 10^9 /L
好中球数減少	< LLN - 1.5 × 10^9 /L	< 1.5 - 1.0 × 10^9 /L	< 1.0 - 0.5 × 10^9 /L	< 0.5 × 10^9 /L
リンパ球数減少	< LLN - 0.8 × 10^9/L	< 0.8 - 0.5 × 10^9 /L	< 0.5 - 0.2 × 10^9 /L	< 0.2 × 10^9 /L
クレアチニン増加	> ULN - 1.5 × ULN	> 1.5 - 3.0 × ULN	> 3.0 - 6.0 × ULN	> 6.0 × ULN
血中ビリルビン増加	> ULN - 1.5 × ULN	> 1.5 - 3.0 × ULN	> 3.0 - 10.0 × ULN	> 10.0 × ULN
GGT 増加	> ULN - 2.5 × ULN	> 2.5 - 5.0 × ULN	> 5.0 - 20.0 × ULN	> 20.0 × ULN
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	> ULN - 3.0 × ULN	> 3.0 - 5.0 × ULN	> 5.0 - 20.0 × ULN	> 20.0 × ULN
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	> ULN - 3.0 × ULN	> 3.0 - 5.0 × ULN	> 5.0 - 20.0 × ULN	> 20.0 × ULN
アルカリホスファターゼ増加	> ULN - 2.5 × ULN	> 2.5 - 5.0 × ULN	> 5.0 - 20.0 × ULN	> 20.0 × ULN
高血糖	> ULN - 8.9 mmol/L	> 8.9 - 13.9 mmol/L	> 13.9 - 27.8 mmol/L	> 27.8 mmol/L
低血糖	< LLN - 3.0 mmol/L	< 3.0 - 2.2 mmol/L	< 2.2 - 1.7 mmol/L	< 1.7 mmol/L
コレステロール高値	> ULN - 7.75 mmol/L	> 7.75 - 10.34 mmol/L	> 10.34 - 12.92 mmol/L	> 12.92 mmol/L
高トリグリセリド血症	1.71 - 3.42 mmol/L	> 3.42 - 5.7 mmol/L	> 5.7 - 11.4 mmol/L	> 11.4 mmol/L

ULN（upper limit normal）：基準値上限
LLN（lower limit normal）：基準値下限

Table 1-10　肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値の基準

検査項目	臨床的に注目すべき異常値の基準
ALT	> 3 × ULN，> 5 × ULN，> 8 × ULN，> 10 × ULN，> 20 × ULN
AST	> 3 × ULN，> 5 × ULN，> 8 × ULN，> 10 × ULN，> 20 × ULN
ALT 又は AST	> 3 × ULN，> 5 × ULN，> 8 × ULN，> 10 × ULN，> 20 × ULN
総ビリルビン	> 1.5 × ULN，> 2 × ULN，> 3 × ULN
ALP	> 2 × ULN，> 3 × ULN，> 5 × ULN
ALT 又は AST，かつ総ビリルビン	ALT 又は AST が > 3 × ULN，かつ総ビリルビンが > 2 × ULN ALT 又は AST が > 5 × ULN，かつ総ビリルビンが > 2 × ULN ALT 又は AST が > 8 × ULN，かつ総ビリルビンが > 2 × ULN ALT 又は AST が > 10 × ULN，かつ総ビリルビンが > 2 × ULN
ALP かつ総ビリルビン	ALP > 3 × ULN かつ総ビリルビン > 2 × ULN ALP > 5 × ULN かつ総ビリルビン > 2 × ULN
ALT 又は AST，かつ総ビリルビンかつ ALP	ALT 又は AST が > 3 × ULN，かつ総ビリルビンが > 2 × ULN，かつ ALP < 2 × ULN（Hy's Law） ALP は胆嚢又は胆管疾患との関連を示唆する可能性があり，その他，悪性腫瘍によって増加することがある。そのため，FDA は Hy's Law の基準は肝細胞傷害の指標として用いるとしており，「ALT 又は AST が > 3 × ULN，かつ総ビリルビンが > 2 × ULN，かつ ALP < 2 × ULN」に該当しても，高度の薬物性肝障害ではない場合がある

・組み入れられた被験者で，登録前から肝疾患を合併し，ベースライン時の肝機能検査値が基準範囲を超えている場合，「ベースライン時より悪化した場合」に異常値の基準に該当したものと判断する

Table 1-11　脂質検査の臨床的に注目すべき異常値の基準

検査項目	臨床的に注目すべき異常値の基準
HDL	≤ LLN
	< 0.8 × LLN
LDL，コレステロール，トリグリセリド	≥ ULN
	> 1.5 × ULN
	> 2.5 × ULN

（3）バイタルサイン

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

Table 1-12　バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準

バイタルサイン	臨床的に注目すべき異常値の基準
収縮期血圧	High：≥ 140 mmHg
	Low：< 90 mmHg
拡張期血圧	High：≥ 90 mmHg
	Low：< 60 mmHg
脈拍数	High：> 100 bpm
	Low：< 60 bpm

（4）心電図

心電図の各パラメータについて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（Table 1-13）に該当した被験者数及びその発現率を算出した。

Table 1-13　　心電図の臨床的に注目すべき異常値の基準

パラメータ	臨床的に注目すべき異常値の基準
QTc	> 500 msec
	> 480 msec
	> 450 msec
	ベースラインからの変化量 > 30 msec
	ベースラインからの変化量 > 60 msec
心拍数	> 250 msec

（5）部分集団解析

F2310 試験及び H1301 試験の Week 16 までのデータを用いて，以下の部分集団の安全性を検討した。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て評価した。

- 内因性要因
  - 年齢：65 歳未満，65 歳以上
  - 性別
  - 体重：70 kg 未満，70 kg 以上 90 kg 以下，90 kg 超
- 外因性要因
  - 抗 TNF-α 製剤：TNF-α 未治療，TNF-α IR

1.1.4　　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 1-14 に示す。

セクキヌマブの安全性は，Week 16 までの短期安全性（A2209 のみ Week 28 まで）と，Week 16 以降の長期安全性を評価した。なお，国内非対照試験（H1301 試験）は本承認申請時点で継続中であり，Week 24 中間解析のデータカットオフ日までに集積されたデータを長期安全性として評価した。申請後に Week 52 中間解析データを追加提出した。H1301 試験の Week 52 長期安全性の評価は，2.1.6 項，3.3 項，及び 4.3 項に示す。

A2209 試験及び A2209E1 試験は死亡，重篤な有害事象について示し，その他のデータは「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は各試験の試験総括報告書に示す。

Table 1-14　　本書に提示した安全性データの一覧

	F2310	H1301	F2305	F2320	F2314	A2209	A2209E1
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	○	○[b)]	—	—	—	—	—
導入投与期（Week 8）	—	○[b)]	—	—	—	—	—
導入投与法の有無の比較	—	—	—	○	—	—	—
高曝露投与時の安全性	—	—	—	—	○	—	—
死亡	○ [b)]	○	○	○ [c)]	○ [c)]	○	○
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	○	○	—	—	—	—	—
ECG	○	○	—	—	—	—	—
部分集団	○	○	—	—	—	—	—
離脱症状及び反跳現象	○	—	○	—	—	—	—

*：短期（Week 16）及び長期（長期投与時）安全性を評価した期間の定義は Table 1-7，Table 1-8 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した。
b) 投与期間別の安全性は Week 52 データカットオフ時のみ，導入投与期（Week 8）の安全性は Week 24 データカットオフ時のみ評価した。
c) 各試験の最新の中間解析データ固定日以降，2017 年 8 月 31 日までに登録された症例のうち，2017 年 9 月 4 日までに報告された死亡も提示した。

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　被験者の内訳

1.2.1.1　外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

ランダム化集団の被験者内訳の詳細は[2.7.3-3.1.2.1 項]に示す。

Week 16 までの被験者内訳

スクリーニングされた 253 名のうち，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%）。どの投与群も最も多かった中止理由は「有害事象」で，次いで「被験者又は保護者の判断」であった。各中止理由の頻度は，投与群間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.1-1.2）。

ランダム化された 219 名全員が安全性の解析対象（SAF）となった。

Week 156 までの被験者内訳

プラセボ群にランダム化された 74 名のうち，8 名が Week 16 以前に中止し，66 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（Pbo-75 mg 群 32 名，Pbo-150 mg 群 34 名）。また，SC-75 mg 群（N = 73）のうち 2 名，Pbo-75 mg 群（N = 32）のうち 3 名が Week 52 以降にセクキヌマブを 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 2 名を母数に含む）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程度であった。なお，「被験者又は保護者の判断」（11.0%，1.4%）は，SC-75 mg 群で最も多かったが，SC-150 mg 群では少なかった。

Pbo-75 mg 群及び 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，投与群間で同程度であった。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 群では「有害事象」及び「効果不十分」が各 2 名にみられた（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.1-1.5）。

1.2.1.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

安全性解析対象集団の被験者内訳の詳細は[2.7.3-3.1.2.2 項]に示す。

Week 24 までの被験者内訳

スクリーニングされた 37 名のうち，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）であった。中止した被験者のうち 1 名は Week 8 まで投与した後，Week 12 で「有害事象」により中止した。もう 1 名は Week 12 まで投与した後，Week 24 で「効果不十分」により中止した（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.1-1.2）。

30 名全員が安全性の解析対象（SAF）となった。

Week 52 までの被験者内訳

安全性解析対象集団の被験者内訳の詳細は[2.7.3-3.1.2.2 項]に示す。

スクリーニングされた 37 名のうち，30 名が試験に組み入れられ，治験薬が投与された。Week 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」により中止し，残る 2 名は「効果不十分」により中止した（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.1-1.2）

30 名全員が安全性の解析対象（SAF）となった。

1.2.1.3 IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

ランダム化集団の被験者内訳の詳細は[2.7.3-3.1.2.3 項]に示す。

Week 16 までの被験者内訳

スクリーニングされた 448 名のうち，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。各中止理由の頻度は，投与群間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-4-d90_Appendix efficacy questions-Table 1.1-3.1）。

ランダム化された 371 名全員が安全性の解析対象（SAF）となった。

Week 104 までの被験者内訳

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 群で大きな違いはなかった（IV-75 mg 群 16.9%，IV-150 mg 群 22.4%，以下同順）。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，各中止理由の頻度も投与群間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.1-1.3）。

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。112 名のうち ASAS 20 反応基準に合致したレスポンダーが 35 名，合致しなかったノンレスポンダーが 77 名であった。

- ノンレスポンダー（77 名）は，Pbo-Non resp 75 mg 群（39 名）又は Pbo-Non resp 150 mg 群（38 名）に再ランダム化され，Week 16 からセクキヌマブの投与を開始した。Week 104 までに投与を中止した被験者の割合は，Pbo-Non resp 150 mg 群（31.6%）が Pbo-Non resp 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-Non resp 75 mg 群 2.6%，Pbo-Non resp 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-Non resp 150 mg 群の方が高かった。

- レスポンダー（35 名）は，Pbo-Resp 75 mg 群（17 名）又は Pbo-Resp 150 mg 群（18 名）に再ランダム化され，Week 24 からセクキヌマブの投与を開始した。投与を中止した被験者は，Pbo-Resp 75 mg 群で 2 名［「効果不十分」（プラセボ投与中に中止），「被験者又は保護者の判断」が各 1 名］，Pbo-Resp 150 mg 群で 1 名（追跡不能）であった。

なお，Pbo-Resp 75 mg 群の 1 名は，Week 20 でプラセボ投与中に中止となったため，再ランダム化後にセクキヌマブが投与された被験者数は合計 111 名であった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.1-2.2）。

1.2.1.4 その他の試験

1.2.1.4.1 導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

ランダム化集団の被験者内訳の詳細は[2.7.3-3.1.2.4 項]に示す。

Week 16 までの被験者内訳

スクリーニングされた 424 名のうち，350 名がセクキヌマブ 150 mg 導入投与群（116 名，以後，150 mg 導入投与群と表記），セクキヌマブ 150 mg 非導入投与群（117 名，以後，150 mg 非導入投与群と表記），又はプラセボ群（117 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（150 mg 導入投与群 1.7%，150 mg 非導入投与群 4.3%，プラセボ群 3.4%）。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。各中止理由の頻度は，投与群間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.1-1.2）。

ランダム化された 350 名全員が安全性の解析対象（SAF）となった。

1.2.1.4.2 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，参考資料）

Week 16 までの被験者内訳

スクリーニングされた 278 名のうち，226 名がセクキヌマブ IV-150 mg 投与群（74 名，以後，IV-150 mg 群と表記），セクキヌマブ IV-300 mg 投与群（76 名，以後，IV-300 mg 群と表記），プラセボ群（76 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-150 mg 群 0%，IV-300 mg 群 1.3%，プラセボ群 3.9%）。中止理由は，IV-300 mg 群，プラセボ群ともに，すべて「被験者又は保護者の判断」であった。中止理由の頻度は，投与群間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.1-1.2）。

ランダム化された 226 名全員が安全性の解析対象（SAF）となった。

Week 52 までの被験者内訳

プラセボ群にランダム化された 76 名のうち，3 名が Week 16 以前に中止し，73 名が Week 16 に IV-150 mg 群又は IV-300 mg 群に 1：1 の比で再ランダム化された（Pbo-150 mg 群 36 名，Pbo-300 mg 群 37 名）。

Week 52 までに投与を中止した被験者の割合は，IV-150 mg 群と IV-300 mg 群で大きな違いはなかった（IV-150 mg 群 13.5%，IV-300 mg 群 14.5%，以下同順）。両群の主な中止理由は「被験者又は保護者の判断」（4.1%，5.3%），「効果不十分」（2.7%，5.3%），及び「有害事象」（4.1%，1.3%）であり，各中止理由の頻度も投与群間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.1-1.3）。

Pbo-150 mg 群及び Pbo-300 mg 群で投与を中止した被験者の割合はそれぞれ 0%，8.1%（0/36 名，3/37 名）であり，Pbo-300 mg 群のみでみられた。中止理由は「有害事象」（2 名），及び「被験者又は保護者の判断」（1 名）であった（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.1-1.3）。

1.2.2 総合的な曝露の程度

1.2.2.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までの治験薬曝露期間を Table 1-15 に示す。

SC-75 mg 群，SC-150 mg 群，プラセボ群の治験薬曝露期間の中央値は 112.0 日であり，投与群間で同程度であった。12 週間以上治験薬を曝露された被験者の割合は，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。

Table 1-15 Week 16 までの治験薬曝露期間（F2310 試験，SAF）

Duration of exposure	SC-75 mg N = 73 n (%)	SC-150 mg N = 72 n (%)	プラセボ N = 74 n (%)
Any exposure	73 (100.0)	72 (100.0)	74 (100.0)
≥ 1 week	73 (100.0)	72 (100.0)	74 (100.0)
≥ 2 week	73 (100.0)	72 (100.0)	74 (100.0)
≥ 3 week	72 (98.6)	72 (100.0)	73 (98.6)
≥ 4 week	72 (98.6)	72 (100.0)	72 (97.3)
≥ 8 week	70 (95.9)	71 (98.6)	69 (93.2)
≥ 12 week	69 (94.5)	68 (94.4)	67 (90.5)
≥ 16 week	58 (79.5)	53 (73.6)	55 (74.3)
Days			
n	73	72	74
Mean	110.4	109.7	107.6
SD	19.29	11.34	22.42
Median	112.0	112.0	112.0
Min～Max	17～140	50～121	15～139
総曝露期間（人年）	22.1	21.6	21.8

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 7.1-1.1，5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3-1.2.1
治験薬曝露期間：データカットオフ時点での最終日 − 投与開始日 + 1 日
総曝露期間（人年）：各被験者の投与期間を 365.25 日で除した期間の総計

長期投与時（データカットオフ：Week 156）の治験薬曝露期間を Table 1-16 に示す。

治験薬曝露期間の中央値は，Any75 mg 群で 1037.0 日，Any150 mg 群で 1078.0 日であった。総曝露期間は，Any75 mg 群で 257.6 人年，Any150 mg 群（75 mg から 150 mg に増量した 5 名を含む）で 270.6 人年と，投与群間で同程度であった。

Table 1-16　長期投与時の治験薬曝露期間（F2310 試験，Week 156 データカットオフ，SAF）

Duration of exposure	Any75 mg N = 105	Any150 mg N = 111	Any セクキヌマブ N = 211	プラセボ up to Week 20 N = 74
Any exposure	105 (100.0)	111 (100.0)	211 (100.0)	74 (100.0)
≥ 1 week	105 (100.0)	111 (100.0)	211 (100.0)	74 (100.0)
≥ 2 weeks	105 (100.0)	111 (100.0)	211 (100.0)	74 (100.0)
≥ 3 weeks	104 (99.0)	111 (100.0)	210 (99.5)	74 (100.0)
≥ 4 weeks	104 (99.0)	109 (98.2)	210 (99.5)	73 (98.6)
≥ 8 weeks	103 (98.1)	109 (98.2)	209 (99.1)	72 (97.3)
≥ 12 weeks	103 (98.1)	105 (94.6)	207 (98.1)	72 (97.3)
≥ 16 weeks	101 (96.2)	104 (93.7)	204 (96.7)	58 (78.4)
≥ 20 weeks	99 (94.3)	101 (91.0)	200 (94.8)	2 (2.7)
≥ 24 weeks	97 (92.4)	98 (88.3)	195 (92.4)	0
≥ 52 weeks	89 (84.8)	93 (83.8)	182 (86.3)	0
≥ 76 weeks	88 (83.8)	91 (82.0)	179 (84.8)	0
≥ 104 weeks	84 (80.0)	90 (81.1)	174 (82.5)	0
≥ 128 weeks	81 (77.1)	89 (80.2)	171 (81.0)	0
≥ 156 weeks	46 (43.8)	49 (44.1)	96 (45.5)	0
≥ 160 weeks	4 (3.8)	2 (1.8)	6 (2.8)	0
≥ 164 weeks	3 (2.9)	0	3 (1.4)	0
≥ 168 weeks	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
Days				
n	105	111	211	74
Mean	896.0	890.5	914.3	112.1
SD	326.07	349.16	315.46	16.15
Median	1037.0	1078.0	1078.0	113.0
Min～Max	17～1180	22～1129	17～1180	22～140
総曝露期間（人年）	257.6	270.6	528.2	22.7

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3-1.2.1
治験薬曝露期間：データカットオフ時点での最終日 − 投与開始日 + 1 日
総曝露期間（人年）：各被験者の投与期間を 365.25 日で除した期間の総計

1.2.2.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

Week 24 までの治験薬曝露期間を Table 1-17 に示す。治験薬曝露期間の中央値は 310.0 日であり，すべての被験者で 16 週以上治験薬が曝露された。

Table 1-17 長期投与時の治験薬曝露期間（H1301 試験，Week 24 データカットオフ，SAF）

Duration of exposure	SC-150 mg N = 30
Any exposure	30 (100.0)
≥ 1 week	30 (100.0)
≥ 2 weeks	30 (100.0)
≥ 3 weeks	30 (100.0)
≥ 4 weeks	30 (100.0)
≥ 8 weeks	30 (100.0)
≥ 12 weeks	30 (100.0)
≥ 16 weeks	30 (100.0)
≥ 20 weeks	30 (100.0)
≥ 24 weeks	29 (96.7)
≥ 28 weeks	26 (86.7)
≥ 32 weeks	24 (80.0)
≥ 36 weeks	21 (70.0)
≥ 40 weeks	19 (63.3)
≥ 44 weeks	16 (53.3)
≥ 48 weeks	13 (43.3)
≥ 52 weeks	10 (33.3)
Days	
n	30
Mean	310.7
SD	92.50
Median	310.0
Min～Max	140～422
総曝露期間（人年）	25.5

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-1.1
治験薬曝露期間：データカットオフ時点での最終日 − 投与開始日 + 1 日
最終日：最終投与から 84 日後又は最終来院日（追跡調査期の Week F60 来院を含む）のうち早い方
総曝露期間（人年）：各被験者の投与期間を 365.25 日で除した期間の総計

Week 52 までの治験薬曝露期間を Table 1-18 に示す。治験薬曝露期間の中央値は 408.0 日であり，30 名中 29 名で 24 週以上治験薬が曝露された。

Table 1-18　長期投与時の治験薬曝露期間（H1301 試験，Week 52 データカットオフ，SAF）

Duration of exposure	SC-150 mg N = 30
Any exposure	30 (100.0)
≥ 16 weeks	30 (100.0)
≥ 24 weeks	29 (96.7)
≥ 28 weeks	28 (93.3)
≥ 32 weeks	28 (93.3)
≥ 36 weeks	27 (90.0)
≥ 40 weeks	25(83.3)
≥ 44 weeks	25(83.3)
≥ 48 weeks	25(83.3)
≥ 52 weeks	25(83.3)
Days	
n	30
Mean	379.6
SD	79.79
Median	408.0
Min～Max	140～443
総曝露期間（人年）	31.2

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3-1.1
治験薬曝露期間：データカットオフ時点での最終日 − 投与開始日 + 1 日
最終日：最終投与から 84 日後又は最終来院日（追跡調査期の Week F60 来院を含む）のうち早い方
総曝露期間（人年）：各被験者の投与期間を 365.25 日で除した期間の総計

1.2.2.3　IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

Week 16 までの治験薬曝露期間を Table 1-19 に示す。

IV-75 mg 群，IV-150 mg 群，プラセボ群の治験薬曝露期間の中央値は 112.0～113.0 日であり，投与群間で同程度であった。12 週間以上治験薬を曝露された被験者の割合は，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。

Table 1-19　　Week 16 までの治験薬曝露期間（F2305 試験，SAF）

Duration of exposure	IV-75 mg N = 124 n (%)	IV-150 mg N = 125 n (%)	Any セクキヌマブ N = 249 n (%)	Placebo N = 122 n (%)
Any exposure	124 (100.0)	125 (100.0)	249 (100.0)	122 (100.0)
≥ 1 week	124 (100.0)	125 (100.0)	249 (100.0)	121 (99.2)
≥ 2 week	123 (99.2)	125 (100.0)	248 (99.6)	121 (99.2)
≥ 3 week	123 (99.2)	125 (100.0)	248 (99.6)	120 (98.4)
≥ 4 week	123 (99.2)	125 (100.0)	248 (99.6)	120 (98.4)
≥ 8 week	123 (99.2)	124 (99.2)	247 (99.2)	116 (95.1)
≥ 12 week	121 (97.6)	124 (99.2)	245 (98.4)	114 (93.4)
≥ 16 week	100 (80.6)	99 (79.2)	199 (79.9)	90 (73.8)
Days				
n	124	125	249	122
Mean	112.7	113.7	113.2	109.2
SD	15.38	10.75	13.24	22.69
Median	112.0	113.0	112.0	112.0
Min～Max	8～195	34～183	8～195	1～176
総曝露期間（人年）	38.3	38.9	77.2	36.5

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.3-1.2.1
治験薬曝露期間：データ固定時点での最終日 − 投与開始日 + 1 日
総曝露期間（人年）：各被験者の投与期間を 365.25 日で除した期間の総計

長期投与時（データ固定時：Week 104）の治験薬曝露期間を Table 1-20 に示す。

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，投与群間で同程度であった。

Table 1-20　　長期投与時の治験薬曝露期間（F2305 試験，Week 104，SAF）

Duration of exposure	Any75 mg N = 179	Any150 mg N = 181	Any セクキヌマブ N = 360	Placebo up to Week 24 N = 122
Any exposure	179 (100.0)	181 (100.0)	360 (100.0)	122 (100.0)
≥ 1 week	179 (100.0)	181 (100.0)	360 (100.0)	121 (99.2)
≥ 2 weeks	179 (100.0)	181 (100.0)	360 (100.0)	121 (99.2)
≥ 3 weeks	179 (100.0)	181 (100.0)	360 (100.0)	120 (98.4)
≥ 4 weeks	179 (100.0)	181 (100.0)	360 (100.0)	120 (98.4)
≥ 8 weeks	179 (100.0)	181 (100.0)	360 (100.0)	117 (95.9)
≥ 12 weeks	176 (98.3)	181 (100.0)	357 (99.2)	116 (95.1)
≥ 16 weeks	173 (96.6)	177 (97.8)	350 (97.2)	95 (77.9)
≥ 20 weeks	171 (95.5)	176 (97.2)	347 (96.4)	39 (32.0)
≥ 24 weeks	169 (94.4)	173 (95.6)	342 (95.0)	28 (23.0)
≥ 32 weeks	167 (93.3)	169 (93.4)	336 (93.3)	0
≥ 40 weeks	163 (91.1)	166 (91.7)	329 (91.4)	0
≥ 48 weeks	161 (89.9)	158 (87.3)	319 (88.6)	0
≥ 56 weeks	159 (88.8)	152 (84.0)	311 (86.4)	0

Duration of exposure	Any75 mg N = 179	Any150 mg N = 181	Any セクキヌマブ N = 360	Placebo up to Week 24 N = 122
≥ 64 weeks	158 (88.3)	150 (82.9)	308 (85.6)	0
≥ 72 weeks	158 (88.3)	149 (82.3)	307 (85.3)	0
≥ 80 weeks	154 (86.0)	141 (77.9)	295 (81.9)	0
≥ 88 weeks	135 (75.4)	122 (67.4)	257 (71.4)	0
≥ 96 weeks	109 (60.9)	102 (56.4)	211 (58.6)	0
≥ 104 weeks	91 (50.8)	93 (51.4)	184 (51.1)	0
Days				
n	179	181	360	122
Mean	642.0	621.3	631.6	125.8
SD	180.85	187.51	184.26	35.20
Median	728.0	728.0	728.0	113.0
Min～Max	58～856	85～854	58～856	1～206
総曝露期間（人年）	314.6	307.9	622.5	42.0

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3-1.2.2
治験薬曝露期間：データ固定時点での最終日 − 投与開始日 + 1 日
総曝露期間（人年）：各被験者の投与期間を 365.25 日で除した期間の総計

1.2.2.4 その他の試験

1.2.2.4.1 導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

150 mg 導入投与群（116 名），150 mg 非導入投与群（117 名），プラセボ群（117 名）の Week 16 までの治験薬曝露期間の中央値はいずれも 113.0 であり，投与群間で同程度であった。12 週間以上治験薬を曝露された被験者の割合は，150 mg 導入投与群で 99.1%，150 mg 非導入投与群で 97.4%，プラセボ群で 98.3%であった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.3-1.2.1）。

1.2.2.4.2 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，参考資料）

IV-150 mg 群（74 名），IV-300 mg 群（76 名），プラセボ群（75 名）の Week 16 までの治験薬曝露期間の中央値は 112.0～113.0 であり，投与群間で同程度であった。12 週間以上治験薬を曝露された被験者の割合は，IV-150 mg 群で 100%，IV-300 mg 群で 98.7%，プラセボ群で 97.3%であった（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3-1.2.1）。

長期投与時（データカットオフ：Week 52）の治験薬曝露期間の中央値は，Any150 mg 群（110 名）で 432.0 日，Any300 mg 群（113 名）で 426.0 日であった。総曝露期間は，Any150 mg 群で 128.3 人年，Any300 mg 群で 127.1 人年と，投与群間で同程度であった（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3-1.2.2）。

1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

ランダム化集団の主な人口統計学的及びその他の特性の詳細は[2.7.3-3.1.3.1 項]に示す。

SC-75 mg 群，SC-150 mg 群，及びプラセボ群で，被験者のほとんど（95.9%～97.3%）が 65 歳未満であり，年齢の中央値は 41.0～46.0 歳であった。被験者の約 95%が白人であった。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 69.9%（153/219 名）であったが，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%）に比べて高かったが，その他の人口統計学的特性及びその他の基準値に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.1-3.2）。

AS と診断されてからの期間の中央値は 2.7～3.8 年であった。約 7～8 割の被験者が human leukocyte antigen B27（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 2.11～2.33 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に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.1-4.2）。

既往歴又は合併症

SC-75 mg 群，SC-150 mg 群，及びプラセボ群で，被験者のほとんど（90.3%～95.9%）が既往歴又は合併症を有していた。SOC 別では「筋骨格系および結合組織障害」が最も多く（64.9%～72.2%），次いで「胃腸障害」（28.4%～34.2%），「外科および内科処置」（23.0%～30.1%），「感染症および寄生虫症」（22.2%～27.4%）であった。既往歴又は合併症を有する被験者の割合に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.1-5.1）。

心血管系の既往歴又は合併症で多くみられたのは高血圧（21.6%～28.8%），脂質異常症（4.2%～13.5%），合併症を伴わない糖尿病（1.4%～5.5%）であり，これらのほとんどは合併症であった。脂質異常症は SC-75 mg 群 9.6%，SC-150 mg 群 4.2%，プラセボ群 13.5%とプラセボ群で多くみられたが，その他の心血管系の既往歴又は合併症を有する被験者の割合に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.1-6.1）。

1.3.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

SAF の主な人口統計学的及びその他の特性の詳細は[2.7.3-3.1.3.2 項]に示す。

被験者のほとんど（90.0%）が 65 歳未満であり，年齢の中央値は 43.0 歳であった。男性の割合は 7 割弱（66.7%），BMI の平均値は 23.49 kg/m^2 であった。ベースライン時の喫煙率は約 2 割（23.3%）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.1-3.1）。

AS と診断されてからの期間の中央値は約 0.6 年であった。約 5 割（46.7%）の被験者が HLA-B27 陽性であった。TNF-α IR の割合は約 3 割（26.7%）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。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 2 割で，平均投与量は 11.21 mg/week，サラゾスルファピリジンの使用割合は 2 割で，平均投与量は 1.17 g/day，ステロイドの使用割合は 1 割で，平均投与量は 2.50 mg/day であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.1-4.1）。

既往歴又は合併症

被験者の 86.7%が既往歴又は合併症を有していた。SOC 別では「筋骨格系および結合組織障害」が最も多く（56.7%），次いで「胃腸障害」（36.7%），「皮膚および皮下組織障害」（33.3%），「感染症および寄生虫症」（23.3%）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.1-5.1）。

心血管系の既往歴又は合併症で多くみられたのは高血圧（23.3%），脂質異常症（13.3%）であり，これらはいずれも合併症であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.1-6.1）。

1.3.3 IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

ランダム化集団の主な人口統計学的及びその他の特性の詳細は[2.7.3-3.1.3.3 項]に示す。

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）で，被験者のほとんど（94.3%～97.6%）は 65 歳未満であり，年齢の中央値は 39.0～41.0 歳であった。被験者の約 7 割が男性（67.2%～71.0%）であった。BMI の平均値は約 26～27 kg/m^2 であった。被験者全体では 60.9%（226/371 名）が白人であり，投与群間でばらつきがみられた（55.2%～66.4%）。また，ベースライン時の喫煙率は被験者全体で 23.7%（88/371 名）であり，投与群間でばらつきがみられた（17.7%～28.0%）ものの，その他の人口統計学的特性及びその他の基準値に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.1-3.1）。

AS と診断されてからの期間の中央値は 4.1～5.8 年であった。約 7～8 割の被験者が HLA-B27 陽性であり，投与群間でばらつきがみられた（68.8%～79.8%）。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は約 1～2 割（13.1%～17.7%）で，平均投与量は 12.63～14.08 mg/week，サラゾスルファピリジンの使用割合は約 3 割（32.3%～34.4%）で，平均投与量は 1.51～1.81 g/day，ステロイドの使用

割合は約 1～2 割（12.1%～15.2%）で，平均投与量は 6.77～7.88 mg/day であった。ベースラインの疾患特性に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.1-4.1）。

既往歴又は合併症

IV-75 mg 群，IV-150 mg 群，及びプラセボ群で，被験者のほとんど（90.4%～91.9%）が既往歴又は合併症を有していた。SOC 別では「筋骨格系および結合組織障害」が最も多く（63.1%～71.0%），次いで「胃腸障害」（27.9%～34.7%），「外科および内科処置」（26.4%～30.3%），「眼障害」（20.0%～28.2%）であり，既往歴又は合併症を有する被験者の割合に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.1-5.1）。

心血管系の既往歴又は合併症で多くみられたのは高血圧（16.0%～24.6%），脂質異常症（6.4%～7.3%）であり，これらのほとんどは合併症であった。心血管系の既往歴又は合併症を有する被験者の割合に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.1-6.1）。

1.3.4 その他の試験

1.3.4.1 導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

ランダム化集団の主な人口統計学的及びその他の特性の詳細は[2.7.3-3.1.3.4 項]に示す。

ランダム化集団の 150 mg 導入投与群（116 名），150 mg 非導入投与群（117 名），及びプラセボ群（117 名）で，被験者のほとんど（94.0%～97.4%）は 65 歳未満であり，年齢の中央値は 41.0～44.0 歳であった。被験者の約 7 割（65.0%～70.9%）が男性であった。BMI の平均値は約 27～28 kg/m^2 であった。被験者のほとんど（97.4%～100%）が白人であった。また，ベースライン時の喫煙率は約 3～4 割（30.8%～35.3%）であり，人口統計学的特性及びその他の基準値に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.1-3.1）。

AS と診断されてからの期間の中央値は 3.2～4.0 年であった。約 8～9 割（79.5%～86.2%）の被験者が HLA-B27 陽性であった。治験実施計画書で規定したとおり，約 3 割が TNF-α IR（26.7%～29.1%）であり，使用した抗 TNF-α 製剤の種類はほとんどの被験者で 1 種類であった。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（8.5%～9.5%）で，平均投与量は 14.09～18.00 mg/week，サラゾスルファピリジンの使用割合は約 1～2 割（13.7%～23.1%）で，平均投与量は 1.73～1.94 g/day，ステロイドの使用割合は約 1 割（8.5%～11.1%）で，平均投与量は 5.15～6.73 mg/day であった。ベースラインの疾患特性に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.1-4.1）。

既往歴又は合併症

150 mg 導入投与群，150 mg 非導入投与群，及びプラセボ群で，被験者のほとんど（92.2%～98.3%）が既往歴又は合併症を有していた。SOC 別では「筋骨格系および結合組織障害」が最も多く（65.8%～70.9%），次いで「感染症および寄生虫症」（41.0%～42.2%），「外科および内科処置」（32.5%～34.2%），「胃腸障害」（23.9%～34.5%），「眼障害」（25.6%～29.9%）で

あり，既往歴又は合併症を有する被験者の割合に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.1-5.1）。

心血管系の既往歴又は合併症で多くみられたのは高血圧（21.4%～28.4%），脂質異常症（12.0%～15.8%）であり，ほとんどが合併症であった。心血管系の既往歴又は合併症を有する被験者の割合に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.1-6.1）。

1.3.4.2 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，参考資料）

ランダム化集団の IV-150 mg 群（74 名），IV-300 mg 群（76 名），及びプラセボ群（76 名）で，被験者のほとんど（97.3%～98.7%）が 65 歳未満であり，年齢の中央値は 42.0～43.0 歳であった。被験者の大半（68.4%～76.3%）が白人であった。男性の割合は全体で 60.2%（136/226 名）であったが，投与群間でばらつきがみられた（52.6%～65.8%）。BMI の平均値は約 28 kg/m^2 であった。また，ベースライン時の喫煙率は約 3～4 割（31.6%～38.2%）であり，人口統計学的特性及びその他の基準値に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.1-3.1）。

AS と診断されてからの期間の中央値は 1.9～3.0 年であった。約 7 割（69.7%～73.7%）の被験者が HLA-B27 陽性であった。TNF-α IR の割合は約 2～3 割（22.4%～25.0%）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。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 1～2 割（7.9%～17.1%）で，平均投与量は 12.92～16.35 mg/week，サラゾスルファピリジンの使用割合は約 2～3 割（18.9%～26.3%）で，平均投与量は 1.61～1.88 g/day，ステロイドの使用割合は約 1～2 割（7.9%～18.4%）で，平均投与量は 6.96～8.75 mg/day であった。ベースラインの疾患特性に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.1-4.1）。

既往歴又は合併症

IV-75 mg 群，IV-150 mg 群，及びプラセボ群で，被験者のほとんど（94.6%～98.7%）が既往歴又は合併症を有していた。SOC 別では「筋骨格系および結合組織障害」が最も多く（69.7%～73.0%），次いで「外科および内科処置」（39.5%～48.0%），「胃腸障害」（32.9%～38.7%），「感染症および寄生虫症」（27.0%～33.3%），「眼障害」（21.6%～27.6%）であり，既往歴又は合併症を有する被験者の割合に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.1-5.1）。

心血管系の既往歴又は合併症で多くみられたのは高血圧（19.7%～23.7%），脂質異常症（3.9%～15.8%）であり，ほとんどが合併症であった。心血管系の既往歴又は合併症を有する被験者の割合に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.1-6.1）。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

本項では，群間の比較において，有害事象発現率が 3%以上高かった事象を「発現率に差がみられた事象」と定義した。曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現率（incidence rate，IR）は被験者数（n）及び総曝露期間（exposure in subject years，EX）（年）とともに示し，IR が 10 以上高かった事象を「発現率に差がみられた事象」と定義した。

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

本項では，いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象・副作用を「比較的よくみられる有害事象・副作用」と定義した。

2.1.1.1 短期安全性（Week 16 まで）

2.1.1.1.1 SOC 別有害事象

外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した SOC 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-1 に示す。

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，若しくは低かった。

プラセボ群と比べて SC-75 mg 群又は SC-150 mg 群のいずれかで発現率が 3%以上高かった事象は「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」であった。「感染症および寄生虫症」（SC-75 mg 群 30.1%，SC-150 mg 群 33.3%，プラセボ群 27.0%，以下同順）の発現率は用量増加に伴い高くなる傾向がみられ，「臨床検査」（1.4%，11.1%，2.7%）の発現率は SC-150 mg 群で高かった。

Table 2-1 Week 16 までに発現した SOC 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

	SC-75 mg N = 73		SC-150 mg N = 72		Any セクキヌマブ N = 145		Placebo N = 74	
SOC	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	42	(57.5)	47	(65.3)	89	(61.4)	47	(63.5)
感染症および寄生虫症	22	(30.1)	24	(33.3)	46	(31.7)	20	(27.0)
胃腸障害	8	(11.0)	9	(12.5)	17	(11.7)	12	(16.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(5.5)	9	(12.5)	13	(9.0)	11	(14.9)
臨床検査	1	(1.4)	8	(11.1)	9	(6.2)	2	(2.7)
神経系障害	6	(8.2)	8	(11.1)	14	(9.7)	10	(13.5)
筋骨格系および結合組織障害	4	(5.5)	7	(9.7)	11	(7.6)	13	(17.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(4.1)	6	(8.3)	9	(6.2)	6	(8.1)

	SC-75 mg N = 73		SC-150 mg N = 72		Any セクキヌマブ N = 145		Placebo N = 74	
SOC	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	4	(5.5)	6	(8.3)	10	(6.9)	7	(9.5)
代謝および栄養障害	3	(4.1)	5	(6.9)	8	(5.5)	6	(8.1)
傷害，中毒および処置合併症	2	(2.7)	3	(4.2)	5	(3.4)	6	(8.1)
精神障害	2	(2.7)	3	(4.2)	5	(3.4)	3	(4.1)
血管障害	2	(2.7)	2	(2.8)	4	(2.8)	1	(1.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
心臓障害	2	(2.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(2.7)
先天性，家族性および遺伝性障害	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.1)
眼障害	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.4)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
腎および尿路障害	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(2.7)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3.1-1.1
SC-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した SOC 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-2 に示す。

有害事象発現率は 76.7%（23/30 名）であった。最もよくみられた事象は「感染症および寄生虫症」（46.7%）であり，次いで「胃腸障害」（23.3%），「皮膚および皮下組織障害」（16.7%），及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（13.3%）の順であった。

Table 2-2　Week 16 までに発現した SOC 別有害事象の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

	SC-150 mg N = 30	
SOC	n	(%)
合計	23	(76.7)
感染症および寄生虫症	14	(46.7)
胃腸障害	7	(23.3)
皮膚および皮下組織障害	5	(16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(13.3)
血液およびリンパ系障害	2	(6.7)
傷害，中毒および処置合併症	2	(6.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	(6.7)

	SC-150 mg N = 30	
SOC	n	(%)
耳および迷路障害	1	(3.3)
神経系障害	1	(3.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-1.1
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した SOC 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-3 に示す。

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，セクキヌマブ群の発現率はプラセボ群より高かった。

プラセボ群と比べて IV-75 mg 群又は IV-150 mg 群のいずれかで発現率が 3%以上高かった事象は「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」，「代謝および栄養障害」，「神経系障害」，「血液およびリンパ系障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「心臓障害」，「血管障害」であった。このうち，「感染症および寄生虫症」（IV-75 mg 群 25.0%，IV-150 mg 群 34.4%，プラセボ群 12.3%，以下同順），及び「心臓障害」（2.4%，4.8%，1.6%）の発現率は用量増加に伴い高くなる傾向がみられ，「神経系障害」（7.3%，15.2%，9.8%），「皮膚および皮下組織障害」（4.0%，10.4%，4.9%），及び「血管障害」（1.6%，4.8%，1.6%）の発現率は IV-150 mg 群で高かった。

Table 2-3　Week 16 までに発現した SOC 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

	IV-75 mg N = 124		IV-150 mg N = 125		Any セクキヌマブ N = 249		Placebo N = 122	
SOC	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	83	(66.9)	87	(69.6)	170	(68.3)	68	(55.7)
感染症および寄生虫症	31	(25.0)	43	(34.4)	74	(29.7)	15	(12.3)
胃腸障害	27	(21.8)	23	(18.4)	50	(20.1)	20	(16.4)
神経系障害	9	(7.3)	19	(15.2)	28	(11.2)	12	(9.8)
代謝および栄養障害	22	(17.7)	15	(12.0)	37	(14.9)	12	(9.8)
皮膚および皮下組織障害	5	(4.0)	13	(10.4)	18	(7.2)	6	(4.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8	(6.5)	12	(9.6)	20	(8.0)	12	(9.8)
血液およびリンパ系障害	13	(10.5)	9	(7.2)	22	(8.8)	4	(3.3)
眼障害	6	(4.8)	7	(5.6)	13	(5.2)	5	(4.1)
筋骨格系および結合組織障害	12	(9.7)	6	(4.8)	18	(7.2)	14	(11.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(7.3)	6	(4.8)	15	(6.0)	4	(3.3)
臨床検査	9	(7.3)	6	(4.8)	15	(6.0)	8	(6.6)
心臓障害	3	(2.4)	6	(4.8)	9	(3.6)	2	(1.6)
血管障害	2	(1.6)	6	(4.8)	8	(3.2)	2	(1.6)

	IV-75 mg N = 124		IV-150 mg N = 125		Any セクキヌマブ N = 249		Placebo N = 122	
SOC	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害，中毒および処置合併症	7	(5.6)	5	(4.0)	12	(4.8)	7	(5.7)
腎および尿路障害	3	(2.4)	4	(3.2)	7	(2.8)	2	(1.6)
肝胆道系障害	3	(2.4)	2	(1.6)	5	(2.0)	2	(1.6)
耳および迷路障害	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)	3	(2.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)	1	(0.8)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	3	(2.5)
精神障害	5	(4.0)	0	(0.0)	5	(2.0)	4	(3.3)
内分泌障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.8)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.3.1-1.1
IV-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.1.1.2 PT 別有害事象

外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-4 に示す。

プラセボ群と比べて SC-75 mg 群又は SC-150 mg 群のいずれかで発現率が 3%以上高かった事象は鼻咽頭炎，インフルエンザ，注射部位疼痛であった。このうち，鼻咽頭炎（SC-75 mg 群 8.2%，SC-150 mg 群 11.1%，プラセボ群 4.1%，以下同順）の発現率は用量増加に伴い高くなる傾向がみられ，注射部位疼痛（0%，5.6%，1.4%）の発現率は SC-150 mg 群で高かった。

Table 2-4　Week 16 までに発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2310 試験，SAF）

	SC-75 mg N = 73		SC-150 mg N = 72		Any セクキヌマブ N = 145		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	42	(57.5)	47	(65.3)	89	(61.4)	47	(63.5)
鼻咽頭炎	6	(8.2)	8	(11.1)	14	(9.7)	3	(4.1)
注射部位疼痛	0	(0.0)	4	(5.6)	4	(2.8)	1	(1.4)
インフルエンザ	3	(4.1)	3	(4.2)	6	(4.1)	0	(0.0)
頭痛	3	(4.1)	3	(4.2)	6	(4.1)	6	(8.1)
ウイルス感染	2	(2.7)	3	(4.2)	5	(3.4)	2	(2.7)
悪心	1	(1.4)	3	(4.2)	4	(2.8)	3	(4.1)
四肢痛	0	(0.0)	3	(4.2)	3	(2.1)	1	(1.4)
口腔咽頭痛	3	(4.1)	2	(2.8)	5	(3.4)	2	(2.7)
高コレステロール血症	2	(2.7)	2	(2.8)	4	(2.8)	3	(4.1)
下痢	1	(1.4)	2	(2.8)	3	(2.1)	1	(1.4)
消化不良	1	(1.4)	2	(2.8)	3	(2.1)	1	(1.4)
気管支炎	1	(1.4)	2	(2.8)	3	(2.1)	1	(1.4)

	SC-75 mg N = 73		SC-150 mg N = 72		Any セクキヌマブ N = 145		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝酵素上昇	1	(1.4)	2	(2.8)	3	(2.1)	0	(0.0)
高血圧	1	(1.4)	2	(2.8)	3	(2.1)	0	(0.0)
膀胱炎	0	(0.0)	2	(2.8)	2	(1.4)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	2	(2.8)	2	(1.4)	0	(0.0)
肋軟骨炎	0	(0.0)	2	(2.8)	2	(1.4)	0	(0.0)
鼻閉	0	(0.0)	2	(2.8)	2	(1.4)	0	(0.0)
上気道感染	4	(5.5)	1	(1.4)	5	(3.4)	2	(2.7)
胃腸炎	3	(4.1)	1	(1.4)	4	(2.8)	1	(1.4)
疲労	2	(2.7)	1	(1.4)	3	(2.1)	5	(6.8)
そう痒症	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(1.4)	2	(2.7)
関節痛	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	2	(2.7)
発疹	2	(2.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(1.4)
筋骨格痛	2	(2.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(5.4)
白血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
注射部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
腱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
乾癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3.1-1.1
SC-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-5 に示す。

最もよくみられた事象はウイルス性上気道感染（23.3%）であり，次いで口内炎（13.3%），インフルエンザ（10.0%），白血球減少症，発熱，胃腸炎（各 6.7%）の順であった。

Table 2-5　Week 16 までに発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（2 名以上）（H1301 試験，SAF）

	SC-150 mg N = 30	
PT	n	(%)
合計	23	(76.7)
ウイルス性上気道感染	7	(23.3)
口内炎	4	(13.3)

	SC-150 mg N = 30	
PT	n	(%)
インフルエンザ	3	(10.0)
白血球減少症	2	(6.7)
発熱	2	(6.7)
胃腸炎	2	(6.7)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-1.1
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-6 に示す。

プラセボ群と比べて IV-75 mg 群又は IV-150 mg 群のいずれかで発現率が 3%以上高かった事象は鼻咽頭炎，脂質異常症，頭痛，悪心，白血球減少症，上腹部痛，背部痛であった。このうち，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）の発現率は用量増加に伴い高くなる傾向がみられ，頭痛（4.8%，11.2%，5.7%）の発現率は IV-150 mg 群で高かった。

Table 2-6　Week 16 までに発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2305 試験，SAF）

	IV-75 mg N = 124		IV-150 mg N = 125		Any セクキヌマブ N = 249		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	83	(66.9)	87	(69.6)	170	(68.3)	68	(55.7)
鼻咽頭炎	13	(10.5)	17	(13.6)	30	(12.0)	9	(7.4)
頭痛	6	(4.8)	14	(11.2)	20	(8.0)	7	(5.7)
脂質異常症	15	(12.1)	9	(7.2)	24	(9.6)	6	(4.9)
悪心	5	(4.0)	6	(4.8)	11	(4.4)	2	(1.6)
口腔咽頭痛	4	(3.2)	6	(4.8)	10	(4.0)	6	(4.9)
口腔内潰瘍形成	4	(3.2)	5	(4.0)	9	(3.6)	3	(2.5)
白血球減少症	6	(4.8)	4	(3.2)	10	(4.0)	1	(0.8)
下痢	5	(4.0)	4	(3.2)	9	(3.6)	6	(4.9)
浮動性めまい	0	(0.0)	4	(3.2)	4	(1.6)	4	(3.3)
上腹部痛	5	(4.0)	3	(2.4)	8	(3.2)	0	(0.0)
疲労	4	(3.2)	3	(2.4)	7	(2.8)	2	(1.6)
関節痛	3	(2.4)	3	(2.4)	6	(2.4)	4	(3.3)
咳嗽	3	(2.4)	3	(2.4)	6	(2.4)	2	(1.6)
貧血	2	(1.6)	3	(2.4)	5	(2.0)	1	(0.8)
胃腸炎	2	(1.6)	3	(2.4)	5	(2.0)	1	(0.8)
咽頭炎	2	(1.6)	3	(2.4)	5	(2.0)	1	(0.8)
高血圧	2	(1.6)	3	(2.4)	5	(2.0)	0	(0.0)
尿路感染	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)	0	(0.0)

	IV-75 mg N = 124		IV-150 mg N = 125		Any セクキヌマブ N = 249		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血尿	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)	0	(0.0)
発疹	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)	0	(0.0)
錯感覚	0	(0.0)	3	(2.4)	3	(1.2)	0	(0.0)
強直性脊椎炎	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)	4	(3.3)
高脂血症	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)	3	(2.5)
上気道感染	4	(3.2)	1	(0.8)	5	(2.0)	2	(1.6)
背部痛	4	(3.2)	0	(0.0)	4	(1.6)	0	(0.0)
副鼻腔炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(2.5)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.3.1-1.1
IV-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.1.1.3 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した PT 別副作用の発現被験者数及び発現率を Table 2-7 に示す。

副作用発現率は SC-75 mg 群で 17.8%（13/73 名），SC-150 mg 群で 26.4%（19/72 名），プラセボ群で 32.4%（24/74 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低かった。

プラセボ群と比べて SC-75 mg 群又は SC-150 mg 群のいずれかで発現率が 3%以上高かった事象は注射部位疼痛であり，発現率は SC-150 mg 群で高かった（SC-75 mg 群 0%，SC-150 mg 群 5.6%，プラセボ群 1.4%）。

Table 2-7 Week 16 までに発現した PT 別副作用の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2310 試験，SAF）

	SC-75 mg N = 73		SC-150 mg N = 72		Any セクキヌマブ N = 145		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	13	(17.8)	19	(26.4)	32	(22.1)	24	(32.4)
注射部位疼痛	0	(0.0)	4	(5.6)	4	(2.8)	1	(1.4)
頭痛	1	(1.4)	3	(4.2)	4	(2.8)	4	(5.4)
鼻咽頭炎	1	(1.4)	3	(4.2)	4	(2.8)	2	(2.7)
悪心	0	(0.0)	2	(2.8)	2	(1.4)	2	(2.7)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	2	(2.8)	2	(1.4)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	2	(2.8)	2	(1.4)	0	(0.0)
上気道感染	3	(4.1)	1	(1.4)	4	(2.8)	1	(1.4)
疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(5.4)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.1)
注射部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3.1-7.1
SC-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した PT 別副作用の発現被験者数及び発現率を Table 2-8 に示す。

副作用発現率は 36.7%（11/30 名）であった。最もよくみられた事象はウイルス性上気道感染（13.3%）であり，次いで口内炎（10.0%）であった。その他の事象はいずれも 1 名（3.3%）の発現であった。

Table 2-8　Week 16 までに発現した PT 別副作用の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

	SC-150 mg N = 30	
PT	n	(%)
合計	11	(36.7)
ウイルス性上気道感染	4	(13.3)
口内炎	3	(10.0)
白血球減少症	1	(3.3)
血小板減少症	1	(3.3)
回転性めまい	1	(3.3)
口腔扁平苔癬	1	(3.3)
疲労	1	(3.3)
倦怠感	1	(3.3)
胃腸炎	1	(3.3)
ウイルス性胃腸炎	1	(3.3)
膿痂疹	1	(3.3)
鼻咽頭炎	1	(3.3)
外陰部腟カンジダ症	1	(3.3)
注射に伴う反応	1	(3.3)
味覚消失	1	(3.3)
ざ瘡	1	(3.3)
薬疹	1	(3.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-7.1
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した PT 別副作用の発現被験者数及び発現率を Table 2-9 に示す。

副作用発現率は IV-75 mg 群で 22.6%（28/124 名），IV-150 mg 群で 33.6%（42/125 名），プラセボ群で 23.0%（28/122 名）であり，IV-75 mg 群の発現率はプラセボ群と同程度であったが，IV-150 mg 群の発現率はプラセボ群より高かった。

プラセボ群と比べて IV-75 mg 群又は IV-150 mg 群のいずれかで発現率が 3%以上高かった事象は頭痛，及び白血球減少症であった。このうち，頭痛（IV-75 mg 群 2.4%，IV-150 mg 群 7.2%，プラセボ群 3.3%）の発現率は IV-150 mg 群で高かった。

Table 2-9　Week 16 までに発現した PT 別副作用の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2305 試験，SAF）

	IV-75 mg N = 124		IV-150 mg N = 125		Any セクキヌマブ N = 249		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	28	(22.6)	42	(33.6)	70	(28.1)	28	(23.0)
頭痛	3	(2.4)	9	(7.2)	12	(4.8)	4	(3.3)
鼻咽頭炎	2	(1.6)	6	(4.8)	8	(3.2)	4	(3.3)
白血球減少症	5	(4.0)	4	(3.2)	9	(3.6)	1	(0.8)
悪心	0	(0.0)	4	(3.2)	4	(1.6)	2	(1.6)
口腔内潰瘍形成	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)	3	(2.5)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)	3	(2.5)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.3.1-7.1
IV-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.1.1.4 有害事象の重症度

外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した高度の有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-10 に示す。

有害事象の重症度は，多くの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は SC-75 mg 群で 8.2%（6/73 名），SC-150 mg 群で 8.3%（6/72 名），プラセボ群で 6.8%（5/74 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であった。

高度の PT 別有害事象の発現被験者数はいずれも 1 名であり，高度で多く発現する有害事象は特定されなかった。

Table 2-10　Week 16 までに発現した高度の有害事象（F2310 試験，SAF）

	SC-75 mg N = 73		SC-150 mg N = 72		Any セクキヌマブ N = 145		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	6	(8.2)	6	(8.3)	12	(8.3)	5	(6.8)
心筋梗塞	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
瞼板腺炎	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
口唇炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
顕微鏡的大腸炎	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
クローン病	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
疲労	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
倦怠感	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
中毒性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)

	SC-75 mg N = 73		SC-150 mg N = 72		Any セクキヌマブ N = 145		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
歯感染	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
脳核磁気共鳴画像異常	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
リポ蛋白（a）増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
椎間板突出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
悪性黒色腫	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
帯状感	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
頭痛	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
気力低下	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3.1-3.1
SOC ごとに SC-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

Week 16 までに高度の有害事象はみられず，いずれの事象も軽度又は中等度であった。

IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した高度の有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-11 に示す。

有害事象の重症度は，多くの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は IV-75 mg 群で 0%（0/124 名），IV-150 mg 群で 0.8%（1/125 名），プラセボ群で 3.3%（4/122 名）であり，セクキヌマブ群の発現率はプラセボ群より低かった。

高度の PT 別有害事象の発現被験者数はいずれも 1 名であり，高度で多く発現する有害事象は特定されなかった。

Table 2-11　Week 16 までに発現した高度の有害事象（F2305 試験，SAF）

	IV-75 mg N = 124		IV-150 mg N = 125		Any セクキヌマブ N = 249		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	4	(3.3)
坐骨神経痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
虹彩炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
医薬品副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
裂傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
自殺既遂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

	IV-75 mg N = 124		IV-150 mg N = 125		Any セクキヌマブ N = 249		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.3.1-3.1
SOC ごとに IV-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.1.2 長期安全性（長期投与時）

2.1.1.2.1 SOC 別有害事象

外国検証試験（F2310 試験，評価資料，データカットオフ：Week 156）

長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した SOC 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-12 に示す。Week 52 以降，セクキヌマブ 75 mg から 150 mg に増量した被験者 5 名は Any75 mg 群，及び Any150 mg 群のいずれにも含めて評価した。

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，Any75 mg 群で高かった。

Any150 mg 群の発現率が Any75 mg 群に比べて 3%以上高かった事象は「一般・全身障害および投与部位の状態」（Any75 mg 群 16.2%，Any150 mg 群 19.8%，以下同順），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（13.3%，18.9%），「傷害，中毒および処置合併症」（12.4%，16.2%），「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」（各 10.5%，16.2%），「眼障害」（8.6%，15.3%），「精神障害」（6.7%，9.9%）であった。

Table 2-12 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した SOC 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

	Any75 mg N = 105		Any150 mg N = 111		Any セクキヌマブ N = 211	
SOC	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	93	(88.6)	94	(84.7)	185	(87.7)
感染症および寄生虫症	74	(70.5)	64	(57.7)	138	(65.4)
筋骨格系および結合組織障害	34	(32.4)	36	(32.4)	70	(33.2)
胃腸障害	34	(32.4)	34	(30.6)	67	(31.8)
神経系障害	23	(21.9)	26	(23.4)	49	(23.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	17	(16.2)	22	(19.8)	38	(18.0)
皮膚および皮下組織障害	19	(18.1)	21	(18.9)	40	(19.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	14	(13.3)	21	(18.9)	35	(16.6)
傷害，中毒および処置合併症	13	(12.4)	18	(16.2)	31	(14.7)
臨床検査	11	(10.5)	18	(16.2)	29	(13.7)
代謝および栄養障害	11	(10.5)	18	(16.2)	29	(13.7)
眼障害	9	(8.6)	17	(15.3)	26	(12.3)
血管障害	12	(11.4)	15	(13.5)	27	(12.8)

SOC	Any75 mg N = 105 n	(%)	Any150 mg N = 111 n	(%)	Any セクキヌマブ N = 211 n	(%)
精神障害	7	(6.7)	11	(9.9)	18	(8.5)
心臓障害	7	(6.7)	5	(4.5)	12	(5.7)
腎および尿路障害	6	(5.7)	5	(4.5)	11	(5.2)
血液およびリンパ系障害	9	(8.6)	4	(3.6)	13	(6.2)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(1.9)	4	(3.6)	6	(2.8)
免疫系障害	2	(1.9)	3	(2.7)	5	(2.4)
耳および迷路障害	8	(7.6)	2	(1.8)	10	(4.7)
生殖系および乳房障害	4	(3.8)	2	(1.8)	6	(2.8)
肝胆道系障害	2	(1.9)	2	(1.8)	4	(1.9)
先天性，家族性および遺伝性障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-1.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 93/53.5（174.0），Any150 mg 群で 94/64.2（146.5），プラセボ群で 47/10.9（432.0）であった。プラセボ群に比べてセクキヌマブ群では有害事象発現率が低く，Any75 mg 群より Any150 mg 群でさらに発現率が低かった。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群とは投与期間が大きく異なった。

セクキヌマブ群で最もよくみられた有害事象の発現率［n/EX（IR）］は「感染症および寄生虫症」［Any75 mg 群 74/113.9（65.0），Any150 mg 群 64/141.5（45.2），以下同順］，「筋骨格系および結合組織障害」［34/199.8（17.0），36/203.7（17.7）］，「胃腸障害」［34/205.4（16.6），34/210.0（16.2）］であり，Any150 mg 群の 100 人年あたりの発現率は Any75 mg 群と同程度，若しくは低かった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-2.1）。

国内非対照試験（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 24）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した SOC 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-13 に示す。

有害事象発現率は 83.3%（25/30 名）であった。最もよくみられた事象は「感染症および寄生虫症」（63.3%）であり，次いで「胃腸障害」（36.7%），「皮膚および皮下組織障害」（30.0%）の順であった。

Table 2-13　長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した SOC 別有害事象の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

	SC-150 mg N = 30	
SOC	n	(%)
合計	25	(83.3)
感染症および寄生虫症	19	(63.3)
胃腸障害	11	(36.7)
皮膚および皮下組織障害	9	(30.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(13.3)
傷害，中毒および処置合併症	4	(13.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4	(13.3)
神経系障害	3	(10.0)
血液およびリンパ系障害	2	(6.7)
心臓障害	2	(6.7)
筋骨格系および結合組織障害	2	(6.7)
耳および迷路障害	1	(3.3)
免疫系障害	1	(3.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(3.3)
腎および尿路障害	1	(3.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-1.2
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現率［n/EX（IR）］は 25/6.9（364.1）であった。

最もよくみられた有害事象の発現率［n/EX（IR）］は「感染症および寄生虫症」19/13.3（142.6）であり，次いで「胃腸障害」11/18.7（58.9），「皮膚および皮下組織障害」9/20.4（44.1）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-2.1）。

IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料，データ固定時：Week 104）

長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した SOC 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-14 に示す。

有害事象発現率は Any75 mg 群で 80.4%（144/179 名），Any150 mg 群で 86.7%（157/181 名）であり，Any150 mg 群で高かった。

Any150 mg 群の発現率が Any75 mg 群に比べて 3%以上高かった事象は「感染症および寄生虫症」（Any75 mg 群 55.3%，Any150 mg 群 60.8%，以下同順），「筋骨格系および結合組織障害」（21.2%，27.1%），「皮膚および皮下組織障害」（15.6%，23.2%）であった。

Table 2-14 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した SOC 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
SOC	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	144	(80.4)	157	(86.7)	301	(83.6)
感染症および寄生虫症	99	(55.3)	110	(60.8)	209	(58.1)
胃腸障害	63	(35.2)	58	(32.0)	121	(33.6)
筋骨格系および結合組織障害	38	(21.2)	49	(27.1)	87	(24.2)
皮膚および皮下組織障害	28	(15.6)	42	(23.2)	70	(19.4)
神経系障害	37	(20.7)	35	(19.3)	72	(20.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	34	(19.0)	32	(17.7)	66	(18.3)
傷害，中毒および処置合併症	32	(17.9)	29	(16.0)	61	(16.9)
代謝および栄養障害	27	(15.1)	26	(14.4)	53	(14.7)
臨床検査	26	(14.5)	26	(14.4)	52	(14.4)
眼障害	24	(13.4)	22	(12.2)	46	(12.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	23	(12.8)	18	(9.9)	41	(11.4)
血液およびリンパ系障害	28	(15.6)	14	(7.7)	42	(11.7)
血管障害	12	(6.7)	13	(7.2)	25	(6.9)
心臓障害	17	(9.5)	11	(6.1)	28	(7.8)
腎および尿路障害	7	(3.9)	11	(6.1)	18	(5.0)
精神障害	18	(10.1)	9	(5.0)	27	(7.5)
生殖系および乳房障害	9	(5.0)	7	(3.9)	16	(4.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	(3.4)	7	(3.9)	13	(3.6)
耳および迷路障害	10	(5.6)	6	(3.3)	16	(4.4)
肝胆道系障害	6	(3.4)	5	(2.8)	11	(3.1)
免疫系障害	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
内分泌障害	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-1.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 144/95.3（151.1），Any150 mg 群で 157/76.7（204.6），プラセボ群で 71/22.2（319.6）であった。プラセボ群に比べてセクキヌマブ群では有害事象発現率が低く，Any150 mg 群は Any75 mg 群より高い傾向がみられた。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群とは投与期間が大きく異なった。

セクキヌマブ群で最もよくみられた有害事象の発現率［n/EX（IR）］は「胃腸障害」［Any75 mg 群 63/228.1（27.6），Any150 mg 群 58/231.1（25.1），以下同順］，「感染症および寄生虫症」［99/507.0（19.5），110/475.7（23.1）］，「筋骨格系および結合組織障害」

［38/266.5（14.3），49/262.7（18.7）］であり，Any75 mg 群と Any150 mg 群の 100 人年あたりの発現率はいずれの事象も投与群間で同程度であった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-2.1）。

2.1.1.2.2 PT 別有害事象

外国検証試験（F2310 試験，評価資料，データカットオフ：Week 156）

長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-15 に示す。

Any150 mg 群の発現率が Any75 mg 群に比べて 3%以上高かった事象は下痢（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。

Table 2-15　長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 3%以上）（F2310 試験，SAF）

	Any75 mg N = 105		Any150 mg N = 111		Any セクキヌマブ N = 211	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	93	(88.6)	94	(84.7)	185	(87.7)
鼻咽頭炎	28	(26.7)	24	(21.6)	52	(24.6)
下痢	9	(8.6)	14	(12.6)	23	(10.9)
頭痛	8	(7.6)	12	(10.8)	20	(9.5)
高血圧	6	(5.7)	12	(10.8)	18	(8.5)
上気道感染	13	(12.4)	11	(9.9)	24	(11.4)
インフルエンザ	11	(10.5)	10	(9.0)	21	(10.0)
気管支炎	14	(13.3)	9	(8.1)	23	(10.9)
胃腸炎	6	(5.7)	8	(7.2)	14	(6.6)
四肢痛	2	(1.9)	8	(7.2)	10	(4.7)
関節痛	7	(6.7)	6	(5.4)	13	(6.2)
筋骨格痛	6	(5.7)	6	(5.4)	12	(5.7)
扁桃炎	5	(4.8)	6	(5.4)	11	(5.2)
背部痛	5	(4.8)	6	(5.4)	11	(5.2)
咳嗽	5	(4.8)	6	(5.4)	11	(5.2)
口腔咽頭痛	4	(3.8)	6	(5.4)	10	(4.7)
高脂血症	3	(2.9)	6	(5.4)	9	(4.3)
高コレステロール血症	2	(1.9)	6	(5.4)	8	(3.8)
脊椎痛	2	(1.9)	6	(5.4)	8	(3.8)
口腔ヘルペス	6	(5.7)	5	(4.5)	11	(5.2)
疲労	4	(3.8)	5	(4.5)	8	(3.8)
消化不良	3	(2.9)	5	(4.5)	8	(3.8)

	Any75 mg N = 105		Any150 mg N = 111		Any セクキヌマブ N = 211	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
悪心	3	(2.9)	4	(3.6)	7	(3.3)
ウイルス感染	3	(2.9)	4	(3.6)	7	(3.3)
転倒	3	(2.9)	4	(3.6)	7	(3.3)
歯痛	2	(1.9)	4	(3.6)	6	(2.8)
膀胱炎	2	(1.9)	4	(3.6)	6	(2.8)
うつ病	2	(1.9)	4	(3.6)	6	(2.8)
裂傷	1	(1.0)	4	(3.6)	5	(2.4)
ぶどう膜炎	0	(0.0)	4	(3.6)	4	(1.9)
注射部位疼痛	0	(0.0)	4	(3.6)	4	(1.9)
咽頭炎	6	(5.7)	3	(2.7)	9	(4.3)
尿路感染	6	(5.7)	3	(2.7)	9	(4.3)
発熱	4	(3.8)	3	(2.7)	7	(3.3)
副鼻腔炎	4	(3.8)	3	(2.7)	7	(3.3)
血中コレステロール増加	4	(3.8)	3	(2.7)	7	(3.3)
脂質異常症	4	(3.8)	3	(2.7)	7	(3.3)
変形性関節症	4	(3.8)	3	(2.7)	7	(3.3)
手根管症候群	4	(3.8)	3	(2.7)	7	(3.3)
鼻炎	6	(5.7)	2	(1.8)	8	(3.8)
滑液包炎	6	(5.7)	2	(1.8)	8	(3.8)
発疹	5	(4.8)	2	(1.8)	7	(3.3)
錯感覚	4	(3.8)	2	(1.8)	6	(2.8)
不眠症	4	(3.8)	2	(1.8)	6	(2.8)
回転性めまい	4	(3.8)	1	(0.9)	5	(2.4)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-1.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

国内非対照試験（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 24）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-16 に示す。

最もよくみられた事象はウイルス性上気道感染（40.0%）であり，次いで口内炎（16.7%），インフルエンザ（13.3%），白血球減少症，発熱，気管支炎，胃腸炎（各 6.7%）の順であった。

Table 2-16　長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（2 名以上）（H1301 試験，SAF）

	SC-150 mg N = 30	
PT	n	(%)
合計	25	(83.3)
ウイルス性上気道感染	12	(40.0)
口内炎	5	(16.7)
インフルエンザ	4	(13.3)
白血球減少症	2	(6.7)
発熱	2	(6.7)
気管支炎	2	(6.7)
胃腸炎	2	(6.7)
感染性皮膚嚢腫	2	(6.7)
鼻漏	2	(6.7)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-1.2
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料，データ固定時：Week 104）

長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-17 に示す。

Any150 mg 群の発現率が Any75 mg 群に比べて 3%以上高かった事象は鼻咽頭炎（Any75 mg 群 19.6%，Any150 mg 群 24.3%，以下同順），咽頭炎（6.7%，11.6%），背部痛（3.9%，7.2%），鼻炎（2.8%，6.6%），腹痛（1.7%，5.0%），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%），皮膚炎（0%，3.3%）であった。

Table 2-17　長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 3%以上）（F2305 試験，SAF）

	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	144	(80.4)	157	(86.7)	301	(83.6)
鼻咽頭炎	35	(19.6)	44	(24.3)	79	(21.9)
下痢	22	(12.3)	25	(13.8)	47	(13.1)
頭痛	20	(11.2)	22	(12.2)	42	(11.7)
咽頭炎	12	(6.7)	21	(11.6)	33	(9.2)
上気道感染	21	(11.7)	17	(9.4)	38	(10.6)
インフルエンザ	13	(7.3)	17	(9.4)	30	(8.3)
口腔咽頭痛	13	(7.3)	16	(8.8)	29	(8.1)
脂質異常症	16	(8.9)	14	(7.7)	30	(8.3)
関節痛	11	(6.1)	13	(7.2)	24	(6.7)

	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
背部痛	7	(3.9)	13	(7.2)	20	(5.6)
鼻炎	5	(2.8)	12	(6.6)	17	(4.7)
悪心	9	(5.0)	10	(5.5)	19	(5.3)
咳嗽	9	(5.0)	10	(5.5)	19	(5.3)
気管支炎	2	(1.1)	10	(5.5)	12	(3.3)
強直性脊椎炎	4	(2.2)	9	(5.0)	13	(3.6)
腹痛	3	(1.7)	9	(5.0)	12	(3.3)
尿路感染	3	(1.7)	9	(5.0)	12	(3.3)
白血球減少症	12	(6.7)	8	(4.4)	20	(5.6)
上腹部痛	9	(5.0)	8	(4.4)	17	(4.7)
浮動性めまい	6	(3.4)	8	(4.4)	14	(3.9)
ぶどう膜炎	4	(2.2)	8	(4.4)	12	(3.3)
口腔ヘルペス	2	(1.1)	8	(4.4)	10	(2.8)
口腔内潰瘍形成	9	(5.0)	7	(3.9)	16	(4.4)
胃腸炎	7	(3.9)	7	(3.9)	14	(3.9)
副鼻腔炎	4	(2.2)	7	(3.9)	11	(3.1)
錯感覚	3	(1.7)	7	(3.9)	10	(2.8)
そう痒症	3	(1.7)	7	(3.9)	10	(2.8)
発疹	2	(1.1)	7	(3.9)	9	(2.5)
扁桃炎	0	(0.0)	7	(3.9)	7	(1.9)
高血圧	8	(4.5)	6	(3.3)	14	(3.9)
不眠症	4	(2.2)	6	(3.3)	10	(2.8)
創傷	4	(2.2)	6	(3.3)	10	(2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.7)	6	(3.3)	9	(2.5)
破骨細胞分化抑制因子減少	2	(1.1)	6	(3.3)	8	(2.2)
骨粗鬆症	2	(1.1)	6	(3.3)	8	(2.2)
皮膚炎	0	(0.0)	6	(3.3)	6	(1.7)
疲労	6	(3.4)	5	(2.8)	11	(3.1)
四肢痛	6	(3.4)	5	(2.8)	11	(3.1)
リンパ節症	6	(3.4)	3	(1.7)	9	(2.5)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-1.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.1.2.3 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

外国検証試験（F2310 試験，評価資料，データカットオフ：Week 156）

長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した PT 別副作用の発現被験者数及び発現率を Table 2-18 に示す。

副作用発現率は Any75 mg 群で 41.0%（43/105 名），Any150 mg 群で 45.9%（51/111 名）であり，Any150 mg 群で高かった。

Any150 mg 群の発現率が Any75 mg 群に比べて 3%以上高かった事象は頭痛（Any75 mg 群 1.0%, Any150 mg 群 4.5%，以下同順），注射部位疼痛及び扁桃炎（各 0%，3.6%）であった。

Table 2-18 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した PT 別副作用の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2310 試験，SAF）

	Any75 mg N = 105		Any150 mg N = 111		Any セクキヌマブ N = 211	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	43	(41.0)	51	(45.9)	94	(44.5)
上気道感染	8	(7.6)	7	(6.3)	15	(7.1)
鼻咽頭炎	5	(4.8)	7	(6.3)	12	(5.7)
インフルエンザ	4	(3.8)	5	(4.5)	9	(4.3)
頭痛	1	(1.0)	5	(4.5)	6	(2.8)
胃腸炎	1	(1.0)	4	(3.6)	5	(2.4)
口腔ヘルペス	1	(1.0)	4	(3.6)	5	(2.4)
注射部位疼痛	0	(0.0)	4	(3.6)	4	(1.9)
扁桃炎	0	(0.0)	4	(3.6)	4	(1.9)
関節痛	2	(1.9)	3	(2.7)	5	(2.4)
脊椎痛	1	(1.0)	3	(2.7)	4	(1.9)
毛包炎	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.4)
アディポネクチン増加	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.4)
下痢	4	(3.8)	2	(1.8)	6	(2.8)
咳嗽	3	(2.9)	2	(1.8)	5	(2.4)
気管支炎	4	(3.8)	1	(0.9)	5	(2.4)
副鼻腔炎	3	(2.9)	1	(0.9)	4	(1.9)
歯感染	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.4)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-7.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

国内非対照試験（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 24）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した PT 別副作用の発現被験者数及び発現率を Table 2-19 に示す。

副作用発現率は 46.7%（14/30 名）であった。最もよくみられた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%）であった。その他の事象はいずれも 1 名（3.3%）の発現であった。

Table 2-19　長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した PT 別副作用の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

	SC-150 mg N = 30	
PT	n	(%)
合計	14	(46.7)
ウイルス性上気道感染	6	(20.0)
口内炎	3	(10.0)
白血球減少症	1	(3.3)
血小板減少症	1	(3.3)
回転性めまい	1	(3.3)
大腸炎	1	(3.3)
口腔扁平苔癬	1	(3.3)
疲労	1	(3.3)
倦怠感	1	(3.3)
気管支炎	1	(3.3)
胃腸炎	1	(3.3)
ウイルス性胃腸炎	1	(3.3)
膿痂疹	1	(3.3)
鼻咽頭炎	1	(3.3)
咽頭炎	1	(3.3)
外陰部腟カンジダ症	1	(3.3)
注入に伴う反応	1	(3.3)
注射に伴う反応	1	(3.3)
骨膜炎	1	(3.3)
子宮頚部腺癌	1	(3.3)
味覚消失	1	(3.3)
鼻漏	1	(3.3)
ざ瘡	1	(3.3)
薬疹	1	(3.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-7.2
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料，データ固定時：Week 104）

長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した PT 別副作用の発現被験者数及び発現率を Table 2-20 に示す。

副作用発現率は Any75 mg 群で 38.5%（69/179 名），Any150 mg 群で 50.8%（92/181 名）であり，Any150 mg 群で高かった。

Any150 mg 群の発現率が Any75 mg 群に比べて 3%以上高かった事象は咽頭炎（Any75 mg 群 1.7%，Any150 mg 群 7.2%，以下同順），鼻咽頭炎（5.0%，8.8%），頭痛（2.2%，5.5%）であった。

Table 2-20　長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した PT 別副作用の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2305 試験，SAF）

	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	69	(38.5)	92	(50.8)	161	(44.7)
鼻咽頭炎	9	(5.0)	16	(8.8)	25	(6.9)
咽頭炎	3	(1.7)	13	(7.2)	16	(4.4)
上気道感染	12	(6.7)	10	(5.5)	22	(6.1)
インフルエンザ	6	(3.4)	10	(5.5)	16	(4.4)
頭痛	4	(2.2)	10	(5.5)	14	(3.9)
白血球減少症	5	(2.8)	7	(3.9)	12	(3.3)
口腔咽頭痛	3	(1.7)	7	(3.9)	10	(2.8)
下痢	4	(2.2)	6	(3.3)	10	(2.8)
口腔ヘルペス	1	(0.6)	6	(3.3)	7	(1.9)
悪心	1	(0.6)	5	(2.8)	6	(1.7)
尿路感染	1	(0.6)	5	(2.8)	6	(1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	5	(2.8)	6	(1.7)
低比重リポ蛋白増加	1	(0.6)	5	(2.8)	6	(1.7)
口腔内潰瘍形成	3	(1.7)	4	(2.2)	7	(1.9)
鼻炎	1	(0.6)	4	(2.2)	5	(1.4)
扁桃炎	0	(0.0)	4	(2.2)	4	(1.1)
副鼻腔炎	4	(2.2)	3	(1.7)	7	(1.9)
浮動性めまい	2	(1.1)	3	(1.7)	5	(1.4)
急性扁桃炎	4	(2.2)	1	(0.6)	5	(1.4)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-7.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.1.2.4 有害事象の重症度

外国検証試験（F2310 試験，評価資料，データカットオフ：Week 156）

長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した重症度別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-21 に，高度な有害事象の一覧を Table 7-2 に示す。

有害事象の重症度は，多くの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は Any75 mg 群で 17.1%（18/105 名），Any150 mg 群で 18.0%（20/111 名）であり，投与群間で同程度であった。

いずれかの群で 2 名以上に発現した高度の PT 別有害事象は，心筋梗塞及びクローン病（Any75 mg 群各 2 名，Any150 mg 群各 1 名，以下同順），疲労（0 名，2 名），胃腸炎（0 名，3 名），肺炎（2 名，0 名），頭痛（1 名，2 名）であり，発現率はいずれも投与群間で同程度であった（5.3.5.3-5-J-SCS Appendix 1-Table 2.1-1.1）。

Table 2-21　長期投与時（データカットオフ：Week 156）の重症度別有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

	Any75 mg 群 N = 105		Any150 mg 群 N = 111		Any セクキヌマブ N = 211	
重症度	n	(%)	n	(%)	n	(%)
軽度	29	(27.6)	36	(32.4)	65	(30.8)
中等度	46	(43.8)	38	(34.2)	82	(38.9)
高度	18	(17.1)	20	(18.0)	38	(18.0)

Source：5.3.5.3-5-J-SCS Appendix 1-Table 2.1-1.1

国内非対照試験（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 24）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した重症度別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-22 に示す。

有害事象の重症度は，多くの事象が軽度又は中等度であり，高度の有害事象発現率は 3.3%（1/30 名）であった。発現した高度の PT 別有害事象は冠動脈閉塞であった（2.1.3.2.2 項，5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-3.2）。

Table 2-22　長期投与時（データカットオフ：Week 24）の重症度別有害事象の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

	SC-150 mg N = 30	
重症度	n	(%)
軽度	17	(56.7)
中等度	7	(23.3)
高度	1	(3.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-3.2

IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料，データ固定時：Week 104）

長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した重症度別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-23 に，高度な有害事象の一覧を Table 7-3 に示す。

有害事象の重症度は，多くの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は Any75 mg 群で 7.3%（13/179 名），Any150 mg 群で 10.5%（19/181 名）であり，Any150 mg 群の発現率は Any75 mg 群より高かった。

いずれかの群で 2 名以上に発現した高度の PT 別有害事象は，心筋梗塞及び強直性脊椎炎（Any75 mg 群各 1 名，Any150 mg 群各 2 名，以下同順），頭痛（0 名，2 名）であり，発現率はいずれも投与群間で同程度であった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-3.2）。

Table 2-23 長期投与時（データ固定時：Week 104）の重症度別有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

	Any75 mg 群 N = 179		Any150 mg 群 N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
重症度	n	(%)	n	(%)	n	(%)
軽度	67	(37.4)	73	(40.3)	140	(38.9)
中等度	64	(35.8)	65	(35.9)	129	(35.8)
高度	13	(7.3)	19	(10.5)	32	(8.9)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-3.2

2.1.1.3 用量，投与期間，又はその他の因子との関係

2.1.1.3.1 投与期間別有害事象

外国検証試験（F2310 試験），評価資料，データカットオフ：Week 156

F2310 試験の初回発現時の有害事象発現率を，長期投与時（データカットオフ：Week 156）の投与期間別（3 ヵ月間隔）に評価した。投与期間別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 7-4 に示す。

有害事象発現率は Any75 mg 群（N = 105）及び Any150 mg 群（N = 111）ともに投与後 3 ヵ月以内の発現率が最も高く，それ以降は低下する傾向がみられた。SOC 別では「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象が投与期間を通じてみられたが，その他の SOC 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。

死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象は Any150 mg 群では投与開始後 6 ヵ月以内，Any75 mg 群では投与開始後 3 ヵ月以内及び Month 30 前後に発現率が高く，Any75 mg 群，Any150 mg 群ともに発現時期に一定の傾向はみられなかった。また，いずれのセクキヌマブ群でも遅発性の有害事象は認められなかった。

2.1.1.3.2 導入投与期（Week 8 の維持投与開始までの期間）の有害事象［国内非対照試験（H1301 試験），評価資料，データカットオフ：Week 24］

導入投与期（Week 8 の維持投与開始までの期間）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-24 に示す。

導入投与期の有害事象発現率は 63.3%であり，最もよくみられた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%），白血球減少症，胃腸炎，インフルエンザ及び発熱（各 6.7%）の順であった。その他の事象はいずれも 1 名（3.3%）の発現であった。これらの事象及び発現率は，Week 16 までにみられた事象及び発現率と同様の傾向であった。

Table 2-24　導入投与期（Week 8 の維持投与開始までの期間）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（2 名以上）（H1301 試験，SAF）

	SC-150 mg N = 30	
PT	n	(%)
合計	19	(63.3)
ウイルス性上気道感染	6	(20.0)
口内炎	3	(10.0)
白血球減少症	2	(6.7)
胃腸炎	2	(6.7)
インフルエンザ	2	(6.7)
発熱	2	(6.7)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-1.3
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.1.3.3 導入投与の有無別の有害事象［導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験），参考資料］

Week 16 までに発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 7-5 に示す。

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，プラセボ群に比べて 150 mg 導入投与群の発現率は高かったが，150 mg 非導入投与群の発現率は低かった。

プラセボ群と比べて 150 mg 導入投与群又は 150 mg 非導入投与群でのいずれかで発現率が 3%以上高かった事象は鼻咽頭炎であり，発現率は 150 mg 導入投与群で最も高かった（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%）（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.3.1-1.2）。

有害事象の重症度は，多くの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は 150 mg 導入投与群で 0%（0/116 名），150 mg 非導入投与群で 0.9%（1/117 名），プラセボ群で 3.4%（4/117 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，若しくは低かった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.3.1-3.1）。

2.1.1.3.4 高曝露での有害事象［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），参考資料］

短期安全性（Week 16 まで）

Week 16 までに発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 7-6 に示す。

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。

プラセボ群と比べて IV-150 mg 群又は IV-300 mg 群のいずれかで発現率が 3%以上高かった事象は鼻咽頭炎，下痢，耳感染であった。このうち，耳感染（IV-150 mg 群 0%，IV-300 mg 群 3.9%，プラセボ群 0%）の発現率は，IV-300 mg 群で高かった。

有害事象の重症度は，多くの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は IV-150 mg 群で 0%（0/74 名），IV-300 mg 群で 1.3%（1/76 名），プラセボ群で 1.3%（1/75 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（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3.1-3.1）。

長期安全性［長期投与時（データカットオフ：Week 52）］

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 7-7 に示す。

PT 別有害事象発現率は Any150 mg 群で 81.8%（90/110 名），Any300 mg 群で 73.5%（83/113 名）であり，Any150 mg 群の発現率は Any300 mg 群と比べて高かった。

発現した事象のうち嘔吐（Any150 mg 群 0%，Any300 mg 群 3.5%）は Any300 mg 群の発現率が Any150 mg 群に比べて 3%以上高かった。

有害事象の重症度は，多くの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は Any150 mg 群で 7.3%（8/110 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（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3.1-3.2）。

2.1.2 死亡

2.1.2.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

長期投与時（データカットオフ：Week 156）までに死亡した被験者の一覧を Table 2-25 に示す。

本試験では計 3 名（SC-75 mg 群 2 名，SC-150 mg 群 1 名）が死亡した。SC-75 mg 群の 1 名（被験者番号 1041002）は Day 29 に心筋梗塞を発現し，同日死亡した。SC-75 mg 群のもう 1 名（被験者番号 5008001）は Day 975 に肺炎による呼吸停止で死亡した。SC-150 mg 群の 1 名（被験者番号 2055002）は Day 932 に死亡し，データカットオフ時点では死因が不明であった。しかし，その後実施された剖検では，死亡に至った基礎疾患は心拡張及び心肥大，直接の死因は左肺の大葉性肺炎であり，重症度の低い冠不全及び AS も死亡に寄与したものと報告された。3 名の死因はいずれも，治験担当医師により治験薬との関連が否定された（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1）。

死亡した 3 名の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

Table 2-25　長期投与時（データカットオフ：Week 156）までに死亡した被験者の一覧（F2310 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	最終投与日 (Day)	死亡日 (Day)	死因 (PT)	死亡に関連する要因 (PT)
SC-75 mg	1041002	60/M/CA	22	29	心筋梗塞	心筋梗塞
	5008001	77/M/CA	925	975	呼吸停止	肺炎
SC-150 mg	2055002	39/M/CA	893	932	死亡	死亡

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 14.3.2-1，Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，CA = Caucasian
Day = 投与開始日（Day 1）からの日数

2.1.2.2　国内非対照試験（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 24）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）までに死亡した被験者はいなかった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 14.3.2-1）。

2.1.2.3　IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料，データ固定時：Week 104）

長期投与時（データ固定時：Week 104）までに死亡した被験者の一覧を Table 2-26 に示す。

本試験では計 2 名（IV-75 mg 群，プラセボ群，各 1 名）が死亡した。IV-75 mg 群の 1 名（被験者番号 2011006）は Day 685 に急性呼吸不全を発現し，Day 706 に死亡した。プラセボ群の 1 名（被験者番号 2178001）は Day 67 にうつ病を発現し，Day 80 に自殺既遂により死亡した。2 名の死因はいずれも，治験担当医師により治験薬との関連が否定された（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 16.2.7-1.1）。

死亡した IV-75 mg 群 1 名の詳細は，「2.7.6　個々の試験のまとめ」に示した。

Table 2-26　長期投与時（データ固定時：Week 104）までに死亡した被験者の一覧（F2305 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	最終投与日 (Day)	死亡日 (Day)	死因 (PT)	死亡に関連する要因 (PT)
IV-75 mg	2011006	37/M/CA	675	706	急性呼吸不全	呼吸不全
プラセボ群	2178001	53/M/CA	57	80	うつ病	自殺既遂

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 14.3.2-1
M = 男性，CA = Caucasian
Day = 投与開始日（Day 1）からの日数

2.1.2.4　その他の試験

2.1.2.4.1 導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

Week 16 までに死亡した被験者はいなかった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Listing 14.3.2-1）。

2.1.2.4.2 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，参考資料）

長期投与時（データカットオフ Week 52）までに死亡した被験者はいなかった（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Listing 14.3.2-1）。

2.1.2.4.3 PoC 試験（A2209，A2209E1 試験，参考資料）

A2209 試験及び A2209E1 試験で，死亡した被験者はいなかった（5.3.5.1-5-A2209 試験-12.3.1 項，5.3.5.2-2-A2209E1 試験-12.3.1 項）

2.1.3 重篤な有害事象

2.1.3.1 短期安全性（Week 16 まで）

2.1.3.1.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した重篤な有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-27 に，重篤な有害事象の一覧を Table 7-8 に示す。

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。いずれかのセクキヌマブ群で最も多くみられた SOC 別の有害事象は「胃腸障害」であり，SC-75 mg 群の 3 名に 4 件発現した。4 件のうち，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。内訳は虚血性大腸炎及び潰瘍性大腸炎（同一被験者），顕微鏡的大腸炎，及びクローン病が各 1 名であり，セクキヌマブ群で多く発現する傾向のある事象はみられなかった。重篤な有害事象のうち治験薬との関連が否定されなかった事象は，前述の虚血性大腸炎及びクローン病のほか，SC-150 mg 群の肝酵素上昇（1 名），プラセボ群のうつ病（1 名）であった。詳細は長期安全性の項で示す（2.1.3.2.1 項）。

Table 2-27 Week 16 までに発現した重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

SOC	SC-75 mg N = 73		SC-150 mg N = 72		Any セクキヌマブ N = 145		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	4	(5.5)	4	(5.6)	8	(5.5)	3	(4.1)
心臓障害	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
心筋梗塞	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃腸障害	3	(4.1)	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)
虚血性大腸炎	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
顕微鏡的大腸炎	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
潰瘍性大腸炎	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
クローン病	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

SOC	SC-75 mg N = 73		SC-150 mg N = 72		Any セクキヌマブ N = 145		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害，中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
脳振盪	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
臨床検査	0	(0.0)	2	(2.8)	2	(1.4)	0	(0.0)
肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
脳核磁気共鳴画像異常	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	1	(1.4)
肋軟骨炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
椎間板突出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
悪性黒色腫	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3.1-5.1
SOC ごと SC-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.3.1.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した重篤な有害事象の一覧を Table 7-9 に示す。

重篤な有害事象の発現率は 3.3%（1/30 名）であり，PT 別の事象は薬疹であった。本事象は治験薬との関連が否定されなかった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 14.3.2-2）。詳細は長期安全性の項で示す（2.1.3.2.2 項）。

2.1.3.1.3 IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した重篤な有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-28 に，重篤な有害事象の一覧を Table 7-10 に示す。

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，投与群間で同程度であった。重篤な有害事象のうち治験薬と関連が否定されなかったのは，IV-150 mg 群のぶどう膜炎，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（5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Listing 14.3.2-2）。詳細は長期安全性の項で示す（2.1.3.2.3 項）。

Table 2-28　Week 16 までに発現した重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

SOC	IV-75 mg N = 124		IV-150 mg N = 125		Any セクキヌマブ N = 249		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	2	(1.6)	3	(2.4)	5	(2.0)	5	(4.1)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
内分泌障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
副甲状腺機能亢進症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
ぶどう膜炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腰ヘルニア	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
医薬品副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
リンパ腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
声帯不全麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
自殺既遂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.3.1-5.1
SOC ごと IV-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.3.2　長期安全性（長期投与時）

2.1.3.2.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料，データカットオフ：Week 156）

長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した重篤な有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-29 に，重篤な有害事象の一覧を Table 7-11 に示す。

重篤な有害事象発現率は 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）であり，次いで

「感染症および寄生虫症」（6.7%，0.9%）であった。いずれも Any150 mg 群の発現率は Any75 mg 群と同程度，若しくは低かった。PT 別には，いずれの事象も 1 名又は 2 名の発現であった。重篤な有害事象のうち，治験薬と関連が否定されなかったのは Any75 mg 群の薬効欠如，強直性脊椎炎，虚血性大腸炎，クローン病，肺炎，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。そのうち，Any75 mg 群の薬効欠如は無処置で消失した。Any75 mg 群の強直性脊椎炎，ウイルス性髄膜炎，Any150 mg 群の熱性感染症は薬物又は非薬物治療により消失した。Any150 mg 群の肝酵素上昇は治験薬の投与中止により消失した。Any75 mg 群の虚血性大腸炎，肺炎，術後創感染は治験薬の休薬，及び薬物又は非薬物治療により消失した。Any75 mg 群のクローン病，表在性血栓性静脈炎は治験薬の投与中止，及び薬物又は非薬物治療により消失した。Any75 mg 群のネフローゼ症候群は治験薬の投与中止，及び薬物又は非薬物治療を行ったが，データカットオフ時点で継続中であった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-29 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

SOC	Any75 mg N = 105		Any150 mg N = 111		Any セクキヌマブ N = 211	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	20	(19.0)	15	(13.5)	35	(16.6)
血液およびリンパ系障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
鉄欠乏性貧血	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
心臓障害	3	(2.9)	1	(0.9)	4	(1.9)
心筋梗塞	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)
急性冠動脈症候群	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
眼障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
虹彩毛様体炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
胃腸障害	5	(4.8)	3	(2.7)	8	(3.8)
クローン病	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)
潰瘍性大腸炎	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
裂肛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
下痢	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
腹部ヘルニア	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
虚血性大腸炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
顕微鏡的大腸炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
嵌頓裂孔ヘルニア	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)
死亡	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
薬効欠如	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

SOC	Any75 mg N = 105		Any150 mg N = 111		Any セクキヌマブ N = 211	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
胆石症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
感染症および寄生虫症	7	(6.7)	1	(0.9)	8	(3.8)
熱性感染症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
肺炎	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)
丹毒	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
鼠径部膿瘍	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
ウイルス性髄膜炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
咽頭炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
術後創感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
傷害，中毒および処置合併症	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)
多発性外傷	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
下肢骨折	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
腰椎骨折	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
脾破裂	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
脳振盪	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.9)	2	(1.8)	4	(1.9)
肋軟骨炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
変形性関節症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
強直性脊椎炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
背部痛	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
椎間板突出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)
神経膠芽細胞腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
悪性黒色腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
乳管内増殖性病変	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
表在拡大型黒色腫，病期不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	1	(1.0)	3	(2.7)	4	(1.9)
頭痛	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)
四肢不全麻痺	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
手根管症候群	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
ネフローゼ症候群	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

SOC PT	Any75 mg N = 105 n	(%)	Any150 mg N = 111 n	(%)	Any セクキヌマブ N = 211 n	(%)
生殖系および乳房障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
膣出血	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)
鼻中隔弯曲	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
睡眠時無呼吸症候群	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
呼吸停止	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
血管障害	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)
末梢動脈閉塞性疾患	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
表在性血栓性静脈炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-5.2
SOC ごと Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.3.2.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 24）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した重篤な有害事象の一覧を Table 2-30 に示す。

重篤な有害事象発現率は 10.0%（3/30 名）であり，PT 別には，子宮頚部腺癌，薬疹，冠動脈閉塞が各 1 名に発現した。重篤な有害事象のうち，子宮頚部腺癌と薬疹は治験薬との関連が否定されなかった。薬疹は治験薬の投与中止，及び薬物又は非薬物治療で消失した。子宮頚部腺癌は治験薬を投与中止したが薬物又は非薬物治療は行わず，Week 24 のデータカットオフ時点で継続中であった。その後冠動脈閉塞は治験薬との関連が否定された。当該事象は，治験薬投与前から冠動脈疾患を有していた同一被験者に 2 回発現した。1 回目の事象は冠動脈形成術のため入院した後に確認され，薬物治療及び薬剤溶出性ステントの留置により消失した。2 回目の事象は，1 回目の処置の経過観察のため入院した後，再発として認められたが薬物治療により消失した（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-14.3.3 項）。Week 24 のデータカットオフ日以降，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，子宮頚部腺癌は消失した（2.1.6.3 項）

重篤な有害事象の経過の詳細については「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

Table 2-30　長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した重篤な有害事象の一覧（H1301 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
1001003	38/F/AS	150 mg	子宮頚部腺癌	191	－	MOD	YES	5	1	1
1003001	43/F/AS	150 mg	薬疹*	63	－*	MOD	YES	5	10	1*
1008001	46/M/AS	150 mg	冠動脈閉塞	126	148	SEV	NO	2	10	2
		150 mg	冠動脈閉塞	350	365	SEV	NO	999	10	2

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 16.2.7-1，Section 14.3.3
M＝男性，F＝女性，AS＝Asian
重症度：MILD＝軽度，MOD＝中等度，SEV＝高度
治験薬に対する処置：2＝なし，4＝休薬，5＝投与中止，997＝不明，999＝該当なし
治療：1＝なし，10＝薬物又は非薬物治療あり
転帰：1＝回復せず/消失せず，2＝回復/消失，3＝回復傾向/消失傾向，4＝後遺症を伴う回復/消失，5＝死亡，997＝不明
*薬疹は追跡調査終了時点では継続中であったが，その後 Day281 に消失が確認された

2.1.3.2.3 IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料，データ固定時：Week 104）

長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した重篤な有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-31 に，重篤な有害事象の一覧を Table 7-12 に示す。

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）であり，次いで「胃腸障害」（1.7%，2.2%）であった。発現率はいずれも投与群間で同程度であった。PT 別には，Any150 mg 群で強直性脊椎炎が 3 名に報告されたが，その他の事象は，いずれも 1 名又は 2 名の発現であった。重篤な有害事象のうち，治験薬と関連が否定されなかったのは 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。そのうち，Any75 mg 群の B 細胞性リンパ腫は治験薬の投与中止，及び薬物又は非薬物治療を行ったが，データ固定時点で継続中であった。その他の事象は，いずれもデータ固定時点で消失が確認された。Any75 mg 群の汎血球減少症，腹部リンパ節腫脹は無処置で消失した。Any75 mg 群の発熱，肝脾腫大，喘息は薬物又は非薬物治療により消失した。Any150 mg 群の脛骨骨折，急性腎盂腎炎は治験薬の休薬，及び薬物又は非薬物治療，Any75 mg 群の呼吸困難は治験薬の投与中止，及び薬物又は非薬物治療により消失した。Any150 mg 群のぶどう膜炎は薬物又は非薬物治療により消失したものの，後遺症が認められた（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-31 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

SOC	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	24	(13.4)	22	(12.2)	46	(12.8)
血液およびリンパ系障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
腹部リンパ節腫脹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
汎血球減少症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	4	(2.2)	2	(1.1)	6	(1.7)
心筋梗塞	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)
心不全	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
冠動脈狭窄	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
耳および迷路障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
突発性難聴	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
内分泌障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
副甲状腺機能亢進症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼障害	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)
白内障	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
ぶどう膜炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
胃腸障害	3	(1.7)	4	(2.2)	7	(1.9)
胃炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
膵炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
急性膵炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
小腸閉塞	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
大腸炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
下痢	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
心窩部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
裂孔ヘルニア	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
腰ヘルニア	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.8)
適用部位疼痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
胸部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
発熱	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
医薬品副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	3	(1.7)	1	(0.6)	4	(1.1)
中毒性肝炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
胆石症	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
肝脾腫大	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)

SOC	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	3	(1.7)	3	(1.7)	6	(1.7)
扁桃炎	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
急性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
虫垂炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
ヘリコバクター性胃炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
肺炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
傷害，中毒および処置合併症	6	(3.4)	5	(2.8)	11	(3.1)
肋骨骨折	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
損傷	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
下肢骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
術後血栓症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
脊椎骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
軟骨損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
頚椎骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
頭蓋脳損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
椎骨脱臼	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
裂傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
胸椎骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
上肢骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.6)	4	(2.2)	5	(1.4)
強直性脊椎炎	0	(0.0)	3	(1.7)	3	(0.8)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)
膀胱移行上皮癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
B 細胞性リンパ腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
リンパ腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	3	(1.7)	3	(1.7)	6	(1.7)
脳血管発作	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
不全片麻痺	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
脳浮腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
くも膜下出血	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
三叉神経痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
声帯不全麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
不全流産	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺既遂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
腎仙痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5	(2.8)	1	(0.6)	6	(1.7)
呼吸不全	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
急性呼吸不全	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
喘息	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸困難	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
鼻中隔弯曲	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
肺線維症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
血管障害	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
静脈瘤	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
末梢静脈疾患	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-5.2
SOC ごと Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.3.3 その他の試験の短期／長期安全性

2.1.3.3.1 導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

Week 16 までに発現した重篤な有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 7-13 に，重篤な有害事象の一覧を Table 7-14 に示す。

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。PT 別には，いずれの事象もすべて 1 名の発現であった。重篤な有害事象のうち，治験薬と関連が否定されなかったのは 150 mg 導入投与群の丹毒（1 名）であった。丹毒は治験薬を休薬，中止することなく薬物又は非薬物治療により消失した。プラセボ群の腎結石症（1 名）は無処置で消失したものの後遺症が残った（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Listing 16.2.7-1.1）。

2.1.3.3.2 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，参考資料）

Week 16 まで

Week 16 までに発現した重篤な有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 7-15 に，重篤な有害事象の一覧を Table 7-16 に示す。

重篤な有害事象発現率は IV-150 mg 群で 0%（0/74 名），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。重篤な有害事象のうち，治験薬と関連が否定されなかったのは IV-300 mg 群の強直性脊椎炎，及びプラセボ群の尿路感染であった（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Listing 14.3.2-2）。

長期投与時（データカットオフ：Week 52）

長期投与時（データカットオフ：Week 52）の重篤な有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 7-17 に，重篤な有害事象の一覧を Table 7-18 に示す。

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%），「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 別には，いずれの事象もすべて 1 名の発現であった。重篤な有害事象のうち，治験薬と関連が否定されなかったのは Any150 mg 群の子宮頚部上皮異形成，尿路感染，Any300 mg 群の尿路感染，強直性脊椎炎，肺炎，呼吸不全，脊椎痛，関節痛，フォークト・小柳・原田症候群（各 1 名）であった。そのうち，Any300 mg 群のフォークト・小柳・原田症候群はデータカットオフ時点で消失傾向と判断された。Any300 mg 群の被験者 1 名で，治験薬と関連が否定されなかった尿路感染が 2 回発現した。1 回目の事象は治験薬の休薬，及び薬物又は非薬物治療により消失したが，2 回目の事象は治験薬の投与中止，及び薬物又は非薬物治療を行い，データカットオフ時点で消失傾向であった。その他の事象は，いずれもデータカットオフ時点で消失が確認された。Any300 mg 群の脊椎痛，関節痛は無処置で消失し，Any150 mg 群の尿路感染及び Any300 mg 群の強直性脊椎炎は薬物又は非薬物治療により消失した。Any150 mg 群の子宮頚部上皮異形成及び Any300 mg 群の肺炎は治験薬の休薬，及び薬物又は非薬物治療，Any300 mg 群の呼吸不全は治験薬の投与中止，及び薬物又は非薬物治療により消失した（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Listing 16.2.7-1.1）。

2.1.3.3.3 PoC 試験（A2209，A2209E1 試験，参考資料）

A2209 試験

NSAID に対して効果不十分で，抗 TNF-α 製剤の使用によらず中等症から重症の活動性 AS と診断された患者を対象とした本試験は，2 つのパートからなり，いずれのパートも 4 週間のスクリ

ーニング期，3 週間の投与期，25 週間の追跡調査期で構成された。パート 1 では，被験者 30 名をセクキヌマブ 10 mg/kg 又はプラセボに 4：1 の比でランダム化し（以降，10 mg/kg 群，プラセボ群と表記），Day 1 及び Day 22 に治験薬を IV 投与した。パート 2 では，パート 1 とは別の被験者 30 名をセクキヌマブ 10 mg/kg，1.0 mg/kg，又は 0.1 mg/kg に 1：2：2 の比でランダム化し（以降，10 mg/kg 群，1.0 mg/kg 群，0.1 mg/kg 群と表記），Day 1 及び Day 22 に治験薬を IV 投与した。各パートとも，Day 22 に 2 回目の IV 投与をした後は，Week 28 まで追跡調査した。

重篤な有害事象の一覧を Table 7-19 に示す。

Part 1 + 2 での重篤な有害事象発現率は 10 mg/kg 群で 6.7%（2/30 名），1.0 mg/kg 群で 8.3%（1/12 名），0.1 mg/kg 群で 0%（0/12 名），プラセボ群で 16.7%（1/6 名）であり，プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群，1.0 mg/kg 群及び 0.1 mg/kg 群で低かった。重篤な有害事象の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-5-A2209 試験-Listing 16.2.7-1.1.ab）。PT 別の重篤な有害事象は 10 mg/kg 群で皮下組織膿瘍，及びアナフィラキシー反応（各 1 名），1.0 mg/kg 群でサイトメガロウイルス感染（1 名），プラセボ群で血圧上昇（1 名）であり，いずれも治験薬との関連が否定されなかった。10 mg/kg 群のアナフィラキシー反応は治験薬の投与中止，及び薬物又は非薬物治療により消失し，その他の事象は薬物又は非薬物治療により消失した（5.3.5.1-5-A2209 試験-Listing 14.3.2-1.1.ab）。

A2209E1 試験

A2209 試験に登録された被験者を対象に継続試験を実施した。本試験は，52 週間の投与期，追跡調査（最終投与 4 週後），及び試験終了時調査（最終投与 12 週後）からなり，投与期はパート 1 及びパート 2 で構成された。いずれのパートもセクキヌマブ 3 mg/kg を 4 週間隔で 6 ヵ月間 IV 投与した。

重篤な有害事象の一覧を Table 7-20 に示す。

重篤な有害事象は 39 名中 5 名の被験者に 6 件報告された（12.8%）。PT 別の重篤な有害事象は関節炎，クローン病，うつ病，副鼻腔炎，毛包炎，ブドウ球菌性膿瘍（各 1 名）であり，毛包炎とブドウ球菌性膿瘍は同一の被験者に発現した（5.3.5.2-2-A2209E1 試験-Table 14.3.1-1.1.3）。関節炎以外は治験薬との関連が否定されず，そのうち，うつ病及び毛包炎とブドウ球菌性膿瘍は治験薬の投与中止，及び薬物又は非薬物治療により消失し，その他の事象は薬物又は非薬物治療により消失した（5.3.5.2-2-A2209E1 試験-Listing 14.3.2-1.1）。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.4.1.1 短期安全性（Week 16 まで）

外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-32 に，治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を Table 7-21 に示す。

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。PT 別では，すべて 1 名の発現であった。

Table 2-32 Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

	SC-75 mg N = 73		SC-150 mg N = 72		Any セクキヌマブ N = 145		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	3	(4.1)	5	(6.9)	8	(5.5)	4	(5.4)
大腸炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
脳核磁気共鳴画像異常	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
悪性黒色腫	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
心筋梗塞	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
クローン病	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
頭痛	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
中毒性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
乾癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3.1-8.1
SC-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を Table 2-33 に示す。

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）であり，PT 別には，薬疹が 1 名に発現した（2.1.3.2.2 項）。

Table 2-33 Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（H1301 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	重篤性	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
1003001	43/F/AS	150 mg	Yes	薬疹*	63	－*	MOD	YES	5	10	1*

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 16.2.7-1，Section 14.3.3
M = 男性，F = 女性，AS = Asian
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
治験薬に対する処置：2 = なし，4 = 休薬，5 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明
*薬疹は追跡調査終了時点では継続中であったが，その後 Day281 に消失が確認された

IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-34 に，治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を Table 7-22 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は IV-75 mg 群で 1.6%（2/124 名），IV-150 mg 群で 0.8%（1/125 名），プラセボ群で 4.9%（6/122 名）であり，IV-75 mg 群，IV-150 mg 群の発現率はいずれもプラセボ群より低かった。

Table 2-34 Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

	IV-75 mg N = 124		IV-150 mg N = 125		Any セクキヌマブ N = 249		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	2	(1.6)	1	(0.8)	3	(1.2)	6	(4.9)
多汗症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
医薬品副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
強直性脊椎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
脊椎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
リンパ腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
自殺既遂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.3.1-8.1
IV-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.4.1.2 長期安全性（長期投与時）

外国検証試験（F2310 試験，評価資料，データカットオフ：Week 156）

長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-35 に，治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を Table 7-23 に示す。

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。PT 別には，Any75 mg 群でクローン病が 2 名にみられたが，その他の有害事象はいずれも 1 名の発現であった。

データカットオフ時点で Any75 mg 群のクローン病，ネフローゼ症候群（各 1 名），Any150 mg 群の悪性黒色腫，うつ病，大腸炎，神経膠芽細胞腫（各 1 名）は継続中であった。Any75 mg 群の心筋梗塞，呼吸停止，Any150 mg 群の死亡は死亡が確認された（2.1.2.1 項）。Any75 mg 群の乳管内増殖性病変は消失したが，後遺症を伴った（2.1.5.4.1 項）。その他の事象は，データカットオフ時点で消失が確認された（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-35　長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した治験薬の投与中止に至った PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

	Any 75 mg N = 105		Any 150 mg N = 111		Any セクキヌマブ N = 211	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	10	(9.5)	10	(9.0)	20	(9.5)
頭痛	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)
虹彩毛様体炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
大腸炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
死亡	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
神経膠芽細胞腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
悪性黒色腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
多発ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
うつ病	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
クローン病	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)
心筋梗塞	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
強直性脊椎炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
関節痛	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
乳管内増殖性病変	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
ネフローゼ症候群	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
呼吸停止	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
表在性血栓性静脈炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-8.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

国内非対照試験（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 24）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を Table 2-36 に示す。

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，PT 別には，骨膜炎，子宮頚部腺癌，薬疹が各 1 名に発現した。データカットオフ時点で子宮頚部腺癌は継続中であったが，薬疹と骨膜炎（下顎骨）は薬物又は非薬物治療も行われ，消失した（2.1.3.2.2 項，5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 14.3.2-3）。

Table 2-36　長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（H1301 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	重篤性	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
1001001	39/M/AS	150 mg	No	骨膜炎	165	189	MOD	YES	5	10	2
1001003	38/F/AS	150 mg	Yes	子宮頚部腺癌	191	－	MOD	YES	5	1	1
1003001	43/F/AS	150 mg	Yes	薬疹*	63	－*	MOD	YES	5	10	1*

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 16.2.7-1，Section 14.3.3
M = 男性，F = 女性，AS = Asian
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
治験薬に対する処置：2 = なし，4 = 休薬，5 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明
*薬疹は追跡調査終了時点では継続中であったが，その後 Day281 に消失が確認された

IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料，データ固定時：Week 104）

長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-37 に，治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を Table 7-24 に示す。

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 4.5%（8/179 名），Any150 mg 群で 9.4%（17/181 名）であり，Any150 mg 群で高かった。PT 別には，Any150 mg 群で強直性脊椎炎，及び妊娠が各 2 名にみられたが，その他の事象はいずれも 1 名の発現であった。

データ固定時点で Any75 mg 群の B 細胞性リンパ腫，クローン病，ヘモグロビン減少，皮膚潰瘍（各 1 名），Any150 mg 群の強直性脊椎炎（2 名），乳癌，ヘモグロビン減少，肝酵素上昇，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，クローン病，貧血，低酸素症（各 1 名）は継続中であった。Any75 mg 群の急性呼吸不全（1 名）は死亡が確認された（2.1.2.3 項）。その他の事象は消失，又は消失傾向がみられた（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-37　長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した治験薬の投与中止に至った PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	8	(4.5)	17	(9.4)	25	(6.9)
強直性脊椎炎	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
妊娠	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
クローン病	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
ヘモグロビン減少	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
貧血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
小腸閉塞	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
帯状疱疹	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
膀胱移行上皮癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
低酸素症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
肺空洞形成	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
多汗症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
B 細胞性リンパ腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
血圧上昇	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
急性呼吸不全	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸困難	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
皮膚潰瘍	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-8.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.4.1.3 その他の試験の短期／長期安全性

（1）導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

Week 16 まで

Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 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 0.9%（1/117 名）であり，投与群間で同程度であった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.3.1-8.1）。また，セクキヌマブ群間で導入投与の有無による発現率の違いはみられなかった。

Week 16 までに治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を Table 7-25 に示す。

データカットオフ時点で，150 mg 導入投与群の口腔カンジダ症（1 名）は消失が確認されたが，150 mg 非導入投与群のクローン病（2 名）は継続中であった。また，プラセボ群の悪性黒色腫は転帰が不明であった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Listing 16.2.7-1.1）。

（2）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，参考資料）

Week 16 まで

Week 16 までに，治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

長期投与時（データカットオフ：Week 52）

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 7-26 に，治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を Table 7-27 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は Any150 mg 群で 3.6%（4/110 名），Any300 mg 群で 3.5%（4/113 名）であり，投与群間で同程度であった。PT 別には，発現した有害事象はすべて 1 名であった。

データカットオフ時点で Any150 mg 群の急性副鼻腔炎，及び Any300 mg 群の強直性脊椎炎は継続中であったが，その他の事象は消失，又は消失傾向がみられた（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Listing 16.2.7-1.1）。

2.1.4.2 治験薬の休薬を要した有害事象

2.1.4.2.1 短期安全性（Week 16 まで）

外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した治験薬の休薬を要した有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-38 に示す。

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，プラセボ群と比べて SC-75 mg 群，SC-150 mg 群で高かったが，用量との関係はみられなかった。PT 別には，SC-75 mg 群で上気道感染が 2 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。

Table 2-38 Week 16 までに発現した治験薬の休薬を要した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

	SC-75 mg N = 73		SC-150 mg N = 72		Any セクキヌマブ N = 145		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	8	(11.0)	8	(11.1)	16	(11.0)	2	(2.7)
鼻咽頭炎	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(1.4)	0	(0.0)

	SC-75 mg N = 73		SC-150 mg N = 72		Any セクキヌマブ N = 145		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ウイルス感染	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	1	(1.4)
倦怠感	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
扁桃炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
挫傷	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
肋軟骨炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
メラノサイト性母斑	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
上気道感染	2	(2.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
瞼板腺炎	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
虚血性大腸炎	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
気管支炎	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
眼感染	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
ライム病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3.1-9.1
SC-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した治験薬の休薬を要した有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-39 に示す。

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 別には，ウイルス性上気道感染が 3 名に発現したが，その他の有害事象はいずれも 1 名の発現であった。

Table 2-39　Week 16 までに発現した治験薬の休薬を要した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

	SC-150 mg N = 30	
PT	n	(%)
合計	7	(23.3)
ウイルス性上気道感染	3	(10.0)
白血球減少症	1	(3.3)
血小板減少症	1	(3.3)
口腔扁平苔癬	1	(3.3)
気管支炎	1	(3.3)
鼻咽頭炎	1	(3.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-9.1
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

Week 16 までに発現した治験薬の休薬を要した有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-40 に示す。

治験薬の休薬を要した有害事象の発現率は IV-75 mg 群で 4.0%（5/124 名），IV-150 mg 群で 4.0%（5/125 名），プラセボ群で 2.5%（3/122 名）であり，投与群間で同程度であった。PT 別には，いずれの事象も 1 名又は 2 名の発現であった。

Table 2-40 Week 16 までに発現した治験薬の休薬を要した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

	IV-75 mg N = 124		IV-150 mg N = 125		Any セクキヌマブ N = 249		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	5	(4.0)	5	(4.0)	10	(4.0)	3	(2.5)
尿路感染	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)	0	(0.0)
発熱	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
細菌性消化管感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
帯状疱疹	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
咽頭炎	2	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
クローン病	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腰ヘルニア	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
胃腸炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
副鼻腔炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腰髄神経根障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
虹彩毛様体炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
月経遅延	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.3.1-9.1
IV-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.4.2.2 長期安全性（長期投与時）

外国検証試験（F2310 試験，評価資料，データカットオフ：Week 156）

長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した治験薬の休薬を要した有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-41 に示す。

治験薬の休薬を要した有害事象発現率は 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。PT 別には，Any75 mg 群で気管支炎が 3 名にみられたほか，Any150 mg 群にて上気道感染（5 名），扁桃炎，咳嗽（各 3 名）がみられたが，その他の有害事象はいずれも 1 名又は 2 名の発現であった。データカットオフ時点で，Any150 mg 群のインフルエンザ（1 名）は継続中であった。Any150 mg 群の倦怠感及び上気道感染の各 1 名は，いずれも消失したものの後遺症が残った。また，転帰の報告がなかった

Any75 mg 群の腎結石症及び末梢動脈閉塞性疾患（各 1 名），Any150 mg 群の口腔扁平苔癬，皮膚炎，洞性徐脈（各 1 名）を除き，その他の事象は消失，又は消失傾向がみられた（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-41 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した治験薬の休薬を要した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

	Any75 mg N = 105		Any150 mg N = 111		Any セクキヌマブ N = 211	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	22	(21.0)	26	(23.4)	48	(22.7)
上気道感染	2	(1.9)	5	(4.5)	7	(3.3)
扁桃炎	1	(1.0)	3	(2.7)	4	(1.9)
咳嗽	1	(1.0)	3	(2.7)	4	(1.9)
気管支炎	3	(2.9)	2	(1.8)	5	(2.4)
発熱	2	(1.9)	2	(1.8)	4	(1.9)
口腔ヘルペス	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)
ウイルス感染	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)
耳感染	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)
皮膚炎	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)
歯感染	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)
インフルエンザ	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)
鼻咽頭炎	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)
肺炎	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)
洞性徐脈	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
口腔扁平苔癬	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
倦怠感	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
せつ	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
ブドウ球菌皮膚感染	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
癜風	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
外陰部腟カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
挫傷	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
肝機能検査値上昇	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
メラノサイト性母斑	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
四肢不全麻痺	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
鼻中隔弯曲	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
術後創感染	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)
急性冠動脈症候群	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
回転性めまい	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
瞼板腺炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
上腹部痛	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
虚血性大腸炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

PT	Any75 mg N = 105 n	(%)	Any150 mg N = 111 n	(%)	Any セクキヌマブ N = 211 n	(%)
胃炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
治癒不良	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
丹毒	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
遊走性紅斑	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
眼感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
帯状疱疹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
臍帯周囲膿瘍	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
気道感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
副鼻腔炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
尿路感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
腎結石症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
口腔咽頭痛	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
発疹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
末梢動脈閉塞性疾患	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
ライム病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-9.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

国内非対照試験（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 24）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した治験薬の休薬を要した有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-42 に示す。

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。データカットオフ時点で，軽度の血小板減少症は薬物又は非薬物治療を行わず継続中であったが，その他の事象は消失した（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 14.3.2-4）。

Table 2-42 長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した治験薬の休薬を要した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

PT	SC-150 mg N = 30 n	(%)
合計	10	(33.3)
ウイルス性上気道感染	4	(13.3)
白血球減少症	1	(3.3)
血小板減少症	1	(3.3)
大腸炎	1	(3.3)
小腸炎	1	(3.3)
口腔扁平苔癬	1	(3.3)

	SC-150 mg N = 30	
PT	n	(%)
気管支炎	1	(3.3)
鼻咽頭炎	1	(3.3)
口腔咽頭痛	1	(3.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-9.2
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料，データ固定時：Week 104）

長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した治験薬の休薬を要した有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-43 に示す。

治験薬の休薬を要した有害事象発現率は Any75 mg 群で 11.7%（21/179 名），Any150 mg 群で 17.1%（31/181 名）であり，Any150 mg 群で高かった。PT 別には，Any75 mg 群で咽頭炎が 4 名，インフルエンザが 3 名，上気道感染及び創傷感染が各 2 名，Any150 mg 群で尿路感染が 4 名，咽頭炎，上気道感染，帯状疱疹が各 3 名，気管支炎，副鼻腔炎が各 2 名にみられたが，その他の事象はいずれも 1 名の発現であった。データ固定時点で，Any75 mg 群の肝機能異常（1 名）は継続中であった。Any150 mg 群の脳血管発作と不全片麻痺（同一被験者，1 名）は消失したものの後遺症が残った。また，転帰の報告がなかった Any75 mg 群の気管支炎，インフルエンザ，リンパ節症（各 1 名），Any150 mg 群の帯状疱疹（1 名）を除き，その他の事象は消失，又は消失傾向がみられた（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-43　長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した治験薬の休薬を要した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	21	(11.7)	31	(17.1)	52	(14.4)
尿路感染	0	(0.0)	4	(2.2)	4	(1.1)
咽頭炎	4	(2.2)	3	(1.7)	7	(1.9)
上気道感染	2	(1.1)	3	(1.7)	5	(1.4)
帯状疱疹	0	(0.0)	3	(1.7)	3	(0.8)
気管支炎	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)
副鼻腔炎	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)
インフルエンザ	3	(1.7)	1	(0.6)	4	(1.1)
胃腸炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
鼻咽頭炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
創傷	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
ぶどう膜炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
下痢	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
急性膵炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
嘔吐	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)

	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Anyセクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発熱	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
急性扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
細菌感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
結膜炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
真菌性耳感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
細菌性消化管感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
急性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
気道感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
気管炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
皮膚化学熱傷	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
脊椎骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
滑液包炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
脳血管発作	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
頭痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
不全片麻痺	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
失神	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
頻尿	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
創傷感染	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
リンパ節症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
冠動脈狭窄	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
白内障	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
クローン病	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
腰ヘルニア	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
歯痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
肝機能異常	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
迷路炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
ウイルス性上気道感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
軟骨損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
裂傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
乳房の良性新生物	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
腰髄神経根障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
咳嗽	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
末梢静脈疾患	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-9.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，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（各リスクを評価した事象の定義は MedDRA version によって異なる）。各リスクを評価した事象の定義は Table 7-1 に示した。

安全性評価に使用した主な臨床試験（F2310，H1301，F2305，F2320，F2314 試験）の器官別又は症候群別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-44 に示す。なお，本項では試験ごとに短期（Week 16 まで）と長期（長期投与時）の結果を示すが，発現数の少ないリスクについては，長期のみの結果を記載し評価する。

H1301 試験の長期投与時（データカットオフ：Week 52）の結果は，2.1.6.6 項に示す。

Table 2-44　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，F2305 試験，F2320 試験，F2314 試験，SAF）

	F2310 試験					H1301 試験			F2305 試験				
	短期（Week 16）			長期（Week 156）		短期（Week 16）	長期（Week 24）	長期（Week 52）	短期（Week 16）			長期（Week 104）	
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 (%)	IV-75 mg N = 124 n (%)	IV-150 mg N = 125 n (%)	プラセボ N = 122 n (%)	Any 75 mg N = 179 n (%)	Any 150 mg N = 181 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)	32 (25.8)	43 (34.4)	15 (12.3)	100 (55.9)	110 (60.8)
重篤な感染症	0	0	0	7 (6.7)	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	3 (1.7)	3 (1.7)
好中球減少症	0	0	0	3 (2.9)	2 (1.8)	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (6.7)	6 (4.8)	4 (3.2)	1 (0.8)	14 (7.8)	9 (5.0)
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)	4 (3.2)	6 (4.8)	4 (3.3)	12 (6.7)	24 (13.3)
悪性腫瘍	0	1 (1.4)	0	1 (1.0)	2 (1.8)	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (0.8)	1 (0.6)	3 (1.7)
悪性および詳細不明の腫瘍	0	1 (1.4)	0	1 (1.0)	2 (1.8)	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (0.8)	1 (0.6)	3 (1.7)
皮膚および詳細不明の腫瘍	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
MACE	1 (1.4)	0	0	2 (1.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	3 (1.7)
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)	2 (1.6)	5 (4.0)	0	11 (6.1)	9 (5.0)
免疫原性	—	—	—	15 (14.3)	20 (18.0)	0	0	0	—	—	—	27 (15.1)	30 (16.6)
炎症性腸疾患	2 (2.7)	0	0	3 (2.9)	3 (2.7)	0	0	1 (3.3)	1 (0.8)	0	0	4 (2.2)	1 (0.6)
炎症性腸疾患	2 (2.7)	0	0	3 (2.9)	3 (2.7)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	4 (2.2)	1 (0.6)
クローン病	1 (1.4)	0	0	2 (1.9)	1 (0.9)	0	0	1 (3.3)	1 (0.8)	0	0	4 (2.2)	1 (0.6)
結核	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	F2320 試験			F2314 試験				
	短期（Week 16）			短期（Week 16）			長期（Week 52）	
リスク名	150 mg 導入投与 N = 116 n (%)	150 mg 非導入投与 N = 117 n (%)	プラセボ N = 117 n (%)	IV-150 mg N = 74 n (%)	IV-300 mg N = 76 n (%)	プラセボ N = 75 n (%)	Any150 mg N = 110 n (%)	Any300 mg N = 113 n (%)
感染症	39 (33.6)	31 (26.5)	35 (29.9)	16 (21.6)	20 (26.3)	16 (21.3)	57 (51.8)	57 (50.4)
重篤な感染症	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.9)	2 (1.8)
好中球減少症	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.6)	0	0	0	0	0
過敏症反応	2 (1.7)	5 (4.3)	3 (2.6)	0	2 (2.6)	4 (5.3)	6 (5.5)	4 (3.5)
悪性腫瘍	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
悪性および詳細不明の腫瘍	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
皮膚および詳細不明の腫瘍	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
MACE	0	0	0	0	0	0	0	0
心血管・脳血管系事象	3 (2.6)	3 (2.6)	2 (1.7)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.8)	1 (0.9)
免疫原性	2 (1.7)	7 (6.0)	6 (5.1)	2 (2.7)	5 (6.6)	4 (5.3)	13 (11.8)	9 (8.0)
炎症性腸疾患	0	2 (1.7)	0	0	0	0	0	0
炎症性腸疾患	0	2 (1.7)	0	0	0	0	0	0
クローン病	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
結核	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.9)	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 16.2.7-2，5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-13.2，Listing 16.2.7-2，5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.3.1-13.1，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.7-1.2，5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-13.2，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.7-1.2，5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.3.1-13.1，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.7-1.2，5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3.1-13.1，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.7-1.2，5.3.5.3-5-J-SCS Appendix 1-Table 2.1-1.2，Table 2.1-1.3，Table 2.1-2.1，Table 2.1-2.2，Table 2.1-3.1，Table 2.1-3.2，Table 2.1-4.1

各リスクを評価した事象の定義は MedDRA version によって異なる（Table 7-1）

MedDRA version の評価事象に伴い，F2310 試験，F2305 試験の免疫原性は長期のみ評価した

2.1.5.1 感染症

セクキヌマブは，インターロイキン-17A（IL-17A）の IL-17 受容体への結合を阻害することにより，IL-17A の生物活性を中和し作用する。よって，セクキヌマブの投与で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考えられる。乾癬患者を対象とした臨床試験では，プラセボ群と比べてセクキヌマブ群で重篤な感染症の発現率は低かったが，セクキヌマブの投与で感染症が重篤化する可能性は否定できない。

なお，本項では感染症全般の評価として「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率を示し，さらに，乾癬患者を対象とした臨床試験で，プラセボ群と比べてセクキヌマブ群で高い発現率を示した「上気道感染（HLT）」及び「ヘルペスウイルス感染（PT）」，IL-17A や IL-17F に起因して発現しやすい「カンジダ感染（HLT）」[Gaffen et al. 2011，Cypowyj et al. 2012]，他の生物薬剤にて注意喚起されている「日和見感染（NMQ）」を評価した。

2.1.5.1.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までの「感染症」の発現被験者数及び発現率を Table 2-45 に，長期投与時（データカットオフ：Week 156）の発現被験者数及び発現率を Table 2-46 に示す。

Week 16 までの「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かった。「上気道感染（HLT）」の発現率は SC-75 mg 群で 15.1%（11/73 名），SC-150 mg 群で 16.7%（12/72 名），プラセボ群で 9.5%（7/74 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かった。「カンジダ感染（HLT）」の発現率は SC-75 mg 群で 1.4%（1/73 名），SC-150 mg 群で 0%，プラセボ群で 0%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。「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 16 までに重篤な「感染症」はみられなかった（Table 2-44）。

Table 2-45　Week 16 までに発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

SOC HLT	SC-75 mg N = 73		SC-150 mg N = 72		Any セクキヌマブ N = 145		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	22	(30.1)	24	(33.3)	46	(31.7)	20	(27.0)
カンジダ感染	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
上気道感染	11	(15.1)	12	(16.7)	23	(15.9)	7	(9.5)
鼻咽頭炎	6	(8.2)	8	(11.1)	14	(9.7)	3	(4.1)
上気道感染	4	(5.5)	1	(1.4)	5	(3.4)	2	(2.7)
鼻炎	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(1.4)	1	(1.4)
急性扁桃炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)

SOC HLT	SC-75 mg N = 73		SC-150 mg N = 72		Any セクキヌマブ N = 145		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
扁桃炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	1	(1.4)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3.1-13.1
HLT ごと SC-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

長期投与時の「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，Any75 mg 群で高かった。「上気道感染（HLT）」の発現率は Any75 mg 群で 45.7%（48/105 名），Any150 mg 群で 37.8%（42/111 名）であり，Any75 mg 群で高かった。「カンジダ感染（HLT）」の発現率は Any75 mg 群で 1.9%（2/105 名），Any150 mg 群で 2.7%（3/111 名）と，投与群間で同程度であった。「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。長期投与時の重篤な「感染症」の発現率は Any75 mg 群で 6.7%（7/105 名），Any150 mg 群で 0.9%（1/111 名）であり，Any75 mg 群で高かった（Table 2-44）。

「感染症」の多くは重症度が軽度又は中等度であり，高度の事象は Any75 mg 群の 4 名 4 件（肺炎 2 名 2 件，歯感染，気管支炎　各 1 名 1 件），Any150 mg 群の 5 名 7 件（胃腸炎 3 名 4 件，インフルエンザ 1 名 2 件，熱性感染症 1 名 1 件）であった。重篤な「感染症」は Any75 mg 群の 7 名 8 件（肺炎 2 名 3 件，鼠径部膿瘍，咽頭炎，術後創感染，ウイルス性髄膜炎，丹毒　各 1 名 1 件），Any150 mg 群の 1 名 1 件（熱性感染症）であった。重篤な「感染症」のうち，Any75 mg 群の鼠径部膿瘍，咽頭炎，ウイルス性髄膜炎，Any150 mg 群の熱性感染症は薬物又は非薬物治療により消失した。Any75 mg 群の肺炎（1 名 1 件），術後創感染，丹毒は治験薬の休薬，及び薬物又は非薬物治療により消失した。Any75 mg 群の肺炎のもう 1 名は 2 回肺炎を発現しており，1 回目はいずれの処置もなく消失したが，2 回目は無処置で，データカットオフ時点で継続中であった。治験薬との関連が否定されなかった事象は，Any75 mg 群で治験薬の休薬，及び薬物又は非薬物治療で消失した肺炎（1 名），術後創感染，ウイルス性髄膜炎，及び Any150 mg 群の熱性感染症であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は Any75 mg 群で 18 名 25 件，Any150 mg 群で 18 名 29 件であった。休薬に至った事象のうち，Any150 mg 群のインフルエンザ（1 名）が継続中であったが，その他の事象はいずれもデータカットオフ時点で消失が確認された。そのうち軽度の上気道感染を発現した 1 名は 1 回目の事象の転帰が後遺症を伴った消失であったが，その後 2 回発現した上気道感染は，いずれも後遺症を伴うことなく消失した（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-46　長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

SOC HLT PT	Any75 mg N = 105 n	(%)	Any150 mg N = 111 n	(%)	Any セクキヌマブ N = 211 n	(%)
感染症および寄生虫症	74	(70.5)	65	(58.6)	139	(65.9)
カンジダ感染	2	(1.9)	3	(2.7)	5	(2.4)
口腔カンジダ症	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)
外陰部腟カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
カンジダ感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
上気道感染	48	(45.7)	42	(37.8)	90	(42.7)
鼻咽頭炎	28	(26.7)	24	(21.6)	52	(24.6)
上気道感染	13	(12.4)	11	(9.9)	24	(11.4)
扁桃炎	5	(4.8)	6	(5.4)	11	(5.2)
咽頭炎	6	(5.7)	3	(2.7)	9	(4.3)
副鼻腔炎	4	(3.8)	3	(2.7)	7	(3.3)
鼻炎	6	(5.7)	2	(1.8)	8	(3.8)
気管炎	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)
慢性副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
急性副鼻腔炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
喉頭炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-13.2
HLT ごと Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 74/113.9（65.0），Any150 mg 群で 64/141.5（45.2），プラセボ群で 20/18.6（107.3）であった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-2.1）。「カンジダ感染（HLT）」の発現率は Any75 mg 群で 2/254.6（0.8），Any150 mg 群で 3/269.0（1.1），プラセボ群で 0/22.7（0.0），「上気道感染（HLT）」の発現率は Any75 mg 群で 48/169.4（28.3），Any150 mg 群で 42/183.4（22.9），プラセボ群で 7/21.5（32.6）であった。いずれの事象もセクキヌマブ群の発現率は Any75 mg 群が Any150 mg 群に比べて高い，若しくは同程度であり，用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-14.1，Table 14.3.1-15.2）。なお，プラセボの投与はいずれも Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

2.1.5.1.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

Week 16 までの「感染症」の発現被験者数及び発現率を Table 2-47 に，長期投与時（データカットオフ：Week 24）の発現被験者数及び発現率を Table 2-48 に示す。

Week 16 までの「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率は 46.7%（14/30 名），「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。重篤な「感染症」はみられなかった（Table 2-44）。

Table 2-47　Week 16 までに発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

SOC HLT PT	SC-150 mg N = 30 n	(%)
感染症および寄生虫症	14	(46.7)
カンジダ感染	1	(3.3)
外陰部膣カンジダ症	1	(3.3)
上気道感染	1	(3.3)
鼻咽頭炎	1	(3.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-13.1
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

長期投与時の「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率は 63.3%（19/30 名）であった。「上気道感染（HLT）」の発現率は 13.3%（4/30 名），「カンジダ感染（HLT）」の発現率は 6.7%（2/30 名）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。重篤な「感染症」はみられなかった（Table 2-44）。

「感染症」の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は 5 名 7 件で，いずれもデータカットオフ時点での消失が確認された（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 16.2.7-1，Listing 16.2.7-2）。

Table 2-48　長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

SOC HLT PT	SC-150 mg N = 30 n	(%)
感染症および寄生虫症	19	(63.3)
カンジダ感染	2	(6.7)
カンジダ感染	1	(3.3)
外陰部膣カンジダ症	1	(3.3)
上気道感染	4	(13.3)
鼻咽頭炎	1	(3.3)
咽頭炎	1	(3.3)
副鼻腔炎	1	(3.3)
扁桃炎	1	(3.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-13.2
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率［n/EX（IR）］は 19/13.3（142.6）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-14.1）。

2.1.5.1.3 IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

Week 16 までの「感染症」の発現被験者数及び発現率を Table 2-49 に，長期投与時（データ固定時：Week 104）の発現被験者数及び発現率を Table 2-50 に示す。

Week 16 までの「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）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かった。「上気道感染（HLT）」の発現率は IV-75 mg 群で 19.4%（24/124 名），IV-150 mg 群で 19.2%（24/125 名），プラセボ群で 11.5%（14/122 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かった。「カンジダ感染（HLT）」の発現率は IV-75 mg 群で 0.8%（1/124 名），IV-150 mg 群で 0%，プラセボ群 0%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。「ヘルペスウイルス感染（PT）」の発現率は IV-75 mg 群で 0%，IV-150 mg 群で 0.8%（1/125 名），プラセボ群で 0%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。「日和見感染（NMQ）」の発現はなかった。Week 16 までの重篤な「感染症」の発現率は IV-75 mg 群で 0%，IV-150 mg 群で 0.8%（1/125 名），プラセボ群で 0%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（Table 2-44）。

Table 2-49　Week 16 までに発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

SOC HLT PT	IV-75 mg N = 124		IV-150 mg N = 125		Any セクキヌマブ N = 249		Placebo N = 122	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	32	(25.8)	43	(34.4)	75	(30.1)	15	(12.3)
カンジダ感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
性器カンジダ症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
上気道感染	24	(19.4)	24	(19.2)	48	(19.3)	14	(11.5)
鼻咽頭炎	13	(10.5)	17	(13.6)	30	(12.0)	9	(7.4)
咽頭炎	2	(1.6)	3	(2.4)	5	(2.0)	1	(0.8)
鼻炎	2	(1.6)	2	(1.6)	4	(1.6)	0	(0.0)
扁桃炎	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)	0	(0.0)
上気道感染	4	(3.2)	1	(0.8)	5	(2.0)	2	(1.6)
喉頭炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)
急性扁桃炎	2	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
副鼻腔炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(2.5)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.3-1.13.1
HLT ごと IV-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

長期投与時の「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 群で高かった。「上気道感染（HLT）」の発現率は Any75 mg 群で 39.1%（70/179 名），Any150 mg 群で 45.3%（82/181 名）であり，Any150 mg 群で高かった。「カンジダ感染（HLT）」の発現率は Any75 mg 群で 1.1%（2/179 名），Any150 mg 群で 1.1%（2/181 名）であり，投与群間で同程度であった。「ヘルペスウイルス感染（PT）」の発現率は Any75 mg 群で 0%，Any150 mg 群で 0.6%（1/181 名）であり，投与群間で同程度であった。「日和見感染（NMQ）」の発現率は Any75 mg 群で 1.1%（2/179 名），Any150 mg 群で 0%であり，投与群間で同程度であった。長期投与時の重篤な「感染症」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（Table 2-44）。

「感染症」の多くは重症度が軽度又は中等度であり，高度の事象は Any75 mg 群の 1 名 1 件（肺炎）であった。重篤な「感染症」は Any75 mg 群の 3 名 3 件（肺炎，ヘリコバクター性胃炎，虫垂炎），Any150 mg 群の 3 名 3 件（扁桃炎 2 名 2 件，急性腎盂腎炎 1 名 1 件）であった。重篤な「感染症」のうち，Any75 mg 群の肺炎は薬物又は非薬物治療を行ったが，Day 706 に急性呼吸不全によって死亡した（2.1.2.3 項）。当該事象は治験薬との関連が否定された。Any150 mg 群の急性腎盂腎炎は治験薬の休薬，及び薬物又は非薬物治療により消失した。Any75 mg 群のヘリコバクター性胃炎，虫垂炎，Any150 mg 群の扁桃炎（2 名 2 件）は薬物又は非薬物治療により消失した。Any150 mg 群の急性腎盂腎炎は治験薬との関連が否定されなかったが，その他の事象は治験薬との関連が否定された。

Week 16 以降に発現した Any150 mg 群の帯状疱疹の 1 名で治験薬の投与を中止し，薬物又は非薬物治療も行って，事象はその後消失した。当該事象は，治験薬との関連が否定されなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は Any75 mg 群で 14 名 19 件，Any150 mg 群で 25 名 29 件であった。休薬に至った事象のうち，Any75 mg 群の気管支炎，インフルエンザ（各 1 名 1 件），Any150 mg 群の帯状疱疹（1 名 1 件）の転帰が未報告であったが，その他の事象はいずれもデータ固定時点での消失が確認された（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.7-1.2）。

Table 2-50 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

SOC, NMQ HLT	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症（SOC）	100	(55.9)	110	(60.8)	210	(58.3)
カンジダ感染	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)
口腔カンジダ症	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
カンジダ感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)

SOC, NMQ HLT	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
性器カンジダ症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
上気道感染	70	(39.1)	82	(45.3)	152	(42.2)
鼻咽頭炎	35	(19.6)	44	(24.3)	79	(21.9)
咽頭炎	12	(6.7)	21	(11.6)	33	(9.2)
上気道感染	21	(11.7)	17	(9.4)	38	(10.6)
鼻炎	5	(2.8)	12	(6.6)	17	(4.7)
副鼻腔炎	4	(2.2)	7	(3.9)	11	(3.1)
扁桃炎	0	(0.0)	7	(3.9)	7	(1.9)
急性扁桃炎	5	(2.8)	3	(1.7)	8	(2.2)
気管炎	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)
喉頭炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
咽頭扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
気管気管支炎	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.8)
急性副鼻腔炎	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
日和見感染（NMQ）	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
皮膚播種性帯状疱疹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
結核	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-13.2
HLT ごと Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 100/189.6（52.8），Any150 mg 群で 110/168.4（65.3），プラセボ群で 16/38.4（41.6）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連がみられた（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-14.1）。「日和見感染（NMQ）」の発現率は Any75 mg 群で 2/313.2（0.6），Any150 mg 群で 0/307.9（0.0），プラセボ群で 0/41.9（0.0）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-14.1）。なお，プラセボの投与はいずれも Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

2.1.5.1.4 その他の試験

（1）導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

Week 16 までの「感染症」の発現被験者数及び発現率を Table 2-51 に示す。

「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）であり，150 mg 非導入投与群の発現率はプラセボ群より低かったが，150 mg 導入投与群で高かった。「上気道感染（HLT）」の発現率は 150 mg 導入投与群で 19.0%（22/116 名），150 mg 非導入投与群で 17.9%

（21/117 名），プラセボ群で 17.1%（20/117 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。「カンジダ感染（HLT）」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 0%，プラセボ群で 0.9%（1/117 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。「日和見感染 (NMQ)」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%，プラセボ群で 0%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。「ヘルペスウイルス感染（PT）」の発現はなかった。重篤な「感染症」の発現率は 150 mg 導入投与群で 0.9%（1/116 名）であり，150 mg 非導入投与群及びプラセボ群での発現はなかった（Table 2-44）。

セクキヌマブ群で発現した「感染症」の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な「感染症」は 150 mg 導入投与群の丹毒（1 名 1 件）であった。当該事象は薬物又は非薬物治療により消失した。治験薬との関連は否定されなかった（2.1.3.3.1 項）。

150 mg 導入投与群の口腔カンジダ症の 1 名で治験薬の投与を中止し，薬物又は非薬物治療も行って，事象はその後消失した。当該事象は，治験薬との関連が否定されなかった。治験薬の休薬に至った有害事象のうち，150 mg 非導入投与群のヘリコバクター感染（1 名 1 件）が継続中であったが，その他の事象はいずれもデータカットオフ時点での消失が確認された（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.7-1.2）。

Table 2-51　Week 16 までに発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（F2320 試験，SAF）

SOC, NMQ HLT PT	150 mg 導入投与 N = 116		150 mg 非導入投与 N = 117		Any セクキヌマブ N = 233		プラセボ N = 117	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症（SOC）	39	(33.6)	31	(26.5)	70	(30.0)	35	(29.9)
カンジダ感染	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.9)
口腔カンジダ症	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.9)
食道カンジダ症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
外陰部腟カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
上気道感染	22	(19.0)	21	(17.9)	43	(18.5)	20	(17.1)
鼻咽頭炎	17	(14.7)	11	(9.4)	28	(12.0)	10	(8.5)
上気道感染	4	(3.4)	5	(4.3)	9	(3.9)	6	(5.1)
副鼻腔炎	1	(0.9)	2	(1.7)	3	(1.3)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.9)	3	(2.6)
鼻炎	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.9)	1	(0.9)
喉頭炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
日和見感染（NMQ）	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
食道カンジダ症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

Source：5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.3.1-13.1
HLT ごと 150 mg 導入投与群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

（2）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，参考資料）

Week 16 までの「感染症」の発現被験者数及び発現率を Table 2-52 に，長期投与時（データカットオフ：Week 52）の発現被験者数及び発現率を Table 2-53 に示す。

Week 16 までの「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）と，IV-150 mg 群の発現率はプラセボ群と同程度であったが，IV-300 mg 群で高かった。「上気道感染（HLT）」の発現率は IV-150 mg 群で 12.2%（9/74 名），IV-300 mg 群で 9.2%（7/76 名），プラセボ群で 9.3%（7/75 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。「カンジダ感染（HLT）」の発現率は IV-150 mg 群で 1.4%（1/74 名），IV-300 mg 群で 1.3%（1/76 名），プラセボ群で 0%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。「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 16 までの重篤な「感染症」の発現率はプラセボ群で 1.3%（1/75 名）であり，セクキヌマブ群での発現はなかった（Table 2-44）。

Table 2-52　Week 16 までに発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（F2314 試験，SAF）

SOC HLT PT	IV-150 mg N = 74		IV-300 mg N = 76		Any セクキヌマブ N = 150		プラセボ N = 75	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	16	(21.6)	20	(26.3)	36	(24.0)	16	(21.3)
カンジダ感染	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)	0	(0.0)
外陰部腟カンジダ症	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.7)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
上気道感染	9	(12.2)	7	(9.2)	16	(10.7)	7	(9.3)
鼻咽頭炎	6	(8.1)	3	(3.9)	9	(6.0)	2	(2.7)
咽頭炎	1	(1.4)	3	(3.9)	4	(2.7)	1	(1.3)
扁桃炎	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)	0	(0.0)
鼻炎	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.7)	0	(0.0)
副鼻腔炎	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(2.7)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)

Source：5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3.1-13.1
HLT ごと IV-300 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

長期投与時の「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）であり，投与群間で同程度であった。「上気道感染（HLT）」の発現率は Any150 mg 群で 34.5%（38/110 名），Any300 mg 群で 28.3%（32/113 名）であり，Any150 mg 群で高かった。「カンジダ感染（HLT）」の発現率は Any150 mg 群で 1.8%（2/110 名），Any300 mg 群で 1.8%（2/113 名）であり，投与群間で同程度であった。「日和見感染 (NMQ)」の発現率は Any150 mg 群で 0.9%（1/110 名），Any300 mg 群で 0%であり，投与群間

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。長期投与時の重篤な「感染症」の発現率は Any150 mg 群で 0.9%（1/110 名），Any300 mg 群で 1.8%（2/113 名）であり，投与群間で同程度であった（Table 2-44）。

「感染症」の多くは重症度が軽度又は中等度であり，高度の事象は Any300 mg 群の 2 名 3 件（尿路感染 1 名 2 件，肺炎 1 名 1 件）であった。重篤な「感染症」は Any150 mg 群の尿路感染（1 名 1 件），Any300 mg 群の尿路感染（1 名 2 件），及び肺炎（1 名 1 件）であった。重篤な「感染症」のうち，Any150 mg 群の尿路感染は薬物又は非薬物治療により消失した。Any300 mg 群の肺炎は治験薬の休薬，及び薬物又は非薬物治療により消失した。Any300 mg 群の尿路感染は 2 回発現し，1 回目の発現では治験薬の休薬，及び薬物又は非薬物治療により消失したが，2 回目の発現では治験薬の投与を中止し，薬物又は非薬物治療を行って，消失傾向であった。重篤な「感染症」は，いずれも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前述の Any300 mg 群の尿路感染（1 名），及び Any150 mg 群の急性副鼻腔炎（1 名）であった。急性副鼻腔炎は薬物又は非薬物治療を実施したが，データカットオフ時点で継続中であった。当該事象は治験薬との関連が否定されなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は Any150 mg 群で 15 名 20 件，Any300 mg 群で 10 名 11 件であった。休薬に至った事象のうち Any150 mg 群の鼻咽頭炎（1 名），Any300 mg 群の歯感染（1 名）が継続中であったが，その他の事象はいずれもデータカットオフ時点で消失が確認された（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.7-1.2）。

Table 2-53　長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した「感染症」の発現被験者数・発現率（F2314 試験，SAF）

SOC, NMQ HLT PT	Any150 mg N = 110 n	(%)	Any300 mg N = 113 n	(%)	Any セクキヌマブ N = 223 n	(%)
感染症および寄生虫症（SOC）	57	(51.8)	57	(50.4)	114	(51.1)
カンジダ感染	2	(1.8)	2	(1.8)	4	(1.8)
性器カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
外陰部腟カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
食道カンジダ症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
口腔カンジダ症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
上気道感染	38	(34.5)	32	(28.3)	70	(31.4)
鼻咽頭炎	22	(20.0)	16	(14.2)	38	(17.0)
上気道感染	4	(3.6)	5	(4.4)	9	(4.0)
鼻炎	5	(4.5)	4	(3.5)	9	(4.0)
扁桃炎	4	(3.6)	4	(3.5)	8	(3.6)
咽頭炎	3	(2.7)	4	(3.5)	7	(3.1)
咽頭扁桃炎	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.3)
副鼻腔炎	6	(5.5)	1	(0.9)	7	(3.1)

SOC, NMQ HLT PT	Any150 mg N = 110 n	(%)	Any300 mg N = 113 n	(%)	Any セクキヌマブ N = 223 n	(%)
鼻前庭炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
急性副鼻腔炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
アデノイド咽頭炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
日和見感染（NMQ）	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
食道カンジダ症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source：5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3.1-13.2
HLT ごと Any300 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率［n/EX（IR）］は Any150 mg 群で 57/83.1（68.6），Any300 mg 群で 57/81.1（70.3），プラセボ群で 16/19.9（80.5）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3.1-14.1）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

2.1.5.2 好中球数減少

IL-17 は自然免疫系細胞で発現し，阻害により好中球の産生及び遊走が抑制されることで，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]。実際，IL-17 pathway を標的とする他剤の臨床試験で好中球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も，プラセボ群と比べてセクキヌマブ群で好中球数減少の発現率が高かった。

2.1.5.2.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

（1）有害事象

Week 16 までに，すべての投与群で「好中球数減少」の発現はなかった（Table 2-44）。

長期投与時（データカットオフ：Week 156）の「好中球数減少」の発現被験者数及び発現率を Table 2-54 に示す。

長期投与時の「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。発現した事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，非重篤であった。治験薬の投与中止又は休薬に至った事象はなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-54　長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「好中球数減少」の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

NMQ	Any75 mg 群 N = 105		Any150 mg 群 N = 111		Any セクキヌマブ群 N = 211	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
好中球減少症	3	(2.9)	2	(1.8)	5	(2.4)
白血球減少症	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
好中球減少症	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-13.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「好中球数減少」の発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 3/252.4（1.2），Any150 mg 群で 2/266.3（0.8），プラセボ群で 0/22.7（0.0）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-14.1）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

（2）臨床検査

好中球数について，Week 16 までの CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率を Table 2-55 に示す。

Week 16 までの Grade 別の異常値発現率は Grade 2 が SC-75 mg 群で 1.4%（1/73 名），SC-150 mg 群で 0%，プラセボ群で 0%であった。Grade 3 以上の異常はみられなかった。

Table 2-55　Week 16 までに好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者の割合（F2310 試験，SAF）

	SC-75 mg N = 73 n/m (%)	SC-150 mg N = 72 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 145 n/m (%)	プラセボ N = 74 n/m (%)
< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	1/73 (1.4)	0/72 (0.0)	1/145 (0.7)	0/73 (0.0)
< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3-2.1.6
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

長期投与時（データカットオフ：Week 156）の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率を Table 2-56 に示す。

長期投与時の Grade 別の異常値発現率は Grade 1 が Any75 mg 群で 1.0%（1/105 名），Any150 mg 群で 0%（0/111 名），Grade 2 が Any75 mg 群で 4.8%（5/105 名），Any150 mg 群で 1.8%（2/111 名），Grade 3 が Any75 mg 群で 0%（0/105 名），Any150 mg 群で 0.9%（1/111 名）にみられた。いずれの Grade も被験者の割合は投与群間で同程度，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。Grade 3 の詳細を以下に示す（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

- Grade 3
  - Any150 mg 群（被験者番号 3032003）
    ベースラインでの好中球数は 9.20 × 10^9/L であった。Week 40 に好中球数が 0.90 × 10^9/L（Grade 3）に低下したが，Week 52 に 4.20 × 10^9/L（正常範囲：1.6～7.4 × 10^9/L）に回復した。好中球数及び感染症に関連する有害事象は報告されなかった。

Table 2-56 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者の割合（F2310 試験，SAF）

	Any75 mg N = 105 n/m (%)	Any150 mg N = 111 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 211 n/m (%)
< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	1/105 (1.0)	0/111 (0.0)	1/211 (0.5)
< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	5/105 (4.8)	2/111 (1.8)	7/211 (3.3)
< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)
< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3-2.1.7
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

2.1.5.2.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

（1）有害事象

Week 16 までの「好中球数減少」の発現被験者数及び発現率を Table 2-57 に示す。

Week 16 までの「好中球数減少」の発現率は 6.7%（2/30 名）であった。発現した事象の重症度はいずれも軽度で，非重篤であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。1 名は治験薬の休薬により消失した。治験薬との関連は否定された。1 名は無処置であり，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（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 16.2.7-1，Listing 16.2.7-2）。

Table 2-57　Week 16 までに発現した「好中球数減少」の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

NMQ	SC-150 mg N = 30	
PT	n	(%)
好中球減少症	2	(6.7)
白血球減少症	2	(6.7)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-13.1
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

Week 16 以降，新たに発現した「好中球数減少」の事象はなかった（Table 2-44）。

長期投与時（データカットオフ：Week 24）に曝露期間で調整した 100 人年あたりの「好中球数減少」の発現率［n/EX（IR）］は 2/23.9（8.4）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-14.1）。

（2）臨床検査

好中球数について，Week 16 までの CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率を Table 2-58 に示す。

Week 16 までの Grade 別の異常値発現率は Grade 2 が 3.3%（1/30 名）であった。当該被験者は白血球減少症（継続中）の有害事象が報告された。Grade 3 以上の異常はみられなかった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 14.3.4-1，Listing 16.2.7-1）。

Table 2-58　Week 16 までに好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者の割合（H1301 試験，SAF）

	SC-150 mg N = 30 n/m (%)
< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	0/30 (0.0)
< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	1/30 (3.3)
< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	0/30 (0.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-2.1.7
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

Week 16 以降，好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者はいなかった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-2.1.8）。

2.1.5.2.3 IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

（1）有害事象

Week 16 までの「好中球数減少」の発現被験者数及び発現率を Table 2-59 に，長期投与時（データ固定時：Week 104）の「好中球減少症」の発現被験者数及び発現率を Table 2-60 に示す。

Week 16 までの「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）であり，プラセボ群と比べて IV-75 mg 群は高かったが，IV-150 mg 群は同程度であった。発現した事象の重症度はいずれも軽度であり，非重篤であった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-59 Week 16 までに発現した「好中球数減少」の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

NMQ	IV-75 mg N = 124		IV-150 mg N = 125		Any セクキヌマブ N = 249		プラセボ N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
好中球減少症	6	(4.8)	4	(3.2)	10	(4.0)	1	(0.8)
白血球減少症	6	(4.8)	4	(3.2)	10	(4.0)	1	(0.8)
好中球減少症	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.3.1-13.1
IV-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

長期投与時の「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）であり，投与群間で同程度であった。発現した事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，非重篤であった。治験薬の投与中止又は休薬に至った事象はなかった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-60 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「好中球数減少」の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

NMQ	Any 75 mg N = 179		Any 150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
好中球減少症	14	(7.8)	9	(5.0)	23	(6.4)
白血球減少症	12	(6.7)	8	(4.4)	20	(5.6)
好中球減少症	5	(2.8)	3	(1.7)	8	(2.2)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-13.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「好中球数減少」の発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 14/293.1（4.8），Any150 mg 群で 9/293.3（3.1），プラセボ群で 1/41.6（2.4）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-

14.1）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

（2）臨床検査

好中球数について，Week 16 までの CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率を Table 2-61 に示す。

Week 16 までの Grade 別の異常値発現率は Grade 1 が IV-75 mg 群で 4.1%（5/122 名），IV-150 mg 群で 1.6%（2/124 名），プラセボ群で 0%，Grade 2 が IV-75 mg 群で 3.3%（4/123 名），IV-150 mg 群で 2.4%（3/124 名），プラセボ群で 0%であり，プラセボ群と比べて IV-75 mg 群は高かったが，IV-150 mg 群は同程度であった。Grade 3 以上の異常はみられなかった。

Table 2-61　Week 16 までに好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者の割合（F2305 試験，SAF）

	IV-75 mg N = 124 n/m (%)	IV-150 mg N = 125 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 249 n/m (%)	プラセボ N = 122 n/m (%)
< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	5/122 (4.1)	2/124 (1.6)	7/246 (2.8)	0/119 (0.0)
< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	4/123 (3.3)	3/124 (2.4)	7/247 (2.8)	0/119 (0.0)
< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	0/124 (0.0)	0/124 (0.0)	0/248 (0.0)	0/119 (0.0)
< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	0/124 (0.0)	0/124 (0.0)	0/248 (0.0)	0/119 (0.0)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.3-2.1.6
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

長期投与時（投与期間：Week 104）の CTCAE に基づく Grade 別の好中球数の異常値発現率を Table 2-62 に示す。

長期投与時の Grade 別の異常値発現率は Grade 1 が Any75 mg 群で 2.8%（5/176 名），Any150 mg 群で 1.7%（3/180 名），Grade 2 が Any75 mg 群で 4.5%（8/177 名），Any150 mg 群で 2.8%（5/180 名），Grade 3 が Any75 mg 群で 1.7%（3/178 名），Any150 mg 群で 0.6%（1/180 名），Grade 4 が Any75 mg 群で 0.6%（1/178 名），Any150 mg 群で 0%（0/180 名）にみられた。いずれの Grade も被験者の割合は投与群間で同程度であり，用量との関連はみられなかった。Grade 3 及び Grade 4 の詳細を以下に示す（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

- Grade 3
  - Any75 mg 群（被験者番号 2084007）
    ベースラインでの好中球数は 2.70 × 10^9/L であった。Week 20 に好中球数が 0.90 × 10^9/L（Grade 3）に低下したが，Week 24 に 3.00 × 10^9/L に回復（正常範囲：1.6～7.4 × 10^9/L）した。好中球数及び感染症に関連する有害事象は報告されなかった。

- Any75 mg 群（被験者番号 2114006）
  ベースラインでの好中球数は 2.50 × 10^9/L であった。Week 1～2 に Grade 2 に低下し，その後 Week 8 に回復（正常範囲：1.6～7.4 × 10^9/L）したものの，Week 16～20 に Grade 2，Week 32 に Grade 1，Week 52～60 に Grade 2 の好中球減少がみられた。また，Week 68 に好中球数が 0.80 × 10^9/L（Grade 3）に低下した。好中球数減少に関連する有害事象として軽度の白血球減少症（Day 11～14）が報告されたが，治験薬に対する処置，及び有害事象に対する治療を要することなく消失した。感染症に関連する有害事象は報告されなかった。
- Any75 mg 群（被験者番号 2121004）
  ベースラインでの好中球数は 3.10 × 10^9/L であった。Week 28（Day 205）に好中球数が 0.70 × 10^9/L（Grade 3）に低下したが，Week 32（Day 234）に 2.80 × 10^9/L に回復（正常範囲：1.6～7.4 × 10^9/L）した。好中球数減少に関連する有害事象として軽度の好中球減少症及び軽度の白血球減少症が報告されたが，いずれも治験薬に対する処置及び有害事象に対する治療を要することなく消失した。感染症に関連する有害事象は Day 202～205 に軽度の上気道感染が報告され，治験薬に対する処置，及び有害事象に対する治療を要することなく消失した。
- Any150 mg 群（被験者番号 2103001）
  ベースラインでの好中球数は 4.40 × 10^9/L であった。Week 104（Day 739）に好中球数が 0.70 × 10^9/L（Grade 3）に低下したが，Day 758 に 3.60 × 10^9/L に回復（正常範囲：1.6～7.4 × 10^9/L）した。好中球数及び感染症に関連する有害事象は報告されなかった。

- Grade 4
  - Any75 mg 群（被験者番号 2114035）
    ベースラインでの好中球数は 5.50 × 10^9/L であった。Week 52 に好中球数が 0.40 × 10^9/L（Grade 4）に低下したが，Week 68 に 4.60 × 10^9/L に回復（正常範囲：1.6～7.4 × 10^9/L）した。好中球数及び感染症に関連する有害事象は報告されなかった。

Table 2-62　長期投与時（データ固定時：Week 104）に好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者の割合（F2305 試験，SAF）

	Any75 mg N = 179 n/m (%)	Any150 mg N = 181 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 360 n/m (%)
< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	5/176 (2.8)	3/180 (1.7)	8/356 (2.2)
< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	8/177 (4.5)	5/180 (2.8)	13/357 (3.6)
< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	3/178 (1.7)	1/180 (0.6)	4/358 (1.1)
< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	1/178 (0.6)	0/180 (0.0)	1/358 (0.3)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3-2.1.7
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

2.1.5.2.4 その他の試験

（1）導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

有害事象

Week 16 までの「好中球数減少」の発現被験者数及び発現率を Table 2-63 に示す。

Week 16 までの「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）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。セクキヌマブ群で発現した「好中球数減少」の重症度はいずれも軽度であり，非重篤であった。治験薬の投与中止又は休薬に至った事象はなかった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-63　Week 16 までに発現した「好中球数減少」の発現被験者数・発現率（F2320 試験，SAF）

NMQ	150 mg 導入投与 N = 116		150 mg 非導入投与 N = 117		Any セクキヌマブ N = 233		プラセボ N = 117	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
好中球減少症	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.9)	3	(2.6)
白血球数減少	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
白血球減少症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	3	(2.6)
好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)

Source：5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.3.1-13.1
150 mg 導入投与群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

臨床検査

好中球数について，Week 16 までの CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率を Table 2-64 に示す。

Grade 1 及び Grade 2 の異常値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。Grade 3 の異常値発現率は 150 mg 導入投与群で 0.9%（1/116 名），150 mg 非導入投与群で 0%（0/117 名），プラセボ群で 0%（0/116 名）と，セクキヌマブ群とプラセボ群で同程度であり，また，セクキヌマブ群間で導入投与の有無による違いはみられなかった。Grade 4 の異常はみられなかった。Grade 3 の詳細を以下に示す（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

- Grade 3
  - 150 mg 導入投与群（被験者番号 8052002）
    ベースラインでの好中球数は 2.80×10^9/L であった。Week 1 に好中球数が 1.20×10^9/L（Grade 2）に低下し，Week 2 にさらに 0.80×10^9/L（Grade 3）に低下した。その後，Week 3 に 1.70×10^9/L（正常範囲：1.6～7.4×10^9/L）に回復したものの，Week 4 に再び 0.70×10^9/L（Grade 3），Week 8～Week 16（Day 111）に Grade 2 となり，Day 113 に

1.70 × 10^9/L に再度回復した。好中球数及び感染症に関連する有害事象は報告されなかった。

Table 2-64　Week 16 までに好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者の割合（F2320 試験，SAF）

	150 mg 導入投与 N = 116 n/m (%)	150 mg 非導入投与 N = 117 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 233 n/m (%)	プラセボ N = 117 n/m (%)
< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	0/116 (0.0)	1/117 (0.9)	1/233 (0.4)	1/116 (0.9)
< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	3/116 (2.6)	2/117 (1.7)	5/233 (2.1)	3/116 (2.6)
< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	1/116 (0.9)	0/117 (0.0)	1/233 (0.4)	0/116 (0.0)
< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	0/116 (0.0)	0/117 (0.0)	0/233 (0.0)	0/116 (0.0)

Source：5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.3-2.1.6
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

（2）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，参考資料）

有害事象

本試験では，長期投与時（データカットオフ：Week 52）に「好中球数減少」の発現はなかった（Table 2-44）。

臨床検査

好中球数について，Week 16 までの CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率を Table 2-65 に示す。

Grade 1 及び Grade 2 の異常値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。Grade 3 の異常値発現率は IV-150 mg 群で 1.4%（1/74 名），IV-300 mg 群で 0%（0/75 名），プラセボ群で 0%（0/73 名），Grade 4 の異常値発現率は IV-150 mg 群で 2.7%（2/74 名），IV-300 mg 群で 0%（0/75 名），プラセボ群で 0%（0/73 名）と，いずれもセクキヌマブ群とプラセボ群で同程度であり，用量との関連はみられなかった。

Table 2-65　Week 16 までに好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者の割合（F2314 試験，SAF）

	IV-150 mg N = 74 n/m (%)	IV-300 mg N = 76 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 150 n/m (%)	プラセボ N = 75 n/m (%)
< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	1/74 (1.4)	0/75 (0.0)	1/149 (0.7)	0/73 (0.0)
< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	0/74 (0.0)	1/75 (1.3)	1/149 (0.7)	0/73 (0.0)
< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	1/74 (1.4)	0/75 (0.0)	1/149 (0.7)	0/73 (0.0)
< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	2/74 (2.7)	0/75 (0.0)	2/149 (1.3)	0/73 (0.0)

Source：5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3-2.1.6
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

長期投与時（データカットオフ：Week 52）の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率を Table 2-66 に示す。

Grade 1 及び Grade 2 の異常値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。Grade 3 の異常値発現率は Any150 mg 群で 0.9%（1/110 名），Any300 mg 群で 0.9%（1/112 名），Grade 4 の異常値発現率は Any150 mg 群で 1.8%（2/110 名），Any300 mg 群で 0%（0/112 名）と，いずれもセクキヌマブ群とプラセボ群で同程度であり，用量との関連はみられなかった。Grade 3，Grade 4 の詳細を以下に示す（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

- Grade 3
  - Any150 mg 群（被験者番号 4001010）
    ベースラインでの好中球数は 4.10 × 10^9/L であった。Week 4 に好中球数が 0.90 × 10^9/L（Grade 3）に低下したが，Week 8 に 2.20 × 10^9/L（正常範囲：1.6～7.4 × 10^9/L）に回復した。また，Week 52 に再び好中球数が 0.60 × 10^9/L（Grade 3）に低下した。好中球数及び感染症に関連する有害事象は報告されなかった。
  - Any300 mg 群（被験者番号 4001009）
    ベースラインでの好中球数は 4.60 × 10^9/L であった。Week 52（Day 366）に好中球数が 0.70 × 10^9/L（Grade 3）に低下したが，Week 52（Day 376）に 2.70 × 10^9/L（正常範囲：1.6～7.4 × 10^9/L）に回復した。好中球数及び感染症に関連する有害事象は報告されなかった。
- Grade 4
  - Any150 mg 群（被験者番号 4001003）
    ベースラインでの好中球数は 5.80 × 10^9/L であった。Week 8 に好中球数が 0.40 × 10^9/L（Grade 4）に低下し，Week 12 に 7.80 × 10^9/L（正常範囲：1.6～7.4 × 10^9/L）に回復する

も，Week 16 に再び好中球数が 0.60 × 10^9/L（Grade 3）に低下した。その後，Week 20 に 4.20 × 10^9/L に回復した。好中球数及び感染症に関連する有害事象は報告されなかった。

- Any150 mg 群（被験者番号 4001006）
  ベースラインでの好中球数は 6.20 × 10^9/L であった。Week 4 に好中球数が 0.20 × 10^9/L に低下したが，Week 8 に 3.50 × 10^9/L（正常範囲：1.6～7.4 × 10^9/L）に回復した。好中球数及び感染症に関連する有害事象は報告されなかった。

Table 2-66　長期投与時（データカットオフ：Week 52）に好中球数が CTCAE Grade に該当した被験者の割合（F2314 試験，SAF）

	Any150 mg N = 110 n/m (%)	Any300 mg N = 113 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 223 n/m (%)
< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	1/110 (0.9)	1/112 (0.9)	2/222 (0.9)
< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	1/110 (0.9)	4/112 (3.6)	5/222 (2.3)
< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	1/110 (0.9)	1/112 (0.9)	2/222 (0.9)
< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	2/110 (1.8)	0/112 (0.0)	2/222 (0.9)

Source：5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3-2.1.7
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

2.1.5.3　過敏症反応

乾癬患者を対象とした臨床試験で，プラセボ群と比べてセクキヌマブ群で過敏症の発現率が高かったことから，外来蛋白質投与により過敏症が発現する可能性は否定できない。

2.1.5.3.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までの「過敏症反応」の発現被験者数及び発現率を Table 2-67 に，長期投与時の発現被験者数及び発現率を Table 2-68 に示す。

Week 16 までの「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，セクキヌマブ群はプラセボ群と同程度であった。

Table 2-67　Week 16 までに発現した「過敏症反応」の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

SMQ (narrow)	SC-75 mg N = 73		SC-150 mg N = 72		Any セクキヌマブ N = 145		プラセボ N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
過敏症	3	(4.1)	3	(4.2)	6	(4.1)	4	(5.4)
皮膚炎	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(1.4)	0	(0.0)
結節性紅斑	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
注射部位蕁麻疹	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)	1	(1.4)

SMQ (narrow)	SC-75 mg N = 73		SC-150 mg N = 72		Any セクキヌマブ N = 145		プラセボ N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発疹	2	(2.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(1.4)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
皮膚反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3.1-13.1
SC-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

長期投与時の「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。発現した事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，非重篤であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は Any 75 mg 群で発疹（1 名 1 件），Any150 mg 群で皮膚炎（2 名 2 件），発疹（1 名 1 件，Week 16 までに発現）であった。このうち Any150 mg 群の皮膚炎（1 名 1 件）はデータカットオフ時点で消失が確認できなかったが，その他の事象はいずれも消失が確認された（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-68 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「過敏症反応」の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

SMQ (narrow)	Any75 mg N = 105		Any150 mg N = 111		Any セクキヌマブ N = 211	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
過敏症	13	(12.4)	12	(10.8)	25	(11.8)
皮膚炎	3	(2.9)	3	(2.7)	6	(2.8)
発疹	5	(4.8)	2	(1.8)	7	(3.3)
湿疹	3	(2.9)	2	(1.8)	5	(2.4)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
結節性紅斑	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
剥脱性発疹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
注射部位発疹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
注射部位蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
膿疱性皮疹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
皮膚反応	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
顔面腫脹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
接触性皮膚炎	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)
アレルギー性皮膚炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
アトピー性皮膚炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
手皮膚炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3-1.13.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「過敏症反応」の発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 13/235.0（5.5），Any150 mg 群で 12/253.5（4.7），プラセボ群で 4/21.6（18.5）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-14.1）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

2.1.5.3.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

Week 16 までの「過敏症反応」の発現率は 10.0%（3/30 名）であり（Table 2-44），PT 別の事象はアトピー性皮膚炎，薬疹，発疹が各 1 名であった。

長期投与時の「過敏症反応」の発現被験者数及び発現率を Table 2-69 に示す。

長期投与時の「過敏症反応」の発現率は 23.3%（7/30 名）で，発現した事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。ほとんどの事象が非重篤であったが，重篤な有害事象として薬疹（1 名 1 件）が報告された（2.1.3.2.2 項）。

治験薬の休薬に至った有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は重篤な有害事象としても報告された薬疹（1 名 1 件）であり，データカットオフ時点で消失が確認された。発現した事象のうち，発疹は無処置であったが，その他の事象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が否定された（2.1.3.2.2 項，5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 16.2.7-1，Listing 16.2.7-2）。

Table 2-69　長期投与時（データカットオフ：Week 24）に発現した「過敏症反応」の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

SMQ (narrow)	SC-150 mg N = 30	
PT	n	(%)
過敏症	7	(23.3)
皮膚炎	1	(3.3)
ざ瘡様皮膚炎	1	(3.3)
アトピー性皮膚炎	1	(3.3)
接触皮膚炎	1	(3.3)
薬疹	1	(3.3)
薬物過敏症	1	(3.3)
湿疹	1	(3.3)
発疹	1	(3.3)
蕁麻疹	1	(3.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-13.2
SC-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「過敏症反応」の発現率［n/EX（IR）］は 7/22.7（30.9）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-14.1）。

2.1.5.3.3 IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

Week 16 までにいずれかの群で 2 名以上（PT 別）に発現した「過敏症反応」の発現被験者数及び発現率を Table 2-70 に，長期投与時（データ固定時：Week 104）にいずれかの群で 2 名以上（PT 別）に発現した「過敏症反応」の発現被験者数及び発現率を Table 2-71 に示す。

Week 16 までの「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）であり，セクキヌマブ群はプラセボ群と同程度であった。

Table 2-70　Week 16 までにいずれかの群で 2 名以上（PT 別）に発現した「過敏症反応」の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

SMQ	IV-75 mg N = 124		IV-150 mg N = 125		Any セクキヌマブ N = 249		プラセボ N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
過敏症	4	(3.2)	6	(4.8)	10	(4.0)	4	(3.3)
発疹	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)	0	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)	0	(0.0)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	2	(1.6)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52-Table 14.3.1-13.1
IV-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

長期投与時の「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）であり，Any150 mg 群で発現率が高かった。発現した事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，非重篤であった。

治験薬の投与中止に至った事象はなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は Week 16 以降に発現した Any150 mg 群の蕁麻疹の 1 名 1 件であり，薬物又は非薬物治療も行われ，データカットオフ時点で消失が確認された（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-71　長期投与時（データ固定時：Week 104）にいずれかの群で 2 名以上（PT 別）に発現した「過敏症反応」の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

SMQ	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
過敏症	12	(6.7)	24	(13.3)	36	(10.0)
発疹	2	(1.1)	7	(3.9)	9	(2.5)
皮膚炎	0	(0.0)	6	(3.3)	6	(1.7)
蕁麻疹	1	(0.6)	4	(2.2)	5	(1.4)

SMQ	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
湿疹	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
アレルギー性鼻炎	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
膿疱性皮疹	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
接触性皮膚炎	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-13.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「過敏症反応」の発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 12/300.9（4.0），Any150 mg 群で 24/283.1（8.5），プラセボ群で 4/40.9（9.8）であった。セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-14.1）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

2.1.5.3.4 その他の試験

（1）導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

Week 16 までの「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，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（Table 2-44）。セクキヌマブ群で発現した事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，非重篤であった。治験薬の投与中止又は休薬に至った事象はなかった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.3.1-13.1，Listing 16.2.7-1.1）。

（2）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，参考資料）

Week 16 までの「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に比べて低い，若しくは同程度であった（Table 2-44）。

長期投与時の「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（Table 2-44）。発現した事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，非重篤であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は Week 16 以降に発現した Any150 mg 群の中等度の接触性皮膚炎（1 名）であり，薬物又は非薬物治療は行わ

ず，データカットオフ時点で消失が確認された（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3.1-13.1，Listing 16.2.7-1.1）。

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「過敏症反応」の発現率［n/EX（IR）］は Any150 mg 群で 6/124.2（4.8），Any300 mg 群で 4/123.3（3.2），プラセボ群で 4/22.5（17.8）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3.1-14.1）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

2.1.5.4 悪性腫瘍

Th17 細胞及び Th17 関連サイトカインの腫瘍発生に関しては，抑制及び促進のいずれの作用も示唆されており，抗腫瘍免疫における Th17 細胞及び関連サイトカインの役割は明確ではない[Zou and Restifo 2010]。また，サルを用いた反復投与毒性試験でセクキヌマブを 150 mg/kg までの用量で投与した結果，IL-17A の中和による主要な抗腫瘍免疫機構（Th1 の免疫応答，細胞障害性 T 細胞，ナチュラルキラー細胞機能）に対する影響はみられなかった[1.13-1-CTD2.4-5.9.2 項]。しかし，乾癬患者で肝臓，食道，又は口腔，咽頭癌等の発現が多いという報告があり[Boffetta et al. 2001]，乾癬患者を対象としたセクキヌマブの臨床試験でも，発現率は低かったものの悪性腫瘍がみられた。

2.1.5.4.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までの「悪性腫瘍」の発現率は SC-150 mg 群で 1.4%（1/72 名，悪性黒色腫）であり，SC-75 mg 群及びプラセボ群での発現はなかった（Table 2-44）。

長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「悪性腫瘍」の有害事象一覧を Table 2-72 に示す。

長期投与時の「悪性腫瘍」の発現率は Any75 mg 群で 1.0%（1/105 名，乳管内増殖性病変），Any150 mg 群で 1.8%（2/111 名，悪性黒色腫，神経膠芽細胞腫各 1 名）であり，投与群間で同程度であった（Table 2-44，5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-13.2）。このうち，神経膠芽細胞腫はプラセボ群から SC-150 mg 群に再ランダム化された被験者で，セクキヌマブ投与中にみられた。いずれの事象も重篤な有害事象として報告され，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も行われ消失したが，後遺症を伴った。Any150 mg 群の悪性黒色腫は薬物又は非薬物治療も行われたが，データカットオフ時点で継続中であった。神経膠芽細胞腫は無処置で，データカットオフ時点で継続中であった。いずれも治験薬との関連は否定された。

Table 2-72　長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「悪性腫瘍」の有害事象一覧（F2310 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	投与期/追跡調査時	重篤性	PT	発現日(Day)	消失日(Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
Any75 mg	7012003	54/F/CA	投与期	Yes	乳管内増殖性病変	981	1012	SEV	1	4	10	4
Any150 mg	1080003	34/M/CA	投与期	Yes	悪性黒色腫	102	－	SEV	1	4	10	1
Any150 mg*	4017001	55/F/CA	投与期	Yes	神経膠芽細胞腫	1090	－	SEV	1	4	1	1

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian
発現日，消失日（Day）は投与開始日（Day 1）を起点に算出した
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明
*プラセボ群から再ランダム化された被験者

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「悪性および詳細不明の腫瘍」の発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 1/257.5（0.4），Any150 mg 群で 2/270.5（0.7），プラセボ群で 1/22.7（0.0）であった。また，「皮膚および詳細不明の腫瘍」の 100 人年あたりの発現率は Any75 mg 群で 0/257.7（0.0），Any150 mg 群で 1/270.7（0.4），プラセボ群で 1/22.7（4.4）であった。いずれもセクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-14.1）。なお，プラセボの投与はいずれも Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

2.1.5.4.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

Week 16 までに，「悪性腫瘍」の発現はなかった（Table 2-44）。

長期投与時の「悪性腫瘍」の発現率は 3.3%（1/30 名，子宮頚部腺癌）であった（Table 2-44，5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-13.2）。子宮頚部腺癌は重篤な有害事象として報告され，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が，Week 24 のデータカットオフ日以降，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。治験薬との関連は否定されなかった（2.1.3.2.2 項）。

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「悪性および詳細不明の腫瘍」の発現率［n/EX（IR）］は 1/25.3（3.9）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-14.1）。

2.1.5.4.3 IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

Week 16 までの「悪性腫瘍」の発現率はプラセボ群で 0.8%（1/122 名，リンパ腫）であり，セクキヌマブ群での発現はなかった（Table 2-44）。リンパ腫は重篤な有害事象として報告され，治験薬の投与を中止したが薬物又は非薬物治療は行わず，データ固定時点で継続中であった。

長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「悪性腫瘍」の有害事象一覧を Table 2-73 に示す。

長期投与時の「悪性腫瘍」の発現率は Any75 mg 群で 0.6%（1/179 名，B 細胞性リンパ腫），Any150 mg 群で 1.7%（3/181 名，膀胱移行上皮癌，乳癌，副腎新生物）であり，投与群間で同程度であった（Table 2-44，5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-13.2）。このうち，副腎新生物はプラセボ群からセクキヌマブ 150 mg 群に再ランダム化された被験者で，セクキヌマブ投与中にみられた。Any150 mg 群の副腎新生物の 1 名以外はいずれの事象も重篤な有害事象として報告され，いずれも治験薬の投与を中止した。データ固定時点までに Any150 mg 群の膀胱移行上皮癌は薬物又は非薬物治療も行われ，消失した。Any150 mg 群の副腎新生物の転帰は報告されなかったが，その他の事象はいずれも継続中であった。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（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-13.2，Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-73　長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「悪性腫瘍」の有害事象一覧（F2305 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	投与期/追跡調査時	重篤性	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
Any75 mg	2033001	33/M/CA	投与期	Yes	B 細胞性リンパ腫	241	－	SEV	2	4	10	1
Any150 mg	2001003	51/M/CA	投与期	Yes	膀胱移行上皮癌	326	353	MILD	1	4	10	2
Any150 mg	2106004	40/F/OTH	投与期	Yes	乳癌	118	－	SEV	1	4	1	1
Any150 mg*	2176011	74/M/CA	投与期	No	副腎新生物	282	－	MILD	1	1	1	－
Pbo-非再ランダム化	2114008	62/M/CA	投与期	Yes	リンパ腫	36	－	MOD	1	4	1	1

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian，OTH = other
発現日，消失日（Day）は投与開始日（Day 1）を起点に算出した
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明
*プラセボ群から再ランダム化された被験者

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「悪性および詳細不明の腫瘍」の発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 1/314.5（0.3），Any150 mg 群で 3/306.1（1.0），プラセボ群で 1/41.9（2.4）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-14.1）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

2.1.5.4.4 その他の試験

（1）導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

Week 16 までの「悪性腫瘍」の発現率はプラセボ群で 0.9%（1/117 名，悪性黒色腫及び皮膚癌，同一被験者）であり，セクキヌマブ群での発現はなかった（Table 2-44）。発現した事象はいずれも重篤な有害事象として報告された。

悪性黒色腫は治験薬の投与を中止したが薬物又は非薬物治療は行わず，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，治験薬を休薬し，薬物又は非薬物治療は行わずに消失した。いずれも治験薬との関連は否定された（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.3.1-13.1，Listing 16.2.7-1.1）。

（2）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，参考資料）

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に「悪性腫瘍」の発現はなかった（Table 2-44）。

2.1.5.5 MACE，心血管・脳血管系事象

ヒトでの心血管・脳血管系事象に対する IL-17A の関わりについてコンセンサスは得られていないものの，乾癬患者では高血圧や糖尿病，肥満，脂質異常症，又はメタボリックシンドロームを合併している患者が多いことや[Neimann et al. 2006，Langan et al. 2012]，MACE（心筋梗塞，卒中，又は心血管死）を引き起こすことが報告されている[Gelfand et al. 2006，Gelfand et al. 2009，Mehta et al. 2010]。また，乾癬患者を対象としたセクキヌマブの臨床試験でも心血管・脳血管系事象が発現したが，発現した事象に一定の傾向が認められず，セクキヌマブと事象の間に関連性が認められなかった。

2.1.5.5.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

（1）MACE

Week 16 までの「MACE」の発現率は SC-75 mg 群で 1.4%（1/73 名，心筋梗塞）であり，SC-150 mg 群及びプラセボ群での発現はなかった（Table 2-44）。

長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「MACE」の有害事象一覧を Table 2-74 に示す。

長期投与時の「MACE」の発現率は Any75 mg 群で 1.9%（2/105 名），Any150 mg 群で 0.9%（1/111 名）であり，投与群間で同程度であった（Table 2-44）。事象はいずれも心筋梗塞で，重篤な有害事象として報告された。このうち，Week 16 までに発現した SC-75 mg 群の 1 名は治験薬の投与を中止したが，死亡した（2.1.2.1 項）。残りの SC-75 mg 群の 1 名及び SC-150 mg 群の 1 名はいずれも治験薬の投与中止及び休薬はなく，薬物又は非薬物治療で消失したものの，SC-75 mg 群の 1 名はエコー検査にて心臓の運動機能低下がみられたことから後遺症ありと判断され

た。いずれの事象も治験薬との関連は否定された（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-13.2, Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-74　長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「MACE」の有害事象一覧（F2310 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	投与期/追跡調査時	重篤性	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
Any75 mg	1041002	60/M/CA	投与期	Yes	心筋梗塞	29	29	SEV	1	4	1	5
Any75 mg	7012001	53/M/CA	投与期	Yes	心筋梗塞	647	670	SEV	1	1	10	4
Any150 mg	1083005	39/M/CA	投与期	Yes	心筋梗塞	707	708	SEV	1	1	10	2

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian
発現日，消失日（Day）は投与開始日（Day 1）を起点に算出した
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「MACE」の発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 2/256.5（0.8），Any150 mg 群で 1/269.7（0.4），プラセボ群で 0/22.7（0.0）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-14.1）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

（2）心血管・脳血管系事象

Week 16 までの「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（Table 2-44）。

長期投与時（データカットオフ：Week 156）の「心血管・脳血管系事象」の発現被験者数及び発現率を Table 2-75 に示す。

長期投与時の「心血管・脳血管系事象」の発現率は Any75 mg 群で 6.7%（7/105 名），Any150 mg 群で 5.4%（6/111 名）であり，投与群間で同程度であった。13 名に 18 件発現し，事象の多くは重症度が軽度又は中等度であり，高度の事象は Any75 mg 群の 2 名 2 件（いずれも心筋梗塞），Any150 mg 群の 3 名 3 件（心筋梗塞，死亡，四肢不全麻痺）であった。重篤な有害事象は前述の高度な事象に加え，Any75 mg 群の中等度の急性冠動脈症候群，及び中等度の末梢動脈閉塞性疾患（各 1 名）であった。Any150 mg 群の心筋梗塞（1 名）は薬物又は非薬物治療により消失した。Any75 mg 群の急性冠動脈症候群，及び Any150 mg 群の四肢不全麻痺は，治験薬の休薬，及び薬物又は非薬物治療により消失した。Any75 mg 群の心筋梗塞（1 名）は薬物又は非薬物治療により消失したものの，後遺症を伴った［2.1.5.5.1 項-(1)］。Any75 mg 群の末梢動脈閉塞性疾患は治験薬を休薬したが，データカットオフまでに消失は確認できなかった。Any75 mg 群

の心筋梗塞（1 名），及び Any150 mg 群の死亡は，治験薬を投与中止したが死亡した（2.1.2.1 項）。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。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，前述の転帰が死亡であった Any75 mg 群の心筋梗塞（1 名）及び Any150 mg 群の死亡（1 名）以外なかった。治験薬の休薬に至った有害事象は，前述の重篤な有害事象以外に Any150 mg 群で洞性徐脈（1 名）が報告された。洞性徐脈は中等度で，薬物又は非薬物治療は行わず，データカットオフ時点で消失が確認できなかった。洞性徐脈は治験薬との関連が否定されなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-75 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「心血管・脳血管系事象」の有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

CMQ	Any75 mg N = 105		Any150 mg N = 111		Any セクキヌマブ N = 211	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心血管・脳血管系事象	7	(6.7)	6	(5.4)	13	(6.2)
洞性徐脈	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)
心筋梗塞	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)
死亡	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
四肢不全麻痺	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
第一度房室ブロック	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
狭心症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
心筋虚血	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
頚動脈硬化症	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)
末梢動脈閉塞性疾患	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
急性冠動脈症候群	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
冠動脈硬化症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
心房細動	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

Source：5.3.5.3-5-J-SCS Appendix 1-Table 2.1-1.3
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「心血管・脳血管系事象」の発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 7/245.1（2.9），Any150 mg 群で 6/264.4（2.3），プラセボ群で 0/22.7（0.0）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.3-5-J-SCS Appendix 1-Table 2.1-1.4）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

2.1.5.5.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

（1）MACE

長期投与時（データカットオフ：Week 24）に「MACE」の発現はなかった（Table 2-44）。

（2）心血管・脳血管系事象

Week 16 までに「心血管・脳血管系事象」の発現はなかった（Table 2-44）。

長期投与時の「心血管・脳血管系事象」の発現率は 3.3%（1/30 名，冠動脈閉塞）であった（Table 2-44）。冠動脈閉塞は重篤な有害事象として報告され，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（2.1.3.2.2 項）。

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「心血管・脳血管系事象」の発現率［n/EX（IR）］は SC-150 mg 群で 1/24.7（4.0）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-14.1）。

2.1.5.5.3 IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

（1）MACE

Week 16 までに「MACE」の発現はなかった（Table 2-44）。

長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「MACE」の有害事象一覧を Table 2-76 に示す。

長期投与時の「MACE」の発現率は Any75 mg 群で 1.7%（3/179 名，心筋梗塞 2 名，心不全 1 名），Any150 mg 群で 1.7%（3/181 名，心筋梗塞 2 名，脳血管発作 1 名）であり，投与群間で同程度であった（Table 2-44）。このうち，脳血管発作はプラセボ群からセクキヌマブ 150 mg 群に再ランダム化された被験者で，セクキヌマブ投与中にみられた。いずれの事象も重篤な有害事象として報告された。Any75 mg 群の心不全の 1 名は治験薬の投与中止及び休薬はせず，薬物又は非薬物治療を行ったものの死亡した。死因は急性呼吸不全であった（2.1.2.3 項）。その他の事象は，Any150 mg 群の脳血管発作で治験薬を休薬した以外，薬物又は非薬物治療により消失したが，脳血管発作は不全片麻痺の後遺症が残った。発現した事象はいずれも治験薬との関連が否定された（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-13.2，Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-76　長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「MACE」の有害事象一覧（F2305 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	投与期/追跡調査時	重篤性	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
Any75 mg	2121007	41/M/AS	投与期	Yes	心筋梗塞	707	711	SEV	1	1	10	2
Any75 mg	5302004	54/M/CA	投与期	Yes	心筋梗塞	463	465	MOD	1	1	10	2
Any75 mg	2011006	37/M/CA	投与期	Yes	心不全	685	706	SEV	1	1	10	5
Any150 mg	2002004	61/M/CA	投与期	Yes	心筋梗塞	470	871	SEV	1	1	10	2
Any150 mg	2159001	42/F/CA	投与期	Yes	心筋梗塞	538	544	SEV	1	1	10	2
Any150 mg*	2111006	40/M/CA	投与期	Yes	脳血管発作	478	498	MOD	1	3	10	4

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian，AS = Asian
発現日，消失日（Day）は投与開始日（Day 1）を起点に算出した
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明
*プラセボ群から再ランダム化された被験者

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「MACE」の発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 3/313.9（1.0），Any150 mg 群で 3/305.9（1.0），プラセボ群で 0/41.9（0.0）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-14.1）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

（2）心血管・脳血管系事象

Week 16 までの「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，プラセボ群での発現はなかった。プラセボ群と比べて IV-150 mg 群は高かったが，IV-75 mg 群は同程度であった（Table 2-44）。

長期投与時（データ固定時：Week 104）の「心血管・脳血管系事象」の発現被験者数及び発現率を Table 2-77 に示す。

長期投与時の「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。20 名に 28 件発現し，事象の多くは重症度が軽度又は中等度であり，高度な事象は Any75 mg 群の 2 名 2 件（心不全，心筋梗塞），Any150 mg 群の 2 名 2 件（いずれも心筋梗塞）であった。Any75 mg 群の心不全は治験薬の投与中止及び休薬は行わず，薬物又は非薬物治療を行ったが，急性呼吸不全により死亡した（2.1.2.3 項）。重篤な有害事象は前述の高度な事象に加え，Any75 mg 群の中等度の冠動脈狭窄，心筋梗塞，くも膜下出血（各 1 名），Any150 mg 群の中等度の脳血管発作及び不全片麻痺（1 名，同一被験者）であった。Any75 mg 群の心筋梗塞（2 名），くも膜下出血，Any150 mg 群

の心筋梗塞（2 名）は薬物又は非薬物治療により消失した。Any75 mg 群の冠動脈狭窄は治験薬の休薬，及び薬物又は非薬物治療により消失した。Any150 mg 群の脳血管発作は治験薬の休薬，及び薬物又は非薬物治療，不全片麻痺は治験薬の休薬により消失したが，いずれも後遺症を伴った［2.1.5.5.3 項-(1)］。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。

治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は前述の Any75 mg 群の冠動脈狭窄と Any150 mg 群の脳血管発作及び不全片麻痺（同一被験者）であった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-77 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「心血管・脳血管系事象」の有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

CMQ	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心血管・脳血管系事象	11	(6.1)	9	(5.0)	20	(5.6)
左脚ブロック	1	(0.6)	3	(1.7)	4	(1.1)
心筋梗塞	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)
右脚ブロック	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)
不全片麻痺	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
脳血管発作	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
心電図 QT 延長	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
洞性不整脈	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
上室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
洞性徐脈	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.8)
狭心症	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
心不全	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
くも膜下出血	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
冠動脈狭窄	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
心室性期外収縮	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source：5.3.5.3-5-J-SCS Appendix 1-Table 2.1-2.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「心血管・脳血管系事象」の発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 11/303.8（3.6），Any150 mg 群で 9/295.5（3.0），プラセボ群で 1/41.9（2.4）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.3-5-J-SCS Appendix 1-Table 2.1-2.3）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

2.1.5.5.4 その他の試験

（1）導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

MACE

Week 16 までに「MACE」の発現はなかった（Table 2-44）。

心血管・脳血管系事象

Week 16 までの「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，セクキヌマブ群はプラセボ群と同程度であった（Table 2-44）。8 名に 10 件発現し，死亡に至った事象はなかった。セクキヌマブ群で発現した「心血管・脳血管系事象」の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。150 mg 導入投与群の 1 名で同日（Day 7）に 2 回軽度の一過性脳虚血発作（1 名）がみられた。そのうち 1 回は入院を要したため重篤と判断された。治験薬は休薬し，1 回目の事象は無処置で，2 回目の事象は薬物又は非薬物治療で消失した。その他，治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象はなかった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Listing 16.2.7-1.1）。

（2）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，参考資料）

MACE

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に「MACE」の発現はなかった（Table 2-44）。

心血管・脳血管系事象

Week 16 までの「心血管・脳血管系事象」の発現率は IV-150 mg 群で 0%（0/74 名），IV-300 mg 群で 1.3%（1/76 名，頚動脈硬化症），プラセボ群で 1.3%（1/75 名，頚動脈硬化症）であり，セクキヌマブ群はプラセボ群と同程度であった（Table 2-44）。

長期投与時（データカットオフ：Week 52）での「心血管・脳血管系事象」の発現率は Any150 mg 群で 1.8%（2/110 名，洞性徐脈，深部静脈血栓症），Any300 mg 群で 0.9%（1/113 名，頚動脈硬化症）であり，投与群間で同程度であった（Table 2-44）。Any150 mg 群の高度の深部静脈血栓症は重篤な有害事象として報告され，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。Any300 mg 群の中等度の頚動脈硬化症は無処置であり，データカットオフ時点で転帰の報告がなかった。治験薬との関連は否定された。Any150 mg 群の軽度の洞性徐脈は無処置で，データカットオフ時点で継続中であった。当該事象は，治験薬との関連が否定されなかった。

治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象はなかった（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Listing 16.2.7-1.1）。

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「心血管・脳血管系事象」の発現率［n/EX（IR）］は Any150 mg 群で 2/126.1（1.6），Any300 mg 群で 1/126.0（0.8），プラセボ群で 1/22.9（4.4）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.3-5-J-SCS Appendix 1-Table 2.1-3.3）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

2.1.5.6 免疫原性

一般的に，ヒトモノクローナル抗体（Monoclonal Antibody，mAb）での抗薬物抗体の発現率は 1～4%であるとされている。セクキヌマブはヒト mAb であるため，免疫反応発現の可能性，及び発現時の重篤度は低いと考えられるが，外来蛋白質の投与は免疫反応の原因となる可能性があり，また中和抗体がその治療の効果減弱を引き起こす可能性は否定できない。ただし，乾癬患者を対象としたセクキヌマブの臨床試験にて，セクキヌマブ投与後に抗セクキヌマブ抗体陽性であった被験者で効果減弱や重篤又は中止に至った有害事象の発現は認められなかった。

なお，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 4.4 項に示す。

2.1.5.6.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までの「免疫原性」の発現率は評価していない（Table 2-44）。

長期投与時（データカットオフ：Week 156）の「免疫原性」の発現被験者数及び発現率を Table 2-78 に示す。

長期投与時の「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）であり，Any150 mg 群で発現率が高かった。35 名に 48 件発現し，事象の多くは重症度が軽度又は中等度であり，高度の事象は Any75 mg 群の 3 名 3 件（クローン病 2 名，強直性脊椎炎 1 名），Any150 mg 群の 1 名 2 件（いずれもクローン病）であった。重篤な有害事象は前述の高度な事象のうち Any75 mg 群のクローン病（2 名），強直性脊椎炎（1 名），Any150 mg 群のクローン病（1 名）と，加えて Any75 mg 群の中等度の潰瘍性大腸炎（1 名），及び Any150 mg 群の中等度の潰瘍性大腸炎（1 名）であった。Any75 mg 群の強直性脊椎炎，Any150 mg 群の潰瘍性大腸炎，及びクローン病は薬物又は非薬物治療により消失した。Any75 mg 群のクローン病（1 名）は治験薬の投与中止，及び薬物又は非薬物治療により消失した。Any75 mg 群の潰瘍性大腸炎は薬物又は非薬物治療を行ったが，データカットオフ時点で継続中であった。Any75 mg 群のクローン病（1 名）は治験薬の投与中止，及び薬物又は非薬物治療を行ったが，データカットオフ時点で継続中であった。重篤な有害事象のうち Any75 mg 群の強直性脊椎炎，及び Any75 mg 群のクローン病（1 名）は治験薬との関連が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，前述の Any75 mg 群のクローン病（2 名）と，加えて Any75 mg 群の強直性脊椎炎（1 名）であった。強直性脊椎炎は薬物又は非薬物治療も行い消失し

た。強直性脊椎炎とクローン病（1 名）は，治験薬との関連が否定されなかった。治験薬の休薬に至った有害事象はなかった。

その他，Any75 mg 群の軽度のアトピー性皮膚炎（1 名）及び Any150 mg 群の中等度の潰瘍性大腸炎（1 名）は薬物又は非薬物治療によりデータカットオフ時点で消失が確認されたものの，後遺症を伴った（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-78　長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「免疫原性」の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

SOC	Any75 mg N = 105		Any150 mg N = 111		Any セクキヌマブ N = 211	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
免疫系障害	15	(14.3)	20	(18.0)	35	(16.6)
ぶどう膜炎	0	(0.0)	4	(3.6)	4	(1.9)
乾癬	2	(1.9)	2	(1.8)	4	(1.9)
季節性アレルギー	2	(1.9)	2	(1.8)	4	(1.9)
潰瘍性大腸炎	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)
虹彩炎	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)
喘息	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)
強直性脊椎炎	3	(2.9)	1	(0.9)	4	(1.9)
クローン病	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)
金属アレルギー	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
結節性紅斑	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
注射部位蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
膿漏性角皮症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
皮膚反応	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
顔面腫脹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
接触性皮膚炎	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)
慢性胃炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
アレルギー性皮膚炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
アトピー性皮膚炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-13.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「免疫原性」の発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 15/236.9（6.3），Any150 mg 群で 20/241.5（8.3），プラセボ群で 7/20.9（33.5）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-14.1）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

2.1.5.6.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）に「免疫原性」の発現はなかった（Table 2-44）。

2.1.5.6.3 IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

Week 16 までの「免疫原性」の発現率は評価していない（Table 2-44）。

長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「免疫原性」の発現被験者数及び発現率を Table 2-79 に示す。

長期投与時の「免疫原性」の発現率は Any75 mg 群で 15.1%（27/179 名），Any150 mg 群で 16.6%（30/181 名）であり，投与群間で同程度であった。57 名 76 件に発現し，事象の多くは重症度が軽度又は中等度であり，高度の事象は Any75 mg 群の 2 名 2 件（喘息，強直性脊椎炎），Any150 mg 群の 2 名 2 件（いずれも強直性脊椎炎）であった。重篤な有害事象は前述の高度の事象のうち Any75 mg 群の喘息，Any150 mg 群の強直性脊椎炎（各 1 名）と，加えて Any150 mg 群の中等度のぶどう膜炎（1 名），中等度の強直性脊椎炎（2 名）であった。Any75 mg 群の喘息，Any150 mg 群の強直性脊椎炎（2 名）は薬物又は非薬物治療により消失した。Any150 mg 群のぶどう膜炎は薬物又は非薬物治療により消失したが後遺症を伴った。Any150 mg 群の強直性脊椎炎（1 名）は治験薬の投与中止，及び薬物又は非薬物治療を行ったが，データ固定時点で継続中であった。重篤な有害事象のうち Any75 mg 群の喘息と Any150 mg 群のぶどう膜炎は治験薬との関連が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は前述の Any150 mg 群の強直性脊椎炎（1 名）と，加えて Any75 mg 群のクローン病（1 名），Any150 mg 群のクローン病（1 名），及び強直性脊椎炎（1 名）であった。Any150 mg 群のクローン病は薬物又は非薬物治療を行わず，データ固定時に継続中であった。Any150 mg 群の強直性脊椎炎（2 名）はいずれも薬物又は非薬物治療を行ったが，データ固定時点で継続中であった。Any75 mg 群のクローン病は薬物又は非薬物治療を行わず，転帰は不明であった。これらの事象のうち Any75 mg 群のクローン病（1 名），Any150 mg 群のクローン病（1 名），及び強直性脊椎炎（1 名）は治験薬との関連が否定されなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は Any75 mg 群で 1 名 2 件（クローン病），Any150 mg 群で 2 名 2 件（蕁麻疹，ぶどう膜炎）であった。Any75 mg 群のクローン病の 1 名は，1 回目の発現では薬物又は非薬物治療を行い，2 回目の発現では無治療で消失した。その他の事象は薬物又は非薬物治療を行って，いずれもデータ固定時点で消失が確認された。

その他，Any150 mg 群の軽度のアレルギー性鼻炎（1 名）は，処置なくデータ固定時までに消失が確認されたものの，後遺症を伴った（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-79 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「免疫原性」の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

SOC	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
免疫系障害	27	(15.1)	30	(16.6)	57	(15.8)
強直性脊椎炎	4	(2.2)	9	(5.0)	13	(3.6)
ぶどう膜炎	4	(2.2)	8	(4.4)	12	(3.3)
蕁麻疹	1	(0.6)	4	(2.2)	5	(1.4)
虹彩炎	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)
クローン病	4	(2.2)	1	(0.6)	5	(1.4)
乾癬	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)
アレルギー性鼻炎	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)
喘息	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
季節性アレルギー	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
シェーグレン症候群	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
金属アレルギー	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
アトピー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
薬物過敏症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
眼のアレルギー	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
脂肪織炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
接触性皮膚炎	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)
気管支痙攣	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
慢性胃炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
尋常性白斑	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-13.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「免疫原性」の発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 27/290.2（9.3），Any150 mg 群で 30/283.7（10.6），プラセボ群で 8/40.7（19.6）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-14.1）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

2.1.5.6.4 その他の試験

（1）導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

Week 16 までの「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，150 mg 導入投与群の発現率はプラセボ群より低かったが，150 mg 非導入投与群は同程度であった（Table 2-44）。セクキヌマブ群で最も多くみられた PT 別の事象は，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事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，非重篤であった。

治験薬の投与中止に至った事象は 150 mg 非導入投与群のクローン病（1 名）であり，薬物又は非薬物治療を行ったが，データカットオフ時点で継続中であった。治験薬の休薬に至った事象はプラセボ群のアトピー性皮膚炎（1 名）であり，薬物又は非薬物治療も行い消失した（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.3.1-13.1，Listing 16.2.7-1.1）。

（2）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，参考資料）

Week 16 までの「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（Table 2-44）。

長期投与時の「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 群の発現率は Any150 mg 群より低かった（Table 2-44）。最も多くみられた PT 別の事象は，強直性脊椎炎（Any150 mg 群 4 名，Any300 mg 群 2 名）であった。発現した事象のうち，重症度が高度な事象は Any300 mg 群の強直性脊椎炎（2 名，そのうち 1 名は Week 16 までに発現）で，それ以外の事象は軽度又は中等度であった。高度な事象のうち，Week 16 以降に発現した Any300 mg 群の強直性脊椎炎（1 名）は非重篤で，治験薬の投与中止，及び薬物又は非薬物治療を行ったが，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た。Week 16 までに発現したもう 1 名の強直性脊椎炎は重篤な有害事象として報告され，薬物又は非薬物治療により消失した。当該事象は，治験薬との関連が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は前述の Any300 mg 群の高度の強直性脊椎炎（1 名）と Any150 mg 群の軽度のぶどう膜炎（1 名）であった。ぶどう膜炎はデータカットオフ時点で消失傾向であった。また，ぶどう膜炎は治験薬との関連が否定されなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は Any150 mg 群の中等度の接触性皮膚炎（1 名）であった。当該事象は，薬物又は非薬物治療は行わず，データカットオフ時点で消失が確認された（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3.1-13.2，Listing 16.2.7-1.1）。

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「免疫原性」の発現率［n/EX（IR）］は Any150 mg 群で 13/121.1（10.7），Any300 mg 群で 9/120.4（7.5），プラセボ群で 4/22.6（17.7）であり，セク

キヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3.1-14.1）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

2.1.5.7 炎症性腸疾患

炎症性腸疾患の原因は確定しておらず，遺伝的因子，環境因子等が複雑に関与し，消化管内の免疫系の異常反応が生じていると考えられている。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り，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 を阻害する作用を有しており，理論的に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。実際，乾癬患者を対象としたセクキヌマブの臨床試験でも，発現率は低かったものの炎症性腸疾患がみられた。

2.1.5.7.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までの「炎症性腸疾患」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。そのうち「クローン病」は SC-75 mg 群で 1.4%（1/73 名）であった（Table 2-44）。

長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「炎症性腸疾患」の有害事象一覧を Table 2-80 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。そのうち「クローン病」は Any75 mg 群で 1.9%（2/105 名），Any150 mg 群で 0.9%（1/111 名）であり，「クローン病」の発現率も投与群間で同程度であった（Table 2-44）。「炎症性腸疾患」を発現した被験者のうち，Any150 mg 群のクローン病 1 名はプラセボ群から SC-150 mg 群に再ランダム化された被験者で，セクキヌマブ投与中にみられた。重篤な有害事象が Any75 mg 群 3 名（潰瘍性大腸炎 1 名，クローン病 2 名），Any150 mg 群 1 名（潰瘍性大腸炎）にみられた。クローン病 2 名は治験薬の投与を中止した。いずれの事象も薬物又は非薬物治療が行われ，Any75 mg 群のクローン病 1 名と Any150 mg 群の潰瘍性大腸炎 1 名は消失したが，その他の事象はデータカットオフ時点で継続中であった。Any75 mg 群のクローン病 1 名（消失）は治験薬との関連が否定されなかった。

重篤な有害事象のクローン病の 2 名以外に，治験薬の投与中止に至った事象はなかった。また，治験薬の休薬に至った事象はなかった。

SC-75 mg 群の潰瘍性大腸炎（重篤な有害事象），炎症性腸疾患及びクローン病（同一被験者，クローン病は重篤な有害事象で転帰は消失）は Week 16 までに発現した。また，投与期に中等度のクローン病がみられた Any150 mg 群の 1 名では，追跡調査時にさらに 2 回にわたる高度のクローン病が認められた。Any150 mg 群の中等度の潰瘍性大腸炎（1 名）はデータカットオフ時点で

消失が確認されたが，後遺症を伴った（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-13.2，Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-80　長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した「炎症性腸疾患」の有害事象一覧（F2310 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	投与期/追跡調査時	重篤性	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
Any75 mg	4012007	61/M/CA	投与期	Yes	潰瘍性大腸炎	48	—	MOD	1	1	10	1
Any75 mg	4062006	34/M/CA	投与期	No	炎症性腸疾患	45	—	MOD	2	1	10	1
			投与期	Yes	クローン病	45	73	SEV	2	4	10	2
Any75 mg	1083008	20/M/CA	投与期	Yes	クローン病	823	—	SEV	1	4	10	1
Any150 mg	1081003	25/M/CA	投与期	Yes	潰瘍性大腸炎	192	199	MOD	1	1	10	2
Any150 mg	5001006	42/F/CA	投与期	No	潰瘍性大腸炎	118	145	MOD	1	1	10	4
Any150 mg*	1051003	42/M/CA	投与期	No	クローン病	274	—	MOD	1	1	10	1
			追跡調査時	Yes	クローン病	430	432	SEV	1	1	10	2
			追跡調査時	No	クローン病	458	460	SEV	1	1	1	2

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian
発現日，消失日（Day）は投与開始日（Day 1）を起点に算出した
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明
*プラセボ群から再ランダム化された被験者

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「炎症性腸疾患」の発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 3/257.2（1.2），Any150 mg 群で 3/265.1（1.1），プラセボ群で 0/22.7（0.0）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-14.1）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

2.1.5.7.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）に「炎症性腸疾患」，「クローン病」の発現はなかった（Table 2-44）。

2.1.5.7.3 IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

Week 16 までの「炎症性腸疾患」の発現率は IV-75 mg 群で 0.8%（1/124 名）であり，IV-150 mg 群及びプラセボ群での発現はなかった（Table 2-44）。発現した事象は「クローン病」であった。

長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「炎症性腸疾患」の有害事象一覧を Table 2-81 に示す。

長期投与時の「炎症性腸疾患」の発現率は Any75 mg 群で 2.2%（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（Table 2-44）。発現した事象の重症度はいずれも軽度又は中等度で，非重篤の「クローン病」であった。「炎症性腸疾患」を発現した被験者のうち，Any75 mg 群の 1 名はプラセボ群から IV-75 mg 群に，Any150 mg 群の 1 名はプラセボ群から IV-150 mg 群に再ランダム化された被験者であり，いずれもセクキヌマブ投与中にクローン病がみられた。Any75 mg 群の 1 名は Week 16 までに軽度のクローン病が 2 回発現し，1 回目の事象は無処置で，2 回目の事象は治験薬の休薬，及び薬物又は非薬物治療を行い，いずれも消失した。その後，同一被験者で Week 16 以降に 3 回目のクローン病（中等度）が認められたが，治験薬を休薬し，データ固定時までに消失した。

治験薬の投与中止に至った事象は Any75 mg 群，及び Any150 mg 群の中等度のクローン病（各 1 名）であった。いずれも薬物又は非薬物治療を行わず，データ固定時点で Any75 mg 群のクローン病は転帰不明，Any150 mg 群のクローン病は継続中であった。治験薬の休薬に至った事象は前述の Any75 mg 群のクローン病 1 名 2 件であった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-81 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した「炎症性腸疾患」の有害事象一覧（F2305 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	投与期/追跡調査時	重篤性	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
Any75 mg	2145004	33/M/CA	投与期	No	クローン病	42	45	MILD	1	1	1	2
			投与期	No	クローン病	89	92	MILD	1	3	10	2
			投与期	No	クローン病	594	609	MOD	1	3	1	2
Any75 mg	2091010	56/F/CA	投与期	No	クローン病	162	－	MOD	2	4	1	997
Any75 mg	2135001	52/M/CA	投与期	No	クローン病	141	－	MOD	1	1	10	3
Any150 mg*	2169001	50/M/CA	投与期	No	クローン病	663	－	MOD	2	4	1	1
Any75 mg*	2176004	66/M/CA	投与期	No	クローン病	716	－	MILD	2	1	1	－

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian
発現日，消失日（Day）は投与開始日（Day 1）を起点に算出した
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明
*プラセボ群から再ランダム化された被験者

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「炎症性腸疾患」の発現率［n/EX（IR）］は Any75 mg 群で 4/310.9（1.3），Any150 mg 群で 1/307.7（0.3），プラセボ群で 0/41.9（0.0）であり，セクキヌマブ群の発現率に用量との関連はみられなかった（5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-14.1）。なお，プラセボの投与は Week 16 までであり，セクキヌマブ群と投与期間が大きく異なった。

2.1.5.7.4 その他の試験

（1）導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

Week 16 までに発現した「炎症性腸疾患」の有害事象一覧を Table 2-82 に示す。

Week 16 までの「炎症性腸疾患」の発現率は 150 mg 非導入投与群で 1.7%（2/117 名）であり，150 mg 導入投与群及びプラセボ群での発現はなかった。そのうち「クローン病」は 0.9%（1/117 名）であった（Table 2-44）。発現した事象の重症度はいずれも中等度であった。痔瘻は入院を要したため重篤と判断されたが，無処置で Week 16 までに消失した。クローン病は非重篤で，治験薬の投与中止，及び薬物又は非薬物治療を行ったが，データカットオフ時点で継続中であった（5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.3.1-13.1，Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-82　Week 16 までに発現した「炎症性腸疾患」の有害事象一覧（F2320 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	投与期/追跡調査時	重篤性	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
150 mg 非導入投与	8052005	33/F/CA	投与期	Yes	痔瘻	102	104	MOD	1	1	1	2
150 mg 非導入投与	8056001	42/M/CA	投与期	No	クローン病	39	－	MOD	2	4	10	1

Source：5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian
発現日，消失日（Day）は投与開始日（Day 1）を起点に算出した
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明

（2）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，参考資料）

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に「炎症性腸疾患」，「クローン病」の発現はなかった（Table 2-44）。

2.1.5.8　結核

IL-17 が結核に対する感染防御の役割を担うことや[Okamoto Yoshida et al. 2010，Freches et al. 2013，O'Garra et al. 2013]，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こと[Kammuller et al. 2017]が報告されている。乾癬患者を対象としたセクキヌマブの臨床試験では，セクキヌマブ投与中に新たな結核が発現，又は潜伏結核が活性化した報告はなかったが，結核の発現リスクを評価する上で十分な例数での検討はできなかった。

2.1.5.8.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

長期投与時（データカットオフ：Week 156）に「結核」の発現はなかった（Table 2-44）。

2.1.5.8.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）に「結核」の発現はなかった（Table 2-44）。

2.1.5.8.3 IV により導入投与した外国第 III 相試験（F2305 試験，評価資料）

長期投与時（データ固定時：Week 104）に「結核」の発現はなかった（Table 2-44）。

2.1.5.8.4 その他の試験

（1）導入投与の有無を比較した外国第 III 相試験（F2320 試験，参考資料）

Week 16 までに「結核」の発現はなかった（Table 2-44）。

（2）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，参考資料）

Week 16 までの「結核」の発現率は IV-150 mg 群で 0.4%（1/74 名）であり，IV-300 mg 群及びプラセボ群での発現はなかった（Table 2-44）。

Week 16 までの「結核」の有害事象一覧を Table 2-83 に示す。

発現した潜伏結核の重症度は軽度であり，いずれの処置も行わず消失した。治験薬との関連は否定された（5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 16.2.7-1.1）。

Table 2-83　　Week 16 までに発現した「結核」の有害事象一覧（F2314 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	投与期/追跡調査時	重篤性	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
IV-150 mg	7053003	51/M/CA	投与期	No	潜伏結核	7	7	MILD	1	1	1	2

Source：5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian
発現日，消失日（Day）は投与開始日（Day 1）を起点に算出した
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明

Week 16 以降，新たに発現した「結核」の事象はなかった（Table 2-44）。

2.1.6　　国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）の長期投与時の安全性

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，いずれも上咽頭炎に変更された。

2.1.6.1 比較的よくみられる有害事象

2.1.6.1.1 SOC 別有害事象

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した SOC 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-84 に示す。

有害事象発現率は 86.7%（26/30 名）であった。最もよくみられた事象は「感染症および寄生虫症」（66.7%）であり，次いで「胃腸障害」（40.0%），「皮膚および皮下組織障害」（33.3%）の順であった。

Table 2-84 長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した SOC 別有害事象の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

	SC-150 mg N = 30	
SOC	n	(%)
合計	26	(86.7)
感染症および寄生虫症	20	(66.7)
胃腸障害	12	(40.0)
皮膚および皮下組織障害	10	(33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(16.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5	(16.7)
傷害，中毒および処置合併症	4	(13.3)
心臓障害	3	(10.0)
神経系障害	3	(10.0)
血液およびリンパ系障害	2	(6.7)
臨床検査	2	(6.7)
筋骨格系および結合組織障害	2	(6.7)
耳および迷路障害	1	(3.3)
眼障害	1	(3.3)
免疫系障害	1	(3.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(3.3)
腎および尿路障害	1	(3.3)
血管障害	1	(3.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-1.2
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現率［n/EX（IR）］は 26/8.1（319.4）であった。

最もよくみられた有害事象の発現率［n/EX（IR）］は「感染症および寄生虫症」20/15.0（133.3）であり，次いで「胃腸障害」12/22.2（54.1），「皮膚および皮下組織障害」10/24.8（40.4）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-2.1）。

2.1.6.1.2 PT 別有害事象

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-85 に示す。

最もよくみられた事象は上咽頭炎（50.0%）であり，次いで口内炎（23.3%），インフルエンザ（16.7%），胃腸炎（10.0%）の順であった。

Table 2-85　長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（2 名以上）（H1301 試験，SAF）

	SC-150 mg N = 30	
PT	n	(%)
合計	26	(86.7)
上咽頭炎	15	(50.0)
口内炎	7	(23.3)
インフルエンザ	5	(16.7)
胃腸炎	3	(10.0)
気管支炎	2	(6.7)
下痢	2	(6.7)
感染性皮膚嚢腫	2	(6.7)
白血球減少症	2	(6.7)
口腔咽頭痛	2	(6.7)
咽頭炎	2	(6.7)
発熱	2	(6.7)
発疹	2	(6.7)
鼻漏	2	(6.7)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-1.2
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.6.1.3 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した PT 別副作用の発現被験者数及び発現率を Table 2-86 に示す。

副作用発現率は 46.7%（14/30 名）であった。最もよくみられた事象は上咽頭炎（23.3%）であり，次いで口内炎（13.3%）であった。その他の事象はいずれも 1 名（3.3%）の発現であった。

Table 2-86　長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した PT 別副作用の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

	SC-150 mg N = 30	
PT	n	(%)
合計	14	(46.7)
上咽頭炎	7	(23.3)
口内炎	4	(13.3)
薬疹	1	(3.3)
味覚消失	1	(3.3)
鼻漏	1	(3.3)
疲労	1	(3.3)
白血球減少症	1	(3.3)
膿痂疹	1	(3.3)
潰瘍性大腸炎	1	(3.3)
注入に伴う反応	1	(3.3)
注射に伴う反応	1	(3.3)
子宮頚部腺癌	1	(3.3)
骨膜炎	1	(3.3)
口腔扁平苔癬	1	(3.3)
倦怠感	1	(3.3)
血小板減少症	1	(3.3)
気管支炎	1	(3.3)
外陰部腟カンジダ症	1	(3.3)
回転性めまい	1	(3.3)
下痢	1	(3.3)
咽頭炎	1	(3.3)
胃腸炎	1	(3.3)
ざ瘡	1	(3.3)
ウイルス性胃腸炎	1	(3.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-7.2
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

2.1.6.1.4 有害事象の重症度

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した重症度別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-87 に示す。

有害事象の重症度は，多くの事象が軽度又は中等度であり，高度の有害事象発現率は 3.3%（1/30 名）であった。発現した高度の PT 別有害事象は冠動脈閉塞であった（2.1.3.2.2 項）。

Table 2-87　長期投与時（データカットオフ：Week 52）の重症度別有害事象の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

	SC-150 mg N = 30	
重症度	n	(%)
軽度	18	(60.0)
中等度	7	(23.3)
高度	1	(3.3)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-3.2

2.1.6.1.5 投与期間別有害事象

H1301 試験の初回発現時の有害事象発現率を，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）に評価した。投与期間別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 7-28 に示す。

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。

2.1.6.2　死亡

長期投与時（データカットオフ：Week 52）までに死亡した被験者はいなかった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Listing 14.3.2-1）。

2.1.6.3　重篤な有害事象

長期投与時（データカットオフ：Week 52）の重篤な有害事象発現率は 10.0%（3/30 名）であり，PT 別では，子宮頚部腺癌，薬疹，冠動脈閉塞が各 1 名に発現した。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（2.1.3.2.2 項，5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-5.2，Listing 14.3.2-2）。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（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-14.3.3 項）。

2.1.6.4　その他の重要な有害事象

2.1.6.5　治験薬の投与中止に至った有害事象

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は 10.0%（3/30 名）であり，PT 別には，骨膜炎，子宮頚部腺癌，薬疹が各 1 名に発現した。Week 24 のデータカットオフ以降に新たに発現した投与中止に至った有害事象はなかった（2.1.4.1.2 項，

5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-8.2，Listing 14.3.2-3）。いずれも薬物又は非薬物治療により消失した（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-14.3.3 項）。

2.1.6.5.1 治験薬の休薬を要した有害事象

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した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，上咽頭炎が 5 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（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-9.2）。

データカットオフ時点で，軽度の血小板減少症は薬物又は非薬物治療を行わず継続中であったが，その他の事象は消失した（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Listing 14.3.2-4）。

2.1.6.6 器官別又は症候群別有害事象

2.1.6.6.1 感染症

長期投与時（データカットオフ：Week 52）の「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率 66.7%（20/30 名）であった。「上気道感染（HLT）」の発現率は 53.3%（16/30 名），「カンジダ感染（HLT）」の発現率は 6.7%（2/30 名），「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。重篤な「感染症」はみられなかった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-13.2）。

Week 24 のデータカットオフ以降に「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。なお，Week 24 の中間解析時の「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。

「感染症」の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。治験薬の休薬に至った「感染症および寄生虫症（SOC）」が発現した被験者は 5 名 6 件（PT 別では，上咽頭炎 5 名，気管支炎 1 名）であり，いずれもデータカットオフ時点での消失が確認された（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Listing 16.2.7-1，Listing 16.2.7-2）。

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率［n/EX（IR）］は 20/15.0（133.3）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-14.1）。

2.1.6.6.2 好中球数減少

有害事象

長期投与時（データカットオフ：Week 52）の「好中球数減少」の発現率は 6.7%（2/30 名）であった（Table 2-44）。Week 24 のデータカットオフ以降，新たに発現した「好中球数減少」の事象はなかった。

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に曝露期間で調整した 100 人年あたりの「好中球数減少」の発現率［n/EX（IR）］は 2/29.1（6.9）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-14.1）。

臨床検査

長期投与時（データカットオフ：Week 52）の Grade 別の好中球数の異常値発現率は Grade 2 が 3.3%（1/30 名）であった。Week 24 のデータカットオフ以降，好中球数が新たに CTCAE Grade に該当した被験者はいなかった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3-2.1.8）。

2.1.6.6.3 過敏症反応

長期投与時の「過敏症反応」の発現率は 30.0%（9/30 名）であった（Table 2-44）。Week 24 のデータカットオフ以降に「過敏症反応」が新たに発現した被験者は 2 名であった。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」（各 1 名）であった。

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「過敏症反応」の発現率［n/EX（IR）］は 9/26.6（33.9）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-14.1）。

2.1.6.6.4 悪性腫瘍

長期投与時の「悪性腫瘍」の発現率は 3.3%（1/30 名，子宮頚部腺癌）であった（Table 2-44）。Week 24 のデータカットオフ以降，新たに発現した「悪性腫瘍」の事象はなかった。子宮頚部腺癌は重篤な有害事象として報告され，治験薬の投与を中止し，Week 24 データカットオフ以降に回復した。治験薬との関連は否定されなかった（2.1.3.2.2 項）。

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「悪性および詳細不明の腫瘍」の発現率［n/EX（IR）］は 1/31.0（3.2）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-14.1）。

2.1.6.6.5 MACE，心血管・脳血管系事象

MACE

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に「MACE」の発現はなかった（Table 2-44）。

心血管・脳血管系事象

長期投与時（データカットオフ：Week 52）の「心血管・脳血管系事象」の発現率は 3.3%（1/30 名，冠動脈閉塞）であった（Table 2-44）。Week 24 のデータカットオフ以降，新たに発現した「心血管・脳血管系事象」の事象はなかった。

曝露期間で調整した 100 人年あたりの「心血管・脳血管系事象」の発現率［n/EX（IR）］は 1/30.4（3.3）であった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-14.1）。

2.1.6.6.6 免疫原性

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に「免疫原性」の発現はなかった（Table 2-44）。

2.1.6.6.7 炎症性腸疾患

長期投与時（データカットオフ：Week 52）の「炎症性腸疾患」の発現率は 3.3%（1/30 名）であった（Table 2-44）。発現した事象は「潰瘍性大腸炎」であった。潰瘍性大腸炎は Week 24 のデータカットオフで「大腸炎（PT）」と報告された中等度の事象である。Week 52 データカットオフまでに医師記載名が Colitis から Colitis ulcerative に変更され，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，その後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。

2.1.6.6.8 結核

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に「結核」の発現はなかった（Table 2-44）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象，並びに他の重要な有害事象の叙述は，すべて各試験報告書に示した。また，評価資料に含まれる試験のすべての死亡，及び日本人の実薬群におけるすべての重篤な有害事象は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 臨床検査値の評価

本項では，群間の比較において，5%以上差がみられた異常を「発現率に差がみられた異常」と定義した。

3.1 血液学的検査

3.1.1 短期安全性（Week 16 まで）

3.1.1.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までの血液学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率を Table 3-1 に示す。

Week 16 までに新たに発現又は悪化した異常値は，SC-75 mg 群の 1 名でみられた Grade 2 の好中球数減少を除き，すべて Grade 1 であった。貧血（ヘモグロビン減少）の発現率は，プラセボ群に比べてセクキヌマブ群で低かった。その他の検査項目はセクキヌマブ群の方が高い，若しくは同程度であったが，いずれも SC-75 mg 群は SC-150 mg 群に比べて高く，用量との関連はみられなかった。

Table 3-1 Week 16 までの血液学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（F2310 試験，SAF）

検査項目 CTCAE Grade	SC-75 mg N = 73 n/m (%)	SC-150 mg N = 72 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 145 n/m (%)	Placebo N = 74 n/m (%)
貧血（ヘモグロビン減少）				
< LLN - 100 g/L (Grade 1)	8/ 59 (13.6)	12/ 58 (20.7)	20/117 (17.1)	19/ 65 (29.2)
< 100 - 80 g/L (Grade 2)	0/ 73 (0.0)	0/ 71 (0.0)	0/144 (0.0)	0/ 73 (0.0)
< 80 g/L (Grade 3)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
白血球数減少				
< LLN - 3.0 × 10^9/L (Grade 1)	6/ 72 (8.3)	3/ 71 (4.2)	9/143 (6.3)	0/ 71 (0.0)
< 3.0 - 2.0 × 10^9/L (Grade 2)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
< 2.0 - 1.0 × 10^9/L (Grade 3)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
< 1.0 × 10^9/L (Grade 4)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
好中球数減少				
< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	1/ 73 (1.4)	0/ 72 (0.0)	1/145 (0.7)	0/ 73 (0.0)
< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
リンパ球数減少				
< LLN - 0.8 × 10^9/L (Grade 1)	4/ 73 (5.5)	2/ 72 (2.8)	6/145 (4.1)	2/ 71 (2.8)
< 0.8 - 0.5 × 10^9/L (Grade 2)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
< 0.5 - 0.2 × 10^9/L (Grade 3)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
< 0.2 × 10^9/L (Grade 4)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
血小板数減少				
< LLN - 75 × 10^9/L (Grade 1)	3/ 71 (4.2)	1/ 72 (1.4)	4/143 (2.8)	1/ 72 (1.4)

検査項目 CTCAE Grade	SC-75 mg N = 73 n/m (%)	SC-150 mg N = 72 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 145 n/m (%)	Placebo N = 74 n/m (%)
< 75 - 50 × 10^9/L (Grade 2)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
< 50 - 25 × 10^9/L (Grade 3)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
< 25 × 10^9/L (Grade 4)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3-2.1.6
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

好中球数及び血小板数はいずれの群でも投与後に減少し，ベースラインからの変化量（中央値）はセクキヌマブ群でプラセボ群に比べて大きかった。ベースラインからの最大減少量の中央値は，好中球数は SC-75 mg 群で−1.100 × 10^9/L，SC-150 mg 群で−1.400 × 10^9/L，プラセボ群で−0.800 × 10^9/L であった。血小板数は SC-75 mg 群で −46.000 × 10^9/L，SC-150 mg 群で −56.000 × 10^9/L，プラセボ群で−37.000 × 10^9/L であった。

他の血液学的検査項目は，投与後のベースラインからの変化量に投与群間で特筆すべき傾向は認められなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3-2.1.2）。

3.1.1.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

Week 16 までの血液学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率を Table 3-2 に示す。

Week 16 までに新たに発現又は悪化した異常値は，Grade 3 のリンパ球数減少（1 名），Grade 2 の白血球数減少及び好中球数減少（各 1 名）を除き，すべて Grade 1 であった。Grade 3 のリンパ球数減少の詳細は，長期安全性の項で示す（3.1.2.2 項）。

Table 3-2 Week 16 までの血液学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（H1301 試験，SAF）

検査項目 CTCAE Grade	SC-150 mg N = 30 n/m (%)
貧血（ヘモグロビン減少）	
< LLN - 100 g/L (Grade 1)	5/ 22 (22.7)
< 100 - 80 g/L (Grade 2)	0/ 30 (0.0)
< 80 g/L (Grade 3)	0/ 30 (0.0)
白血球数減少	
< LLN - 3.0 × 10^9/L (Grade 1)	0/ 30 (0.0)
< 3.0 - 2.0 × 10^9/L (Grade 2)	1/ 30 (3.3)
< 2.0 - 1.0 × 10^9/L (Grade 3)	0/ 30 (0.0)
< 1.0 × 10^9/L (Grade 4)	0/ 30 (0.0)
好中球数減少	
< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	0/ 30 (0.0)
< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	1/ 30 (3.3)

検査項目 CTCAE Grade	SC-150 mg N = 30 n/m (%)
< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	0/ 30 (0.0)
< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	0/ 30 (0.0)
リンパ球数減少	
< LLN - 0.8 × 10^9/L (Grade 1)	0/ 29 (0.0)
< 0.8 - 0.5 × 10^9/L (Grade 2)	0/ 30 (0.0)
< 0.5 - 0.2 × 10^9/L (Grade 3)	1/ 30 (3.3)
< 0.2 × 10^9/L (Grade 4)	0/ 30 (0.0)
血小板数減少	
< LLN - 75 × 10^9/L (Grade 1)	3/ 30 (10.0)
< 75 - 50 × 10^9/L (Grade 2)	0/ 30 (0.0)
< 50 - 25 × 10^9/L (Grade 3)	0/ 30 (0.0)
< 25 × 10^9/L (Grade 4)	0/ 30 (0.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-2.1.7
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m =ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

ヘモグロビン，好中球数及び血小板数はベースラインに比べて投与後減少した。ベースラインからの最大減少量の中央値は，ヘモグロビンは−6.5 g/L，好中球数は−1.550 × 10^9/L，血小板数は−51.500 × 10^9/L であった。

他の血液学的検査項目は，投与後のベースラインからの変化量に特筆すべき傾向は認められなかった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-2.1.3）。

3.1.2 長期安全性（長期投与時）

3.1.2.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料，データカットオフ：Week 156）

長期投与時（データカットオフ：Week 156）の血液学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率を Table 3-3 に示す。

長期投与時に新たに発現又は悪化した異常値は，多くが Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 1 及び Grade 2 の発現率は，血小板数減少の Grade 1 を除くいずれの検査項目も投与群間で同程度であり，用量との関連はみられなかった。血小板数減少の Grade 1 は Any75 mg 群で高く，その他の項目と同様に用量との関係はみられなかった。Grade 3 はリンパ数減少が Any75 mg 群の 2 名，好中球数減少が Any150 mg 群の 1 名でみられた。Grade 4 の発現はなかった。Grade 3 の異常値の詳細を以下に示す（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

- リンパ球数減少（正常範囲：1～4 × 10^9/L）
  - Any75 mg 群（被験者番号 5008001）
    ベースライン時のリンパ球数は 1.20 × 10^9/L であったが，Week 3 から Grade 1 又は Grade 2 の異常値を発現した。Week 116 にリンパ球数が 0.40 × 10^9/L に低下し，

Grade 3 に悪化した。Week 128 に 0.80 × 10^9/L と回復傾向がみられた。リンパ球数に関する有害事象は報告されなかった。

- Any75 mg 群（被験者番号 3010001）
  ベースラインから Week 84 まで正常範囲内であった。Week 100 にリンパ球数が 0.40 × 10^9/L に低下し，Grade 3 の異常値がみられた。その後の検査値はデータカットオフ時点で得られていない。リンパ球数に関する有害事象は報告されなかった。

- 好中球数減少（正常範囲：1.6～7.4 × 10^9/L）
  - Any150 mg 群（被験者番号 3032003）：［2.1.5.2.1 項-(2)］参照

Table 3-3 長期投与時（データカットオフ：Week 156）の血液学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（F2310 試験，SAF）

検査項目 CTCAE Grade	Any75 mg N = 105 n/m (%)	Any150 mg N = 111 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 211 n/m (%)
貧血（ヘモグロビン減少）			
< LLN - 100 g/L (Grade 1)	17/89 (19.1)	21/92 (22.8)	37/177 (20.9)
< 100 - 80 g/L (Grade 2)	2/105 (1.9)	0/110 (0.0)	2/210 (1.0)
< 80 g/L (Grade 3)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
白血球数減少			
< LLN - 3.0 × 10^9/L (Grade 1)	10/102 (9.8)	16/110 (14.5)	26/207 (12.6)
< 3.0 - 2.0 × 10^9/L (Grade 2)	2/105 (1.9)	0/111 (0.0)	2/211 (0.9)
< 2.0 - 1.0 × 10^9/L (Grade 3)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
< 1.0 × 10^9/L (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
好中球数減少			
< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	1/105 (1.0)	0/111 (0.0)	1/211 (0.5)
< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	5/105 (4.8)	2/111 (1.8)	7/211 (3.3)
< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)
< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
リンパ球数減少			
< LLN - 0.8 × 10^9/L (Grade 1)	4/104 (3.8)	5/110 (4.5)	9/209 (4.3)
< 0.8 - 0.5 × 10^9/L (Grade 2)	1/105 (1.0)	3/111 (2.7)	4/211 (1.9)
< 0.5 - 0.2 × 10^9/L (Grade 3)	2/105 (1.9)	0/111 (0.0)	2/211 (0.9)
< 0.2 × 10^9/L (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
血小板数減少			
< LLN - 75 × 10^9/L (Grade 1)	10/102 (9.8)	5/111 (4.5)	15/208 (7.2)
< 75 - 50 × 10^9/L (Grade 2)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
< 50 - 25 × 10^9/L (Grade 3)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
< 25 × 10^9/L (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3-2.1.7
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

血小板数はベースラインに比べて投与後減少した。ベースラインからの最大減少量の中央値は，Any75 mg 群で−82.00 × 10^9/L，Any150 mg 群で−100.00 × 10^9/L であり，ベースラインからの変化量は Any150 mg 群が Any75 mg 群に比べて大きかった。

他の血液学的検査項目は，投与後のベースラインからの変化量に投与群間で特筆すべき傾向は認められなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3-2.1.3）。

3.1.2.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 24）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）の血液学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率を Table 3-4 に示す。

長期投与時に新たに発現又は悪化した異常値は，Grade 3 のリンパ球数減少（1 名，Week 16 までに発現），Grade 2 の白血球数減少，好中球数減少及びリンパ球数減少（各 1 名，白血球数減少，好中球数減少は Week 16 までに発現）を除き，すべて Grade 1 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。Grade 3 の異常値の詳細を以下に示す（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 14.3.4-1，Listing 16.2.7-1）。

- リンパ球数減少（正常範囲：1～4 × 10^9/L）
  - 被験者番号 1002007
    ベースライン時のリンパ球数は 1.20 × 10^9/L であったが，Week 3 に 0.40 × 10^9/L に低下し，Grade 3 となった。Week 4，8 では正常範囲内に回復したが，Week 12 で再び 0.90 × 10^9/L（Grade 1）に減少した。その後 Week 16～24 では正常範囲内であった。リンパ球数に関する有害事象は報告されなかった。

Table 3-4 長期投与時（データカットオフ：Week 24）の血液学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（H1301 試験，SAF）

検査項目 CTCAE Grade	SC-150 mg N = 30 n/m (%)
貧血（ヘモグロビン減少）	
< LLN - 100 g/L (Grade 1)	6/ 22 (27.3)
< 100 - 80 g/L (Grade 2)	0/ 30 (0.0)
< 80 g/L (Grade 3)	0/ 30 (0.0)
白血球数減少	
< LLN - 3.0 × 10^9/L (Grade 1)	0/ 30 (0.0)
< 3.0 - 2.0 × 10^9/L (Grade 2)	1/ 30 (3.3)
< 2.0 - 1.0 × 10^9/L (Grade 3)	0/ 30 (0.0)
< 1.0 × 10^9/L (Grade 4)	0/ 30 (0.0)
好中球数減少	
< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	0/ 30 (0.0)
< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	1/ 30 (3.3)
< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	0/ 30 (0.0)
< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	0/ 30 (0.0)

検査項目 CTCAE Grade	SC-150 mg N = 30 n/m (%)
リンパ球数減少	
< LLN - 0.8 × 10^9/L (Grade 1)	2/ 29 (6.9)
< 0.8 - 0.5 × 10^9/L (Grade 2)	1/ 30 (3.3)
< 0.5 - 0.2 × 10^9/L (Grade 3)	1/ 30 (3.3)
< 0.2 × 10^9/L (Grade 4)	0/ 30 (0.0)
血小板数減少	
< LLN - 75 × 10^9/L (Grade 1)	3/ 30 (10.0)
< 75 - 50 × 10^9/L (Grade 2)	0/ 30 (0.0)
< 50 - 25 × 10^9/L (Grade 3)	0/ 30 (0.0)
< 25 × 10^9/L (Grade 4)	0/ 30 (0.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-2.1.8
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

ヘモグロビン，好中球数及び血小板数はベースラインに比べて投与後減少した。ベースラインからの最大減少量の中央値は，ヘモグロビンは−9.0 g/L，好中球数は−1.600 × 10^9/L，血小板数は−57.500 × 10^9/L であった。

他の血液学的検査項目は，投与後のベースラインからの変化量に特筆すべき傾向は認められなかった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-2.1.4）。

3.2 血液生化学的検査

3.2.1 短期安全性（Week 16 まで）

3.2.1.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までの血液生化学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率を Table 3-5 に示す。

Week 16 までに新たに発現又は悪化した異常値は，多くが 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及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が SC-150 mg 群で 1 名（同一被験者），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がプラセボ群で 2 名，高血糖が SC-75 mg 群で 2 名，SC-150 mg 群で 1 名，高トリグリセリド血症が SC-150 mg 群及びプラセボ群で各 1 名にみられた。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がプラセボ群の 1 名（Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランス

フェラーゼ増加の 1 名と同一被験者）でみられた。Grade 3 の異常値の詳細を以下に示す（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（正常範囲：0～45 U/L）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（正常範囲：0～41 U/L）
  - SC-150 mg 群（被験者番号 1050001）
    アラニンアミノトランスフェラーゼはベースラインから Week 3 まで正常範囲内であったが，Week 4 で Grade 1，Week 8（Day 57）で Grade 3 に悪化し，Week 12（Day 90）まで Grade 3 で推移した（Week 8：257 U/L，Week 12，Day 90：349 U/L）。Week 12（Day 97）以降は回復傾向がみられた。
    アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼはベースライン時及び Week 1 は正常範囲内であったが，Week 2 から Week 4 まで Grade 1 の異常値がみられた。Week 8（Day 57）で Grade 3 に悪化し，Week 12（Day 90）まで Grade 3 で推移した（Week 8：248 U/L，Week 12，Day 90：315 U/L）。Week 12（Day 97）以降は回復傾向がみられた。
    高度の肝酵素上昇の有害事象が報告された。本事象は重篤な有害事象と判断され，Day 83 に治験薬の投与を中止した（2.1.3.2.1 項）。
  - プラセボ群（被験者番号 2081001）
    アラニンアミノトランスフェラーゼは，ベースライン時は正常範囲内であったが，Week 1 に Grade 4 の異常値（909 U/L）がみられた。Week 4 で Grade 1 に回復した。
    アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは，ベースライン時は正常範囲内であったが，Week 1 に Grade 3 の異常値（725 U/L）がみられた。Week 4 で正常範囲内に回復した。高度の中毒性肝炎の有害事象が報告され，Day 37 に治験薬の投与を中止した。
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
  - プラセボ群（被験者番号 3032004）
    ベースライン時から Week 4 まで正常範囲内であったが，Week 8 に Grade 3 の異常値（272 U/L）がみられた。Week 12 に正常範囲内に回復した。その後，Week 156 まで正常範囲内であった。肝酵素に関する有害事象の報告はなかった。
- 高トリグリセリド血症（正常範囲：0～2.25 mmol/L）
  - SC-150 mg 群（被験者番号 5019001）
    ベースライン時に Grade 1 の異常値がみられ，Week 8 及び Week 16 で Grade 3 に悪化した（Week 8：8.68 mmol/L，Week 16：6.52 mmol/L）。Week 24 で Grade 2 に改善し，その後 Week 156 まで Grade 1 又は Grade 2 の範囲で推移した。トリグリセリドに関連する有害事象の発現はなかった。

- プラセボ群（被験者番号 1083018）
  ベースライン時に Grade 1 の異常値がみられ，Week 8 で Grade 3 に悪化（6.38 mmol/L）した。Week 16 で正常範囲内に改善した。トリグリセリドに関連する有害事象の発現はなかった。

- 高血糖（空腹時血糖の正常範囲：3.9～7.8 mmol/L）
  - SC-75 mg 群（被験者番号 1081006）
    スクリーニング時に Grade 2，ベースライン時に Grade 1 の異常値がみられた。Week 2 に Grade 2 に悪化し，Week 4 に Grade 3（14.50 mmol/L）に悪化した。Week 156 まで Grade 1 から Grade 3 の範囲で変動した。高血糖に関連する有害事象の報告はなかった。
  - SC-75 mg 群（被験者番号 3038003）
    ベースライン時に Grade 2 の異常値がみられ，Week 1 に Grade 3（14.80 mmol/L）に悪化した。Week 2 に正常範囲内に回復したものの，Week 3 から Week 156 まで正常範囲から Grade 2 の範囲で変動した。高血糖に関連する有害事象の報告はなかった。
  - SC-150 mg 群（被験者番号 4063003）
    スクリーニング時に Grade 2，ベースライン時に Grade 1 の異常値がみられた。Week 2 で Grade 3 に悪化（14.20 mmol/L）したが，Week 3 で Grade 1 に回復し，その後 Week 156 まで，正常範囲から Grade 2 の範囲で変動した。高血糖に関連する有害事象の報告はなかった。

Table 3-5 Week 16 までの血液生化学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（F2310 試験，SAF）

検査項目 CTCAE Grade	SC-75 mg N = 73 n/m (%)	SC-150 mg N = 72 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 145 n/m (%)	Placebo N = 74 n/m (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (U/L)				
> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	13/ 68 (19.1)	14/ 68 (20.6)	27/136 (19.9)	6/ 72 (8.3)
> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/ 73 (0.0)	1/ 72 (1.4)	1/145 (0.7)	0/ 73 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	1/ 73 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (U/L)				
> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	11/ 70 (15.7)	9/ 69 (13.0)	20/139 (14.4)	4/ 71 (5.6)
> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/ 73 (0.0)	1/ 72 (1.4)	1/145 (0.7)	2/ 73 (2.7)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
アルカリホスファターゼ増加 (U/L)				
> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	0/ 68 (0.0)	2/ 65 (3.1)	2/133 (1.5)	3/ 70 (4.3)
> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)

検査項目 CTCAE Grade	SC-75 mg N = 73 n/m (%)	SC-150 mg N = 72 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 145 n/m (%)	Placebo N = 74 n/m (%)
GGT 増加 (U/L)				
> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	5/ 68 (7.4)	4/ 67 (6.0)	9/135 (6.7)	2/ 68 (2.9)
> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	1/ 73 (1.4)	1/ 72 (1.4)	2/145 (1.4)	1/ 72 (1.4)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
コレステロール増加 (mmol/L)				
> ULN - 7.75 mmol/L (Grade 1)	6/ 40 (15.0)	3/ 40 (7.5)	9/ 80 (11.3)	10/ 43 (23.3)
> 7.75 - 10.34 mmol/L (Grade 2)	0/ 71 (0.0)	2/ 71 (2.8)	2/142 (1.4)	0/ 72 (0.0)
> 10.34 - 12.92 mmol/L (Grade 3)	0/ 71 (0.0)	0/ 71 (0.0)	0/142 (0.0)	0/ 72 (0.0)
> 12.92 mmol/L (Grade 4)	0/ 71 (0.0)	0/ 71 (0.0)	0/142 (0.0)	0/ 72 (0.0)
高トリグリセリド血症 (mmol/L)				
≥ 1.71 mmol/L - 3.42 mmol/L (Grade 1)	10/ 59 (16.9)	6/ 55 (10.9)	16/114 (14.0)	8/ 47 (17.0)
> 3.42 mmol/L - 5.7 mmol/L (Grade 2)	2/ 71 (2.8)	1/ 68 (1.5)	3/139 (2.2)	3/ 71 (4.2)
> 5.7 mmol/L - 11.4 mmol/L (Grade 3)	0/ 71 (0.0)	1/ 71 (1.4)	1/142 (0.7)	1/ 72 (1.4)
> 11.4 mmol/L (Grade 4)	0/ 71 (0.0)	0/ 71 (0.0)	0/142 (0.0)	0/ 72 (0.0)
低血糖症 (mmol/L)				
< LLN - 3.0 mmol/L (Grade 1)	11/ 72 (15.3)	8/ 71 (11.3)	19/143 (13.3)	6/ 72 (8.3)
< 3.0 - 2.2 mmol/L (Grade 2)	1/ 73 (1.4)	2/ 72 (2.8)	3/145 (2.1)	2/ 73 (2.7)
< 2.2 - 1.7 mmol/L (Grade 3)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
< 1.7 mmol/L (Grade 4)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
高血糖 (mmol/L)				
> ULN - 8.9 mmol/L (Grade 1)	2/ 68 (2.9)	1/ 70 (1.4)	3/138 (2.2)	4/ 73 (5.5)
> 8.9 - 13.9 mmol/L (Grade 2)	2/ 71 (2.8)	2/ 71 (2.8)	4/142 (2.8)	3/ 73 (4.1)
> 13.9 - 27.8 mmol/L (Grade 3)	2/ 73 (2.7)	1/ 72 (1.4)	3/145 (2.1)	0/ 73 (0.0)
> 27.8 mmol/L (Grade 4)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
血中ビリルビン増加 (µmol/L)				
> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	1/ 72 (1.4)	0/ 72 (0.0)	1/144 (0.7)	1/ 71 (1.4)
> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 72 (0.0)
> 3.0 - 10.0 × ULN (Grade 3)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
> 10.0 × ULN (Grade 4)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
クレアチニン増加 (µmol/L)				
> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	7/ 71 (9.9)	9/ 67 (13.4)	16/138 (11.6)	6/ 70 (8.6)
> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	0/ 73 (0.0)	1/ 72 (1.4)	1/145 (0.7)	0/ 73 (0.0)
> 3.0 - 6.0 × ULN (Grade 3)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
> 6.0 × ULN (Grade 4)	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3-2.2.6
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

3.2.1.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

Week 16 までの血液生化学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率を Table 3-6 に示す。

Week 16 までに新たに発現又は悪化した異常値は，Grade 3 の高血糖（1 名）を除き，すべて Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の高血糖の詳細は，長期安全性の項で示す（3.2.2.2 項）。

Table 3-6 Week 16 までの血液生化学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（H1301 試験，SAF）

検査項目 CTCAE Grade	SC-150 mg N = 30 n/m (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (U/L)	
> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	1/ 28 (3.6)
> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/ 30 (0.0)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/ 30 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/ 30 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (U/L)	
> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	2/ 29 (6.9)
> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/ 30 (0.0)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/ 30 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/ 30 (0.0)
アルカリホスファターゼ増加 (U/L)	
> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	3/ 21 (14.3)
> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/ 30 (0.0)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/ 30 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/ 30 (0.0)
GGT 増加 (U/L)	
> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	1/ 27 (3.7)
> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/ 30 (0.0)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/ 30 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/ 30 (0.0)
コレステロール増加 (mmol/L)	
> ULN - 7.75 mmol/L (Grade 1)	2/ 25 (8.0)
> 7.75 - 10.34 mmol/L (Grade 2)	0/ 30 (0.0)
> 10.34 - 12.92 mmol/L (Grade 3)	0/ 30 (0.0)
> 12.92 mmol/L (Grade 4)	0/ 30 (0.0)
高トリグリセリド血症 (mmol/L)	
≥ 1.71 mmol/L - 3.42 mmol/L (Grade 1)	8/ 28 (28.6)
> 3.42 mmol/L - 5.7 mmol/L (Grade 2)	0/ 29 (0.0)
> 5.7 mmol/L - 11.4 mmol/L (Grade 3)	0/ 30 (0.0)
> 11.4 mmol/L (Grade 4)	0/ 30 (0.0)
低血糖 (mmol/L)	
< LLN - 3.0 mmol/L (Grade 1)	0/ 29 (0.0)
< 3.0 - 2.2 mmol/L (Grade 2)	0/ 30 (0.0)
< 2.2 - 1.7 mmol/L (Grade 3)	0/ 30 (0.0)

検査項目 CTCAE Grade	SC-150 mg N = 30 n/m (%)
< 1.7 mmol/L (Grade 4)	0/ 30 (0.0)
高血糖 (mmol/L)	
> ULN - 8.9 mmol/L (Grade 1)	9/ 26 (34.6)
> 8.9 - 13.9 mmol/L (Grade 2)	2/ 29 (6.9)
> 13.9 - 27.8 mmol/L (Grade 3)	1/ 30 (3.3)
> 27.8 mmol/L (Grade 4)	0/ 30 (0.0)
血中ビリルビン増加 (µmol/L)	
> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	2/ 29 (6.9)
> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	1/ 30 (3.3)
> 3.0 - 10.0 × ULN (Grade 3)	0/ 30 (0.0)
> 10.0 × ULN (Grade 4)	0/ 30 (0.0)
クレアチニン増加 (µmol/L)	
> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	0/ 30 (0.0)
> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	0/ 30 (0.0)
> 3.0 - 6.0 × ULN (Grade 3)	0/ 30 (0.0)
> 6.0 × ULN (Grade 4)	0/ 30 (0.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-2.2.7
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

3.2.2 長期安全性（長期投与時）

3.2.2.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料，データカットオフ：Week 156）

長期投与時（データカットオフ：Week 156）の血液生化学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率を Table 3-7 に示す。

長期投与時に新たに発現又は悪化した異常値は，多くが Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 1 及び Grade 2 の発現率は，投与群間で同程度であり，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が Any150 mg 群の 1 名（Week 16 までに発現），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が Any150 mg 群の 2 名（そのうち 1 名は Week 16 までに発現），高トリグリセリド血症が Any75 mg 群の 1 名及び Any150 mg 群の 3 名（そのうち Any150 mg 群の 1 名は Week 16 までに発現），高血糖が Any75 mg 群の 3 名及び Any150 mg 群の 2 名（そのうち Any75 mg 群の 2 名，Any150 mg 群の 1 名は Week 16 までに発現），クレアチニン増加が Any75 mg 群の 1 名でみられた。また，Grade 4 の高トリグリセリド血症が Any150 mg 群の 1 名でみられた。Grade 3 及び Grade 4 のうち，Week 16 以降に発現した異常値の詳細を以下に示す（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 14.3.4-1.1）。

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（正常範囲：0～41 U/L）
  - Any150 mg 群（被験者番号 3071003）
    ベースライン時から Week 156 まで多くの評価時点で正常範囲内であったが，Week 3，4，76 で Grade 1 の異常値がみられ，Week 156 で Grade 3 の異常値（404 U/L）がみられた。有害事象としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は報告されなかったが，関連する有害事象として軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が報告された（Week 156 に Grade 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼが認められた）。治験薬の休薬又は中止，及び薬物又は非薬物治療を要することなく消失した。
- 高トリグリセリド血症（正常範囲：0～2.25 mmol/L）
  - SC-75 mg 群（被験者番号 3033005）
    ベースライン時に Grade 1 の異常値がみられ，その後 Week 104 まで Grade 1 から 2 の範囲で変動した。Week 104 で Grade 3 に悪化（5.72 mmol/L）した後，Week 156 まで Grade 1 から Grade 2 の範囲で変動した。Day 154 に軽度の脂質異常症が報告され，データカットオフ時点で継続中であった。
  - SC-150 mg 群（被験者番号 1040001）
    ベースライン時から Grade 2 の異常値がみられ，Week 104 及び 128 で Grade 3 に悪化（Week 104：8.13 mmol/L，Week 128：9.18 mmol/L）した。その後 Week 156 まで Grade 2 で推移した。トリグリセリドに関連する有害事象の発現はなかった。
  - Any150 mg 群（被験者番号 1080016）
    ベースライン時から Week 16 まで Grade 1 の異常値がみられた。Week 24 で Grade 3 に悪化（6.57 mmol/L）した。Week 52 で Grade 1 に改善したものの，Week 104 で Grade 4（25.94 mmol/L）に悪化した。その後は Week 156 まで Grade 1 で推移した。トリグリセリドに関連する有害事象の発現はなかった。
  - Any150 mg 群（被験者番号 1083018）
    ベースライン時に Grade 1 の異常値がみられ，Week 8 で Grade 3 に悪化（6.38 mmol/L）した。Week 16 で正常範囲内に改善したものの，Week 24 で Grade 3（6.61 mmol/L）に悪化した。その後 Week 156 まで Grade 2 又は Grade 3 の範囲で推移した。最悪値は Week 76 の 8.43 mmol/L であった。トリグリセリドに関連する有害事象の発現はなかった。
- 高血糖（空腹時血糖の正常範囲：3.9～7.8 mmol/L）
  - SC-150 mg 群（被験者番号 1081003）
    ベースライン時から Week 52 までは空腹時血糖は正常範囲内であったが，Week 60 に Grade 1 に悪化した。Week 68 に Grade 3（14.90 mmol/L）に悪化した。Week 76 か

ら Week 156 までは正常範囲内で推移した。高血糖に関連する有害事象の報告はなかった。

- Any75 mg 群（被験者番号 1083011）
  ベースライン時の空腹時血糖は正常範囲内であり，Week 3 で Grade 1（8.60 mmol/L）の異常値がみられた。その後，Week 100 まで正常範囲内で推移したが，Week 104 で Grade 2（11.90 mmol/L）の異常値がみられ，Week 156 で Grade 3 に悪化（14.20 mmol/L）した。高血糖に関連する有害事象の報告はなかった。

- クレアチニン増加（正常範囲：62～106 µmol/L）
  - SC-75 mg 群（被験者番号 3035004）
    ベースライン時から Week 68 までクレアチニンは正常範囲であった。Week 76 に Grade 3 に悪化（400 µmol/L）した。Week 84 には正常範囲内に回復した。クレアチニン及び腎機能障害に関連する有害事象の報告はなかった。

Table 3-7 長期投与時（データカットオフ：Week 156）の血液生化学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（F2310 試験，SAF）

検査項目 CTCAE Grade	Any75 mg N = 105 n/m (%)	Any150 mg N = 111 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 211 n/m (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (U/L)			
> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	32/100 (32.0)	29/106 (27.4)	61/201 (30.3)
> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/105 (0.0)	2/111 (1.8)	2/211 (0.9)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (U/L)			
> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	19/101 (18.8)	19/107 (17.8)	38/203 (18.7)
> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	1/105 (1.0)	0/111 (0.0)	1/211 (0.5)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/105 (0.0)	2/111 (1.8)	2/211 (0.9)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
アルカリホスファターゼ増加 (U/L)			
> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	5/98 (5.1)	7/103 (6.8)	12/196 (6.1)
> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
GGT 増加 (U/L)			
> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	15/98 (15.3)	12/104 (11.5)	26/197 (13.2)
> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	4/104 (3.8)	1/111 (0.9)	5/210 (2.4)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
コレステロール増加 (mmol/L)			
> ULN - 7.75 mmol/L (Grade 1)	19/58 (32.8)	19/65 (29.2)	38/121 (31.4)
> 7.75 - 10.34 mmol/L (Grade 2)	1/103 (1.0)	6/109 (5.5)	7/207 (3.4)
> 10.34 - 12.92 mmol/L (Grade 3)	0/103 (0.0)	0/109 (0.0)	0/207 (0.0)

検査項目 CTCAE Grade	Any75 mg N = 105 n/m (%)	Any150 mg N = 111 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 211 n/m (%)
> 12.92 mmol/L (Grade 4)	0/103 (0.0)	0/109 (0.0)	0/207 (0.0)
高トリグリセリド血症 (mmol/L)			
≥ 1.71 mmol/L - 3.42 mmol/L (Grade 1)	24/82 (29.3)	17/77 (22.1)	41/157 (26.1)
> 3.42 mmol/L - 5.7 mmol/L (Grade 2)	9/103 (8.7)	10/105 (9.5)	18/203 (8.9)
> 5.7 mmol/L - 11.4 mmol/L (Grade 3)	1/103 (1.0)	3/109 (2.8)	4/207 (1.9)
> 11.4 mmol/L (Grade 4)	0/103 (0.0)	1/109 (0.9)	1/207 (0.5)
低血糖 (mmol/L)			
< LLN - 3.0 mmol/L (Grade 1)	26/103 (25.2)	21/110 (19.1)	47/208 (22.6)
< 3.0 - 2.2 mmol/L (Grade 2)	2/105 (1.9)	4/111 (3.6)	6/211 (2.8)
< 2.2 - 1.7 mmol/L (Grade 3)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
< 1.7 mmol/L (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
高血糖 (mmol/L)			
> ULN - 8.9 mmol/L (Grade 1)	6/100 (6.0)	2/109 (1.8)	8/204 (3.9)
> 8.9 - 13.9 mmol/L (Grade 2)	5/103 (4.9)	5/110 (4.5)	10/208 (4.8)
> 13.9 - 27.8 mmol/L (Grade 3)	3/105 (2.9)	2/111 (1.8)	5/211 (2.4)
> 27.8 mmol/L (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
血中ビリルビン増加 (µmol/L)			
> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	5/103 (4.9)	3/109 (2.8)	8/208 (3.8)
> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	1/105 (1.0)	1/110 (0.9)	2/210 (1.0)
> 3.0 - 10.0 × ULN (Grade 3)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
> 10.0 × ULN (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
クレアチニン増加 (µmol/L)			
> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	19/101 (18.8)	21/105 (20.0)	38/201 (18.9)
> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)
> 3.0 - 6.0 × ULN (Grade 3)	1/105 (1.0)	0/111 (0.0)	1/211 (0.5)
> 6.0 × ULN (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3-2.2.7
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

3.2.2.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 24）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）の血液生化学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率を Table 3-8 に示す。

長期投与時に新たに発現又は悪化した異常値は，多くが Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の異常値は高血糖（1 名，Week 16 までに発現）であった。Grade 3 の異常値の詳細を以下に示す（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 14.3.4-1，Listing 16.2.7-1）。

- 高血糖（空腹時血糖の正常範囲：3.9～6.1 mmol/L）
  - 被験者番号 1008001

    ベースライン時に Grade 2 の異常値がみられた。投与開始後，Grade 2 又は Grade 1 を推

移していたが，Week 12 に Grade 3 に悪化した。その後，特に治療することなく Week 16 で Grade 1 に回復し，以降 Grade 1 又は Grade 2 の範囲で変動した。高血糖に関連する有害事象の報告はなかった。

Table 3-8 長期投与時（データカットオフ：Week 24）の血液生化学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（H1301 試験，SAF）

検査項目 CTCAE Grade	SC-150 mg N = 30 n/m (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (U/L)	
> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	2/28 (7.1)
> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (U/L)	
> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	4/29 (13.8)
> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
アルカリホスファターゼ増加 (U/L)	
> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	3/21 (14.3)
> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
GGT 増加 (U/L)	
> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	1/27 (3.7)
> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
コレステロール増加 (mmol/L)	
> ULN - 7.75 mmol/L (Grade 1)	2/25 (8.0)
> 7.75 - 10.34 mmol/L (Grade 2)	0/30 (0.0)
> 10.34 - 12.92 mmol/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
> 12.92 mmol/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
高トリグリセリド血症 (mmol/L)	
≥ 1.71 mmol/L - 3.42 mmol/L (Grade 1)	9/28 (32.1)
> 3.42 mmol/L - 5.7 mmol/L (Grade 2)	1/29 (3.4)
> 5.7 mmol/L - 11.4 mmol/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
> 11.4 mmol/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
低血糖 (mmol/L)	
< LLN - 3.0 mmol/L (Grade 1)	0/29 (0.0)
< 3.0 - 2.2 mmol/L (Grade 2)	0/30 (0.0)
< 2.2 - 1.7 mmol/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
< 1.7 mmol/L (Grade 4)	0/30 (0.0)

検査項目 CTCAE Grade	SC-150 mg N = 30 n/m (%)
高血糖 (mmol/L)	
> ULN - 8.9 mmol/L (Grade 1)	10/26 (38.5)
> 8.9 - 13.9 mmol/L (Grade 2)	3/29 (10.3)
> 13.9 - 27.8 mmol/L (Grade 3)	1/30 (3.3)
> 27.8 mmol/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
血中ビリルビン増加 (µmol/L)	
> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	2/29 (6.9)
> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	1/30 (3.3)
> 3.0 - 10.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
> 10.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
クレアチニン増加 (µmol/L)	
> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	1/30 (3.3)
> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
> 3.0 - 6.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
> 6.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-2.2.8
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

3.2.3 肝機能検査

3.2.3.1 短期安全性（Week 16 まで）

3.2.3.1.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

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の割合を Table 3-9 に示す。

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）で 1 名，プラセボ群（N = 74）で 2 名であった。Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 14.3.4-1.3）。

Table 3-9 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の割合（F2310 試験，SAF）

検査基準	Any75 mg N = 73 n/m (%)	Any150 mg N = 72 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 145 n/m (%)	Placebo N = 74 n/m (%)
ALT > 3 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	1/73 (1.4)
ALT > 5 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	1/73 (1.4)
ALT > 8 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	1/73 (1.4)
ALT > 10 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	1/73 (1.4)
ALT > 20 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	1/73 (1.4)

検査基準	Any75 mg N = 73 n/m (%)	Any150 mg N = 72 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 145 n/m (%)	Placebo N = 74 n/m (%)
AST > 3 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	2/73 (2.7)
AST > 5 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	2/73 (2.7)
AST > 8 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	1/73 (1.4)
AST > 10 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	1/73 (1.4)
AST > 20 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
総ビリルビン > 1.5 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/72 (0.0)
総ビリルビン > 2 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	1/73 (1.4)
総ビリルビン > 3 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
ALP > 2 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	0/73 (0.0)
ALP > 3 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
ALP > 5 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
ALT 又は AST が > 3 × ULN，かつ総ビリルビンが > 2 × ULN，かつ ALP < 2 × ULN（Hy's Law）	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3-2.2.12
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する検査基準若しくはそれより高い検査基準の異常がみられた被験者を除き，投与後に検査基準の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

3.2.3.1.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

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 30 名中 1 名で，Week 16 に総ビリルビンが基準上限の 1.5 倍超となった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-2.2.13，Listing 14.3.4-3）。詳細は，長期安全性の項で示す（3.2.3.2.2 項）。

3.2.3.2 長期安全性（長期投与時）

3.2.3.2.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料，データカットオフ：Week 156）

長期投与時（データカットオフ：Week 156）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の割合を Table 3-10 に示す。

長期投与時（データカットオフ：Week 156）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。Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 14.3.4-1.3）。

Table 3-10 長期投与時（データカットオフ：Week 156）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の割合（F2310 試験，SAF）

検査基準	Any75 mg N = 105 n/m (%)	Any150 mg N = 111 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 211 n/m (%)
ALT > 3 × ULN	0/105 (0.0)	3/111 (2.7)	3/211 (1.4)
ALT > 5 × ULN	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)
ALT > 8 × ULN	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)

検査基準	Any75 mg N = 105 n/m (%)	Any150 mg N = 111 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 211 n/m (%)
ALT > 10 × ULN	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)
ALT > 20 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
AST > 3 × ULN	1/105 (1.0)	2/111 (1.8)	3/211 (1.4)
AST > 5 × ULN	0/105 (0.0)	2/111 (1.8)	2/211 (0.9)
AST > 8 × ULN	0/105 (0.0)	2/111 (1.8)	2/211 (0.9)
AST > 10 × ULN	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)
AST > 20 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
総ビリルビン > 1.5 × ULN	1/105 (1.0)	1/111 (0.9)	2/210 (1.0)
総ビリルビン > 2 × ULN	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)
総ビリルビン > 3 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
ALP > 2 × ULN	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)
ALP > 3 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
ALP > 5 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)
ALT 又は AST が> 3 × ULN，かつ総ビリルビンが > 2 × ULN，かつ ALP < 2 × ULN（Hy's Law）	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3-2.2.13
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する検査基準若しくはそれより高い検査基準の異常がみられた被験者を除き，投与後に検査基準の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

3.2.3.2.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 24）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）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 30 名中 1 名であった。当該被験者は，スクリーニング時から総ビリルビンが基準上限の 1.5 倍超であり，その後，試験期間中は基準範囲内で推移したが，Week 16 に再び総ビリルビンが基準上限の 1.5 倍超となった。さらにその後，Week 20 で基準範囲内に回復したものの，再度 Week 24 で総ビリルビンが基準上限の 1.5 倍超を示した。本被験者は Hy's Law の基準に該当せず，肝機能に関する有害事象の発現もなかった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-2.2.14，Listing 14.3.4-3，Listing 16.2.7-1）。

3.2.4 脂質検査

3.2.4.1 短期安全性（Week 16 まで）

3.2.4.1.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までに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割合を Table 3-11 に示す。

HDL，LDL，コレステロール，トリグリセリド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，SC-75 mg 群の LDL の基準値上限以上を除き，セクキヌマブ群でプラセボ群に

比べて同程度，若しくは低かった。SC-75 mg 群では LDL の基準値上限以上がみられたが，SC-150 mg 群では基準値上限以上の基準に該当した被験者が少なく，用量との関連はみられなかった。

Table 3-11　Week 16 までに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割合（F2310 試験，SAF）

Criterion		SC-75 mg N = 73 n/m (%)	SC-150 mg N = 72 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 145 n/m (%)	Placebo N = 74 n/m (%)
HDL	≤ LLN	6/55 (10.9)	6/58 (10.3)	12/113 (10.6)	6/56 (10.7)
	< 0.8 × LLN	1/69 (1.4)	1/65 (1.5)	2/134 (1.5)	4/68 (5.9)
LDL	≥ ULN	11/39 (28.2)	4/44 (9.1)	15/83 (18.1)	8/44 (18.2)
	> 1.5 × ULN	1/67 (1.5)	6/67 (9.0)	7/134 (5.2)	3/69 (4.3)
	> 2.5 × ULN	0/71 (0.0)	0/71 (0.0)	0/142 (0.0)	0/72 (0.0)
コレステロール	≥ ULN	6/40 (15.0)	3/40 (7.5)	9/80 (11.3)	10/42 (23.8)
	> 1.5 × ULN	0/71 (0.0)	2/71 (2.8)	2/142 (1.4)	0/72 (0.0)
	> 2.5 × ULN	0/71 (0.0)	0/71 (0.0)	0/142 (0.0)	0/72 (0.0)
トリグリセリド	≥ ULN	5/65 (7.7)	8/61 (13.1)	13/126 (10.3)	5/61 (8.2)
	> 1.5 × ULN	2/71 (2.8)	1/68 (1.5)	3/139 (2.2)	3/71 (4.2)
	> 2.5 × ULN	0/71 (0.0)	1/71 (1.4)	1/142 (0.7)	1/72 (1.4)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3-2.2.10
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時及び投与後に測定値があり，ベースライン時に基準に該当していない被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

3.2.4.1.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

Week 16 までに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割合を Table 3-12 に示す。

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，コレステロールとトリグリセリドの基準値上限以上であった。LDL で異常値の基準に該当した被験者はいなかった。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（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 14.3.4-1.2，Listing 16.2.7-1）。

Table 3-12　Week 16 までに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割合（H1301 試験，SAF）

Criterion		SC-150 mg N = 30 n/m (%)
HDL	≤ LLN	3/26 (11.5)
	< 0.8 × LLN	1/29 (3.4)
LDL	≥ ULN	0/23 (0.0)
	> 1.5 × ULN	0/30 (0.0)
	> 2.5 × ULN	0/30 (0.0)
コレステロール	≥ ULN	2/25 (8.0)
	> 1.5 × ULN	0/30 (0.0)

Criterion		SC-150 mg N = 30 n/m (%)
	> 2.5 × ULN	0/30 (0.0)
トリグリセリド	≥ ULN	5/27 (18.5)
	> 1.5 × ULN	2/29 (6.9)
	> 2.5 × ULN	0/30 (0.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-2.2.11
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時及び投与後に測定値があり，ベースライン時に基準に該当していない被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

3.2.4.2 長期安全性（長期投与時）

3.2.4.2.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料，データカットオフ：Week 156）

長期投与時（データカットオフ：Week 156）に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割合を Table 3-13 に示す。

長期投与時（データカットオフ：Week 156）に HDL，LDL，コレステロール，トリグリセリド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，Any75 mg 群に比べて Any150 mg 群で LDL の基準値上限の 1.5 倍以上，及びトリグリセリドの基準値上限以上が多かったが，その他の項目では Any75 mg 群と Any150 mg 群で大きな違いはみられなかった。

Table 3-13 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に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割合（F2310 試験，SAF）

Criterion		Any75 mg N = 105 n/m (%)	Any150 mg N = 111 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 211 n/m (%)
HDL	≤ LLN	16/82 (19.5)	17/86 (19.8)	32/164 (19.5)
	< 0.8 × LLN	11/100 (11.0)	9/100 (9.0)	20/196 (10.2)
LDL	≥ ULN	21/60 (35.0)	22/68 (32.4)	43/125 (34.4)
	> 1.5 × ULN	2/99 (2.0)	11/102 (10.8)	13/196 (6.6)
	> 2.5 × ULN	0/103 (0.0)	0/109 (0.0)	0/207 (0.0)
コレステロール	≥ ULN	18/57 (31.6)	19/65 (29.2)	37/120 (30.8)
	> 1.5 × ULN	1/103 (1.0)	6/109 (5.5)	7/207 (3.4)
	> 2.5 × ULN	0/103 (0.0)	0/109 (0.0)	0/207 (0.0)
トリグリセリド	≥ ULN	7/94 (7.4)	15/92 (16.3)	22/181 (12.2)
	> 1.5 × ULN	12/103 (11.7)	10/105 (9.5)	21/203 (10.3)
	> 2.5 × ULN	1/103 (1.0)	4/109 (3.7)	5/207 (2.4)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3-2.2.11
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時及び投与後に測定値があり，ベースライン時に基準に該当していない被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

3.2.4.2.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 24）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）に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割合を Table 3-14 に示す。

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，コレステロールとトリグリセリドの基準値上限以上であった。LDL で異常値の基準に該当した被験者はいなかった。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（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 14.3.4-1.2，Listing 16.2.7-1）。

Table 3-14　長期投与時（データカットオフ：Week 24）に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割合（H1301 試験，SAF）

Criterion		SC-150 mg N = 30 n/m (%)
HDL	≤ LLN	5/26 (19.2)
	< 0.8 × LLN	1/29 (3.4)
LDL	≥ ULN	0/23 (0.0)
	> 1.5 × ULN	0/30 (0.0)
	> 2.5 × ULN	0/30 (0.0)
コレステロール	≥ ULN	2/25 (8.0)
	> 1.5 × ULN	0/30 (0.0)
	> 2.5 × ULN	0/30 (0.0)
トリグリセリド	≥ ULN	5/27 (18.5)
	> 1.5 × ULN	4/29 (13.8)
	> 2.5 × ULN	0/30 (0.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-2.2.12
n ＝投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m＝ベースライン時及び投与後に測定値があり，ベースライン時に基準に該当していない被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

3.3　国内非対照試験の長期安全性（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 52）

3.3.1　血液学的検査

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。

Week 52 のヘモグロビン，好中球数及び血小板数はベースラインに比べて投与後減少した。ベースラインからの最大減少量の中央値は，ヘモグロビンは−9.0 g/L，好中球数は-1.700×10^9/L，血小板数は-57.500×10^9/L であった。他の血液学的検査項目は，投与後のベースラインからの変化量に特筆すべき傾向は認められなかった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3-2.1.4）。

3.3.2 血液生化学的検査

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に血液生化学的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割合を Table 3-15 に示す。

Week 24 のデータカットオフ以降，新たに発現又は悪化した異常値（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 名，コレステロール増加 2 名，高血糖 2 名）は，いずれも Grade 1 であった。

Table 3-15 長期投与時（データカットオフ：Week 52）の血液生化学的検査の CTCAE に基づく Grade 別の異常値発現率（H1301 試験，SAF）

検査項目 CTCAE Grade	SC-150 mg N = 30 n/m (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (U/L)	
> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	3/28 (10.7)
> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (U/L)	
> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	4/29 (13.8)
> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
アルカリホスファターゼ増加 (U/L)	
> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	3/21 (14.3)
> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
GGT 増加 (U/L)	
> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	1/27 (3.7)
> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
コレステロール増加 (mmol/L)	
> ULN - 7.75 mmol/L (Grade 1)	4/25 (16.0)
> 7.75 - 10.34 mmol/L (Grade 2)	0/30 (0.0)
> 10.34 - 12.92 mmol/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
> 12.92 mmol/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
高トリグリセリド血症 (mmol/L)	
≥ 1.71 mmol/L - 3.42 mmol/L (Grade 1)	9/28 (32.1)
> 3.42 mmol/L - 5.7 mmol/L (Grade 2)	1/29 (3.4)
> 5.7 mmol/L - 11.4 mmol/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
> 11.4 mmol/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
低血糖 (mmol/L)	
< LLN - 3.0 mmol/L (Grade 1)	0/29 (0.0)
< 3.0 - 2.2 mmol/L (Grade 2)	0/30 (0.0)
< 2.2 - 1.7 mmol/L (Grade 3)	0/30 (0.0)

検査項目 CTCAE Grade	SC-150 mg N = 30 n/m (%)
< 1.7 mmol/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
高血糖 (mmol/L)	
> ULN - 8.9 mmol/L (Grade 1)	12/26 (46.2)
> 8.9 - 13.9 mmol/L (Grade 2)	3/29 (10.3)
> 13.9 - 27.8 mmol/L (Grade 3)	1/30 (3.3)
> 27.8 mmol/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
血中ビリルビン増加 (µmol/L)	
> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	2/29 (6.9)
> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	1/30 (3.3)
> 3.0 - 10.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
> 10.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
クレアチニン増加 (µmol/L)	
> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	1/30 (3.3)
> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
> 3.0 - 6.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
> 6.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3-2.2.8
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

3.3.2.1 肝機能検査

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いなかった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3-2.2.14）。

3.3.2.2 脂質検査

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に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割合を Table 3-16 に示す。

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，コレステロール基準値上限以上 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（5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Listing 16.2.7-1）。

Table 3-16 長期投与時（データカットオフ：Week 52）に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割合（H1301 試験，SAF）

Criterion		SC-150 mg N = 30 n/m (%)
HDL	≤ LLN	5/26 (19.2)
	< 0.8 × LLN	1/29 (3.4)
LDL	≥ ULN	1/23 (4.3)
	> 1.5 × ULN	0/30 (0.0)
	> 2.5 × ULN	0/30 (0.0)
コレステロール	≥ ULN	4/25 (16.0)
	> 1.5 × ULN	0/30 (0.0)
	> 2.5 × ULN	0/30 (0.0)
トリグリセリド	≥ ULN	5/27 (18.5)
	> 1.5 × ULN	4/29 (13.8)
	> 2.5 × ULN	0/30 (0.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3-2.2.12
n ＝投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m＝ベースライン時及び投与後に測定値があり，ベースライン時に基準に該当していない被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

本項では，群間の比較において，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が5%以上多かった場合に「割合に差がみられた」と定義した。

4.1 バイタルサイン

4.1.1 短期安全性（Week 16 まで）

4.1.1.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

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を Table 4-1 に示す。

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，SC-75 mg 群の坐位収縮期血圧及び坐位拡張期血圧の高値を除き，セクキヌマブ群でプラセボ群に比べて同程度，若しくは低かった。SC-75 mg 群で坐位収縮期血圧及び坐位拡張期血圧の高値が多くみられたが，SC-75 mg 群と比べて SC-150 mg 群では高値の基準に該当した被験者が少なく，用量との関連はみられなかった。

Table 4-1 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（F2310 試験，SAF）

	Category	SC-75 mg N = 73 n/m (%)	SC-150 mg N = 72 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 145 n/m (%)	Placebo N = 74 n/m (%)
脈拍数	High only	1/ 71 (1.4)	3/ 72 (4.2)	4/143 (2.8)	4/ 73 (5.5)
	Low only	5/ 70 (7.1)	5/ 66 (7.6)	10/136 (7.4)	9/ 71 (12.7)
	High and Low	0/ 68 (0.0)	0/ 66 (0.0)	0/134 (0.0)	0/ 71 (0.0)
坐位収縮期血圧	High only	23/ 61 (37.7)	10/ 59 (16.9)	33/120 (27.5)	14/ 57 (24.6)
	Low only	0/ 73 (0.0)	0/ 72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/ 73 (0.0)
	High and Low	0/ 61 (0.0)	0/ 59 (0.0)	0/120 (0.0)	0/ 57 (0.0)
坐位拡張期血圧	High only	15/ 61 (24.6)	14/ 65 (21.5)	29/126 (23.0)	12/ 63 (19.0)
	Low only	3/ 73 (4.1)	2/ 71 (2.8)	5/144 (3.5)	5/ 72 (6.9)
	High and Low	0/ 61 (0.0)	0/ 64 (0.0)	0/125 (0.0)	0/ 62 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3-3.2.1
n = 各基準に該当する被験者数
m = ベースライン時及び投与後に測定値があり，ベースライン時に基準に該当していない被験者数
「High and Low」は，ベースライン時に基準範囲内であり，投与後に異常値の「High」及び「Low」の両方の基準に該当した被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

4.1.1.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

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を Table 4-2 に示す。

坐位収縮期血圧及び坐位拡張期血圧は高値が多くみられ，脈拍数は低値が多くみられた。

Table 4-2 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（H1301 試験，SAF）

	Category	SC-150 mg N = 30 n/m (%)
脈拍数	High only	2/ 30 (6.7)
	Low only	5/ 28 (17.9)
	High and Low	0/ 28 (0.0)
坐位収縮期血圧	High only	10/ 27 (37.0)
	Low only	0/ 30 (0.0)
	High and Low	0/ 27 (0.0)
坐位拡張期血圧	High only	6/ 26 (23.1)
	Low only	3/ 30 (10.0)
	High and Low	0/ 26 (0.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-3.3
n = 各基準に該当する被験者数
m = ベースライン時及び投与後に測定値があり，ベースライン時に基準に該当していない被験者数
「High and Low」は，ベースライン時に基準範囲内であり，投与後に異常値の「High」及び「Low」の両方の基準に該当した被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

4.1.2 長期安全性（長期投与時）

4.1.2.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料，データカットオフ：Week 156）

長期投与時（データカットオフ：Week 156）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を Table 4-3 に示す。

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，坐位収縮期血圧の高値を除き，Any75 mg 群と Any150 mg 群で大きな違いはなかった。Any75 mg 群で坐位収縮期血圧の高値が多くみられたが，Any75 mg 群と比べて Any150 mg 群では高値の基準に該当した被験者が少なく，用量との関連はみられなかった。

Table 4-3 長期投与時（データカットオフ：Week 156）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（F2310 試験，SAF）

	Category	Any75 mg N = 105 n/m (%)	Any150 mg N = 111 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 211 n/m (%)
脈拍数	High only	9/103 (8.7)	9/111 (8.1)	18/209 (8.6)
	Low only	18/101 (17.8)	21/104 (20.2)	39/201 (19.4)
	High and Low	0/99 (0.0)	1/104 (1.0)	1/199 (0.5)
坐位収縮期血圧	High only	47/87 (54.0)	31/86 (36.0)	78/170 (45.9)
	Low only	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)
	High and Low	0/87 (0.0)	0/86 (0.0)	0/170 (0.0)

	Category	Any75 mg N = 105 n/m (%)	Any150 mg N = 111 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 211 n/m (%)
坐位拡張期血圧	High only	26/88 (29.5)	34/100 (34.0)	59/183 (32.2)
	Low only	6/104 (5.8)	9/109 (8.3)	15/209 (7.2)
	High and Low	3/87 (3.4)	3/98 (3.1)	6/181 (3.3)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3-3.2.2
n = 各基準に該当する被験者数
m = ベースライン時及び投与後に測定値があり，ベースライン時に基準に該当していない被験者数
「High and Low」は，ベースライン時に基準範囲内であり，投与後に異常値の「High」及び「Low」の両方の基準に該当した被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

4.1.2.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 24）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）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を Table 4-4 に示す。

坐位収縮期血圧では高値が多くみられ，脈拍数は低値が多くみられた。坐位拡張期血圧は高値が最も多くみられたが，低値も多く認められた。

Table 4-4 長期投与時（データカットオフ：Week 24）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（H1301 試験，SAF）

	Category	SC-150 mg N = 30 n/m (%)
脈拍数	High only	2/ 30 (6.7)
	Low only	5/ 28 (17.9)
	High and Low	0/ 28 (0.0)
坐位収縮期血圧	High only	12/ 27 (44.4)
	Low only	0/ 30 (0.0)
	High and Low	0/ 27 (0.0)
坐位拡張期血圧	High only	8/ 26 (30.8)
	Low only	5/ 30 (16.7)
	High and Low	0/ 26 (0.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-3.4
n = 各基準に該当する被験者数
m = ベースライン時及び投与後に測定値があり，ベースライン時に基準に該当していない被験者数
「High and Low」は，ベースライン時に基準範囲内であり，投与後に異常値の「High」及び「Low」の両方の基準に該当した被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

4.2 心電図

4.2.1 短期安全性（Week 16 まで）

4.2.1.1 外国検証試験（F2310 試験，評価資料）

Week 16 までに心電図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を Table 4-5 に示す。

QTcB 又は QTcF が 450 msec 超を示した被験者，及び QTcB 又は QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec 超を示した被験者の割合は，いずれも投与群間で同程度であり，用量との関連はみられなかった。

QTcB 又は QTcF が 480 msec 超，500 msec 超を示した被験者，QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec 超を示した被験者はいなかった。また，QTcB のベースラインからの変化量が 60 msec 超を示した被験者は，プラセボ群の 1 名のみであり，セクキヌマブ群ではいなかった。

Table 4-5 Week 16 までに心電図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（F2310 試験，SAF）

Criterion		SC-75 mg N = 73 n/m (%)	SC-150 mg N = 72 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 145 n/m (%)	プラセボ N = 74 n/m (%)
QTcB	> 450 msec	2/ 54 (3.7)	2/ 47 (4.3)	4/101 (4.0)	2/ 47 (4.3)
	> 480 msec	0/ 55 (0.0)	0/ 51 (0.0)	0/106 (0.0)	0/ 50 (0.0)
	> 500 msec	0/ 55 (0.0)	0/ 52 (0.0)	0/107 (0.0)	0/ 50 (0.0)
	changes from baseline > 30 msec	2/ 56 (3.6)	2/ 52 (3.8)	4/108 (3.7)	4/ 51 (7.8)
	changes from baseline > 60 msec	0/ 56 (0.0)	0/ 52 (0.0)	0/108 (0.0)	1/ 51 (2.0)
QTcF	> 450 msec	0/ 55 (0.0)	1/ 50 (2.0)	1/105 (1.0)	1/ 49 (2.0)
	> 480 msec	0/ 55 (0.0)	0/ 52 (0.0)	0/107 (0.0)	0/ 50 (0.0)
	> 500 msec	0/ 56 (0.0)	0/ 52 (0.0)	0/108 (0.0)	0/ 51 (0.0)
	changes from baseline > 30 msec	1/ 56 (1.8)	1/ 52 (1.9)	2/108 (1.9)	0/ 51 (0.0)
	changes from baseline > 60 msec	0/ 56 (0.0)	0/ 52 (0.0)	0/108 (0.0)	0/ 51 (0.0)
心拍数	> 250 msec	0/ 56 (0.0)	0/ 52 (0.0)	0/108 (0.0)	0/ 50 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Table 14.3-4.2.1
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

4.2.1.2 国内非対照試験（H1301 試験，評価資料）

Week 16 までに心電図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を Table 4-6 に示す。

QTcB が 450 msec 超を示した被験者は 7.1%，QTcF が 450 msec 超を示した被験者は 3.3%であった。また，QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec 超を示した被験者は 3.3%であった。

QTcB 又は QTcF が 480 msec 超，500 msec 超を示した被験者，QTcB のベースラインからの変化量が 30 msec 超を示した被験者及び QTcB 又は QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec 超を示した被験者はいなかった。

Table 4-6　Week 16 までに心電図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（H1301 試験，SAF）

Criterion		SC-150 mg N = 30 n/m (%)
QTcB	> 450 msec	2/ 28 (7.1)
	> 480 msec	0/ 30 (0.0)
	> 500 msec	0/ 30 (0.0)
	changes from baseline > 30 msec	0/ 30 (0.0)
	changes from baseline > 60 msec	0/ 30 (0.0)
QTcF	> 450 msec	1/ 30 (3.3)
	> 480 msec	0/ 30 (0.0)
	> 500 msec	0/ 30 (0.0)
	changes from baseline > 30 msec	1/ 30 (3.3)
	changes from baseline > 60 msec	0/ 30 (0.0)
心拍数	> 250 msec	0/ 30 (0.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-4.2.1
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

4.2.2　長期安全性（長期投与時）

4.2.2.1　外国検証試験（F2310 試験，評価資料，データカットオフ：Week 156）

長期投与時（データカットオフ：Week 156）に心電図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を Table 4-7 に示す。

QTcB 又は QTcF が 450 msec 超を示した被験者の割合は，いずれも投与群間で同程度であり，用量との関連はみられなかった。QTcB のベースラインからの変化量が 30 msec 超を示した被験者は，Any75 mg 群（12.4%）に比べて Any150 mg 群（17.4%）で高かったが，QTcF では投与群間でで同程度であった（Any75 mg 群：7.9%，Any150 mg 群：9.8%）。

QTcB のベースラインからの変化量が 60 msec 超を示した被験者は Any75 mg 群で 2 名にみられたが，QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec 超を示した被験者はいなかった。

QTcB 及び QTcF ともに 480 msec 超，500 msec 超を示した被験者はいなかった。

Table 4-7　長期投与時（データカットオフ：Week 156）に心電図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（F2310 試験，SAF）

Criterion		Any75 mg N = 105 n/m (%)	Any150 mg N = 111 n/m (%)	Any セクキヌマブ N = 211 n/m (%)
QTcB	> 450 msec	7/84 (8.3)	8/87 (9.2)	15/167 (9.0)
	> 480 msec	0/88 (0.0)	0/91 (0.0)	0/175 (0.0)
	> 500 msec	0/88 (0.0)	0/92 (0.0)	0/176 (0.0)
	changes from baseline > 30 msec	11/89 (12.4)	16/92 (17.4)	26/177 (14.7)
	changes from baseline > 60 msec	2/89 (2.2)	0/92 (0.0)	2/177 (1.1)
QTcF	> 450 msec	3/86 (3.5)	5/90 (5.6)	8/172 (4.7)
	> 480 msec	0/88 (0.0)	0/92 (0.0)	0/176 (0.0)
	> 500 msec	0/89 (0.0)	0/92 (0.0)	0/177 (0.0)
	changes from baseline > 30 msec	7/89 (7.9)	9/92 (9.8)	16/177 (9.0)
	changes from baseline > 60 msec	0/89 (0.0)	0/92 (0.0)	0/177 (0.0)
心拍数	> 250 msec	0/89 (0.0)	0/92 (0.0)	0/177 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3-4.2.2
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

4.2.2.2　国内非対照試験（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 24）

長期投与時（データカットオフ：Week 24）に心電図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を Table 4-8 に示す。

QTcB が 450 msec 超を示した被験者は 7.1%，QTcF が 450 msec 超を示した被験者は 3.3%であった。また，QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec 超を示した被験者は 3.3%であった。

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。

Table 4-8　長期投与時（データカットオフ：Week 24）に心電図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（H1301 試験，SAF）

Criterion		SC-150 mg N = 30 n/m (%)
QTcB	> 450 msec	2/ 28 (7.1)
	> 480 msec	0/ 30 (0.0)
	> 500 msec	0/ 30 (0.0)
	changes from baseline > 30 msec	0/ 30 (0.0)
	changes from baseline > 60 msec	0/ 30 (0.0)
QTcF	> 450 msec	1/ 30 (3.3)
	> 480 msec	0/ 30 (0.0)
	> 500 msec	0/ 30 (0.0)
	changes from baseline > 30 msec	1/ 30 (3.3)
	changes from baseline > 60 msec	0/ 30 (0.0)
心拍数	> 250 msec	0/ 30 (0.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3-4.2.2
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

4.3 国内非対照試験の長期安全性（H1301 試験，評価資料，データカットオフ：Week 52）

4.3.1 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。

4.3.2 心電図

長期投与時（データカットオフ：Week 52）に心電図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を Table 4-9 に示す。

QTcB が 450 msec 超を示した被験者は 10.7%，QTcF が 450 msec 超を示した被験者は 3.3%であった。また，QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec 超を示した被験者は 3.3%であった。Week 24 のデータカットオフ以降，新たに心電図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 QTcB が 450 msec 超を示した被験者 1 名であった。

Table 4-9 長期投与時（データカットオフ：Week 52）に心電図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（H1301 試験，SAF）

Criterion		SC-150 mg N = 30 n/m (%)
QTcB	> 450 msec	3/ 28 (10.7)
	> 480 msec	0/ 30 (0.0)
	> 500 msec	0/ 30 (0.0)
	changes from baseline > 30 msec	0/ 30 (0.0)
	changes from baseline > 60 msec	0/ 30 (0.0)
QTcF	> 450 msec	1/ 30 (3.3)
	> 480 msec	0/ 30 (0.0)
	> 500 msec	0/ 30 (0.0)
	changes from baseline > 30 msec	1/ 30 (3.3)
	changes from baseline > 60 msec	0/ 30 (0.0)
心拍数	> 250 msec	0/ 30 (0.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3-4.2.2
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
m = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

4.4 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，F2320 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で，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（2.7.2-4.1 項）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

F2310 試験及び H1301 試験の Week 16 までのデータを用いて，部分集団の安全性を検討した。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て，以下の部分集団の有害事象を評価した。

5.1 内因性要因

5.1.1 年齢

F2310 試験

Week 16 までの 65 歳以上の患者集団の有害事象発現率は SC-75 mg 群で 66.7%（2/3 名），SC-150 mg 群で 100.0%（2/2 名），プラセボ群で 66.7%（6/9 名）であった。65 歳以上の患者集団で，重症度が高度の有害事象，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はなかった（5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 10.1-1.1a，Table 10.1-5.1a）。65 歳以上の被験者が少なく，65 歳以上の患者集団で特定の有害事象が多くみられる傾向はなかった。

H1301 試験

Week 16 までの 65 歳以上の患者集団の有害事象発現率は 66.7%（2/3 名）であった。65 歳以上の患者集団で，重症度が高度の有害事象，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はなかった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 16.2.7-1，Table 14.3.1-1.1b）。65 歳以上の被験者が少なく，65 歳以上の患者集団で特定の有害事象が多くみられる傾向はなかった。

5.1.2 性別

F2310 試験

Week 16 までに男性又は女性の患者集団いずれかの SC-75 mg 群，SC-150 mg 群で 2 名以上に発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 5-1 に示す。

Week 16 までの男性の患者集団の有害事象発現率は SC-75 mg 群で 51.0%（26/51 名），SC-150 mg 群で 58.7%（27/46 名），プラセボ群で 53.9%（76/141 名）であり，女性の患者集団はそれぞれ 72.7%（16/22 名），76.9%（20/26 名），70.9%（39/55 名）であった。男性及び女性の患者集団ともに，セクキヌマブ群とプラセボ群で発現率に大きな違いはなかった。女性の患者集団では，男性と比べセクキヌマブ群での有害事象発現率が 10%以上高かったが，プラセボ群の発現率も同様に高かったことから，女性での有害事象発現率の高さは，セクキヌマブによる影響ではないものと考えた（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 10.1-1.1b）。また，重篤な有害事象の発現は

男女ともにセクキヌマブ群とプラセボ群で発現率に大きな違いはなく，性別によって特定の有害事象が多くみられる傾向もなかった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 10.1-5.1b）。

Table 5-1　Week 16 までに男性又は女性の患者集団で発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの SC-75 mg 群，SC-150 mg 群で 2 名以上）（F2310 試験，SAF）

	男性						女性					
	SC-75 mg N = 51		SC-150 mg N = 46		Placebo N = 141		SC-75 mg N = 22		SC-150 mg N = 26		Placebo N = 55	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	26	(51.0)	27	(58.7)	76	(53.9)	16	(72.7)	20	(76.9)	39	(70.9)
鼻咽頭炎	4	(7.8)	6	(13.0)	10	(7.1)	2	(9.1)	2	(7.7)	2	(3.6)
注射部位疼痛	0		3	(6.5)	0		0		1	(3.8)	1	(1.8)
頭痛	2	(3.9)	3	(6.5)	10	(7.1)	1	(4.5)	0		3	(5.5)
インフルエンザ	1	(2.0)	3	(6.5)	1	(0.7)	2	(9.1)	0		0	
ウイルス感染	1	(2.0)	2	(4.3)	2	(1.4)	1	(4.5)	1	(3.8)	0	
四肢痛	0		2	(4.3)	2	(1.4)	0		1	(3.8)	1	(1.8)
高コレステロール血症	1	(2.0)	2	(4.3)	2	(1.4)	1	(4.5)	0		3	(5.5)
消化不良	1	(2.0)	2	(4.3)	1	(0.7)	0		0		1	(1.8)
口腔咽頭痛	2	(3.9)	1	(2.2)	5	(3.5)	1	(4.5)	1	(3.8)	3	(5.5)
上気道感染	3	(5.9)	1	(2.2)	3	(2.1)	1	(4.5)	0		1	(1.8)
胃腸炎	2	(3.9)	1	(2.2)	2	(1.4)	1	(4.5)	0		0	
悪心	1	(2.0)	0		2	(1.4)	0		3	(11.5)	3	(5.5)
気管支炎	1	(2.0)	0		0		0		2	(7.7)	2	(3.6)
肝酵素上昇	0		0		0		1	(4.5)	2	(7.7)	1	(1.8)
口腔ヘルペス	0		0		0		0		2	(7.7)	0	
膀胱炎	0		0		0		0		2	(7.7)	0	
鼻閉	0		0		0		0		2	(7.7)	1	(1.8)
疲労	2	(3.9)	0		5	(3.5)	0		1	(3.8)	2	(3.6)
筋骨格痛	2	(3.9)	0		0		0		0		0	
発疹	0		0		1	(0.7)	2	(9.1)	0		0	

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 10.1-1.1b
男性の患者集団の SC-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は，1 名とカウントした

H1301 試験

Week 16 までに男性又は女性の患者集団で 2 名以上に発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 5-2 に示す。

Week 16 までの男性の患者集団の有害事象発現率は 75.0%（15/20 名），女性の患者集団の有害事象発現率は 80.0%（8/10 名）であり，両患者集団間で同程度であった。男性又は女性の患者集

団ともに，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った［男性 20.0%（4/20 名），女性 30.0%（3/10 名）］。

Table 5-2　Week 16 までに男性又は女性の患者集団で発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの患者集団で 2 名以上）（H1301 試験，SAF）

	男性		女性	
	SC-150 mg N = 20		SC-150 mg N = 10	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	15	(75.0)	8	(80.0)
ウイルス性上気道感染	4	(20.0)	3	(30.0)
インフルエンザ	3	(15.0)	0	(0.0)
口内炎	2	(10.0)	2	(20.0)
発熱	2	(10.0)	0	(0.0)
胃腸炎	2	(10.0)	0	(0.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-1.1c
男性の患者集団の SC-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は，1 名とカウントした

5.1.3　体重

F2310 試験

Week 16 までに体重 70 kg 未満，70 kg 以上 90 kg 以下，又は 90 kg 超の患者集団いずれかの SC-75 mg 群，SC-150 mg 群で 2 名以上に発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 5-3 に示す。

Week 16 までの体重 70 kg 未満の患者集団の有害事象発現率は SC-75 mg 群で 55.6%（10/18 名），SC-150 mg 群で 52.9%（9/17 名），プラセボ群で 67.9%（38/56 名），体重 70 kg 以上 90 kg 以下の患者集団はそれぞれ 58.3%（21/36 名），62.2%（23/37 名），50.0%（52/104 名），体重 90 kg 超の患者集団は 57.9%（11/19 名），83.3%（15/18 名），69.4%（25/36 名）であった。体重 70 kg 以上 90 kg 以下の患者集団，及び体重 90 kg 超の患者集団では，セクキヌマブ群の発現率がプラセボ群と同程度，若しくは高い傾向がみられたが，プラセボ群と比較してセクキヌマブ群で一貫して発現の多い事象はなかった。体重 70 kg 未満の体重の低い患者集団で有害事象の発現率が高くなる傾向はなかった。また，重篤な有害事象の発現は各患者集団で同程度であり，体重によって特定の有害事象が多くみられる傾向はなかった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 10.1-5.2d）。

Table 5-3　Week 16 までに体重別患者集団で発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの SC-75 mg 群，SC-150 mg 群で 2 名以上）（F2310 試験，SAF）

	70 kg 未満						70 kg 以上 90 kg 以下						90 kg 超					
	SC-75 mg N = 18		SC-150 mg N = 17		Placebo N = 56		SC-75 mg N = 36		SC-150 mg N = 37		Placebo N = 104		SC-75 mg N = 19		SC-150 mg N = 18		Placebo N = 36	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	10	(55.6)	9	(52.9)	38	(67.9)	21	(58.3)	23	(62.2)	52	(50.0)	11	(57.9)	15	(83.3)	25	(69.4)
鼻咽頭炎	2	(11.1)	2	(11.8)	3	(5.4)	3	(8.3)	5	(13.5)	5	(4.8)	1	(5.3)	1	(5.6)	4	(11.1)
注射部位疼痛	0		0		0		0		3	(8.1)	1	(1.0)	0		1	(5.6)	0	
ウイルス感染	1	(5.6)	0		0		1	(2.8)	3	(8.1)	1	(1.0)	0		0		1	(2.8)
肝酵素上昇	0		0		0		0		2	(5.4)	0		1	(5.3)	0		1	(2.8)
悪心	1	(5.6)	1	(5.9)	1	(1.8)	0		2	(5.4)	2	(1.9)	0		0		2	(5.6)
四肢痛	0		1	(5.9)	0		0		2	(5.4)	3	(2.9)	0		0		0	
インフルエンザ	2	(11.1)	1	(5.9)	0		1	(2.8)	1	(2.7)	0		0		1	(5.6)	1	(2.8)
口腔咽頭痛	0		1	(5.9)	2	(3.6)	2	(5.6)	1	(2.7)	6	(5.8)	1	(5.3)	0		0	
胃腸炎	0		0		0		3	(8.3)	1	(2.7)	2	(1.9)	0		0		0	
疲労	2	(11.1)	0		2	(3.6)	0		1	(2.7)	4	(3.8)	0		0		1	(2.8)
頭痛	0		0		5	(8.9)	2	(5.6)	0		5	(4.8)	1	(5.3)	3	(16.7)	3	(8.3)
膀胱炎	0		0		0		0		0		0		0		2	(11.1)	0	
上気道感染	0		0		2	(3.6)	2	(5.6)	0		2	(1.9)	2	(10.5)	1	(5.6)	0	
筋骨格痛	0		0		0		2	(5.6)	0		0		0		0		0	

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 10.1-1.1d
70 kg 以上 90 kg 以下の患者集団の SC-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は，1 名とカウントした

H1301 試験

Week 16 までに体重 70 kg 未満，70 kg 以上 90 kg 以下，又は 90 kg 超の患者集団いずれかの SC-150 mg 群で 2 名以上に発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 5-4 に示す。

Week 16 までの体重 70 kg 未満の患者集団の有害事象発現率は 81.0%（17/21 名），体重 70 kg 以上 90 kg 以下の患者集団では 71.4%（5/7 名），体重 90 kg 超の患者集団では 50.0%（1/2 名）であった。

Table 5-4　Week 16 までに体重別患者集団で発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの患者集団で 2 名以上）（H1301 試験，SAF）

	70 kg 未満		70 kg 以上 90 kg 以下		90 kg 超	
	SC-150 mg N = 21		SC-150 mg N = 7		SC-150 mg N = 2	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	17	(81.0)	5	(71.4)	1	(50.0)
口内炎	2	(9.5)	2	(28.6)	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	6	(28.6)	1	(14.3)	0	(0.0)
インフルエンザ	2	(9.5)	1	(14.3)	0	(0.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-1.1d
70 kg 以上 90 kg 以下の患者集団の SC-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は，1 名とカウントした

5.2　外因性要因

5.2.1　抗 TNF-alpha 製剤による前治療

F2310 試験

Week 16 までに TNF-α IR，又は TNF-α 未治療の患者集団いずれかの SC-75 mg 群，SC-150 mg 群で 2 名以上に発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 5-5 に示す。

Week 16 までの TNF-α IR の患者集団における有害事象発現率は SC-75 mg 群で 57.1%（16/28 名），SC-150 mg 群で 75.0%（21/28 名），プラセボ群で 69.4%（43/62 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，若しくは低かった。TNF-α 未治療の患者集団はそれぞれ 57.8%（26/45 名），59.1%（26/44 名），53.7%（72/134 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（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 10.1-1.1f）。TNF-α IR，又は TNF-α 未治療の患者集団いずれかの SC-75 mg 群，SC-150 mg 群で 2 名以上にみられた PT 別の有害事象のうち，プラセボ群と比較して SC-75 mg 群又は SC-150 mg 群で発現の多い事象，並びに SC-75 mg 群と比べて SC-150 mg 群で発現の多い事象はなかった。また，重篤な有害事象の発現は各患者集団間で同程度であり，抗 TNF-α 製剤の前治療によって特定の有害事象が多くみられる傾向はなかった（5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 16.2.7-1）。

Table 5-5　Week 16 までに抗 TNF-alpha 製剤で効果不十分，又は未治療の患者集団で発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの SC-75 mg 群，SC-150 mg 群で 2 名以上）（F2310 試験，SAF）

	TNF-α IR						TNF-α 未治療					
	SC-75 mg N = 28		SC-150 mg N = 28		Placebo N = 62		SC-75 mg N = 45		SC-150 mg N = 44		Placebo N = 134	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	16	(57.1)	21	(75.0)	43	(69.4)	26	(57.8)	26	(59.1)	72	(53.7)
鼻咽頭炎	3	(10.7)	4	(14.3)	6	(9.7)	3	(6.7)	4	(9.1)	6	(4.5)
注射部位疼痛	0		2	(7.1)	0		0		2	(4.5)	1	(0.7)
インフルエンザ	0		2	(7.1)	0		3	(6.7)	1	(2.3)	1	(0.7)
悪心	0		2	(7.1)	3	(4.8)	1	(2.2)	1	(2.3)	2	(1.5)
四肢痛	0		2	(7.1)	2	(3.2)	0		1	(2.3)	1	(0.7)
高コレステロール血症	0		2	(7.1)	0		2	(4.4)	0		5	(3.7)
消化不良	0		2	(7.1)	1	(1.6)	1	(2.2)	0		1	(0.7)
下痢	1	(3.6)	2	(7.1)	3	(4.8)	0		0		4	(3.0)
肝酵素上昇	1	(3.6)	2	(7.1)	1	(1.6)	0		0		0	
鼻閉	0		2	(7.1)	0		0		0		1	(0.7)
頭痛	1	(3.6)	1	(3.6)	8	(12.9)	2	(4.4)	2	(4.5)	5	(3.7)
ウイルス感染	0		1	(3.6)	1	(1.6)	2	(4.4)	2	(4.5)	1	(0.7)
口腔咽頭痛	2	(7.1)	1	(3.6)	4	(6.5)	1	(2.2)	1	(2.3)	4	(3.0)
疲労	0		1	(3.6)	6	(9.7)	2	(4.4)	0		1	(0.7)
気管支炎	0		0		0		1	(2.2)	2	(4.5)	2	(1.5)
口腔ヘルペス	0		0		0		0		2	(4.5)	0	
膀胱炎	0		0		0		0		2	(4.5)	0	
上気道感染	1	(3.6)	0		0		3	(6.7)	1	(2.3)	4	(3.0)
胃腸炎	2	(7.1)	0		1	(1.6)	1	(2.2)	1	(2.3)	1	(0.7)
発疹	0		0		0		2	(4.4)	0		1	(0.7)

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 10.1-1.1f
抗 TNF-α 製剤で効果不十分の患者集団の SC-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は，1 名とカウントした

H1301 試験

Week 16 までに TNF-α IR 又は TNF-α 未治療の患者集団いずれかの SC-150 mg 群で 2 名以上に発現した PT 別有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 5-6 に示す。

Week 16 までの TNF-α IR の患者集団における有害事象発現率は 62.5%（5/8 名），TNF-α 未治療の患者集団では 81.8%（18/22 名）であり，TNF-α 未治療の患者集団で発現率が高かった。

Table 5-6　Week 16 までに抗 TNF-alpha 製剤で効果不十分，又は未治療の患者集団で発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの患者集団で 2 名以上）（H1301 試験，SAF）

	TNF-α IR		TNF-α IR 未治療	
	SC-150 mg N = 8		SC-150 mg N = 22	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	5	(62.5)	18	(81.8)
ウイルス性上気道感染	3	(37.5)	4	(18.2)
口内炎	1	(12.5)	3	(13.6)
インフルエンザ	0	(0.0)	3	(13.6)
白血球減少症	0	(0.0)	2	(9.1)
発熱	0	(0.0)	2	(9.1)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Table 14.3.1-1.1a
抗 TNF-α 製剤で効果不十分の患者集団の SC-150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は，1 名とカウントした

5.3　薬物相互作用

A2110 試験にて，外国人乾癬患者を対象に，セクキヌマブとチトクローム P450 3A4 の基質薬であるミダゾラムの薬物相互作用について検討した。その結果，ミダゾラムの PK パラメータはセクキヌマブ投与の影響を受けないものと考えられた。安全性については，懸念すべき事象は報告されなかった。A2110 試験の詳細は[2.7.2-2.3.8 項]，及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

また，AS 患者の母集団 PK 解析の結果では，メトトレキサートによるセクキヌマブの体内動態への影響は示唆されていない[2.7.2-3.7.2 項]。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。セクキヌマブはカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが，胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。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，本薬の代替抗体を投与した動物実験（マウス）で乳汁中に移行することが報告されている。よって，本剤投与中の授乳は避けるものとする。

最新の PSUR（調査期間：2016 年 12 月 26 日から 2017 年 12 月 25 日）では，セクキヌマブの投与者に 253 件の妊娠及び授乳時の使用が報告された。そのうち 21 件は盲検下での報告であり，詳細は伝えられていない。また，3 件は妊娠が報告されたものの，セクキヌマブ投与等の詳細な情報が不明であった。229 件のうち，224 件が妊娠時の使用であり，187 件の詳細が報告され，残り 5 件が授乳時の使用であった。187 件のうち，154 件は妊娠中の女性の曝露であり，33 件は男性パートナーの曝露であった。女性が曝露した 154 件の内訳は，妊娠中が 52 件，健常児の出産が 16 件，未熟児の出産が 2 件（帝王切開による出産 1 件，心室中隔欠損症を発症 1 件），牛乳アレルギーと胃逆流を発症した新生児が 1 件（出産週は不明），人工妊娠中絶が 12 件，自然流

産が 9 件，稽留流産が 1 件，報告書記載の不備若しくは追跡不能による転帰不明が 61 件であった。男性パートナーが曝露した 33 件の内訳は，健常児の出産が 4 件，緊急帝王切開による出産が 1 件（理由は分娩停止だが，その後の経過は追跡不能のため不明），自然流産が 4 件，報告書記載の不備による転帰不明が 15 件，報告待ちが 8 件であった。授乳時の使用 5 件のうち，新生児 3 名が曝露され，そのうち 2 名の新生児で発熱，1 名の新生児で有害事象の報告なしであった。

最新の PSUR の調査期間中に報告された情報は限られているが，収集した情報を解析した結果，新たな安全性情報は得られなかった。また，過去に累積された情報を鑑みても，妊婦及び授乳婦に対する新たな安全性情報，臨床試験からの関連する新たな安全性情報，及び新しい関連文献や疫学データがないことから，CDS や RMP への変更は必要ないものと考えている。

以上より，現時点ではセクキヌマブは予想されるベネフィットが胎児への潜在的なリスクを上回る場合を除き，妊婦への使用は推奨できず，妊娠への影響については引き続き注意深く観察していく予定である。

5.5 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。

5.6 薬物乱用

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，セクキヌマブの薬物乱用例は報告されていない。また，セクキヌマブの薬理作用から乱用の可能性は予想されず，薬物乱用に関する特別な臨床試験は実施していない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

F2310 試験及び F2305 試験の追跡調査時の疾患活動性評価及び試験完了時（治験薬最終投与から 12 週間後）の有害事象報告から，セクキヌマブ投与を中止した AS 患者で臨床的に重大な反跳現象は示唆されなかった。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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，自動車の運転及び機械操作への影響，精神機能障害は示唆されていない。また，自動車の運転及び機械操作への影響，及び精神機能の障害に関する特別な臨床試験は実施していない。

6 市販後データ

6.1 進行中の試験

国内 H1301 試験，海外 F2310 試験，F2305E1 試験，F2320 試験及び F2314 試験は，本承認申請時点で進行中である。2.1 項では，各試験の開始からデータカットオフ日までの中間集計データを示したが，本項では，F2310 試験，F2305E1 試験，F2320 試験及び F2314 試験について，直近の中間解析のデータ固定日から 2017 年 8 月 31 日までに登録された症例のうち，2017 年 9 月 4 日までに報告された死亡を評価した。

F2310 試験

直近の中間解析のデータカットオフ日以降，2017 年 8 月 31 日までに登録された症例のうち，2017 年 9 月 4 日までに死亡した被験者はいなかった（5.3.5.3-3-SCS Appendix 2）。

F2305E1 試験

データカットオフ日から 2017 年 8 月 31 日までに登録された症例のうち，2017 年 9 月 4 日までに発現した死亡の一覧を Table 6-1 に示す。

F2305 試験の継続試験である F2305E1 試験では，2014 年 12 月 19 日から 2017 年 9 月 4 日の間に計 2 名が死亡した。SC-75 mg 群の 1 名（被験者番号 2118003）は Day 1220 に脳血管発作を発現し，同日死亡した。SC-150 mg 群の 1 名（被験者番号 2082005）は Day 1755 に心原性ショックを発現し，同日死亡した。

Table 6-1 F2305 継続試験（2014 年 12 月 19 日～2017 年 9 月 4 日）で死亡した被験者の一覧（F2305E1 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	最終投与日（Day）	死亡日（Day）	死因（PT）
SC-75 mg	2118003	57/F/CA	1214	1220	脳血管発作
SC-150 mg	2082005	61/M/OTH	1736	1755	心原性ショック

Source：5.3.5.3-3-SCS Appendix 2
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian，OTH = Other
Day = 投与開始日（Day 1）からの日数

F2320 試験

データカットオフ日から 2017 年 8 月 31 日までに登録された症例のうち，2017 年 9 月 4 日までに発現した死亡の一覧を Table 6-2 に示す。

直近の中間解析のデータカットオフ日以降，2017 年 9 月 4 日の間に計 4 名（150 mg 導入投与群 2 名，プラセボ群 2 名）が死亡した。

150 mg 導入投与群の 2 名のうち，1 名（被験者番号 5090009）は Day 398 に急性心不全を発現し，同日死亡した。もう 1 名（被験者番号 1257002）は Day 159 に心筋梗塞を発現し，同日死亡した。

プラセボ群の 2 名のうち，1 名（被験者番号 2030003）は Day 699 に右側の不全片麻痺及び構語障害を伴う脳幹出血を発現し，その後 Day 716 に死亡した。死因は脳ヘルニアと判断された。もう 1 名（被験者番号 1216003）は Day 193 に心筋虚血を発現し，同日死亡した。

Table 6-2 F2320 試験（データカットオフ日～2017 年 9 月 4 日）で死亡した被験者の一覧（F2320 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	最終投与日（Day）	死亡日（Day）	死因（PT）
150 mg 導入投与	5090009	42/M/CA	389	398	急性心不全
150 mg 導入投与	1257002	55/M/OTH	140	159	心筋梗塞
Placebo	2030003	76/M/CA	UNK	716	脳ヘルニア
Placebo	1216003	54/M/CA	170	193	心筋虚血

Source：5.3.5.3-3-SCS Appendix 2
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian，OTH = Other，UNK = Unknown
Day = 投与開始日（Day 1）からの日数

F2314 試験

直近の中間解析のデータカットオフ日以降，2017 年 8 月 31 日までに登録された症例のうち，2017 年 9 月 4 日までに死亡した被験者はいなかった（5.3.5.3-3-SCS Appendix 2）。

6.2 市販後の経験

セクキヌマブは，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，2018 年 10 月現在，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 88 ヵ国で承認されている。本項では，最新の PSUR（調査期間：2016 年 12 月 26 日から 2017 年 12 月 25 日）の調査期間中に収集したセクキヌマブの安全性情報を要約する。詳細は「5.3.6-1-PSUR」に示す。

6.2.1 PSUR

最新の PSUR の調査期間中，安全性の理由による製造販売承認の取り下げ又は中止，臨床試験の中止又は変更，開発計画の変更等，規制当局又は製造業者による措置はなかった。

6.2.1.1 曝露量

臨床試験で本剤に曝露された被験者数，及び市販後の曝露量を以下に示す。

臨床試験

開発国際誕生日から PSUR のデータベースロック日（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 名の被験者にセクキヌマブが投与された。内訳は乾癬が 8,415 名，関節症性乾癬が 2,573 名，強直性脊椎炎が 1,197 名，関節リウマチが 1,874 名，その他の適応症が 453 名であった。

市販後の曝露量

1 日の標準投与量を 10 mg と仮定した場合，PSUR の調査期間の販売総量は 342.2 kg（活性物質）で，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。

6.2.1.2 医薬品安全性監視計画（Risk Management Plan）に基づく評価項目

現時点で最新の Core RMP（報告日：2015 年 2 月 24 日）で，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクは以下のとおりである。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。

- 重要な特定されたリスク：感染症および寄生虫症，好中球減少症，過敏症反応
- 重要な潜在的リスク：悪性および詳細不明の腫瘍，MACE，免疫原性，クローン病*

* J-RMP では，「炎症性腸疾患」は重要な特定されたリスクである。

Table 6-3 Core RMP の重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに該当する有害事象（臨床試験での報告は除く）

	最新の PSUR 調査期間中の発現件数	累積件数	最新の PSUR 調査期間中の報告頻度 (per 100 患者人年)	累積報告頻度 (per 100 患者人年)
重要な特定されたリスク				
感染症および寄生虫症	2,584	5,105	2.70	3.43
好中球減少症	65	125	0.07	0.08
過敏症反応	1,617	3,270	1.73	2.20
重要な潜在的リスク				
悪性および詳細不明の腫瘍	125	213	0.13	0.14
MACE	151	227	0.16	0.15
免疫原性	0	0	0	0
クローン病	185	308	0.19	0.21

Source：5.3.6-1-PSUR-Table 16-7，Table 16-9，Table 16-11，Table 16-23，Table 16-28，Table 16-34

6.2.2 安全性定期報告及び医薬品未知非重篤副作用定期報告の要約

国内ではこれまでに第 1 回から第 5 回（2014 年 12 月 26 日～2017 年 12 月 25 日）までの安全性定期報告及び医薬品未知非重篤副作用定期報告が作成されている。最新の安全性定期報告及び医薬品未知非重篤副作用定期報告によると，国内安全性情報，最新の PSUR，及び CDS について総合的に評価した結果，添付文書改訂等の対応は不要と考えられた。

7 付録

Table 7-1 器官別・症候群別有害事象で評価した事象の定義

	試験名（解析時点）				
	17.0	18.0	18.1	19.0	20.0
リスク名	F2310（Week 16） F2305（Week 16）	F2305（Week 104）	F2314（Week 16，Week 52），F2320（Week 16）	F2310（Week 156）	H1301（Week 24）
感染症	感染症および寄生虫症（SOC）	感染症および寄生虫症（SOC）	感染症および寄生虫症（SOC）	感染症および寄生虫症（SOC）	感染症および寄生虫症（SOC）
好中球数減少	好中球減少症（NMQ narrow）	好中球減少症（NMQ narrow）	好中球減少症（NMQ narrow）	好中球減少症（NMQ narrow）	好中球減少症（NMQ narrow）
過敏症反応	過敏症（SMQ narrow）	過敏症（SMQ narrow）	過敏症（SMQ narrow）	過敏症（SMQ narrow）	過敏症（SMQ narrow）
悪性腫瘍	悪性および詳細不明の腫瘍（SMQ narrow）	悪性および詳細不明の腫瘍（SMQ narrow） 皮膚および詳細不明の腫瘍（NMQ broad）	悪性および詳細不明の腫瘍（SMQ narrow） 皮膚および詳細不明の腫瘍（NMQ broad）	悪性および詳細不明の腫瘍（SMQ narrow） 皮膚および詳細不明の腫瘍（NMQ broad）	悪性および詳細不明の腫瘍（SMQ） 皮膚および詳細不明の腫瘍（NMQ broad）
MACE	MACE（心筋梗塞，卒中，心血管死）（NMQ narrow）	MACE（心筋梗塞，卒中，心血管死）（NMQ narrow）	MACE（心筋梗塞，卒中，心血管死）（NMQ narrow）	MACE（心筋梗塞，卒中，心血管死）（NMQ narrow）	MACE（心筋梗塞，卒中，心血管死）（NMQ）
心血管・脳血管系事象	心血管・脳血管関連事象（NMQ）	心血管・脳血管関連事象（NMQ）	心血管・脳血管関連事象（NMQ）	心血管・脳血管関連事象（NMQ）	心血管・脳血管関連事象（CMQ）（NMQ）
免疫原性	－	免疫系障害（SOC）	免疫系障害（SOC）	免疫系障害（SOC）	薬物特異性抗体陽性（PT）
炎症性腸疾患	炎症性腸疾患（NMQ narrow） クローン病（PT）	炎症性腸疾患（NMQ narrow）	炎症性腸疾患（NMQ narrow）	炎症性腸疾患（NMQ narrow）	炎症性腸疾患（NMQ narrow）
結核	潜伏結核（PT）	潜伏結核（PT）	潜伏結核（PT）	潜伏結核（PT）	潜伏結核（PT）

NMQ：Novartis MedDRA Queries，CMQ：Custom MedDRA Queries

Table 7-2 長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した高度の有害事象（F2310 試験，SAF）

	Any75 mg N = 105		Any150 mg N = 111		Any セクキヌマブ N = 211	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	18	(17.1)	20	(18.0)	38	(18.0)
胃腸炎	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.4)
頭痛	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)
疲労	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)
心筋梗塞	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)
クローン病	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
裂肛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
口唇炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
死亡	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
倦怠感	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
胆石症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
熱性感染症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
インフルエンザ	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
頚椎骨折	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
脳振盪	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
顔面骨骨折	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
顎の骨折	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
多発性外傷	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
頭蓋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
脊柱損傷	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
頚椎部脊髄損傷	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
肝機能検査値上昇	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
高脂血症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
椎間板突出	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
腰部脊柱管狭窄症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
神経膠芽細胞腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
悪性黒色腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
帯状感	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
四肢不全麻痺	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
気力低下	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
鼻中隔弯曲	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
副鼻腔血腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
睡眠時無呼吸症候群	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
肺炎	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)

	Any75 mg N = 105		Any150 mg N = 111		Any セクキヌマブ N = 211	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鉄欠乏性貧血	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
瞼板腺炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
顕微鏡的大腸炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
下痢	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
嵌頓裂孔ヘルニア	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
薬効欠如	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
気管支炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
歯感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
下肢骨折	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
強直性脊椎炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
変形性関節症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
乳管内増殖性病変	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
ネフローゼ症候群	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
呼吸停止	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

Source：5.3.5.3-5-J-SCS Appendix 1-Table 2.1-1.1
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

Table 7-3 長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した高度の有害事象（F2305 試験，SAF）

	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	13	(7.3)	19	(10.5)	32	(8.9)
心筋梗塞	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)
強直性脊椎炎	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)
頭痛	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
脊椎骨折	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
呼吸困難	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
膵炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
倦怠感	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
下肢骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
術後血栓症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
肋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
破骨細胞分化抑制因子減少	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
筋骨格痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)

	Any75 mg N = 179		Any150 mg N = 181		Any セクキヌマブ N = 360	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
坐骨神経痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
不全流産	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
妊娠	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
腎仙痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
低酸素症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
汎血球減少症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
心不全	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
心窩部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
適用部位疼痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
無力症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
疼痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
末梢腫脹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
発熱	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
胆石症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
肝脾腫大	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
肺炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
関節痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
関節腫脹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
四肢痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
B 細胞性リンパ腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
脳浮腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
腰髄神経根障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
急性呼吸不全	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
喘息	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
口腔咽頭痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
肺線維症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸不全	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Table 14.3.1-3.2
Any150 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

Table 7-4　長期投与時（データカットオフ：Week 156）の投与期間別（3 ヵ月間隔）有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

	Any75 mg													
投与後（Month）	Total N = 105 n (%)	0～3 N = 105 n (%)	3～6 N = 103 n (%)	6～9 N = 97 n (%)	9～12 N = 95 n (%)	12～15 N = 89 n (%)	15～18 N = 88 n (%)	18～21 N = 88 n (%)	21～24 N = 85 n (%)	24～27 N = 84 n (%)	27～30 N = 83 n (%)	30～33 N = 81 n (%)	33～36 N = 61 n (%)	36～ N = 48 n (%)
有害事象	93 (88.6)	54 (51.4)	47 (45.6)	42 (43.3)	37 (38.9)	25 (28.1)	23 (26.1)	25 (28.4)	27 (31.8)	24 (28.6)	20 (24.1)	21 (25.9)	14 (23.0)	3 (6.3)
死亡	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象	19 (18.1)	3 (2.9)	1 (1.0)	3 (3.1)	3 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.4)	3 (3.6)	4 (4.8)	3 (3.7)	1 (1.6)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	10 (9.5)	3 (2.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
SOC 別有害事象														
耳および迷路障害	4 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	21 (20.0)	4 (3.8)	4 (3.9)	4 (4.1)	3 (3.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (10.5)	3 (2.9)	4 (3.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	69 (65.7)	24 (22.9)	16 (15.5)	11 (11.3)	15 (15.8)	6 (6.7)	6 (6.8)	8 (9.1)	10 (11.8)	6 (7.1)	5 (6.0)	3 (3.7)	5 (8.2)	2 (4.2)
傷害，中毒および処置合併症	5 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (2.1)
臨床検査	6 (5.7)	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	8 (7.6)	4 (3.8)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	29 (27.6)	6 (5.7)	7 (6.8)	6 (6.2)	4 (4.2)	3 (3.4)	2 (2.3)	3 (3.4)	0 (0.0)	6 (7.1)	3 (3.6)	3 (3.7)	1 (1.6)	0 (0.0)
神経系障害	19 (18.1)	4 (3.8)	5 (4.9)	5 (5.2)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	7 (6.7)	4 (3.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	3 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10 (9.5)	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	10 (9.5)	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
血管障害	6 (5.7)	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Any150 mg													
投与後（Month）	Total N = 111 n (%)	0～3 N = 111 n (%)	3～6 N = 105 n (%)	6～9 N = 98 n (%)	9～12 N = 96 n (%)	12～15 N = 93 n (%)	15～18 N = 92 n (%)	18～21 N = 90 n (%)	21～24 N = 90 n (%)	24～27 N = 90 n (%)	27～30 N = 90 n (%)	30～33 N = 89 n (%)	33～36 N = 62 n (%)	36～ N = 55 n (%)
有害事象	94 (84.7)	66 (59.5)	43 (41.0)	32 (32.7)	39 (40.6)	29 (31.2)	27 (29.3)	31 (34.4)	27 (30.0)	19 (21.1)	19 (21.1)	21 (23.6)	12 (19.4)	5 (9.1)
死亡	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象	14 (12.6)	4 (3.6)	5 (4.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	10 (9.0)	4 (3.6)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
SOC 別有害事象														
耳および迷路障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	7 (6.3)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	29 (26.1)	9 (8.1)	6 (5.7)	1 (1.0)	2 (2.1)	4 (4.3)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (3.3)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (13.5)	7 (6.3)	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	57 (51.4)	21 (18.9)	12 (11.4)	7 (7.1)	12 (12.5)	6 (6.5)	5 (5.4)	10 (11.1)	7 (7.8)	4 (4.4)	6 (6.7)	6 (6.7)	3 (4.8)	1 (1.8)
傷害，中毒および処置合併症	11 (9.9)	3 (2.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)
臨床検査	9 (8.1)	4 (3.6)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
代謝および栄養障害	15 (13.5)	7 (6.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	23 (20.7)	7 (6.3)	2 (1.9)	3 (3.1)	5 (5.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (3.3)	3 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.6)	0 (0.0)
神経系障害	19 (17.1)	7 (6.3)	3 (2.9)	2 (2.0)	3 (3.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
精神障害	8 (7.2)	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	13 (11.7)	4 (3.6)	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	7 (6.3)	1 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	12 (10.8)	3 (2.7)	2 (1.9)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Anyセクキヌマブ													
投与後（Month）	Total N = 211 n (%)	0～3 N = 211 n (%)	3～6 N = 207 n (%)	6～9 N = 195 n (%)	9～12 N = 191 n (%)	12～15 N = 182 n (%)	15～18 N = 180 n (%)	18～21 N = 178 n (%)	21～24 N = 175 n (%)	24～27 N = 174 n (%)	27～30 N = 173 n (%)	30～33 N = 171 n (%)	33～36 N = 123 n (%)	36～ N = 105 n (%)
有害事象	185 (87.7)	118 (55.9)	90 (43.5)	74 (37.9)	76 (39.8)	54 (29.7)	50 (27.8)	56 (31.5)	54 (30.9)	43 (24.7)	39 (22.5)	44 (25.7)	26 (21.1)	8 (7.6)
死亡	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象	33 (15.6)	7 (3.3)	6 (2.9)	4 (2.1)	4 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.7)	3 (1.7)	5 (2.9)	4 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	20 (9.5)	7 (3.3)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	5 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
SOC別有害事象														
耳および迷路障害	5 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	8 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	49 (23.2)	12 (5.7)	10 (4.8)	5 (2.6)	5 (2.6)	6 (3.3)	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (2.3)	4 (2.3)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (11.8)	9 (4.3)	5 (2.4)	3 (1.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	126 (59.7)	45 (21.3)	28 (13.5)	18 (9.2)	27 (14.1)	12 (6.6)	11 (6.1)	18 (10.1)	17 (9.7)	10 (5.7)	11 (6.4)	9 (5.3)	8 (6.5)	3 (2.9)
傷害，中毒および処置合併症	16 (7.6)	3 (1.4)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.8)	2 (1.9)
臨床検査	15 (7.1)	6 (2.8)	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.0)
代謝および栄養障害	23 (10.9)	11 (5.2)	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	52 (24.6)	13 (6.2)	9 (4.3)	9 (4.6)	9 (4.7)	5 (2.7)	3 (1.7)	6 (3.4)	3 (1.7)	8 (4.6)	5 (2.9)	5 (2.9)	2 (1.6)	0 (0.0)
神経系障害	38 (18.0)	11 (5.2)	8 (3.9)	7 (3.6)	3 (1.6)	3 (1.6)	3 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.7)	2 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.0)
精神障害	15 (7.1)	5 (2.4)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	4 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	23 (10.9)	5 (2.4)	4 (1.9)	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	5 (2.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	17 (8.1)	4 (1.9)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.8)	0 (0.0)
血管障害	18 (8.5)	4 (1.9)	4 (1.9)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Table 14.3.1-1.5

Table 7-5 Week 16 までに発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2320 試験，SAF）

	150 mg 導入投与 N = 116		150 mg 非導入投与 N = 117		Any セクキヌマブ N = 233		Placebo N = 117	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	72	(62.1)	59	(50.4)	131	(56.2)	64	(54.7)
鼻咽頭炎	17	(14.7)	11	(9.4)	28	(12.0)	10	(8.5)
高血圧	5	(4.3)	2	(1.7)	7	(3.0)	2	(1.7)
下痢	4	(3.4)	6	(5.1)	10	(4.3)	6	(5.1)
上気道感染	4	(3.4)	5	(4.3)	9	(3.9)	6	(5.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(3.4)	2	(1.7)	6	(2.6)	1	(0.9)
悪心	4	(3.4)	1	(0.9)	5	(2.1)	2	(1.7)
胃腸炎	4	(3.4)	1	(0.9)	5	(2.1)	2	(1.7)
咳嗽	3	(2.6)	3	(2.6)	6	(2.6)	2	(1.7)
そう痒症	3	(2.6)	2	(1.7)	5	(2.1)	2	(1.7)
インフルエンザ	3	(2.6)	1	(0.9)	4	(1.7)	4	(3.4)
高脂血症	3	(2.6)	1	(0.9)	4	(1.7)	1	(0.9)
頭痛	3	(2.6)	1	(0.9)	4	(1.7)	5	(4.3)
口腔咽頭痛	3	(2.6)	1	(0.9)	4	(1.7)	1	(0.9)
挫傷	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)
気管支炎	2	(1.7)	3	(2.6)	5	(2.1)	1	(0.9)
口腔ヘルペス	2	(1.7)	3	(2.6)	5	(2.1)	2	(1.7)
疲労	2	(1.7)	1	(0.9)	3	(1.3)	4	(3.4)
背部痛	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.9)	5	(4.3)
強直性脊椎炎	1	(0.9)	3	(2.6)	4	(1.7)	5	(4.3)
気道感染	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.9)	3	(2.6)
高コレステロール血症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(2.6)
回転性めまい	0	(0.0)	3	(2.6)	3	(1.3)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	3	(2.6)	3	(1.3)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.9)	3	(2.6)
白血球減少症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	3	(2.6)

Source：5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.3.1-1.2
150 mg 導入投与群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

Table 7-6 Week 16 までに発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2314 試験，SAF）

	IV-150 mg N = 74		IV-300 mg N = 76		Anyセクキヌマブ N = 150		Placebo N = 75	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	34	(45.9)	34	(44.7)	68	(45.3)	33	(44.0)
鼻咽頭炎	6	(8.1)	3	(3.9)	9	(6.0)	2	(2.7)
下痢	5	(6.8)	3	(3.9)	8	(5.3)	0	(0.0)
頭痛	5	(6.8)	3	(3.9)	8	(5.3)	5	(6.7)
咳嗽	3	(4.1)	3	(3.9)	6	(4.0)	1	(1.3)
咽頭炎	1	(1.4)	3	(3.9)	4	(2.7)	1	(1.3)
耳感染	0	(0.0)	3	(3.9)	3	(2.0)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	3	(3.9)	3	(2.0)	3	(4.0)
気管支炎	2	(2.7)	2	(2.6)	4	(2.7)	1	(1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.4)	2	(2.6)	3	(2.0)	0	(0.0)
背部痛	1	(1.4)	2	(2.6)	3	(2.0)	2	(2.7)
筋痙縮	1	(1.4)	2	(2.6)	3	(2.0)	1	(1.3)
嘔吐	0	(0.0)	2	(2.6)	2	(1.3)	0	(0.0)
関節痛	0	(0.0)	2	(2.6)	2	(1.3)	2	(2.7)
気道感染	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)	4	(5.3)
強直性脊椎炎	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)	2	(2.7)
腹痛	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.7)	2	(2.7)
悪心	2	(2.7)	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(1.3)
インフルエンザ様疾患	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(2.7)
副鼻腔炎	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(2.7)
歯髄炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)

Source：5.3.5.1-4-F2314 試験 W16-Table 14.3.1-1.1
IV-300 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

Table 7-7 長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの群で 2%以上）（F2314 試験，SAF）

	Any150 mg N = 110		Any300 mg N = 113		Any セクキヌマブ N = 223	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	90	(81.8)	83	(73.5)	173	(77.6)
鼻咽頭炎	22	(20.0)	16	(14.2)	38	(17.0)
頭痛	12	(10.9)	11	(9.7)	23	(10.3)
関節痛	6	(5.5)	9	(8.0)	15	(6.7)
下痢	9	(8.2)	8	(7.1)	17	(7.6)
気道感染	6	(5.5)	7	(6.2)	13	(5.8)
尿路感染	3	(2.7)	6	(5.3)	9	(4.0)
上気道感染	4	(3.6)	5	(4.4)	9	(4.0)
咳嗽	3	(2.7)	5	(4.4)	8	(3.6)
気管支炎	8	(7.3)	4	(3.5)	12	(5.4)
鼻炎	5	(4.5)	4	(3.5)	9	(4.0)
口腔咽頭痛	5	(4.5)	4	(3.5)	9	(4.0)
扁桃炎	4	(3.6)	4	(3.5)	8	(3.6)
背部痛	4	(3.6)	4	(3.5)	8	(3.6)
咽頭炎	3	(2.7)	4	(3.5)	7	(3.1)
浮動性めまい	1	(0.9)	4	(3.5)	5	(2.2)
嘔吐	0	(0.0)	4	(3.5)	4	(1.8)
高コレステロール血症	4	(3.6)	3	(2.7)	7	(3.1)
うつ病	3	(2.7)	3	(2.7)	6	(2.7)
悪心	2	(1.8)	3	(2.7)	5	(2.2)
肺炎	1	(0.9)	3	(2.7)	4	(1.8)
筋痙縮	1	(0.9)	3	(2.7)	4	(1.8)
そう痒症	1	(0.9)	3	(2.7)	4	(1.8)
回転性めまい	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.3)
腹痛	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.3)
耳感染	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.3)
咽頭扁桃炎	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.3)
線維筋痛	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.3)
強直性脊椎炎	4	(3.6)	2	(1.8)	6	(2.7)
高血圧	3	(2.7)	2	(1.8)	5	(2.2)
副鼻腔炎	6	(5.5)	1	(0.9)	7	(3.1)
歯髄炎	3	(2.7)	1	(0.9)	4	(1.8)

Source：5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3.1-1.2
Any300 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

Table 7-8　Week 16 までに発現した重篤な有害事象の一覧（F2310 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
SC-75 mg	1040005	51/M/CA	75 mg	顕微鏡的大腸炎	93	212	SEV	1	1	10	2
	1041002	60/M/CA	75 mg	心筋梗塞	29	29	SEV	1	4	1	5
	4012007	61/M/CA	75 mg	潰瘍性大腸炎	48	－	MOD	1	1	10	1
			75 mg	虚血性大腸炎	48	51	MOD	2	3	10	2
	4062006	34/M/CA	75 mg	クローン病	45	73	SEV	2	4	10	2
SC-150 mg	1050001	42/F/CA	150 mg	肝酵素上昇	57	119	SEV	2	4	1	2
	1080003	34/M/CA	150 mg	悪性黒色腫	102	－	SEV	1	4	10	1
	4061004	25/M/CA	150 mg	肋軟骨炎	88	90	MOD	1	997	1	2
	2083003	29/F/CA	150 mg	頭痛	36	248	SEV	1	4	1	2
Placebo	1081005	44/F/CA	Placebo	脳振盪	53	54	MOD	1	1	10	2
	1040003	45/M/CA	Placebo	椎間板突出	50	73	SEV	1	1	10	2
			Placebo	関節炎	50	73	SEV	1	4	10	2
	4042001	57/M/CA	Placebo	うつ病	28	29	SEV	2	4	1	2

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明

Table 7-9　　Week 16 までに発現した重篤な有害事象の一覧（H1301 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
1003001	43/F/AS	150 mg	薬疹*	63	－*	MOD	YES	5	10	1*

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24-Listing 16.2.7-1，Section 14.3.3
M = 男性，F = 女性，AS = Asian
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
治験薬に対する処置：2 = なし，4 = 休薬，5 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明
*薬疹は追跡調査終了時点では継続中であったが，その後 Day281 に消失が確認された

Table 7-10　　Week 16 までに発現した重篤な有害事象の一覧（F2305 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
IV-75 mg	2069002	40/M/CA	75 mg	腰ヘルニア	92	112	MOD	1	3	10	2
	2122002	28/M/AS	75 mg	副甲状腺機能亢進症	58	279	MILD	1	1	10	2
IV-150 mg	2002004	61/M/CA	150 mg	呼吸不全	112	117	MOD	1	1	10	2
	2178002	23/F/CA	150 mg	扁桃炎	105	110	MILD	1	1	10	2
	2114003	32/M/CA	150 mg	ぶどう膜炎	16	37	MOD	2	1	10	4
Placebo	2173002	33/F/CA	Placebo	回転性めまい	61	65	MILD	1	3	10	2
	2178001	53/M/CA	Placebo	うつ病	67	80	SEV	1	1	10	5
			Placebo	自殺既遂	80	80	SEV	1	4	1	5
	2141011	32/M/AS	Placebo	医薬品副作用	1	1	SEV	2	4	1	2
	2114008	62/M/CA	Placebo	声帯不全麻痺	30	35	MILD	2	1	1	4
			Placebo	リンパ腫	36	－	MOD	1	4	1	1

投与群	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	発現時に 投与された 治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
	2118006	54/M/CA	Placebo	貧血	15	－	MOD	1	4	10	1

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W16-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian，AS = Asian
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明

Table 7-11　長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した重篤な有害事象の一覧（F2310 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	発現時に 投与された治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
Any75 mg	1040005	51/M/CA	75 mg	顕微鏡的大腸炎	93	212	SEV	1	1	10	2
	1041002	60/M/CA	75 mg	心筋梗塞	29	29	SEV	1	4	1	5
	4041001	48/F/CA	75 mg	嵌頓裂孔ヘルニア	223	226	SEV	1	1	10	2
			75 mg	腹部ヘルニア	312	315	MOD	1	1	10	2
	1083008	20/M/CA	75 mg	クローン病	823	－	SEV	1	4	10	1
	7011001	29/M/CA	75 mg	薬効欠如	886	888	SEV	2	1	1	2
			75 mg	強直性脊椎炎	886	888	SEV	2	1	10	2
	7012001	53/M/CA	75 mg	心筋梗塞	647	670	SEV	1	1	10	4
			75 mg	手根管症候群	810	922	MOD	1	1	10	2
	7012003	54/F/CA	75 mg	腟出血	940	941	MILD	1	1	10	2
			75 mg	乳管内増殖性病変	981	1012	SEV	1	4	10	4
	4012007	61/M/CA	75 mg	潰瘍性大腸炎	48	－	MOD	1	1	10	1
			75 mg	虚血性大腸炎	48	51	MOD	2	3	10	2
	4062006	34/M/CA	75 mg	クローン病	45	73	SEV	2	4	10	2

投与群	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	発現時に 投与された治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
	3033003	23/M/CA	75 mg	鼡径部膿瘍	1073	1115	MOD	1	1	10	2
	3033005	33/M/CA	75 mg	咽頭炎	237	245	MOD	1	1	10	2
	3035004	54/M/CA	75 mg	虹彩毛様体炎	289	303	MOD	1	1	10	2
	3037005	37/M/CA	75 mg	肺炎	871	891	SEV	2	3	10	2
			75 mg	表在性血栓性静脈炎	926	931	MOD	2	4	10	2
	5008001	77/M/CA	75 mg	肺炎	559	562	MOD	1	1	1	2
			75 mg	腰椎骨折	960	－	MOD	1	1	1	1
			75 mg	脾破裂	960	968	MOD	1	1	1	2
			75 mg	肺炎	966	－	SEV	1	1	1	1
			75 mg	呼吸停止	975	975	SEV	1	4	1	5
Any150 mg	1050001	42/F/CA	150 mg	肝酵素上昇	57	119	SEV	2	4	1	2
	1080003	34/M/CA	150 mg	悪性黒色腫	102	－	SEV	1	4	10	1
	1081003	25/M/CA	150 mg	潰瘍性大腸炎	192	199	MOD	1	1	10	2
			150 mg	下痢	192	199	MOD	1	1	1	2
			150 mg	上腹部痛	192	199	MOD	1	1	1	2
	1083005	39/M/CA	150 mg	心筋梗塞	707	708	SEV	1	1	10	2
	1083016	57/F/CA	150 mg	胆石症	128	136	SEV	1	1	10	2
	4012009	57/M/CA	150 mg	頭痛	818	976	MOD	1	1	1	2
			150 mg	睡眠時無呼吸症候群	824	－	SEV	1	1	10	－
	2055002	39/M/CA	150 mg	死亡	932	－	SEV	1	4	1	5
	4061004	25/M/CA	150 mg	肋軟骨炎	88	90	MOD	1	997	1	2
			150 mg	裂肛	127	－	SEV	1	1	10	3
	2083003	29/F/CA	150 mg	頭痛	36	248	SEV	1	4	1	2
Pbo-75 mg*	1080023	44/M/CA	75 mg	背部痛	922	928	MOD	1	1	10	2
	1081005	44/F/CA	Placebo	脳振盪	53	54	MOD	1	1	10	2
	1083011	63/M/CA	75 mg	下肢骨折	368	484	SEV	1	1	1	2
	4012001	77/M/CA	75 mg	急性冠動脈症候群	483	490	MOD	1	3	10	2

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	PT	発現日(Day)	消失日(Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
			75 mg	末梢動脈閉塞性疾患	895	－	MOD	1	3	1	－
			75 mg	鉄欠乏性貧血	976	986	SEV	1	1	10	2
			75 mg	術後創感染	1024	1091	MOD	2	3	10	2
	2056002	65/F/CA	75 mg	ウイルス性髄膜炎	798	801	MOD	2	1	10	2
	3010001	44/M/CA	75 mg	ネフローゼ症候群	590	－	SEV	2	4	10	1
	3039007	50/F/CA	75 mg	丹毒	158	166	MOD	1	3	10	2
Pbo-150 mg*	1040006	42/M/CA	150 mg	熱性感染症	228	232	SEV	2	1	10	2
	1051003	42/M/CA	150 mg	クローン病	430	432	SEV	1	1	10	2
	1083004	47/M/CA	150 mg	四肢不全麻痺	192	271	SEV	1	3	10	2
			150 mg	多発性外傷	192	309	SEV	1	1	1	2
	4011001	44/M/CA	150 mg	鼻中隔弯曲	625	626	SEV	1	3	10	2
	4012003	58/M/CA	150 mg	変形性関節症	262	－	MOD	1	1	10	－
	4017001	55/F/CA	150 mg	神経膠芽細胞腫	1090	－	SEV	1	4	1	1
Pbo-非再ランダム化*	1040003	45/M/CA	Placebo	椎間板突出	50	73	SEV	1	1	10	2
			Placebo	関節炎	50	73	SEV	1	4	10	2
	4042001	57/M/CA	Placebo	うつ病	28	29	SEV	2	4	1	2
	2081001	64/M/CA	Placebo	表在拡大型黒色腫，病期不明	76	159	SEV	1	999	10	2

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明
*長期投与時の有害事象は Any75 mg 群，Any150 mg 群で評価したが，本 Table ではプラセボ群から投与開始した被験者について，プラセボ投与の実績を Pbo とし，合わせて再ランダム化後のセクキヌマブの用量又は非再ランダム化であった旨を記載した。

Table 7-12　長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した重篤な有害事象の一覧（F2305 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
Any75 mg	2003001	57/F/CA	75 mg	裂孔ヘルニア	216	220	MOD	1	1	10	2
			75 mg	胆石症	290	293	MOD	1	1	10	2
			75 mg	心窩部不快感	569	574	SEV	1	1	10	2
			75 mg	三叉神経痛	601	－	MOD	1	1	10	－
	2011006	37/M/CA	75 mg	肺線維症	683	706	SEV	1	1	1	5
			75 mg	呼吸不全	683	706	SEV	1	1	10	5
			75 mg	肺炎	683	706	SEV	1	1	10	5
			75 mg	急性呼吸不全	685	706	SEV	1	4	10	5
			75 mg	脳浮腫	685	706	SEV	1	1	1	5
			75 mg	心不全	685	706	SEV	1	1	10	5
	2155002	43/M/CA	75 mg	肩回旋筋腱板症候群	267	276	SEV	1	1	10	2
	2176012	59/F/CA	75 mg	下痢	518	678	MOD	1	1	10	2
			75 mg	ヘリコバクター性胃炎	532	539	MOD	1	1	10	2
			75 mg	大腸炎	532	678	MOD	1	1	10	2
			75 mg	胆石症	663	666	SEV	1	1	10	2
	2033001	33/M/CA	75 mg	B 細胞性リンパ腫	241	－	SEV	2	4	10	1
			75 mg	発熱	241	284	SEV	2	1	10	2
			75 mg	汎血球減少症	263	284	SEV	2	1	1	2
			75 mg	腹部リンパ節腫脹	265	282	MILD	2	1	1	2
			75 mg	肝脾腫大	265	282	SEV	2	1	10	2
	2141005	56/M/CA	75 mg	適用部位疼痛	130	131	SEV	1	1	10	2
	2144007	28/M/CA	75 mg	白内障	314	314	MOD	1	3	10	2
	2061003	59/M/CA	75 mg	冠動脈狭窄	168	225	MOD	1	3	10	2
	2069002	40/M/CA	75 mg	腰ヘルニア	92	112	MOD	1	3	10	2
			75 mg	末梢静脈疾患	561	561	MILD	1	3	10	2
	2114009	61/F/CA	75 mg	慢性閉塞性肺疾患	351	398	MOD	1	1	1	2

投与群	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	発現時に 投与された治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
	2118003	54/M/CA	75 mg	上肢骨折	546	603	MOD	1	1	10	2
	2118005	28/M/CA	75 mg	鼻中隔弯曲	583	590	MOD	1	1	10	2
	2121007	41/M/AS	75 mg	心筋梗塞	707	711	SEV	1	1	10	2
	2122002	28/M/AS	75 mg	副甲状腺機能亢進症	58	279	MILD	1	1	10	2
	5302004	54/M/CA	75 mg	心筋梗塞	463	465	MOD	1	1	10	2
	5308002	30/F/CA	75 mg	呼吸困難	197	203	SEV	2	4	10	2
Any150 mg	2001003	51/M/CA	150 mg	膀胱移行上皮癌	326	353	MILD	1	4	10	2
	2002004	61/M/CA	150 mg	呼吸不全	112	117	MOD	1	1	10	2
			150 mg	心筋梗塞	470	871	SEV	1	1	10	2
	2159001	42/F/CA	150 mg	心筋梗塞	538	544	SEV	1	1	10	2
			150 mg	術後血栓症	548	550	SEV	1	1	10	2
	2178002	23/F/CA	150 mg	扁桃炎	105	110	MILD	1	1	10	2
			150 mg	胃炎	177	308	MOD	1	1	10	2
			150 mg	胃食道逆流性疾患	177	－	MOD	1	1	10	2
	2033003	35/M/CA	150 mg	損傷	357	394	MOD	1	1	10	2
	2103007	43/F/OTH	150 mg	不全流産	289	291	SEV	1	999	10	2
	2104007	48/M/OTH	150 mg	全身性強直性間代性発作	130	141	SEV	1	1	10	2
	2106004	40/F/OTH	150 mg	乳癌	118	－	SEV	1	4	1	1
	2114003	32/M/CA	150 mg	ぶどう膜炎	16	37	MOD	2	1	10	4
	2118004	56/M/CA	150 mg	静脈瘤	220	231	MOD	1	1	10	2
			150 mg	強直性脊椎炎	601	619	MOD	1	1	10	2
	2118010	59/M/CA	150 mg	白内障	115	115	MOD	1	1	10	2
			150 mg	白内障	157	157	MOD	1	1	10	2
			150 mg	強直性脊椎炎	236	259	SEV	1	1	10	2
	2119005	32/M/CA	150 mg	扁桃炎	667	687	MOD	1	1	10	2
	2121030	27/M/AS	150 mg	脊椎骨折	663	－	SEV	1	3	10	3

投与群	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	発現時に 投与された治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
Pbo-75 mg*	2173002	33/F/CA	Placebo	回転性めまい	61	65	MILD	1	3	10	2
	2141001	51/M/CA	75 mg	頚椎骨折	281	－	MOD	1	1	1	－
			75 mg	胸椎骨折	281	－	MOD	1	1	1	2
	2103008	53/F/OTH	75 mg	頭蓋脳損傷	442	459	MOD	1	1	10	2
	2119012	39/M/CA	75 mg	椎骨脱臼	207	239	MOD	1	1	10	2
	2121010	36/M/AS	75 mg	胸部不快感	208	236	MILD	1	1	10	2
			75 mg	裂傷	499	520	MOD	1	1	10	2
			75 mg	くも膜下出血	499	521	MOD	1	1	10	2
	5301002	41/M/CA	75 mg	喘息	574	575	SEV	2	1	10	2
	2176004	66/M/CA	75 mg	突発性難聴	330	337	MOD	1	1	10	2
	2065003	51/F/CA	75 mg	軟骨損傷	371	373	MOD	1	3	1	2
	2082010	46/M/OTH	75 mg	虫垂炎	260	269	MOD	1	1	10	2
Pbo-150 mg*	2014008	50/F/CA	150 mg	腎仙痛	140	146	MILD	1	1	10	2
	2023001	45/M/CA	150 mg	小腸閉塞	155	157	MOD	1	4	10	2
	2162001	45/M/CA	150 mg	肋骨骨折	118	154	SEV	1	1	1	2
			150 mg	下肢骨折	118	154	SEV	1	1	10	4
			150 mg	脛骨骨折	258	309	SEV	2	3	10	2
			150 mg	強直性脊椎炎	537	－	MOD	1	4	10	1
	2176011	74/M/CA	150 mg	末梢性感覚ニューロパチー	659	662	MOD	1	1	10	2
	2104001	37/F/OTH	150 mg	膵炎	655	726	SEV	1	999	10	4
	2114020	27/F/CA	150 mg	急性腎盂腎炎	162	178	MOD	2	3	10	2
	2119006	53/M/CA	150 mg	背部痛	431	455	MOD	1	1	10	2
	2119008	42/M/CA	150 mg	急性膵炎	291	305	MOD	1	3	10	2
			150 mg	中毒性肝炎	291	305	MOD	1	1	10	2
			150 mg	肋骨骨折	301	301	MILD	1	1	1	4
	2111006	40/M/CA	150 mg	脳血管発作	478	498	MOD	1	3	10	4
			150 mg	不全片麻痺	478	498	MOD	1	3	1	4

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
Pbo-非再ランダム化*	2178001	53/M/CA	Placebo	うつ病	67	80	SEV	1	1	10	5
			Placebo	自殺既遂	80	80	SEV	1	4	1	5
	2141011	32/M/AS	Placebo	医薬品副作用	1	1	SEV	2	4	1	2
	2114008	62/M/CA	Placebo	声帯不全麻痺	30	35	MILD	2	1	1	4
			Placebo	リンパ腫	36	－	MOD	1	4	1	1
	2118006	54/M/CA	Placebo	貧血	15	－	MOD	1	4	10	1

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian，AS = Asian，OTH = Other
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明
*長期投与時の有害事象は Any75 mg 群，Any150 mg 群で評価したが，本 Table ではプラセボ群から投与開始した被験者について，プラセボ投与の実績を Pbo とし，合わせて再ランダム化後のセクキヌマブの用量又は非再ランダム化であった旨を記載した。

Table 7-13　Week 16 までに発現した重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2320 試験，SAF）

SOC	150 mg 導入投与 N = 116		150 mg 非導入投与 N = 117		Any セクキヌマブ N = 233		Placebo N = 117	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)	4	(3.4)
眼障害	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
網膜剥離	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	1	(0.9)
痔瘻	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
感染症および寄生虫症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
丹毒	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC	150 mg 導入投与 N = 116		150 mg 非導入投与 N = 117		Any セクキヌマブ N = 233		Placebo N = 117	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
大腿骨寛骨臼インピンジメント	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
皮膚癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
神経系障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
一過性脳虚血発作	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
腎結石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

Source：5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Table 14.3.1-5.2
SOC ごと 150 mg 導入投与群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

Table 7-14 Week 16 までに発現した重篤な有害事象の一覧（F2320 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
150 mg 導入投与	8054004	49/M/CA	150 mg	一過性脳虚血発作	7	8	MILD	1	3	10	2
	7030002	50/M/CA	150 mg	丹毒	31	61	MOD	2	1	10	2
150 mg 非導入投与	8052005	33/F/CA	150 mg	痔瘻	102	104	MOD	1	1	1	2
	8059001	65/F/CA	150 mg	網膜剥離	82	87	SEV	1	1	10	2
Placebo	1012003	25/F/CA	Placebo	大腿骨寛骨臼インピンジメント	44	44	MOD	1	1	10	2
	8052003	45/M/CA	Placebo	悪性黒色腫	108	—	SEV	1	4	1	997
			Placebo	皮膚癌	108	108	MOD	1	3	1	2
	9092001	57/M/CA	Placebo	下痢	116	127	MOD	1	1	10	2
	1232002	50/M/CA	Placebo	腎結石症	25	33	MOD	1	1	1	4

Source：5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明

Table 7-15　Week 16 までに発現した重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2314 試験，SAF）

SOC	IV-150 mg N = 74		IV-300 mg N = 76		Any セクキヌマブ N = 150		Placebo N = 75	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.7)	0	(0.0)
強直性脊椎炎	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.7)	0	(0.0)

Source：5.3.5.1-4-F2314 試験 W16-Table 14.3.1-5.1
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

Table 7-16　Week 16 までに発現した重篤な有害事象の一覧（F2314 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
IV-300 mg	2009003	48/M/OTH	300 mg	強直性脊椎炎	51	53	SEV	2	1	10	2
Placebo	1051004	42/F/CA	Placebo	尿路感染	23	40	SEV	2	3	10	2

Source：5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian，OTH = Other
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明

Table 7-17　長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2314 試験，SAF）

SOC	IV-150 mg N = 110		IV-300 mg N = 113		Any セクキヌマブ N = 223	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	6	(5.5)	6	(5.3)	12	(5.4)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
眼障害	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.3)
白内障	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
虹彩毛様体炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
フォークト・小柳・原田症候群	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
悪心	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
疲労	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	1	(0.9)	2	(1.8)	3	(1.3)
尿路感染	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.9)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
傷害，中毒および処置合併症	3	(2.7)	0	(0.0)	3	(1.3)
足関節部骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚椎骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
肋骨骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
脛骨骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)
強直性脊椎炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
関節痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
脊椎痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)

SOC	IV-150 mg N = 110		IV-300 mg N = 113		Anyセクキヌマブ N = 223	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)
意識消失	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
片頭痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
生殖系および乳房障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
子宮頚部上皮異形成	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.9)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
気胸	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
血管障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
深部静脈血栓症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source：5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3.1-5.2
SOC ごと IV-300 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

Table 7-18　長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した重篤な有害事象の一覧（F2314 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
Any150 mg	1051002	38/F/CA	150 mg	子宮頚部上皮異形成	511	520	SEV	2	3	10	2
	4001003	24/M/OTH	150 mg	脛骨骨折	230	－	SEV	1	1	10	－
			150 mg	足関節部骨折	230	364	SEV	1	1	10	2
	5021005	46/F/NA	150 mg	頚椎骨折	270	－	SEV	1	4	10	3
Any300 mg	2009003	48/M/OTH	300 mg	強直性脊椎炎	51	53	SEV	2	1	10	2
	2022001	46/M/CA	300 mg	虹彩毛様体炎	389	405	MOD	1	1	10	2
	7052009	55/F/CA	300 mg	白内障	310	310	MOD	1	1	10	2
	9002001	73/M/CA	300 mg	肺炎	218	223	SEV	2	3	10	2

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
			300 mg	呼吸不全	218	223	SEV	2	4	10	2
Pbo-150 mg*	1001019	48/M/CA	150 mg	深部静脈血栓症	157	162	SEV	1	1	10	2
	7000006	39/M/CA	150 mg	気胸	117	118	MOD	1	1	10	2
			150 mg	肋骨骨折	117	127	MOD	1	1	10	2
	5018002	56/F/CA	150 mg	尿路感染	283	296	MOD	2	1	10	2
Pbo-300 mg*	1051004	42/F/CA	Placebo	尿路感染	23	40	SEV	2	3	10	2
			300 mg	悪心	126	134	MOD	1	1	1	2
			300 mg	片頭痛	126	140	MOD	1	1	1	2
			300 mg	脊椎痛	126	140	MOD	2	1	1	2
			300 mg	関節痛	126	140	MOD	2	1	1	2
			300 mg	尿路感染	126	140	SEV	2	3	10	2
			300 mg	疲労	298	－	MILD	1	1	1	3
			300 mg	尿路感染	301	－	SEV	2	4	10	3
			300 mg	回転性めまい	306	－	MILD	1	3	1	3
	1051007	41/F/CA	300 mg	フォークト・小柳・原田症候群	222	－	SEV	2	4	10	3
			300 mg	意識消失	240	240	MILD	1	999	1	2
			300 mg	意識消失	252	252	MILD	1	999	1	2

Source：5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian，NA = North American，OTH = Other
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明
*長期投与時の有害事象は Any150 mg 群，Any300 mg 群で評価したが，本 Table ではプラセボ群から投与開始した被験者について，プラセボ投与の実績を Pbo とし，合わせて再ランダム化後のセクキヌマブの用量を記載した。

Table 7-19　Week 28 までに発現した重篤な有害事象の一覧（A2209 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	発現時に 投与された治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	事象の 継続
10 mg/kg	12/5119	38/F/Black	2×10 mg/kg	皮下組織膿瘍	66	70	SEV	2	1	2	No
	48/6120	48/M/CA	2×10 mg/kg	アナフィラキシー反応	1	1	SEV	2	4	2	No
1.0 mg/kg	35/6116	49/F/CA	2×1.0 mg/kg	サイトメガロウイルス感染	38	98	MOD	2	1	2	No
プラセボ	1/5126	55/M/CA	Placebo	血圧上昇	1	4	SEV	2	1	2	No

Source：5.3.5.1-5-A2209 試験- Listing 14.3.2-1.1.ab，Listing 16.2.4-1.1.1.ab
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，2 = 薬物又は非薬物治療あり

Table 7-20　Week 52 までに発現した重篤な有害事象の一覧（A2209E1 試験，SAF）

被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	発現時に 投与された治験薬	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	事象の 継続
1/5122	26/F/CA	3 mg/kg	うつ病	229	310	SEV	2	4	2	No
1/6121	40/F/CA	3 mg/kg	クローン病	232	236	SEV	2	1	2	No
3/5128	37/M/CA	3 mg/kg	副鼻腔炎	359	366	SEV	2	1	2	No
3/5130	37/M/CA	3 mg/kg	関節炎	139	143	MOD	1	1	2	No
34/6126	45/F/CA	3 mg/kg	毛包炎	145	168	MOD	2	4	2	No
		3 mg/kg	ブドウ球菌性膿瘍	169	173	MOD	2	4	2	No

Source：5.3.5.2-2-A2209E1 試験- Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.4-1.1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，2 = 薬物又は非薬物治療あり

Table 7-21　Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（F2310 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	重篤性	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
SC-75 mg	1041002	60/M/CA	75 mg	Yes	心筋梗塞	29	29	SEV	1	4	1	5
	2052012	53/F/CA	75 mg	No	頭痛	10	22	SEV	2	4	10	2
	4062006	34/M/CA	75 mg	Yes	クローン病	45	73	SEV	2	4	10	2
SC-150 mg	1050001	42/F/CA	150 mg	Yes	肝酵素上昇	57	119	SEV	2	4	1	2
	1080003	34/M/CA	150 mg	Yes	悪性黒色腫	102	－	SEV	1	4	10	1
	4061005	62/F/CA	150 mg	No	大腸炎	3	－	MOD	2	4	10	1
	2083003	29/F/CA	150 mg	Yes	脳核磁気共鳴画像異常*	36	248	SEV	1	4	1	2
	3013002	44/F/CA	150 mg	No	呼吸困難	58	125	SEV	1	4	1	2
Placebo	1040003	45/M/CA	Placebo	Yes	関節炎	50	73	SEV	1	4	10	2
	4042001	57/M/CA	Placebo	Yes	うつ病	28	29	SEV	2	4	1	2
	4015001	51/M/CA	Placebo	No	乾癬	73	－	MILD	2	4	1	3
	2081001	64/M/CA	Placebo	No	中毒性肝炎	9	－	SEV	2	4	1	3

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52-Listing 16.2.7-1.1
脳核磁気共鳴画像異常*：長期投与時の評価結果では，再評価により PT が頭痛に変更された
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明

Table 7-22 Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（F2305 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	重篤性	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
IV-75 mg	2069001	47/F/CA	75 mg	No	トランスアミナーゼ上昇	8	－	MOD	2	4	1	3
	2114004	41/F/CA	75 mg	No	ヘモグロビン減少	9	－	MILD	1	4	1	1
IV-150 mg	2176006	46/M/CA	150 mg	No	多汗症	57	107	MOD	2	4	1	2
Placebo	2159003	51/F/CA	Placebo	No	強直性脊椎炎	21	－	MOD	1	4	10	2
	2178001	53/M/CA	Placebo	Yes	自殺既遂	80	80	SEV	1	4	1	5
	2032003	52/F/OTH	Placebo	No	脊椎炎	15	－	MOD	1	4	1	3
	2141011	32/M/AS	Placebo	Yes	医薬品副作用	1	1	SEV	2	4	1	2
	2114008	62/M/CA	Placebo	Yes	リンパ腫	36	－	MOD	1	4	1	1
	2118006	54/M/CA	Placebo	Yes	貧血	15	－	MOD	1	4	10	1

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W16-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian，AS = Asian，OTH = Other
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明

Table 7-23　長期投与時（データカットオフ：Week 156）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（F2310 試験, SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	重篤性	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
Any75 mg	1041002	60/M/CA	75 mg	Yes	心筋梗塞	29	29	SEV	1	4	1	5
	1080001	48/F/CA	75 mg	No	関節痛	148	225	MOD	2	4	10	2
	1083008	20/M/CA	75 mg	Yes	クローン病	823	－	SEV	1	4	10	1
	7011001	29/M/CA	75 mg	No	強直性脊椎炎	889	901	MOD	2	4	10	2
	7012003	54/F/CA	75 mg	Yes	乳管内増殖性病変	981	1012	SEV	1	4	10	4
	2052012	53/F/CA	75 mg	No	頭痛	10	22	SEV	2	4	10	2
	4062006	34/M/CA	75 mg	Yes	クローン病	45	73	SEV	2	4	10	2
	3037005	37/M/CA	75 mg	Yes	表在性血栓性静脈炎	926	931	MOD	2	4	10	2
	5008001	77/M/CA	75 mg	Yes	呼吸停止	975	975	SEV	1	4	1	5
Any150 mg	1040002	56/M/CA	150 mg	No	多発ニューロパチー	176	－	MOD	2	4	1	2
	1050001	42/F/CA	150 mg	Yes	肝酵素上昇	57	119	SEV	2	4	1	2
	1080003	34/M/CA	150 mg	Yes	悪性黒色腫	102	－	SEV	1	4	10	1
	7011003	36/M/CA	150 mg	No	うつ病	702	－	MOD	2	4	1	1
	2055002	39/M/CA	150 mg	Yes	死亡	932	－	SEV	1	4	1	5
	4061005	62/F/CA	150 mg	No	大腸炎	3	－	MOD	2	4	10	1
	2083003	29/F/CA	150 mg	Yes	頭痛*	36	248	SEV	1	4	1	2
	3013002	44/F/CA	150 mg	No	呼吸困難	58	125	SEV	1	4	1	2
Pbo-75 mg*	3010001	44/M/CA	75 mg	Yes	ネフローゼ症候群	590	－	SEV	2	4	10	1
Pbo-150 mg*	1040006	42/M/CA	150 mg	No	虹彩毛様体炎	567	582	MOD	1	4	10	2
	4017001	55/F/CA	150 mg	Yes	神経膠芽細胞腫	1090	－	SEV	1	4	1	1
Pbo-非再ランダム化*	1040003	45/M/CA	Placebo	Yes	関節炎	50	73	SEV	1	4	10	2
	4042001	57/M/CA	Placebo	Yes	うつ病	28	29	SEV	2	4	1	2
	4015001	51/M/CA	Placebo	No	乾癬	73	－	MILD	2	4	1	3
	2081001	64/M/CA	Placebo	No	中毒性肝炎	9	－	SEV	2	4	1	3

Source：5.3.5.1-1-F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1
頭痛*：Week 16 までの評価結果では脳核磁気共鳴画像異常と評価されていたが，再評価により PT が頭痛に変更された
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明
*長期投与時の有害事象は Any75 mg 群，Any150 mg 群で評価したが，本 Table ではプラセボ群から投与開始した被験者について，プラセボ投与の実績を Pbo とし，合わせて再ランダム化後のセクキヌマブの用量又は非再ランダム化であった旨を記載した。

Table 7-24　長期投与時（データ固定時：Week 104）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（F2305 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	重篤度	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
Any75 mg	2011006	37/M/CA	75 mg	Yes	急性呼吸不全	685	706	SEV	1	4	10	5
	2033001	33/M/CA	75 mg	Yes	B 細胞性リンパ腫	241	－	SEV	2	4	10	1
	2069001	47/F/CA	75 mg	No	トランスアミナーゼ上昇	8	－	MOD	2	4	1	3
	2091010	56/F/CA	75 mg	No	クローン病	162	－	MOD	2	4	1	997
	2114004	41/F/CA	75 mg	No	ヘモグロビン減少	9	－	MILD	1	4	1	1
	5308002	30/F/CA	75 mg	Yes	呼吸困難	197	203	SEV	2	4	10	2
	5308003	46/F/CA	75 mg	No	血圧上昇	139	184	MOD	2	4	10	2
Any150 mg	2001003	51/M/CA	150 mg	Yes	膀胱移行上皮癌	326	353	MILD	1	4	10	2
	2021004	33/F/CA	150 mg	No	帯状疱疹	266	273	MILD	2	4	10	2
	2176006	46/M/CA	150 mg	No	多汗症	57	107	MOD	2	4	1	2
	2084008	49/M/CA	150 mg	No	肺空洞形成	167	－	MOD	2	4	10	3
	2103007	43/F/OTH	150 mg	No	妊娠	277	289	SEV	1	4	1	2
	2104007	48/M/OTH	150 mg	No	トランスアミナーゼ上昇	114	201	MOD	2	4	1	2
	2106004	40/F/OTH	150 mg	Yes	乳癌	118	－	SEV	1	4	1	1
	2114001	65/M/CA	150 mg	No	ヘモグロビン減少	368	－	MILD	2	4	1	1
	2114018	29/F/CA	150 mg	No	妊娠	428	638	MILD	1	4	1	2
	2114026	36/M/CA	150 mg	No	肝酵素上昇	123	－	MOD	1	4	10	1
	2118010	59/M/CA	150 mg	No	強直性脊椎炎	363	－	MOD	2	4	10	1
	2122004	60/M/AS	150 mg	No	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	232	－	SEV	2	4	10	1
Pbo-75 mg*	2062003	64/M/CA	75 mg	No	皮膚潰瘍	325	－	MOD	2	4	10	1
Pbo-150 mg*	2023001	45/M/CA	150 mg	Yes	小腸閉塞	155	157	MOD	1	4	10	2
	2162001	45/M/CA	150 mg	Yes	強直性脊椎炎	537	－	MOD	1	4	10	1
	2169001	50/M/CA	150 mg	No	クローン病	663	－	MOD	2	4	1	1
	2083008	18/M/NA	150 mg	No	貧血	114	－	MILD	1	4	10	1
	5301001	33/F/CA	150 mg	No	低酸素症	502	－	SEV	1	4	10	1

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	重篤度	PT	発現日(Day)	消失日(Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
Pbo-非再ランダム化*	2159003	51/F/CA	Placebo	No	強直性脊椎炎	21	－	MOD	1	4	10	2
	2178001	53/M/CA	Placebo	Yes	自殺既遂	80	80	SEV	1	4	1	5
	2032003	52/F/CA	Placebo	No	脊椎炎	15	－	MOD	1	4	1	3
	2141011	32/M/AS	Placebo	Yes	医薬品副作用	1	1	SEV	2	4	1	2
	2114008	62/M/CA	Placebo	Yes	リンパ腫	36	－	MOD	1	4	1	1
	2118006	54/M/CA	Placebo	Yes	貧血	15	－	MOD	1	4	10	1

Source：5.3.5.1-2-F2305 試験 W104-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian，AS = Asian，NA = North American，OTH = Other
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明
*長期投与時の有害事象は Any75 mg 群，Any150 mg 群で評価したが，本 Table ではプラセボ群から投与開始した被験者について，プラセボ投与の実績を Pbo とし，合わせて再ランダム化後のセクキヌマブの用量又は非再ランダム化であった旨を記載した。

Table 7-25　Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（F2320 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	重篤性	PT	発現日(Day)	消失日(Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
150 mg 導入投与	1353001	51/M/CA	150 mg	No	口腔カンジダ症	24	69	MILD	2	4	10	2
150 mg 非導入投与	8056001	42/M/CA	150 mg	No	クローン病	39	－	MOD	2	4	10	1
	8065003	47/M/CA	150 mg	No	クローン病	94	－	MOD	1	4	10	1
Placebo	8052003	45/M/CA	Placebo	Yes	悪性黒色腫	108	－	SEV	1	4	1	997

Source：5.3.5.1-3-F2320 試験 W16-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明

Table 7-26　長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した治験薬の投与中止に至った PT 別有害事象の発現被験者数・発現率（F2314 試験，SAF）

	Any150 mg N = 110		Any300 mg N = 113		Any セクキヌマブ N = 223	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	4	(3.6)	4	(3.5)	8	(3.6)
フォークト・小柳・原田症候群	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
尿路感染	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
強直性脊椎炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
ぶどう膜炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
疲労	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性副鼻腔炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚椎骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source：5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Table 14.3.1-8.2
Any300 mg 群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

Table 7-27　長期投与時（データカットオフ：Week 52）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（F2314 試験, SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	発現時に投与された治験薬	重篤性	PT	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	関連性	処置	治療	転帰
Any150 mg	1051005	42/F/CA	150 mg	No	疲労	198	－	MOD	1	4	1	3
	1000016	39/M/OTH	150 mg	No	急性副鼻腔炎	306	－	MILD	2	4	10	1
	1000017	42/M/OTH	150 mg	No	ぶどう膜炎	390	－	MILD	2	4	1	3
	5021005	46/F/NA	150 mg	Yes	頚椎骨折	270	－	SEV	1	4	10	3
Any300 mg	9002001	73/M/CA	300 mg	Yes	呼吸不全	218	223	SEV	2	4	10	2
	5014002	45/F/CA	300 mg	No	強直性脊椎炎	188	－	SEV	1	4	10	1
Pbo-300 mg*	1051004	42/F/CA	300 mg	Yes	尿路感染	301	－	SEV	2	4	10	3
	1051007	41/F/CA	300 mg	Yes	フォークト・小柳・原田症候群	222	－	SEV	2	4	10	3

Source：5.3.5.1-4-F2314 試験 W52-Listing 16.2.7-1.1
M = 男性，F = 女性，CA = Caucasian，NA = North American，OTH = Other
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
関連性：1 = なし，2 = あり
治験薬に対する処置：1 = なし，2 = 投与量調節，3 = 休薬，4 = 投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
治療：1 = なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず/消失せず，2 = 回復/消失，3 = 回復傾向/消失傾向，4 = 後遺症を伴う回復/消失，5 = 死亡，997 = 不明
*長期投与時の有害事象は Any150 mg 群，Any300 mg 群で評価したが，本 Table ではプラセボ群から投与開始した被験者について，プラセボ投与の実績を Pbo とし，合わせて再ランダム化後のセクキヌマブの用量を記載した。

Table 7-28　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）の有害事象の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

投与後（Month）	Total N = 30	SC-150 mg 0～3	4～6	7～9	10～12	12～
有害事象	26 (86.7)	22 (73.3)	12 (40.0)	14 (50.0)	13 (52.0)	10 (40.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象	3 (10.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.6)	1 (4.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	3 (10.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
PT 別有害事象						
上咽頭炎	15 (50.0)	7 (23.3)	3 (10.0)	2 (7.1)	2 (8.0)	1 (4.0)
口内炎	7 (23.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	5 (16.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.6)	1 (4.0)	0 (0.0)
胃腸炎	3 (10.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
気管支炎	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
感染性皮膚嚢腫	2 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	2 (6.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	2 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
咽頭炎	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (4.0)
発熱	2 (6.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
鼻漏	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚部腺癌	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚消失	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

投与後（Month）	Total N = 30	SC-150 mg 0～3	4～6	7～9	10～12	12～
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
アフタ性潰瘍	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 1 度熱傷	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
カンジダ感染	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潰瘍性大腸炎	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈閉塞	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸炎	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性腸炎	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
疲労	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
頭部損傷	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)

投与後（Month）	Total N = 30	SC-150 mg 0～3	4～6	7～9	10～12	12～
高血圧	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
膿痂疹	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
注射に伴う反応	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位蕁麻疹	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
関節損傷	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸ポリープ	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
口唇損傷	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔扁平苔癬	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
爪囲炎	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨膜炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
強膜充血	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
脂漏性皮膚炎	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚腫瘤	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
血小板減少症	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

投与後（Month）	Total N = 30	SC-150 mg 0～3	4～6	7～9	10～12	12～
上気道の炎症	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3.1-15.1

2.7.5 参考文献

目　次

目　次 2
1　2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2　2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3　2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4　2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 5

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

[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.

[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.

Zhang S, Shi R, Li C, et al. (2012) Fixed dosing versus body size-based dosing of therapeutic peptides and proteins in adults. J Clin Pharmacol; 52(1):18-28. (available upon request)

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

Baraliakos X, Landewé R, Hermann KG, et al. (2005) Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis; 64(5):730-4. (available upon request)

[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, McHugh N, Singh A, et al. (2007) Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. Rheumatology (Oxford); 46(6):999-1004. (available upon request)

[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.

Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. (1993) The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol; 11(3):570-9. (available upon request)

[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.

Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, et al. (2003) Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis; 62(1):20-6. (available upon request)

[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)

Gladman DD (2007) Axial disease in psoriatic arthritis. Curr Rheumatol Rep; 9(6):455-60. (available upon request)

Haywood KL, M Garratt A, Jordan K, et al. (2002) Disease-specific, patient-assessed measures of health outcome in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. Rheumatology (Oxford); 41(11):1295-302. (available upon request)

Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. (2003) Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis; 62(2):127-32. (available upon request)

[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.

Koch GG, Tangen CM, Jung JW, et al. (1998) Issues for covariance analysis of dichotomous and ordered categorical data from randomized clinical trials and non-parametric strategies for addressing them. Stat Med; 17(15-16):1863-92. (available upon request)

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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 Tubergen A, Landewé R, van der Heijde D, et al. (2001) Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum; 45(5):430-8. (available upon request)

Ware J, Snow K, Kosinski M, et al. (1993) SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston: The Health Institute, New England Medical Center. (available upon request)

[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.

Yellen SB, Cella DF, Webster K, et al. (1997) Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. J Pain Symptom Manage; 13(2):63-74. (available upon request)

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

Boffetta P, Gridley G, Lindelöf B (2001) Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. J Invest Dermatol; 117(6):1531-7. (available upon request)

Cypowyj S, Picard C, Maródi L, et al. (2012) Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans. Eur J Immunol; 42(9):2246-54. (available upon request)

[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 S, Hernández-Santos N, Peterson AC (2011) IL-17 signaling in host defense against Candida albicans. Immunol Res; 50(2-3):181-7. (available upon request)

Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, et al. (2009) The risk of stroke in patients with psoriasis. J Invest Dermatol; 129(10):2411-8. (available upon request)

Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. (2006) Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA; 296(14):1735-41. (available upon request)

[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.

Langan SM, Seminara NM, Shin DB, et al. (2012) Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. J Invest Dermatol; 132(3 Pt 1):556-62. (available upon request)

[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.

Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, et al. (2010) Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. Eur Heart J; 31(8):1000-6. (available upon request)

Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. (2006) Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol; 55(5):829-35. (available upon request)

[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.

[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.

[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.

Zou W and Restifo NP (2010) T(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy. Nat Rev Immunol; 10(4):248-56. (available upon request)

2.7.6 個々の試験のまとめ

目　次

目　次 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 6
1 生物薬剤学試験 7
2 臨床薬物動態（PK）試験 7
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 7
2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験 7
2.3 内因性要因を検討した PK 試験 7
2.4 外因性要因を検討した PK 試験 8
2.4.1 A2110 試験（参考資料） 8
3 臨床薬力学（PD）試験 22
4 有効性及び安全性試験 23
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 23
4.1.1 F2310 試験（評価資料） 23
4.1.2 F2305 試験（評価資料） 85
4.1.3 F2320 試験（参考資料） 153
4.1.4 F2314 試験（参考資料） 167
4.1.5 A2209 試験（参考資料） 183
4.2 非対照試験 199
4.2.1 H1301 試験（評価資料） 199
4.2.2 A2209E1 試験（参考資料） 244
4.3 その他の臨床試験 257
5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 258

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADA	anti-drug antibody	抗セクキヌマブ抗体
AE	adverse event	有害事象
AIN457	sekukinumab	セクキヌマブ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase (glutamic pyruvate transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society	—
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score	—
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life	—
AST	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナー）
AUC0-12h	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 12)	0～12 時間の血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCinf	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to infinity)	0～無限大時間の血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	—
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index	—
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index	—
BD-2	betadefensin-2	βディフェンシン-2
BMD	bone mineral density	骨塩密度
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg／(身長 m)^2］
BSL	baseline	ベースライン
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
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,ss	minimum steady-state drug concentration in serum	定常状態の最低血清中薬物濃度
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
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
CV	coefficient of variation	変動係数
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
DXA	dual-energy x-ray absorptiometry	二重エネルギーX 線吸収測定法
ECG	electrocardiogram	心電図
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	—
EOS	end-of-study visit	最終来院
EQ-5D	EuroQoL 5-Dimension Health Questionnaire	—
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	―
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウィルス
HLA-B27	human leukocyte antigen B-27	―
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IG	immunogenicity	免疫原性
IGA mod 2011	Investigator Global Assessment modified 2011	―
IL	interleukin	インターロイキン
INR	international normalized ratio	（プロトロンビン時間の）国際標準比
IV	intravenous	静脈内
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析法
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LEI	leeds enthesitis index	―
LLN	lower limit of normal	基準値下限
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score	―
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA/Japanese edition	MedDRA 日本語版
MMRM	mixed-effect model repeated measures	―
MNYC	modified New York criteria for ankylosing spondylitis	AS の改訂ニューヨーク基準
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
mSASSS	modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score	―
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NA	not available	該当なし
N-Ab	neutralizing antibody	中和抗体
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
PE	primary endpoint	主要評価
PFS	pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PoC	proof-of-concept	―
PPS	per-protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
PTT	prothrombin time	プロトロンビン時間比
QFT	QuantiFERON TB-Gold	―

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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	—
RASSS	Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score	—
Resp	responder	レスポンダー
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety set	安全性解析対象集団
SC	subcutaneous	皮下
SCR	screening	スクリーニング
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SF-36	Medical Outcome Short Form 36-Item Health Survey	—
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SSZ	sulfasalazine/salazosulfapyridine	スルファサラジン／サラゾスルファピリジン
SV	screening visit	スクリーニング来院
T1/2	elimination half life	消失半減期
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	投与後の最高血漿（血清／血液）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
ULN	upper limit normal	基準値上限
VAS	visual analogue scale	ビジュアルアナログスケール
Vd	volume of distribution	分布容積
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	終末相に基づく見かけの分布容積
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire - General Health	—

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
ASAS 基準	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。 ＜主要ドメイン＞ • 患者による疾患活動性の全般的評価（VAS） • 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） • 機能：BASFI • 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＞ • BASMI のうち側屈方向の腰椎可動域制限の点数 • CRP
ASAS20 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
ASAS40 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 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	BASDAI は，5 つの主要症状に関する 6 つの質問により構成される。 1. 疲労（あなたが経験した倦怠感や疲労の平均的なレベルはどのくらいですか） 2. 脊椎痛（強直性脊椎炎による首，背中，または腰の痛みの平均的なレベルはどのくらいですか） 3. 末梢関節炎（首，背中，または腰以外の関節の痛みや腫れの平均的なレベルはどのくらいですか） 4. 腱付着部炎（接触や圧力に敏感な部位の不快感の平均的なレベルはどのくらいですか） 5. 朝のこわばりの強さ（目覚めた時からの朝のこわばりの平均的なレベルはどのくらいですか） 6. 朝のこわばりの持続時間（朝のこわばりは起床時からどのくらい続きますか：VAS スケールは 0 時間～2 時間以上）
健康関連の QoL（SF-36）	健康関連 QoL を評価するために幅広く使用されており，身体機能（Physical Functioning），日常役割機能（身体）（Role-Physical），身体の痛み（Bodily Pain），全体的健康感（General Health），活力（Vitality），社会生活機能（Social Functioning），日常役割機能（精神）（Role-Emotional），及び心の健康（Mental Health）の 8 つの下位尺度からなる。
疾患関連の QoL（ASQoL）	AS 患者の疾患特異的な健康関連 QoL を評価する。

1 生物薬剤学試験

該当なし

2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.3 内因性要因を検討した PK 試験

該当なし

2.4 外因性要因を検討した PK 試験

2.4.1 A2110 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.4-1-A2110 試験

試験の標題

An open-label, single sequence crossover study investigating the influence of secukinumab treatment on the pharmacokinetics of midazolam as a CYP3A4 substrate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis

治験依頼者

ノバルティス社

治験実施医療機関

計 8 医療機関（米国）

試験期間

2015 年 12 月 17 日（最初の被験者の初回来院日）～2017 年 1 月 11 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に，セクキヌマブがミダゾラム［チトクローム P450（cytochrome P450，CYP）3A4 のプローブ基質］の薬物動態（pharmacokinetics，PK）に及ぼす影響を検討する。

副次目的

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に，セクキヌマブを 24 週間投与，かつセクキヌマブ及びミダゾラムを併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に，セクキヌマブの PK と薬力学（pharmacodynamics，PD）の関係を探索的に検討する。

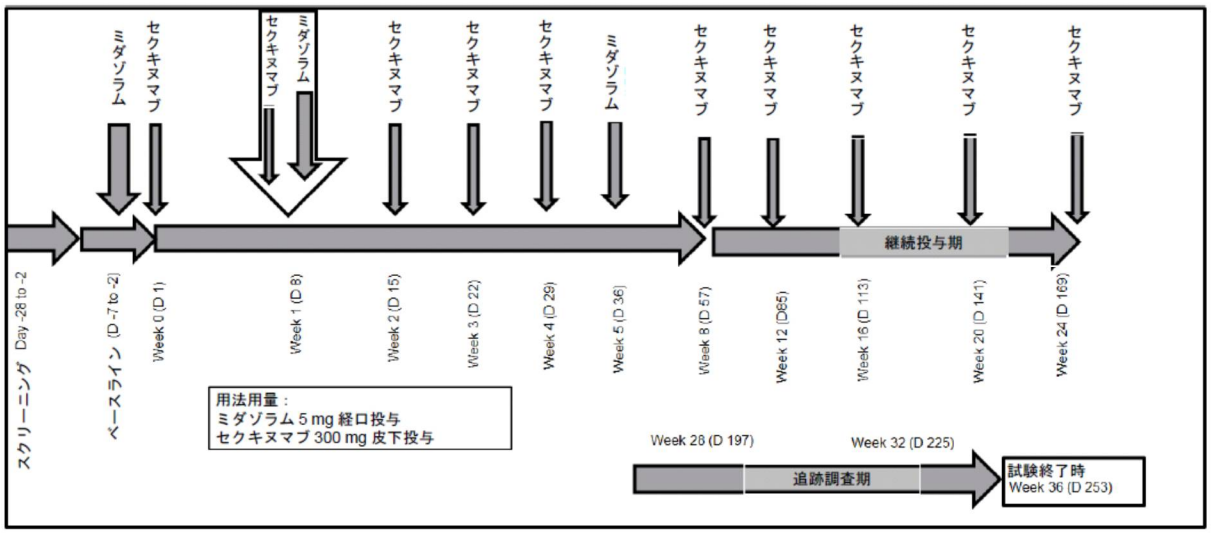
試験方法

本試験は，乾癬性関節炎の有無を問わず中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした，非盲検，単群上乗せ試験である。最長 4 週間のスクリーニング期で適格性が確認された

被験者に対し，ベースライン（セクキヌマブ投与開始前 1 週間以内），Week 1，及び Week 5 にミダゾラム 5 mg を単回経口投与，Week 0（セクキヌマブ投与開始日）～Week 4 に 1 週間隔でセクキヌマブ 300 mg（プレフィルドシリンジ）を皮下投与した。続いて Week 8～Week 24 に 4 週間隔でセクキヌマブ 300 mg を皮下投与した後，12 週間の追跡調査期を実施した。

試験デザインを Figure 2-1 に示す。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2110 試験）



Source：A2110 試験-Figure 9-1

なお，Week 5 に PK 及び安全性の中間解析を実施した。

目標被験者数

目標組入れ被験者数：25 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

主な選択基準を以下に示す。

- 18 歳以上の男性又は女性患者。
- ベースラインで以下の基準をすべて満たし，中等症又は重症の局面型乾癬と診断された患者。
  - Psoriasis Area and Severity Index（PASI）が 12 以上
  - Investigator Global Assessment modified 2011（IGA mod 2011）が 3 以上
  - 体表面積に占める局面型乾癬の病変面積の割合が 10%以上
- 以下のいずれかの治療で効果が不十分であり，全身療法を予定している慢性局面型乾癬患者。
  - 局所療法
  - 光線療法

- 過去に受けた全身療法

除外基準

主な除外基準を以下に示す。

- 慢性局面型乾癬以外の乾癬（例：膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，滴状乾癬）を有する患者。
- セクキヌマブあるいは IL-17 又は IL-17 受容体に直接作用する他の生物学的製剤を過去に使用したことがある患者。

用量及び投与方法

用量及び投与方法は，試験方法の項に示した。

投与（観察）期間

検査・観察スケジュールは，A2110 試験-Table 9-7 に示した。

スクリーニング期：最長 4 週間

投与期：24 週間

追跡調査期：12 週間

評価項目

有効性

- IGA mod 2011
- PASI

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，免疫原性

PK

- 血漿中ミダゾラム濃度
- 血清中セクキヌマブ濃度

PD

以下のバイオマーカー

- C 反応性蛋白（C-reactive protein，CRP）
- 炎症マーカー：IL-6，腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α，IL-1β，IL-2，IL-4，IL-5，IL-8，IL-10，GM-CSF，及び IFNγ
- 4β ヒドロキシコレステロール
- 遊離型 IL-17A（投与前のみ）
- 総 IL-17A
- β ディフェンシン-2（betadefensin-2，BD-2）

統計及び PK 解析手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：セクキヌマブを投与され，かつ安全性に影響を与える治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者。
- PK 解析対象集団：評価可能な PK データを有し，かつ PK データに影響を与える治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者。
- PD 解析対象集団：評価可能な PD データを有し，かつ PD データに影響を与える治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者。

（2）有効性

有効性の解析方法及び結果は，第 5 部に添付した試験報告書（5.3.3.4-1）に示した。

（3）安全性

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）Version 19.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

有害事象は，MedDRA の器官別大分類（system organ class，SOC）別及び PT 別に発現被験者数及び発現率を示した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，各評価時期の記述統計量を示した。

免疫原性データは，被験者ごとの一覧を示した。

（4）PK

ベースライン，Week 1（Day 8），及び Week 5（Day 36）のミダゾラム投与前並びに投与 0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，及び 12 時間後に採取した血漿をミダゾラム濃度の測定に供した。血漿中ミダゾラム濃度は，LC-MS/MS 法により測定した（定量下限値：0.1 ng/mL）。得られた血漿中濃度の平均値の推移図を作成した。血漿中濃度をノンコンパートメント法により解析し，ミダゾラムの PK パラメータ（AUC0-12h，AUCinf，Cmax，Tmax，T1/2，Vz/F，及び CL/F）を算出した。定量下限値未満は 0 とした。AUC は直線台形法により求めた。T1/2 は，終末相の 3 点以上の濃度データから直線回帰により求めた。PK パラメータは平均値，標準偏差，及び CV で要約した。主要 PK パラメータである AUC0-12h，AUCinf，及び Cmax は対数変換し，時期を固定効果，被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。Week 1（Day 8）及び Week 5（Day 36）のベースラインとの差を，幾何平均比及びその 90%信頼区間により評価した。

ベースライン，Week 1（Day 8）及び Week 4（Day 29）のセクキヌマブ投与前，Week 5（Week 4 の投与 1 週後，Day 36）のミダゾラム投与前，並びに Week 24（Day 169）の 10 回目のセクキヌマブ投与前に採取した血清をセクキヌマブ濃度の測定に供した。血清中セクキヌマブ濃度は，ELISA 法により測定した（定量下限値：80 ng/mL）。得られたセクキヌマブ濃度の平均値，標準偏差，及び CV を算出し，平均値の推移図を作成した。

（5）PD

各バイオマーカー濃度は各評価時期の記述統計量を示し，代表値の推移図を作成した。

試験成績

被験者の内訳

25 名が本試験に組み入れられ，ベースラインにミダゾラムを投与された。このうち 24 名がセクキヌマブの投与を開始した。24 名のうち 20 名が試験を完了し，4 名が中止した。中止理由は有害事象（薬物依存），効果不十分，追跡不能，及び被験者又は保護者の判断が各 1 名であった（A2110 試験-Table 14.1-1.1）。

解析したデータセット

組み入れられた 25 名のうち 24 名を SAF に，23 名を PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団に含めた（A2110 試験-Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

SAF の被験者の年齢［平均値（範囲），以下同様］は 44.3（18～68）歳，体重は 100.33（69.2～159.3）kg，BMI は 33.94（25.3～52.0）kg/m^2 であった。54.2%の被験者が男性，87.5%が白人であった。民族はその他（ヒスパニック／ラテン系，インド人，及び混血以外）が 54.2%，ヒスパニック／ラテン系が 37.5%であった（A2110 試験-Table 14.1-3.1）。

有効性の結果

結果は第 5 部に添付した試験報告書（5.3.3.4-1）に示した。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

セクキヌマブが投与された 24 名のうち，22 名では投与スケジュール及び投与方法が遵守された。逸脱した 2 名の内訳は，セクキヌマブの規定外投与（Week 5）及び中断（Week 8 で中断し，Week 12 から投与再開）が各 1 名であった（A2110 試験-Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.2-1.1）。2 名とも治験薬の投与を継続し，各解析対象集団に含めた。

（2）有害事象

有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 2-1 に示す。

Table 2-1　有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（A2110 試験，SAF）

	Midazolam 5 mg alone (Baseline) N = 24 n (%)	Secukinumab 300 mg + Midazolam 5 mg (Post-Baseline) N = 24 n (%)	All treatments N = 24 n (%)
有害事象	1 (4.2)	16 (66.7)	16 (66.7)
副作用	0	4 (16.7)	4 (16.7)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (4.2)	1 (4.2)
投与中止に至った有害事象	0	1 (4.2)	1 (4.2)

Source：A2110 試験-Table 14.3.1-1.3，Section 12.3.1
Midazolam 5 mg alone (Baseline) = ベースラインのミダゾラム単独投与，Secukinumab 300 mg + Midazolam 5 mg (Post-Baseline) = Week 0 以降のセクキヌマブ + ミダゾラム投与，All treatments = 全投与期間（以下の表でも同様）

1）有害事象

有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-2 に示す。

治験薬（ミダゾラム及びセクキヌマブ）の投与開始以降，有害事象は 24 名中 16 名（66.7%）に 48 件発現した。PT 別で，脱水及び頭痛［各 2 名（8.3%）］を除き，いずれの事象も発現は 1 名（4.2%）のみであった。発現した有害事象に特定の傾向は認められなかった。

Table 2-2　有害事象発現被験者数・発現率（A2110 試験，SAF）

PT	Midazolam 5 mg alone (Baseline) N = 24 n (%)	Secukinumab 300 mg + Midazolam 5 mg (Post-Baseline) N = 24 n (%)	All treatments N = 24 n (%)
合計	1 (4.2)	16 (66.7)	16 (66.7)
脱水	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
頭痛	0	2 (8.3)	2 (8.3)

PT	Midazolam 5 mg alone (Baseline) N = 24 n (%)	Secukinumab 300 mg + Midazolam 5 mg (Post-Baseline) N = 24 n (%)	All treatments N = 24 n (%)
腹部膿瘍	0	1 (4.2)	1 (4.2)
関節痛	0	1 (4.2)	1 (4.2)
心房細動	0	1 (4.2)	1 (4.2)
背部痛	0	1 (4.2)	1 (4.2)
尿中血陽性	0	1 (4.2)	1 (4.2)
子宮頚部上皮異形成	0	1 (4.2)	1 (4.2)
胆石症	0	1 (4.2)	1 (4.2)
咳嗽	0	1 (4.2)	1 (4.2)
薬物依存	0	1 (4.2)	1 (4.2)
心電図 T 波振幅減少	0	1 (4.2)	1 (4.2)
胃腸炎	0	1 (4.2)	1 (4.2)
胃食道逆流性疾患	0	1 (4.2)	1 (4.2)
生殖器嚢胞	0	1 (4.2)	1 (4.2)
帯状疱疹	0	1 (4.2)	1 (4.2)
高血圧	0	1 (4.2)	1 (4.2)
不眠症	0	1 (4.2)	1 (4.2)
関節腫脹	0	1 (4.2)	1 (4.2)
靭帯捻挫	0	1 (4.2)	1 (4.2)
片頭痛	0	1 (4.2)	1 (4.2)
筋骨格痛	0	1 (4.2)	1 (4.2)
鼻咽頭炎	0	1 (4.2)	1 (4.2)
悪心	0	1 (4.2)	1 (4.2)
浮腫	0	1 (4.2)	1 (4.2)
中耳炎	0	1 (4.2)	1 (4.2)
動悸	0	1 (4.2)	1 (4.2)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (4.2)	1 (4.2)
QRS 軸異常	0	1 (4.2)	1 (4.2)
交通事故	0	1 (4.2)	1 (4.2)
洞性徐脈	0	1 (4.2)	1 (4.2)
皮膚線条	0	1 (4.2)	1 (4.2)
扁桃肥大	0	1 (4.2)	1 (4.2)
上気道感染	0	1 (4.2)	1 (4.2)
蕁麻疹	0	1 (4.2)	1 (4.2)

Source：A2110 試験-Table 14.3.1-1.1
PT は全被験者の発現率の降順で表示。

2）副作用

副作用は 4 名（16.7%）に 5 件発現した（蕁麻疹，上気道感染，レンサ球菌性咽頭炎，扁桃肥大，及び皮膚線条）（A2110 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

3）重症度別の有害事象

有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は胆石症及び高血圧が各 1 名に発現した。いずれも治験薬との関連は否定された（A2110 試験-Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象は胆石症が 1 名に発現した。当該事象の治験薬との関連は否定された（A2110 試験-Listing 14.3.2-1.1）。

（4）重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は薬物依存が 1 名に発現した。当該事象の治験薬との関連は否定された（A2110 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査値異常は低頻度であり，いずれも臨床的に注目すべき異常ではなかった（A2110 試験-Listing 16.2.8-2.1）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査値異常は低頻度であり，いずれも臨床的に注目すべき異常ではなかった（A2110 試験-Listing 16.2.8-2.2）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

臨床的に注目すべきバイタルサインの異常はなかった（A2110 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

2）心電図

QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者はいなかった（A2110 試験-Listing 16.2.9-2.2）。臨床的に注目すべき心電図の異常が 2 名に認められた。この 2 名のうち 1 名では心房細動，心電図 T 波振幅減少，QRS 軸異常，及び洞性徐脈が報告された。心房細動は回復し，その他の事象はデータベースロック時点で未回復であった（A2110 試験-Listing 16.2.7-1.1）。もう 1 名では Week 8 に R 波上昇不良が認められたが，それ以降に本被験者で心電図の異常は認められなかった（A2110 試験-Listing 16.2.9-2.1）。

3）免疫原性

本試験では，抗セクキヌマブ抗体は検出されなかった（A2110 試験-Listing 16.2.8-3.1）。

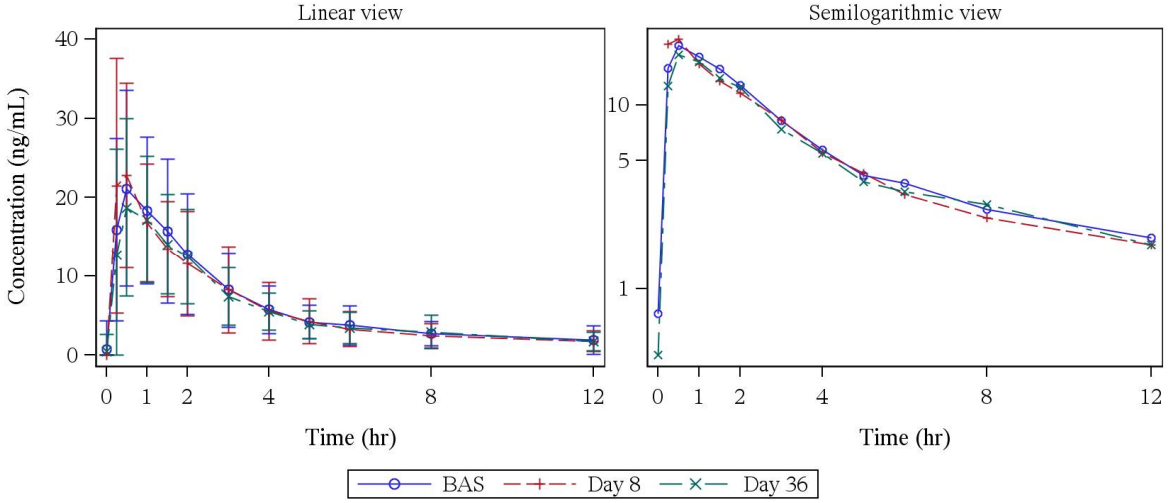
PK の結果

（1）ミダゾラム

ベースライン，Week 1（Day 8），及び Week 5（Day 36）のミダゾラム投与時の血漿中ミダゾラム濃度の推移を Figure 2-2 に，PK パラメータの要約を Table 2-3 に，PK パラメータの幾何平均比及び 90%信頼区間を Table 2-4 に示す。

ミダゾラムの血漿中濃度推移及び PK パラメータは，単独投与時とセクキヌマブ併用投与時で類似していた。Cmax，AUC0-12h，及び AUCinf の幾何平均比の 90%信頼区間は，Day 8 の Cmax を除いて，0.80～1.25 の範囲内であった。以上より，ミダゾラムの PK はセクキヌマブ投与の影響を受けないと考えられた。

Figure 2-2　ミダゾラムを単独投与又はセクキヌマブと併用投与したときの血漿中ミダゾラム濃度の推移（A2110 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2110 試験-Figure 14.2-1.1
BAS = ベースライン（ミダゾラム 5 mg 単独投与），Day 8 = Week 1（ミダゾラム 5 mg とセクキヌマブ 300 mg の併用投与），Day 36 = Week 5（セクキヌマブ 5 回目投与 1 週後，ミダゾラム 5 mg 投与）
左図：実数表示（平均値±標準偏差），右図：対数表示
N = 23

Table 2-3　ミダゾラムを単独投与又はセクキヌマブと併用投与したときのミダゾラムの PK パラメータ（A2110 試験，PK 解析対象集団）

評価時期	統計量	Cmax (ng/mL)	AUC0-12h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	Tmax [a)] (h)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
ベースライン	N	22	22	22	22	22	22	22
	平均値	26.2	77.0	88.1	4.72	0.500	444	64.9
	(SD)	(9.31)	(30.6)	(35.4)	(1.55)	[0.250; 1.97]	(243)	(22.9)
	CV%	35.5	39.7	40.2	32.8	60.6	54.8	35.4
Week 1 (Day 8)	N	22	22	21	21	22	21	21
	平均値	29.3	74.2	87.1	4.82	0.492	440	65.2
	(SD)	(12.4)	(31.2)	(39.7)	(1.50)	[0.217; 3.00]	(159)	(19.6)
	CV%	42.3	42.0	45.6	31.2	109.6	36.2	30.1
Week 5 (Day 36)	N	21	21	20	21	21	20	20
	平均値	25.5	70.5	84.0	4.82	0.567	436	66.9
	(SD)	(11.4)	(23.2)	(27.8)	(1.43)	[0.233; 2.07]	(158)	(25.6)
	CV%	44.8	33.0	33.1	29.6	70.5	36.2	38.2

Source：A2110 試験-Table 14.2-2.1
a) 中央値 [最小値; 最大値]
ベースライン（ミダゾラム 5 mg 単独投与），Day 8 = Week 1（ミダゾラム 5 mg とセクキヌマブ 300 mg の併用投与），Day 36 = Week 5（セクキヌマブ 5 回目投与 1 週後，ミダゾラム 5 mg 投与）

Table 2-4　ミダゾラムの PK パラメータの幾何平均比（セクキヌマブ併用投与／単独投与）及び 90%信頼区間（A2110 試験，PK 解析対象集団）

パラメータ	評価時期	N	調整後幾何平均値	比較（ベースライン後／ベースライン）	幾何平均比	幾何平均比の90%信頼区間
AUC0-12h	ベースライン	22	71.84			
(ng·h/mL)	Week 1 (Day 8)	22	69.90	Day 8 vs. ベースライン	0.97	(0.87, 1.09)
	Week 5 (Day 36)	21	67.11	Day 36 vs. ベースライン	0.93	(0.83, 1.05)
AUCinf	ベースライン	22	82.17			
(ng·h/mL)	Week 1 (Day 8)	21	81.70	Day 8 vs. ベースライン	0.99	(0.88, 1.12)
	Week 5 (Day 36)	20	79.35	Day 36 vs. ベースライン	0.97	(0.85, 1.09)
Cmax	ベースライン	22	24.81			
(ng/mL)	Week 1 (Day 8)	22	27.13	Day 8 vs. ベースライン	1.09	(0.94, 1.28)
	Week 5 (Day 36)	21	23.26	Day 36 vs. ベースライン	0.94	(0.80, 1.10)

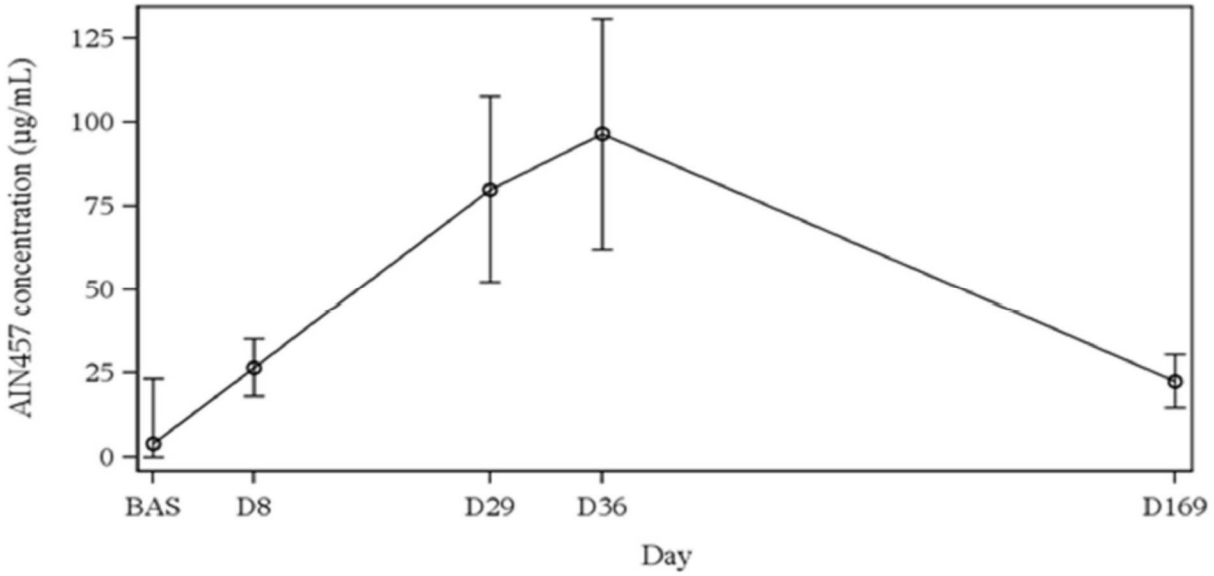
Source：A2110 試験-Table 14.2-2.2
ベースライン（ミダゾラム 5 mg 単独投与），Day 8 = Week 1（ミダゾラム 5 mg とセクキヌマブ 300 mg の併用投与），Day 36 = Week 5（セクキヌマブ 5 回目投与 1 週後，ミダゾラム 5 mg 投与）
主要 PK パラメータである AUC0-12h，AUCinf，及び Cmax は対数変換し，時期を固定効果，被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。

（2）セクキヌマブ

ベースライン，Week 1（Day 8）及び Week 4（Day 29）のセクキヌマブ投与前，Week 5（Day 36）のミダゾラム投与前，並びに Week 24（Day 169）のセクキヌマブ投与前の血清中セクキヌマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移を Figure 2-3 に，評価時点ごとの要約を Table 2-5 に示す。

血清中セクキヌマブ濃度の平均値は Week 5 が最も高かった。

Figure 2-3　セクキヌマブ 300 mg を反復皮下投与したときの血清中セクキヌマブ濃度の平均値（+/-標準偏差）の推移（A2110 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2110 試験-Figure 14.2-1.2
セクキヌマブ 300 mg を Week 0～4（Day 1～29）に 1 週間隔で皮下投与，Week 8～24（Day 57～169）に 4 週間隔で皮下投与した。セクキヌマブ投与期間中，Week 1 及び 5（それぞれ Day 8 及び 36）にミダゾラム 5 mg を経口投与した。
N = 23

Table 2-5　セクキヌマブ 300 mg を反復皮下投与したときの血清中セクキヌマブ濃度（A2110 試験，PK 解析対象集団）

評価時期（Day）	統計量	血清中セクキヌマブ濃度（µg/mL）
ベースライン	N	22
	平均値 (SD)	4.13 (19.4)
	CV%	469.0
Week 1 (Day 8)	N	19
	平均値 (SD)	26.6 (8.50)
	CV%	31.9
Week 4 (Day 29)	N	19
	平均値 (SD)	80.0 (27.7)
	CV%	34.7
Week 5 (Day 36)	N	21
	平均値 (SD)	96.5 (34.4)
	CV%	35.6
Week 24 (Day 169)	N	18
	平均値 (SD)	22.6 (7.93)
	CV%	35.1

Source：A2110 試験-Table 14.2-1.2
セクキヌマブ 300 mg を Week 0～4（Day 1～29）に 1 週間隔で皮下投与，Week 8～24（Day 57～169）に 4 週間隔で皮下投与した。セクキヌマブ投与期間中，Week 1 及び 5（それぞれ Day 8 及び 36）にミダゾラム 5 mg を経口投与した。

PD の結果

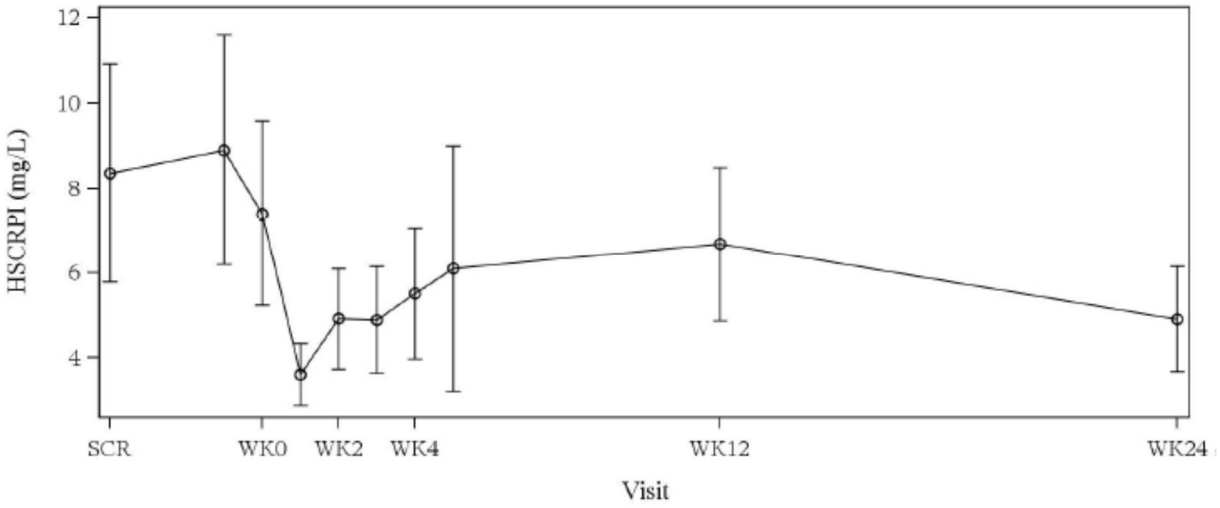
CRP の平均値（± 標準誤差）の推移を Figure 2-4 に，IL-6 の平均値（± 標準誤差）の推移を Figure 2-5 に，遊離型 IL-17A 及び総 IL-17A の中央値の推移を Figure 2-6 に示す。

CRP，BD-2，IL-6，及び TNF-α はいずれもセクキヌマブ投与開始後に低下し，Week 24 までベースラインよりも低い値を維持して推移した（A2110 試験-Figure 14.2-4.1.1）。

スクリーニング時，ベースライン，及び Week 0 の遊離型 IL-17A 濃度の中央値はいずれも 1 pg/mL 以下であった。総 IL-17A 濃度の中央値はセクキヌマブ投与開始後に上昇し，投与開始 5 週後まで 65.3～72.7 pg/mL で維持されたが，Week 12 及び 24 ではそれぞれ 38.7 pg/mL 及び 49.1 pg/mL に低下した（A2110 試験-Table 14.2-4.2）。

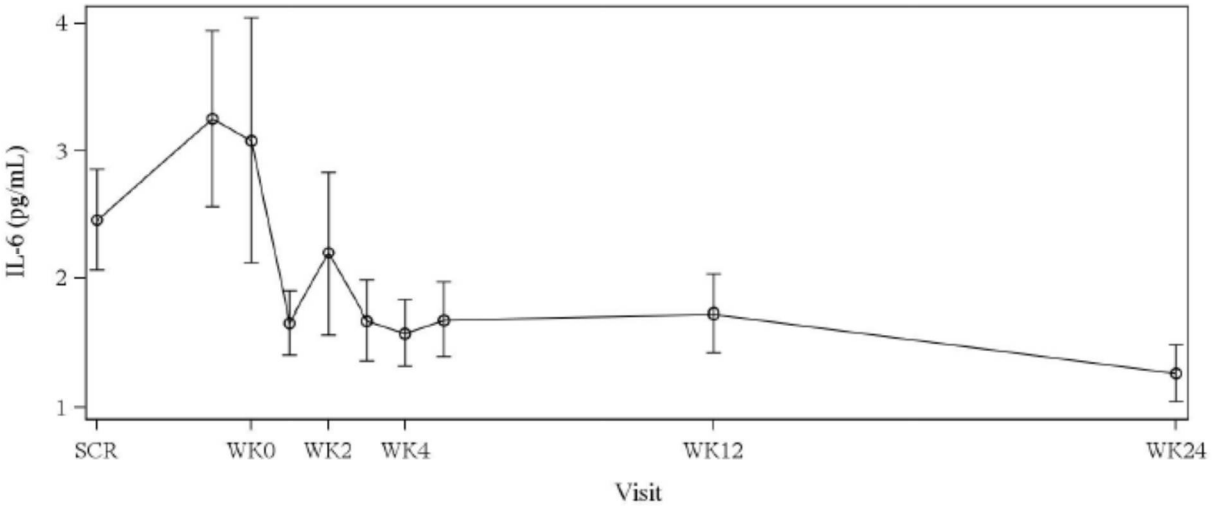
他のバイオマーカーでは一貫した変化は認められなかった。

Figure 2-4　　CRP の平均値（+/-標準誤差）の推移（A2110 試験，PD 解析対象集団）



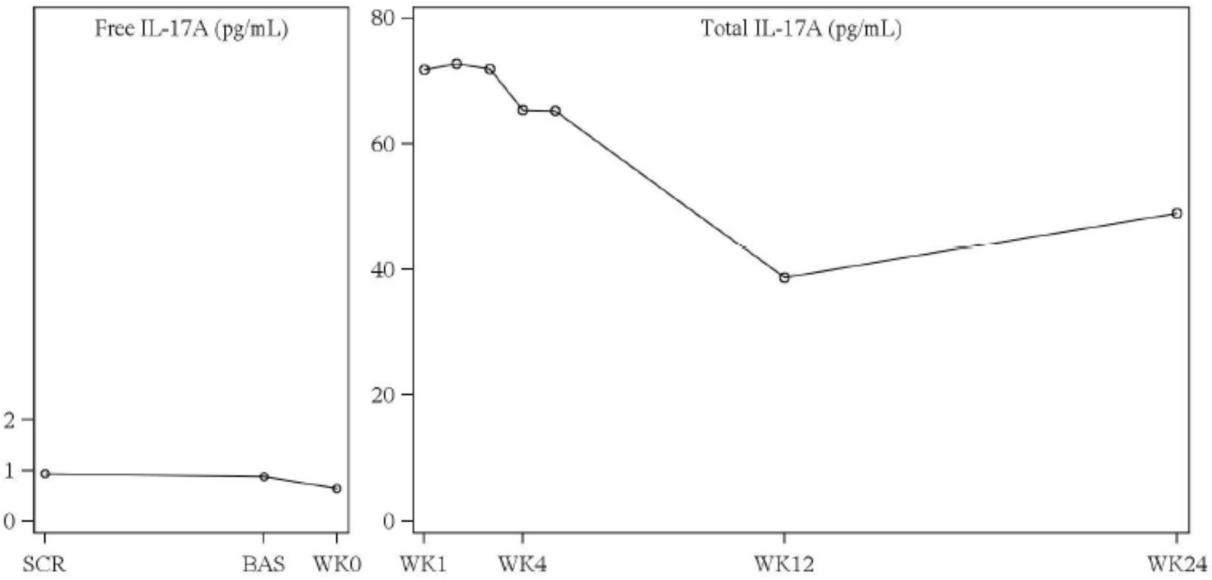
Source：A2110 試験-Figure 14.2-4.1.1
SCR = スクリーニング，HSCRPI = C 反応性蛋白
セクキヌマブ 300 mg を Week 0～4（Day 1～29）に 1 週間隔で皮下投与，Week 8～24（Day 57～169）に 4 週間隔で皮下投与した。セクキヌマブ投与期間中，Week 1 及び 5（それぞれ Day 8 及び 36）にミダゾラム 5 mg を経口投与した。
定量下限値未満は，定量下限値／2 とした。
N = 23

Figure 2-5　　IL-6 の平均値（+/-標準誤差）の推移（A2110 試験，PD 解析対象集団）



Source：A2110 試験-Figure 14.2-4.1.1
セクキヌマブ 300 mg を Week 0～4（Day 1～29）に 1 週間隔で皮下投与，Week 8～24（Day 57～169）に 4 週間隔で皮下投与した。セクキヌマブ投与期間中，Week 1 及び 5（それぞれ Day 8 及び 36）にミダゾラム 5 mg を経口投与した。
定量下限値未満は，定量下限値／2 とした。
N = 23

Figure 2-6　　IL-17A の中央値の推移（A2110 試験，PD 解析対象集団）



Source：A2110 試験-Figure 14.2-4.2.2
セクキヌマブ 300 mg を Week 0～4（Day 1～29）に 1 週間隔で皮下投与，Week 8～24（Day 57～169）に 4 週間隔で皮下投与した。セクキヌマブ投与期間中，Week 1 及び 5（それぞれ Day 8 及び 36）にミダゾラム 5 mg を経口投与した。
N = 23

3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 F2310 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-F2310 試験 W52，5.3.5.1-1-F2310 試験 W156

試験の標題

A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long-term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with active Ankylosing Spondylitis

治験依頼者

ノバルティス社

治験実施医療機関

計 53 医療機関（オーストリア，カナダ，チェコ共和国，フィンランド，イタリア，オランダ，ロシア，シンガポール，スペイン，スイス，イギリス，米国，ドイツ）

試験期間

2012 年 10 月 18 日（最初の被験者の初回来院日）～本報告時点で継続中
データカットオフ日：2016 年 8 月 1 日（最後の被験者の Week 156 来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

活動性強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis，AS）患者を対象に，Week 16 の Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）20 反応率を指標として，セクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg の皮下投与の有効性がプラセボに比べて優れていることを検証する。

副次目的

活動性 AS 患者を対象に，Week 16 の以下の副次評価変数を指標として，セクキヌマブの少なくとも 1 用量（75 mg 又は 150 mg）の皮下投与の有効性がプラセボに比べて優れていることを検証する。

- ASAS 40 反応率
- C 反応性蛋白（C-reactive protein，CRP）のベースラインに対する相対変化

- ASAS 5/6 反応率
- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）総スコアのベースラインからの変化量
- Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey（SF-36）の身体的側面の QOL（physical component summary，PCS）のベースラインからの変化量
- Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）のベースラインからの変化量
- ASAS 部分寛解率

また，有害事象，臨床検査値，及びバイタルサインを指標として，セクキヌマブの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。

探索目的

以下の評価変数を指標として，セクキヌマブの有効性を評価する。

- Week 16 以外の評価時点でのセクキヌマブの有効性
  - 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
- ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量：
  - 患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）
  - 患者による炎症性背部痛の全般的評価（VAS）
  - BASDAI の「朝のこわばりの強さ」と「朝のこわばりの持続期間」を合わせた値の平均値
  - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index（BASFI）
- BASDAI 総スコアがベースラインから 50%以上改善した被験者の割合（BASDAI 50 反応率)
- 夜間背部痛のベースラインからの変化量
- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score（ASDAS）-CRP 及び ASDAS-赤血球沈降速度（erythrocyte sedimentation rate，ESR）のベースラインからの変化量
- Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）linear のベースラインからの変化量
- ADAS で低疾患活動性となった被験者の割合

- ADAS で，臨床的に意味のある改善，又は顕著な改善を達成した被験者の割合
- Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score（MASES）のベースラインからの変化量
- 44 関節の腫脹及び圧痛関節数のベースラインからの変化量
- ESR のベースラインからの変化量
- 労働生産性［Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire - General Health（WPAI-GH）］，QoL［SF-36，Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue（FACIT - Fatigue］，健康状態［EuroQoL 5-Dimension Health Questionnaire（EQ-5D）］の評価
- セクキヌマブの免疫原性
- セクキヌマブの薬物動態（pharmacokinetics，PK）
- 非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug，NSAID）の継続使用状況
- 薬物代謝，AS，及び標的経路に関連する遺伝子の差異によりセクキヌマブの効果が異なるか否かを探索的に評価する。
- セクキヌマブの治療効果に関連する，あるいは AS の重症度又は進行に相関する可能性があるマーカーを同定し，心血管のサロゲートマーカーに対するセクキヌマブの影響を特定するために，探索的にバイオマーカーを評価する。

試験方法

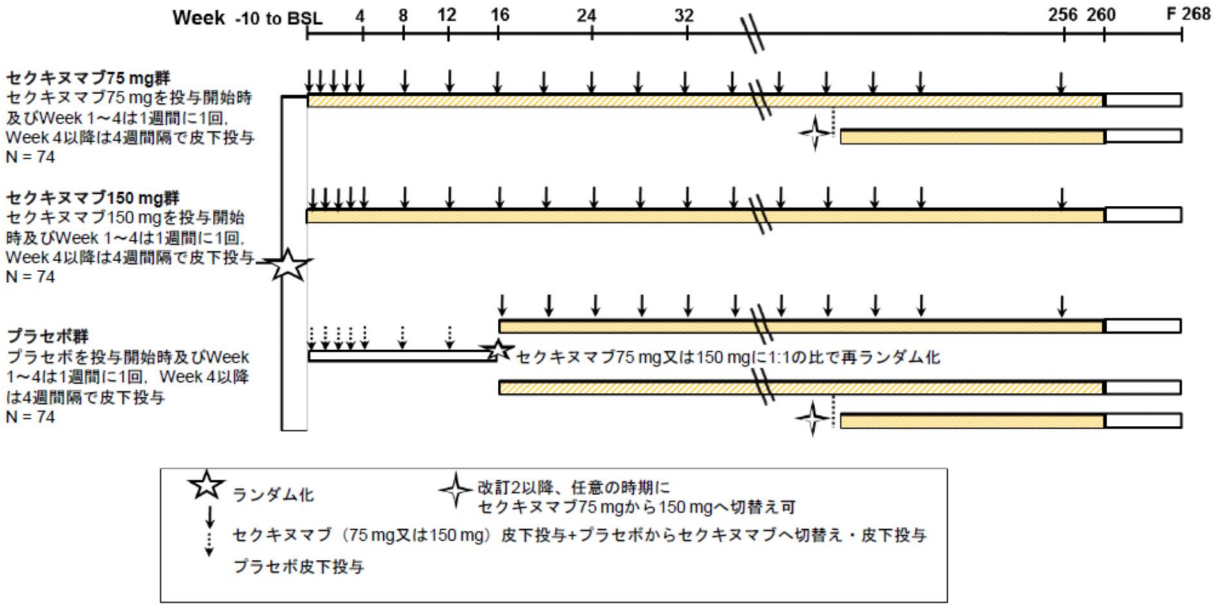
本試験は，NSAID で効果不十分又は忍容性不良で，抗腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 製剤又は疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drug，DMARD）の使用の有無を問わず中等症又は重症の活動性 AS 患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験である。4～10 週間のスクリーニング期で適格性が確認された患者を，ベースライン時に下記のいずれかの投与群に 1：1：1 の比で割り付けた。割付けは層別ランダム化とし，抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分な患者，又は抗 TNF-α 製剤で未治療の患者を層別因子とした。なお，抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分な患者を全体の約 40%組み入れることとした。

- セクキヌマブ 150 mg 群：セクキヌマブ 150 mg を，投与開始時及び Week 1～Week 4 に 1 週間隔，Week 8 以降に 4 週間隔で皮下投与
- セクキヌマブ 75 mg 群：セクキヌマブ 75 mg を，投与開始時及び Week 1～Week 4 に 1 週間隔，Week 8 以降に 4 週間隔で皮下投与
- プラセボ群：プラセボを，投与開始時，Week 1，Week 2，Week 3，Week 4，Week 8，及び Week 12 に皮下投与。Week 16 に，以下のいずれかの投与群に 1：1 の比で再ランダム化した。
  - プラセボ-150 mg 群：セクキヌマブ 150 mg を 4 週間隔で皮下投与
  - プラセボ-75 mg 群：セクキヌマブ 75 mg を 4 週間隔で皮下投与

治験薬は，二重盲検下で 52 週間投与した後，非盲検下で 4 年間投与した。すべての被験者で，本試験の最終投与日の 12 週後に追跡調査を実施した。

試験デザインを Figure 4-1 に示す。

Figure 4-1　　試験デザイン（F2310 試験）



Source：F2310 試験 W156-Figure 9-1
BSL = ベースライン
治験薬はセクキヌマブのプレフィルドシリンジを用いた。

治験実施計画書及び統計解析計画への主な変更

治験実施計画書は 2 回改訂された（F2310 試験 W156-Appendix 16.1.1）。主な改訂内容は以下のとおりである。

- 改訂 1：すべての被験者が Week 16 を完了した後に主要評価変数を解析したため，Week 16 の中間解析のデータベース固定以降は，治験依頼者の盲検性を解除した。
- 改訂 2：AS 患者での Week 52 までの有効性及び安全性データから，セクキヌマブ 75 mg よりも 150 mg の方がリスク・ベネフィットバランスに優れると判断されたため，セクキヌマブ 75 mg 群及びプラセボ-75 mg 群の被験者のうち効果不十分な被験者では，治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき，セクキヌマブを増量（4 週間隔で 150 mg）することとした。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：222 名（各群 74 名）

被験者数設定の根拠

主要評価変数である Week 16 の ASAS 20 反応率をプラセボ群で 20%，セクキヌマブ群で 60%と仮定した。第 1 種の過誤率は全体で 5%（両側）と設定し，セクキヌマブの 2 つの用量をプラセボと比較するため，各比較に 2.5%（両側）を分配した。Fisher's exact 検定により検出力 90%を得るために必要な被験者数は少なくとも各群 39 名と算出された。一方，セクキヌマブの安全性情報を収集するために必要な被験者数は，各群 74 名，計 222 名であり，当該被験者数を目標被験者数として設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

以下のすべての基準を満たした被験者を，本試験に組み入れた。

1. 治験責任医師又は治験分担医師と十分なコミュニケーションを取り，試験の要件を理解し，遵守できる患者。かつ，本試験の評価を実施する前に署名及び日付入りの同意書を提出した患者。
2. 18 歳以上の男性又は女性患者（女性患者の場合，妊婦及び授乳婦を除く）。
3. X 線所見により AS の改訂ニューヨーク基準を満たす中等症又は重症の AS と診断され，ベースライン時の BASDAI 総スコア（0～10）が 4 以上の活動性 AS であり，かつ BASDAI の質問 2 の VAS が 4 cm 以上の脊椎痛を有する患者。
4. ランダム化前に最高推奨用量での NSAID 投与を 3 ヵ月以上受けたが，効果不十分又は無効であった患者。若しくは最高推奨用量での NSAID 投与が 3 ヵ月未満であっても，忍容性不良，副作用，又は禁忌症のために投与を中止した患者。
5. AS 治療として NSAID（COX-1 又は COX-2 阻害薬を含む）を定期的に使用している場合，ランダム化前の少なくとも 2 週間は用法・用量が一定の患者。
6. 抗 TNF-α 製剤の投与経験（1 種類を超えないこと）がある場合は，ランダム化以前又はランダム化時点で少なくとも 3 ヵ月間承認用量での投与を受けたが，効果が不十分であった患者。若しくは抗 TNF-α 製剤を少なくとも 1 回投与して忍容性不良であった患者。
7. 抗 TNF-α 製剤の投与を受けていた患者が本試験に参加する場合は，ランダム化前に以下の適切なウォッシュアウト期間を設けること。
   - エタネルセプト：4 週間（皮下投与時の終末相半減期 102 ± 30 時間）
   - インフリキシマブ：8 週間（静脈内投与時の終末相半減期 8.0～9.5 日間）
   - アダリムマブ：10 週間［皮下投与時の終末相半減期 10～20 日間（平均 2 週間）］
   - ゴリムマブ：10 週間（皮下投与時の終末相半減期 11～14 日間）
   - セルトリズマブ：10 週間（皮下投与時の終末相半減期 14 日間）

8. メトトレキサート（methotrexate，MTX）（7.5～25 mg/週）又はサラゾスルファピリジン（3 g/日以下）を投与中の場合，ランダム化前 3 ヵ月間以上投与され，そのうちランダム化前 4 週間以上は用法・用量が一定である患者。
9. MTX を投与している場合，ランダム化前から一定用量の葉酸補助剤を服用している患者。
10. MTX 及びサラゾスルファピリジンを除く DMARD を投与している場合，ランダム化の 4 週間前には DMARD の投与を中止していること。なお，レフルノミドは，コレスチラミンによるウォッシュアウトをしない場合は，ランダム化の 8 週間前には投与を中止していること。
11. 全身性ステロイド薬を投与している場合，ランダム化前の少なくとも 2 週間は 1 日投与量がプレドニゾン換算で 10 mg 以下で，用法・用量が一定の患者。

主な除外基準

- 脊椎全体で強直がみられる患者。
- セクキヌマブあるいは IL-17 又は IL-17 受容体に直接作用する他の生物学的製剤を過去に使用したことがある患者。
- 過去に生物学的免疫調節薬（抗 TNF-α 製剤を除く）の投与を受けたことがある患者。
- 細胞枯渇療法を受けたことがある患者。細胞枯渇療法には，抗 CD20 抗体及び治験薬（例：アレムツズマブ，抗 CD4 抗体，抗 CD5 抗体，抗 CD3 抗体，抗 CD19 抗体）が含まれる（ただしこれらに限定しない）。
- 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。

用量及び投与方法

各群の用量及び投与方法は，試験方法の項に示した。

投与・観察期間

スクリーニング期：4～10 週間

投与期：256 週間（二重盲検期：52 週間，非盲検期：204 週間）

追跡調査期：12 週間

本試験の検査・観察スケジュールを Table 4-1（スクリーニング～Week 52），Table 4-2（Week 56～Week 156），及び Table 4-3（Week 160～Week 260 及び追跡調査来院）に示す。

Table 4-1 検査・観察スケジュール：スクリーニング～Week 52（F2310 試験）

	Screening [a]		投与期 1								投与期 2								
Week	−10～−4	≤-4	BSL	1	2	3	4	8	12	16[b]	20	24	28	32	36	40	44	48	52[b]
同意取得・探索的バイオマーカー評価同意取得	X																		
選択・除外基準 [c]	X	X	X																
既往歴，合併症	X	X	X																
前治療	X	X	X																
AS 評価及び体軸以外の AS 関連疾患の既往歴	X																		
人口統計学的特性	X																		
心血管系の既往歴			X																
喫煙歴			X																
身体検査 [d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長		X																	
体重		X	X							X		X							X
バイタルサイン		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ツベルクリン反応検査 [e] 又は QFT 検査		X																	
胸部 X 線検査又は MRI [f]		X																	
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X
血清妊娠検査		X																	
尿妊娠検査			X				X		X	X		X		X		X			X
ECG			X							X									X
ランダム化			X							X [g]									
治験薬（PFS）の皮下投与			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬，非薬物療法	X	必要に応じて記録																	
AE/SAE（注射部位反応を含む）[h]	X	必要に応じて記録																	
NSAID の継続使用状況	X	必要に応じて記録																	

	Screening [a]		投与期 1								投与期 2								
Week	−10～−4	≤-4	BSL	1	2	3	4	8	12	16[b]	20	24	28	32	36	40	44	48	52[b]
患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X
患者による炎症性背部痛の全般的評価（VAS）			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X
BASFI			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X
BASDAI			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X
脊椎の可動性（BASMI linear + 胸郭拡張）			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X
WPAI-GH			X							X		X							X
SF-36 v2			X				X	X	X	X		X							X
FACIT-Fatigue			X				X	X	X	X		X							X
ASQoL			X				X	X	X	X		X							X
EQ-5D			X				X	X	X	X		X							X
44 関節の腫脹及び圧痛関節数			X					X	X	X		X							X
MASES 及び追加評価			X					X		X		X							X
ESR		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X
CRP		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X
HLA-B27			X																
免疫原性			X							X		X							X
PK 評価（投与前）			X				X			X		X							X
脂質 [i]			X					X		X		X							X
心血管パネル			X							X		X							X
血清バイオマーカー			X							X									X
薬理遺伝学 [j]			X																
RNA [j]		X	X	X			X			X									
「Treatment Phase 1 completion form」への入力										X									
「Treatment Phase 2 completion form」への入力																			X

Source：F2310 試験 W156-Table 9-1

a) ウォッシュアウト期間が 4 週間以下の場合，スクリーニング期の 2 回の来院は同日に実施可とした。

b) 中止被験者では，治験薬の最終投与から 4 週後に投与終了時来院（中止時の投与期の最終来院）が完了したこと，及びさらに 8 週後（治験薬の最終投与日の 12 週後）に追跡調査のために来院したことを確認した。最後の来院は，新たな治療の開始前に実施した。

c) X 線画像の写し又は放射線科医の報告を原資料として保管した。

d) これらの評価は原資料のみに記録し，eCRF への入力は不要とした。

e) ツベルクリン反応検査はスクリーニング期中のいずれの時点に実施してもよいが，結果判定は 72 時間以内かつランダム化までに行った。

f) スクリーニング前 3 ヵ月以内に X 線検査が実施・評価されていない場合に実施した。放射線曝露を最小にするために，選択・除外基準で適格性が確認された被験者で X 線検査を実施した。X 線検査は MRI 検査で代替可とした。

g) Week 16 に，プラセボ群の被験者を実薬群に再ランダム化した。

h) 同意取得後に認められた AE/SAE を eCRF の該当頁に記録した。

i) 空腹時に検体を採取した。

j) 探索的バイオマーカー評価に対する同意を取得した後に，検体を採取した。

BSL = ベースライン，HLA-B27 = human leukocyte antigen B-27，QFT = QuantiFERON TB-Gold

Table 4-2 検査・観察スケジュール：Week 56～Week 156（F2310 試験）

	投与期 3													投与期 4											
Week	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104[a)]	108	112	116	120	124	128	132	136	140	144	148	152	156[a)]
任意来院 [b)]														X	X		X	X		X	X		X	X	X	
身体検査 [c)]		X		X		X		X		X		X	X			X			X			X				X
体重								X					X						X							X
バイタルサイン		X		X		X		X		X		X	X			X			X			X				X
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査		X		X		X		X		X		X	X			X			X			X				X
尿妊娠検査		X		X		X		X		X		X	X			X			X			X				X
ECG						X							X						X							X
治験薬（PFS）の皮下投与 [d)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬，非薬物療法	必要に応じて記録																									
AE/SAE（注射部位反応を含む）[e)]	必要に応じて記録																									
NSAID の継続使用状況	必要に応じて記録																									
患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）		X		X		X		X		X		X	X			X			X			X				X
患者による炎症性背部痛の全般的評価（VAS）		X		X		X		X		X		X	X			X			X			X				X
BASFI		X		X		X		X		X		X	X			X			X			X				X
BASDAI		X		X		X		X		X		X	X			X			X			X				X
脊椎の可動性（BASMI linear + 胸郭拡張）		X		X		X		X		X		X	X			X			X			X				X
SF-36 v2													X													X
FACIT-Fatigue													X													X
EQ-5D													X													X
44 関節の腫脹及び圧痛関節数		X		X		X		X		X		X	X			X			X			X				X
MASES 及び追加評価		X		X		X		X		X		X	X			X			X			X				X
ESR		X		X		X		X		X		X	X			X			X			X				X
CRP		X		X		X		X		X		X	X			X			X			X				X

	投与期 3													投与期 4											
Week	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104[a)]	108	112	116	120	124	128	132	136	140	144	148	152	156[a)]
免疫原性													X												X
PK 評価（投与前）													X												X
脂質 [f)]						X							X						X						X
心血管パネル													X												X
「Treatment period 3 completion form」への入力													X												
「Treatment period 4 completion form」への入力																									X

Source：F2310 試験 W156-Table 9-2

a) 中止被験者では，治験薬の最終投与から 4 週後に投与終了時来院（中止時の投与期の最終来院）が完了したこと，及びさらに 8 週後（治験薬の最終投与日の 12 週後）に追跡調査のために来院したことを確認した。最後の来院は新たな治療の開始前に実施した。

b) 任意来院では，治験薬（pre-filled syringe，PFS）を自宅で自己投与できない被験者のみが来院し，実施医療機関の医療従事者が自己投与を監督するか，又は被験者への投与を実施した。自己投与できる被験者は，任意来院の時期に自宅で治験薬を自己投与した。

c) これらの評価は原資料のみに記録し，eCRF への入力は不要とした。

d) 治験薬を 4 週間隔で投与した。被験者は，ベースラインから Week 104 までは 4 週間隔で来院して治験薬の投与を受けた。Week 104 よりも後は，任意来院として規定された時期は，治験薬を自宅で自己投与するか，来院して医療従事者による治験薬の投与を受けるかの選択を可とした。

e) 同意取得後に認められた AE/SAE を eCRF の該当頁に記録した。

f) 空腹時に検体を採取した。

Table 4-3 検査・観察スケジュール：Week 160～Week 260 及び追跡調査来院（F2310 試験）

	投与期 5													投与期 6												追跡調査期
Week	160	164	168	172	176	180	184	188	192	196	200	204	208[a)]	212	216	220	224	228	232	236	240	244	248	252	256	260[a)]	F268[a)]
任意来院 [b)]	X	X		X	X		X	X		X	X	X		X	X		X	X		X	X		X	X	X		
身体検査 [c)]			X			X			X				X			X			X			X				X	X
体重						X							X						X							X	X
バイタルサイン			X			X			X				X			X			X			X				X	X
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査			X			X			X				X			X			X			X				X	X
尿妊娠検査			X			X			X				X			X			X			X				X	X
ECG						X							X						X							X	
治験薬（PFS）の皮下投与 [d)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
併用薬，非薬物療法	必要に応じて記録																										
AE/SAE（注射部位反応を含む）[e)]	必要に応じて記録																										
NSAID の継続使用状況	必要に応じて記録																										
患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）			X			X			X				X			X			X			X				X	
患者による炎症性背部痛の全般的評価（VAS）			X			X			X				X			X			X			X				X	
BASFI			X			X			X				X			X			X			X				X	
BASDAI			X			X			X				X			X			X			X				X	
脊椎の可動性（BASMI linear + 胸郭拡張）			X			X			X				X			X			X			X				X	
SF-36 v2													X													X	
FACIT-Fatigue													X													X	
EQ-5D													X													X	
44 関節の腫脹及び圧痛関節数			X			X			X				X			X			X			X				X	
MASES 及び追加評価			X			X			X				X			X			X			X				X	
ESR			X			X			X				X			X			X			X				X	X

	投与期 5													投与期 6												追跡調査期
Week	160	164	168	172	176	180	184	188	192	196	200	204	208[a)]	212	216	220	224	228	232	236	240	244	248	252	256	260[a)]	F268[a)]
CRP			X			X			X				X			X			X			X				X	X
免疫原性													X													X	X
PK 評価（投与前）													X													X	X
脂質 [f)]						X							X						X							X	
心血管パネル													X													X	
「Treatment period 5 completion form」への入力													X														
「Treatment period 6 completion form」への入力																										X	
「Follow-up completion form」への入力																											X

Source：F2310 試験 W156-Table 9-3

a) 中止被験者では，治験薬の最終投与から 4 週後に投与終了時来院（中止時の投与期の最終来院）が完了したこと，及びさらに 8 週後（治験薬の最終投与日の 12 週後）に追跡調査のために来院したことを確認した。最後の来院は新たな治療の開始前に実施した。

b) 任意来院では，治験薬（PFS）を自宅で自己投与できない被験者のみが来院し，実施医療機関の医療従事者が自己投与を監督するか，又は被験者への投与を実施した。自己投与できる被験者は，任意来院の時期に自宅で治験薬を自己投与した。

c) これらの評価は原資料のみに記録し，eCRF への入力は不要とした。

d) 治験薬を 4 週間隔で投与した。被験者は，ベースラインから Week 104 までは 4 週間隔で来院して治験薬の投与を受けた。Week 104 よりも後は，任意来院として規定された時期は，治験薬を自宅で自己投与するか，来院して医療従事者による治験薬の投与を受けるかの選択を可とした。

e) 同意取得後に認められた AE/SAE を eCRF の該当頁に記録した。

f) 空腹時に検体を採取した。

評価項目

有効性

（1）主要評価変数

Week 16 の ASAS 20 反応率

（2）副次評価変数

Week 16 の以下の項目

- 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

（3）主な探索的評価変数

- Week 16 以外の評価時点での ASAS 20 反応率
- Week 16 以外の評価時点での ASAS 40 反応率
- Week 16 以外の評価時点での CRP のベースラインに対する相対変化
- Week 16 以外の評価時点での ASAS 5/6 反応率
- Week 16 以外の評価時点での BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量
- Week 16 以外の評価時点での SF-36 PCS のベースラインからの変化量
- Week 16 以外の評価時点での ASQoL のベースラインからの変化量
- Week 16 以外の評価時点での ASAS 部分寛解率
- ASAS の各主要ドメインのベースラインからの変化量
- 夜間背部痛のベースラインからの変化量
- ASDAS-CRP 及び ASDAS-ESR のベースラインからの変化量
- MASES のベースラインからの変化量
- 44 関節の腫脹及び圧痛関節数のベースラインからの変化量
- SF-36
- FACIT-Fatigue

安全性

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）
- バイタルサイン

- 心電図
- 免疫原性

PK

- 血清中セクキヌマブ濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化集団：誤ってランダム化された被験者を除く，ランダム化されたすべての被験者。
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：ランダム化集団のうち治験薬が割り当てられたすべての被験者。Intent-to-treat の原則に従い，被験者はランダム化時に割り当てられた投与群に基づいて解析された。ただし，ランダム化時の層別に用いられた層と実際の層が異なる場合は，実際の層に基づいて解析された。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（per-protocol set，PPS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，試験を完了したすべての被験者。
- 増量集団：FAS のうち，セクキヌマブを 75 mg から 150 mg に増量し，増量後の用量を 1 回以上投与された被験者。
- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：投与期中に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者は，実際の投与に基づいて解析された。

なお，血清中セクキヌマブ濃度を測定したすべての被験者を PK 解析に含めた。

（2）欠測値の取扱い

Week 52 までの ASAS 20 反応，ASAS 40 反応，及びその他の 2 値変数に関するデータの欠測は，以下のとおり取り扱った：

- 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みなした。
- 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）が欠測の被験者は，ノンレスポンダーとした。

また，規定の時点前に盲検解除された被験者も，盲検解除された時点から Week 16 まではノンレスポンダーとして取り扱った。主要解析はノンレスポンダーで補完した。

連続変数については，mixed-effect model repeated measures（MMRM）を用いて解析した。ベースライン後のすべての値が欠測している場合は，欠測値の補完は行わず，当該被験者をその評価変数の解析から除外した。

Week 52 以降のデータは，解析対象となっている評価時点において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。

（3）有効性

主要評価変数及び副次評価変数に関して，Bretz の遂次棄却検定手順により，全体の第 1 種の過誤率を 5%（両側）と設定し，多重性を調整した。

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，MMRM を用いて解析した。MMRM には，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して含め，評価時点と投与群及び評価時点とベースライン値の交互作用を含めた。また，被験者内の誤差に対して，無構造な共分散構造を仮定した。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することにより正規化した値を解析に用いた。

（4）安全性

有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）Version 17.0（F2310 試験 W52）及び 19.0（F2310 試験 W156）を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象は，MedDRA の器官別大分類（system organ class，SOC）別及び PT 別に発現被験者数及び発現率を示した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，投与後に新たに発現又は悪化した異常に該当した被験者数とその割合，あるいは注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

免疫原性については，抗セクキヌマブ抗体が認められた被験者の概要を一覧で示した。

（5）PK

血清中セクキヌマブ濃度は来院時期及び投与群ごとに平均，標準偏差，CV，幾何平均，幾何 CV 等を算出した。また，本試験で得られた血清中セクキヌマブ濃度は他の試験で得られた濃度データと併合し，母集団薬物動態解析に供した（5.3.3.5-1-AIN457 in AS PPK Modeling Report）。

試験成績

被験者の内訳

ランダム化集団の被験者の内訳について，Week 16 までの結果を Table 4-4 に，Week 156 までの結果を Table 4-5 に示す。

253 名がスクリーニングされ，このうち 219 名がセクキヌマブ 150 mg 群（72 名），75 mg 群（73 名），又はプラセボ群（74 名）にランダム化された。セクキヌマブ群の被験者の 9 割以上が Week 16 を完了した。セクキヌマブ群の Week 16 までの主な中止理由は有害事象であった。

Week 52 以降，セクキヌマブ 75 mg 群の 2 名及びプラセボ-75 mg 群の 3 名で，効果不十分によりセクキヌマブが 75 mg から 150 mg に増量された。

Week 156 まで試験を完了した被験者の割合は，セクキヌマブ 150 mg 群で約 8 割，75 mg 群で約 7 割，Week 16 に再ランダム化されたプラセボ-150 mg 群及びプラセボ-75 mg 群で 8 割以上であった。

Table 4-4　　Week 16 までの被験者の内訳（F2310 試験，ランダム化集団）

内訳・中止理由	AIN457 75 mg N = 73 n (%)	AIN457 150 mg N = 72 n (%)	Any AIN457 N = 145 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
ランダム化	73	72	145	74
完了 Week 1-16	68 (93.2)	66 (91.7)	134 (92.4)	66 (89.2)
中止 Week 1-16	5 (6.8)	6 (8.3)	11 (7.6)	8 (10.8)
有害事象	2 (2.7)	5 (6.9)	7 (4.8)	4 (5.4)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
治験担当医師の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
被験者又は保護者による判断	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (2.1)	2 (2.7)
死亡	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)

Source：F2310 試験 W52-Table 14.1-1.2
AIN457 75 mg = セクキヌマブ 75 mg 群，AIN457 150 mg = セクキヌマブ 150 mg 群，Any AIN457 = セクキヌマブを投与されたすべての被験者，Placebo = プラセボ群（以下の図表でも同様）

Table 4-5　　Week 156 までの被験者の内訳（F2310 試験，ランダム化集団）

ランダム化時の投与群	AIN457 75 mg (N = 73)			AIN457 150 mg (N = 72)	Placebo (N = 74)	Placebo - AIN457 75 mg (N = 32)			Placebo - AIN457 150 mg (N = 34)
内訳・中止理由	75 mg n (%)	75 - 150 mg n (%)	合計 n (%)	合計 n (%)	合計 n (%)	75 mg n (%)	75 - 150 mg n (%)	合計 n (%)	合計 n (%)
ランダム化	71 (97.3)	2 (2.7)	73 (100.0)	72 (100.0)	74 (100.0)	29 (90.6)	3 (9.4)	32 (100.0)	34 (100.0)
完了 Week 1-156	48 (65.8)	2 (2.7)	50 (68.5)	57 (79.2)	55 (74.3)	23 (71.9)	3 (9.4)	26 (81.3)	29 (85.3)
中止 Week 1-156	23 (31.5)	0 (0.0)	23 (31.5)	15 (20.8)	19 (25.7)	6 (18.8)	0 (0.0)	6 (18.8)	5 (14.7)
有害事象	7 (9.6)	0 (0.0)	7 (9.6)	7 (9.7)	7 (9.5)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (5.9)
効果不十分	6 (8.2)	0 (0.0)	6 (8.2)	4 (5.6)	7 (9.5)	4 (12.5)	0 (0.0)	4 (12.5)	2 (5.9)
治験薬のコンプライアンス不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)

ランダム化時の投与群	AIN457 75 mg (N = 73)			AIN457 150 mg (N = 72)	Placebo (N = 74)	Placebo - AIN457 75 mg (N = 32)			Placebo - AIN457 150 mg (N = 34)
内訳・中止理由	75 mg n (%)	75 - 150 mg n (%)	合計 n (%)	合計 n (%)	合計 n (%)	75 mg n (%)	75 - 150 mg n (%)	合計 n (%)	合計 n (%)
治験担当医師の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者又は保護者による判断	8 (11.0)	0 (0.0)	8 (11.0)	1 (1.4)	3 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
死亡	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：F2310 試験 W156-Table 14.1-1.5
Placebo - AIN457 75 mg＝プラセボ-75 mg 群，Placebo - AIN457 150 mg＝プラセボ-150 mg 群，75 - 150 mg＝セクキヌマブを 75 mg から 150 mg に増量して 1 回以上投与された被験者（以下の図表でも同様）

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-6 に示す。

ランダム化集団（セクキヌマブ 150 mg 群 72 名，75 mg 群 73 名，プラセボ群 74 名，以下同順）に含まれた被験者はいずれも FAS 及び SAF に含めた。

再ランダム化されたプラセボ群の被験者は，いずれも FAS 及び SAF に含めた（プラセボ-150 mg 群 34 名，プラセボ-75 mg 群 32 名）。

Table 4-6　　解析対象集団（F2310 試験，ランダム化集団）

ランダム化時の投与群	AIN457 75 mg			AIN457 150 mg	Placebo	Placebo - AIN457 75 mg			Placebo - AIN457 150 mg	AIN457 75 mg & Placebo - AIN457 75 mg			AIN457 150 mg & Placebo - AIN457 150 mg
解析対象集団	75 mg	75 - 150 mg	合計	合計	合計	75 mg	75 - 150 mg	合計	合計	75 mg	75 - 150 mg	合計	合計
ランダム化集団	71	2	73	72	74	29	3	32	34	100	5	105	106
FAS	71	2	73	72	74	29	3	32	34	100	5	105	106
SAF	71	2	73	72	74	29	3	32	34	100	5	105	106
増量集団	-	2	2	-	-	-	3	3	-	-	5	5	-
再ランダム化後にセクキヌマブを投与された集団	-	-	-	-	66	29	3	32	34	29	3	32	34

Source：F2310 試験 W156-Table 14.1-2.2

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ランダム化集団の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 4-7 に示す。

人口統計学的特性及び他の基準値に，投与群間で大きな違いは認められなかった。セクキヌマブ 150 mg 群，75 mg 群，及びプラセボ群で，被験者のほとんど（95.9%～97.3%）が 65 歳未満で，年齢の中央値は 41.0～46.0 歳であった。被験者の 7 割前後が男性，9 割以上が白人であった。BMI の平均値は約 27～28 kg/m^2 であった。

Table 4-7　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（F2310 試験，ランダム化集団）

	AIN457 75 mg N = 73	AIN457 150 mg N = 72	Placebo N = 74	Placebo - AIN457 75 mg N = 32	Placebo - AIN457 150 mg N = 34
年齢区分（歳），n (%)					
< 65	70 (95.9)	70 (97.2)	72 (97.3)	30 (93.8)	34 (100.0)
≥ 65	3 (4.1)	2 (2.8)	2 (2.7)	2 (6.3)	0 (0.0)
≥ 75	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (3.1)	0 (0.0)
年齢 (歳)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	44.4 (13.06)	41.9 (12.48)	43.6 (13.17)	46.7 (13.96)	40.1 (11.61)
Median	46.0	41.0	44.0	49.5	40.0
Min - Max	19 - 77	20 - 66	21 - 77	22 - 77	21 - 62
性別，n (%)					
女性	22 (30.1)	26 (36.1)	18 (24.3)	15 (46.9)	3 (8.8)
男性	51 (69.9)	46 (63.9)	56 (75.7)	17 (53.1)	31 (91.2)
人種，n (%)					
White	70 (95.9)	69 (95.8)	70 (94.6)	32 (100.0)	30 (88.2)
Asian	3 (4.1)	2 (2.8)	4 (5.4)	0 (0.0)	4 (11.8)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
民族，n (%)					
Hispanic or Latino	6 (8.2)	5 (6.9)	8 (10.8)	6 (18.8)	2 (5.9)
Not Hispanic or Latino	59 (80.8)	59 (81.9)	57 (77.0)	23 (71.9)	28 (82.4)
Unknown	7 (9.6)	8 (11.1)	9 (12.2)	3 (9.4)	4 (11.8)
Not reported	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身長 (cm)					
n	73	72	73	32	33
Mean (SD)	170.62 (9.042)	173.36 (8.840)	172.13 (9.294)	167.78 (9.987)	175.24 (7.711)
Median	172.00	172.25	173.00	166.00	175.30
Min - Max	153.0 - 193.0	150.5 - 189.0	150.0 - 190.0	150.0 - 189.0	160.0 - 190.0
体重 (kg)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	81.45 (17.389)	82.33 (17.964)	80.28 (15.223)	79.31 (17.001)	80.95 (14.370)
Median	80.00	79.75	79.00	79.30	79.50
Min - Max	51.0 - 123.0	50.0 - 134.0	47.5 - 123.4	49.0 - 123.4	47.5 - 112.0
BMI (kg/m^2)					
n	73	72	73	32	33
Mean (SD)	28.01 (5.858)	27.42 (5.802)	27.08 (5.674)	28.43 (7.400)	26.04 (3.684)
Median	27.64	26.59	25.82	27.06	25.76
Min - Max	17.2 - 44.5	17.7 - 44.1	17.5 - 54.8	18.7 - 54.8	17.5 - 35.3
ベースライン時の喫煙者，n (%)	21 (28.8)	21 (29.2)	30 (40.5)	11 (34.4)	14 (41.2)

Source：F2310 試験 W52-Table 14.1-3.2
Placebo - AIN457 75 mg = 再ランダム化されてセクキヌマブ 75 mg を投与された被験者，Placebo - AIN457 150 mg = 再ランダム化されてセクキヌマブ 150 mg を投与された被験者（以下の図表でも同様）
再ランダム化されなかったプラセボ群被験者はプラセボ群のみに含まれる。

ランダム化集団の疾患特性を Table 4-8 に示す。

ベースラインの疾患特性に，投与群間で大きな違いはみられなかった。セクキヌマブ 150 mg 群，75 mg 群，及びプラセボ群で，AS と初回診断されてからの経過期間の中央値は 2.7～3.8 年，BASDAI 総スコアの平均値は 6.57～6.78 であった。CRP の平均値はいずれの群も高かった。BASMI linear 及び ESR を含むその他の評価項目のベースライン値は，投与群間で同様であった。抗 TNF-α 製剤で効果不十分の被験者の割合は約 4 割であり，使用した抗 TNF-α 製剤の種類はほとんどの被験者で 1 種類であった。

Table 4-8　　疾患特性（F2310 試験，ランダム化集団）

	AIN457 75 mg N = 73	AIN457 150 mg N = 72	Placebo N = 74	Placebo - AIN457 75 mg N = 32	Placebo - AIN457 150 mg N = 34
患者による全般疾患活動性評価 (0-100 mm)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	64.6 (17.88)	67.5 (16.84)	70.5 (15.75)	67.1 (15.86)	72.4 (15.65)
Median	64.0	68.0	72.0	66.0	75.5
Min - Max	1 - 99	31 - 99	28 - 100	28 - 100	29 - 97
全背部痛 (0-100 mm)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	65.1 (17.65)	66.2 (16.67)	69.2 (18.83)	65.9 (20.77)	72.1 (16.88)
Median	66.0	68.0	70.0	70.0	74.0
Min - Max	22 - 97	22 - 99	0 - 100	0 - 100	28 - 100
夜間背部痛 (0-100 mm)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	61.8 (20.75)	65.9 (17.15)	64.0 (21.76)	60.1 (23.36)	65.9 (21.12)
Median	65.0	68.0	68.0	62.5	71.0
Min - Max	4 - 97	0 - 99	0 - 100	0 - 100	25 - 100
BASFI					
n	73	72	73	31	34
Mean (SD)	5.98 (2.132)	6.22 (2.133)	6.10 (2.007)	5.76 (2.047)	6.43 (2.010)
Median	6.27	6.74	6.34	5.67	6.40
Min - Max	1.0 - 9.7	1.4 - 9.9	0.1 - 9.5	0.1 - 9.0	1.2 - 9.5
BASDAI					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	6.57 (1.272)	6.59 (1.471)	6.78 (1.280)	6.61 (1.264)	7.13 (1.208)
Median	6.50	6.83	6.93	6.69	7.22
Min - Max	2.4 - 9.6	3.2 - 10.0	4.0 - 9.5	4.5 - 9.5	4.0 - 9.2
BASMI (linear)					
n	71	71	70	31	32
Mean (SD)	3.92 (1.689)	3.61 (1.937)	3.91 (1.622)	3.58 (1.986)	4.25 (1.308)
Median	3.89	3.61	4.17	3.23	4.40
Min - Max	0.3 - 7.8	0.2 - 7.8	0.4 - 7.2	0.4 - 7.2	0.8 - 7.1
BASMI - 側屈方向の腰椎可動域制限 (cm)					
n	72	71	72	32	32
Mean (SD)	10.88 (6.848)	12.28 (5.721)	11.29 (6.988)	11.96 (6.737)	9.62 (4.079)
Median	9.78	11.40	10.65	10.65	9.20
Min - Max	2.0 - 48.0	2.5 - 26.0	0.0 - 47.5	0.0 - 26.5	1.5 - 21.0

	AIN457 75 mg N = 73	AIN457 150 mg N = 72	Placebo N = 74	Placebo - AIN457 75 mg N = 32	Placebo - AIN457 150 mg N = 34
BASMI - 耳珠から壁までの距離 (cm)					
n	72	72	73	32	34
Mean (SD)	14.81 (5.347)	13.73 (4.873)	14.82 (5.277)	14.26 (4.552)	15.68 (6.170)
Median	12.55	12.00	13.50	12.50	14.50
Min - Max	9.0 - 30.0	6.0 - 28.0	7.0 - 33.0	10.0 - 27.0	7.0 - 33.0
BASMI - 前屈方向の腰椎可動域制限 (modified Schober, cm)					
n	72	72	72	31	34
Mean (SD)	4.14 (2.072)	4.26 (2.328)	3.79 (1.931)	4.16 (2.253)	3.55 (1.638)
Median	4.00	4.10	3.65	4.40	3.25
Min - Max	0.0 - 10.0	0.0 - 10.0	0.4 - 8.1	0.4 - 8.1	0.5 - 7.3
BASMI - 最大内果間距離 (cm)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	95.37 (26.418)	95.87 (30.008)	96.52 (25.481)	96.21 (30.425)	95.74 (19.461)
Median	96.00	97.50	97.50	94.00	98.50
Min - Max	36.0 - 158.5	11.6 - 153.0	25.0 - 149.0	25.0 - 143.0	47.5 - 127.0
BASMI - 頸部回旋角度 (degrees)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	51.62 (20.997)	53.28 (22.872)	54.11 (18.684)	58.78 (18.073)	50.90 (20.165)
Median	52.50	52.00	53.50	59.75	51.25
Min - Max	7.0 - 90.0	7.0 - 90.0	6.0 - 90.0	16.5 - 90.0	6.0 - 90.0
BASMI - 胸郭拡張 (cm)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	3.24 (1.548)	3.62 (1.961)	3.87 (1.891)	3.85 (2.131)	3.91 (1.634)
Median	3.00	3.40	4.00	4.00	3.85
Min - Max	0.0 - 7.0	0.0 - 8.5	0.2 - 10.0	0.2 - 10.0	1.0 - 8.0
BASMI - 後頭部から壁までの距離 (cm)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	4.95 (5.520)	3.38 (5.078)	4.65 (6.295)	4.38 (5.679)	5.17 (7.364)
Median	4.00	0.00	3.00	2.00	3.50
Min - Max	0.0 - 21.0	0.0 - 20.0	0.0 - 30.0	0.0 - 22.0	0.0 - 30.0
MASES					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	3.40 (3.192)	4.04 (4.085)	3.70 (3.659)	3.75 (3.750)	3.76 (3.619)
Median	3.00	3.00	2.00	2.50	2.50
Min - Max	0.0 - 11.0	0.0 - 13.0	0.0 - 13.0	0.0 - 13.0	0.0 - 11.0
CRP (mg/L)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	15.33 (19.813)	25.80 (50.088)	15.71 (18.498)	11.38 (12.180)	20.07 (23.501)
Median	5.70	7.50	8.30	7.10	10.40
Min - Max	0.5 - 86.2	0.4 - 237.0	0.5 - 84.6	0.5 - 56.2	0.6 - 84.6
赤血球沈降速度 (mm/h)					
n	73	72	74	32	34
Mean (SD)	28.6 (20.61)	33.9 (24.76)	29.5 (17.76)	28.2 (17.08)	31.5 (19.54)
Median	24.0	29.0	28.0	27.5	28.5
Min - Max	0 - 78	0 - 125	2 - 80	2 - 70	3 - 80
HLA-B27, n (%)					
Negative	15 (20.5)	12 (16.7)	11 (14.9)	9 (28.1)	0 (0.0)
Positive	53 (72.6)	57 (79.2)	58 (78.4)	22 (68.8)	31 (91.2)

	AIN457 75 mg N = 73	AIN457 150 mg N = 72	Placebo N = 74	Placebo - AIN457 75 mg N = 32	Placebo - AIN457 150 mg N = 34
Missing	5 (6.8)	3 (4.2)	5 (6.8)	1 (3.1)	3 (8.8)
抗 TNF-α 製剤で未治療，n (%)					
No	28 (38.4)	28 (38.9)	29 (39.2)	11 (34.4)	12 (35.3)
Yes	45 (61.6)	44 (61.1)	45 (60.8)	21 (65.6)	22 (64.7)
治験薬の初回投与前に開始した抗 TNF-α 製剤の薬剤数，n (%)					
= 0	45 (61.6)	44 (61.1)	45 (60.8)	21 (65.6)	22 (64.7)
= 1	28 (38.4)	27 (37.5)	29 (39.2)	11 (34.4)	12 (35.3)
≥ 2	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AS と診断されてからの期間 (年)					
n	72	70	73	32	33
Mean (SD)	5.273 (7.3664)	6.978 (8.2307)	6.371 (8.9380)	5.957 (8.9330)	6.981 (9.3401)
Median	2.747	3.781	2.779	2.163	2.779
Min - Max	0.00 - 28.59	0.00 - 32.70	0.00 - 37.89	0.00 - 33.24	0.00 - 37.89
ランダム化時のメトトレキサート投与の有無， n (%)					
No	64 (87.7)	64 (88.9)	65 (87.8)	30 (93.8)	28 (82.4)
Yes	9 (12.3)	8 (11.1)	9 (12.2)	2 (6.3)	6 (17.6)
ランダム化時のメトトレキサートの投与量 (mg/week)					
n	9	7	9	2	6
Mean (SD)	13.33 (2.500)	15.00 (2.887)	13.61 (4.167)	10.00 (0.000)	14.58 (4.587)
Median	15.00	15.00	12.50	10.00	13.75
Min - Max	10.0 - 15.0	10.0 - 20.0	10.0 - 20.0	10.0 - 10.0	10.0 - 20.0
ランダム化時のサラゾスルファピリジン投与の有無， n (%)					
No	61 (83.6)	62 (86.1)	65 (87.8)	27 (84.4)	30 (88.2)
Yes	12 (16.4)	10 (13.9)	9 (12.2)	5 (15.6)	4 (11.8)
ランダム化時のサラゾスルファピリジンの投与量 (g/day)					
n	12	9	9	5	4
Mean (SD)	2.13 (0.433)	2.11 (1.054)	2.33 (1.000)	1.80 (0.837)	3.00 (0.816)
Median	2.00	2.00	2.00	2.00	3.00
Min - Max	1.5 - 3.0	1.0 - 4.0	1.0 - 4.0	1.0 - 3.0	2.0 - 4.0
ランダム化時のステロイド投与の有無， n (%)					
No	66 (90.4)	68 (94.4)	67 (90.5)	31 (96.9)	30 (88.2)
Yes	7 (9.6)	4 (5.6)	7 (9.5)	1 (3.1)	4 (11.8)
ランダム化時のステロイドの投与量 (mg/day)					
n	5	4	6	0	4
Mean (SD)	6.50 (2.236)	3.75 (1.443)	9.17 (2.041)		10.00 (0.000)
Median	5.00	3.75	10.00		10.00
Min - Max	5.0 - 10.0	2.5 - 5.0	5.0 - 10.0		10.0 - 10.0
MNYC1: 運動により改善し，安静によって改善しない 3 ヵ月間以上持続する腰痛，n (%)					
No	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (6.3)	0 (0.0)
Yes	72 (98.6)	72 (100.0)	72 (97.3)	30 (93.8)	34 (100.0)
MNYC2: 矢状面及び前頭面両方における腰椎可動域制限， n (%)					
No	7 (9.6)	10 (13.9)	8 (10.8)	5 (15.6)	2 (5.9)
Yes	66 (90.4)	62 (86.1)	66 (89.2)	27 (84.4)	32 (94.1)
MNYC3: 年齢及び性別によって補正した正常値と比較した胸郭拡張制限，n (%)					
No	21 (28.8)	25 (34.7)	29 (39.2)	16 (50.0)	11 (32.4)
Yes	52 (71.2)	46 (63.9)	45 (60.8)	16 (50.0)	23 (67.6)
Missing	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	AIN457 75 mg N = 73	AIN457 150 mg N = 72	Placebo N = 74	Placebo - AIN457 75 mg N = 32	Placebo - AIN457 150 mg N = 34
MNYC4: 一側のグレード 3-4 の仙腸関節炎，n (%)					
No	64 (87.7)	59 (81.9)	66 (89.2)	28 (87.5)	30 (88.2)
Yes	9 (12.3)	13 (18.1)	8 (10.8)	4 (12.5)	4 (11.8)
MNYC5: 両側のグレード 2 以上の仙腸関節炎，n (%)					
No	5 (6.8)	5 (6.9)	7 (9.5)	3 (9.4)	4 (11.8)
Yes	68 (93.2)	67 (93.1)	67 (90.5)	29 (90.6)	30 (88.2)

Source：F2310 試験 W52-Table 14.1-4.2
再ランダム化されなかったプラセボ群被験者はプラセボ群のみに含まれる。
ステロイドの投与量はプレドニゾン換算。
MNYC = Modified New York criteria for ankylosing spondylitis，AS の改訂ニューヨーク基準

有効性の結果

（1）主要評価変数

主要評価変数の結果を Table 4-9 に示す。

Week 16 の ASAS 20 反応率は，セクキヌマブ 150 mg 群が 61.1%，75 mg 群が 41.1%，プラセボ群が 28.4%であった。Week 16 の ASAS 20 反応率は，150 mg 群ではプラセボ群に比べて有意に高かった（調整後 p 値 = 0.0001，ロジスティック回帰分析）。一方，75 mg 群とプラセボ群に有意差は認められなかった（調整後 p 値 = 0.0967，ロジスティック回帰分析）。ASAS 20 反応率におけるセクキヌマブのプラセボに対する優越性が，150 mg で検証された。

Table 4-9　　ASAS 20 反応率（F2310 試験，Week 16，FAS）

投与群	n/M (%)	比較	オッズ比（95%C.I.）	未調整 p 値	調整後 p 値
AIN457 75 mg (N = 73)	30/73 (41.1)	vs. Placebo	1.82 (0.90, 3.67)	p = 0.0967	p = 0.0967
AIN457 150 mg (N = 72)	44/72 (61.1)	vs. Placebo	4.38 (2.14, 8.96)	p < 0.0001	p = 0.0001
Placebo (N = 74)	21/74 (28.4)				

Source：F2310 試験 W52-Table 14.2-1.1，Table 14.2-29.1
n = ASAS 20 反応基準に該当した被験者数，M = ASAS 20 の評価対象被験者数
欠測値はノンレスポンダーとして取り扱った。
オッズ比，95%信頼区間，及び p 値は，投与群及び抗 TNF-α 製剤の治療歴の有無を要因，ベースライン時の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算出した。

抗 TNF-α 製剤の治療歴別の ASAS 20 反応率

ASAS 20 反応率を，抗 TNF-α 製剤の治療歴別に評価した。

抗 TNF-α 製剤で未治療の被験者での Week 16 の ASAS 20 反応率は，セクキヌマブ 150 mg 群（68.2%，30/44 名），75 mg 群（51.1%，23/45 名）ともにプラセボ群（31.1%，14/45 名）に比べて高かった（150 mg 群：未調整 p = 0.0007，75 mg 群：未調整 p = 0.0597，ロジスティック回帰分析）。同様に，抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分の被験者での Week 16 の ASAS 20 反応率は，プラセボ群（24.1%，7/29 名）に比べて 150 mg 群（50.0%，14/28 名）で高く（未調整

p = 0.0172），75 mg 群（25.0%，7/28 名）ではプラセボ群と同程度であった（未調整 p = 0.6758）（F2310 試験 W52-Table 14.2-1.4）。

（2）副次評価変数

副次評価変数の結果を Table 4-10 に示す。

Week 16 において，セクキヌマブ 150 mg 群は，ASAS 部分寛解率を除くすべての副次評価変数でプラセボ群に対して有意差を示した。75 mg 群は，主要評価変数でプラセボに対する有意差が示されなかったため，遂次棄却検定手順により，すべての副次評価変数で有意差を示せなかった。

Table 4-10　副次評価変数の結果（F2310 試験，Week 16，FAS）

	AIN457 75 mg N = 73	AIN457 150 mg N = 72	Placebo N = 74
ASAS 40 反応率 (%)	26.0% (p = 0.0967)	36.1% (p = 0.0008) [a)]	10.8%
CRP (ratio: post-BSL/BSL)	0.61 (p = 0.0967)	0.55 (p = 0.0008) [a)]	1.13
ASAS 5/6 反応率 (%)	34.2% (p = 0.0967)	43.1% (p = 0.0008) [a)]	8.1%
BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量	−1.92 (p = 0.0967)	−2.19 (p = 0.0008) [a)]	−0.85
SF-36 PCS のベースラインからの変化量	4.77 (p = 0.0967)	6.06 (p = 0.0008) [a)]	1.92
ASQoL のベースラインからの変化量	−3.33 (p = 0.0967)	−4.00 (p = 0.001) [a)]	−1.37
ASAS 部分寛解率 (%)	15.1% (p = 0.0967)	13.9% (p = 0.0941)	4.1%

Source：F2310 試験 W52-Table 14.2-2.1，Table 14.2-3.1，Table 14.2-4.1，Table 14.2-5.1，Table 14.2-6.1，Table 14.2-7.1，Table 14.2-10.1，Table 14.2-29.1
ベースラインからの変化量は最小二乗平均値
a) 統計学的に有意（p 値は調整後）

抗 TNF-α 製剤の治療歴別の結果

抗 TNF-α 製剤による治療歴別の副次評価変数の結果を Table 4-11 に示す。

抗 TNF-α 製剤による治療歴の有無を問わず，Week 16 のいずれの副次評価変数の結果も，セクキヌマブ 150 mg 群，75 mg 群ともにプラセボ群に比べて良好であり，150 mg 群は 75 mg 群に比べて同程度又はそれ以上であった。

Table 4-11　抗 TNF-alpha 製剤の治療歴別の副次評価変数の結果（F2310 試験，Week 16，FAS）

	抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分の被験者			抗 TNF-α 製剤で未治療の被験者		
	AIN457 75 mg N = 28	AIN457 150 mg N = 28	Placebo N = 29	AIN457 75 mg N = 45	AIN457 150 mg N = 44	Placebo N = 45
ASAS 40 反応率 n/M（%）	5/28 (17.9) (p = 0.0469)	7/28 (25.0) (p = 0.0090)	0/29 (0)	14/45 (31.1) (p = 0.2196)	19/44 (43.2) (p = 0.0167)	8/45 (17.8)
CRP (ratio: post-BSL/BSL) (SE)	0.84 (1.196) (p = 0.1021)	0.69 (1.196) (p = 0.0191)	1.27 (1.196)	0.49 (1.122) (p < 0.0001)	0.46 (1.125) (p < 0.0001)	1.00 (1.126)
ASAS 5/6 反応率 n/M（%）	7/28 (25.0) (p = 0.0090)	9/28 (32.1) (p = 0.0015)	0/29 (0)	18/45 (40.0) (p = 0.0079)	22/44 (50.0) (p = 0.0004)	6/45 (13.3)
BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量，LS Mean (SE)	−1.38 (0.428) (p = 0.1943)	−1.60 (0.413) (p = 0.0928)	−0.59 (0.427)	−2.27 (0.314) (p = 0.0138)	−2.56 (0.317) (p = 0.0021)	−1.15 (0.319)
SF-36 PCS のベースラインからの変化量，LS Mean (SE)	3.57 (1.279) (p = 0.0772)	4.49 (1.199) (p = 0.0210)	0.34 (1.242)	5.95 (1.019) (p = 0.0406)	7.46 (1.031) (p = 0.0024)	2.96 (1.026)

	抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分の被験者			抗 TNF-α 製剤で未治療の被験者		
	AIN457 75 mg N = 28	AIN457 150 mg N = 28	Placebo N = 29	AIN457 75 mg N = 45	AIN457 150 mg N = 44	Placebo N = 45
ASQoL のベースラインからの変化量，LS Mean (SE)	−2.53 (0.883) (p = 0.1036)	−2.39 (0.839) (p = 0.1184)	−0.49 (0.849)	−3.97 (0.673) (p = 0.0353)	−5.02 (0.679) (p = 0.0016)	−1.94 (0.677)
ASAS 部分寛解率 n/M（%）	2/28 (7.1) (p = 0.4737)	2/28 (7.1) (p = 0.4737)	0/29 (0)	9/45 (20.0) (p = 0.1184)	8/44 (18.2) (p = 0.1827)	3/45 (6.7)

Source：F2310 試験 W52-Table 14.2-2.4，Table 14.2-3.4，Table 14.2-4.4，Table 14.2-5.4，Table 14.2-6.4，Table 14.2-7.4，Table 14.2-10.4
p 値はいずれも未調整
n = 該当する項目の基準に該当した被験者数
M = 該当する項目を評価した被験者数

（3）主な探索評価変数

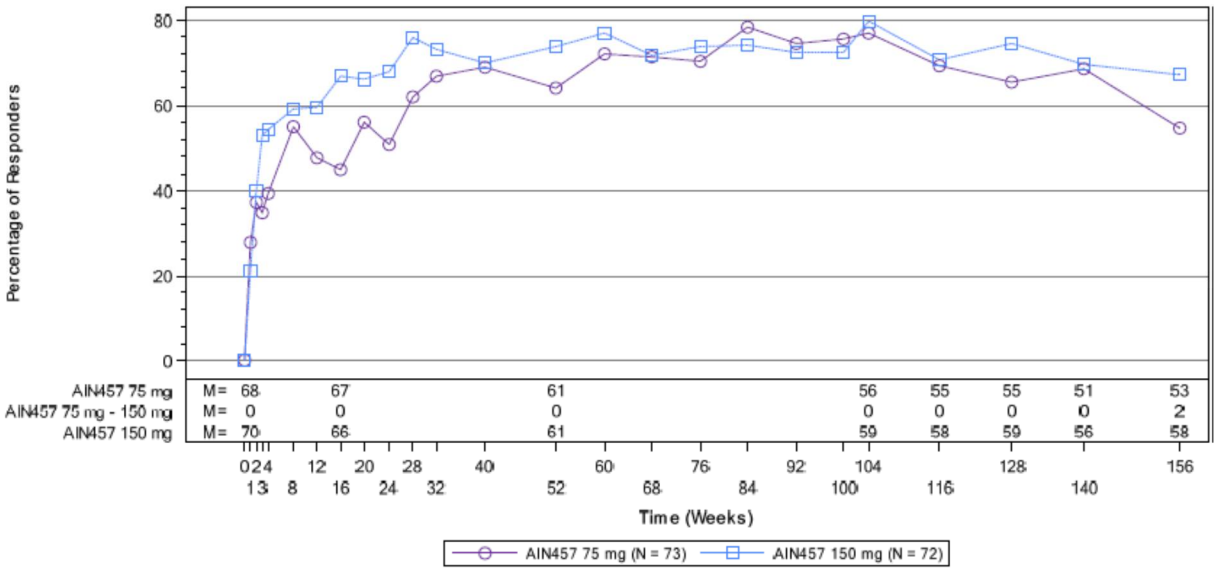
いずれの評価変数も，ベースライン時にセクキヌマブ群にランダム化された被験者に対して，投与群別に評価した。

1）ASAS 20 反応率

Week 156 までの ASAS 20 反応率の推移を Figure 4-2 に示す。

セクキヌマブの両投与群ともに，ASAS 20 反応率は Week 52（150 mg 群 73.8%，75 mg 群 63.9%）まで維持され，さらに Week 156［150 mg 群 67.2%，75 mg 群（増量していない被験者）54.7%］までほぼ一定に推移した（F2310 試験 W156-Table 14.2-1.3）。

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



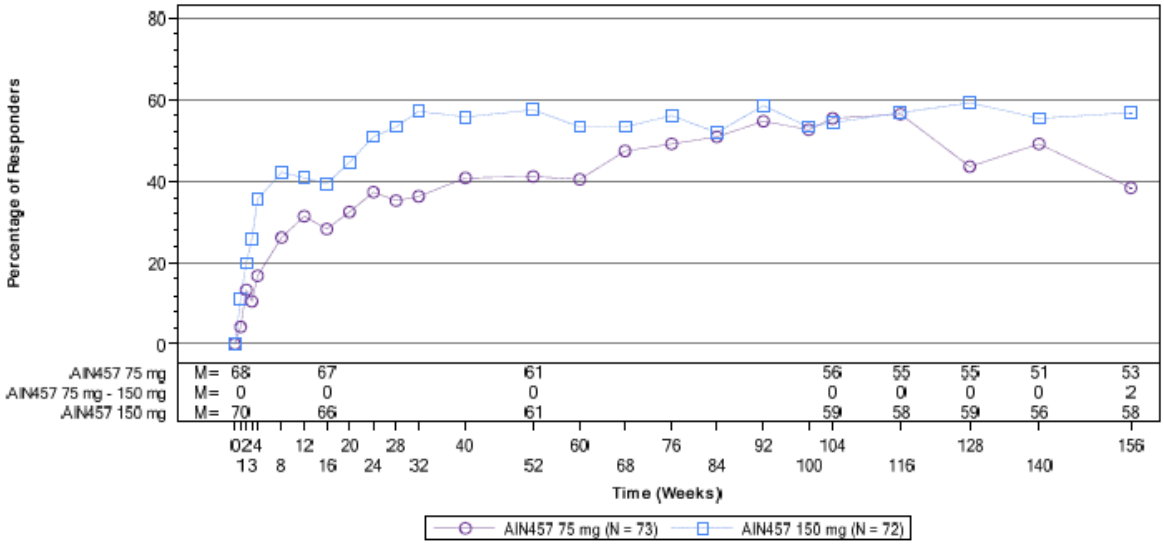
Source：F2310 試験 W156-Figure 14.2-2.1a
M = ASAS 20 の評価対象被験者数
セクキヌマブ 75 mg 群には，150 mg に増量した被験者も含まれる。

2）ASAS 40 反応率

Week 156 までの ASAS 40 反応率の推移を Figure 4-3 に示す。

セクキヌマブの両投与群ともに，ASAS 40 反応率は Week 52（150 mg 群 57.4%，75 mg 群 41.0%）まで維持又はさらに上昇し，Week 52 以降は Week 156［150 mg 群 56.9%，75 mg 群（増量していない被験者）37.7%］までほぼ一定に推移した（F2310 試験 W156-Table 14.2-2.3）。

Figure 4-3　Week 156 までの ASAS 40 反応率の推移（F2310 試験，FAS，observed data）



Source：F2310 試験 W156-Figure 14.2-2.2a
M = ASAS 40 の評価対象被験者数
セクキヌマブ 75 mg 群には，150 mg に増量した被験者も含まれる。

3）その他の主な評価変数

その他の主な評価変数の Week 16，Week 52，及び Week 156 の結果を Table 4-12 に示す。

いずれの評価変数も，セクキヌマブの両投与群で Week 16 で認められた有効性は Week 52 まで維持され，Week 52 以降も Week 156 まで同様に維持された。

Table 4-12　Week 16，Week 52，及び Week 156 のその他の主な評価変数の結果（F2310 試験，FAS，observed data）

	Week 16		Week 52		Week 156	
Variable	AIN457 75 mg (N = 73)	AIN457 150 mg (N = 72)	AIN457 75 mg (N = 73)	AIN457 150 mg (N = 72)	AIN457 75 mg (N = 73)	AIN457 150 mg (N = 72)
CRP のベースラインからの変化量，Mean (SD)	−7.64 (14.380)	−17.22 (40.829)	−9.30 (15.665)	−19.65 (44.975)	−8.78 (20.888)	−17.42 (42.820)
ASAS 5/6 反応率，n/M (%)	25/67 (37.3)	31/67 (46.3)	29/61 (47.5)	38/61 (62.3)	24/55 (43.6)	31/58 (53.4)
BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量，Mean (SD)	−1.979 (2.3606)	−2.282 (2.1236)	−2.630 (2.2221)	−3.136 (2.1098)	−2.653 (2.2847)	−3.125 (2.3914)
SF-36 PCS のベースラインからの変化量，Mean (SD)	5.057 (7.0362)	6.933 (7.1045)	6.707 (7.0642)	7.990 (7.8836)	6.875 (7.2680)	8.515 (8.9227)

Variable	Week 16		Week 52		Week 156	
	AIN457 75 mg (N = 73)	AIN457 150 mg (N = 72)	AIN457 75 mg (N = 73)	AIN457 150 mg (N = 72)	AIN457 75 mg (N = 73)	AIN457 150 mg (N = 72)
ASQoL のベースラインからの変化量，Mean (SD)	−3.463 (4.5507)	−4.294 (4.8993)	−4.131 (4.7574)	−5.225 (4.5295)	NA	NA
ASAS 部分寛解率，n/M (%)	11/67 (16.4)	10/67 (14.9)	11/61 (18.0)	16/61 (26.2)	7/55 (12.7)	18/58 (31.0)

Source：F2310 試験 W52-Table 14.2-10.3，F2310 試験 W156-Table 14.2-3.3，Table 14.2-4.3，Table 14.2-5.3，Table 14.2-6.3，Table 14.2-7.3
n = 反応基準に該当した被験者数，M = 評価対象被験者数
セクキヌマブ 75 mg 群のうち増量した被験者の Week 156 の結果は 75 mg 群に含まれる。

安全性の結果

安全性は，Week 16 のデータでセクキヌマブ群とプラセボ群を比較した。

Week 156 のデータでは，セクキヌマブ 150 mg 群，プラセボ-150 mg 群，及びセクキヌマブが 75 mg から 150 mg に増量された被験者を併合して Any セクキヌマブ 150 mg 群，セクキヌマブ 75 mg 群とプラセボ-75 mg 群を併合して Any セクキヌマブ 75 mg 群として評価した。なお，表中のプラセボ群の結果は，Week 16 までのプラセボ投与時の結果を示す。

Week 16 及び Week 156 のいずれのデータでも，各評価時点までにセクキヌマブを 1 回以上投与された被験者を併合して Any セクキヌマブ群とした。

（1）治験薬の曝露状況

SAF を対象とした曝露期間について，治験薬を 16 週間以上投与された被験者の割合は，Any セクキヌマブ 150 mg 群が 94.3%（100/106 名），Any セクキヌマブ 75 mg 群が 93.3%（98/105 名），プラセボ群が 74.3%（55/74 名）であった（F2310 試験 W52-Table 14.3-1.2.1）。

Week 156 までの曝露期間を Table 4-13 に示す。

Week 156 までの曝露期間の中央値（最小値～最大値）は，Any セクキヌマブ 150 mg 群が 1078.0（22～1129）日，Any セクキヌマブ 75 mg 群が 1037.0（17～1180）日であった。総曝露期間はセクキヌマブの両投与群で同程度（Any セクキヌマブ 150 mg 群 270.6 人年，Any セクキヌマブ 75 mg 群 257.6 人年）であり，Any セクキヌマブ群で 528.2 人年であった。

Table 4-13　　Week 156 までの曝露期間（F2310 試験，SAF）

曝露期間	Any AIN457 75 mg N = 105 n (%)	Any AIN457 150 mg N = 111 n (%)	Any AIN457 N = 211 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
Any exposure	105 (100.0)	111 (100.0)	211 (100.0)	74 (100.0)
≥ 16 weeks	101 (96.2)	104 (93.7)	204 (96.7)	58 (78.4)
≥ 52 weeks	89 (84.8)	93 (83.8)	182 (86.3)	0 (0.0)
≥ 104 weeks	84 (80.0)	90 (81.1)	174 (82.5)	0 (0.0)
≥ 156 weeks	46 (43.8)	49 (44.1)	96 (45.5)	0 (0.0)
Days				
n	105	111	211	74

曝露期間	Any AIN457 75 mg N = 105 n (%)	Any AIN457 150 mg N = 111 n (%)	Any AIN457 N = 211 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
Mean	896.0	890.5	914.3	112.1
SD	326.07	349.16	315.46	16.15
Min - Max	17 - 1180	22 - 1129	17 - 1180	22 - 140
Median	1037.0	1078.0	1078.0	113.0
総曝露期間（人年）	257.6	270.6	528.2	22.7

Source：F2310 試験 W156-Table 14.3-1.2.1
曝露期間は，試験期間中に治験薬が投与された日数と定義した。
総曝露期間（人年）は，各被験者の曝露期間の合計を 365.25 で除した値。

（2）有害事象

有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況について，Week 16 までの結果を Table 4-14 に，Week 156 までの結果を Table 4-15 に示す。

Table 4-14　Week 16 までの有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（F2310 試験，SAF）

	AIN457 75 mg N = 73 n (%)	AIN457 150 mg N = 72 n (%)	Any AIN457 N = 145 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
有害事象	42 (57.5)	47 (65.3)	89 (61.4)	47 (63.5)
死亡	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
重篤な有害事象	4 (5.5)	4 (5.6)	8 (5.5)	3 (4.1)
投与中止に至った有害事象	3 (4.1)	5 (6.9)	8 (5.5)	4 (5.4)

Source：F2310 試験 W52-Table 14.3.1-10.1，Table 14.3.1-5.1

Table 4-15　Week 156 までの有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（F2310 試験，SAF）

	Any AIN457 75 mg N = 105 n (%)	Any AIN457 150 mg N = 111 n (%)	Any AIN457 N = 211 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
有害事象	93 (88.6)	94 (84.7)	185 (87.7)	47 (63.5)
死亡	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
重篤な有害事象	20 (19.0)	15 (13.5)	35 (16.6)	4 (5.4)
投与中止に至った有害事象	10 (9.5)	10 (9.0)	20 (9.5)	4 (5.4)

Source：F2310 試験 W156-Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-4.1，Table 14.3.1-5.2，Table 14.3.1-8.2

1）有害事象

比較的よくみられた有害事象の発現被験者数・発現率について，Week 16 までの結果（発現率が Any セクキヌマブ群で 2%以上）を Table 4-16 に，Week 156 までの結果（発現率が Any セクキヌマブ群で 5%以上）を Table 4-17 に示す。Week 156 までに発現したすべての有害事象を Table 4-35 に示す。

Week 16 までの有害事象発現率は，セクキヌマブ 150 mg 群では，75 mg 群に比べて高かったが，プラセボ群と同程度であった（150 mg 群 65.3%，75 mg 群 57.5%，プラセボ群 63.5%，以下同順）。PT 別で，150 mg 群又は 75 mg 群でプラセボ群に比べて発現率が 5%以上高かった有害事象は，鼻咽頭炎（11.1%，8.2%，4.1%）であった。150 mg 群で 75 mg 群に比べて発現率が 5%以上高かった事象は，注射部位疼痛（それぞれ 5.6%，0.0%）であった。

Week 156 までの有害事象発現率は，Any セクキヌマブ 150 mg 群と Any セクキヌマブ 75 mg 群で同程度であった（Any セクキヌマブ 150 mg 群 84.7%，Any セクキヌマブ 75 mg 群 88.6%，以下同順）。PT 別で，Any セクキヌマブ 150 mg 群で Any セクキヌマブ 75 mg 群に比べて発現率が 5%以上高かった事象は，高血圧（10.8%，5.7%）であった。

Table 4-16　Week 16 までの有害事象発現被験者数・発現率（Any セクキヌマブ群で発現率 2%以上）（F2310 試験，SAF）

PT	AIN457 75 mg N = 73 n (%)	AIN457 150 mg N = 72 n (%)	Any AIN457 N = 145 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
合計	42 (57.5)	47 (65.3)	89 (61.4)	47 (63.5)
鼻咽頭炎	6 (8.2)	8 (11.1)	14 (9.7)	3 (4.1)
頭痛	3 (4.1)	3 (4.2)	6 (4.1)	6 (8.1)
インフルエンザ	3 (4.1)	3 (4.2)	6 (4.1)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	3 (4.1)	2 (2.8)	5 (3.4)	2 (2.7)
上気道感染	4 (5.5)	1 (1.4)	5 (3.4)	2 (2.7)
ウイルス感染	2 (2.7)	3 (4.2)	5 (3.4)	2 (2.7)
胃腸炎	3 (4.1)	1 (1.4)	4 (2.8)	1 (1.4)
高コレステロール血症	2 (2.7)	2 (2.8)	4 (2.8)	3 (4.1)
注射部位疼痛	0 (0.0)	4 (5.6)	4 (2.8)	1 (1.4)
悪心	1 (1.4)	3 (4.2)	4 (2.8)	3 (4.1)
気管支炎	1 (1.4)	2 (2.8)	3 (2.1)	1 (1.4)
下痢	1 (1.4)	2 (2.8)	3 (2.1)	1 (1.4)
消化不良	1 (1.4)	2 (2.8)	3 (2.1)	1 (1.4)
疲労	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (2.1)	5 (6.8)
肝酵素上昇	1 (1.4)	2 (2.8)	3 (2.1)	0 (0.0)
高血圧	1 (1.4)	2 (2.8)	3 (2.1)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	3 (4.2)	3 (2.1)	1 (1.4)

Source：F2310 試験 W52-Table 14.3.1-1.1
有害事象は，Any セクキヌマブ群の降順で表示。

Table 4-17　Week 156 までの有害事象発現被験者数・発現率（Any セクキヌマブ群で発現率 5%以上）（F2310 試験，SAF）

PT	Any AIN457 75 mg N = 105 n (%)	Any AIN457 150 mg N = 111 n (%)	Any AIN457 N = 211 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
合計	93 (88.6)	94 (84.7)	185 (87.7)	47 (63.5)
鼻咽頭炎	28 (26.7)	24 (21.6)	52 (24.6)	3 (4.1)
上気道感染	13 (12.4)	11 (9.9)	24 (11.4)	2 (2.7)
下痢	9 (8.6)	14 (12.6)	23 (10.9)	1 (1.4)
気管支炎	14 (13.3)	9 (8.1)	23 (10.9)	1 (1.4)
インフルエンザ	11 (10.5)	10 (9.0)	21 (10.0)	0 (0.0)
頭痛	8 (7.6)	12 (10.8)	20 (9.5)	6 (8.1)
高血圧	6 (5.7)	12 (10.8)	18 (8.5)	0 (0.0)
胃腸炎	6 (5.7)	8 (7.2)	14 (6.6)	1 (1.4)
関節痛	7 (6.7)	6 (5.4)	13 (6.2)	2 (2.7)
筋骨格痛	6 (5.7)	6 (5.4)	12 (5.7)	0 (0.0)
背部痛	5 (4.8)	6 (5.4)	11 (5.2)	2 (2.7)
口腔ヘルペス	6 (5.7)	5 (4.5)	11 (5.2)	0 (0.0)
扁桃炎	5 (4.8)	6 (5.4)	11 (5.2)	1 (1.4)
咳嗽	5 (4.8)	6 (5.4)	11 (5.2)	1 (1.4)

Source：F2310 試験 W156-Table 14.3.1-1.2
有害事象は，Any セクキヌマブ群の降順で表示。

2）副作用

Week 16 までの副作用発現率は，セクキヌマブ 150 mg 群及び 75 mg 群ではプラセボ群に比べて低かった（150 mg 群 26.4%，75 mg 群 17.8%，プラセボ群 32.4%）。PT 別で，150 mg 群又は 75 mg 群でプラセボ群に比べて発現率が 5%以上高かった副作用はなかった。150 mg 群で 75 mg 群に比べて発現率が 5%以上高かった副作用は，注射部位疼痛（それぞれ 5.6%，0.0%）であった（F2310 試験 W52-Table 14.3.1-7.1）。

Week 156 までの副作用発現率は，Any セクキヌマブ 75 mg 群（41.0%）に比べて Any セクキヌマブ 150 mg 群（45.9%）で高かった。PT 別で，Any セクキヌマブ 150 mg 群で Any セクキヌマブ 75 mg 群に比べて発現率が 5%以上高かった副作用はなかった。Week 156 までに発現したすべての副作用を Table 4-36 に示す。

3）重症度別の有害事象

Week 16 までの有害事象は，いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，セクキヌマブ 150 mg 群で 6 名（8.3%），75 mg 群で 6 名（8.2%），プラセボ群で 5 名（6.8%）に認められた。PT 別では，いずれの事象も 1 名に発現した。150 mg 群で発現した高度の有害事象は，口唇炎，疲労，胃腸炎，倦怠感，肝酵素上昇，脳核磁気共鳴画像異常，悪性黒

色腫，帯状感，気力低下，及び呼吸困難であり，このうち口唇炎及び肝酵素上昇は治験薬との関連を否定されなかった。75 mg 群で発現した高度の有害事象は，心筋梗塞，瞼板腺炎，顕微鏡的大腸炎，クローン病，歯感染，及び頭痛であり，このうち瞼板腺炎，クローン病，歯感染，及び頭痛は治験薬との関連を否定されなかった（F2310 試験 W52-Table 14.3.1-3.1，Listing 16.2.7-1.1）。

Week 156 までの有害事象は，いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，Any セクキヌマブ 150 mg 群で 20 名（18.0%），Any セクキヌマブ 75 mg 群で 18 名（17.1%）に認められた。PT 別では，いずれかの群で 2 名以上に発現した高度の有害事象は，心筋梗塞（Any セクキヌマブ 150 mg 群 1 名，Any セクキヌマブ 75 mg 群 2 名，以下同順），クローン病（1 名，2 名），疲労（2 名，0 名），胃腸炎（3 名，0 名），肺炎（0 名，2 名），及び頭痛（2 名，1 名）であった。このうちクローン病 1 名（Any セクキヌマブ 75 mg 群），胃腸炎 1 名（Any セクキヌマブ 150 mg 群），肺炎 1 名（Any セクキヌマブ 75 mg 群），頭痛 2 名（Any セクキヌマブ 75 mg 群 1 名，Any セクキヌマブ 150 mg 群 1 名）は治験薬との関連を否定されなかった（F2310 試験 W156-Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡例一覧を Table 4-18 に示す。

Week 156 までに死亡が 3 名報告された。内訳は，セクキヌマブ 75 mg 群 1 名での心筋梗塞，別の 1 名での呼吸停止，及び Any セクキヌマブ 150 mg 群 1 名での死亡であった。いずれの死亡も治験薬投与との関連は否定された。

死亡した 3 名の詳細は，本書の 5 章に示した。

Table 4-18　　Week 156 までの死亡例一覧（F2310 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	主たる死因（医師記載名 / PT）	投与期間 a)（日）	死亡 a)（日）	関連 b)
セクキヌマブ 75 mg 群	1041002	60/男/白人	急性心筋梗塞 / 心筋梗塞	22	29	0
セクキヌマブ 75 mg 群	5008001	77/男/白人	呼吸停止 / 呼吸停止	925	975	0
セクキヌマブ 150 mg 群	2055002	39/男/白人	死亡（死因不明）/ 死亡	893	932	0

Source：F2310 試験 W156-Listing 14.3.2-1，Listing 16.2.7-1.1
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現被験者数・発現率について，Week 16 までの結果を Table 4-19 に，Week 156 までの結果を Table 4-20 に示す。

Week 16 までの重篤な有害事象の発現率は，セクキヌマブ 150 mg 群が 5.6%（4/72 名），75 mg 群が 5.5%（4/73 名），プラセボ群が 4.1%（3/74 名）であった。PT 別では，いずれの事象も 1 名に発現した。重篤な感染症はなかった。セクキヌマブ群で関連を否定されなかった重篤な有害事

象は，150 mg 群の肝酵素上昇，75 mg 群の虚血性大腸炎及びクローン病であり，いずれも消失した（F2310 試験 W52-Listing 14.3.2-2）。

Week 156 までの重篤な有害事象の発現率は，Any セクキヌマブ 150 mg 群で 13.5%（15/111 名），Any セクキヌマブ 75 mg 群で 19.0%（20/105 名）であった。いずれかの群で 2 名以上に発現した事象は心筋梗塞（Any セクキヌマブ 75 mg 群 2 名），クローン病（Any セクキヌマブ 75 mg 群 2 名），肺炎（Any セクキヌマブ 75 mg 群 2 名），及び頭痛（Any セクキヌマブ 150 mg 群 2 名）であった。重篤な感染症の内訳は，Any セクキヌマブ 150 mg 群の熱性感染症（1 名），Any セクキヌマブ 75 mg 群の肺炎（2 名），丹毒，鼠径部膿瘍，ウイルス性髄膜炎，咽頭炎，及び術後創感染（各 1 名）であった。Week 16 までに報告された事象以外で，関連を否定されなかった重篤な有害事象は，Any セクキヌマブ 150 mg 群の熱性感染症，Any セクキヌマブ 75 mg 群の薬効欠如，強直性脊椎炎，肺炎，表在性血栓性静脈炎，術後創感染，ウイルス性髄膜炎，及びネフローゼ症候群であり，ネフローゼ症候群以外はいずれも消失した（F2310 試験 W156-Listing 14.3.2-2）。

Table 4-19　Week 16 までの SOC 及び PT 別の重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

SOC PT	AIN457 75 mg N = 73 n (%)	AIN457 150 mg N = 72 n (%)	Any AIN457 N = 145 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
合計	4 (5.5)	4 (5.6)	8 (5.5)	3 (4.1)
心臓障害	1(1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (4.1)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
顕微鏡的大腸炎	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
潰瘍性大腸炎	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
クローン病	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
傷害，中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
脳振盪	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
臨床検査	0 (0.0)	2 (2.8)	2 (1.4)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
脳核磁気共鳴画像異常	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	1 (1.4)
肋軟骨炎	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)

Source：F2310 試験 W52-Table 14.3.1-5.1
SOC ごとの有害事象は，Any セクキヌマブ群の降順で表示。

Table 4-20　Week 156 までの SOC 及び PT 別の重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

SOC PT	Any AIN457 75 mg N = 105 n (%)	Any AIN457 150 mg N = 111 n (%)	Any AIN457 N = 211 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
合計	20 (19.0)	15 (13.5)	35 (16.6)	4 (5.4)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心臓障害	3 (2.9)	1 (0.9)	4 (1.9)	0 (0.0)
心筋梗塞	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
急性冠動脈症候群	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
虹彩毛様体炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸障害	5 (4.8)	3 (2.7)	8 (3.8)	0 (0.0)
クローン病	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
潰瘍性大腸炎	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
腹部ヘルニア	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
顕微鏡的大腸炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
嵌頓裂孔ヘルニア	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
薬効欠如	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	7 (6.7)	1 (0.9)	8 (3.8)	0 (0.0)
肺炎	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
丹毒	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
熱性感染症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
肛径部膿瘍	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
ウイルス性髄膜炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
術後創感染	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
傷害，中毒および処置合併症	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (1.4)	1 (1.4)
下肢骨折	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腰椎骨折	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
多発性外傷	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
脾破裂	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
脳振盪	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
臨床検査	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)

SOC PT	Any AIN457 75 mg N = 105 n (%)	Any AIN457 150 mg N = 111 n (%)	Any AIN457 N = 211 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.9)	2 (1.8)	4 (1.9)	1 (1.4)
強直性脊椎炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
背部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
肋軟骨炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	2 (1.8)	3 (1.4)	1 (1.4)
神経膠芽細胞腫	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
乳管内増殖性病変	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
表在拡大型黒色腫，病期不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
神経系障害	1 (1.0)	3 (2.7)	4 (1.9)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (0.9)	0 (0.0)
手根管症候群	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
四肢不全麻痺	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
腎および尿路障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
ネフローゼ症候群	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腟出血	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	2 (1.8)	3 (1.4)	0 (0.0)
鼻中隔弯曲	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
呼吸停止	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
血管障害	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

Source：F2310 試験 W156-Table 14.3.1-5.2
SOC ごとの有害事象は，Anyセクキヌマブ群の降順で表示。

（4）重要な有害事象

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現被験者数・発現率について，Week 16 までの結果を Table 4-21 に，Week 156 までの結果を Table 4-22 に示す。

Week 16 までの投与中止に至った有害事象の発現率は，セクキヌマブ 150 mg 群が 6.9%（5/72 名），75 mg 群が 4.1%（3/73 名），プラセボ群が 5.4%（4/74 名）であった。PT 別では，いずれの事象も 1 名に発現した。感染症により投与を中止した被験者はなかった。

Week 156 までの投与中止に至った有害事象の発現率は，Any セクキヌマブ 150 mg 群で 9.0%（10/111 名），Any セクキヌマブ 75 mg 群で 9.5%（10/105 名）と，セクキヌマブの両投与群間で同程度であった。投与中止に至った事象は，Any セクキヌマブ 75 mg 群で発現したクローン病（2 名）を除き，いずれも 1 名での発現であった。感染症により投与を中止した被験者はなかった。

Table 4-21　Week 16 までの投与中止に至った有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

SOC PT	AIN457 75 mg N = 73 n (%)	AIN457 150 mg N = 72 n (%)	Any AIN457 N = 145 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
合計	3 (4.1)	5 (6.9)	8 (5.5)	4 (5.4)
心臓障害	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
クローン病	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
中毒性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
臨床検査	0 (0.0)	2 (2.8)	2 (1.4)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
脳核磁気共鳴画像異常	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
神経系障害	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)

Source：F2310 試験 W52-Table 14.3.1-8.1
SOC ごとの有害事象は，Anyセクキヌマブ群の降順で表示。

Table 4-22　Week 156 までの投与中止に至った有害事象の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

SOC PT	Any AIN457 75 mg N = 105 n (%)	Any AIN457 150 mg N = 111 n (%)	Any AIN457 N = 211 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
合計	10 (9.5)	10 (9.0)	20 (9.5)	4 (5.4)
心臓障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
虹彩毛様体炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
クローン病	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
中毒性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
臨床検査	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (1.4)
強直性脊椎炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
関節痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	2 (1.8)	3 (1.4)	0 (0.0)
神経膠芽細胞腫	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
乳管内増殖性病変	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害	1 (1.0)	2 (1.8)	3 (1.4)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (1.4)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (1.4)
腎および尿路障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
ネフローゼ症候群	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
呼吸停止	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
血管障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

Source：F2310 試験 W156-Table 14.3.1-8.2
SOC ごとの有害事象は，Any セクキヌマブ群の降順で表示。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

治験薬投与後に新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液学的検査値異常（CTCAE グレード別）について，Week 16 までの結果を Table 4-23 に，Week 156 までの結果を Table 4-24 に示す。

Week 16 までに，グレード 3 以上の血液学的検査値異常はいずれの投与群でも認められなかった。

Week 156 までに，グレード 3 の好中球減少が Any セクキヌマブ 150 mg 群で 1 名（0.9%），リンパ球数減少が Any セクキヌマブ 75 mg 群で 2 名（1.9%）に認められた。グレード 4 の血液学的検査値異常はいずれの投与群でも認められなかった。

Table 4-23　Week 16 までに新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液学的検査値異常（CTCAE グレード別）の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

Variable	Criterion	AIN457 75 mg N = 73 n/M (%)	AIN457 150 mg N = 72 n/M (%)	Any AIN457 N = 145 n/M (%)	Placebo N = 74 n/M (%)
Hemoglobin (g/L)	< LLN - 100 g/L (Grade 1)	8/59 (13.6)	12/58 (20.7)	20/117 (17.1)	19/65 (29.2)
	< 100 - 80 g/L (Grade 2)	0/73 (0.0)	0/71 (0.0)	0/144 (0.0)	0/73 (0.0)
	< 80 g/L (Grade 3)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
Leukocytes (10^9/L)	< LLN - 3.0 × 10^9/L (Grade 1)	6/72 (8.3)	3/71 (4.2)	9/143 (6.3)	0/71 (0.0)
	< 3.0 - 2.0 × 10^9/L (Grade 2)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	< 2.0 - 1.0 × 10^9/L (Grade 3)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	< 1.0 × 10^9/L (Grade 4)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
Lymphocytes (absolute) (10^9/L)	< LLN - 0.8 × 10^9/L (Grade 1)	4/73 (5.5)	2/72 (2.8)	6/145 (4.1)	2/71 (2.8)
	< 0.8 - 0.5 × 10^9/L (Grade 2)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	< 0.5 - 0.2 × 10^9/L (Grade 3)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	< 0.2 × 10^9/L (Grade 4)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
Neutrophils (absolute) (10^9/L)	< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	1/73 (1.4)	0/72 (0.0)	1/145 (0.7)	0/73 (0.0)
	< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
Platelets (10^9/L)	< LLN - 75 × 10^9/L (Grade 1)	3/71 (4.2)	1/72 (1.4)	4/143 (2.8)	1/72 (1.4)
	< 75 - 50 × 10^9/L (Grade 2)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	< 50 - 25 × 10^9/L (Grade 3)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	< 25 × 10^9/L (Grade 4)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)

Source：F2310 試験 W52-Table 14.3-2.1.6
Grade = CTCAE grade
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
M = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者数を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
基準に該当する測定値が複数ある場合は，最重症の基準で 1 回カウントした。

Table 4-24　Week 156 までに新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液学的検査値異常（CTCAE グレード別）の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

Variable	Criterion	Any AIN457 75 mg N = 105 n/M (%)	Any AIN457 150 mg N = 111 n/M (%)	Any AIN457 N = 211 n/M (%)	Placebo N = 74 n/M (%)
Hemoglobin (g/L)	< LLN - 100 g/L (Grade 1)	17/89 (19.1)	21/92 (22.8)	37/177 (20.9)	19/65 (29.2)
	< 100 - 80 g/L (Grade 2)	2/105 (1.9)	0/110 (0.0)	2/210 (1.0)	0/73 (0.0)
	< 80 g/L (Grade 3)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
Leukocytes (10^9/L)	< LLN - 3.0 × 10^9/L (Grade 1)	10/102 (9.8)	16/110 (14.5)	26/207 (12.6)	0/71 (0.0)
	< 3.0 - 2.0 × 10^9/L (Grade 2)	2/105 (1.9)	0/111 (0.0)	2/211 (0.9)	0/73 (0.0)
	< 2.0 - 1.0 × 10^9/L (Grade 3)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
	< 1.0 × 10^9/L (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
Lymphocytes (absolute) (10^9/L)	< LLN - 0.8 × 10^9/L (Grade 1)	4/104 (3.8)	5/110 (4.5)	9/209 (4.3)	2/71 (2.8)
	< 0.8 - 0.5 × 10^9/L (Grade 2)	1/105 (1.0)	3/111 (2.7)	4/211 (1.9)	0/73 (0.0)
	< 0.5 - 0.2 × 10^9/L (Grade 3)	2/105 (1.9)	0/111 (0.0)	2/211 (0.9)	0/73 (0.0)
	< 0.2 × 10^9/L (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
Neutrophils (absolute) (10^9/L)	< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	1/105 (1.0)	0/111 (0.0)	1/211 (0.5)	0/73 (0.0)
	< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	5/105 (4.8)	2/111 (1.8)	7/211 (3.3)	0/73 (0.0)
	< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)	0/73 (0.0)
	< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
Platelets (10^9/L)	< LLN - 75 × 10^9/L (Grade 1)	10/102 (9.8)	5/111 (4.5)	15/208 (7.2)	1/72 (1.4)
	< 75 - 50 × 10^9/L (Grade 2)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
	< 50 - 25 × 10^9/L (Grade 3)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
	< 25 × 10^9/L (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)

Source：F2310 試験 W156-Table 14.3-2.1.7
Grade = CTCAE grade
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
M = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそより高い Grade の異常がみられた被験者数を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
基準に該当する測定値が複数ある場合は，最重症の基準で 1 回カウントした。

2）血液生化学的検査

治験薬投与後に新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液生化学的検査値異常（CTCAE グレード別）について，Week 16 までの結果を Table 4-25 に，Week 156 までの結果を Table 4-26 に示す。

Week 16 までに，セクキヌマブの両投与群でグレード 3 の血液生化学的検査値異常として ALT 上昇，AST 上昇，高血糖，及びトリグリセリド上昇が認められたが，その割合は各群で 3%未満であった。セクキヌマブ群でグレード 4 の血液生化学的検査値異常は認められなかった。

Week 156 までに，Any セクキヌマブ 150 mg 群又は Any セクキヌマブ 75 mg 群にグレード 3 以上の血液生化学的検査値異常として ALT 上昇，AST 上昇，クレアチニン上昇，高血糖，及びトリグリセリド上昇が認められたが，その割合は各群で 3%未満であった。グレード 4 のトリグリセリド上昇が，Any セクキヌマブ 150 mg 群の 1 名（0.9%）に認められた（被験者 1080016）。

Table 4-25　Week 16 までに新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液生化学的検査値異常（CTCAE グレード別）の発現被験者数・発現率（F2310 試験, SAF）

Variable	Criterion	AIN457 75 mg N = 73 n/M (%)	AIN457 150 mg N = 72 n/M (%)	Any AIN457 N = 145 n/M (%)	Placebo N = 74 n/M (%)
Alanine aminotransferase (U/L)	> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	13/68 (19.1)	14/68 (20.6)	27/136 (19.9)	6/72 (8.3)
	> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	0/73 (0.0)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	1/73 (1.4)
Alkaline phosphatase (U/L)	> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	0/68 (0.0)	2/65 (3.1)	2/133 (1.5)	3/70 (4.3)
	> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
Aspartate aminotransferase (U/L)	> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	11/70 (15.7)	9/69 (13.0)	20/139 (14.4)	4/71 (5.6)
	> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	2/73 (2.7)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
Bilirubin (umol/L)	> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	1/72 (1.4)	0/72 (0.0)	1/144 (0.7)	1/71 (1.4)
	> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/72 (0.0)
	> 3.0 - 10.0 × ULN (Grade 3)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	> 10.0 × ULN (Grade 4)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
Cholesterol (mmol/L)	> ULN - 7.75 mmol/L (Grade 1)	6/40 (15.0)	3/40 (7.5)	9/80 (11.3)	10/43 (23.3)
	> 7.75 - 10.34 mmol/L (Grade 2)	0/71 (0.0)	2/71 (2.8)	2/142 (1.4)	0/72 (0.0)
	> 10.34 - 12.92 mmol/L (Grade 3)	0/71 (0.0)	0/71 (0.0)	0/142 (0.0)	0/72 (0.0)
	> 12.92 mmol/L (Grade 4)	0/71 (0.0)	0/71 (0.0)	0/142 (0.0)	0/72 (0.0)
Creatinine (umol/L)	> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	7/71 (9.9)	9/67 (13.4)	16/138 (11.6)	6/70 (8.6)
	> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	0/73 (0.0)
	> 3.0 - 6.0 × ULN (Grade 3)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	> 6.0 × ULN (Grade 4)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
Gamma glutamyl transferase (U/L)	> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	5/68 (7.4)	4/67 (6.0)	9/135 (6.7)	2/68 (2.9)
	> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	1/73 (1.4)	1/72 (1.4)	2/145 (1.4)	1/72 (1.4)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
Glucose, serum, fasting decreased (mmol/L)	< LLN - 3.0 mmol/L (Grade 1)	11/72 (15.3)	8/71 (11.3)	19/143 (13.3)	6/72 (8.3)
	< 3.0 - 2.2 mmol/L (Grade 2)	1/73 (1.4)	2/72 (2.8)	3/145 (2.1)	2/73 (2.7)
	< 2.2 - 1.7 mmol/L (Grade 3)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	< 1.7 mmol/L (Grade 4)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
Glucose, serum, fasting increased (mmol/L)	> ULN - 8.9 mmol/L (Grade 1)	2/68 (2.9)	1/70 (1.4)	3/138 (2.2)	4/73 (5.5)
	> 8.9 - 13.9 mmol/L (Grade 2)	2/71 (2.8)	2/71 (2.8)	4/142 (2.8)	3/73 (4.1)
	> 13.9 - 27.8 mmol/L (Grade 3)	2/73 (2.7)	1/72 (1.4)	3/145 (2.1)	0/73 (0.0)
	> 27.8 mmol/L (Grade 4)	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
Triglycerides, fasting (mmol/L)	≥ 1.71 mmol/L - 3.42 mmol/L (Grade 1)	10/59 (16.9)	6/55 (10.9)	16/114 (14.0)	8/47 (17.0)
	> 3.42 mmol/L - 5.7 mmol/L (Grade 2)	2/71 (2.8)	1/68 (1.5)	3/139 (2.2)	3/71 (4.2)
	> 5.7 mmol/L - 11.4 mmol/L (Grade 3)	0/71 (0.0)	1/71 (1.4)	1/142 (0.7)	1/72 (1.4)
	> 11.4 mmol/L (Grade 4)	0/71 (0.0)	0/71 (0.0)	0/142 (0.0)	0/72 (0.0)

Source：F2310 試験 W52-Table 14.3-2.2.6
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
M = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者数を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
基準に該当する測定値が複数ある場合は，最重症の基準で 1 回カウントした。

Table 4-26 Week 156 までに新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液生化学的検査値異常（CTCAE グレード別）の発現被験者数・発現率（F2310 試験, SAF）

Variable	Criterion	Any AIN457 75 mg N = 105 n/M (%)	Any AIN457 150 mg N = 111 n/M (%)	Any AIN457 N = 211 n/M (%)	Placebo N = 74 n/M (%)
Alanine aminotransferase (U/L)	> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	32/100 (32.0)	29/106 (27.4)	61/201 (30.3)	6/72 (8.3)
	> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/105 (0.0)	2/111 (1.8)	2/211 (0.9)	0/73 (0.0)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)	0/73 (0.0)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	1/73 (1.4)
Alkaline phosphatase (U/L)	> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	5/98 (5.1)	7/103 (6.8)	12/196 (6.1)	3/70 (4.3)
	> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)	0/73 (0.0)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
Aspartate aminotransferase (U/L)	> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	19/101 (18.8)	19/107 (17.8)	38/203 (18.7)	4/71 (5.6)
	> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	1/105 (1.0)	0/111 (0.0)	1/211 (0.5)	0/73 (0.0)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/105 (0.0)	2/111 (1.8)	2/211 (0.9)	2/73 (2.7)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
Bilirubin (umol/L)	> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	5/103 (4.9)	3/109 (2.8)	8/208 (3.8)	1/71 (1.4)
	> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	1/105 (1.0)	1/110 (0.9)	2/210 (1.0)	0/72 (0.0)
	> 3.0 - 10.0 × ULN (Grade 3)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
	> 10.0 × ULN (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
Cholesterol (mmol/L)	> ULN - 7.75 mmol/L (Grade 1)	19/58 (32.8)	19/65 (29.2)	38/121 (31.4)	10/43 (23.3)
	> 7.75 - 10.34 mmol/L (Grade 2)	1/103 (1.0)	6/109 (5.5)	7/207 (3.4)	0/72 (0.0)
	> 10.34 - 12.92 mmol/L (Grade 3)	0/103 (0.0)	0/109 (0.0)	0/207 (0.0)	0/72 (0.0)
	> 12.92 mmol/L (Grade 4)	0/103 (0.0)	0/109 (0.0)	0/207 (0.0)	0/72 (0.0)
Creatinine (umol/L)	> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	19/101 (18.8)	21/105 (20.0)	38/201 (18.9)	6/70 (8.6)
	> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)	0/73 (0.0)
	> 3.0 - 6.0 × ULN (Grade 3)	1/105 (1.0)	0/111 (0.0)	1/211 (0.5)	0/73 (0.0)
	> 6.0 × ULN (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
Gamma glutamyl transferase (U/L)	> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	15/98 (15.3)	12/104 (11.5)	26/197 (13.2)	2/68 (2.9)
	> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	4/104 (3.8)	1/111 (0.9)	5/210 (2.4)	1/72 (1.4)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
Glucose, serum, fasting decreased (mmol/L)	< LLN - 3.0 mmol/L (Grade 1)	26/103 (25.2)	21/110 (19.1)	47/208 (22.6)	6/72 (8.3)
	< 3.0 - 2.2 mmol/L (Grade 2)	2/105 (1.9)	4/111 (3.6)	6/211 (2.8)	2/73 (2.7)
	< 2.2 - 1.7 mmol/L (Grade 3)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
	< 1.7 mmol/L (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
Glucose, serum, fasting increased (mmol/L)	> ULN - 8.9 mmol/L (Grade 1)	6/100 (6.0)	2/109 (1.8)	8/204 (3.9)	4/73 (5.5)
	> 8.9 - 13.9 mmol/L (Grade 2)	5/103 (4.9)	5/110 (4.5)	10/208 (4.8)	3/73 (4.1)
	> 13.9 - 27.8 mmol/L (Grade 3)	3/105 (2.9)	2/111 (1.8)	5/211 (2.4)	0/73 (0.0)
	> 27.8 mmol/L (Grade 4)	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
Triglycerides, fasting (mmol/L)	≥ 1.71 mmol/L - 3.42 mmol/L (Grade 1)	24/82 (29.3)	17/77 (22.1)	41/157 (26.1)	8/47 (17.0)
	> 3.42 mmol/L - 5.7 mmol/L (Grade 2)	9/103 (8.7)	10/105 (9.5)	18/203 (8.9)	3/71 (4.2)
	> 5.7 mmol/L - 11.4 mmol/L (Grade 3)	1/103 (1.0)	3/109 (2.8)	4/207 (1.9)	1/72 (1.4)
	> 11.4 mmol/L (Grade 4)	0/103 (0.0)	1/109 (0.9)	1/207 (0.5)	0/72 (0.0)

Source：F2310 試験 W156-Table 14.3-2.2.7
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
M = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者数を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数
基準に該当する測定値が複数ある場合は，最重症の基準で 1 回カウントした。

肝機能検査

臨床的に注目すべき肝機能検査値異常について，Week 16 までの結果を Table 4-27 に，Week 156 までの結果を Table 4-28 に示す。

Week 16 までに，セクキヌマブ 150 mg 群で ALT，AST，及び ALP で臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者がみられたが，その割合は 2%未満と低く，プラセボ群と同程度であった。75 mg 群で臨床的に注目すべき肝機能検査値異常は認められなかった。Week 16 までに，Hy's Law 基準に合致した被験者は認められなかった。

150 mg 群の 1 名で ALT 又は AST が基準値上限の 8～10 倍超かつ ALP が基準値上限の 2 倍超に上昇し，治験薬投与を中止した。いずれの肝機能検査値異常も正常値に復した。

Week 156 までの肝機能検査値異常の発現率は低く，投与群間で同程度であり，用量依存性は認められなかった。Hy's Law 基準に合致する肝機能検査値異常は認められなかった。

Table 4-27　Week 16 までの肝機能検査値異常の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

Criterion	AIN457 75 mg N = 73 n/M (%)	AIN457 150 mg N = 72 n/M (%)	Any AIN457 N = 145 n/M (%)	Placebo N = 74 n/M (%)
ALT > 3 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	1/73 (1.4)
ALT > 5 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	1/73 (1.4)
ALT > 8 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	1/73 (1.4)
ALT > 10 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	1/73 (1.4)
ALT > 20 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	1/73 (1.4)
AST > 3 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	2/73 (2.7)
AST > 5 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	2/73 (2.7)
AST > 8 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	1/73 (1.4)
AST > 10 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	1/73 (1.4)
AST > 20 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
ALT or AST > 3 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	2/73 (2.7)
ALT or AST > 5 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	2/73 (2.7)
ALT or AST > 8 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	1/73 (1.4)
ALT or AST > 10 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	1/73 (1.4)
ALT or AST > 20 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	1/73 (1.4)
TBL > 1.5 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/72 (0.0)
TBL > 2 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	1/73 (1.4)
TBL > 3 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
ALP > 2 × ULN	0/73 (0.0)	1/72 (1.4)	1/145 (0.7)	0/73 (0.0)
ALP > 3 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
ALP > 5 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
ALT or AST > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
ALT or AST > 8 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
ALT or AST > 10 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
ALP > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
ALP > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)

Criterion	AIN457 75 mg N = 73 n/M (%)	AIN457 150 mg N = 72 n/M (%)	Any AIN457 N = 145 n/M (%)	Placebo N = 74 n/M (%)
Hy's Law laboratory criteria				
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN & ALP < 2 × ULN	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)

F2310 試験 W52-Table 14.3-2.2.12
n = ベースライン後に異常の基準に該当又はベースライン値より悪化した被験者数。
M = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く
基準に該当する測定値が複数ある場合は，最重症の基準で 1 回カウントした。

Table 4-28　Week 156 までの肝機能検査値異常の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

Criterion	Any AIN457 75 mg N = 105 n/M (%)	Any AIN457 150 mg N = 111 n/M (%)	Any AIN457 N = 211 n/M (%)	Placebo N = 74 n/M (%)
ALT > 3 × ULN	0/105 (0.0)	3/111 (2.7)	3/211 (1.4)	1/73 (1.4)
ALT > 5 × ULN	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)	1/73 (1.4)
ALT > 8 × ULN	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)	1/73 (1.4)
ALT > 10 × ULN	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)	1/73 (1.4)
ALT > 20 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	1/73 (1.4)
AST > 3 × ULN	1/105 (1.0)	2/111 (1.8)	3/211 (1.4)	2/73 (2.7)
AST > 5 × ULN	0/105 (0.0)	2/111 (1.8)	2/211 (0.9)	2/73 (2.7)
AST > 8 × ULN	0/105 (0.0)	2/111 (1.8)	2/211 (0.9)	1/73 (1.4)
AST > 10 × ULN	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)	1/73 (1.4)
AST > 20 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
ALT or AST > 3 × ULN	1/105 (1.0)	3/111 (2.7)	4/211 (1.9)	2/73 (2.7)
ALT or AST > 5 × ULN	0/105 (0.0)	2/111 (1.8)	2/211 (0.9)	2/73 (2.7)
ALT or AST > 8 × ULN	0/105 (0.0)	2/111 (1.8)	2/211 (0.9)	1/73 (1.4)
ALT or AST > 10 × ULN	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)	1/73 (1.4)
ALT or AST > 20 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	1/73 (1.4)
TBL > 1.5 × ULN	1/105 (1.0)	1/110 (0.9)	2/210 (1.0)	0/72 (0.0)
TBL > 2 × ULN	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)	1/73 (1.4)
TBL > 3 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
ALP > 2 × ULN	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)	0/73 (0.0)
ALP > 3 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
ALP > 5 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
ALT or AST > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
ALT or AST > 8 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
ALT or AST > 10 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
ALP > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
ALP > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)
Hy's Law laboratory criteria				
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN & ALP < 2 × ULN	0/105 (0.0)	0/111 (0.0)	0/211 (0.0)	0/73 (0.0)

Source：F2310 試験 W156-Table 14.3-2.2.13
n = ベースライン後に異常の基準に該当又はベースライン値より悪化した被験者数。
M = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く
基準に該当する測定値が複数ある場合は，最重症の基準で 1 回カウントした。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

臨床的に注目すべきバイタルサイン異常の発現被験者数・発現率について，Week 16 までの結果を Table 4-29 に，Week 156 までの結果を Table 4-30 に示す。

Week 16 までに，投与群間で発現率に 5%以上差がみられた注目すべきバイタルサイン異常は，脈拍低下，収縮期血圧上昇，及び拡張期血圧上昇であった。脈拍低下の発現率はセクキヌマブ 150 mg 群で 7.6%，75 mg 群で 7.1%，プラセボ群で 12.7%であり，プラセボ群に比べて各セクキヌマブ群で低かった。収縮期血圧上昇の発現率（150 mg 群 16.9%，75 mg 群 37.7%，プラセボ群 24.6%，以下同順）及び拡張期血圧上昇の発現率（21.5%，24.6%，19.0%）は，プラセボ群に比べて 75 mg 群で高く，150 mg 群で低かった。

Week 156 までに，セクキヌマブの両投与群間で発現率に 5%以上差がみられた注目すべきバイタルサイン異常は収縮期血圧上昇であった。その発現率は，Any セクキヌマブ 150 mg 群で 36.0%，Any セクキヌマブ 75 mg 群で 54.0%であり，Any セクキヌマブ 75 mg 群で高かった。

Table 4-29　Week 16 までに新たに発現した注目すべきバイタルサイン異常の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

Vital Signs	Category	AIN457 75 mg N = 73 n/M (%)	AIN457 150 mg N = 72 n/M (%)	Any AIN457 N = 145 n/M (%)	Placebo N = 74 n/M (%)
Sitting systolic blood pressure	High: ≥ 140 mmHg	23/61 (37.7)	10/59 (16.9)	33/120 (27.5)	14/57 (24.6)
	Low: < 90 mmHg	0/73 (0.0)	0/72 (0.0)	0/145 (0.0)	0/73 (0.0)
	High and Low	0/61 (0.0)	0/59 (0.0)	0/120 (0.0)	0/57 (0.0)
Sitting diastolic blood pressure	High: ≥ 90 mmHg	15/61 (24.6)	14/65 (21.5)	29/126 (23.0)	12/63 (19.0)
	Low: < 60 mmHg	3/73 (4.1)	2/71 (2.8)	5/144 (3.5)	5/72 (6.9)
	High and Low	0/61 (0.0)	0/64 (0.0)	0/125 (0.0)	0/62 (0.0)
Sitting pulse	High: > 100 bpm	1/71 (1.4)	3/72 (4.2)	4/143 (2.8)	4/73 (5.5)
	Low: < 60 bpm	5/70 (7.1)	5/66 (7.6)	10/136 (7.4)	9/71 (12.7)
	High and Low	0/68 (0.0)	0/66 (0.0)	0/134 (0.0)	0/71 (0.0)

Source：F2310 試験 W52-Table 14.3-3.2.1
n = 各基準に該当した被験者数
M = ベースライン時及び投与後に測定値があり，ベースライン時に基準に該当していない被験者数
「High and Low」は，ベースライン時に基準範囲内であり，投与後に異常値の「High」及び「Low」の両方の基準に該当した被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした
異常

収縮期血圧：140 mmHg 以上，又は 90 mmHg 未満
拡張期血圧：90 mmHg 以上，又は 60 mmHg 未満
脈拍：100 bpm を超える，又は 60 bpm 未満

Table 4-30　Week 156 までに新たに発現した注目すべきバイタルサイン異常の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

Vital Signs	Category	Any AIN457 75 mg N = 105 n/M (%)	Any AIN457 150 mg N = 111 n/M (%)	Any AIN457 N = 211 n/M (%)	Placebo N = 74 n/M (%)
Sitting systolic blood pressure	High: ≥ 140 mmHg	47/87 (54.0)	31/86 (36.0)	78/170 (45.9)	14/57 (24.6)
	Low: < 90 mmHg	0/105 (0.0)	1/111 (0.9)	1/211 (0.5)	0/73 (0.0)
	High and Low	0/87 (0.0)	0/86 (0.0)	0/170 (0.0)	0/57 (0.0)
Sitting diastolic blood pressure	High: ≥ 90 mmHg	26/88 (29.5)	34/100 (34.0)	59/183 (32.2)	12/63 (19.0)
	Low: < 60 mmHg	6/104 (5.8)	9/109 (8.3)	15/209 (7.2)	5/72 (6.9)
	High and Low	3/87 (3.4)	3/98 (3.1)	6/181 (3.3)	0/62 (0.0)
Sitting pulse	High: > 100 bpm	9/103 (8.7)	9/111 (8.1)	18/209 (8.6)	4/73 (5.5)
	Low: < 60 bpm	18/101 (17.8)	21/104 (20.2)	39/201 (19.4)	9/71 (12.7)
	High and Low	0/99 (0.0)	1/104 (1.0)	1/199 (0.5)	0/71 (0.0)

Source：F2310 試験 W156-Table 14.3-3.2.2
n = 各基準に該当した被験者数
M = ベースライン時及び投与後に測定値があり，ベースライン時に基準に該当していない被験者数
「High and Low」は，ベースライン時に基準範囲内であり，投与後に異常値の「High」及び「Low」の両方の基準に該当した被験者数
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした
異常

収縮期血圧：140 mmHg 以上，又は 90 mmHg 未満
拡張期血圧：90 mmHg 以上，又は 60 mmHg 未満
脈拍：100 bpm を超える，又は 60 bpm 未満

2）心電図

心電図異常の発現被験者数・発現率について，Week 16 までの結果を Table 4-31 に，Week 156 までの結果を Table 4-32 に示す。

Week 16 までに，セクキヌマブの両投与群で QTc が 500 msec を超えた被験者，又はベースラインから 60 msec を超えて変動した被験者はなかった。

Week 156 までに，QTc が 500 msec を超えた被験者はなかった。ベースラインから 60 msec を超える変動が Any セクキヌマブ 75 mg 群の QTcB で 2 名に認められたが，QTcF で同様の異常変動は認められなかった。

Table 4-31　Week 16 までの心電図異常の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

Criterion	AIN457 75 mg N = 73 n/M (%)	AIN457 150 mg N = 72 n/M (%)	Any AIN457 N = 145 n/M (%)	Placebo N = 74 n/M (%)
QTcB > 450 msec	2/54 (3.7)	2/47 (4.3)	4/101 (4.0)	2/47 (4.3)
QTcB > 480 msec	0/55 (0.0)	0/51 (0.0)	0/106 (0.0)	0/50 (0.0)
QTcB > 500 msec	0/55 (0.0)	0/52 (0.0)	0/107 (0.0)	0/50 (0.0)
QTcB changes from baseline > 30 msec	2/56 (3.6)	2/52 (3.8)	4/108 (3.7)	4/51 (7.8)
QTcB changes from baseline > 60 msec	0/56 (0.0)	0/52 (0.0)	0/108 (0.0)	1/51 (2.0)

Criterion	AIN457 75 mg N = 73 n/M (%)	AIN457 150 mg N = 72 n/M (%)	Any AIN457 N = 145 n/M (%)	Placebo N = 74 n/M (%)
QTcF > 450 msec	0/55 (0.0)	1/50 (2.0)	1/105 (1.0)	1/49 (2.0)
QTcF > 480 msec	0/55 (0.0)	0/52 (0.0)	0/107 (0.0)	0/50 (0.0)
QTcF > 500 msec	0/56 (0.0)	0/52 (0.0)	0/108 (0.0)	0/51 (0.0)
QTcF changes from baseline > 30 msec	1/56 (1.8)	1/52 (1.9)	2/108 (1.9)	0/51 (0.0)
QTcF changes from baseline > 60 msec	0/56 (0.0)	0/52 (0.0)	0/108 (0.0)	0/51 (0.0)
PR > 250 msec	0/56 (0.0)	0/52 (0.0)	0/108 (0.0)	0/50 (0.0)

Source：F2310 試験 W52-Table 14.3-4.2.1
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
M = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

Table 4-32　Week 156 までの心電図異常の発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

Criterion	Any AIN457 75 mg N = 105 n/M (%)	Any AIN457 150 mg N = 111 n/M (%)	Any AIN457 N = 211 n/M (%)	Placebo N = 74 n/M (%)
QTcB > 450 msec	7/84 (8.3)	8/87 (9.2)	15/167 (9.0)	2/47 (4.3)
QTcB > 480 msec	0/88 (0.0)	0/91 (0.0)	0/175 (0.0)	0/50 (0.0)
QTcB > 500 msec	0/88 (0.0)	0/92 (0.0)	0/176 (0.0)	0/50 (0.0)
QTcB changes from baseline > 30 msec	11/89 (12.4)	16/92 (17.4)	26/177 (14.7)	4/51 (7.8)
QTcB changes from baseline > 60 msec	2/89 (2.2)	0/92 (0.0)	2/177 (1.1)	1/51 (2.0)
QTcF > 450 msec	3/86 (3.5)	5/90 (5.6)	8/172 (4.7)	1/49 (2.0)
QTcF > 480 msec	0/88 (0.0)	0/92 (0.0)	0/176 (0.0)	0/50 (0.0)
QTcF > 500 msec	0/89 (0.0)	0/92 (0.0)	0/177 (0.0)	0/51 (0.0)
QTcF changes from baseline > 30 msec	7/89 (7.9)	9/92 (9.8)	16/177 (9.0)	0/51 (0.0)
QTcF changes from baseline > 60 msec	0/89 (0.0)	0/92 (0.0)	0/177 (0.0)	0/51 (0.0)
PR > 250 msec	0/89 (0.0)	0/92 (0.0)	0/177 (0.0)	0/50 (0.0)

Source：F2310 試験 W156-Table 14.3-4.2.2
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
M = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした

3）免疫原性

抗セクキヌマブ抗体が認められた被験者の一覧を Table 4-33 に示す。

Week 156 までに，抗セクキヌマブ抗体（ベースライン時に陰性であった被験者で，セクキヌマブ投与中に陽性）が Any セクキヌマブ 150 mg 群の 2 名及び Any セクキヌマブ 75 mg 群の 2 名に認められたが，いずれの被験者でも中和抗体は検出されなかった。これらの被験者で免疫原性に関連する有害事象及び PK への影響は認められなかった。

ベースライン時に 4 名で抗セクキヌマブ抗体が検出されたが，投与開始後はいずれの被験者でも検出されなかった。

Table 4-33　抗セクキヌマブ抗体が認められた被験者の一覧（F2310 試験，SAF）

被験者番号	投与群	生物製剤による治療歴	ADA [a)]（抗体価）/ N-Ab	AE possibly IG related/発現日/重篤性 [b)]	PK [c)]
セクキヌマブ投与群で ADA 陽性の被験者 (n = 4)					
1040001	AIN457 150 mg	GOLIMUMAB	Week 156 (2.83) / No	なし	Normal
3039004	AIN457 75 mg	なし	Week 156 (No titer) / No	なし	Normal
4061006	Placebo - AIN457 150 mg	ETANERCEPT	Week 104 (2.46) / No	なし	Normal
5021001	Placebo - AIN457 75 mg	なし	Week 52 (39.39) / No	なし	Normal
ベースラインのみで ADA 陽性の被験者 (n = 4)					
1053004	Placebo - AIN457 75 mg	なし	Baseline (1.98) / No	なし	Abnormal
4062008	Placebo - AIN457 150 mg	ETANERCEPT	Baseline (No titer) / No	Seasonal allergy /Day-45 /Non-SAE	Normal
5001003	AIN457 150 mg	なし	Baseline (2.03) / No	なし	Normal [d)]
5010002	AIN457 150 mg	INFLIXIMAB	Baseline (No titer) / No	なし	Normal

Source：F2310 試験 W52-Listing 16.2.5-1.2，F2310 試験 W156-Table 12-1，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-1.2
ADA = 抗セクキヌマブ抗体，IG = 免疫原性，N-Ab = 中和抗体
a) 抗体陽性の結果のみを示した。
b) AE possibly IG related（免疫原性関連有害事象）とは，過敏症 SMQ に含まれる PT である。
c) Normal とは，個々の被験者の血清中セクキヌマブ濃度が Week 4，Week 16，Week 24，Week 52，104，及び Week 156 の抗体陰性被験者で観察された範囲内であることと定義した。
d) 被験者番号 5001003 では Week 52 の血清中セクキヌマブ濃度が他の被験者の定常状態濃度の約 2 倍であり，定常状態が認められなかった。

PK の結果

投与群及び来院ごとの血清中セクキヌマブ濃度の平均値 ± 標準偏差を Table 4-34 に示す。

セクキヌマブ両投与群で Week 16 以降，血清中セクキヌマブ濃度は同程度で推移した。セクキヌマブ 75 mg 及び 150 mg を皮下投与したときの曝露量に用量比例性が認められた。

Table 4-34　投与群及び来院ごとの血清中セクキヌマブ濃度（F2310 試験，FAS）

Visit	AIN457 75 mg		AIN457 150 mg		Placebo - AIN457 75 mg		Placebo - AIN457 150 mg	
	n	平均値 (µg/mL) ± SD	n	平均値 (µg/mL) ± SD	n	平均値 (µg/mL) ± SD	n	平均値 (µg/mL) ± SD
Week 4	55	26.1 ± 8.95	62	54.0 ± 17.37	--	Placebo	--	Placebo
Week 16	66	12.3 ± 5.42	67	23.4 ± 10.97	--	First dose	--	First dose
Week 24	64	11.6 ± 4.67	63	20.5 ± 9.75	30	7.7 ± 3.37	34	15.5 ± 4.66
Week 52	55	10.7 ± 4.85	59	20.5 ± 9.03	23	11.3 ± 7.64	30	20.5 ± 10.93
Week 104	52	9.2 ± 3.93	57	19.5 ± 9.63	21	12.1 ± 9.27	28	22.7 ± 9.20
Week 156	43	10.2 ± 4.79	53	18.7 ± 9.07	20	9.5 ± 5.89	26	19.8 ± 8.47

Source：F2310 試験 W156-Table 14.2-30.1
n = それぞれの週にデータが得られている被験者の数。
セクキヌマブを 75 mg から 150 mg に増量した被験者は Week 156 の結果から除く。

4.1.1.1 F2310 試験（付録）

Table 4-35 Week 156 までの有害事象発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

SOC	Any AIN457 75 mg N = 105		Any AIN457 150 mg N = 111		Any AIN457 N = 211		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	93	(88.6)	94	(84.7)	185	(87.7)	47	(63.5)
血液およびリンパ系障害	9	(8.6)	4	(3.6)	13	(6.2)	2	(2.7)
白血球減少症	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)	0	(0.0)
リンパ節症	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
好中球減少症	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
血小板減少症	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
貧血	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
内出血発生の増加傾向	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
白血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
心臓障害	7	(6.7)	5	(4.5)	12	(5.7)	1	(1.4)
心筋梗塞	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)	0	(0.0)
動悸	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	1	(1.4)
洞性徐脈	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
急性冠動脈症候群	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
狭心症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
冠動脈硬化症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
心房細動	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
第一度房室ブロック	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
心筋虚血	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
先天性，家族性および遺伝性障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
ジルベール症候群	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
耳および迷路障害	8	(7.6)	2	(1.8)	10	(4.7)	3	(4.1)
回転性めまい	4	(3.8)	1	(0.9)	5	(2.4)	1	(1.4)
耳痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	1	(1.4)
外耳の炎症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
中耳滲出液	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
中耳の炎症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
耳鳴	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
耳管閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
眼障害	9	(8.6)	17	(15.3)	26	(12.3)	1	(1.4)
虹彩毛様体炎	1	(1.0)	3	(2.7)	4	(1.9)	1	(1.4)
ぶどう膜炎	0	(0.0)	4	(3.6)	4	(1.9)	0	(0.0)
眼瞼炎	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)	0	(0.0)
白内障	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	0	(0.0)
眼乾燥	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	0	(0.0)
虹彩炎	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	0	(0.0)
角膜炎	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 105		Any AIN457 150 mg N = 111		Any AIN457 N = 211		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼精疲労	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
乱視	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
霰粒腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
眼の炎症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
眼刺激	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
眼痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
眼そう痒症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
眼瞼縁痂皮	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
緑内障	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
虹彩障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
黄斑変性	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
瞼板腺炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
羞明	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
霧視	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
胃腸障害	34	(32.4)	34	(30.6)	67	(31.8)	12	(16.2)
下痢	9	(8.6)	14	(12.6)	23	(10.9)	1	(1.4)
消化不良	3	(2.9)	5	(4.5)	8	(3.8)	1	(1.4)
悪心	3	(2.9)	4	(3.6)	7	(3.3)	3	(4.1)
上腹部痛	3	(2.9)	3	(2.7)	6	(2.8)	1	(1.4)
歯痛	2	(1.9)	4	(3.6)	6	(2.8)	1	(1.4)
嘔吐	2	(1.9)	3	(2.7)	5	(2.4)	0	(0.0)
裂肛	2	(1.9)	2	(1.8)	4	(1.9)	0	(0.0)
胃炎	2	(1.9)	2	(1.8)	4	(1.9)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	1	(1.0)	3	(2.7)	4	(1.9)	0	(0.0)
口腔内潰瘍形成	2	(1.9)	2	(1.8)	4	(1.9)	0	(0.0)
腹痛	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)	0	(0.0)
潰瘍性大腸炎	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	0	(0.0)
クローン病	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)	0	(0.0)
口内炎	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	0	(0.0)
腹部膨満	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	1	(1.4)
腹部ヘルニア	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
口内乾燥	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	1	(1.4)
痔核	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
直腸出血	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
臍ヘルニア	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
腹部腫瘤	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
下腹部痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	1	(1.4)
アフタ性潰瘍	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
腹水	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
口唇のひび割れ	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
口唇炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
慢性胃炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 105		Any AIN457 150 mg N = 111		Any AIN457 N = 211		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
大腸炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
虚血性大腸炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
顕微鏡的大腸炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
便秘	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
消化管刺激症状	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
舌痛	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
嵌頓裂孔ヘルニア	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
炎症性腸疾患	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
鼠径ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
過敏性腸症候群	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
嚥下痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
口腔扁平苔癬	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
口の錯感覚	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
直腸脱	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
齲歯	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
鼓腸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
胃腸音異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
非感染性歯肉炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	17	(16.2)	22	(19.8)	38	(18.0)	11	(14.9)
疲労	4	(3.8)	5	(4.5)	8	(3.8)	5	(6.8)
発熱	4	(3.8)	3	(2.7)	7	(3.3)	0	(0.0)
末梢性浮腫	3	(2.9)	2	(1.8)	5	(2.4)	0	(0.0)
注射部位疼痛	0	(0.0)	4	(3.6)	4	(1.9)	1	(1.4)
無力症	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.4)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	0	(0.0)
胸部不快感	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
薬効欠如	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
薬剤離脱症候群	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
体温変動感	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
不明確な障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
治癒不良	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
注射部位内出血	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
注射部位紅斑	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	2	(2.7)
注射部位発疹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
注射部位蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	1	(1.4)
医療機器関連損傷	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
倦怠感	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
粘膜びらん	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
末梢腫脹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	1	(1.4)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 105		Any AIN457 150 mg N = 111		Any AIN457 N = 211		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	2	(1.9)	2	(1.8)	4	(1.9)	1	(1.4)
胆石症	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
脂肪肝	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
中毒性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
免疫系障害	2	(1.9)	3	(2.7)	5	(2.4)	1	(1.4)
季節性アレルギー	2	(1.9)	2	(1.8)	4	(1.9)	1	(1.4)
金属アレルギー	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	74	(70.5)	64	(57.7)	138	(65.4)	20	(27.0)
鼻咽頭炎	28	(26.7)	24	(21.6)	52	(24.6)	3	(4.1)
上気道感染	13	(12.4)	11	(9.9)	24	(11.4)	2	(2.7)
気管支炎	14	(13.3)	9	(8.1)	23	(10.9)	1	(1.4)
インフルエンザ	11	(10.5)	10	(9.0)	21	(10.0)	0	(0.0)
胃腸炎	6	(5.7)	8	(7.2)	14	(6.6)	1	(1.4)
口腔ヘルペス	6	(5.7)	5	(4.5)	11	(5.2)	0	(0.0)
扁桃炎	5	(4.8)	6	(5.4)	11	(5.2)	1	(1.4)
咽頭炎	6	(5.7)	3	(2.7)	9	(4.3)	0	(0.0)
尿路感染	6	(5.7)	3	(2.7)	9	(4.3)	2	(2.7)
鼻炎	6	(5.7)	2	(1.8)	8	(3.8)	1	(1.4)
副鼻腔炎	4	(3.8)	3	(2.7)	7	(3.3)	1	(1.4)
ウイルス感染	3	(2.9)	4	(3.6)	7	(3.3)	2	(2.7)
膀胱炎	2	(1.9)	4	(3.6)	6	(2.8)	0	(0.0)
気道感染	3	(2.9)	3	(2.7)	6	(2.8)	1	(1.4)
耳感染	3	(2.9)	2	(1.8)	5	(2.4)	1	(1.4)
毛包炎	2	(1.9)	3	(2.7)	5	(2.4)	0	(0.0)
歯感染	3	(2.9)	2	(1.8)	5	(2.4)	0	(0.0)
結膜炎	3	(2.9)	1	(0.9)	4	(1.9)	2	(2.7)
下気道感染	1	(1.0)	3	(2.7)	4	(1.9)	0	(0.0)
蜂巣炎	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	0	(0.0)
歯肉炎	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	0	(0.0)
肺炎	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)	0	(0.0)
遊走性紅斑	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(1.4)
せつ	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
爪真菌症	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	1	(1.4)
口腔真菌感染	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
外耳炎	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
術後創感染	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
ウイルス性気道感染	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
足部白癬	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
歯膿瘍	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
気管炎	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
四肢膿瘍	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
急性副鼻腔炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 105		Any AIN457 150 mg N = 111		Any AIN457 N = 211		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
細菌感染	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
感染性亀頭包皮炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
体部白癬	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
カンジダ感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
癰	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
慢性副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
エンテロウイルス感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
丹毒	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
眼感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
熱性感染症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚真菌感染	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
ウイルス性消化管感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
陰部ヘルペス	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
真菌性性器感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
肛径部膿瘍	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
ヘリコバクター感染	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
帯状疱疹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
麦粒腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
膿痂疹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
腎感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
喉頭炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
ウイルス性髄膜炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
ムンプス	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
歯周炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
臍帯周囲膿瘍	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
膿疱性皮疹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚感染	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
膿性痰	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
癜風	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
細菌性扁桃炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
細菌性膣炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
ウイルス性下痢	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
ウイルス性咽頭炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	1	(1.4)
外陰部膣カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
ライム病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
傷害，中毒および処置合併症	13	(12.4)	18	(16.2)	31	(14.7)	6	(8.1)
転倒	3	(2.9)	4	(3.6)	7	(3.3)	1	(1.4)
裂傷	1	(1.0)	4	(3.6)	5	(2.4)	0	(0.0)
挫傷	1	(1.0)	3	(2.7)	4	(1.9)	1	(1.4)
半月板損傷	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.4)	0	(0.0)
足関節部骨折	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 105		Any AIN457 150 mg N = 111		Any AIN457 N = 211		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
脳振盪	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	1	(1.4)
靭帯捻挫	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
滑膜断裂	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
節足動物咬傷	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
頚椎骨折	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
擦過傷	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
顔面骨骨折	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
手骨折	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
頭部損傷	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
顎の骨折	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
口唇損傷	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
下肢骨折	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
腰椎骨折	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
多発性外傷	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
肉離れ	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	1	(1.4)
爪損傷	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
処置後合併症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
処置後血腫	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
処置後腫脹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
処置合併症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
処置による疼痛	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
フューム吸引性呼吸障害	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
坐骨神経損傷	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
引っかき傷	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
頭蓋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
脊柱損傷	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
頚椎部脊髄損傷	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
脾破裂	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
腱断裂	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
熱傷	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
脛骨骨折	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
歯牙破折	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.4)
創傷	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
創傷出血	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
サンバーン	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
臨床検査	11	(10.5)	18	(16.2)	29	(13.7)	2	(2.7)
血中コレステロール増加	4	(3.8)	3	(2.7)	7	(3.3)	0	(0.0)
肝酵素上昇	2	(1.9)	3	(2.7)	5	(2.4)	0	(0.0)
アディポネクチン増加	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.4)	0	(0.0)
体重減少	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 105		Any AIN457 150 mg N = 111		Any AIN457 N = 211		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝機能検査値上昇	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
低比重リポ蛋白増加	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
体重増加	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
アポリポ蛋白 B 増加	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.4)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
血中カリウム増加	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
心雑音	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
心電図変化	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
リポ蛋白（a）増加	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	1	(1.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
収縮期血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
代謝および栄養障害	11	(10.5)	18	(16.2)	29	(13.7)	6	(8.1)
高脂血症	3	(2.9)	6	(5.4)	9	(4.3)	1	(1.4)
高コレステロール血症	2	(1.9)	6	(5.4)	8	(3.8)	3	(4.1)
脂質異常症	4	(3.8)	3	(2.7)	7	(3.3)	1	(1.4)
食欲減退	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
糖尿病	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
痛風	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
低カルシウム血症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
低カリウム血症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
ビタミン B12 欠乏	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
高カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
筋骨格系および結合組織障害	34	(32.4)	36	(32.4)	70	(33.2)	13	(17.6)
関節痛	7	(6.7)	6	(5.4)	13	(6.2)	2	(2.7)
筋骨格痛	6	(5.7)	6	(5.4)	12	(5.7)	0	(0.0)
背部痛	5	(4.8)	6	(5.4)	11	(5.2)	2	(2.7)
四肢痛	2	(1.9)	8	(7.2)	10	(4.7)	1	(1.4)
滑液包炎	6	(5.7)	2	(1.8)	8	(3.8)	0	(0.0)
脊椎痛	2	(1.9)	6	(5.4)	8	(3.8)	0	(0.0)
変形性関節症	4	(3.8)	3	(2.7)	7	(3.3)	1	(1.4)
筋痙縮	2	(1.9)	3	(2.7)	5	(2.4)	1	(1.4)
足底筋膜炎	2	(1.9)	3	(2.7)	5	(2.4)	0	(0.0)
強直性脊椎炎	3	(2.9)	1	(0.9)	4	(1.9)	1	(1.4)
腱炎	2	(1.9)	2	(1.8)	4	(1.9)	2	(2.7)
関節炎	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)	2	(2.7)
椎間板突出	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	1	(1.4)
筋力低下	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	0	(0.0)
頚部痛	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 105		Any AIN457 150 mg N = 111		Any AIN457 N = 211		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
滑液嚢腫	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)
滑膜炎	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	0	(0.0)
弾発指	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)
肋軟骨炎	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
外骨腫	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
線維筋痛	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
筋骨格硬直	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
腱痛	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
骨梗塞	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
骨痛	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
頚部脊柱管狭窄症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
腱付着部症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
関節滲出液	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
関節腫脹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
腰部脊柱管狭窄症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	1	(1.4)
筋肉痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	1	(1.4)
筋炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
骨炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
骨端症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
骨壊死	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
骨粗鬆症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
膝蓋大腿関節痛症候群	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
関節周囲炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
仙腸骨炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
腱鞘炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
尺径部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
椎間板変性症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(1.9)	4	(3.6)	6	(2.8)	1	(1.4)
メラノサイト性母斑	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
良性新生物	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
神経膠芽細胞腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
骨血管腫	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
乳管内増殖性病変	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
脂肪腫	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
悪性黒色腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
表在拡大型黒色腫，病期不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
神経系障害	23	(21.9)	26	(23.4)	49	(23.2)	10	(13.5)
頭痛	8	(7.6)	12	(10.8)	20	(9.5)	6	(8.1)
手根管症候群	4	(3.8)	3	(2.7)	7	(3.3)	0	(0.0)
錯感覚	4	(3.8)	2	(1.8)	6	(2.8)	0	(0.0)
片頭痛	3	(2.9)	2	(1.8)	5	(2.4)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(1.0)	3	(2.7)	4	(1.9)	4	(5.4)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 105		Any AIN457 150 mg N = 111		Any AIN457 N = 211		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感覚鈍麻	1	(1.0)	3	(2.7)	4	(1.9)	0	(0.0)
頚動脈硬化症	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
傾眠	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	1	(1.4)
帯状感	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
頚腕症候群	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
顔面痙攣	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
感覚異常性大腿神経痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
神経痛	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
多発ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
外傷後頭痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
錐体路症候群	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
四肢不全麻痺	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
坐骨神経痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
緊張性頭痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
振戦	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
頚髄神経根障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
精神障害	7	(6.7)	11	(9.9)	18	(8.5)	3	(4.1)
うつ病	2	(1.9)	4	(3.6)	6	(2.8)	1	(1.4)
不眠症	4	(3.8)	2	(1.8)	6	(2.8)	0	(0.0)
不安	1	(1.0)	3	(2.7)	4	(1.9)	0	(0.0)
怒り	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
自閉症スペクトラム障害	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
易刺激性	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
気力低下	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
リビドー消失	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
気分動揺	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
睡眠障害	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
悪夢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
パニック発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
腎および尿路障害	6	(5.7)	5	(4.5)	11	(5.2)	2	(2.7)
腎結石症	3	(2.9)	1	(0.9)	4	(1.9)	0	(0.0)
血尿	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.4)
ネフローゼ症候群	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
夜間頻尿	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
多尿	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
蛋白尿	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
腎仙痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
腎嚢胞	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
生殖系および乳房障害	4	(3.8)	2	(1.8)	6	(2.8)	1	(1.4)
腟出血	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 105		Any AIN457 150 mg N = 111		Any AIN457 N = 211		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性前立腺肥大症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
子宮内膜肥厚	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
前立腺炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
前立腺腫大	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
乳房痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	14	(13.3)	21	(18.9)	35	(16.6)	7	(9.5)
咳嗽	5	(4.8)	6	(5.4)	11	(5.2)	1	(1.4)
口腔咽頭痛	4	(3.8)	6	(5.4)	10	(4.7)	2	(2.7)
呼吸困難	1	(1.0)	3	(2.7)	4	(1.9)	1	(1.4)
鼻漏	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	0	(0.0)
睡眠時無呼吸症候群	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	0	(0.0)
喘息	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	1	(1.4)
鼻閉	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.4)
鼻出血	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.4)
胸水症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
鼻中隔弯曲	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
鼻潰瘍	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
副鼻腔血腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
湿性咳嗽	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
呼吸停止	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
気道うっ血	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
鼻痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
萎縮性鼻炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
くしゃみ	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
咽喉絞扼感	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
皮膚および皮下組織障害	19	(18.1)	21	(18.9)	40	(19.0)	7	(9.5)
発疹	5	(4.8)	2	(1.8)	7	(3.3)	1	(1.4)
皮膚炎	3	(2.9)	3	(2.7)	6	(2.8)	0	(0.0)
湿疹	3	(2.9)	2	(1.8)	5	(2.4)	1	(1.4)
乾癬	2	(1.9)	2	(1.8)	4	(1.9)	2	(2.7)
そう痒症	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	2	(2.7)
ざ瘡	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
接触性皮膚炎	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
紅斑	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	1	(1.4)
汗疹	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
光線角化症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
脱毛症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
アトピー性皮膚炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
結節性紅斑	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 105		Any AIN457 150 mg N = 111		Any AIN457 N = 211		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
剥脱性発疹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
手皮膚炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
汗腺炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
過角化	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
膿漏性角皮症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
爪ジストロフィー	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
爪甲脱落症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
色素沈着障害	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
全身性そう痒症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
膿疱性乾癬	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
丘疹性皮疹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
酒さ	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚変色	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚剥脱	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚反応	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	1	(1.4)
顔面腫脹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
血管障害	12	(11.4)	15	(13.5)	27	(12.8)	1	(1.4)
高血圧	6	(5.7)	12	(10.8)	18	(8.5)	0	(0.0)
表在性静脈炎	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
本態性高血圧症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
リンパ浮腫	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
末梢冷感	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
静脈炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
表在性血栓性静脈炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
静脈瘤破裂	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血管拡張	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)

Source：F2310 試験 W156-Table 14.3.1-1.2
SOC ごとの有害事象は，Any セクキヌマブ群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

Table 4-36　Week 156 までの副作用発現被験者数・発現率（F2310 試験，SAF）

SOC	Any AIN457 75 mg N = 105		Any AIN457 150 mg N = 111		Any AIN457 N = 211		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	43	(41.0)	51	(45.9)	94	(44.5)	24	(32.4)
血液およびリンパ系障害	4	(3.8)	2	(1.8)	6	(2.8)	0	(0.0)
白血球減少症	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)	0	(0.0)
リンパ節症	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
好中球減少症	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.4)	1	(1.4)
洞性徐脈	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
第一度房室ブロック	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
耳および迷路障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(2.7)
回転性めまい	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
耳痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
耳管閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
眼障害	2	(1.9)	4	(3.6)	6	(2.8)	1	(1.4)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
眼乾燥	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
眼そう痒症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
虹彩毛様体炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	1	(1.4)
虹彩炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
角膜炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
瞼板腺炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
胃腸障害	7	(6.7)	10	(9.0)	17	(8.1)	5	(6.8)
下痢	4	(3.8)	2	(1.8)	6	(2.8)	1	(1.4)
口腔内潰瘍形成	2	(1.9)	2	(1.8)	4	(1.9)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	2	(2.7)
アフタ性潰瘍	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
口唇炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
大腸炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
虚血性大腸炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
クローン病	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
口内乾燥	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	1	(1.4)
消化不良	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
炎症性腸疾患	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
嚥下痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
口の錯感覚	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
歯痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
鼓腸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
胃腸音異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.9)	6	(5.4)	8	(3.8)	9	(12.2)
注射部位疼痛	0	(0.0)	4	(3.6)	4	(1.9)	1	(1.4)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 105		Any AIN457 150 mg N = 111		Any AIN457 N = 211		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発熱	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
薬効欠如	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
体温変動感	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
注射部位紅斑	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	2	(2.7)
注射部位発疹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
注射部位蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	1	(1.4)
医療機器関連損傷	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(5.4)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
中毒性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
感染症および寄生虫症	28	(26.7)	31	(27.9)	59	(28.0)	9	(12.2)
上気道感染	8	(7.6)	7	(6.3)	15	(7.1)	1	(1.4)
鼻咽頭炎	5	(4.8)	7	(6.3)	12	(5.7)	2	(2.7)
インフルエンザ	4	(3.8)	5	(4.5)	9	(4.3)	0	(0.0)
気管支炎	4	(3.8)	1	(0.9)	5	(2.4)	1	(1.4)
胃腸炎	1	(1.0)	4	(3.6)	5	(2.4)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	1	(1.0)	4	(3.6)	5	(2.4)	0	(0.0)
副鼻腔炎	3	(2.9)	1	(0.9)	4	(1.9)	1	(1.4)
扁桃炎	0	(0.0)	4	(3.6)	4	(1.9)	0	(0.0)
毛包炎	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.4)	0	(0.0)
気道感染	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)	0	(0.0)
歯感染	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)
耳感染	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	1	(1.4)
せつ	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
歯肉炎	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
下気道感染	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
口腔真菌感染	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
外耳炎	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
咽頭炎	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
尿路感染	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
ウイルス感染	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
体部白癬	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
膀胱炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
眼感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
熱性感染症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚真菌感染	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
真菌性性器感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
帯状疱疹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
麦粒腫	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
腎感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 105		Any AIN457 150 mg N = 111		Any AIN457 N = 211		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ウイルス性髄膜炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
肺炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
術後創感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
鼻炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.4)
ブドウ球菌皮膚感染	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
足部白癬	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
癜風	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
細菌性扁桃炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
歯膿瘍	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
気管炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
爪真菌症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
傷害，中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
創傷出血	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
臨床検査	5	(4.8)	8	(7.2)	13	(6.2)	1	(1.4)
アディポネクチン増加	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.4)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
肝酵素上昇	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
低比重リポ蛋白増加	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
体重減少	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
アポリポ蛋白 B 増加	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
体重増加	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
収縮期血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
代謝および栄養障害	3	(2.9)	4	(3.6)	7	(3.3)	1	(1.4)
脂質異常症	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	1	(1.4)
高脂血症	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)	0	(0.0)
高コレステロール血症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	6	(5.7)	9	(8.1)	15	(7.1)	1	(1.4)
関節痛	2	(1.9)	3	(2.7)	5	(2.4)	0	(0.0)
脊椎痛	1	(1.0)	3	(2.7)	4	(1.9)	0	(0.0)
筋骨格痛	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(1.4)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
強直性脊椎炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
腱付着部症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
関節腫脹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 105		Any AIN457 150 mg N = 111		Any AIN457 N = 211		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋肉痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
滑膜炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
腱鞘炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
神経系障害	3	(2.9)	6	(5.4)	9	(4.3)	6	(8.1)
頭痛	1	(1.0)	5	(4.5)	6	(2.8)	4	(5.4)
錯感覚	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
片頭痛	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
多発ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.1)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
精神障害	1	(1.0)	2	(1.8)	3	(1.4)	2	(2.7)
怒り	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
自閉症スペクトラム障害	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	1	(1.4)
不眠症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
易刺激性	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
睡眠障害	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
パニック発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
腎および尿路障害	3	(2.9)	2	(1.8)	5	(2.4)	0	(0.0)
腎結石症	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
ネフローゼ症候群	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
多尿	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
腎仙痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4	(3.8)	4	(3.6)	8	(3.8)	1	(1.4)
咳嗽	3	(2.9)	2	(1.8)	5	(2.4)	0	(0.0)
喘息	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
鼻漏	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
皮膚および皮下組織障害	5	(4.8)	10	(9.0)	15	(7.1)	3	(4.1)
皮膚炎	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
湿疹	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
乾癬	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	1	(1.4)
発疹	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
ざ瘡	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
剥脱性発疹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
手皮膚炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
爪ジストロフィー	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
そう痒症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.4)
膿疱性乾癬	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚剥脱	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
顔面腫脹	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 105		Any AIN457 150 mg N = 111		Any AIN457 N = 211		Placebo N = 74	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
皮膚反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
血管障害	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.9)	1	(1.4)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)	0	(0.0)
表在性血栓性静脈炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血管拡張	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)

Source：F2310 試験 W156-Table 14.3.1-7.2
SOC ごとの有害事象は，Anyセクキヌマブ群の降順に並べた
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした

4.1.2 F2305 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-F2305 試験 W52，5.3.5.1-2-F2305 試験 W104

試験の標題

A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active ankylosing spondylitis

治験依頼者

ノバルティス社

治験実施医療機関

計 65 医療機関（ベルギー，ブルガリア，カナダ，フランス，イタリア，メキシコ，オランダ，ペルー，ロシア，台湾，トルコ，イギリス，ドイツ，米国）

試験期間

2011 年 10 月 19 日（最初の被験者の初回来院日）～2014 年 12 月 18 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

活動性強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis，AS）患者を対象に，Week 16 の Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria（ASAS）20 反応率を指標として，セクキヌマブの少なくとも 1 用量（75 mg 又は 150 mg）の有効性がプラセボに比べて優れていることを検証する。

副次目的

活動性 AS 患者を対象に，Week 16 の以下の副次評価変数を指標として，セクキヌマブの少なくとも 1 用量（75 mg 又は 150 mg）の有効性がプラセボに比べて優れていることを検証する。

- ASAS 40 反応率
- C 反応性蛋白（C-reactive protein，CRP）のベースラインに対する相対変化
- ASAS 5/6 反応率
- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）総スコアのベースラインからの変化量
- Medical Outcome Short Form 36-Item Health Survey（SF-36）の身体的側面の QOL（physical component summary，PCS）のベースラインからの変化量

- Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）のベースラインからの変化量
- ASAS 部分寛解率

また，有害事象，臨床検査値，及びバイタルサインを指標として，セクキヌマブの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。

探索目的

以下の評価変数を指標として，セクキヌマブの有効性を評価する。

- Week 16 以外の評価時点でのセクキヌマブの有効性
  - 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
- ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量：
  - 患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）
  - 患者による炎症性背部痛の重症度評価（VAS）
  - BASDAI の「朝のこわばりの強さ」と「朝のこわばりの持続期間」を合わせた値の平均値
  - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index（BASFI）
- 夜間背部痛のベースラインからの変化量
- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score（ASDAS）-CRP 及び ASDAS-赤血球沈降速度（ESR）のベースラインからの変化量
- Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）linear のベースラインからの変化量
- ADAS で，低疾患活動性となった被験者の割合
- ADAS で，臨床的に意味のある改善，又は顕著な改善を達成した被験者の割合
- Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score（MASES）のベースラインからの変化量
- 44 関節の腫脹及び圧痛関節数のベースラインからの変化量
- ESR のベースラインからの変化量
- 労働生産性［Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire - General Health（WPAI-GH）］，QoL［SF-36，Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue

（FACIT-Fatigue）］，健康状態［EuroQoL 5-Dimension Health Status Questionnaire（EQ-5D）］の評価

- 投与 2 年後の X 線による modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score（mSASSS）及び Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score（RASSS）（radiography scoring）の変化量
- 投与 1 年後及び 2 年後の腰椎，股関節，及び大腿骨頸部の骨塩密度（bone mineral density，BMD）の変化量
- セクキヌマブの免疫原性
- セクキヌマブの薬物動態（PK）
- Week 16，Week 52，Week 104 又は中止時の磁気共鳴画像（MRI）を指標として，脊椎及び仙腸関節の炎症抑制に対するセクキヌマブの効果を探索的に評価する。なお，抗腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 製剤による治療経験のない被験者を対象とする
- Week 104 までの軟骨及び骨の代謝に対するセクキヌマブの効果を探索的に評価する
- 薬物代謝，AS，及び標的経路に関連する遺伝子の差異によりセクキヌマブの効果が異なるか否かを探索的に評価する。なお，別途文書による同意が得られた被験者を対象とする。
- セクキヌマブの治療効果に関連する，あるいは AS の重症度又は進行に相関する可能性があるマーカーを同定し，心血管のサロゲートマーカーに対するセクキヌマブの影響を特定するために，探索的にバイオマーカーを評価する。

試験方法

本試験は，非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug，NSAID）で効果不十分又は忍容性不良で，抗 TNF-α 製剤又は DMARD の使用の有無を問わず中等症又は重症の活動性 AS 患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験である。4 週間のスクリーニング期で適格性が確認された患者は，以下のいずれかの投与群に 1：1：1 の比で割り付けられた。なお，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，抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分な患者を全体の約 30%組み入れることとした。

- セクキヌマブ IV-75 mg 群：セクキヌマブ 10 mg/kg を投与開始時，Week 2，Week 4 に静脈内投与し，Week 8 以降は 4 週間隔でセクキヌマブ 75 mg を皮下投与
- セクキヌマブ IV-150 mg 群：セクキヌマブ 10 mg/kg を投与開始時，Week 2，Week 4 に静脈内投与し，Week 8 以降は 4 週間隔でセクキヌマブ 150 mg を皮下投与
- プラセボ群：投与開始時，Week 2，Week 4 にプラセボを静脈内投与し，Week 8 及び Week 12 にプラセボを皮下投与

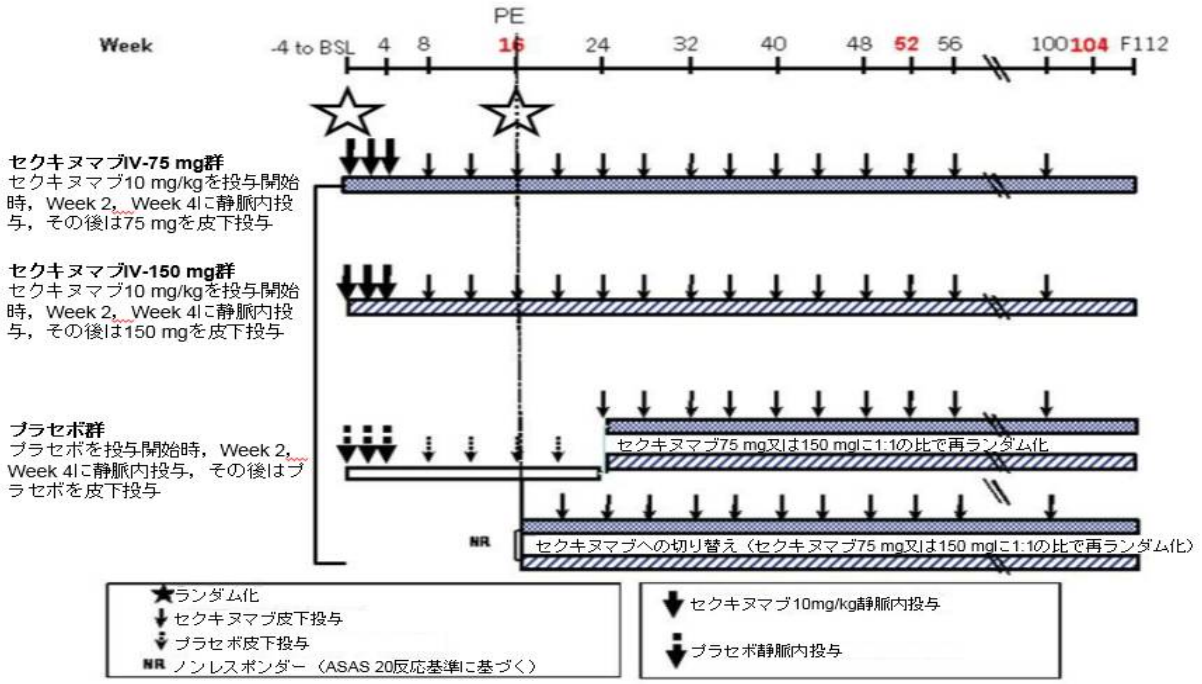
Week 16 に，すべての被験者を ASAS 20 反応基準を満たした被験者（レスポンダー）と満たさなかった被験者（ノンレスポンダー）に分類した。また，ベースライン時にプラセボ群に割り付けられた被験者は，レスポンダーとノンレスポンダー別に，それぞれ以下のセクキヌマブ群に再ランダム化され，二重盲検下で 2 年間，セクキヌマブが投与された。

- プラセボ群のノンレスポンダーは，Week 16 にセクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg に 1：1 の比で再ランダム化され，4 週間隔で皮下投与された。
- プラセボ群のレスポンダーは，Week 16，Week 20 にもプラセボを皮下投与された。Week 24 に，セクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg に 1：1 の比で再ランダム化され，4 週間隔で皮下投与された。

2 年間の本試験を終了した被験者は，継続投与試験（F2305E1 試験）への移行を可とした。継続投与試験に移行しなかった被験者並びに早期に試験を中止した被験者には，本試験の最終投与日の 12 週後に追跡調査を実施した。

試験デザインをFigure 4-1に示す。

Figure 4-1　　試験デザイン（F2305 試験）



Source：F2305 試験 W104-Figure 9-1
BSL：ベースライン，PE：Primary Endpoint（主要評価）

治験実施計画書及び統計解析計画への主な変更

治験実施計画書は 3 回改訂され，すべて Week 52 の開鍵前に実施された（F2305 試験 W52-Appendix 16.1.1）。主な改訂内容は以下のとおりである。

- Week 52 の中間解析のデータベース固定以降は，治験依頼者の盲検性を解除した（改訂第 3 版）。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：348 名（各群 116 名）

被験者数設定の根拠

主要評価変数である Week 16 の ASAS 20 反応率をプラセボ群で 20%，セクキヌマブ群で 60%と仮定した。第 1 種の過誤率は全体で 5%（両側）と設定し，セクキヌマブの 2 つの用量をプラセボと比較するため，各比較に 2.5%（両側）を分配した。Fisher's exact 検定により検出力 90%を得るために必要な被験者数は少なくとも各群 39 名と算出された。一方，セクキヌマブの安全性情報を収集するために必要な被験者数は，各群 116 名，計 348 名であり，当該被験者数を目標被験者数として設定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

以下のすべての基準を満たした被験者を，本試験に組み入れた。

1. 治験責任医師又は治験分担医師と十分なコミュニケーションを取り，試験の要件を理解し，遵守できる患者。かつ，本試験の評価を実施する前に署名及び日付入りの同意書を提出した患者。
2. 18 歳以上の男性又は女性患者（女性患者の場合，妊婦及び授乳婦を除く）。
3. X 線所見により AS の改訂ニューヨーク基準を満たす中等症又は重症の AS と診断され，ベースライン時の BASDAI 総スコア（0～10）が 4 以上の活動性 AS であり，かつ BASDAI の質問 2 の VAS が 4 cm 以上の脊椎痛を有する患者。
4. ベースライン前に最高推奨用量での NSAID 投与を 3 ヵ月以上受けたが，効果不十分又は無効であった患者。若しくは最高推奨用量での NSAID 投与が 3 ヵ月未満であっても，忍容性不良，副作用，又は禁忌症のために投与を中止した患者。
5. AS 治療として NSAID（COX-1 又は COX-2 阻害薬を含む）を定期的に使用している場合，ランダム化前の少なくとも 2 週間は用法・用量が一定の患者。
6. 抗 TNF-α 製剤の治療経験（1 種類を超えないこと）がある場合は，ランダム化以前又はランダム化時点で少なくとも 3 ヵ月間承認用量での投与を受けたが，効果が不十分であった患者。若しくは抗 TNF-α 製剤を少なくとも 1 回投与して忍容性不良であった患者。
7. 抗 TNF-α 製剤の投与を受けていた患者が本試験に参加する場合は，ランダム化前に以下の適切なウォッシュアウト期間を設けること。
   - エタネルセプト：4 週間（皮下投与時の終末相半減期 102 ± 30 時間）
   - インフリキシマブ：8 週間（静脈内投与時の終末相半減期 8.0～9.5 日間）

- アダリムマブ：10 週間［皮下投与時の終末相半減期 10～20 日間（平均 2 週間）］
- ゴリムマブ：10 週間（皮下投与時の終末相半減期 11～14 日間）
- セルトリズマブ：10 週間（皮下投与時の終末相半減期 14 日間）

8. メトトレキサート（methotrexate，MTX）（7.5～25 mg/週）又はサラゾスルファピリジン（3 g/日以下）を投与中の場合，ランダム化前 3 ヵ月間以上投与され，そのうち 4 週間以上は用法・用量が一定である患者。
9. MTX を投与している場合，ランダム化前から一定用量の葉酸補助剤を服用している患者。
10. MTX 及びサラゾスルファピリジンを除く疾患修飾抗リウマチ薬（disease-modifying antirheumatic drug，DMARD）を投与している場合，ランダム化の 4 週間前には DMARD の投与を中止していること。なお，レフルノミドは，コレスチラミンによるウォッシュアウトをしない場合は，ランダム化の 8 週間前には投与を中止していること。
11. 全身性ステロイド薬を投与している場合，ランダム化前の少なくとも 2 週間は 1 日投与量がプレドニゾン換算 10 mg 以下で，用法・用量が一定の患者。

主な除外基準

- 脊椎全体で強直がみられる患者。
- セクキヌマブあるいは IL-17 又は IL-17 受容体に直接作用する他の生物学的製剤を過去に使用したことがある患者。
- 過去に生物学的免疫調節薬（抗 TNF-α 製剤を除く）の投与を受けたことがある患者。
- 細胞枯渇療法を受けたことがある患者。細胞枯渇療法には，抗 CD20 薬及び治験薬（例：アレムツズマブ，抗 CD4 薬，抗 CD5 薬，抗 CD3 薬，抗 CD19 薬）が含まれる（ただしこれらに限定しない）。
- 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。

用量及び投与方法

各群の投与方法は，試験方法の項に示した。

投与・観察期間

スクリーニング期：4 週間

投与期：104 週間

追跡調査期：12 週間

本試験の検査・観察スケジュールをTable 4-1に示す。

Table 4-1 検査・観察スケジュール（F2305 試験）

	SCR	投与期 1																投与期 2													追跡調査期
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30[1]	F112[9]
Week	≤ −4	BSL	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104/中止例[1]	112
同意取得・任意薬理遺伝学的試験参加同意取得	X																														
選択・除外基準	X	X																													
既往歴，合併症	X	X																													
心血管系の既往歴		X																													
前治療	X	X																													
AS 評価及び体軸以外の AS 関連疾患の既往歴	X																														
人口統計学的特性	X																														
喫煙歴		X																													
身体検査[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	X
身長	X																														
体重	X	X						X		X							X								X					X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	X
ツベルクリン反応検査[3]又は QFT 検査	X																														
胸部 X 線検査	X[6]																														
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X		X		X		X		X		X			X	X
血清妊娠検査	X																														
尿妊娠検査		X			X		X	X		X		X		X			X		X		X		X		X		X			X	X
ECG		X						X									X													X	
ランダム化		X						X[4]		X[4]																					
治験薬の静脈内投与		X		X	X																										

	SCR	投与期 1																投与期 2													追跡調査期
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30[1]	F112[9]
Week	≤ −4	BSL	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104/中止例[1]	112
治験薬の皮下投与						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
併用薬，非薬物療法		必要に応じて記録																													
AE/SAE（注射部位反応を含む）		必要に応じて記録																													
患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X		X		X		X		X		X			X	
患者による背部痛の評価（VAS）		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X		X		X		X		X		X			X	
BASFI		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X		X		X		X		X		X			X	
BASDAI		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X		X		X		X		X		X			X	
脊椎の可動性（BASMI+胸郭拡張）		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X		X		X		X		X		X			X	
WPAI-GH		X						X		X							X													X	
SF-36 v2		X			X	X	X	X		X							X													X	
FACIT-Fatigue		X			X	X	X	X		X							X													X	
ASQoL		X			X	X	X	X		X							X													X	
EQ-5D		X			X	X	X	X		X							X													X	
44 関節の腫脹及び圧痛関節数		X				X		X		X							X													X	
MASES 及び追加評価		X				X		X		X							X													X	
MRI（脊椎 + 仙腸関節）[7]		X						X									X													X	
mSASSS 評価用 X 線検査（頸部 + 胸部 + 腰部）		X																												X	
DXA（腰椎 + 股関節部）		X															X													X	
赤血球沈降速度（ESR）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X		X		X		X		X		X			X	X
CRP	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X		X		X		X		X		X			X	X
HLA-B27		X																													
免疫原性		X						X		X							X													X	X
PK 評価（投与前）		X			X			X		X							X													X	X
脂質[8]		X				X		X		X							X						X							X	

	SCR	投与期 1																投与期 2													追跡調査期
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30[1]	F112[9]
Week	≤ −4	BSL	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104/中止例[1]	112
心血管パネル		X						X		X							X													X	
軟骨・骨マーカー[8]		X						X									X													X	
血清バイオマーカー		X						X									X													X	
薬理遺伝学[5]		X																													
「Treatment Phase 1 completion form[1]」への入力																	X														
「Treatment Phase 2 completion form」への入力																														X	
「Study completion form」への入力																															X

1 早期中止例は，治験薬の最終投与から 4 週後に実施した。Week 52 以前に中止した被験者は，「Treatment Phase 1 completion form」も入力した。
2 これらの評価は原資料のみに記録し，eCRF への入力は不要とした。
3 ツベルクリン反応検査はスクリーニング期中のいずれの時点に実施してもよいが，結果判定は 72 時間以内かつベースライン前までに行った。
4 Week 16 の評価に基づき，被験者を再ランダム化した。Week 24 に，残りのすべてのプラセボ投与例を実薬群のいずれかにランダム化した。
5 薬理遺伝学的評価に対する同意を取得した後に，検体を採取した。
6 スクリーニング前 3 ヵ月以内に X 線検査を受けていない場合。
7 所定の実施医療機関で部分集団に対してのみ実施した。
8 空腹時に検体を採取した。
9 早期に試験を中止した被験者並びに継続投与試験に移行しなかった被験者は，治験薬の最終投与日の 12 週後に追跡調査を実施した。
SCR = スクリーニング期，BSL = ベースライン，DXA = 二重エネルギーX 線吸収測定法

評価項目

有効性

(1) 主要評価変数

Week 16 の ASAS 20 反応率

(2) 副次評価変数

Week 16 の以下の項目

- 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

(3) 主な探索的評価変数

Week 16 以外の評価時点での以下の項目

- 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
- ASAS コンポーネントのベースラインからの変化量
- 夜間疼痛
- ASDAS-CRP，ASDAS-ESR
- MASES
- 44 関節の評価
- FACIT-Fatigue
- mSASSS
- RASSS

安全性

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）
- バイタルサイン
- 心電図
- 免疫原性

PK

- 血清中セクキヌマブ濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化集団：ランダム化集団は，誤ってランダム化された被験者を除く，ランダム化されたすべての被験者とした。
- 最大の解析対象集団（Full analysis set，FAS）：FAS は，ランダム化集団のうち治験薬が割り付けられたすべての被験者とした。Intent-to-treat の原則に従い，被験者はランダム化時に割り付けられた投与群に基づいて解析された。ただし，ランダム化時の層別に用いられた層と実際の層が異なる場合は，実際の層に基づいて解析された。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（Per-protocol set，PPS）：PPS は，治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，試験を完了したすべての被験者とした。
- 安全性解析対象集団（Safety set，SAF）：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た。被験者は，実際の投与に基づいて解析された。

なお，血清中セクキヌマブ濃度を測定したすべての被験者を PK 解析に含めた。

（2）欠測値の取扱い

Week 52 までの ASAS 20，ASAS 40 反応，及びその他の 2 値変数に関するデータ（ASAS 5/6 等）の欠測は，以下のとおり取り扱った：

- 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みなした。
- 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）が欠測の被験者は，ノンレスポンダーとした。

また，規定の時点前に盲検解除された被験者も，盲検解除された時点から Week 24 まではノンレスポンダーとして取り扱った。主要解析はノンレスポンダーで補完した。

連続変数については，mixed-effect model repeated measures（MMRM）を用いて解析した。ベースライン後のすべての値が欠測している場合は，欠測値は補完せず，当該被験者をその評価変数の解析から除外した。

Week 52 以降のデータは，解析対象となっている評価時点において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。

（3）有効性

主要評価変数及び副次評価変数に関して，Bretz の遂次棄却検定手順により，全体の第 1 種の過誤率を 5%（両側）と設定し，多重性を調整した。

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 mixed-effect model repeated measures（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することにより正規化した値を解析に用いた。

（4）安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology，MedDRA）Version 17.0（F2305 試験 W52）又は 18.0（F2305 試験 W104）を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象は，MedDRA の器官別大分類（system organ class，SOC）別及び PT 別に発現被験者数及び発現率を示した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，投与後に新たに発現又は悪化した異常に該当した被験者数とその割合，あるいは注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

免疫原性については，抗セクキヌマブ抗体が認められた被験者の概要を一覧で示した。

（5）PK

血清中セクキヌマブ濃度は来院時期及び投与群ごとに平均，標準偏差，CV，幾何平均，幾何 CV 等を算出した。また，本試験で得られた血清中セクキヌマブ濃度は他の試験で得られた濃度データと併合し，母集団薬物動態解析に供した（5.3.3.5-1-AIN457 in AS PPK Modeling Report）。

試験成績

被験者の内訳

ランダム化集団の被験者の内訳をTable 4-2に，Week 104 までの被験者の推移をFigure 4-2に示す。

448 名の被験者がスクリーニングされ，371 名がセクキヌマブ IV-150 mg 群（125 名），IV-75 mg 群（124 名），プラセボ群（122 名）にランダム化された。セクキヌマブ群は約 8 割の被験者が Week 104 までの試験を完了した。セクキヌマブ群の主な中止理由は，有害事象，効果不十分，及び被験者又は保護者の判断であった。有害事象（セクキヌマブ IV-150 mg 群 8.8%，IV-75 mg 群 4.8%，以下同順）及びに効果不十分（6.4%，2.4%）による中止率は，セクキヌマブ IV-75 mg 群に比べて，IV-150 mg 群で高かった。一方，被験者又は保護者の判断による中止率は，IV-150 mg 群（4.0%）に比べて，IV-75 mg 群（7.3%）で高かった。

プラセボ群に割り付けられた 122 名のうち，10 名は再ランダム化前に投与を中止し，112 名がセクキヌマブ群に再ランダム化された。112 名のうち，ノンレスポンダーは 77 名，レスポンダーは 35 名であった。

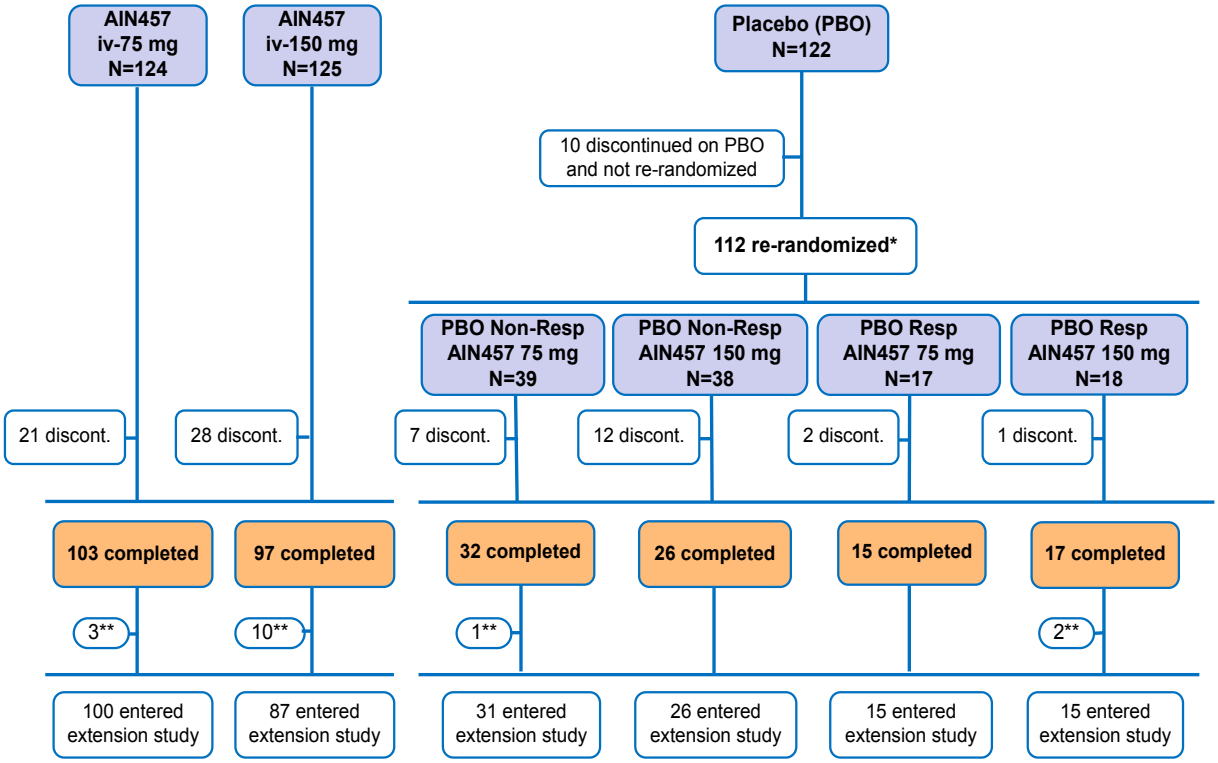
なお，Week 104 の投与を終了した被験者 290 名のうち，274 名が継続投与試験に移行した。

Table 4-2　　Week 104 までの被験者の内訳（F2305 試験，ランダム化集団）

Disposition /Reason	IV-75 mg N = 124 n (%)	IV-150 mg N = 125 n (%)	Placebo N = 122 n (%)	Placebo Non-Resp IV-75 mg N = 39 n (%)	Placebo Non-Resp IV-150 mg N = 38 n (%)	Placebo Resp IV-75 mg N = 17 n (%)	Placebo Resp IV-150 mg N = 18 n (%)
ランダム化	124	125	122	39	38	17	18
完了 Week 1-104	103 (83.1)	97 (77.6)	90 (73.8)	32 (82.1)	26 (68.4)	15 (88.2)	17 (94.4)
中止 Week 1-104	21 (16.9)	28 (22.4)	32 (26.2)	7 (17.9)	12 (31.6)	2 (11.8)	1 (5.6)
有害事象	6 (4.8)	11 (8.8)	11 (9.0)	1 (2.6)	5 (13.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
効果不十分	3 (2.4)	8 (6.4)	6 (4.9)	3 (7.7)	2 (5.3)	1 (5.9)[a)]	0 (0.0)
追跡調査不能	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
試験治療のコンプライアンス不良	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験担当医師の判断	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
技術上の問題	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者又は保護者の判断	9 (7.3)	5 (4.0)	10 (8.2)	2 (5.1)	4 (10.5)	1 (5.9)	0 (0.0)
死亡	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：F2305 試験 W104-Table 14.1-1.3
Non-Resp = ノンレスポンダー，Resp = レスポンダー（以下の図表でも同様）
再ランダム化されなかったプラセボ群被験者はプラセボ群合計でのみカウントした。
a) 本被験者は，プラセボ投与中（Week 20）に中止したため，セクキヌマブは投与されなかった。

Figure 4-2　　Week 104 までの被験者の推移（F2305 試験，ランダム化集団）



Source：F2305 試験 W104-Table 14.1-1.3，Listing 16.2.1-1.3
Discont = 中止，N = ランダム化又は再ランダム化された被験者数，PBO = プラセボ
*プラセボ群の 112 名がセクキヌマブ群に再ランダム化されたが，プラセボレスポンダー75 mg 群の 1 名は最初のセクキヌマブ投与前（Week 20）に中止したため，111 名にセクキヌマブが投与された（Table 4-2参照）。
**F2305 試験の 104 週間投与を終了したが，継続試験（F2305E1 試験）に移行しなかった被験者。

解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-3，Table 4-4に示す。

ランダム化集団（セクキヌマブ IV-150 mg 群 125 名，IV-75 mg 群 124 名，プラセボ群 122 名，以下同順）に含まれた被験者はいずれも FAS 及び SAF に含めた。すべての投与群で PPS から除外された被験者がいたが，その数に投与群間で大きな違いはなかった（105/125 名，105/124 名，105/122 名）（Table 4-3）。

プラセボ群にランダム化された 122 名のうち，Week 16 でノンレスポンダーであった 77 名がセクキヌマブ群に再ランダム化され，Week 16 から投与を開始した。Week 16 でレスポンダーであった 35 名はセクキヌマブ群に再ランダム化され，1 名を除く 34 名が Week 24 から投与を開始した。再ランダム化された被験者は，いずれも FAS 及び SAF に含めた。

Table 4-3　　解析対象集団（F2305 試験，ランダム化集団）

解析対象集団	IV-75 mg	IV-150 mg	Placebo
ランダム化集団	124	125	122
FAS	124	125	122
PPS	105	105	105
SAF	124	125	122

Source：F2305 試験 W52-Table 14.1-2.1

Table 4-4　　投与群ごとの解析対象集団（F2305 試験，ランダム化集団）

解析対象集団	IV-75 mg	IV-150 mg	Placebo	Placebo Non-Resp IV-75 mg	Placebo Non-Resp IV-150 mg	Placebo Resp IV-75 mg	Placebo Resp IV-150 mg
ランダム化集団	124	125	122	39	38	17	18
FAS	124	125	122	39	38	17	18
SAF	124	125	122	39	38	17	18
再ランダム化後にセクキヌマブを投与された被験者			111	39	38	16	18

Source：F2305 試験 W52-Table 14.1-2.2
Placebo の列には，ベースライン時にプラセボ群に割り付けられ，後にセクキヌマブに再ランダム化された被験者及び再ランダム化前に中止した被験者の例数が含まれる。
再ランダム化されなかったプラセボ群被験者の例数はプラセボの合計にのみ含まれる。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ランダム化集団の主な人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 4-5に示す。

人口統計学的特性及び他の基準値に，投与群間で大きな違いは認められなかった。

ほとんど（94.4%）の被験者が 65 歳未満で，年齢の中央値は 41.0 歳であった。約 7 割の被験者が男性で，約 6 割が白人であった。BMI の平均値は，いずれの投与群とも約 26 kg/m^2 であった。

Table 4-5　　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（F2305 試験，ランダム化集団）

	IV-75 mg N = 124	IV-150 mg N = 125	Placebo N = 122	Total N = 371
年齢区分（歳），n (%)				
< 65	117 (94.4)	122 (97.6)	115 (94.3)	354 (95.4)
≥ 65	7 (5.6)	3 (2.4)	7 (5.7)	17 (4.6)
≥ 75	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
年齢 (歳)				
n	124	125	122	371
Mean (SD)	42.3 (13.24)	40.1 (11.61)	43.1 (12.44)	41.8 (12.48)
Median	41.0	39.0	41.0	41.0
Min - Max	18 - 76	19 - 67	18 - 74	18 - 76
性別，n (%)				
女性	36 (29.0)	41 (32.8)	37 (30.3)	114 (30.7)

	IV-75 mg N = 124	IV-150 mg N = 125	Placebo N = 122	Total N = 371
男性	88 (71.0)	84 (67.2)	85 (69.7)	257 (69.3)
人種，n (%)				
White	76 (61.3)	69 (55.2)	81 (66.4)	226 (60.9)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
Asian	23 (18.5)	21 (16.8)	19 (15.6)	63 (17.0)
American Indian or Alaska Native	3 (2.4)	8 (6.4)	3 (2.5)	14 (3.8)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
Other	22 (17.7)	27 (21.6)	17 (13.9)	66 (17.8)
民族，n (%)				
Hispanic or Latino	27 (21.8)	39 (31.2)	20 (16.4)	86 (23.2)
Not Hispanic or Latino	91 (73.4)	78 (62.4)	96 (78.7)	265 (71.4)
Unknown	3 (2.4)	6 (4.8)	3 (2.5)	12 (3.2)
Not reported	3 (2.4)	2 (1.6)	3 (2.5)	8 (2.2)
身長 (cm)				
n	124	125	122	371
Mean (SD)	170.33 (10.958)	168.11 (9.575)	170.21 (8.811)	169.54 (9.853)
Median	170.00	168.00	170.00	169.00
Min - Max	137.6 - 196.0	146.0 - 192.0	150.0 - 192.0	137.6 - 196.0
体重 (kg)				
n	124	125	122	371
Mean (SD)	77.70 (19.619)	74.65 (16.156)	76.69 (14.409)	76.34 (16.880)
Median	73.60	73.40	75.25	74.00
Min - Max	41.0 - 142.0	40.0 - 112.0	48.1 - 134.0	40.0 - 142.0
BMI (kg/m^2)				
n	124	125	122	371
Mean (SD)	26.68 (5.618)	26.36 (5.076)	26.50 (4.754)	26.51 (5.151)
Median	25.80	25.91	26.10	26.04
Min - Max	14.7 - 46.1	15.9 - 40.3	17.7 - 42.3	14.7 - 46.1
ベースライン時の喫煙者，n (%)	22 (17.7)	35 (28.0)	31 (25.4)	88 (23.7)

Source：F2305 試験 W52-Table 14.1-3.1

ランダム化集団の疾患特性をTable 4-6に示す。

疾患特性も投与群間で大きな違いはみられなかった。

AS と初回診断されてからの経過期間の中央値は，被験者全体で 5.0 年であった。ベースラインの BASDAI 総スコアの平均値は 6.30，CRP の平均値は 17 mg/L であった。BASMI linear，BASMI の各項目及び ESR を含むその他の評価項目のベースライン値も，投与群間で同様であった。約 7 割の被験者は，抗 TNF-α 製剤による治療歴があり，抗 TNF-α 製剤の種類はほとんどの被験者で 1 種類であった。

Table 4-6　　疾患特性（F2305 試験，ランダム化集団）

	IV-75 mg N = 124	IV-150 mg N = 125	Placebo N = 122	Total N = 371
患者による全般疾患活動性評価 (0-100 mm)				
n	124	125	122	371
Mean (SD)	60.5 (18.29)	64.0 (19.42)	66.3 (18.59)	63.6 (18.87)
Median	62.5	66.0	68.5	65.0
Min - Max	0 - 100	3 - 96	17 - 100	0 - 100
全背部痛 (0-100 mm)				
n	124	125	122	371
Mean (SD)	61.7 (18.87)	64.0 (18.56)	66.7 (16.45)	64.1 (18.07)
Median	65.0	65.0	69.0	67.0
Min - Max	3 - 93	2 - 98	18 - 100	2 - 100
夜間背部痛 (0-100 mm)				
n	124	125	122	371
Mean (SD)	58.3 (20.22)	60.8 (20.04)	65.3 (18.30)	61.4 (19.71)
Median	62.5	63.0	69.0	64.0
Min - Max	0 - 92	1 - 100	10 - 100	0 - 100
BASFI				
n	124	125	122	371
Mean (SD)	5.39 (2.157)	5.64 (2.211)	5.82 (2.034)	5.61 (2.138)
Median	5.59	5.81	6.11	5.80
Min - Max	0.4 - 9.4	0.8 - 9.8	0.4 - 9.7	0.4 - 9.8
BASDAI 総スコア				
n	124	125	122	371
Mean (SD)	6.05 (1.415)	6.35 (1.576)	6.51 (1.533)	6.30 (1.518)
Median	6.20	6.44	6.70	6.44
Min - Max	1.4 - 9.1	1.7 - 9.4	0.7 - 9.4	0.7 - 9.4
BASMI (linear)				
n	120	120	119	359
Mean (SD)	4.21 (1.756)	3.91 (1.785)	4.07 (1.579)	4.06 (1.709)
Median	4.38	3.85	4.03	4.05
Min - Max	0.4 - 7.8	0.2 - 9.2	0.5 - 8.4	0.2 - 9.2
BASMI - 側屈方向の腰椎可動域制限 (cm)				
n	122	123	120	365
Mean (SD)	10.79 (7.456)	10.93 (6.113)	10.15 (5.149)	10.63 (6.308)
Median	9.95	10.00	10.50	10.00
Min - Max	0.5 - 63.2	0.0 - 34.7	1.8 - 25.0	0.0 - 63.2
BASMI - 耳珠から壁までの距離 (cm)				
n	123	124	122	369
Mean (SD)	15.24 (5.664)	13.99 (5.136)	14.76 (5.163)	14.66 (5.337)
Median	14.00	12.00	12.50	13.00
Min - Max	8.0 - 40.0	7.5 - 38.0	6.5 - 33.0	6.5 - 40.0
BASMI - 前屈方向の腰椎可動域制限 (modified Schober，cm)				
n	120	121	120	361
Mean (SD)	3.52 (2.075)	4.00 (2.404)	3.84 (2.283)	3.79 (2.261)

	IV-75 mg N = 124	IV-150 mg N = 125	Placebo N = 122	Total N = 371
Median	3.50	4.00	3.50	3.80
Min - Max	0.0 - 8.0	0.0 - 12.5	0.0 - 14.0	0.0 - 14.0
BASMI – 最大内果間距離 (cm)				
n	123	124	122	369
Mean (SD)	95.90 (26.469)	94.28 (22.485)	96.91 (20.109)	95.69 (23.139)
Median	98.00	97.50	100.00	98.30
Min - Max	4.0 - 160.0	26.0 - 136.0	40.0 - 137.0	4.0 - 160.0
BASMI - 頸部回旋角度 (degrees)				
n	123	123	122	368
Mean (SD)	47.18 (21.044)	49.25 (22.494)	49.12 (21.512)	48.51 (21.654)
Median	47.50	50.00	50.00	49.00
Min - Max	2.5 - 90.0	0.0 - 92.5	3.9 - 90.0	0.0 - 92.5
BASMI - 胸郭拡張(cm)				
n	123	123	121	367
Mean (SD)	3.67 (2.072)	3.46 (1.928)	3.44 (1.747)	3.52 (1.919)
Median	3.50	3.20	3.00	3.20
Min - Max	0.6 - 14.0	0.0 - 10.0	1.0 - 9.2	0.0 - 14.0
BASMI - 後頭部から壁までの距離 (cm)				
n	123	123	121	367
Mean (SD)	5.18 (5.791)	5.36 (7.496)	4.84 (6.176)	5.13 (6.516)
Median	3.00	2.00	2.50	3.00
Min - Max	0.0 - 23.0	0.0 - 33.1	0.0 - 29.0	0.0 - 33.1
MASES				
n	124	125	122	371
Mean (SD)	3.89 (3.770)	4.02 (4.029)	4.17 (4.109)	4.03 (3.963)
Median	3.00	3.00	3.00	3.00
Min - Max	0.0 - 13.0	0.0 - 13.0	0.0 - 13.0	0.0 - 13.0
CRP (mg/L)				
n	124	125	121	370
Mean (SD)	17.63 (23.822)	17.04 (22.246)	16.91 (22.305)	17.19 (22.745)
Median	9.20	7.40	7.90	8.10
Min - Max	0.4 - 139.7	0.2 - 147.7	0.2 - 146.8	0.2 - 147.7
赤血球沈降速度 (mm/h)				
N	122	124	121	367
Mean (SD)	35.3 (26.60)	33.7 (26.02)	31.2 (24.25)	33.4 (25.63)
Median	28.0	29.0	24.0	26.0
Min - Max	1 - 130	0 - 137	0 - 110	0 - 137
HLA-B27				
Negative	19 (15.3)	32 (25.6)	21 (17.2)	72 (19.4)
Positive	99 (79.8)	86 (68.8)	90 (73.8)	275 (74.1)
Indeterminate	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.8)
Missing	5 (4.0)	5 (4.0)	11 (9.0)	21 (5.7)
抗 TNF-α 製剤で未治療				
No	34 (27.4)	33 (26.4)	33 (27.0)	100 (27.0)
Yes	90 (72.6)	92 (73.6)	89 (73.0)	271 (73.0)

	IV-75 mg N = 124	IV-150 mg N = 125	Placebo N = 122	Total N = 371
治験薬の初回投与前に開始した抗 TNF-α 製剤の薬剤数				
= 0	90 (72.6)	92 (73.6)	89 (73.0)	271 (73.0)
= 1	33 (26.6)	30 (24.0)	33 (27.0)	96 (25.9)
≥ 2	1 (0.8)	3 (2.4)	0 (0.0)	4 (1.1)
AS と診断されてからの期間 (年)				
n	123	125	122	370
Mean (SD)	7.938 (9.7301)	6.538 (6.9313)	8.339 (8.8589)	7.597 (8.5896)
Median	4.988	4.090	5.844	5.039
Min - Max	0.00 - 56.82	0.00 - 32.65	0.00 - 47.18	0.00 - 56.82
ランダム化時のメトトレキサート投与の有無				
No	102 (82.3)	108 (86.4)	106 (86.9)	316 (85.2)
Yes	22 (17.7)	17 (13.6)	16 (13.1)	55 (14.8)
ランダム化時のメトトレキサートの投与量 (mg/week)				
n	22	15	16	53
Mean (SD)	13.64 (5.160)	14.08 (6.382)	12.63 (3.594)	13.46 (5.078)
Median	11.25	10.00	13.75	12.50
Min - Max	7.5 - 25.0	3.8 - 25.0	7.5 - 20.0	3.8 - 25.0
ランダム化時のサラゾスルファピリジン投与の有無				
No	84 (67.7)	83 (66.4)	80 (65.6)	247 (66.6)
Yes	40 (32.3)	42 (33.6)	42 (34.4)	124 (33.4)
ランダム化時のサラゾスルファピリジンの投与量 (g/day)				
n	36	42	40	118
Mean (SD)	1.51 (0.514)	1.81 (0.584)	1.69 (0.814)	1.68 (0.659)
Median	1.75	2.00	2.00	2.00
Min - Max	0.5 - 2.0	1.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0
ランダム化時のステロイド投与の有無				
No	109 (87.9)	106 (84.8)	106 (86.9)	321 (86.5)
Yes	15 (12.1)	19 (15.2)	16 (13.1)	50 (13.5)
ランダム化時のステロイドの投与量 (mg/day)				
n	12	15	13	40
Mean (SD)	7.88 (3.248)	6.77 (2.321)	7.19 (2.411)	7.24 (2.629)
Median	10.00	5.00	6.00	5.50
Min - Max	2.0 - 12.5	5.0 - 10.0	5.0 - 10.0	2.0 - 12.5
MNYC1: 運動により改善し，安静によって改善しない 3 ヵ月間以上持続する腰痛				
No	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
Yes	122 (98.4)	124 (99.2)	122 (100.0)	368 (99.2)
Missing	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
MNYC2: 矢状面及び前頭面両方における腰椎可動域制限				
No	10 (8.1)	16 (12.8)	13 (10.7)	39 (10.5)
Yes	113 (91.1)	109 (87.2)	109 (89.3)	331 (89.2)
Missing	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
MNYC3: 年齢及び性別によって補正した正常値と比較した胸郭拡張制限				
No	36 (29.0)	40 (32.0)	38 (31.1)	114 (30.7)
Yes	87 (70.2)	84 (67.2)	84 (68.9)	255 (68.7)

	IV-75 mg N = 124	IV-150 mg N = 125	Placebo N = 122	Total N = 371
Missing	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
MNYC4: 一側のグレード 3-4 の仙腸関節炎				
No	100 (80.6)	97 (77.6)	98 (80.3)	295 (79.5)
Yes	23 (18.5)	28 (22.4)	24 (19.7)	75 (20.2)
Missing	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
MNYC5: 両側のグレード 2 以上の仙腸関節炎				
No	10 (8.1)	17 (13.6)	10 (8.2)	37 (10.0)
Yes	113 (91.1)	108 (86.4)	112 (91.8)	333 (89.8)
Missing	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Source：F2305 試験 W52-Table 14.1-4.1

有効性の結果

（1）主要評価変数

主要評価変数の結果をTable 4-7に示す。

Week 16 の ASAS 20 反応率は，セクキヌマブ IV-75 mg 群が 59.7%，IV-150 mg 群が 60.8%，プラセボ群が 28.7%であり，セクキヌマブ 2 用量群の ASAS 20 反応率はいずれもプラセボ群に比べて有意に高かった（いずれも調整後 $p < 0.0001$，ロジスティック回帰分析）。IV-75 mg 群及び IV-150 mg 群の ASAS 20 反応率は同程度であった。

Table 4-7　　ASAS 20 反応率（F2305 試験，Week 16，FAS）

投与群	n/M (%)	比較	オッズ比（95%CI）	未調整 p 値	調整後 p 値
IV-75 mg (N = 124)	74/124 (59.7)	vs Placebo	3.76 (2.20, 6.42)	p < 0.0001	p < 0.0001
IV-150 mg (N = 125)	76/125 (60.8)	vs Placebo	3.89 (2.28, 6.65)	p < 0.0001	p < 0.0001
Placebo (N = 122)	35/122 (28.7)	—	—	—	—

Source：F2305 試験 W52-Table 14.2-1.1，Table 14.2-31.1
M：ASAS 20 の評価対象被験者数，n：ASAS 20 反応基準に該当した被験者数
欠測値はノンレスポンダーとして取り扱った。
オッズ比，95%信頼区間（CI）及び p 値は，投与群及び抗 TNF-α 製剤の治療歴の有無を要因，ベースライン時の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算出した。

抗 TNF-α 製剤の治療歴別の ASAS 20 反応率

ASAS 20 反応率を，抗 TNF-α 製剤による治療歴別に評価した。

抗 TNF-α 製剤で未治療の被験者での Week 16 の ASAS 20 反応率は，セクキヌマブ IV-150 mg 群（66.3%，61/92 名）及び IV-75 mg 群（60.0%，54/90 名）ともにプラセボ群（32.6%，29/89 名）に比べて有意に高かった（IV-150 mg 群：$p < 0.0001$，IV-75 mg 群：$p = 0.0003$，ロジスティック回帰分析）。また，抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分の被験者でも，Week 16 の ASAS 20 反応率は，セクキヌマブ IV-150 mg 群（45.5%，15/33 名）及び IV-75 mg 群（58.8%，20/34 名）ともにプラセボ群（18.2%，6/33 名）に比べて有意に高かった（IV-150 mg 群：$p = 0.0217$，IV-75 mg 群：$p = 0.0006$，ロジスティック回帰分析）（F2305 試験 W52-Table 14.2-1.4）。

（2）副次評価変数

副次評価変数の結果をTable 4-8に示す。

Week 16 において，セクキヌマブ 2 用量は，すべての副次評価変数でプラセボに対して有意差がみられた。

Table 4-8　副次評価変数の結果（F2305 試験，Week 16，FAS）

	IV-75 mg N = 124	IV-150 mg N = 125	Placebo N = 122
ASAS 40 反応率（%）	33.1 (p = 0.0003)	41.6 (p < 0.0001)	13.1
CRP (ratio: post-BSL/BSL)	0.45 (p < 0.0001)	0.40 (p < 0.0001)	0.97
ASAS 5/6 反応率（%）	45.2 (p < 0.0001)	48.8 (p < 0.0001)	13.1
BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量	−2.34 (p < 0.0001)	−2.32 (p < 0.0001)	−0.59
SF-36 PCS のベースラインからの変化量	5.64 (p < 0.0001)	5.57 (p < 0.0001)	0.96
ASQoL のベースラインからの変化量	−3.61 (p < 0.0001)	−3.58 (p < 0.0001)	−1.04
ASAS 部分寛解率（%）	16.1 (p = 0.0020)	15.2 (p = 0.0033)	3.3

Source：F2305 試験 W52-Table 14.2-2.1，Table 14.2-3.1，Table 14.2-4.1，Table 14.2-5.1，Table 14.2-6.1，Table 14.2-7.1，Table 14.2-10.1
ベースラインからの変化量は最小二乗平均値

抗 TNF-α 製剤の治療歴別の結果

抗 TNF-α 製剤による治療歴別の副次評価変数の結果をTable 4-9に示す。

Week 16 では，いずれの副次評価変数でも抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分の被験者と比較して，抗 TNF-α 製剤で未治療の被験者でセクキヌマブのより高い効果が認められ，抗 TNF-α 製剤で未治療の被験者では，セクキヌマブ群とプラセボ群との間に有意差が認められた。

Table 4-9　抗 TNF-alpha 製剤の治療歴別の副次評価変数の結果（F2305 試験，Week 16，FAS）

	抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分の被験者			抗 TNF-α 製剤で未治療の被験者		
	IV-75 mg N = 34	IV-150 mg N = 33	Placebo N = 33	IV-75 mg N = 90	IV-150 mg N = 92	Placebo N = 89
ASAS 40 反応率 n/M (%)	10/34 (29.4) (p = 0.0178)	7/33 (21.2) (p = 0.0941)	2/33 (6.1)	31/90 (34.4) (p = 0.0043)	45/92 (48.9) (p < 0.0001)	14/89 (15.7)
CRP (ratio: post-BSL/BSL) (SE)	0.58 (1.166) (p = 0.0140)	0.65 (1.165) (p = 0.0413)	1.02 (1.175)	0.39 (1.108) (p < 0.0001)	0.32 (1.105) (p < 0.0001)	0.89 (1.110)
ASAS 5/6 反応率 n/M (%)	14/34 (41.2) (p = 0.0036)	11/33 (33.3) (p = 0.0104)	1/33 (3.0)	42/90 (46.7) (p < 0.0001)	50/92 (54.3) (p < 0.0001)	15/89 (16.9)
BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量, , LS Mean (SE)	−2.19 (0.335) (p = 0.0020)	−1.72 (0.333) (p = 0.0287)	−0.65 (0.349)	−2.61 (0.198) (p < 0.0001)	−2.72 (0.194) (p < 0.0001)	−0.72 (0.202)
SF-36 PCS のベースラインからの変化量，LS Mean (SE)	6.45 (1.198) (p = 0.0119)	3.61 (1.191) (p = 0.3452)	1.97 (1.254)	6.07 (0.656) (p < 0.0001)	6.92 (0.643) (p < 0.0001)	1.32 (0.667)
ASQoL のベースラインからの変化量，LS Mean (SE)	−4.41 (0.850) (p = 0.0074)	−1.91 (0.862) (p = 0.4738)	−1.02 (0.893)	−3.69 (0.470) (p = 0.0004)	−4.41 (0.460) (p < 0.0001)	−1.26 (0.479)
ASAS 部分寛解率 n/M (%)	2/34 (5.9) (NA)	4/33 (12.1) (NA)	0/33 (0)	18/90 (20.0) (p = 0.0037)	15/92 (16.3) (p = 0.0152)	4/89 (4.5)

Source：F2305 試験 W52-Table 14.2-2.4，Table 14.2-3.4，Table 14.2-4.4，Table 14.2-5.4，Table 14.2-6.4，Table 14.2-7.4，Table 14.2-10.4
n = 該当する項目の基準に該当した被験者数

M＝該当する項目を評価した被験者数

（3）主な探索評価変数

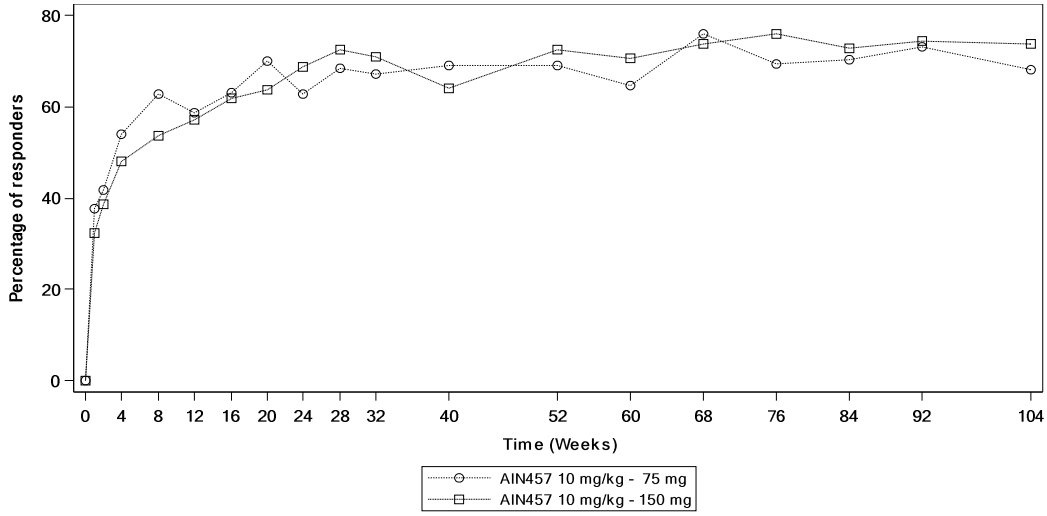
mSASSS 及び RASSS を除き，いずれの評価変数も，ベースライン時にセクキヌマブ群にランダム化された被験者に対して，投与群別に評価した。

1）ASAS 20 反応率

Week 104 までの ASAS 20 反応率の推移をFigure 4-3に示す。

セクキヌマブの両用量群ともに，Week 16 で示した ASAS 20 反応率と同様の反応率で，Week 104 まで推移した。

Figure 4-3　　Week 104 までの ASAS 20 反応率の推移（F2305 試験，FAS，多重補完法）



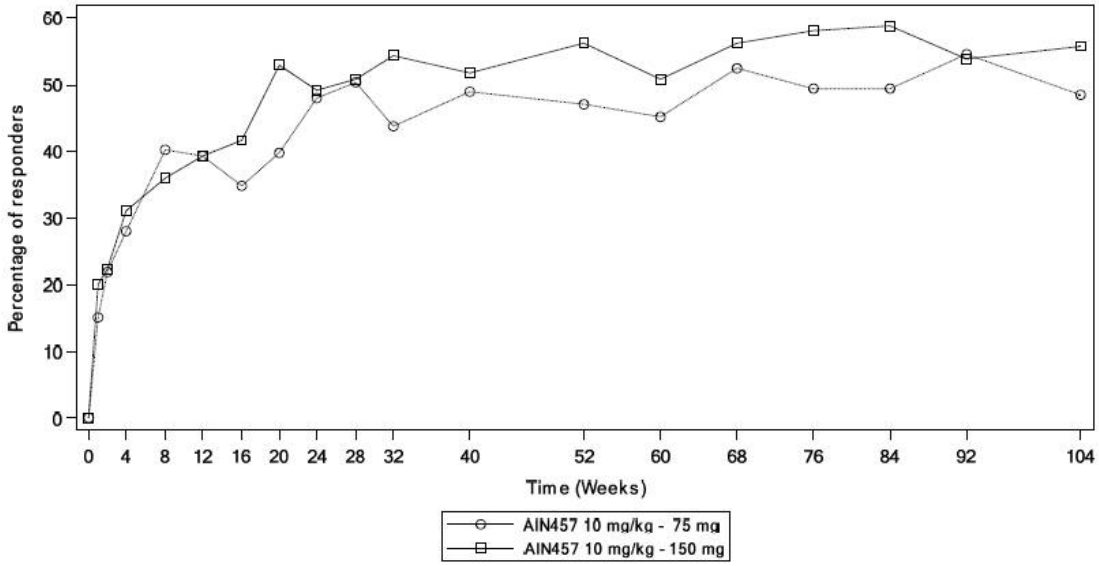
Source：F2305 試験 W104-Figure 11-1

2）ASAS 40 反応率

Week 104 までの ASAS 40 反応率の推移をFigure 4-4に示す。

セクキヌマブの両用量群ともに，Week 16 の ASAS 40 反応率は Week 52 までさらに上昇し，Week 52 以降は Week 104 まで安定して推移した。

Figure 4-4　Week 104 までの ASAS 40 反応率の推移（F2305 試験，FAS，多重補完法）



Source：F2305 試験 W104-Figure 14.2-1.5

3）その他の主な評価変数

その他の主な評価変数の Week 16，Week 52 及び Week 104 の結果をTable 4-10に示す。

いずれの評価変数も，セクキヌマブの両用量群で Week 16 で認められた有効性は Week 104 まで維持された。

ASAS 部分寛解率は，セクキヌマブ 2 用量群ともに Week 16 から Week 104 まで上昇傾向がみられた。その他の評価変数は，Week 16 から Week 104 まで同様に推移した。

Table 4-10　Week 16，Week 52 及び Week 104 の主な評価変数の結果（F2305 試験，FAS，Observed data）

	Week 16		Week 52		Week 104	
	IV-75 mg (N = 124)	IV-150 mg (N = 125)	IV-75 mg (N = 124)	IV-150 mg (N = 125)	IV-75 mg (N = 124)	IV-150 mg (N = 125)
CRP - mean change (SD)	−9.15 (20.394)	−11.93 (19.896)	−10.36 (19.994)	−10.75 (23.349)	−8.90 (18.617)	−11.14 (24.378)
ASAS 5/6 反応率 - n/m (%)	56/116 (48.3)	61/121 (50.4)	58/109 (53.2)	63/103 (61.2)	49/86 (57.0)	56/87 (64.4)
BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量- mean change (SD)	−2.434 (1.9812)	−2.522 (2.1539)	−2.861 (1.9317)	−3.193 (2.2541)	−3.040 (1.8058)	−3.411 (2.1200)
SF-36 PCS のベースラインからの変化量- mean change (SD)	5.958 (6.5923)	6.164 (6.9756)	7.031 (6.6586)	7.534 (7.2759)	7.411 (6.8333)	8.058 (8.0805)
ASQoL のベースラインからの変化量- mean change (SD)	−3.788 (4.8178)	−3.714 (4.8394)	−4.487 (4.5841)	−4.682 (5.0374)	−4.576 (4.4411)	−4.818 (4.8281)
ASAS 部分寛解率 - n/m (%)	20/116 (17.2)	19/121 (15.7)	20/109 (18.3)	27/103 (26.2)	20/86 (23.3)	28/87 (32.2)

Source：F2305 試験 W104-Table 14.2-3.3，Table 14.2-4.3，Table 14.2-5.3，Table 14.2-6.3，Table 14.2-7.3，Table 14.2-10.3
n = 反応基準に該当した被験者数，m = 評価対象例

4）mSASSS 及び RASSS の変化量

Week 104 までの mSASSS 及び RASSS の変化量をTable 4-11に示す。

ベースラインから Week 104 までの mSASSS の平均変化量は，IV-150 mg 群が 0.30，IV-75 mg 群が 0.31 であった。同様の変化は抗 TNF-α 製剤で未治療の被験者でもみられたが（IV-150 mg 群：0.37，IV-75 mg 群：0.36），抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分の被験者ではより低い値（IV-150 mg 群 0.14，IV-75 mg 群 0.13）であった。ベースラインから Week 104 までの RASSS の平均変化量は，mSASSS と同様の傾向を示した。

mSASSS のベースラインからの変化量は，IV-150 mg 群及び IV-75 mg 群に比べて，プラセボ-150 mg 群（0.44）及びプラセボ-75 mg 群（0.64）でやや高かった。同様の傾向は抗 TNF-α 製剤で未治療の被験者及び抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分の被験者でもみられた。また，RASSS でも同様の傾向を示した。

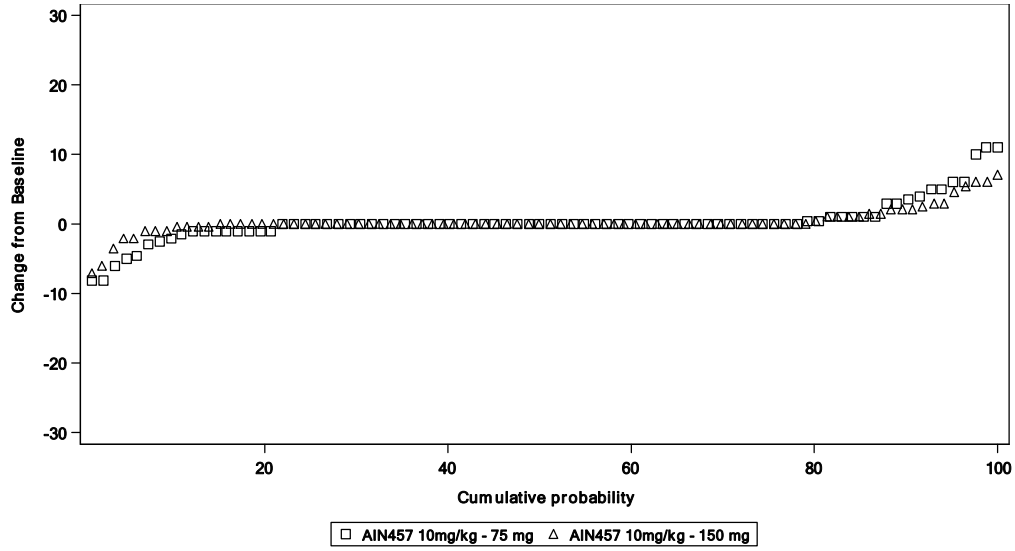
Table 4-11　Week 104 までの mSASSS 及び RASSS の変化量（F2305 試験，FAS）

	mSASSS			RASSS		
	Baseline mean (SD)	Week 104 mean (SD)	Change mean (SD)	Baseline mean (SD)	Week 104 mean (SD)	Change mean (SD)
全体						
IV-75 mg (n = 82)	10.84 (16.693)	11.15 (16.488)	0.31 (3.037)	12.87 (19.666)	13.15 (19.315)	0.28 (3.370)
IV-150 mg (n = 86)	9.63 (16.632)	9.92 (16.867)	0.30 (1.935)	10.86 (19.219)	11.30 (19.685)	0.45 (2.082)
Placebo-75 mg (n = 44)	10.59 (16.320)	11.23 (17.151)	0.64 (2.788)	12.65 (18.788)	13.35 (19.698)	0.71 (2.798)
Placebo-150 mg (n = 45)	9.60 (16.097)	10.04 (16.754)	0.44 (2.092)	11.34(18.795)	11.76 (19.442)	0.41 (2.188)
抗 TNF-α 製剤で未治療の被験者						
IV-75 mg (n = 62)	10.36 (16.624)	10.73 (16.318)	0.36 (2.823)	12.39 (19.674)	12.73 (19.234)	0.34 (3.385)
IV-150 mg (n = 60)	9.19 (16.142)	9.56 (16.405)	0.37 (2.257)	9.98 (18.304)	10.55 (18.908)	0.58 (2.358)
Placebo-75 mg (n = 32)	8.78 (16.089)	9.28 (17.148)	0.50 (3.173)	10.47 (18.716)	11.06 (19.853)	0.59 (3.189)
Placebo-150 mg (n = 34)	10.93 (17.250)	11.38 (18.000)	0.46 (2.359)	12.47 (19.812)	12.82 (20.508)	0.35 (2.445)
抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分の被験者						
IV-75 mg (n = 20)	12.33 (17.255)	12.45 (17.370)	0.13 (3.699)	14.35 (20.076)	14.45 (20.008)	0.10 (3.405)
IV-150 mg (n = 26)	10.64 (18.001)	10.77 (18.194)	0.14 (0.819)	12.89 (21.424)	13.04 (21.663)	0.15 (1.223)
Placebo-75 mg (n = 12)	15.42 (16.636)	16.42 (16.759)	1.00 (1.348)	18.46 (18.495)	19.46 (18.710)	1.00 (1.348)
Placebo-150 mg (n = 11)	5.50 (11.563)	5.91 (11.870)	0.41 (0.944)	7.86 (15.536)	8.46 (16.107)	0.59 (1.136)

Source：F2305 試験 W104-Table 14.2-25.1，Table 14.2-25.2
n = ベースライン時及び Week 104 に X 線データを有する被験者数。

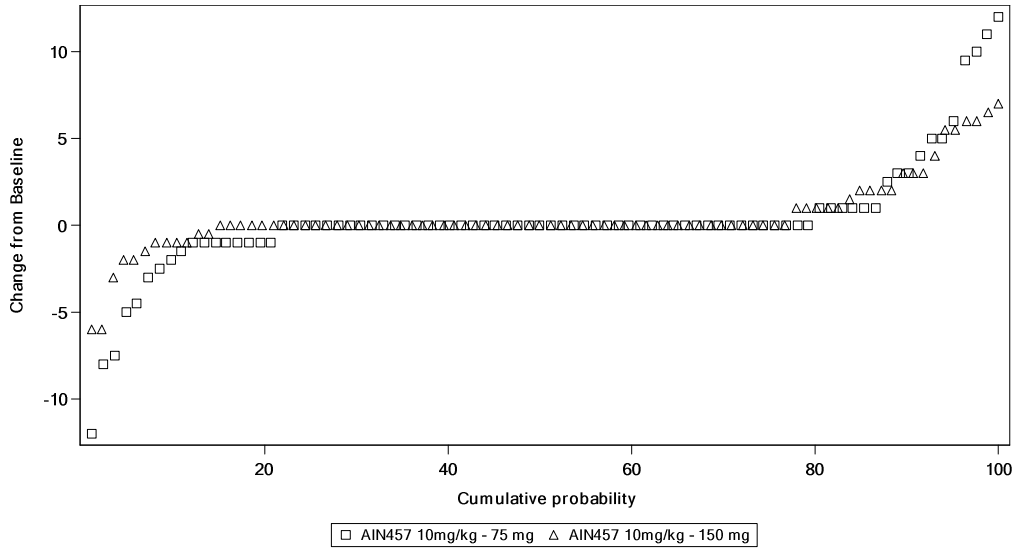
X 線像上の疾患進行の確率プロットをFigure 4-5（mSASSS）とFigure 4-6（RASSS）に示す。IV-150 mg 群及び IV-75 mg 群ともに，2 年間のセクキヌマブ投与を受けた被験者の約 8 割では，疾患進行がみられなかった（mSASSS 及び RASSS のベースラインからの変化量 ≤ 0）。

Figure 4-5　Week 104 までの mSASSS における疾患進行の確率プロット（F2305 試験，FAS）



Source：F2305 試験 W104-Figure 11-4

Figure 4-6　Week 104 までの RASSS における疾患進行の確率プロット（F2305 試験，FAS）



Source：F2305 試験 W104-Figure 11-5

5）抗 TNF-α 製剤で未治療の被験者を対象とした MRI の評価

抗 TNF-α 製剤で未治療の被験者における脊椎及び仙腸関節の MRI 測定結果をTable 4-12に示す。

MRI 測定結果（ベルリンの仙腸関節の総浮腫，総 ASspi-MRI-a，ベルリンの脊椎）はセクキヌマブ投与被験者で Week 16 でベースラインからの改善（IV-150 mg 群でそれぞれ−1.31，−0.76，−0.67，IV-75 mg 群でそれぞれ−0.83，−2.12，−1.97）がみられ，Week 104 まで安定して推移した。

Table 4-12　ベースライン，Week 16，Week 52，及び Week 104 の MRI 測定結果（F2305 試験，抗 TNF-alpha 製剤で未治療の被験者）

	Week 16				Week 52				Week 104			
MRI variable	n	Base mean (SD)	Post mean (SD)	Change mean (SD)	n	Base mean (SD)	Post mean (SD)	Change mean (SD)	n	Base mean (SD)	Post mean (SD)	Change mean (SD)
ベルリンの仙腸関節の総浮腫												
IV-75 mg (N = 34)	30	1.03 (1.650)	0.20 (0.385)	−0.83 (1.516)	27	1.50 (2.703)	0.17 (0.340)	−1.33 (2.504)	12	0.75 (1.357)	0.13 (0.311)	−0.63 (1.090)
IV-150 mg (N = 39)	32	1.63 (3.280)	0.31 (0.644)	−1.31 (2.828)	32	1.63 (3.280)	0.47 (0.967)	−1.16 (2.769)	20	2.48 (3.925)	0.38 (0.723)	−2.10 (3.545)
Placebo (N = 34)	27	2.09 (3.057)	1.93 (3.094)	−0.17 (1.168)	-	-	-	-	-	-	-	-
総 ASspi-MRI-a												
IV-75 mg (N = 34)	30	4.05 (6.664)	1.93 (5.240)	−2.12 (3.702)	27	4.56 (6.918)	1.93 (4.855)	−2.63 (4.745)	12	4.67 (7.117)	3.21 (4.807)	−1.46 (3.144)
IV-150 mg (N = 39)	33	1.56 (2.603)	0.80 (2.372)	−0.76 (2.278)	33	1.48 (2.612)	0.86 (2.516)	−0.62 (1.973)	20	2.05 (3.174)	1.38 (3.199)	−0.68 (2.092)
Placebo (N = 34)	28	3.23 (5.900)	3.13 (5.443)	−0.11 (1.817)	-	-	-	-	-	-	-	-
ベルリンの脊椎												
IV-75 mg (N = 34)	30	3.75 (6.414)	1.78 (4.811)	−1.97 (3.700)	27	4.22 (6.674)	1.70 (4.324)	−2.52 (4.765)	12	3.92 (6.533)	2.58 (4.226)	−1.33 (2.605)
IV-150 mg (N = 39)	33	1.29 (2.107)	0.62 (1.673)	−0.67 (1.524)	33	1.21 (2.107)	0.68 (1.776)	−0.53 (1.457)	20	1.68 (2.571)	1.08 (2.184)	−0.60 (1.059)
Placebo (N = 34)	28	2.96 (5.859)	2.86 (5.388)	−0.11 (1.817)	-	-	-	-	-	-	-	-

Source：F2305 試験 W104-Table 14.2-26.3
Base = ベースライン，n = ベースライン時及びベースライン後に MRI データを有する抗 TNF-α 製剤による治療歴のない被験者数，Post = ベースライン後
ベースライン時及びベースライン後に MRI データを有する抗 TNF-α 製剤に対し効果不十分の被験者は本表に含めなかった。

安全性の結果

安全性の結果は，セクキヌマブ群とプラセボ群の安全性を比較した Week 16 までの結果，及び全投与期間でのセクキヌマブの安全性を評価した Week 104 までの結果を提示した。なお，全投与期間での Any セクキヌマブ 75 mg 群又は 150 mg 群には，ベースライン時に IV-75 mg 群又は IV-150 mg 群にランダム化された被験者，並びに Week 16（ノンレスポンダー）又は Week 24（レスポンダー）にセクキヌマブ 75 mg 又は 150 mg に再ランダム化された被験者が含まれる。

（1）治験薬の曝露状況

SAF を対象とした曝露期間について，Week 16 までの結果をTable 4-13に，全投与期間の結果をTable 4-14に示す。

Week 16 までの曝露期間の中央値（最小値～最大値）は，セクキヌマブ IV-150 mg 群が 113.0（34～183）日，IV-75 mg 群が 112.0（8～195）日，プラセボ群が 112.0（1～176）日であり，群間で違いはなかった。

全投与期間の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は，Any セクキヌマブ 150 mg 群が 728.0（85～854）日，Any セクキヌマブ 75 mg 群が 728.0（58～856）日であった。総曝露期間はセクキヌマブの両投与群で同程度（Any セクキヌマブ 150 mg 群 307.9 人年，Any セクキヌマブ 75 mg 群 314.6 人年）であり，Any セクキヌマブ群で 622.5 人年であった。

Table 4-13　　Week 16 までの曝露期間（F2305 試験，SAF）

曝露期間	IV-75 mg N = 124 n (%)	IV-150 mg N = 125 n (%)	Any AIN457 N = 249 n (%)	Placebo N = 122 n (%)
Any exposure	124 (100.0)	125 (100.0)	249 (100.0)	122 (100.0)
≥ 1 week	124 (100.0)	125 (100.0)	249 (100.0)	121 (99.2)
≥ 2 week	123 (99.2)	125 (100.0)	248 (99.6)	121 (99.2)
≥ 3 week	123 (99.2)	125 (100.0)	248 (99.6)	120 (98.4)
≥ 4 week	123 (99.2)	125 (100.0)	248 (99.6)	120 (98.4)
≥ 8 week	123 (99.2)	124 (99.2)	247 (99.2)	116 (95.1)
≥ 12 week	121 (97.6)	124 (99.2)	245 (98.4)	114 (93.4)
≥ 16 week	100 (80.6)	99 (79.2)	199 (79.9)	90 (73.8)
Days				
n	124	125	249	122
Mean	112.7	113.7	113.2	109.2
SD	15.38	10.75	13.24	22.69
Median	112.0	113.0	112.0	112.0
Min - Max	8 - 195	34 - 183	8 - 195	1 - 176
総曝露期間（人年）	38.3	38.9	77.2	36.5

Source：F2305 試験 W52-Table 14.3-1.2.1
Any AIN457 = セクキヌマブ投与を受けたすべての被験者（以下，同様）
曝露期間は，試験期間中に治験薬が投与された日数と定義した。
総曝露期間（人年）は，各被験者の曝露期間の合計を 365.25 で除した値。

Table 4-14　　全投与期間の曝露期間（F2305 試験，SAF）

曝露期間	Any AIN457 75 mg N = 179	Any AIN457 150 mg N = 181	Any AIN457 N = 360	Placebo up to Week 24 N = 122
Any exposure	179 (100.0)	181 (100.0)	360 (100.0)	122 (100.0)
≥ 1 week	179 (100.0)	181 (100.0)	360 (100.0)	121 (99.2)
≥ 2 weeks	179 (100.0)	181 (100.0)	360 (100.0)	121 (99.2)
≥ 3 weeks	179 (100.0)	181 (100.0)	360 (100.0)	120 (98.4)
≥ 4 weeks	179 (100.0)	181 (100.0)	360 (100.0)	120 (98.4)
≥ 8 weeks	179 (100.0)	181 (100.0)	360 (100.0)	117 (95.9)
≥ 12 weeks	176 (98.3)	181 (100.0)	357 (99.2)	116 (95.1)
≥ 16 weeks	173 (96.6)	177 (97.8)	350 (97.2)	95 (77.9)

曝露期間	Any AIN457 75 mg N = 179	Any AIN457 150 mg N = 181	Any AIN457 N = 360	Placebo up to Week 24 N = 122
≥ 20 weeks	171 (95.5)	176 (97.2)	347 (96.4)	39 (32.0)
≥ 24 weeks	169 (94.4)	173 (95.6)	342 (95.0)	28 (23.0)
≥ 32 weeks	167 (93.3)	169 (93.4)	336 (93.3)	0 (0.0)
≥ 40 weeks	163 (91.1)	166 (91.7)	329 (91.4)	0 (0.0)
≥ 48 weeks	161 (89.9)	158 (87.3)	319 (88.6)	0 (0.0)
≥ 56 weeks	159 (88.8)	152 (84.0)	311 (86.4)	0 (0.0)
≥ 64 weeks	158 (88.3)	150 (82.9)	308 (85.6)	0 (0.0)
≥ 72 weeks	158 (88.3)	149 (82.3)	307 (85.3)	0 (0.0)
≥ 80 weeks	154 (86.0)	141(77.9)	295 (81.9)	0 (0.0)
≥ 88 weeks	135 (75.4)	122 (67.4)	257 (71.4)	0 (0.0)
≥ 96 weeks	109 (60.9)	102 (56.4)	211 (58.6)	0 (0.0)
≥ 104 weeks	91 (50.8)	93 (51.4)	184 (51.1)	0 (0.0)
Days				
N	179	181	360	122
Mean	642.0	621.3	631.6	125.8
SD	180.85	187.51	184.26	35.20
Median	728.0	728.0	728.0	113.0
Min - Max	58 - 856	85 - 854	58 - 856	1 - 206
総曝露期間（人年）	314.6	307.9	622.5	42.0

Source：F2305 試験 W104-Table 14.3-1.2.2
曝露期間は，試験期間中に治験薬が投与された日数と定義した。
総曝露期間（人年）は，各被験者の曝露期間の合計を 365.25 で除した値。

（2）有害事象

有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況について，Week 16 までの結果をTable 4-15に，全投与期間の結果をTable 4-16に示す。

Table 4-15　Week 16 までの有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（F2305 試験，SAF）

	IV-75 mg N = 124 n (%)	IV-150 mg N = 125 n (%)	Any AIN457 N = 249 n (%)	Placebo N = 122 n (%)
有害事象	83 (66.9)	87 (69.6)	170 (68.3)	68 (55.7)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
重篤な有害事象	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)	5 (4.1)
投与中止に至った有害事象	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)	6 (4.9)

Source：F2305 試験 W52-Table 14.3.1-5.1，Table 14.3.1-10.1

Table 4-16　全投与期間の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（F2305 試験，SAF）

	Any AIN457 75 mg N = 179 n (%)	Any AIN457 150 mg N = 181 n (%)	Any AIN457 N = 360 n (%)	Placebo up to Week 24 N = 122 n (%)
有害事象	144 (80.4)	157 (86.7)	301 (83.6)	71 (58.2)
死亡	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)
重篤な有害事象	24 (13.4)	22 (12.2)	46 (12.8)	5 (4.1)
投与中止に至った有害事象	8 (4.5)	17 (9.4)	25 (6.9)	6 (4.9)

Source：F2305 試験 W104-Table 14.3.1-5.2，Table 14.3.1-10.2

1）有害事象

比較的よくみられた有害事象の発現被験者数及び発現率について，Week 16 までの結果（発現率が Any セクキヌマブ群で 2%以上）をTable 4-17に，全投与期間の結果（発現率が Any セクキヌマブ群で 5%以上）をTable 4-18に示す。全投与期間に発現したすべての有害事象をTable 4-36に示す。

Week 16 までの有害事象発現率は，セクキヌマブ IV-150 mg 群及び IV-75 mg 群でプラセボ群に比べて高かった（IV-150 mg 群：69.6%，IV-75 mg 群：66.9%，プラセボ群：55.7%，以下同順）。PT 別でセクキヌマブ群のいずれかの発現率がプラセボ群に比べて 5%以上高かった有害事象は，鼻咽頭炎（13.6%，10.5%，7.4%），脂質異常症（7.2%，12.1%，4.9%）及び頭痛（11.2%，4.8%，5.7%）であった。また，セクキヌマブ IV-150 mg 群の発現率が IV-75 mg 群に比べて 5%以上高かった事象は，頭痛（それぞれ 11.2%，4.8%）であった。

全投与期間での有害事象発現率は，Any セクキヌマブ 150 mg 群で Any セクキヌマブ 75 mg 群に比べて高かった（Any セクキヌマブ 150 mg 群 86.7%，Any セクキヌマブ 75 mg 群 80.4%，以下同順）。PT 別で，Any セクキヌマブ 150 mg 群の発現率が Any セクキヌマブ 75 mg 群に比べて 5%以上高かった事象はなかった。

Table 4-17　Week 16 までの有害事象発現被験者数・発現率（Any セクキヌマブ群で発現率 2%以上）（F2305 試験，SAF）

PT	IV-75 mg N = 124 n (%)	IV-150 mg N = 125 n (%)	Any AIN457 N = 249 n (%)	Placebo N = 122 n (%)
合計	83 (66.9)	87 (69.6)	170 (68.3)	68 (55.7)
鼻咽頭炎	13 (10.5)	17 (13.6)	30 (12.0)	9 (7.4)
脂質異常症	15 (12.1)	9 (7.2)	24 (9.6)	6 (4.9)
頭痛	6 (4.8)	14 (11.2)	20 (8.0)	7 (5.7)
悪心	5 (4.0)	6 (4.8)	11 (4.4)	2 (1.6)
白血球減少症	6 (4.8)	4 (3.2)	10 (4.0)	1 (0.8)
口腔咽頭痛	4 (3.2)	6 (4.8)	10 (4.0)	6 (4.9)
下痢	5 (4.0)	4 (3.2)	9 (3.6)	6 (4.9)

PT	IV-75 mg N = 124 n (%)	IV-150 mg N = 125 n (%)	Any AIN457 N = 249 n (%)	Placebo N = 122 n (%)
口腔内潰瘍形成	4 (3.2)	5 (4.0)	9 (3.6)	3 (2.5)
上腹部痛	5 (4.0)	3 (2.4)	8 (3.2)	0 (0.0)
疲労	4 (3.2)	3 (2.4)	7 (2.8)	2 (1.6)
関節痛	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)	4 (3.3)
咳嗽	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)	2 (1.6)
貧血	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)	1 (0.8)
胃腸炎	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)	1 (0.8)
高血圧	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)	0 (0.0)
咽頭炎	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)	1 (0.8)
上気道感染	4 (3.2)	1 (0.8)	5 (2.0)	2 (1.6)

Source：F2305 試験 W52-Table 14.3.1-1.1，Listing 16.2.7-1.1
有害事象は，Anyセクキヌマブ群の降順で表示。

Table 4-18　全投与期間の有害事象発現被験者数・発現率（Any セクキヌマブ群で発現率 5%以上）（F2305 試験，SAF）

PT	Any AIN457 75 mg N = 179 n (%)	Any AIN457 150 mg N = 181 n (%)	Any AIN457 N = 360 n (%)	Placebo up to Week 24 N = 122 n (%)
合計	144 (80.4)	157 (86.7)	301 (83.6)	71 (58.2)
鼻咽頭炎	35 (19.6)	44 (24.3)	79 (21.9)	9 (7.4)
下痢	22 (12.3)	25 (13.8)	47 (13.1)	7 (5.7)
頭痛	20 (11.2)	22 (12.2)	42 (11.7)	7 (5.7)
上気道感染	21 (11.7)	17 (9.4)	38 (10.6)	2 (1.6)
咽頭炎	12 (6.7)	21 (11.6)	33 (9.2)	1 (0.8)
脂質異常症	16 (8.9)	14 (7.7)	30 (8.3)	6 (4.9)
インフルエンザ	13 (7.3)	17 (9.4)	30 (8.3)	2 (1.6)
口腔咽頭痛	13 (7.3)	16 (8.8)	29 (8.1)	6 (4.9)
関節痛	11 (6.1)	13 (7.2)	24 (6.7)	4 (3.3)
背部痛	7 (3.9)	13 (7.2)	20 (5.6)	0 (0.0)
白血球減少症	12 (6.7)	8 (4.4)	20 (5.6)	1 (0.8)
咳嗽	9 (5.0)	10 (5.5)	19 (5.3)	2 (1.6)
悪心	9 (5.0)	10 (5.5)	19 (5.3)	2 (1.6)

Source：F2305 試験 W104-Table 14.3.1-1.2，Listing 16.2.7-1.1
有害事象は，Anyセクキヌマブ群の降順で表示。

2）副作用

Week 16 までの副作用発現率は，セクキヌマブ IV-150 mg 群が他の投与群に比べて最も高かった（IV-150 mg 群 33.6%，IV-75 mg 群 22.6%，プラセボ群 23.0%）。セクキヌマブ群のいずれかの発現率がプラセボ群に比べて 5%以上高かった副作用，及びセクキヌマブ IV-150 mg 群の発現率が IV-75 mg 群に比べて 5%以上高かった副作用はなかった（F2305 試験 W52-Table 14.3.1-7.1）。

全投与期間での副作用発現率は，Any セクキヌマブ 75 mg 群に比べて Any セクキヌマブ 150 mg 群で高かった（Anyセクキヌマブ 150 mg 群 50.8%，Anyセクキヌマブ 75 mg 群 38.5%，以

下同順）。PT 別で，Any セクキヌマブ 150 mg 群の発現率が Any セクキヌマブ 75 mg 群に比べて 5%以上高かった副作用は，咽頭炎（7.2%，1.7%）であった（Table 4-37）。

3）重症度別の有害事象

Week 16 までの有害事象は，いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象はセクキヌマブ IV-150 mg 群で 1 名（0.8%），プラセボ群で 4 名（3.3%）に認められた。IV-150 mg 群で発現した高度の有害事象は坐骨神経痛であり，治験薬との関連は否定された（F2305 試験 W52-Table 14.3.1-3.1）。

全投与期間の有害事象は，いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は Any セクキヌマブ 75 mg 群で 13 名（7.3%），Any セクキヌマブ 150 mg 群で 19 名（10.5%）に認められた（F2305 試験 W104-Table 14.3.1-3.2）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡例一覧をTable 4-19に示す。

全投与期間で死亡が 2 名に報告された。1 名はセクキヌマブ IV-75 mg 群の心不全及び肺線維症に伴う急性呼吸不全で，残る 1 名はプラセボ群のうつ病に伴う自殺既遂であり，いずれの死亡も治験薬投与との関連は否定された。

セクキヌマブ IV-75 mg 群の死亡 1 名の詳細を本書の第 5 章に示した。

Table 4-19　　全投与期間の死亡例一覧（F2305 試験，SAF）

投与群	被験者番号	年齢 a)/ 性別/人種	主たる死因（医師記載名 / PT）	投与期間 b) （日）	死亡 b) （日）	関連 c)
プラセボ群	2178001	54/男/白人	うつ病 / うつ病	57	80	0
IV-75 mg 群	2011006	37/男/白人	急性呼吸不全 / 急性呼吸不全	675	706	0

Source：F2305 試験 W104-Table 14.3.1-4.1，Listing 14.3.2-1，Listing 16.2.7-1.1
a) 死亡時の年齢
b) 投与開始日を Day 1 とした。
c) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現被験者数及び発現率について，Week 16 までの結果をTable 4-20に，全投与期間の結果をTable 4-21に示す。

Week 16 までの重篤な有害事象の発現率は，セクキヌマブ IV-150 mg 群が 2.4%（3/125 名），IV-75 mg 群が 1.6%（2/124 名），プラセボ群が 4.1%（5/122 名）であった。PT 別では，重篤な有害事象はいずれの投与群でも各 1 名であった。重篤な「感染症および寄生虫症」は，IV-150 mg 群の扁桃炎のみであった。セクキヌマブ群で関連を否定されなかった重篤な有害事象は，IV-150 mg 群のブドウ膜炎のみであり，特に処置を要することなく消失した。

全投与期間の重篤な有害事象の発現率は，Anyセクキヌマブ 150 mg群で 12.2%（22/181名），Any セクキヌマブ 75 mg 群で 13.4%（24/179 名）と，セクキヌマブ 2 用量間で同程度であった。いずれかの群で 2 名以上に発現した事象は心筋梗塞（両群で各 2 名），胆石症（Any セクキヌマブ 75 mg 群 2 名），扁桃炎（Any セクキヌマブ 150 mg 群 2 名），肋骨骨折（Any セクキヌマブ 150 mg 群 2 名），強直性脊椎炎（Any セクキヌマブ 150 mg 群 3 名）であった。重篤な「感染症および寄生虫症」の発現率は，Any セクキヌマブ 75 mg 群と Any セクキヌマブ 150 mg 群とも 1.7%であった。重篤な「感染症および寄生虫症」の内訳は，Any セクキヌマブ 150 mg 群の扁桃炎（2 名）及び急性腎盂腎炎（1 名），Any セクキヌマブ 75 mg 群の虫垂炎，ヘリコバクター性胃炎，及び肺炎（各 1 名）であった。Week 16 までに報告された事象以外で，関連を否定されなかった重篤な有害事象は，Any セクキヌマブ 150 mg 群の急性腎盂腎炎，脛骨骨折，Any セクキヌマブ 75 mg群の B 細胞性リンパ腫，発熱，汎血球減少症，肝脾腫大，呼吸困難，喘息，及び腹部リンパ節腫脹であり，B 細胞性リンパ腫以外はいずれも消失した。

Table 4-20　Week 16 までの SOC 及び PT 別の重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

SOC	IV-75 mg N = 124		IV-150 mg N = 125		Any AIN457 N = 249		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	2	(1.6)	3	(2.4)	5	(2.0)	5	(4.1)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
内分泌障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
副甲状腺機能亢進症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
ブドウ膜炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腰ヘルニア	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
医薬品副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
リンパ腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
声帯不全麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
自殺既遂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

SOC	IV-75 mg N = 124		IV-150 mg N = 125		Any AIN457 N = 249		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)

Source：F2305 試験 W52-Table 14.3.1-5.1
SOC ごとの有害事象は，Any セクキヌマブ群の降順で表示。

Table 4-21　全投与期間の SOC 及び PT 別の重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	24	(13.4)	22	(12.2)	46	(12.8)	5	(4.1)
血液およびリンパ系障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)
腹部リンパ節腫脹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
汎血球減少症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
心臓障害	4	(2.2)	2	(1.1)	6	(1.7)	0	(0.0)
心筋梗塞	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	0	(0.0)
心不全	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
冠動脈狭窄	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)
突発性難聴	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
内分泌障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
副甲状腺機能亢進症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
眼障害	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
白内障	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
ぶどう膜炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
胃腸障害	3	(1.7)	4	(2.2)	7	(1.9)	0	(0.0)
大腸炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
下痢	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
心窩部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
裂孔ヘルニア	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
腰ヘルニア	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
膵炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
急性膵炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
小腸閉塞	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.8)
適用部位疼痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
胸部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発熱	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
医薬品副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
肝胆道系障害	3	(1.7)	1	(0.6)	4	(1.1)	0	(0.0)
胆石症	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
中毒性肝炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
肝脾腫大	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	3	(1.7)	3	(1.7)	6	(1.7)	0	(0.0)
扁桃炎	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
虫垂炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
ヘリコバクター性胃炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
急性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	6	(3.4)	5	(2.8)	11	(3.1)	0	(0.0)
肋骨骨折	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
軟骨損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
頚椎骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
頭蓋脳損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
椎骨脱臼	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
損傷	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
裂傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
下肢骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
術後血栓症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
脊椎骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
胸椎骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
上肢骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.6)	4	(2.2)	5	(1.4)	0	(0.0)
強直性脊椎炎	0	(0.0)	3	(1.7)	3	(0.8)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	1	(0.8)
B 細胞性リンパ腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
膀胱移行上皮癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
リンパ腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
神経系障害	3	(1.7)	3	(1.7)	6	(1.7)	1	(0.8)
脳浮腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
脳血管発作	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
不全片麻痺	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
くも膜下出血	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
三叉神経痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
声帯不全麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
不全流産	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
自殺既遂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
腎仙痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5	(2.8)	1	(0.6)	6	(1.7)	0	(0.0)
呼吸不全	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
急性呼吸不全	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
喘息	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
鼻中隔弯曲	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
肺線維症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
血管障害	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
末梢静脈疾患	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
静脈瘤	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)

Source：F2305 試験 W104-Table 14.3.1-5.2
SOC ごとの有害事象は，Anyセクキヌマブ群の降順で表示。

（4）重要な有害事象

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現被験者数・発現率について，Week 16 までの結果をTable 4-22に，全投与期間の結果をTable 4-23に示す。

Week 16 までの投与中止に至った有害事象の発現率は，セクキヌマブ IV-150 mg 群が 0.8%（1/125 名），IV-75 mg 群が 1.6%（2/124 名），プラセボ群が 4.9%（6/122 名）であった。PT 別では，いずれも 1 名での発現であった。「感染症および寄生虫症」により投与を中止した被験者はなかった。

全投与期間の投与中止に至った有害事象の発現率は，Any セクキヌマブ 150 mg 群で 9.4%（17/181 名），Any セクキヌマブ 75 mg 群で 4.5%（8/179 名）であり，Any セクキヌマブ 150 mg 群で高かった。投与中止に至った事象は強直性脊椎炎（Any セクキヌマブ 150 mg 群 2 名，プラセボ群 1 名）を除き，いずれも 1 名又は 2 名での発現であった。投与中止に至った「感染症および寄生虫症」は，Any セクキヌマブ 150 mg 群の 1 名に発現した帯状疱疹のみで，治験薬との関連は否定されなかった。

Table 4-22 Week 16 までの投与中止に至った有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

SOC	IV-75 mg N = 124		IV-150 mg N = 125		Any AIN457 N = 249		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	2	(1.6)	1	(0.8)	3	(1.2)	6	(4.9)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
医薬品副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
臨床検査	2	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)
強直性脊椎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
脊椎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
リンパ腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
自殺既遂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
多汗症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)

Source：F2305 試験 W52-Table 14.3.1-8.1
SOC ごとの有害事象は，Any セクキヌマブ群の降順で表示。

Table 4-23 全投与期間の投与中止に至った有害事象の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	8	(4.5)	17	(9.4)	25	(6.9)	6	(4.9)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.8)
貧血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.8)
胃腸障害	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
クローン病	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
小腸閉塞	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
医薬品副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
帯状疱疹	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
臨床検査	3	(1.7)	4	(2.2)	7	(1.9)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
血圧上昇	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	2	(1.6)
強直性脊椎炎	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	1	(0.8)
脊椎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	1	(0.8)
B 細胞性リンパ腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
膀胱移行上皮癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
リンパ腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
妊娠	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
自殺既遂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	0	(0.0)
急性呼吸不全	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
低酸素症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
肺空洞形成	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
多汗症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚潰瘍	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

Source：F2305 試験 W104-Table 14.3.1-8.2
SOC ごとの有害事象は，Any セクキヌマブ群の降順で表示

（5）臨床検査

1）血液学的検査

治験薬投与後に新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液学的検査値異常（CTCAE グレード別）について，Week 16 までの結果をTable 4-24に，全投与期間の結果をTable 4-25に示す

Week 16 までに，グレード 3 のヘモグロビン減少がセクキヌマブ IV-75 mg 群で 1 名（0.8%），プラセボ群で 1 名（0.8%）に認められた。グレード 4 の血液学的検査値異常は認められなかった。

全投与期間で，グレード 3 のヘモグロビン減少が Any セクキヌマブ 150 mg 群で 1 名（0.6%），Any セクキヌマブ 75 mg 群で 1 名（0.6%），リンパ球数減少がそれぞれ 0 名，2 名（1.1%），好中球数減少がそれぞれ 1 名（0.6%），3 名（1.7%），血小板数減少がそれぞれ 1 名（0.6%），0 名に認められた。

グレード 3 の好中球数減少が認められた Any セクキヌマブ 75 mg 群の 3 名中 1 名（被験者 2121004）は同時期に上気道感染が認められたが，当該事象と治験薬との因果関係は否定された。また，グレード 4 の好中球数減少が Any セクキヌマブ 75 mg 群の 1 名（0.6%）に認められたが

（被験者 2114035），当該被験者には有害事象の発現はなく，治験薬の休薬又は投与中止には至らなかった。

Table 4-24　Week 16 までに新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液学的検査値異常（CTCAE グレード別）の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

Variable	Criterion	IV-75 mg N = 124 n/m (%)	IV-150 mg N = 125 n/m (%)	Any AIN457 N = 249 n/m (%)	Placebo N = 122 n/m (%)
Hemoglobin (g/L)	< LLN - 100 g/L (Grade 1)	17/ 80 (21.3)	14/ 88 (15.9)	31/168 (18.5)	27/ 89 (30.3)
	< 100 - 80 g/L (Grade 2)	4/120 (3.3)	0/123	4/243 (1.6)	1/119 (0.8)
	< 80 g/L (Grade 3)	1/124 (0.8)	0/125	1/249 (0.4)	1/120 (0.8)
Leukocytes (10^9/L)	< LLN - 3.0 × 10^9/L (Grade 1)	16/117 (13.7)	16/122 (13.1)	32/239 (13.4)	5/116 (4.3)
	< 3.0 - 2.0 × 10^9/L (Grade 2)	3/123 (2.4)	2/125 (1.6)	5/248 (2.0)	1/120 (0.8)
	< 2.0 - 1.0 × 10^9/L (Grade 3)	0/124	0/125	0/249	0/120
	< 1.0 × 10^9/L (Grade 4)	0/124	0/125	0/249	0/120
Lymphocytes (absolute) (10^9/L)	< LLN - 0.8 × 10^9/L (Grade 1)	4/120 (3.3)	7/120 (5.8)	11/240 (4.6)	6/117 (5.1)
	< 0.8 - 0.5 × 10^9/L (Grade 2)	3/124 (2.4)	2/123 (1.6)	5/247 (2.0)	3/119 (2.5)
	< 0.5 - 0.2 × 10^9/L (Grade 3)	0/124	0/124	0/248	0/119
	< 0.2 × 10^9/L (Grade 4)	0/124	0/124	0/248	0/119
Neutrophils (absolute) (10^9/L)	< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	5/122 (4.1)	2/124 (1.6)	7/246 (2.8)	0/119
	< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	4/123 (3.3)	3/124 (2.4)	7/247 (2.8)	0/119
	< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	0/124	0/124	0/248	0/119
	< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	0/124	0/124	0/248	0/119
Platelets (10^9/L)	< LLN - 75 × 10^9/L (Grade 1)	10/122 (8.2)	9/121 (7.4)	19/243 (7.8)	3/119 (2.5)
	< 75 - 50 × 10^9/L (Grade 2)	0/124	1/124 (0.8)	1/248 (0.4)	0/120
	< 50 - 25 × 10^9/L (Grade 3)	0/124	0/125	0/249	0/120
	< 25 × 10^9/L (Grade 4)	0/124	0/125	0/249	0/120

Source：F2305 試験 W52-Table 14.3-2.1.6
Grade = CTCAE grade
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数。
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者数を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数。
同一被験者で基準に該当する測定値が複数ある場合は，最重症の基準で 1 回カウントした。

Table 4-25　全投与期間で新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液学的検査値異常（CTCAE グレード別）の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

Variable Criterion	Any AIN457 75 mg N = 179 n/m (%)	Any AIN457 150 mg N = 181 n/m (%)	Any AIN457 N = 360 n/m (%)	Placebo up to Week 24 N = 122 n/m (%)
Hemoglobin (g/L)				
< LLN - 100 g/L (Grade 1)	34/120 (28.3)	26/130 (20.0)	60/250 (24.0)	28/90 (31.1)
< 100 - 80 g/L (Grade 2)	7/174 (4.0)	3/179 (1.7)	10/353 (2.8)	1/120 (0.8)
< 80 g/L (Grade 3)	1/179 (0.6)	1/181 (0.6)	2/360 (0.6)	1/121 (0.8)
Leukocytes (10^9/L)				
< LLN - 3.0 × 10^9/L (Grade 1)	29/170 (17.1)	29/177 (16.4)	58/347 (16.7)	4/117 (3.4)
< 3.0 - 2.0 × 10^9/L (Grade 2)	8/178 (4.5)	9/181 (5.0)	17/359 (4.7)	2/121 (1.7)
< 2.0 - 1.0 × 10^9/L (Grade 3)	0/179	0/181	0/360	0/121
< 1.0 × 10^9/L (Grade 4)	0/179	0/181	0/360	0/121
Lymphocytes (absolute) (10^9/L)				
< LLN - 0.8 × 10^9/L (Grade 1)	15/173 (8.7)	12/175 (6.9)	27/348 (7.8)	7/118 (5.9)
< 0.8 - 0.5 × 10^9/L (Grade 2)	5/178 (2.8)	5/179 (2.8)	10/357 (2.8)	3/120 (2.5)
< 0.5 - 0.2 × 10^9/L (Grade 3)	2/178 (1.1)	0/180	2/358 (0.6)	0/120
< 0.2 × 10^9/L (Grade 4)	0/178	0/180	0/358	0/120
Neutrophils (absolute) (10^9/L)				
< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	5/176 (2.8)	3/180 (1.7)	8/356 (2.2)	0/120
< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	8/177 (4.5)	5/180 (2.8)	13/357 (3.6)	1/120 (0.8)
< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	3/178 (1.7)	1/180 (0.6)	4/358 (1.1)	0/120
< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	1/178 (0.6)	0/180	1/358 (0.3)	0/120
Platelets (10^9/L)				
< LLN - 75 × 10^9/L (Grade 1)	15/177 (8.5)	13/176 (7.4)	28/353 (7.9)	3/120 (2.5)
< 75 - 50 × 10^9/L (Grade 2)	0/179	0/180	0/359	0/121
< 50 - 25 × 10^9/L (Grade 3)	0/179	1/181 (0.6)	1/360 (0.3)	0/121
< 25 × 10^9/L (Grade 4)	0/179	0/181	0/360	0/121

Source：F2305 試験 W104-Table 14.3-2.1.7
Grade = CTCAE grade
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数。
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者数を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数。
同一被験者で基準に該当する測定値が複数ある場合は，最重症の基準で 1 回カウントした。

2）血液生化学的検査

治験薬投与後に新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液生化学的検査値異常（CTCAE グレード別）について，Week 16 までの結果をTable 4-26に，全投与期間の結果をTable 4-27に示す。

Week 16 までに，グレード 3 の血液生化学的検査値異常として ALT 上昇，AST 上昇，グルコース上昇及び中性脂肪上昇が認められたが，その割合はいずれも各群 2%未満であった。グレード 4 の血液生化学的検査値異常は認められなかった。

全投与期間で，Any セクキヌマブ 150 mg 群又は Any セクキヌマブ 75 mg 群にグレード 3 以上の血液生化学的検査値異常として ALT 上昇，AST 上昇，γ-GTP 上昇，グルコース上昇及び中性脂肪上昇が認められたが，その割合はいずれも各群 2%未満であった。グレード 4 のコレステロール上昇が，Any セクキヌマブ 75 mg 群の 1 名に認められた。

Table 4-26 Week 16 までに新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液生化学的検査値異常（CTCAE グレード別）の発現被験者数・発現率（F2305 試験, SAF）

Variable	Criterion	IV-75 mg N = 124 n/m (%)	IV-150 mg N = 125 n/m (%)	Any AIN457 N = 249 n/m (%)	Placebo N = 122 n/m (%)
Alanine aminotransferase (U/L)	> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	17/117 (14.5)	17/115 (14.8)	34/232 (14.7)	7/112 (6.3)
	> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	1/124 (0.8)	3/124 (2.4)	4/248 (1.6)	1/119 (0.8)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	2/124 (1.6)	0/125	2/249 (0.8)	0/120
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/124	0/125	0/249	0/120
Alkaline phosphatase (U/L)	> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	7/120 (5.8)	11/119 (9.2)	18/239 (7.5)	4/113 (3.5)
	> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/124	0/125	0/249	0/120
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/124	0/125	0/249	0/120
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/124	0/125	0/249	0/120
Aspartate aminotransferase (U/L)	> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	13/121 (10.7)	10/119 (8.4)	23/240 (9.6)	9/116 (7.8)
	> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	1/124 (0.8)	1/125 (0.8)	2/249 (0.8)	0/120
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	2/124 (1.6)	0/125	2/249 (0.8)	1/120 (0.8)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/124	0/125	0/249	0/120
Bilirubin (µmol/L)	> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	5/122 (4.1)	3/124 (2.4)	8/246 (3.3)	1/120 (0.8)
	> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	0/124	0/125	0/249	0/120
	> 3.0 - 10.0 × ULN (Grade 3)	0/124	0/125	0/249	0/120
	> 10.0 × ULN (Grade 4)	0/124	0/125	0/249	0/120
Cholesterol (mmol/L)	> ULN - 7.75 mmol/L (Grade 1)	17/ 74 (23.0)	20/ 76 (26.3)	37/150 (24.7)	14/ 74 (18.9)
	> 7.75 - 10.34 mmol/L (Grade 2)	0/118	1/122 (0.8)	1/240 (0.4)	0/116
	> 10.34 - 12.92 mmol/L (Grade 3)	0/119	0/122	0/241	0/116
	> 12.92 mmol/L (Grade 4)	0/119	0/122	0/241	0/116
Creatinine (µmol/L)	> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	11/119 (9.2)	6/123 (4.9)	17/242 (7.0)	7/115 (6.1)
	> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	0/124	0/125	0/249	0/120
	> 3.0 - 6.0 × ULN (Grade 3)	0/124	0/125	0/249	0/120
	> 6.0 × ULN (Grade 4)	0/124	0/125	0/249	0/120
Gamma glutamyl transferase (U/L)	> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	8/113 (7.1)	5/116 (4.3)	13/229 (5.7)	6/115 (5.2)
	> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	1/123 (0.8)	2/125 (1.6)	3/248 (1.2)	0/120
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/124	0/125	0/249	0/120
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/124	0/125	0/249	0/120
Glucose, serum, fasting decreased (mmol/L)	< LLN - 3.0 mmol/L (Grade 1)	9/121 (7.4)	6/124 (4.8)	15/245 (6.1)	11/118 (9.3)
	< 3.0 - 2.2 mmol/L (Grade 2)	0/124	1/125 (0.8)	1/249 (0.4)	0/119
	< 2.2 - 1.7 mmol/L (Grade 3)	0/124	0/125	0/249	0/120
	< 1.7 mmol/L (Grade 4)	0/124	0/125	0/249	0/120
Glucose, serum, fasting increased (mmol/L)	> ULN - 8.9 mmol/L (Grade 1)	5/123 (4.1)	4/123 (3.3)	9/246 (3.7)	6/119 (5.0)
	> 8.9 - 13.9 mmol/L (Grade 2)	2/124 (1.6)	4/123 (3.3)	6/247 (2.4)	3/120 (2.5)
	> 13.9 - 27.8 mmol/L(Grade 3)	1/124 (0.8)	1/125 (0.8)	2/249 (0.8)	0/120
	> 27.8 mmol/L (Grade 4)	0/124	0/125	0/249	0/120
Triglycerides, fasting (mmol/L)	≥ 1.71 - 3.42 mmol/L (Grade 1)	21/ 93 (22.6)	19/103 (18.4)	40/196 (20.4)	17/100 (17.0)
	> 3.42 - 5.7 mmol/L (Grade 2)	2/113 (1.8)	5/119 (4.2)	7/232 (3.0)	2/115 (1.7)
	> 5.7 - 11.4 mmol/L (Grade 3)	2/116 (1.7)	0/122	2/238 (0.8)	0/116
	> 11.4 mmol/L (Grade 4)	0/117	0/122	0/239	0/116

Source：F2305 試験 W52-Table 14.3-2.2.6
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数。
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者数を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数。
同一被験者で基準に該当する測定値が複数ある場合は，最重症の基準で 1 回カウントした。

Table 4-27　全投与期間で新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液生化学的検査値異常（CTCAE グレード別）の発現被験者数・発現率（F2305 試験, SAF）

Variable Criterion	Any AIN457 75 mg N = 179 n/m (%)	Any AIN457 150 mg N = 181 n/m (%)	Any AIN457 N = 360 n/m (%)	Placebo up to Week 24 N = 122 n/m (%)
Alanine aminotransferase (U/L)				
> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	32/168 (19.0)	51/168 (30.4)	83/336 (24.7)	8/113 (7.1)
> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	6/178 (3.4)	4/180 (2.2)	10/358 (2.8)	1/120 (0.8)
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	3/179 (1.7)	1/181 (0.6)	4/360 (1.1)	0/121
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/179	0/181	0/360	0/121
Alkaline phosphatase (U/L)				
> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	10/173 (5.8)	16/171 (9.4)	26/344 (7.6)	4/114 (3.5)
> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/179	0/181	0/360	0/121
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/179	0/181	0/360	0/121
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/179	0/181	0/360	0/121
Aspartate aminotransferase (U/L)				
> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	32/174 (18.4)	34/174 (19.5)	66/348 (19.0)	9/117 (7.7)
> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	3/179 (1.7)	3/181 (1.7)	6/360 (1.7)	0/121
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	3/179 (1.7)	1/181 (0.6)	4/360 (1.1)	1/121 (0.8)
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/179	0/181	0/360	0/121
Bilirubin (µmol/L)				
> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	8/177 (4.5)	8/180 (4.4)	16/357 (4.5)	1/121 (0.8)
> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	4/179 (2.2)	2/181 (1.1)	6/360 (1.7)	0/121
> 3.0 - 10.0 × ULN (Grade 3)	0/179	0/181	0/360	0/121
> 10.0 × ULN (Grade 4)	0/179	0/181	0/360	0/121
Cholesterol (mmol/L)				
> ULN - 7.75 mmol/L (Grade 1)	37/111 (33.3)	34/108 (31.5)	71/219 (32.4)	15/ 73 (20.5)
> 7.75 - 10.34 mmol/L (Grade 2)	3/169 (1.8)	6/179 (3.4)	9/348 (2.6)	1/115 (0.9)
> 10.34 - 12.92 mmol/L (Grade 3)	0/170	0/179	0/349	0/115
> 12.92 mmol/L (Grade 4)	1/170 (0.6)	0/179	1/349 (0.3)	0/115
Creatinine (µmol/L)				
> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	24/171 (14.0)	18/178 (10.1)	42/349 (12.0)	7/116 (6.0)
> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	1/179 (0.6)	0/181	1/360 (0.3)	0/121
> 3.0 - 6.0 × ULN (Grade 3)	0/179	0/181	0/360	0/121
> 6.0 × ULN (Grade 4)	0/179	0/181	0/360	0/121
Gamma glutamyl transferase (U/L)				
> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	11/166 (6.6)	22/170 (12.9)	33/336 (9.8)	7/116 (6.0)
> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	5/178 (2.8)	4/181 (2.2)	9/359 (2.5)	0/121
> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	1/179 (0.6)	0/181	1/360 (0.3)	0/121
> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/179	0/181	0/360	0/121
Glucose, serum, fasting decreased (mmol/L)				
< LLN - 3.0 mmol/L (Grade 1)	27/174 (15.5)	17/180 (9.4)	44/354 (12.4)	11/119 (9.2)
< 3.0 - 2.2 mmol/L (Grade 2)	0/178	4/181 (2.2)	4/359 (1.1)	0/120
< 2.2 - 1.7 mmol/L (Grade 3)	0/179	0/181	0/360	0/121
< 1.7 mmol/L (Grade 4)	0/179	0/181	0/360	0/121
Glucose, serum, fasting increased (mmol/L)				
> ULN - 8.9 mmol/L (Grade 1)	12/177 (6.8)	10/179 (5.6)	22/356 (6.2)	6/120 (5.0)
> 8.9 - 13.9 mmol/L (Grade 2)	4/179 (2.2)	9/179 (5.0)	13/358 (3.6)	3/121 (2.5)
> 13.9 - 27.8 mmol/L(Grade 3)	1/179 (0.6)	1/181 (0.6)	2/360 (0.6)	0/121

Variable Criterion	Any AIN457 75 mg N = 179 n/m (%)	Any AIN457 150 mg N = 181 n/m (%)	Any AIN457 N = 360 n/m (%)	Placebo up to Week 24 N = 122 n/m (%)
> 27.8 mmol/L (Grade 4)	0/179	0/181	0/360	0/121
Triglycerides, fasting (mmol/L)				
≥ 1.71 - 3.42 mmol/L (Grade 1)	48/139 (34.5)	45/150 (30.0)	93/289 (32.2)	17/99 (17.2)
> 3.42 - 5.7 mmol/L (Grade 2)	9/164 (5.5)	13/176 (7.4)	22/340 (6.5)	3/114 (2.6)
> 5.7 - 11.4 mmol/L (Grade 3)	2/168 (1.2)	2/179 (1.1)	4/347 (1.2)	0/115
> 11.4 mmol/L (Grade 4)	0/169	0/179	0/348	0/115

Source：F2305 試験 W104-Table 14.3-2.2.7
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数。
m = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者数を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数。
同一被験者で基準に該当する測定値が複数ある場合は，最重症の基準で 1 回カウントした。

肝機能検査

臨床的に注目すべき肝機能検査値異常について，Week 16 までの結果をTable 4-28に，全投与期間の結果をTable 4-29に示す。

Week 16 までに，ALT 及び AST で臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者がすべての投与群でみられたが，TBL 及び ALP ではみられなかった。ALT 及び AST の異常値の発現率は投与群間で同程度であり，セクキヌマブの用量依存性も認められなかった。Week 16 までに，Hy's Law 基準に合致した被験者は認められなかった。IV-75 mg 群の 2 名で ALT 又は AST が正常範囲上限の 8～10 倍超に上昇し，このうち 1 名（被験者 2069001）は治験薬の投与を中止した。

全投与期間における肝機能検査値異常の発現率は投与群間で同程度であり，用量依存性は認められなかった。Any セクキヌマブ群の 1 名に，Hy's Law 基準（ALT 又は AST > 3 × ULN，かつ TBL > 2 × ULN 及び ALP < 2 × ULN）に合致する肝機能検査値異常が認められた。当該被験者は高ビリルビン血症の既往があり，肝機能検査値異常は薬物治療により正常値に復した。

Table 4-28 Week 16 までの肝機能検査値異常の発現被験者数・発現率（F2305 試験, SAF）

Criterion	IV-75 mg N = 124 n/m (%)	IV-150 mg N = 125 n/m (%)	Any AIN457 N = 249 n/m (%)	Placebo N = 122 n/m (%)
ALT > 3 × ULN	3/124 (2.4)	3/124 (2.4)	6/248 (2.4)	1/119 (0.8)
ALT > 5 × ULN	2/124 (1.6)	0/125	2/249 (0.8)	0/120
ALT > 8 × ULN	1/124 (0.8)	0/125	1/249 (0.4)	0/120
ALT > 10 × ULN	1/124 (0.8)	0/125	1/249 (0.4)	0/120
ALT > 20 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120
AST > 3 × ULN	3/124 (2.4)	1/125 (0.8)	4/249 (1.6)	1/120 (0.8)
AST > 5 × ULN	2/124 (1.6)	0/125	2/249 (0.8)	1/120 (0.8)
AST > 8 × ULN	2/124 (1.6)	0/125	2/249 (0.8)	0/120
AST > 10 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120
AST > 20 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120
ALT or AST > 3 × ULN	3/124 (2.4)	4/124 (3.2)	7/248 (2.8)	1/119 (0.8)
ALT or AST > 5 × ULN	2/124 (1.6)	0/125	2/249 (0.8)	1/120 (0.8)
ALT or AST > 8 × ULN	2/124 (1.6)	0/125	2/249 (0.8)	0/120
ALT or AST > 10 × ULN	1/124 (0.8)	0/125	1/249 (0.4)	0/120
ALT or AST > 20 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120
TBL > 1.5 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120
TBL > 2 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120
TBL > 3 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120
ALP > 2 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120
ALP > 3 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120
ALP > 5 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120
ALT or AST > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120
ALT or AST > 8 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120
ALT or AST > 10 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120
ALP > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120
ALP > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120
Hy's Law laboratory criteria				
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN & ALP < 2 × ULN	0/124	0/125	0/249	0/120

Source：F2305 試験 W52-Table 14.3-2.2.12
n = ベースライン後に異常の基準に該当又はベースライン値より悪化した被験者数。
m = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く。
同一被験者で異常値が複数ある場合は，最悪値で 1 名とカウントした。

Table 4-29　全投与期間の肝機能検査値異常の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

Criterion	Any AIN457 75 mg N = 179 n/m (%)	Any AIN457 150 mg N = 181 n/m (%)	Any AIN457 N = 360 n/m (%)	Placebo up to Week 24 N = 122 n/m (%)
ALT > 3 × ULN	9/178 (5.1)	5/180 (2.8)	14/358 (3.9)	1/120 (0.8)
ALT > 5 × ULN	3/179 (1.7)	1/181 (0.6)	4/360 (1.1)	0/121
ALT > 8 × ULN	2/179 (1.1)	0/181	2/360 (0.6)	0/121
ALT > 10 × ULN	1/179 (0.6)	0/181	1/360 (0.3)	0/121
ALT > 20 × ULN	0/179	0/181	0/360	0/121
AST > 3 × ULN	6/179 (3.4)	4/181 (2.2)	10/360 (2.8)	1/121 (0.8)
AST > 5 × ULN	3/179 (1.7)	1/181 (0.6)	4/360 (1.1)	1/121 (0.8)
AST > 8 × ULN	3/179 (1.7)	0/181	3/360 (0.8)	0/121
AST > 10 × ULN	0/179	0/181	0/360	0/121
AST > 20 × ULN	0/179	0/181	0/360	0/121
ALT or AST > 3 × ULN	10/178 (5.6)	7/180 (3.9)	17/358 (4.7)	1/120 (0.8)
ALT or AST > 5 × ULN	4/179 (2.2)	1/181 (0.6)	5/360 (1.4)	0/121
ALT or AST > 8 × ULN	4/179 (2.2)	0/181	4/360 (1.1)	0/121
ALT or AST > 10 × ULN	1/179 (0.6)	0/181	1/360 (0.3)	0/121
ALT or AST > 20 × ULN	0/179	0/181	0/360	0/121
TBL > 1.5 × ULN	4/179 (2.2)	2/181 (1.1)	6/360 (1.7)	0/121
TBL > 2 × ULN	1/179 (0.6)	0/181	1/360 (0.3)	0/121
TBL > 3 × ULN	0/179	0/181	0/360	0/121
ALP > 2 × ULN	1/179 (0.6)	1/181 (0.6)	2/360 (0.6)	0/121
ALP > 3 × ULN	0/179	0/181	0/360	0/121
ALP > 5 × ULN	0/179	0/181	0/360	0/121
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	1/179 (0.6)	0/181	1/360 (0.3)	0/121
ALT or AST > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	1/179 (0.6)	0/181	1/360 (0.3)	0/121
ALT or AST > 8 × ULN & TBL > 2 × ULN	1/179 (0.6)	0/181	1/360 (0.3)	0/121
ALT or AST > 10 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/179	0/181	0/360	0/121
ALP > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/179	0/181	0/360	0/121
ALP > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/179	0/181	0/360	0/121
Hy's Law laboratory criteria				
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN & ALP < 2 × ULN	1/179 (0.6)	0/181	1/360 (0.3)	0/121

Source：F2305 試験 W104-Table 14.3-2.2.13
n = ベースライン後に異常の基準に該当又はベースライン値より悪化した被験者数。
m = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く。
同一被験者で異常値が複数ある場合は，最悪値で 1 名とカウントした。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

臨床的に注目すべきバイタルサイン異常の発現被験者数・発現率について，Week 16 までの結果をTable 4-30に，全投与期間の結果をTable 4-31に示す。

Week 16 までに，群間で発現率に 5%以上差がみられたバイタルサイン異常は拡張期血圧上昇（セクキヌマブ IV-150 mg 群 16.4%，IV-75 mg 群 12.5%，プラセボ群 20.7%）であったが，プラセボ群と比較してセクキヌマブ群で低かった。

全投与期間で，セクキヌマブ用量間で発現率に 5%以上差がみられたバイタルサイン異常は収縮期血圧上昇（Any セクキヌマブ 150 mg 群 34.0%，Any セクキヌマブ 75 mg 群 28.4%）であり，Any セクキヌマブ 150 mg 群で高かった。

Table 4-30　Week 16 までの新たに発現した注目すべきバイタルサイン異常の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

Vital Signs	Category	IV-75 mg N = 124 n/m (%)	IV-150 mg N = 125 n/m (%)	Any AIN457 N = 249 n/m (%)	Placebo N = 122 n/m (%)
Sitting systolic blood pressure (mmHg)	High only	23/109 (21.1)	22/112 (19.6)	45/221 (20.4)	20/105 (19.0)
	Low only	3/124 (2.4)	0/125	3/249 (1.2)	1/121 (0.8)
	High and Low	0/109	0/112	0/221	0/105
Sitting diastolic blood pressure (mmHg)	High only	14/112 (12.5)	18/110 (16.4)	32/222 (14.4)	23/111 (20.7)
	Low only	4/118 (3.4)	8/122 (6.6)	12/240 (5.0)	7/120 (5.8)
	High and Low	0/106	1/107 (0.9)	1/213 (0.5)	0/110
Sitting pulse (bpm)	High only	2/124 (1.6)	2/122 (1.6)	4/246 (1.6)	5/121 (4.1)
	Low only	16/120 (13.3)	13/116 (11.2)	29/236 (12.3)	13/116 (11.2)
	High and Low	0/120	0/113	0/233	0/116

Source：F2305 試験 W52-Table 14.3-3.2.1
n = 各基準に該当した被験者数。
m = ベースライン時及び投与後に測定値があり，ベースライン時に基準に該当していない被験者数。
「High and Low」は，ベースライン時に基準範囲内であり，投与後に異常値の「High」及び「Low」の両方の基準に該当した被験者数。
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした。
異常

収縮期血圧：140 mmHg 以上，又は 90 mmHg 未満

拡張期血圧：90 mmHg 以上，又は 60 mmHg 未満

脈拍：100 bpm を超える，又は 60 bpm 未満

Table 4-31　全投与期間の新たに発現した注目すべきバイタルサイン異常の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

Vital signs Category	Any AIN457 75 mg N = 179 n/m (%)	Any AIN457 150 mg N = 181 n/m (%)	Any AIN457 N = 360 n/m (%)	Placebo up to Week 24 N = 122 n/m (%)
Sitting systolic blood pressure (mmHg)				
High only	44/155 (28.4)	55/162 (34.0)	99/317 (31.2)	21/105 (20.0)
Low only	4/179 (2.2)	2/181 (1.1)	6/360 (1.7)	1/121 (0.8)
High and Low	0/155	0/162	0/317	0/105
Sitting diastolic blood pressure (mmHg)				
High only	42/164 (25.6)	44/159 (27.7)	86/323 (26.6)	25/111 (22.5)
Low only	12/173 (6.9)	18/177 (10.2)	30/350 (8.6)	7/120 (5.8)
High and Low	2/158 (1.3)	5/155 (3.2)	7/313 (2.2)	0/110
Sitting pulse (bpm)				
High only	9/179 (5.0)	7/178 (3.9)	16/357 (4.5)	5/121 (4.1)
Low only	35/173 (20.2)	29/170 (17.1)	64/343 (18.7)	13/116 (11.2)
High and Low	0/173	0/167	0/340	0/116

Source：F2305 試験 W104-Table 14.3-3.2.2
n = 各基準に該当した被験者数。
m = ベースライン時及び投与後に測定値があり，ベースライン時に基準に該当していない被験者数。
「High and Low」は，ベースライン時に基準範囲内であり，投与後に異常値の「High」及び「Low」の両方の基準に該当した被験者数。
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした。
異常

収縮期血圧：140 mmHg 以上，又は 90 mmHg 未満
拡張期血圧：90 mmHg 以上，又は 60 mmHg 未満
脈拍：100 bpm を超える，又は 60 bpm 未満

2）心電図

心電図異常の発現被験者数・発現率について，Week 16 までの結果をTable 4-32に，全投与期間の結果をTable 4-33に示す。

Week 16 までに QTc が 500 msec を超えた被験者，あるいはベースラインから 60 msec を超えて変動したセクキヌマブ群ではいなかった。

全投与期間で，QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者が Any セクキヌマブ 150 mg 群で 1 名（被験者 5308004）に認められた。当該被験者は Week 104 に QTcF 値が 529 msec で左脚ブロックが認められたが，ベースライン時でも 498 msec と値は高く，左脚ブロックも認められていた。

Table 4-32　Week 16 までの心電図異常の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

Criterion	IV-75 mg N = 124 n/m (%)	IV-150 mg N = 125 n/m (%)	Any AIN457 N = 249 n/m (%)	Placebo N = 122 n/m (%)
QTcB > 450 msec	2/ 86 (2.3)	1/ 85 (1.2)	3/171 (1.8)	6/ 79 (7.6)
QTcB > 480 msec	0/ 88	1/ 91 (1.1)	1/179 (0.6)	0/ 82
QTcB > 500 msec	0/ 88	0/ 92	0/180	0/ 82
QTcB changes from baseline > 30 msec	5/ 88 (5.7)	4/ 92 (4.3)	9/180 (5.0)	7/ 83 (8.4)
QTcB changes from baseline > 60 msec	0/ 88	0/ 92	0/180	1/ 83 (1.2)
QTcF > 450 msec	0/ 87	0/ 87	0/174	2/ 82 (2.4)
QTcF > 480 msec	0/ 88	0/ 92	0/180	0/ 82
QTcF > 500 msec	0/ 88	0/ 92	0/180	0/ 83
QTcF changes from baseline > 30 msec	2/ 88 (2.3)	4/ 92 (4.3)	6/180 (3.3)	3/ 83 (3.6)
QTcF changes from baseline > 60 msec	0/ 88	0/ 92	0/180	1/ 83 (1.2)
PR > 250 msec	1/ 86 (1.2)	0/ 92	1/178 (0.6)	0/ 83

Source：F2305 試験 W52-Table 14.3-4.2.1
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数。
m = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く。
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした。

Table 4-33　全投与期間の心電図異常の発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

Criterion	Any AIN457 75 mg N = 179 n/m (%)	Any AIN457 150 mg N = 181 n/m (%)	Any AIN457 N = 360 n/m (%)	Placebo up to Week 24 N = 122 n/m (%)
QTcB > 450 msec	6/144 (4.2)	9/145 (6.2)	15/289 (5.2)	6/82 (7.3)
QTcB > 480 msec	1/149 (0.7)	2/157 (1.3)	3/306 (1.0)	0/86
QTcB > 500 msec	0/150	0/158	0/308	0/86
QTcB changes from baseline > 30 msec	15/150 (10.0)	11/159 (6.9)	26/309 (8.4)	7/87 (8.0)
QTcB changes from baseline > 60 msec	2/150 (1.3)	0/159	2/309 (0.6)	1/87 (1.1)
QTcF > 450 msec	1/148 (0.7)	4/152 (2.6)	5/300 (1.7)	2/85 (2.4)
QTcF > 480 msec	0/150	0/158	0/308	0/86
QTcF > 500 msec	0/150	1/159 (0.6)	1/309 (0.3)	0/87
QTcF changes from baseline > 30 msec	10/150 (6.7)	11/159 (6.9)	21/309 (6.8)	3/87 (3.4)
QTcF changes from baseline > 60 msec	0/150	1/159 (0.6)	1/309 (0.3)	1/87 (1.1)
PR > 250 msec	1/148 (0.7)	0/159	1/307 (0.3)	0/87

Source：F2305 試験 W104-Table 14.3-4.2.2
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数。
m = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く。
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした。

3）免疫原性

抗セクキヌマブ抗体が認められた被験者の一覧をTable 4-34に示す。

全投与期間で，抗セクキヌマブ抗体（ベースライン時に陰性であった被験者で，セクキヌマブ投与中に陽性）がセクキヌマブ 150 mg 群の 2 名（0.54%，2/371 名）に認められ，いずれの被験

者でも中和抗体は検出されなかった。このうち，1 名は，陽性検体が 1 回認められた Week 52 の Week 26 後である Day 549 に非重篤な蕁麻疹を発現したが，効果の減弱や薬物動態への影響は認められなかった。

ベースライン時に 5 名で抗セクキヌマブ抗体が認められたが，いずれの被験者でも中和抗体は検出されなかった。このうち，プラセボからセクキヌマブ投与群に再ランダム化されたプラセボ-150 mg 群の 1 名で Week 16 に，セクキヌマブ IV-75 mg 群の 1 名で Week 104 に，それぞれ抗セクキヌマブ抗体が認められたが，残りの 3 名は投与後の結果は陰性であった。抗セクキヌマブ抗体に関連した有害事象や薬物動態への影響は 5 名とも認められなかった。

Table 4-34　抗セクキヌマブ抗体が認められた被験者の一覧（F2305 試験，ランダム化集団）

被験者番号	投与群	生物製剤による治療歴	ADA[a)]（抗体価）/N-Ab	Impact on efficacy[b)]	AE possibly IG related[c)]	PK[d)]
セクキヌマブ投与群で ADA 陽性の被験者 (n = 2)						
5302005	AIN457 10 mg/kg -150 mg	なし	Week 52 (2.39) / No	なし	なし	Normal
2101006	Placebo non-responder - AIN457 150 mg	なし	Week 52 (10.61) / No	なし	Urticaria /Day 549 /Non-SAE	Normal
ベースラインとベースライン後に ADA 陽性の被験者 (n = 2)						
2119004	Placebo non-responder - AIN457 150 mg	なし	BL (not reported) / No Week 16 (not reported) / No	n/a	なし	Normal
2084004	AIN457 10 mg/kg - 75 mg	Infliximab	BL (7.81) / No Week 104 (7.09) / No	n/a	なし	Normal
ベースラインのみで ADA 陽性の被験者 (n = 3)						
2121026	AIN457 10 mg/kg - 75 mg	なし	BL (2.54) / No	n/a	なし	n/a; only 1 PK result available
2011007	AIN457 10 mg/kg - 150 mg	なし	BL (2.80) / No	n/a	なし	Normal
2004002	Placebo responder - 75 mg	なし	BL (2.05) / No	n/a	なし	Normal

Source：F2305 試験 W52-Listing 16.2.5-1.2，F2305 試験 W104-Listing 16.2.6-1.2，Listing 16.2.6-1.6，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-1.2
ADA = 抗セクキヌマブ抗体，BL = ベースライン，IG = 免疫原性，N-Ab = 中和抗体，n/a = 該当なし，PK = 薬物動態
a) 抗体陽性の結果のみを示した。
b) 治験薬投与後に抗体陽性であった被験者のみ。新たに抗体陽性となった被験者については，最初の抗体検出前の来院で続けて 2 回以上 ASAS 20 を達成した後，治験薬投与中に ASAS 20 を達成できなかった場合を有効性への影響（Impact on efficacy）なしとした。
c) AE possibly IG related（免疫原性関連有害事象）とは，過敏症 SMQ に含まれる PT である。
d) Normal とは，個々の被験者の血清中セクキヌマブ濃度が Week 4，Week 16，Week 24，Week 52，及び Week 104 の抗体陰性被験者で観察された範囲内であることと定義した。

PK の結果

投与群及び来院ごとのセクキヌマブ濃度をTable 4-35に示す。

セクキヌマブ IV-75 mg 及び IV-150 mg のいずれの投与群においても，Week 52 以降，血清中セクキヌマブ濃度は同程度で推移した。プラセボを投与した後に再ランダム化してセクキヌマブを皮下投与された被験者の定常状態での血清中濃度の平均値は，試験の最初からセクキヌマブを投与された被験者と同程度であった。セクキヌマブ 75 mg 及び 150 mg を皮下投与したときの曝露量に用量比例性が認められた。

Table 4-35　　投与群及び来院ごとのセクキヌマブ濃度（F2305 試験，ランダム化集団）

	AIN457 10 mg/kg - 75 mg		Placebo non-responders 75 mg		Placebo responders 75 mg	
Visit	n	平均値 (µg/mL) ± SD	n	平均値 (µg/mL) ± SD	n	平均値 (µg/mL) ± SD
Week 4	114	134 ± 36.1	--	--	--	--
Week 16	114	36.7 ± 17.7	--	First dose	--	--
Week 24	112	17.0 ± 9.09	35	8.92 ± 4.25	--	First dose
Week 52	96	10.8 ± 4.87	28	11.4 ± 5.03	14	11.7 ± 5.25
Week 104	82	8.83 ± 4.16	24	10.2 ± 3.06	13	9.48 ± 3.79
	AIN457 10 mg/kg - 150 mg		Placebo non-responders 150 mg		Placebo responders 150 mg	
Visit	n	平均値 (µg/mL) ± SD	n	平均値 (µg/mL) ± SD	n	平均値 (µg/mL) ± SD
Week 4	111	131 ± 38.6	--	--	--	--
Week 16	117	43.6 ± 18.8	--	First dose	--	--
Week 24	112	25.5 ± 11.7	35	13.7 ± 5.57	--	First dose
Week 52	96	20.0 ± 7.91	29	17.1 ± 6.55	17	18.2 ± 6.19
Week 104	85	16.0 ± 6.87	22	15.9 ± 5.96	13	14.5 ± 6.82

Source：F2305 試験 W104-Listing 16.2.6-1.6，Table 14.2-32.1
SD = 標準偏差
n = それぞれの週にデータが得られた被験者数

4.1.2.1 F2305 試験（付録）

Table 4-36 全投与期間の有害事象発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	144	(80.4)	157	(86.7)	301	(83.6)	71	(58.2)
血液およびリンパ系障害	28	(15.6)	14	(7.7)	42	(11.7)	4	(3.3)
白血球減少症	12	(6.7)	8	(4.4)	20	(5.6)	1	(0.8)
リンパ節症	6	(3.4)	3	(1.7)	9	(2.5)	0	(0.0)
貧血	4	(2.2)	4	(2.2)	8	(2.2)	1	(0.8)
好中球減少症	5	(2.8)	3	(1.7)	8	(2.2)	0	(0.0)
リンパ球減少症	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	1	(0.8)
好酸球増加症	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
リンパ球増加症	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
好中球増加症	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	1	(0.8)
血小板減少症	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
腹部リンパ節腫脹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
汎血球減少症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
血小板増加症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
白血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)
心臓障害	17	(9.5)	11	(6.1)	28	(7.8)	3	(2.5)
左脚ブロック	1	(0.6)	3	(1.7)	4	(1.1)	0	(0.0)
心筋梗塞	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	0	(0.0)
頻脈	1	(0.6)	3	(1.7)	4	(1.1)	0	(0.0)
徐脈	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)
右脚ブロック	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
洞性徐脈	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.8)
狭心症	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
動悸	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(1.6)
大動脈弁疾患	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
心不全	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
冠動脈狭窄	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
左室肥大	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
洞性不整脈	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
上室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
心室性期外収縮	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
耳および迷路障害	10	(5.6)	6	(3.3)	16	(4.4)	3	(2.5)
回転性めまい	3	(1.7)	2	(1.1)	5	(1.4)	1	(0.8)
耳痛	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)	0	(0.0)
耳鳴	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)
難聴	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
耳そう痒症	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	1	(0.8)
耳不快感	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.8)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
突発性難聴	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
頭位性回転性めまい	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
内分泌障害	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)	1	(0.8)
甲状腺腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
副甲状腺機能亢進症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
続発性性腺機能低下	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
眼障害	24	(13.4)	22	(12.2)	46	(12.8)	5	(4.1)
ぶどう膜炎	4	(2.2)	8	(4.4)	12	(3.3)	2	(1.6)
白内障	3	(1.7)	2	(1.1)	5	(1.4)	0	(0.0)
眼乾燥	3	(1.7)	1	(0.6)	4	(1.1)	0	(0.0)
眼痛	1	(0.6)	3	(1.7)	4	(1.1)	0	(0.0)
虹彩炎	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	1	(0.8)
眼刺激	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
虹彩毛様体炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.8)
眼充血	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
霧視	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
眼瞼炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
霰粒腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
後天性涙道狭窄	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
眼のアレルギー	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
眼の炎症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
眼瞼刺激	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
眼瞼下垂	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
眼の異物感	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
緑内障	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
睫毛の成長	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
角膜炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
眼部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
翼状片	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
視力障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
両眼球運動障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
胃腸障害	63	(35.2)	58	(32.0)	121	(33.6)	21	(17.2)
下痢	22	(12.3)	25	(13.8)	47	(13.1)	7	(5.7)
悪心	9	(5.0)	10	(5.5)	19	(5.3)	2	(1.6)
上腹部痛	9	(5.0)	8	(4.4)	17	(4.7)	0	(0.0)
口腔内潰瘍形成	9	(5.0)	7	(3.9)	16	(4.4)	3	(2.5)
腹痛	3	(1.7)	9	(5.0)	12	(3.3)	0	(0.0)
便秘	4	(2.2)	4	(2.2)	8	(2.2)	2	(1.6)
アフタ性口内炎	2	(1.1)	3	(1.7)	5	(1.4)	1	(0.8)
クローン病	4	(2.2)	1	(0.6)	5	(1.4)	0	(0.0)
消化不良	3	(1.7)	2	(1.1)	5	(1.4)	1	(0.8)
胃食道逆流性疾患	2	(1.1)	3	(1.7)	5	(1.4)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
舌潰瘍	1	(0.6)	4	(2.2)	5	(1.4)	0	(0.0)
腹部不快感	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	0	(0.0)
齲歯	1	(0.6)	3	(1.7)	4	(1.1)	1	(0.8)
胃炎	1	(0.6)	3	(1.7)	4	(1.1)	1	(0.8)
嘔吐	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	2	(1.6)
歯肉潰瘍	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)	0	(0.0)
痔核	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)
過敏性腸症候群	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)	0	(0.0)
口唇潰瘍	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	1	(0.8)
歯の障害	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)
歯痛	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
心窩部不快感	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.8)
食中毒	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
びらん性胃炎	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
歯肉出血	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
裂孔ヘルニア	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
口内炎	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
腹部膨満	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
腹部圧痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
根尖肉芽腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
便習慣変化	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
口唇炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
慢性胃炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
大腸炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)
憩室	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
腸憩室	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
放屁	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
機能性胃腸障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
胃潰瘍	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
消化器痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
舌炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
血便排泄	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
痔出血	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)
胃排出不全	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
鼠径ヘルニア	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
口唇水疱	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
腰ヘルニア	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
粘液便	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
嚥下痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
食道炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
口腔粘膜びらん	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
膵炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
急性膵炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
直腸炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)
唾液腺障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
唾液腺腫瘤	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
小腸閉塞	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
歯肉腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	23	(12.8)	18	(9.9)	41	(11.4)	5	(4.1)
疲労	6	(3.4)	5	(2.8)	11	(3.1)	2	(1.6)
発熱	1	(0.6)	5	(2.8)	6	(1.7)	2	(1.6)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	4	(2.2)	4	(1.1)	0	(0.0)
疼痛	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	1	(0.8)
無力症	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)	0	(0.0)
高熱	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
倦怠感	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
末梢性浮腫	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
適用部位疼痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
腋窩痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
胸部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
悪寒	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
熱感	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
注入部位内出血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
注射部位疼痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
注射部位丘疹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
注射部位反応	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
局所腫脹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
粘膜乾燥	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
末梢腫脹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
圧痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
予想外の治療反応	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
医薬品副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
肝胆道系障害	6	(3.4)	5	(2.8)	11	(3.1)	2	(1.6)
胆石症	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)
肝機能異常	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.8)
脂肪肝	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
高トランスアミナーゼ血症	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
急性胆嚢炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
慢性胆嚢炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
中毒性肝炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.8)
肝細胞損傷	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
肝脾腫大	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
免疫系障害	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
季節性アレルギー	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
金属アレルギー	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
薬物過敏症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	99	(55.3)	110	(60.8)	209	(58.1)	16	(13.1)
鼻咽頭炎	35	(19.6)	44	(24.3)	79	(21.9)	9	(7.4)
上気道感染	21	(11.7)	17	(9.4)	38	(10.6)	2	(1.6)
咽頭炎	12	(6.7)	21	(11.6)	33	(9.2)	1	(0.8)
インフルエンザ	13	(7.3)	17	(9.4)	30	(8.3)	2	(1.6)
鼻炎	5	(2.8)	12	(6.6)	17	(4.7)	0	(0.0)
胃腸炎	7	(3.9)	7	(3.9)	14	(3.9)	1	(0.8)
気管支炎	2	(1.1)	10	(5.5)	12	(3.3)	2	(1.6)
尿路感染	3	(1.7)	9	(5.0)	12	(3.3)	0	(0.0)
副鼻腔炎	4	(2.2)	7	(3.9)	11	(3.1)	3	(2.5)
口腔ヘルペス	2	(1.1)	8	(4.4)	10	(2.8)	0	(0.0)
急性扁桃炎	5	(2.8)	3	(1.7)	8	(2.2)	0	(0.0)
扁桃炎	0	(0.0)	7	(3.9)	7	(1.9)	0	(0.0)
結膜炎	3	(1.7)	3	(1.7)	6	(1.7)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	3	(1.7)	2	(1.1)	5	(1.4)	0	(0.0)
寄生虫感染	4	(2.2)	1	(0.6)	5	(1.4)	0	(0.0)
爪真菌症	3	(1.7)	2	(1.1)	5	(1.4)	0	(0.0)
膀胱炎	3	(1.7)	1	(0.6)	4	(1.1)	0	(0.0)
帯状疱疹	1	(0.6)	3	(1.7)	4	(1.1)	0	(0.0)
外耳炎	1	(0.6)	3	(1.7)	4	(1.1)	0	(0.0)
爪囲炎	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	0	(0.0)
耳感染	0	(0.0)	3	(1.7)	3	(0.8)	0	(0.0)
歯肉炎	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
迷路炎	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
肺炎	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)	0	(0.0)
足部白癬	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)	0	(0.0)
歯膿瘍	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)	0	(0.0)
歯感染	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
気管炎	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)	0	(0.0)
気管気管支炎	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)
急性副鼻腔炎	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
真菌性耳感染	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
毛包炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
皮膚真菌感染	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
せつ	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
真菌性性器感染	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
ヘリコバクター性胃炎	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
喉頭炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
下気道感染	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	1	(0.8)
口腔カンジダ症	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
膿疱性皮疹	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
気道感染	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚細菌感染	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
細菌性尿路感染	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
腟感染	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
創傷感染	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
軟部組織膿瘍	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
虫垂炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
細菌感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
細菌性虹彩炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
カンピロバクター感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
カンジダ感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
子宮頚管炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
細菌性眼感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
真菌感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
細菌性消化管感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
ウイルス性消化管感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
性器カンジダ症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
陰部ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
淋疾	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
ウイルス性肝炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
単純ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚播種性帯状疱疹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
麦粒腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
ムンプス	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
口腔真菌感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
細菌性外耳炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
歯周炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
細菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
咽頭扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
急性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
ウイルス性気道感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
猩紅熱	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
軟部組織感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
白癬感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
細菌性扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
結核	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
尿道炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
泌尿生殖器細菌感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
ガードネレラ菌性腟炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
外陰腟真菌感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
外陰部腟炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害，中毒および処置合併症	32	(17.9)	29	(16.0)	61	(16.9)	8	(6.6)
創傷	4	(2.2)	6	(3.3)	10	(2.8)	0	(0.0)
転倒	5	(2.8)	4	(2.2)	9	(2.5)	0	(0.0)
裂傷	5	(2.8)	1	(0.6)	6	(1.7)	1	(0.8)
靭帯捻挫	3	(1.7)	3	(1.7)	6	(1.7)	2	(1.6)
挫傷	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	0	(0.0)
肉離れ	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	1	(0.8)
節足動物咬傷	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)
上顆炎	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)
肋骨骨折	0	(0.0)	3	(1.7)	3	(0.8)	0	(0.0)
損傷	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
処置による疼痛	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
交通事故	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
脊椎骨折	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
熱傷	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
吻合部潰瘍	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
足関節部骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
軟骨損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
頚椎骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚化学熱傷	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
脳振盪	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
頭蓋脳損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
椎骨脱臼	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
眼内異物	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
歯肉損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
手骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
関節損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
四肢損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
下肢骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
腰椎骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
半月板損傷	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
爪損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
処置後合併症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.8)
処置後腫脹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
外傷後疼痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
術後血栓症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
処置によるめまい	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
軟部組織損傷	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
胸椎骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
歯牙破折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.8)
上肢骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
創傷出血	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
手首関節骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)
第 1 度熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
術後創合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
臨床検査	26	(14.5)	26	(14.4)	52	(14.4)	9	(7.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.7)	6	(3.3)	9	(2.5)	1	(0.8)
破骨細胞分化抑制因子減少	2	(1.1)	6	(3.3)	8	(2.2)	2	(1.6)
低比重リポ蛋白増加	1	(0.6)	5	(2.8)	6	(1.7)	1	(0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	4	(2.2)	5	(1.4)	1	(0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(1.1)	3	(1.7)	5	(1.4)	1	(0.8)
血中コレステロール増加	1	(0.6)	3	(1.7)	4	(1.1)	1	(0.8)
肝酵素上昇	3	(1.7)	1	(0.6)	4	(1.1)	1	(0.8)
リポ蛋白（a）増加	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	2	(1.6)
アポリポ蛋白 B 増加	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
骨密度減少	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
体重増加	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
アディポネクチン増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)
アポリポ蛋白 B 減少	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
血中ブドウ糖減少	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
血中カリウム増加	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
拡張期血圧上昇	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
血圧上昇	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)
血中ナトリウム増加	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
心電図 QT 延長	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
肝胆道スキャン異常	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
眼圧上昇	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
脂質異常	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
脂質増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
肝機能検査異常	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
リンパ球数増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
破骨細胞分化抑制因子増加	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
便寄生虫検査陽性	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
体重減少	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
C-テロペプチド増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
心拍数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
高比重リポ蛋白減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
高比重リポ蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血小板数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
1型プロコラーゲン-C-プロペプチド	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
1型プロコラーゲン-C-プロペプチド増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
代謝および栄養障害	27	(15.1)	26	(14.4)	53	(14.7)	12	(9.8)
脂質異常症	16	(8.9)	14	(7.7)	30	(8.3)	6	(4.9)
高コレステロール血症	3	(1.7)	5	(2.8)	8	(2.2)	2	(1.6)
高脂血症	3	(1.7)	2	(1.1)	5	(1.4)	3	(2.5)
高血糖	0	(0.0)	4	(2.2)	4	(1.1)	1	(0.8)
高トリグリセリド血症	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	1	(0.8)
高カリウム血症	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
食欲減退	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
糖尿病	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
痛風	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
高クレアチニン血症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
高リン酸塩血症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
低カルシウム血症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
低血糖症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
低リン酸血症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
低尿酸血症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
食欲亢進	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
2型糖尿病	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	38	(21.2)	49	(27.1)	87	(24.2)	14	(11.5)
関節痛	11	(6.1)	13	(7.2)	24	(6.7)	4	(3.3)
背部痛	7	(3.9)	13	(7.2)	20	(5.6)	0	(0.0)
強直性脊椎炎	4	(2.2)	9	(5.0)	13	(3.6)	4	(3.3)
四肢痛	6	(3.4)	5	(2.8)	11	(3.1)	2	(1.6)
頚部痛	5	(2.8)	3	(1.7)	8	(2.2)	0	(0.0)
骨粗鬆症	2	(1.1)	6	(3.3)	8	(2.2)	1	(0.8)
腱炎	5	(2.8)	3	(1.7)	8	(2.2)	2	(1.6)
筋痙縮	3	(1.7)	4	(2.2)	7	(1.9)	0	(0.0)
筋骨格痛	4	(2.2)	3	(1.7)	7	(1.9)	0	(0.0)
関節腫脹	3	(1.7)	2	(1.1)	5	(1.4)	1	(0.8)
筋拘縮	1	(0.6)	4	(2.2)	5	(1.4)	0	(0.0)
筋骨格硬直	2	(1.1)	3	(1.7)	5	(1.4)	0	(0.0)
肩回旋筋腱板症候群	4	(2.2)	1	(0.6)	5	(1.4)	0	(0.0)
滑液包炎	1	(0.6)	3	(1.7)	4	(1.1)	0	(0.0)
変形性関節症	3	(1.7)	1	(0.6)	4	(1.1)	0	(0.0)
滑膜炎	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	1	(0.8)
椎間板突出	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	1	(0.8)
筋肉痛	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)	1	(0.8)
脊椎痛	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
骨痛	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
関節硬直	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
シェーグレン症候群	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
変形性脊椎症	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
顎関節症候群	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
関節炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
尾骨痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
肋軟骨炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
腹直筋離開	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
外骨腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
四肢拘縮	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
筋膜炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
線維筋痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
鼠径部痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
四肢不快感	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
腰部脊柱管狭窄症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
筋骨格不快感	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
骨粗鬆症性骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
膝蓋大腿関節痛症候群	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
足底筋膜炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.8)
仙腸骨炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
脊椎炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	2	(1.6)
脊椎すべり症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
狭窄性腱鞘炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)
尺骨突き上げ症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
滑液包障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
筋力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	(3.4)	7	(3.9)	13	(3.6)	1	(0.8)
肛門性器疣贅	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
肝臓血管腫	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
脂肪腫	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
副腎腺腫	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
副腎新生物	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
B 細胞性リンパ腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
乳房の良性新生物	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
膀胱移行上皮癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
メラノサイト性母斑	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚乳頭腫	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
リンパ腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
神経系障害	37	(20.7)	35	(19.3)	72	(20.0)	13	(10.7)
頭痛	20	(11.2)	22	(12.2)	42	(11.7)	7	(5.7)
浮動性めまい	6	(3.4)	8	(4.4)	14	(3.9)	4	(3.3)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
錯感覚	3	(1.7)	7	(3.9)	10	(2.8)	0	(0.0)
坐骨神経痛	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
振戦	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
頚腕症候群	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
味覚異常	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
嗜眠	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
腰髄神経根障害	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
三叉神経痛	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
自律神経失調	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
平衡障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
脳浮腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
脳血管発作	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
肘部管症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
異常感覚	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
不全片麻痺	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
感覚鈍麻	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
多発ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
神経根障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
傾眠	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)
くも膜下出血	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.8)
声帯不全麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
妊娠	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
不全流産	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
精神障害	18	(10.1)	9	(5.0)	27	(7.5)	6	(4.9)
不眠症	4	(2.2)	6	(3.3)	10	(2.8)	2	(1.6)
不安	5	(2.8)	0	(0.0)	5	(1.4)	0	(0.0)
うつ病	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	2	(1.6)
抑うつ気分	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
大うつ病	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
落ち着きのなさ	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
睡眠障害	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.8)
情動障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
リビドー減退	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
気力低下	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
気分動揺	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
不安障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
自殺既遂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
腎および尿路障害	7	(3.9)	11	(6.1)	18	(5.0)	2	(1.6)
血尿	2	(1.1)	3	(1.7)	5	(1.4)	0	(0.0)
排尿困難	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎結石症	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
腎仙痛	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
尿路結石	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
出血性膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
糖尿	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
頻尿	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
蛋白尿	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
腎機能障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)
尿失禁	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
尿流量減少	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
夜間頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
生殖系および乳房障害	9	(5.0)	7	(3.9)	16	(4.4)	3	(2.5)
無月経	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
線維嚢胞性乳腺疾患	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.8)
乳房痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
月経困難症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
過長過多不規則月経	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
月経過多	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
月経遅延	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.8)
卵巣嚢胞	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
多嚢胞性卵巣	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
前立腺炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
前立腺腫大	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
精巣痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
子宮嚢胞	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
子宮ポリープ	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
外陰腟そう痒症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
非感染性精巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
腟出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	34	(19.0)	32	(17.7)	66	(18.3)	12	(9.8)
口腔咽頭痛	13	(7.3)	16	(8.8)	29	(8.1)	6	(4.9)
咳嗽	9	(5.0)	10	(5.5)	19	(5.3)	2	(1.6)
鼻漏	4	(2.2)	3	(1.7)	7	(1.9)	0	(0.0)
鼻閉	4	(2.2)	2	(1.1)	6	(1.7)	1	(0.8)
呼吸困難	4	(2.2)	1	(0.6)	5	(1.4)	1	(0.8)
アレルギー性鼻炎	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)	0	(0.0)
喘息	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
発声障害	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.8)
低酸素症	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
鼻中隔弯曲	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
呼吸不全	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
睡眠時無呼吸症候群	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
急性呼吸不全	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
気管支痙攣	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)
しゃっくり	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
過換気	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
咽頭潰瘍	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
湿性咳嗽	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
肺空洞形成	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
肺線維症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
ラ音	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
喘鳴	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
くしゃみ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
上気道うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
皮膚および皮下組織障害	28	(15.6)	42	(23.2)	70	(19.4)	7	(5.7)
そう痒症	3	(1.7)	7	(3.9)	10	(2.8)	1	(0.8)
発疹	2	(1.1)	7	(3.9)	9	(2.5)	0	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	6	(3.3)	6	(1.7)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(0.6)	4	(2.2)	5	(1.4)	0	(0.0)
皮膚乾燥	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	2	(1.6)
湿疹	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	0	(0.0)
皮膚症	0	(0.0)	3	(1.7)	3	(0.8)	0	(0.0)
乾癬	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)	0	(0.0)
脱毛症	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
冷汗	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
接触性皮膚炎	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	1	(0.8)
多汗症	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.8)
斑	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
光線過敏性反応	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	2	(1.6)
脂漏性皮膚炎	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
皮膚剥脱	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
皮膚亀裂	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
ざ瘡	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
アトピー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
異汗性湿疹	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
斑状出血	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
手皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
爪ジストロフィー	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
爪甲点状凹窩	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
神経皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
寝汗	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 75 mg N = 179		Any AIN457 150 mg N = 181		Any AIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
脂肪織炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
膿疱性乾癬	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
紅斑性皮疹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
丘疹性皮疹	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
リバウンド乾癬	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚びらん	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚色素過剰	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚病変	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚腫瘤	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚潰瘍	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
日光皮膚炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
尋常性白斑	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
血管障害	12	(6.7)	13	(7.2)	25	(6.9)	2	(1.6)
高血圧	8	(4.5)	6	(3.3)	14	(3.9)	0	(0.0)
ほてり	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
末梢静脈疾患	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
静脈瘤	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
血腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)
充血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
蒼白	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
血栓性静脈炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

Source：F2305 試験 W104-Table 14.3.1-1.2
SOC ごとの有害事象は，Anyセクキヌマブ群の降順に並べた。
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした。

Table 4-37　全投与期間の副作用発現被験者数・発現率（F2305 試験，SAF）

SOC	AnyAIN457 75 mg N = 179		AnyAIN457 150 mg N = 181		AnyAIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	69	(38.5)	92	(50.8)	161	(44.7)	30	(24.6)
血液およびリンパ系障害	12	(6.7)	10	(5.5)	22	(6.1)	2	(1.6)
白血球減少症	5	(2.8)	7	(3.9)	12	(3.3)	1	(0.8)
好中球減少症	3	(1.7)	3	(1.7)	6	(1.7)	0	(0.0)
リンパ節症	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)
貧血	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
リンパ球増加症	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
リンパ球減少症	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	1	(0.8)
血小板減少症	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
腹部リンパ節腫脹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
好酸球増加症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
好中球増加症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.8)
汎血球減少症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
白血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
心臓障害	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	1	(0.8)
大動脈弁疾患	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
動悸	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
耳および迷路障害	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)	0	(0.0)
耳痛	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
難聴	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
耳鳴	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
眼障害	1	(0.6)	4	(2.2)	5	(1.4)	0	(0.0)
ぶどう膜炎	0	(0.0)	3	(1.7)	3	(0.8)	0	(0.0)
眼痛	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
眼乾燥	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
胃腸障害	15	(8.4)	19	(10.5)	34	(9.4)	5	(4.1)
下痢	4	(2.2)	6	(3.3)	10	(2.8)	2	(1.6)
口腔内潰瘍形成	3	(1.7)	4	(2.2)	7	(1.9)	0	(0.0)
悪心	1	(0.6)	5	(2.8)	6	(1.7)	2	(1.6)
舌潰瘍	1	(0.6)	3	(1.7)	4	(1.1)	0	(0.0)
クローン病	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
口唇潰瘍	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
口唇炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
歯肉潰瘍	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
過敏性腸症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
口唇水疱	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)

SOC	AnyAIN457 75 mg N = 179		AnyAIN457 150 mg N = 181		AnyAIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
食道炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
口腔粘膜びらん	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
唾液腺障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
口内炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
歯痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	10	(5.6)	5	(2.8)	15	(4.2)	2	(1.6)
疲労	3	(1.7)	2	(1.1)	5	(1.4)	1	(0.8)
発熱	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
無力症	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
高熱	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
注射部位疼痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
注射部位丘疹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
注射部位反応	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
末梢腫脹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
予想外の治療反応	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
医薬品副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
肝胆道系障害	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.8)
肝脾腫大	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
高トランスアミナーゼ血症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
中毒性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
感染症および寄生虫症	47	(26.3)	59	(32.6)	106	(29.4)	8	(6.6)
鼻咽頭炎	9	(5.0)	16	(8.8)	25	(6.9)	4	(3.3)
上気道感染	12	(6.7)	10	(5.5)	22	(6.1)	1	(0.8)
インフルエンザ	6	(3.4)	10	(5.5)	16	(4.4)	1	(0.8)
咽頭炎	3	(1.7)	13	(7.2)	16	(4.4)	1	(0.8)
口腔ヘルペス	1	(0.6)	6	(3.3)	7	(1.9)	0	(0.0)
副鼻腔炎	4	(2.2)	3	(1.7)	7	(1.9)	1	(0.8)
尿路感染	1	(0.6)	5	(2.8)	6	(1.7)	0	(0.0)
急性扁桃炎	4	(2.2)	1	(0.6)	5	(1.4)	0	(0.0)
鼻炎	1	(0.6)	4	(2.2)	5	(1.4)	0	(0.0)
結膜炎	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	0	(0.0)
膀胱炎	3	(1.7)	1	(0.6)	4	(1.1)	0	(0.0)
帯状疱疹	1	(0.6)	3	(1.7)	4	(1.1)	0	(0.0)
扁桃炎	0	(0.0)	4	(2.2)	4	(1.1)	0	(0.0)
胃腸炎	2	(1.1)	1	(0.6)	3	(0.8)	1	(0.8)
気管支炎	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	1	(0.8)
毛包炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
皮膚真菌感染	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
外耳炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
膿疱性皮疹	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
気道感染	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
皮膚細菌感染	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
歯感染	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)

SOC	AnyAIN457 75 mg N = 179		AnyAIN457 150 mg N = 181		AnyAIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
気管炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
軟部組織膿瘍	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
急性副鼻腔炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
細菌感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
耳感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
真菌性耳感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
細菌性眼感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
真菌感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
せつ	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
真菌性性器感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
淋疾	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚播種性帯状疱疹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
麦粒腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
迷路炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
下気道感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
口腔真菌感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
細菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
急性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
猩紅熱	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
軟部組織感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
足部白癬	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
気管気管支炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
細菌性尿路感染	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	1	(0.8)
創傷	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
裂傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
処置後合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
臨床検査	9	(5.0)	14	(7.7)	23	(6.4)	2	(1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	5	(2.8)	6	(1.7)	0	(0.0)
低比重リポ蛋白増加	1	(0.6)	5	(2.8)	6	(1.7)	1	(0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	0	(0.0)	3	(1.7)	3	(0.8)	0	(0.0)
破骨細胞分化抑制因子減少	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
体重増加	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
アポリポ蛋白 B 増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
血圧上昇	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

SOC	AnyAIN457 75 mg N = 179		AnyAIN457 150 mg N = 181		AnyAIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.8)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
肝酵素上昇	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
脂質異常	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
リポ蛋白（a）増加	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
高比重リポ蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
代謝および栄養障害	5	(2.8)	10	(5.5)	15	(4.2)	1	(0.8)
脂質異常症	2	(1.1)	3	(1.7)	5	(1.4)	0	(0.0)
高コレステロール血症	2	(1.1)	3	(1.7)	5	(1.4)	1	(0.8)
高血糖	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
高脂血症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
高トリグリセリド血症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
低カルシウム血症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
低リン酸血症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
低尿酸血症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.7)	5	(2.8)	8	(2.2)	1	(0.8)
強直性脊椎炎	1	(0.6)	3	(1.7)	4	(1.1)	0	(0.0)
滑液包炎	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
関節痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
腱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
B 細胞性リンパ腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
神経系障害	5	(2.8)	14	(7.7)	19	(5.3)	9	(7.4)
頭痛	4	(2.2)	10	(5.5)	14	(3.9)	4	(3.3)
浮動性めまい	2	(1.1)	3	(1.7)	5	(1.4)	3	(2.5)
錯感覚	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
味覚異常	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
嗜眠	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.8)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
声帯不全麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
精神障害	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	2	(1.6)
うつ病	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
不安障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
睡眠障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
頻尿	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
線維嚢胞性乳腺疾患	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
卵巣嚢胞	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

SOC	AnyAIN457 75 mg N = 179		AnyAIN457 150 mg N = 181		AnyAIN457 N = 360		Placebo N = 122	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8	(4.5)	11	(6.1)	19	(5.3)	6	(4.9)
口腔咽頭痛	3	(1.7)	7	(3.9)	10	(2.8)	3	(2.5)
咳嗽	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(0.8)	0	(0.0)
喘息	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)
しゃっくり	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
低酸素症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
肺空洞形成	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
鼻漏	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
発声障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
くしゃみ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
皮膚および皮下組織障害	8	(4.5)	13	(7.2)	21	(5.8)	4	(3.3)
発疹	2	(1.1)	3	(1.7)	5	(1.4)	0	(0.0)
そう痒症	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)	1	(0.8)
皮膚症	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)	0	(0.0)
乾癬	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
ざ瘡	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
多汗症	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.8)
膿疱性乾癬	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
丘疹性皮疹	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	2	(1.6)
脂漏性皮膚炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚病変	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚潰瘍	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
血管障害	1	(0.6)	3	(1.7)	4	(1.1)	2	(1.6)
高血圧	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
ほてり	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
充血	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

Source：F2305 試験 W104-Table 14.3.1-7.2
SOC ごとの有害事象は，Any セクキヌマブ群の降順に並べた。
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした。

4.1.3 F2320 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-3-F2320 試験 W16

試験の標題

A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III multicenter study of subcutaneous secukinumab (150 mg) with and without a subcutaneous loading regimen to assess efficacy, safety, and tolerability up to 2 years in patients with active ankylosing spondylitis

治験依頼者

ノバルティス社

治験実施医療機関

計 85 医療機関（オーストラリア，オーストリア，ブルガリア，カナダ，チェコ共和国，デンマーク，フィンランド，ドイツ，ギリシャ，イタリア，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ロシア，スロバキア共和国，スペイン，スイス，イギリス，米国）

試験期間

2015 年 5 月 18 日（最初の被験者の初回来院日）～本報告時点で継続中
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の Week 16 来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

活動性強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis，AS）患者を対象に，Week 16 の Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）20 反応率を指標として，導入投与の実施下又は非実施下でのセクキヌマブ 150 mg の皮下投与の有効性がプラセボと比較して優れていることを検証する。

副次目的

- Week 16 の以下の副次評価変数を指標として，導入投与の実施下又は非実施下でのセクキヌマブ 150 mg の皮下投与の有効性がプラセボと比較して優れていることを検証する。
  - ASAS 40 反応率
  - C 反応性蛋白（C-reactive protein，CRP）のベースラインからの相対変化
  - ASAS 5/6 反応率
  - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）総スコアのベースラインからの変化量

- Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey（SF-36）の身体的側面の QOL サマリー（physical component summary，PCS）のベースラインからの変化量
- Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）のベースラインからの変化量

- Week 4 の以下の副次評価変数を指標として，導入投与の実施下又は非実施下でのセクキヌマブ 150 mg の皮下投与の有効性がプラセボと比較して優れていることを検証する。
  - ASAS 20 反応率
  - ASAS 40 反応率
- セクキヌマブの安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

- Week 8 の主要評価変数及び副次評価変数を指標として，導入投与の実施下又は非実施下でのセクキヌマブの有効性をプラセボと比較して評価する。
- Week 16 の以下の探索的評価変数を指標として，導入投与の実施下又は非実施下でのセクキヌマブ 150 mg の皮下投与の有効性をプラセボと比較して評価する。
  - ASAS 部分寛解率
  - BASDAI 総スコアがベースラインから 50%以上改善した被験者の割合（BASDAI 50 反応率）
- 以下の探索的評価変数を指標として，導入投与の実施下又は非実施下でのセクキヌマブ 150 mg の皮下投与の有効性をプラセボと比較して評価する。
  - Week 4 及び 16 以外の評価時点での ASAS 20 反応率
  - Week 4 及び 16 以外の評価時点での ASAS 40 反応率
  - Week 16 以外の評価時点での CRP のベースラインからの相対変化
  - Week 16 以外の評価時点での ASAS 5/6 反応率
  - Week 16 以外の評価時点での BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16 以外の評価時点での SF-36 PCS のベースラインからの変化量
  - Week 16 以外の評価時点での ASQoL のベースラインからの変化量
  - ASAS の各主要ドメインのベースラインからの変化量：
    - 被験者による疾患活動性の全般的評価［ビジュアルアナログスケール（visual analogue scale，VAS）］
    - 被験者による炎症性背部痛の全般的評価（VAS）
    - BASDAI の質問 5 と 6 のスコアの平均値により評価した炎症
    - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
  - Week 16 以外の評価時点での ASAS 部分寛解率
  - Week 16 以外の評価時点での BASDAI 50 反応率
  - 夜間背部痛のベースラインからの変化量

- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score（ASDAS）-CRP 及び ASDAS-赤血球沈降速度（erythrocyte sedimentation rate，ESR）のベースラインからの変化量
- Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）linear のベースラインからの変化量
- ADAS で低疾患活動性となった被験者の割合
- ADAS で臨床的に意味のある改善，又は顕著な改善を達成した被験者の割合
- Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score のベースラインからの変化量
- 44 関節の腫脹及び圧痛関節数のベースラインからの変化量
- ESR のベースラインからの変化量
- 労働生産性［Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire - General Health（WPAI-GH）］，QoL［SF-36，ASQoL，Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue（FACIT-Fatigue）］，健康状態［EuroQoL 5-Dimension Health Questionnaire（EQ-5D）］の評価
- セクキヌマブの免疫原性
- セクキヌマブの薬物動態（pharmacokinetics，PK）
- 非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug，NSAID）の継続使用状況
- 遺伝子の差異によりセクキヌマブの効果が異なるか否かを評価する。
- セクキヌマブの治療効果に関連する，あるいは AS の重症度又は進行に相関する可能性があるマーカーを同定し，心血管のサロゲートバイオマーカーに対するセクキヌマブの影響を評価する。

試験方法

本試験は，NSAID に対して効果不十分又は忍容性不良で，疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drug，DMARD）又は抗腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor，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 患者を対象とした多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験である。最長 10 週間のスクリーニング期で適格性が確認された患者を，ベースライン時に下記のいずれかの投与群に 1：1：1 の比でランダム化した。層別ランダム化を実施し，抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分な患者，又は抗 TNF-α 製剤で未治療の患者を層別因子とした。なお，抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分な患者が全体の 40%以下となるよう組み入れた。

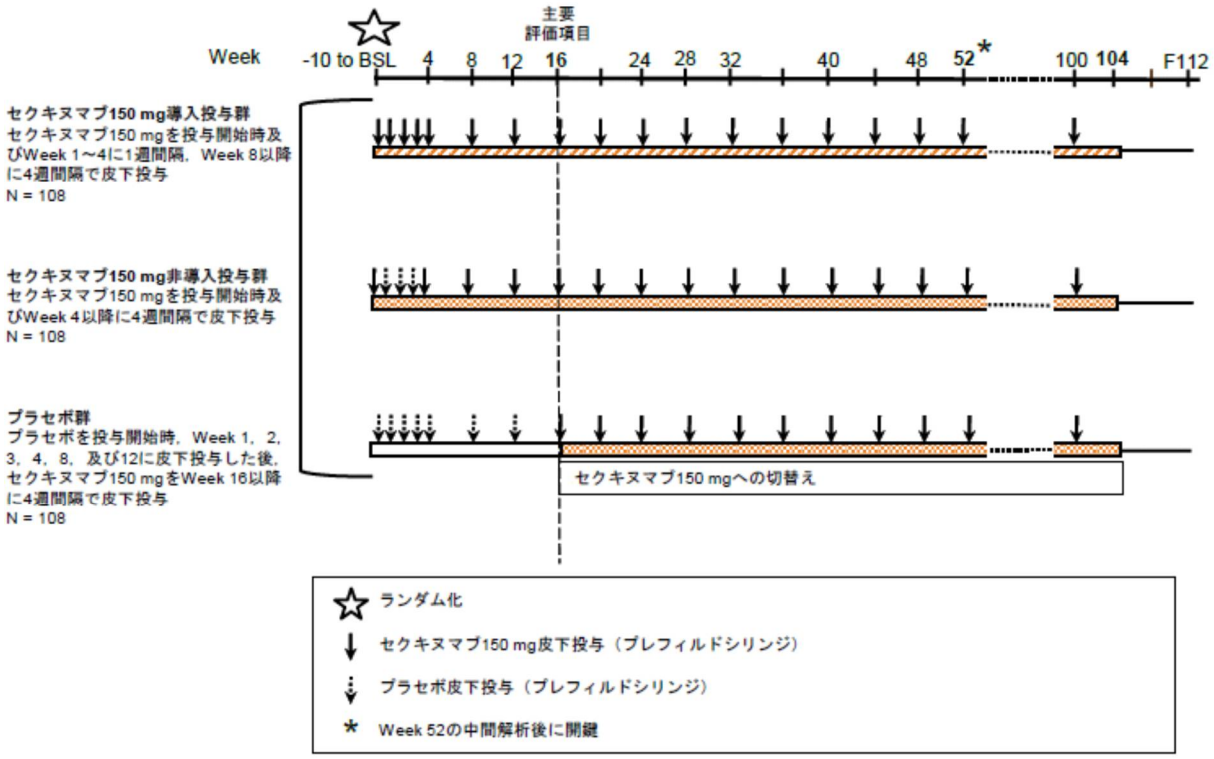
- セクキヌマブ 150 mg 導入投与群：セクキヌマブ 150 mg を，投与開始時及び Week 1～Week 4 に 1 週間隔，Week 8 以降に 4 週間隔で皮下投与
- セクキヌマブ 150 mg 非導入投与群：セクキヌマブ 150 mg を，投与開始時及び Week 4 以降に 4 週間隔で皮下投与（Week 1，Week 2，及び Week 3 にプラセボを皮下投与）

- プラセボ群：プラセボを，投与開始時，Week 1，Week 2，Week 3，Week 4，Week 8，及び Week 12 に皮下投与した後，セクキヌマブ 150 mg を Week 16 以降に 4 週間隔で皮下投与

プラセボ群にランダム化された被験者は Week 16 からセクキヌマブに切り替え，全被験者にセクキヌマブ 150 mg を皮下投与した。そのため，Week 16 以降は非盲検下で Week 104 まで投与することとした。なお，ランダム化されたときの投与群は，Week 52 の中間解析以降に治験担当医師及び被験者に開示することとした。すべての被験者で，最終投与日の 12 週後に追跡調査を実施することとした。

試験デザインをFigure 4-1に示す。

Figure 4-1　　試験デザイン（F2320 試験）



Source：F2320 試験 W16-Figure 9-1

BSL：ベースライン

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：324 名（各群 108 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

主な選択基準を以下に示す。

- 18 歳以上の男女。
- 画像所見（X 線画像又は放射線科医の報告）により AS の改訂ニューヨーク基準を満たす中等症又は重症の AS 患者。
- ベースライン時の BASDAI 総スコア（0～10）が 4 点以上の患者。
- ベースライン時の BASDAI の質問 2（0～10 cm）のスコアが 4 cm 以上の脊椎痛を有する患者。
- ベースライン時の VAS（0～100 mm）が 40 mm 以上の全背部痛を有する患者。
- ランダム化前に最高推奨用量の NSAID を 3 ヵ月以上投与されたが，効果不十分又は無効であった患者。若しくは NSAID 投与が 3 ヵ月未満であっても，忍容性不良，副作用，又は禁忌症のために投与を中止した患者。
- AS 治療として NSAID（COX-1 又は COX-2 阻害薬を含む）を定期的に使用している場合，ランダム化前の少なくとも 2 週間は用法・用量が一定の患者。
- 抗 TNF-α 製剤の投与経験（1 種類を超えないこと）がある場合は，ランダム化以前又はランダム化時点で少なくとも 3 ヵ月間承認用量での投与を受け，効果が不十分であった患者，若しくは抗 TNF-α 製剤の少なくとも 1 回の投与で忍容性不良であったことが確認されている患者。

除外基準

主な除外基準を以下に示す。

- 脊椎全体で強直がみられる患者。
- セクキヌマブあるいは IL-17 又は IL-17 受容体に直接作用する他の生物学的製剤を過去に使用したことがある患者。
- 過去に生物学的免疫調節薬（抗 TNF-α 製剤を除く）の投与を受けたことがある患者。
- 1 種類を超える抗 TNF-α 製剤を投与されたことがある患者。
- 細胞枯渇療法を受けたことがある患者。細胞枯渇療法には，抗 CD20 抗体及び治験薬（例：アレムツズマブ，抗 CD4 抗体，抗 CD5 抗体，抗 CD3 抗体，抗 CD19 抗体等）が含まれる。
- 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。

用量及び投与方法

用量及び投与方法は，試験方法の項に示した。

投与（観察）期間

検査・観察スケジュールは，F2320 試験 W16-Table 9-3 及び Table 9-4 に示した。

スクリーニング期：最長 10 週間

投与期：104 週間

追跡調査期：12 週間

評価項目

有効性

（1）主要評価変数

- Week 16 の ASAS 20 反応率

（2）副次評価変数

Week 16 の以下の項目

- ASAS 40 反応率
- CRP のベースラインからの相対変化
- 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

Week 4 の以下の項目

- ASAS 20 反応率
- ASAS 40 反応率

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，免疫原性

PK

血清中セクキヌマブ濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化集団：ランダム化されたすべての被験者。
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：ランダム化集団のうち治験薬が割り当てられたすべての被験者。
- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：投与期中に治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者。

（2）有効性

主要評価変数及び副次評価変数に関して，遂次棄却検定手順により，全体の第 1 種の過誤率を 5%（両側）と設定し，多重性を調整した。

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，オッズ比及び 95% 信頼区間を算出した。

副次評価変数のうち，Week 16 の ASAS 40 反応率及び ASAS 5/6 反応率，並びに Week 4 の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率は主要評価変数と同じ解析方法により解析した。CRP 及び BASDAI 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 mixed-effect model repeated measures（MMRM）を用いて解析した。MMRM には，評価時点と投与群及び評価時点とベースライン値の交互作用を含めた。また，被験者内の誤差に対して，無構造な共分散構造を仮定した。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することにより正規化した値を解析に用いた。

（3）安全性

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）Version 18.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

有害事象は，MedDRA の器官別大分類（system organ class，SOC）別及び PT 別に発現被験者数及び発現率を示した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，投与後に新たに発現又は悪化した異常に該当した被験者数とその割合，あるいは注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

免疫原性については，ベースライン，Week 16，Week 24，及び Week 52 の投与前並びに Week 104 の血清中の抗セクキヌマブ抗体を解析することとし，Week 16 までに抗セクキヌマブ抗体が認められた被験者の概要を一覧で示した。

（4）PK

血清中セクキヌマブ濃度を測定したすべての被験者を PK 解析に含めた。ベースライン，Week 4 及び 16 の投与前の血清中セクキヌマブ濃度について，平均値，標準偏差，及び CV を評価時期別に算出した。

試験成績

被験者の内訳

Week 16 までの被験者の内訳をTable 4-1に示す。

424 名がスクリーニングされ，このうち 350 名がセクキヌマブ 150 mg 導入投与群（116 名），150 mg 非導入投与群（117 名），又はプラセボ群（117 名）にランダム化された。350 名のうち 339 名が Week 16 の投与を完了し（150 mg 導入投与群 98.3%，150 mg 非導入投与群 95.7%，プラセボ群 96.6%，以下同順），11 名（1.7%，4.3%，3.4%）が Week 16 までに中止した。主な中止理由は有害事象及び被験者又は保護者の判断であった。効果不十分による中止は，プラセボ群の 1 名のみであった。

Table 4-1　　Week 16 までの被験者の内訳（F2320 試験，ランダム化集団）

	AIN457 150 mg N = 116 n (%)	AIN457 150 mg No Load N = 117 n (%)	Placebo N = 117 n (%)
ランダム化	116	117	117
完了 Week 16	114 (98.3)	112 (95.7)	113 (96.6)
中止 Week 16	2 (1.7)	5 (4.3)	4 (3.4)
有害事象	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
治験担当医師の判断	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
被験者又は保護者の判断	1 (0.9)	2 (1.7)	2 (1.7)

Source：F2320 試験 W16-Table 14.1-1.2
AIN457 150 mg = セクキヌマブ 150 mg 導入投与群，AIN457 150 mg No Load = セクキヌマブ 150 mg 非導入投与群，Placebo = プラセボ群（以下の表でも同様）

解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

Table 4-2　　解析対象集団（F2320 試験，ランダム化集団）

	AIN457 150 mg	AIN457 150 mg No Load	Placebo
ランダム化集団	116	117	117
FAS	116	117	117
SAF	116	117	117

Source：F2320 試験 W16-Table 14.1-2.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び他の基準値に，投与群間で大きな違いは認められなかった。ランダム化された 350 名のほとんど（95.4%）が 65 歳未満であり，各投与群の年齢の中央値は 41.0～44.0 歳であった。68.6%の被験者が男性，98.3%が白人であった（F2320 試験 W16-Table 14.1-3.1）。

AS と初回診断されてからの経過期間の各投与群の中央値は，3.2～4.0 年であった。抗 TNF-α 製剤で未治療の被験者は全体の 72.3%であった。抗 TNF-α 製剤で効果不十分の被験者で使用した抗 TNF-α 製剤の種類はほとんどの被験者で 1 種類であった。サラゾスルファピリジンを投与中の被験者の割合は，セクキヌマブ両投与群と比較してプラセボ群で高かった。その他の疾患特性に投与群間で大きな違いはみられなかった（F2320 試験 W16-Table 14.1-4.1）。

有効性の結果

（1）主要評価変数

Week 16 の ASAS 20 反応率をTable 4-3に示す。

Week 16 の ASAS 20 反応率は，セクキヌマブ 150 mg 導入投与群が 59.5%，150 mg 非導入投与群が 61.5%，プラセボ群が 47.0%であった。セクキヌマブ両投与群の Week 16 の ASAS 20 反応率は，いずれもプラセボ群との有意差は認められなかった（調整後 p 値：150 mg 導入投与群 0.0570，150 mg 非導入投与群 0.0541，ロジスティック回帰分析）。

Table 4-3　　Week 16 の ASAS 20 反応率（F2320 試験，FAS）

投与群	n/M (%)	比較	オッズ比（95%C.I.）	未調整 p 値	調整後 p 値
AIN457 150 mg (N = 116)	69/116 (59.5)	vs. Placebo	1.66 (0.99, 2.79)	0.0570	0.0570
AIN457 150 mg No Load (N = 117)	72/117 (61.5)	vs. Placebo	1.80 (1.07, 3.03)	0.0270	0.0541
Placebo (N = 117)	55/117 (47.0)				

Source：F2320 試験 W16-Table 14.2-1.1，Table 14.2-30.1
M = ASAS 20 の評価対象被験者数，n = ASAS 20 反応基準に該当した被験者数
欠測値はノンレスポンダーとして取り扱った。
オッズ比，95%信頼区間，及び p 値は，投与群及び抗 TNF-α 製剤の治療歴の有無を要因，ベースライン時の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算出した。

（2）副次評価変数

セクキヌマブ両投与群は主要評価項目でプラセボ群に対する有意差が認められなかったため，遂次棄却検定手順に従い，すべての副次評価変数でも有意差は認められなかった。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

Week 16 までの曝露期間の中央値は，いずれの投与群も 113.0 日であった。総曝露期間は，Any セクキヌマブ 150 mg 群（セクキヌマブ 150 mg 導入投与群と 150 mg 非導入投与群の併合データ）で 71.7 人年，プラセボ群で 35.6 人年であった（F2320 試験 W16-Table 14.3-1.2.1）。

（2）有害事象

Week 16 までの有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況をTable 4-4に示す。

Table 4-4　Week 16 までの有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（F2320 試験，SAF）

	AIN457 150 mg N = 116 n (%)	AIN457 150 mg No Load N = 117 n (%)	Any AIN457 150 mg N = 233 n (%)	Placebo N = 117 n (%)
有害事象	72 (62.1)	59 (50.4)	131 (56.2)	64 (54.7)
副作用	28 (24.1)	22 (18.8)	50 (21.5)	27 (23.1)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.7)	4 (3.4)
投与中止に至った有害事象	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.9)

Source：F2320 試験 W16-Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-4.1，Table 14.3.1-5.2，Table 14.3.1-7.1，Table 14.3.1-8.1

1）有害事象

いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象の発現被験者数及び発現率について，Week 16 までの結果をTable 4-5に示す。

有害事象発現率はセクキヌマブ 150 mg 導入投与群が他の投与群と比較して高かった（150 mg 導入投与群 62.1%，150 mg 非導入投与群 50.4%，プラセボ群 54.7%，以下同順）。Any セクキヌマブ 150 mg 群で最も多かった PT 別有害事象は鼻咽頭炎であり，次いで下痢，上気道感染，高血圧であった。このうち，鼻咽頭炎の発現率はセクキヌマブ 150 mg 導入投与群又は 150 mg 非導入投与群がプラセボ群と比較して 5%以上高かった（14.7%，9.4%，8.5%）。

Table 4-5　Week 16 までの有害事象発現被験者数・発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（F2320 試験，SAF）

PT	AIN457 150 mg N = 116 n (%)	AIN457 150 mg No Load N = 117 n (%)	Any AIN457 150 mg N = 233 n (%)	Placebo N = 117 n (%)
合計	72 (62.1)	59 (50.4)	131 (56.2)	64 (54.7)
鼻咽頭炎	17 (14.7)	11 (9.4)	28 (12.0)	10 (8.5)
下痢	4 (3.4)	6 (5.1)	10 (4.3)	6 (5.1)
上気道感染	4 (3.4)	5 (4.3)	9 (3.9)	6 (5.1)
高血圧	5 (4.3)	2 (1.7)	7 (3.0)	2 (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.4)	2 (1.7)	6 (2.6)	1 (0.9)
咳嗽	3 (2.6)	3 (2.6)	6 (2.6)	2 (1.7)
気管支炎	2 (1.7)	3 (2.6)	5 (2.1)	1 (0.9)
胃腸炎	4 (3.4)	1 (0.9)	5 (2.1)	2 (1.7)
悪心	4 (3.4)	1 (0.9)	5 (2.1)	2 (1.7)
口腔ヘルペス	2 (1.7)	3 (2.6)	5 (2.1)	2 (1.7)
そう痒症	3 (2.6)	2 (1.7)	5 (2.1)	2 (1.7)

PT	AIN457 150 mg N = 116 n (%)	AIN457 150 mg No Load N = 117 n (%)	Any AIN457 150 mg N = 233 n (%)	Placebo N = 117 n (%)
強直性脊椎炎	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.7)	5 (4.3)
頭痛	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (1.7)	5 (4.3)
高脂血症	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (1.7)	1 (0.9)
インフルエンザ	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (1.7)	4 (3.4)
口腔咽頭痛	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (1.7)	1 (0.9)
腹痛	0 (0.0)	3 (2.6)	3 (1.3)	0 (0.0)
挫傷	3 (2.6)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
疲労	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.3)	4 (3.4)
回転性めまい	0 (0.0)	3 (2.6)	3 (1.3)	0 (0.0)
背部痛	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.9)	5 (4.3)
咽頭炎	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.9)	3 (2.6)
気道感染	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (2.6)
高コレステロール血症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (2.6)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	3 (2.6)

Source：F2320 試験 W16-Table 14.3.1-1.2
PT は Any セクキヌマブ 150 mg 群の発現率の降順で表示。

2）副作用

副作用発現率は，セクキヌマブ 150 mg 導入投与群（24.1%）は 150 mg 非導入投与群（18.8%）と比較して高かったが，プラセボ群（23.1%）とは同程度であった。Any セクキヌマブ群で最も多かった PT 別副作用は鼻咽頭炎であり，次いでそう痒症であった。セクキヌマブ 150 mg 導入投与群又は 150 mg 非導入投与群でプラセボ群と比較して発現率が 5%以上高かった副作用はなかった（F2320 試験 W16-Table 14.3.1-7.1）。

3）重症度別の有害事象

有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率はプラセボ群と比較してセクキヌマブ両投与群で低かった（セクキヌマブ 150 mg 導入投与群 0%，150 mg 非導入投与群 0.9%，プラセボ群 3.4%）。150 mg 非導入投与群の 1 名で発現した高度の有害事象は網膜剥離であり，治験薬との関連は否定された（F2320 試験 W16-Table 14.3.1-3.1，Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

Week 16 までで死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

Week 16 までの重篤な有害事象の発現被験者数・発現率をTable 4-6に示す。

重篤な有害事象の発現率は，セクキヌマブ 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，群間で同程度であった。セクキヌマブ群のいずれかで 2 名以上に発現した事象はなかった。関連を否定されなかった重篤な有害事象は，セクキヌマブ 150 mg 導入投与群の丹毒であった。丹毒は処置なく消失した（F2320 試験 W16-Listing 14.3.2-2）。

Table 4-6　Week 16 までの SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2320 試験，SAF）

SOC PT	AIN457 150 mg N = 116 n (%)	AIN457 150 mg No Load N = 117 n (%)	Any AIN457 150 mg N = 233 n (%)	Placebo N = 117 n (%)
合計	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.7)	4 (3.4)
眼障害	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)
網膜剥離	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.9)
痔瘻	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
丹毒	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
大腿骨寛骨臼インピンジメント	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
神経系障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

Source：F2320 試験 W16-Table 14.3.1-5.2
SOC ごとの有害事象は，Any セクキヌマブ 150 mg 群の発現率の降順で表示。

（4）重要な有害事象

Week 16 までに投与中止に至った有害事象の発現率は，セクキヌマブ 150 mg 導入投与群で 0.9%（1 名，口腔カンジダ症），150 mg 非導入投与群で 0.9%（1 名，クローン病），プラセボ群で 0.9%（1 名，悪性黒色腫）であった。口腔カンジダ症は投与中止及び薬物治療により消失した。その他の事象の転帰は未回復又は不明であった（F2320 試験 W16-Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

CTCAE グレード 3 の血液学的検査値異常は，セクキヌマブ 150 mg 導入投与群でヘモグロビン減少及び好中球数減少が各 1 名に，150 mg 非導入投与群でリンパ球数減少が 1 名に認められ，プ

ラセボ群では認められなかった。ヘモグロビン減少は軽快し，その他は正常範囲に復した。グレード 4 の血液学的検査値異常は認められなかった（F2320 試験 W16-Listing 14.3.4-1.1）。

2）血液生化学的検査

CTCAE グレード 3 の血液生化学的検査値異常は，150 mg 導入投与群でトリグリセリド増加が 3 名，150 mg 非導入投与群で高血糖が 3 名及び低血糖が 1 名に認められ，プラセボ群では認められなかった。グレード 4 の血液生化学的検査値異常は認められなかった（F2320 試験 W16-Listing 14.3.4-1.1）。Week 16 までに，Hy's Law 基準（ALT 又は AST > 3 × ULN，かつ TBL > 2 × ULN 及び ALP < 2 × ULN）に合致した被験者はなかった（F2320 試験 W16-Listing 14.3.4-1.3）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

収縮期，拡張期ともに，血圧上昇の発現率はセクキヌマブ両投与群とプラセボ群で同程度であった（収縮期：150 mg 導入投与群 33.0%，150 mg 非導入投与群 18.8%，プラセボ群 22.8%，以下同順，拡張期：28.4%，24.8%，27.9%）。収縮期，拡張期ともに，血圧低下の発現率はいずれの投与群でも低かった。脈拍上昇の発現率はいずれの投与群でも低く，脈拍低下の発現率（14.6%，9.2%，15.5%）はセクキヌマブ両投与群とプラセボ群で同程度であった。バイタルサインの上昇及び低下の両方が認められた被験者は 150 mg 導入投与群の 1 名のみであった（F2320 試験 W16-Table 14.3-3.2.1）。

2）心電図

いずれの投与群でも，QTcF 間隔が 480 msec を超えた被験者，又はベースラインから 60 msec を超えて変動した被験者はいなかった（F2320 試験 W16-Table 14.3-4.2.1）。

3）免疫原性

9 名で抗セクキヌマブ抗体が検出され，その内訳は，6 名がベースライン期のみ，1 名がベースライン及び Week 16，2 名が Week 16 のみの陽性反応であった。いずれの被験者でも中和抗体は陰性であり，予想外の PK は認められなかった。9 名のうち，ベースラインで陽性であった 2 名に免疫系関連の有害事象（そう痒症及び湿疹，各 1 名）が発現したが，いずれも重篤なものではなく，この 2 名は Week 16 では陰性であった。ベースラインの陰性から Week 16 に陽性となった 2 名で有効性の減弱は認められなかった（F2320 試験 W16-Listing 16.2.6-1.2，Listing 16.2.6-1.5，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-1.2）。

PK の結果

Week 4 のセクキヌマブ 150 mg 導入投与群の血清中セクキヌマブ濃度は，150 mg 非導入投与群と比較して約 5 倍高かった。150 mg 導入投与群の投与間隔が Week 4 の後に 4 週間に延びたことに伴い，導入投与有無別の濃度差は Week 16 では縮小した（F2320 試験 W16-Table 14.2-33.1）。

4.1.4 F2314 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-4-F2314 試験 W52

試験の標題

A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long-term safety, tolerability and efficacy up to 3 years in subjects with active ankylosing spondylitis.

治験依頼者

ノバルティス社

治験実施医療機関

計 54 医療機関（ベルギー，チェコ，ドイツ，ギリシア，メキシコ，ポルトガル，ロシア，スペイン，イギリス，米国）

試験期間

2014 年 1 月 14 日（最初の被験者の初回来院日）～本報告時点で継続中
データカットオフ日：2015 年 10 月 26 日（最後の被験者の Week 52 来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

活動性強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis，AS）患者を対象に，Week 16 の Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）20 反応率を指標として，セクキヌマブ（150 mg 又は 300 mg）の皮下投与の有効性がプラセボに比べて優れていることを検証する。

副次目的

- 活動性 AS 患者を対象に，Week 16 の以下の副次評価変数を指標として，セクキヌマブ（150 mg 又は 300 mg）の皮下投与の有効性がプラセボに比べて優れていることを検証する。
  - ASAS 40 反応率
  - C 反応性蛋白（C-reactive protein，CRP）のベースラインに対する相対変化
  - ASAS 5/6 反応率
  - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）総スコアのベースラインからの変化量
  - ASAS 部分寛解率

- プレフィルドシリンジの有用性について，Self-injection Assessment Checklist 及び Possible Hazard Assessment Checklist を用いて評価する。また，プレフィルドシリンジに対する患者の使用満足度を Self-injection Assessment Questionnaire を用いて評価する。
- バイタルサイン，臨床検査値，及び有害事象を指標として，セクキヌマブのバイアル液剤及びプレフィルドシリンジの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。

探索目的

以下の評価変数を指標として，セクキヌマブの有効性を評価する。

- Week 16 以外の評価時点での ASAS 20 反応率
- Week 16 以外の評価時点での ASAS 40 反応率
- Week 16 以外の評価時点での CRP のベースラインに対する相対変化
- Week 16 以外の評価時点での ASAS 5/6 反応率
- Week 16 以外の評価時点での BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量
- Week 16 以外の評価時点での ASAS 部分寛解率
- ASAS の各主要ドメインのベースラインからの変化量：
  - 被験者による疾患活動性の全般的評価［ビジュアルアナログスケール（visual analogue scale，VAS）］
  - 被験者による炎症性背部痛の全般的評価（VAS）
  - BASDAI の質問 5 と 6 のスコアの平均値により評価した炎症
  - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score（ASDAS）-CRP 及び ASDAS-赤血球沈降速度（erythrocyte sedimentation rate，ESR）のベースラインからの変化量
- Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）のベースラインからの変化量
- ASDAS で低疾患活動性となった被験者の割合
- ASDAS で，臨床的に意味のある改善，又は顕著な改善を達成した被験者の割合
- Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score のベースラインからの変化量
- EuroQol 5D questionnaire による生活の質の評価
- 夜間背部痛のベースラインからの変化量
- 44 関節の腫脹及び圧痛関節数のベースラインからの変化量
- ESR のベースラインからの変化量
- 非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug，NSAID）の継続使用状況
- BASMI の各項目のベースラインからの変化量
- BASDAI 総スコアがベースラインから 50%以上改善した被験者の割合（BASDAI 50 反応率）

試験方法

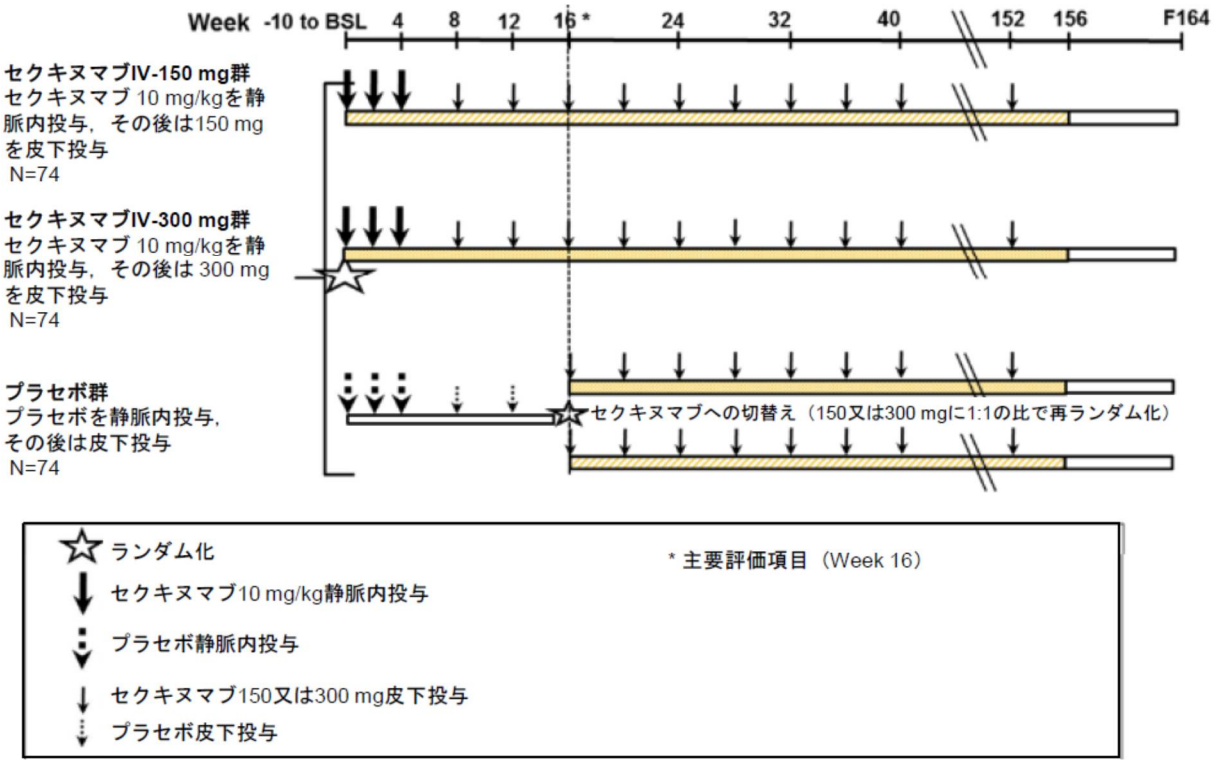
本試験は，NSAID に対して効果不十分又は忍容性不良で，疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drug，DMARD）又は抗腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 製剤の使用の有無を問わず中等症又は重症の活動性 AS 患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験である。最長 10 週間のスクリーニング期で適格性が確認された患者を，ベースライン時に下記のいずれかの投与群に 1：1：1 の比でランダム化した。層別ランダム化を実施し，抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分な患者，又は抗 TNF-α 製剤で未治療の患者を層別因子とした。なお，抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分な患者が全体の 40%以下となるよう組み入れた。

- セクキヌマブ IV-150 mg 群：セクキヌマブ 10 mg/kg を，投与開始時，Week 2，及び Week 4 に静脈内投与し，Week 8～Week 152 は 4 週間隔でセクキヌマブ 150 mg を皮下投与
- セクキヌマブ IV-300 mg 群：セクキヌマブ 10 mg/kg を，投与開始時，Week 2，及び Week 4 に静脈内投与し，Week 8～Week 152 は 4 週間隔でセクキヌマブ 300 mg を皮下投与
- プラセボ群：プラセボを，投与開始時，Week 2，及び Week 4 に静脈内投与し，Week 8 及び Week 12 に皮下投与。Week 16 に，以下のいずれかの投与群に 1：1 の比で再ランダム化した。
  - プラセボ-150 mg 群：Week 16～Week 152 にセクキヌマブ 150 mg を 4 週間隔で皮下投与
  - プラセボ-300 mg 群：Week 16～Week 152 にセクキヌマブ 300 mg を 4 週間隔で皮下投与

セクキヌマブの静脈内投与はバイアル液剤から調製して行った。治験薬の皮下投与はプレフィルドシリンジを用いた自己投与とした。治験薬は，二重盲検下で Week 52 まで投与した後，非盲検下で Week 152 まで投与することとした。すべての被験者で，本試験の最終投与日の 12 週後に追跡調査を実施することとした。

試験デザインをFigure 4-1に示す。

Figure 4-1　　試験デザイン（F2314 試験）



Source：F2314 試験 W52-Figure 9-1
BSL：ベースライン

Week 16 に主要評価変数の中間解析を実施したが，被験者及び治験担当医師の盲検性は維持された。Week 52 にも中間解析を実施し，解析実施後は被験者及び治験担当医師に対して盲検性を解除した。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：222 名（各群 74 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

主な選択基準を以下に示す。

- 18 歳以上の男女。
- 画像所見（X 線画像又は放射線科医の報告）により AS の改訂ニューヨーク基準を満たす中等症又は重症の AS と診断された患者。
- ベースライン時の BASDAI 総スコア（0～10）が 4 点以上の患者。
- ベースライン時の BASDAI の質問 2（0～10）のスコアが 4 以上の脊椎痛を有する患者。
- ベースライン時の VAS（0～100 mm）が 40 mm 以上の全背部痛を有する患者。

- ランダム化前に最高推奨用量の NSAID を 3 ヵ月以上投与されたが，効果不十分又は無効であった患者。若しくは最高推奨用量の NSAID 投与が 3 ヵ月未満であっても，忍容性不良，副作用，又は禁忌症のために投与を中止した患者。
- AS 治療として NSAID（COX-1 又は COX-2 阻害薬を含む）を定期的に使用している場合，ランダム化前の少なくとも 2 週間は用法・用量が一定の患者。
- 抗 TNF-α 製剤の投与経験（1 種類を超えないこと）がある場合は，ランダム化以前又はランダム化時点で少なくとも 3 ヵ月間承認用量での投与を受け，効果が不十分であった患者，若しくは抗 TNF-α 製剤の少なくとも 1 回の投与で忍容性不良であったことが確認されている患者。

除外基準

主な除外基準を以下に示す。

- 脊椎全体で強直がみられる患者。
- セクキヌマブあるいは IL-17 又は IL-17 受容体に直接作用する他の生物学的製剤を過去に使用したことがある患者。
- 過去に生物学的免疫調節薬（抗 TNF-α 製剤を除く）の投与を受けたことがある患者。
- 細胞枯渇療法を受けたことがある患者。細胞枯渇療法には，抗 CD20 抗体及び治験薬（例：アレムツズマブ，抗 CD4 抗体，抗 CD5 抗体，抗 CD3 抗体，抗 CD19 抗体）が含まれる（ただしこれらに限定しない）。
- 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。

用量及び投与方法

用量及び投与方法は，試験方法の項に示した。

投与（観察）期間

検査・観察スケジュールは，F2314 試験 W52-Table 9-3 に示した。

スクリーニング期：4～10 週間

投与期：152 週間

追跡調査期：12 週間

評価項目

有効性

（1）主要評価変数

- Week 16 の ASAS 20 反応率

（2）副次評価変数

Week 16 の以下の項目

- 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
- ASAS 部分寛解率

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，免疫原性

PK

血清中セクキヌマブ濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化集団：ランダム化されたすべての被験者。
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：ランダム化集団のうち治験薬が割り当てられたすべての被験者。
- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：投与期中に治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者。

なお，血清中セクキヌマブ濃度を測定したすべての被験者を薬物動態（pharmacokinetics，PK）解析に含めた。

（2）有効性

主要評価項目及び副次評価変数に関して，Bretz の遂次棄却検定手順により，全体の第 1 種の過誤率を 5%（両側）と設定し，多重性を調整した。

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，オッズ比及び 95%信頼区間を算出した。

副次評価変数のうち，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，及び 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 及び BASDAI 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 mixed-effect model repeated measures（MMRM）を用いて解析した。MMRM には，評価時点と投与群及び評価時点とベースライン値の交互作用を含めた。また，被験者内の誤差に対して，無構造な共分散構造を仮定した。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することにより正規化した値を解析に用いた。

（3）安全性

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）Version 18.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

有害事象は，MedDRA の器官別大分類（system organ class，SOC）別及び PT 別に発現被験者数及び発現率を示した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，投与後に新たに発現又は悪化した異常に該当した被験者数とその割合，あるいは注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

免疫原性については，ベースライン，Week 16，Week 24，及び Week 52 の投与前の血清中の抗セクキヌマブ抗体を解析し，抗セクキヌマブ抗体が認められた被験者の概要を一覧で示した。

（4）PK

投与前の血清中セクキヌマブ濃度について，平均値，標準偏差，CV，中央値，四分位数，幾何平均値，及び幾何 CV を算出した。

試験成績

被験者の内訳

Week 16 までの被験者の内訳をTable 4-1，Week 52 までの被験者の内訳をTable 4-2に示す。

278 名がスクリーニングされ，このうち 226 名がセクキヌマブ IV-300 mg 群（76 名），IV-150 mg 群（74 名），又はプラセボ群（76 名）にランダム化された。226 名のうち 222 名が Week 16 の投与を完了し（IV-300 mg 群 98.7%，IV-150 mg 群 100.0%，プラセボ群 96.1%），4 名（IV-300 mg 群 1 名，プラセボ群 3 名）が Week 16 までに中止した。中止理由はいずれも被験者又は保護者の判断であった。

セクキヌマブ IV-300 mg 群及び IV-150 mg 群の被験者の 8 割以上が Week 52 を完了し，Week 16 に再ランダム化されたプラセボ群 73 名（プラセボ-150 mg 群 36 名，プラセボ-300 mg 群 37

名）のうち，プラセボ-300 mg 群の 3 名を除く 70 名が Week 52 を完了した。Week 52 までの主な中止理由は，セクキヌマブ IV-300 mg 群が効果不十分及び被験者又は保護者の判断，IV-150 mg 群が有害事象及び被験者又は保護者の判断であった。効果不十分による中止は，セクキヌマブ IV-300 mg 群が 4 名（5.3%），IV-150 mg 群が 2 名（2.7%）であり，プラセボ-150 mg 群及びプラセボ-300 mg 群ではなかった。

Table 4-1　　Week 16 までの被験者の内訳（F2314 試験，ランダム化集団）

	IV-150 mg N = 74 n (%)	IV-300 mg N = 76 n (%)	Placebo N = 76 n (%)
ランダム化	74	76	76
完了 Week 16	74 (100.0)	75 (98.7)	73 (96.1)
中止 Week 16	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (3.9)
被験者又は保護者の判断	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (3.9)

Source：F2314 試験 W52-Table 14.1-1.2

Table 4-2　　Week 52 までの被験者の内訳（F2314 試験，ランダム化集団）

	IV-150 mg N = 74 n (%)	IV-300 mg N = 76 n (%)	Placebo N = 76 n (%)	Placebo IV-150 mg N = 36 n (%)	Placebo IV-300 mg N = 37 n (%)
ランダム化	74	76	76	36	37
完了 Week 52	64 (86.5)	65 (85.5)	70 (92.1)	36 (100.0)	34 (91.9)
中止 Week 52	10 (13.5)	11 (14.5)	6 (7.9)	0 (0.0)	3 (8.1)
有害事象	3 (4.1)	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (5.4)
効果不十分	2 (2.7)	4 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験担当医師の判断	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者又は保護者の判断	3 (4.1)	4 (5.3)	4 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.7)

Source：F2314 試験 W52-Table 14.1-1.3
Placebo IV-150 mg = 再ランダム化されてセクキヌマブ 150 mg を投与された被験者，Placebo IV-300 mg = 再ランダム化されてセクキヌマブ 300 mg を投与された被験者。
再ランダム化されなかったプラセボ群被験者はプラセボ群のみに含まれる。

解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-3に示す。

Table 4-3　　解析対象集団（F2314 試験，ランダム化集団）

	IV-150 mg	IV-300 mg	Placebo
ランダム化集団	74	76	76
FAS	74	76	76
SAF	74	76	75

Source：F2314 試験 W52-Table 14.1-2.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ランダム化された 226 名のほとんど（97.8%）が 65 歳未満であり，各投与群の年齢の平均値は 42.1～42.9 歳であった。60.2%の被験者が男性，72.6%が白人であった（F2314 試験 W52-Table 14.1-3.1）。

疾患特性も投与群間で大きな違いはみられなかった。AS と初回診断されてからの経過期間の各投与群の中央値は，1.9～3.0 年であった。全体で，76.5%の被験者は抗 TNF-α 製剤による治療歴がなく，治療歴がある被験者で使用された抗 TNF-α 製剤は 1 種類であった（F2314 試験 W52-Table 14.1-4.1）。

有効性の結果

（1）主要評価変数

Week 16 の ASAS 20 反応率をTable 4-4に示す。

Week 16 の ASAS 20 反応率は，セクキヌマブ IV-300 mg 群が 60.5%，IV-150 mg 群が 58.1%，プラセボ群が 36.8%であり，IV-300 mg 群，IV-150 mg 群ともにプラセボ群に比べて有意に高かった（それぞれ調整後 p 値 = 0.0075 及び 0.0102，ロジスティック回帰分析）。ASAS 20 反応率におけるセクキヌマブのプラセボに対する優越性が，300 mg 及び 150 mg で検証された。

Table 4-4　　Week 16 の ASAS 20 反応率（F2314 試験，FAS）

投与群	n/M (%)	比較	オッズ比（95%CI）	未調整 p 値	調整後 p 値
IV-150 mg (N = 74)	43/74 (58.1)	vs. Placebo	2.41 (1.24, 4.69)	0.0093	0.0102
IV-300 mg (N = 76)	46/76 (60.5)	vs. Placebo	2.68 (1.38, 5.21)	0.0037	0.0075
Placebo (N = 76)	28/76 (36.8)				

Source：F2314 試験 W52-Table 14.2-1.1，Table 14.2-26.1
M = ASAS 20 の評価対象被験者数，n = ASAS 20 反応基準に該当した被験者数。
欠測値はノンレスポンダーとして取り扱った。
オッズ比，95%信頼区間，及び p 値は，投与群及び抗 TNF-α 製剤の治療歴の有無を要因，ベースライン時の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算出した。

（2）副次評価変数

副次評価変数の結果をTable 4-5に示す。

Week 16 において，セクキヌマブ IV-300 mg 群は，すべての副次評価変数でプラセボ群に対して有意な差が認められた。セクキヌマブ IV-150 mg 群は，ASAS 部分寛解率を除くすべての副次評価変数でプラセボ群に対して有意な差が認められた。

Table 4-5　　Week 16 の副次評価変数の結果（F2314 試験，FAS）

	IV-150 mg N = 74	IV-300 mg N = 76	Placebo N = 76
ASAS 40 反応率	40.5% (p = 0.0102)	42.1% (p = 0.0102)	21.1%
CRP (ratio: post-BSL/BSL)	0.55 (p = 0.0102)	0.48 (p = 0.0102)	1.09
ASAS 5/6 反応率	41.9% (p = 0.0102)	39.5% (p = 0.0102)	14.5%
BASDAI のベースラインからの変化量	−2.28 (p = 0.0347)	−2.69 (p = 0.0102)	−1.45
ASAS 部分寛解率	9.5% (p = 0.0593)	21.1% (p = 0.0102)	1.3%

Source：F2314 試験 W52-Table 14.2-2.1，Table 14.2-3.1，Table 14.2-4.1，Table 14.2-5.1，Table 14.2-6.1，Table 14.2-26.1
p 値は調整後

安全性の結果

安全性は，Week 52 までのデータを示す。安全性の解析では，セクキヌマブ IV-300 mg 群とプラセボ-300 mg 群を併合して Any セクキヌマブ 300 mg 群，セクキヌマブ IV-150 mg 群とプラセボ-150 mg 群を併合して Any セクキヌマブ 150 mg 群，Any セクキヌマブ 300 mg 群と Any セクキヌマブ 150 mg 群を併合して Any セクキヌマブ群として評価した。なお，表中のプラセボ群の結果は，Week 16 までのプラセボ投与時の結果を示す。

（1）治験薬の曝露状況

Week 52 までの曝露期間の中央値は，Any セクキヌマブ 300 mg 群が 426.0 日，Any セクキヌマブ 150 mg 群が 432.0 日であった。総曝露期間は Any セクキヌマブ群で 255.3 人年であった。セクキヌマブの用量間で総曝露期間に大きな差はみられなかった（F2314 試験 W52-Table 14.3-1.2.2）。

（2）有害事象

Week 52 までの有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況をTable 4-6に示す。

Table 4-6　Week 52 までの有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（F2314 試験，SAF）

	Any AIN457 150 mg N = 110 n (%)	Any AIN457 300 mg N = 113 n (%)	Any AIN457 N = 223 n (%)	Placebo N = 75 n (%)
有害事象	90 (81.8)	83 (73.5)	173 (77.6)	33 (44.0)
副作用	40 (36.4)	42 (37.2)	82 (36.8)	17 (22.7)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	6 (5.5)	6 (5.3)	12 (5.4)	1 (1.3)
投与中止に至った有害事象	4 (3.6)	4 (3.5)	8 (3.6)	0 (0.0)

Source：F2314 試験 W52-Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-5.2，Table 14.3.1-7.2，Table 14.3.1-8.2，Table 14.3.1-10.2
プラセボ群の結果は，Week 16 までのプラセボ投与時の結果を示す。

1）有害事象

いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象の発現被験者数及び発現率について，Week 52 までの結果をTable 4-7に示す。

有害事象発現率は Any セクキヌマブ群で 77.6%であった。PT 別で，Any セクキヌマブ群で発現率が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎であり，次いで頭痛，下痢，関節痛であった。

有害事象発現率は，Any セクキヌマブ 300 mg 群（73.5%）に比べて Any セクキヌマブ 150 mg 群（81.8%）の方が高かった。

Table 4-7　Week 52 までの有害事象発現被験者数・発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（F2314 試験，SAF）

PT	Any AIN457 150 mg N = 110 n (%)	Any AIN457 300 mg N = 113 n (%)	Any AIN457 N = 223 n (%)	Placebo N = 75 n (%)
合計	90 (81.8)	83 (73.5)	173 (77.6)	33 (44.0)
鼻咽頭炎	22 (20.0)	16 (14.2)	38 (17.0)	2 (2.7)
頭痛	12 (10.9)	11 (9.7)	23 (10.3)	5 (6.7)
下痢	9 (8.2)	8 (7.1)	17 (7.6)	0 (0.0)
関節痛	6 (5.5)	9 (8.0)	15 (6.7)	2 (2.7)
気道感染	6 (5.5)	7 (6.2)	13 (5.8)	4 (5.3)
気管支炎	8 (7.3)	4 (3.5)	12 (5.4)	1 (1.3)
口腔咽頭痛	5 (4.5)	4 (3.5)	9 (4.0)	0 (0.0)
鼻炎	5 (4.5)	4 (3.5)	9 (4.0)	0 (0.0)
上気道感染	4 (3.6)	5 (4.4)	9 (4.0)	2 (2.7)
尿路感染	3 (2.7)	6 (5.3)	9 (4.0)	3 (4.0)
背部痛	4 (3.6)	4 (3.5)	8 (3.6)	2 (2.7)
咳嗽	3 (2.7)	5 (4.4)	8 (3.6)	1 (1.3)
扁桃炎	4 (3.6)	4 (3.5)	8 (3.6)	0 (0.0)

PT	Any AIN457 150 mg N = 110 n (%)	Any AIN457 300 mg N = 113 n (%)	Any AIN457 N = 223 n (%)	Placebo N = 75 n (%)
高コレステロール血症	4 (3.6)	3 (2.7)	7 (3.1)	0 (0.0)
咽頭炎	3 (2.7)	4 (3.5)	7 (3.1)	1 (1.3)
副鼻腔炎	6 (5.5)	1 (0.9)	7 (3.1)	2 (2.7)
強直性脊椎炎	4 (3.6)	2 (1.8)	6 (2.7)	2 (2.7)
うつ病	3 (2.7)	3 (2.7)	6 (2.7)	1 (1.3)
浮動性めまい	1 (0.9)	4 (3.5)	5 (2.2)	1 (1.3)
高血圧	3 (2.7)	2 (1.8)	5 (2.2)	0 (0.0)
悪心	2 (1.8)	3 (2.7)	5 (2.2)	1 (1.3)
筋痙縮	1 (0.9)	3 (2.7)	4 (1.8)	1 (1.3)
肺炎	1 (0.9)	3 (2.7)	4 (1.8)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.9)	3 (2.7)	4 (1.8)	0 (0.0)
歯髄炎	3 (2.7)	1 (0.9)	4 (1.8)	2 (2.7)
嘔吐	0 (0.0)	4 (3.5)	4 (1.8)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (1.3)	2 (2.7)
耳感染	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (1.3)	0 (0.0)
線維筋痛	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (1.3)	1 (1.3)
インフルエンザ様疾患	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)	2 (2.7)
咽頭扁桃炎	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (1.3)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (1.3)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (2.7)

Source：F2314 試験 W52-Table 14.3.1-1.2
PT は Any セクキヌマブ群の発現率の降順で表示。
プラセボ群の結果は，Week 16 までのプラセボ投与時の結果を示す。

2）副作用

副作用発現率は，Any セクキヌマブ群で 36.8%であった。PT 別で，Any セクキヌマブ群で発現率が最も高かった副作用は鼻咽頭炎及び頭痛であり，次いで気道感染であった。

副作用発現率は，Any セクキヌマブ 300 mg 群と Any セクキヌマブ 150 mg 群で同程度であった（Any セクキヌマブ 300 mg 群 37.2%，Any セクキヌマブ 150 mg 群 36.4%）。PT 別で，Any セクキヌマブ 300 mg 群と Any セクキヌマブ 150 mg 群で発現率に 5%以上の差があった副作用はなかった（F2314 試験 W52-Table 14.3.1-7.2）。

3）重症度別の有害事象

有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は Any セクキヌマブ 300 mg 群で 5.3%（6/113 名），Any セクキヌマブ 150 mg 群で 7.3%（8/110 名）に認められた（F2314 試験 W52-Table 14.3.1-3.2）。Any セクキヌマブ 300 mg 群に認められた高度の有害事象は，フォークト・小柳・原田症候群，肺炎，呼吸不全，脱水，尿路感染，強直性脊椎炎，及び不

正子宮出血であり，このうちフォークト・小柳・原田症候群，肺炎，呼吸不全，及び尿路感染は治験薬との関連を否定されなかった。Any セクキヌマブ 150 mg 群に認められた高度の有害事象は，足関節部骨折，脛骨骨折，頚椎骨折，靭帯断裂，膝蓋大腿関節痛症候群，関節痛，外骨腫，変形性関節症，感覚鈍麻，錯感覚，子宮頚部上皮異形成，及び深部静脈血栓症であり，このうち子宮頚部上皮異形成は治験薬との関連を否定されなかった。PT 別では，Any セクキヌマブ 300 mg 群で 2 名に認められた強直性脊椎炎を除き，いずれの事象も 1 名に発現した（F2314 試験 W52-Table 14.3.1-3.2，Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

Week 52 までで死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

Week 52 までの重篤な有害事象の発現被験者数・発現率をTable 4-8に示す。

重篤な有害事象の発現率は，Any セクキヌマブ 300 mg 群で 5.3%（6/113 名），Any セクキヌマブ 150 mg 群で 5.5%（6/110 名）と，セクキヌマブ 2 用量間で同程度であった。いずれかの用量で 2 名以上に発現した事象はなかった。関連を否定されなかった重篤な有害事象は，Any セクキヌマブ 300 mg 群の強直性脊椎炎，肺炎，呼吸不全，尿路感染，脊椎痛，関節痛，及びフォークト・小柳・原田症候群，Any セクキヌマブ 150 mg 群の子宮頚部上皮異形成及び尿路感染であった。Any セクキヌマブ 300 mg 群の尿路感染及びフォークト・小柳・原田症候群は軽快し，それ以外の事象はいずれも消失した（F2314 試験 W52-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 4-8　Week 52 までの SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象の発現被験者数・発現率（F2314 試験，SAF）

SOC	Any AIN457 150 mg N = 110		Any AIN457 300 mg N = 113		Any AIN457 N = 223		Placebo N = 75	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	6	(5.5)	6	(5.3)	12	(5.4)	1	(1.3)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	3	(2.7)	3	(1.3)	0	(0.0)
白内障	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
虹彩毛様体炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
フォークト・小柳・原田症候群	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
疲労	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC	Any AIN457 150 mg N = 110		Any AIN457 300 mg N = 113		Any AIN457 N = 223		Placebo N = 75	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	1	(0.9)	2	(1.8)	3	(1.3)	1	(1.3)
尿路感染	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.9)	1	(1.3)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	3	(2.7)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)
足関節部骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
頚椎骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肋骨骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
脛骨骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
強直性脊椎炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
関節痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
脊椎痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
意識消失	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
片頭痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
子宮頚部上皮異形成	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
気胸	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
血管障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
深部静脈血栓症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

Source：F2314 試験 W52-Table 14.3.1-5.2
SOC ごとの有害事象は，Any セクキヌマブ群の発現率の降順で表示。
プラセボ群の結果は，Week 16 までのプラセボ投与時の結果を示す。

（4）重要な有害事象

Week 52 までの投与中止に至った有害事象の発現被験者数・発現率をTable 4-9に示す。

投与中止に至った有害事象の発現率は，Any セクキヌマブ 300 mg 群で 3.5%（4/113 名），Any セクキヌマブ 150 mg 群で 3.6%（4/110 名）と，セクキヌマブ 2 用量間で同程度であった。投与中止に至った事象はいずれも 1 名での発現であった。

Table 4-9　Week 52 までの投与中止に至った有害事象の発現被験者数・発現率（F2314 試験，SAF）

PT	Any AIN457 150 mg N = 110 n (%)	Any AIN457 300 mg N = 113 n (%)	Any AIN457 N = 223 n (%)	Placebo N = 75 n (%)
合計	4 (3.6)	4 (3.5)	8 (3.6)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
強直性脊椎炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)
頚椎骨折	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
疲労	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
フォークト・小柳・原田症候群	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)

Source：F2314 試験 W52-Table 14.3.1-8.2
PT は Any セクキヌマブ群の発現率の降順で表示。
プラセボ群の結果は，Week 16 までのプラセボ投与時の結果を示す。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

CTCAE グレード 3 の血液学的検査値異常として白血球数減少が Any セクキヌマブ 300 mg 群，Any セクキヌマブ 150 mg 群，及びプラセボ群に，好中球数減少が Any セクキヌマブ 300 mg 群及び Any セクキヌマブ 150 mg 群に認められたが，いずれの検査値異常も各群 1 名での発現であった。いずれも正常範囲に復したが，好中球数減少が認められた Any セクキヌマブ 150 mg 群の 1 名では Day 365 に好中球数が再度減少した。

グレード 4 の好中球数減少が Any セクキヌマブ 150 mg 群に認められたが，2 名での発現であり，いずれも正常範囲に復した（F2314 試験 W52-Listing 14.3.4-1.1）。

これらの検査値異常は一過性で，感染症との関連は認められなかった。

2）血液生化学的検査

CTCAE グレード 3 の血液生化学的検査値異常としてクレアチニン増加が Any セクキヌマブ 150 mg 群で，高血糖が Any セクキヌマブ 150 mg 群で，トリグリセリド増加が Any セクキヌマブ 300 mg 群及び Any セクキヌマブ 150 mg 群に認められたが，いずれも各群 1～2 名での発現であった。

グレード 4 の低血糖が Any セクキヌマブ 150 mg 群に認められたが，1 名での発現であり，一過性で，有害事象として報告されなかった（F2314 試験 W52-Listing 14.3.4-1.1）。

肝酵素検査値異常の発現率は，いずれの群でも 3%以下と低く，群間及びセクキヌマブ用量間で違いは認められなかった（F2314 試験 W52-Table 14.3-2.2.13）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

収縮期血圧上昇の発現率は，Anyセクキヌマブ 300 mg群とAnyセクキヌマブ 150 mg群で同程度であった（それぞれ 32.6%，30.4%，以下同順）。拡張期血圧上昇の発現率は，Any セクキヌマブ 300 mg 群で Any セクキヌマブ 150 mg 群よりも高かった（31.1%，23.7%）。収縮期血圧及び拡張期血圧の両方が低下した被験者の割合は，いずれの用量でも低かった。脈拍上昇及び脈拍低下の発現率は，いずれも Any セクキヌマブ 300 mg 群で Any セクキヌマブ 150 mg 群よりも高かった（脈拍上昇：9.8%，4.5%，脈拍低下：23.8%，14.2%）。バイタルサインの上昇及び低下の両方が認められた被験者は，いずれの用量でも少なかった（F2314 試験 W52-Table 14.3-3.2.2）。

2）心電図

QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者はいなかった。Any セクキヌマブ 300 mg 群の 1 名で QTcF 間隔がベースラインから 60 msec を超えて変動した（F2314 試験 W52-Table 14.3-4.2.2）。

3）免疫原性

抗セクキヌマブ抗体（ベースライン時に陰性であった被験者で，セクキヌマブ投与中に陽性）がセクキヌマブ 300 mg 群の 1 名（0.4%，1/226 名）に認められた。本被験者で中和抗体は検出されなかった（F2314 試験 W52-Listing 16.2.8-1.2）。本被験者でセクキヌマブの効果の減弱，免疫原性に関連する有害事象，及び PK への影響は認められなかった。

ベースライン時に 2 名で抗セクキヌマブ抗体が検出されたが，セクキヌマブ投与開始後はいずれの被験者でも検出されなかった。

PK の結果

セクキヌマブ 150 mg 及び 300 mg を皮下投与したときの曝露量に用量比例性が認められた。

4.1.5 A2209 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-5-A2209 試験

試験の標題

Randomized, placebo controlled, double blind, multi-center phase II proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis.

治験依頼者

ノバルティス社

治験実施医療機関

計 17 医療機関（米国，ドイツ，オランダ，イギリス）

試験期間

2009 年 3 月 16 日（最初の被験者の組入れ日）～2011 年 5 月 12 日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 IIa 相

目的

主要目的

パート 1：強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis，AS）患者を対象に，Week 6 の Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria（ASAS）20 反応率を指標としてセクキヌマブの有効性を評価する。

パート 2：AS 患者を対象に，Week 6 の Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）総スコアのベースラインからの変化量を指標として，低用量のセクキヌマブの有効性を評価する。

副次目的

- Week 6 以外の評価時点での ASAS 20 反応率を評価する。
- ASAS 40 反応率を評価する。
- ASAS 5/6 反応率を評価する。
- 脊椎の MRI により測定した治療効果を評価する（パート 1 のみ）。
- セクキヌマブの薬物動態を評価する。
- セクキヌマブの安全性及び忍容性を評価する。
- 総 IL-17 濃度に対するセクキヌマブの影響を評価する。
- Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）のベースラインからの変化量を評価する。

- 持続的な効果の指標として，ASAS コンポ―ネント（ドメイン 1～6）のベースラインからの変化量を評価する。
- BASDAI 総スコア及び医師による全般的評価のベースラインからの変化量を評価する。
- Medical Outcome Short Form 36 Health Survey（SF-36）及び Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）を指標として，健康関連 Quality of Life（QoL）を評価する。
- Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score（MASES）及び Leeds Enthesis Index（LEI）のベースラインからの変化量を評価する。

探索目的

- 総 IL-17 濃度に基づき AS 患者における遊離 IL-17 濃度モデルを構築する。
- 以降の試験での最適な用法・用量を推定するため，セクキヌマブ濃度–IL-17 阻害–ASAS 反応–時間の関係について探索的なモデルを構築する。
- 短期的な治療における反応と関連するバイオマーカーを特定するために，遺伝学的な探索として，mRNA 発現及びフローサイトメトリー試験を実施する。
- IL-1，IL-6，IL-21，IL-22，IL-23，IL-27，Tumor necrosis factor（TNF）-α，RANKL を含む（ただしこれらに限定しない）上流及び下流のシグナル伝達経路に関与する特定の可溶性蛋白質マーカーを探索的に分析する（血清による免疫学的測定）。

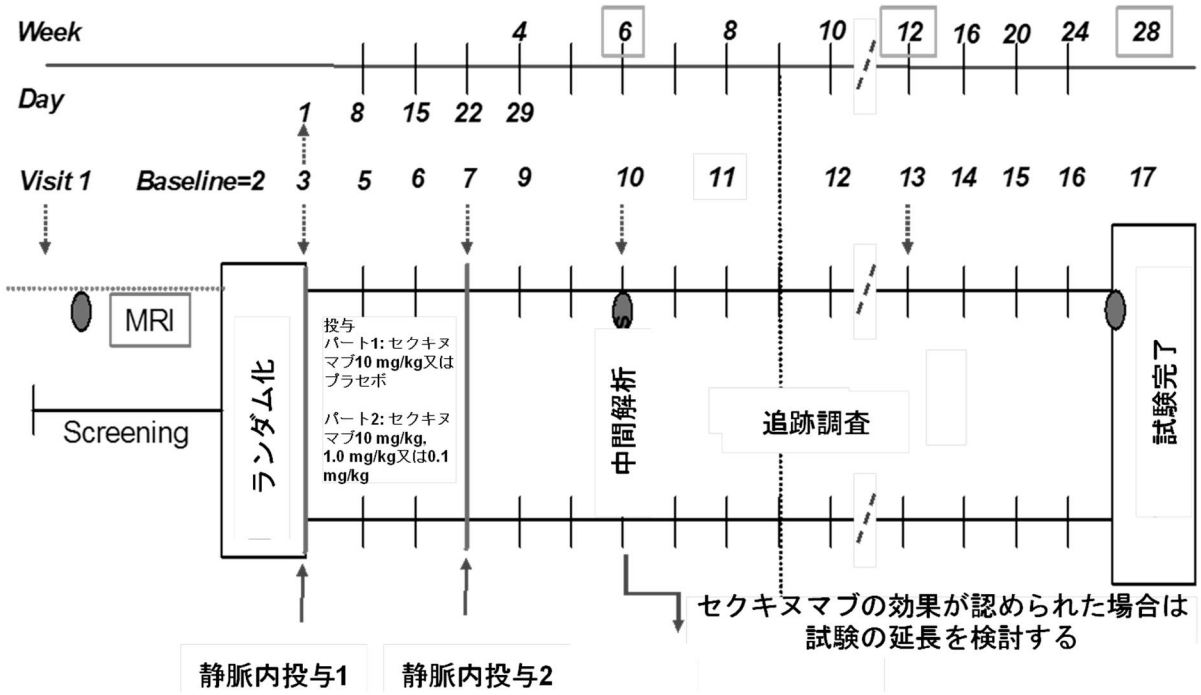
試験方法

本試験は，非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug，NSAID）で効果不十分又は忍容性不良で，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 と診断された患者を対象とした，セクキヌマブ 10 mg/kg，1.0 mg/kg 又は 0.1 mg/kg の有効性及び安全性を検討する多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照による Proof-of-Concept（PoC）試験である。本試験は，2 つのパートからなり，いずれのパートも 4 週間のスクリーニング期，3 週間の投与期，25 週間の追跡調査期からなる。

パート 1 では，被験者 30 名をセクキヌマブ 10 mg/kg 又はプラセボに 4：1 の比でランダム化し，Day 1 及び Day 22 に治験薬を静脈内投与した。パート 2 では，パート 1 とは別の被験者 30 名をセクキヌマブ 10 mg/kg，1.0 mg/kg，又は 0.1 mg/kg に 1：2：2 の比でランダム化し，Day 1 及び Day 22 に治験薬を静脈内投与した。

各パートとも，Day 22 に 2 回目の静脈内投与をした後は，Week 28 まで追跡調査した。

Figure 4-1　　試験デザイン（A2209 試験，パート 1 及びパート 2）



Source：A2209 試験-Figure 9-1

なお，パート 1 及びパート 2 で計 4 回中間解析を実施した。いずれの解析も特定の解析担当者によって実施され，被験者及び治験担当医師の盲検性は維持した。

目標被験者数

- パート 1：計 30 名（セクキヌマブ 10 mg/kg 群又はプラセボ群に 4：1 の比で割付け）
- パート 2：計 30 名（セクキヌマブ 10 mg/kg 群，1.0 mg/kg 群，又は 0.1 mg/kg 群に 1：2：2 の比で割付け）

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

主な選択基準を以下に示す。

1. 18～65 歳の男女。
2. AS の改訂ニューヨーク基準を満たす中等症又は重症の AS と診断され，NSAID による疾患のコントロールが不良である患者（1 剤以上の NSAID を最高用量で 3 ヵ月間以上投与）。
   ASAS の主要ドメインに基づき疾患活動性を評価し，NSAID の併用治療下の背部痛及び夜間背部痛が 4 点以上，かつ BASDAI 総スコアが 4 点以上の患者。CRP 又は ESR 上昇の有無は問わない。
3. 乾癬又は炎症性腸疾患の既往を有する又は合併している患者。

除外基準

主な除外基準を以下に示す。

1. 抗 TNF 製剤による治療歴があり，ウォッシュアウト期間が以下に満たない患者。
   - alefacept：ベースライン前 6 ヵ月間
   - アダリムマブ及びセルトリズマブ：ベースライン前 3 ヵ月間
   - エタネルセプト又はインフリキシマブ：ベースライン前 2 ヵ月間
2. メトトレキサート（methotrexate，MTX），サラゾスルファピリジン（salazosulfapyridine，SSZ），又は全身性コルチコステロイドの治療歴があり，以下の基準を満たさない患者。
   - ベースライン前 4 週間の MTX 用量が 25 mg/週以下で一定であること。
   - ベースライン前 4 週間の SSZ 用量が一定であること。
   - ベースライン前 4 週間のプレドニゾン用量が 10 mg/日以下で一定であること。
   - レフルノミドを投与中の場合は，経口コレスチラミン投与によるウォッシュアウトを実施してもよいが，その場合は経口コレスチラミンの用法・用量を 8 g，1 日 3 回，10 日間とし，治験薬投与 2 週間以上前までにコレスチラミン投与を開始していること。
3. MTX，SSZ，又は全身性コルチコステロイド以外の免疫抑制剤（例：シクロスポリン，タクロリムス，5-アミノサリチル酸）のウォッシュアウト期間が 1 ヵ月に満たない患者。
4. NSAID の治療歴があり，ベースライン前 4 週間の用法・用量が一定でない患者。

用量及び投与方法

用法・用量は，試験方法の項に示した。

投与（観察）期間

検査・観察スケジュールは，A2209 試験-Table 9-2 に示した。

スクリーニング期：4 週間

投与期：3 週間

追跡調査期：25 週間

評価項目

有効性

（1）主要評価変数

- パート 1：Week 6 の ASAS 20 反応率
- パート 2：Week 6 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量

（2）副次評価変数

- ASAS 20 反応率
- ASAS 40 反応率
- ASAS 5/6 反応率
- 脊椎の MRI を指標としたセクキヌマブの効果（パート 1 のみ）
- BASMI のベースラインからの変化量
- ASAS 部分寛解率
- BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量
- 医師による全般評価（VAS）
- 患者による全般評価（VAS）
- SF-36 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
- MASES のベースラインからの変化量
- LEI のベースラインからの変化量
- 44 関節の評価
- CRP 濃度

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，免疫原性

PK

血清中セクキヌマブ濃度

PD

血清中総 IL-17A 濃度，遊離型 IL-17A 濃度，IL-17F 濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（Safety Set，SAF）：治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者。
- 薬物動態（PK）解析対象集団：血清中セクキヌマブ濃度の測定値が得られ，かつ PK データに影響するような治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者。
- 薬力学（PD）解析対象集団：投与後に少なくとも 1 回 PD が測定され，かつ PD データに影響するような治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者。

なお，血清中セクキヌマブ濃度を測定したすべての被験者を PK 解析に含めた。

（2）有効性

主要評価変数

- パート 1：Week 6 の ASAS20 反応率の解析

  主要解析は，Week 6 の ASAS 20 反応率を指標とし，ベイズモデルを用いて解析した。

- **パート 2：Week 6 の BASDAI 総スコアの変化量の解析**

  セクキヌマブの各用量の有効性を評価するため，パート 1 及びパート 2 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量について，経時測定データの線形混合効果モデルを用いて解析した。投与群（セクキヌマブ 0.1 mg/kg，セクキヌマブ 1.0 mg/kg，セクキヌマブ 10 mg/kg，又はプラセボ），来院，試験のパート（パート 1 又はパート 2），投与群と来院との交互作用項，来院とベースラインとの交互作用項を因子，ベースラインの BASDAI 総スコアを共変量としてモデルに含めた。被験者内共分散行列は無構造を仮定した。

（3）安全性

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）バージョン 14.0 を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。

有害事象は，MedDRA の器官別大分類（system organ class，SOC）別及び PT 別に発現被験者数及び発現率を示した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，投与後に新たに発現又は悪化した異常に該当した被験者数とその割合，あるいは注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

（4）免疫原性

ベースライン，Week 12 及び Week 28（試験終了時）の血清中の抗セクキヌマブ抗体を解析した。免疫原性が認められた被験者の一覧を作成した。

（5）PK

血清中セクキヌマブ濃度を測定し，ノンコンパートメント法により PK パラメータ（AUCinf，AUClast，T1/2，Cmax，Tmax，CL，Vz）を算出した。経時的血清中セクキヌマブ濃度，及び PK パラメータについて，投与群ごとに，平均，標準偏差，CV，最小値，中央値，最大値等を算出した。必要に応じて幾何平均を算出した。また，本試験で得られた血清中セクキヌマブ濃度は，他の試験で得られたデータと併合し，母集団薬物動態解析に用いた（5.3.3.5-1-AIN457 in AS PPK Modeling Report）。

（6）PD

血清中総 IL-17A 濃度，遊離型 IL-17A 濃度，及び IL-17F 濃度については別レポートにて報告する（5.3.5.3-6-Total IL-17A Meta-Analysis Report，5.3.5.3-7-Interleukin 17A and Interleukin 17F pooled analysis）。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

パート 1 では被験者 30 名がセクキヌマブ 10 mg/kg 群（24 名），プラセボ群（6 名），パート 2 では被験者 30 名がセクキヌマブ 10 mg/kg 群（6 名），セクキヌマブ 1.0 mg/kg 群及び 0.1 mg/kg 群（それぞれ 12 名）にランダム化された。中止した被験者の割合は，セクキヌマブ 0.1 mg/kg 群及びプラセボ群（それぞれ 50.0%）が最も高く，セクキヌマブ 10 mg/kg 群（33.3%）が最も低かった。

Table 4-1　被験者の内訳（A2209 試験，ランダム化集団，パート 1 及びパート 2 併合）

	AIN457 10 mg/kg N = 30 n (%)	AIN457 1.0 mg/kg N = 12 n (%)	AIN457 0.1 mg/kg N = 12 n (%)	Placebo N = 6 n (%)	合計 N = 60 n (%)
完了	20 (66.7)	7 (58.3)	6 (50.0)	3 (50.0)	36 (60.0)
中止	10 (33.3)	5 (41.7)	6 (50.0)	3 (50.0)	24 (40.0)
中止理由					
治験管理上の問題	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
有害事象	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (16.7)	3 (5.0)
追跡調査不能	1 (3.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
同意撤回	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	5 (8.3)
効果不十分	4 (13.3)	3 (25.0)	5 (41.7)	1 (16.7)	13 (21.7)

Source：A2209 試験-Table 14.1-1.1.ab
AIN457 10 mg/kg = セクキヌマブ 10 mg/kg 群，AIN457 1.0 mg/kg = セクキヌマブ 1.0 mg/kg 群，
AIN457 0.1 mg/kg = セクキヌマブ 0.1 mg/kg 群（以下の表でも同様）

解析したデータセット

パート 1 並びにパート 1 及びパート 2 併合の解析対象集団をそれぞれTable 4-2，Table 4-3に示す。

Table 4-2　　解析対象集団（A2209 試験，ランダム化集団，パート 1）

	AIN457 10 mg/kg N = 24 n (%)	Placebo N = 6 n (%)	合計 N = 30 n (%)
ランダム化集団	24 (100)	6 (100)	30 (100)
安全性解析対象集団（SAF）	24 (100)	6 (100)	30 (100)
PK 解析対象集団	24 (100)	6 (100)	30 (100)
PD 解析対象集団	23 (95.8)	6 (100)	29 (96.7)

Source：A2209 試験-Table 14.1-2.1.a

Table 4-3　　解析対象集団（A2209 試験，ランダム化集団，パート 1 及びパート 2 併合）

	AIN457 10 mg/kg N = 30 n (%)	AIN457 1.0 mg/kg N = 12 n (%)	AIN457 0.1 mg/kg N = 12 n (%)	Placebo N = 6 n (%)	合計 N = 60 n (%)
ランダム化集団	30 (100)	12 (100)	12 (100)	6 (100)	60 (100)
安全性解析対象集団（SAF）	30 (100)	12 (100)	12 (100)	6 (100)	60 (100)
PK 解析対象集団	30 (100)	12 (100)	12 (100)	6 (100)	60 (100)
PD 解析対象集団	28 (93.3)	12 (100)	12 (100)	6 (100)	58 (96.7)

Source：A2209 試験-Table 14.1-2.1.ab

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

全体で，年齢の平均値は 42.8 歳で，90%以上が白人であった。BMI の平均値は 26.9 kg/m^2 であった。性別は，セクキヌマブ 1.0 mg/kg 群（男性が 50%，以下同様）とセクキヌマブ 10 mg/kg 群（63%）及びセクキヌマブ 0.1 mg/kg 群（67%），プラセボ群（83%）と男女の比率に違いが認められたが，その他の人口統計学的データに投与群間に不均衡はなかった（A2209 試験-Table 14.1-3.1.ab）。

DMARD（33%～50%）及び NSAID（58%～100%）を併用していた被験者の割合，過去に抗 TNF-α 製剤を使用していた被験者の割合（39%～67%），CRP 濃度の中央値（4.0～8.2 mg/L）に t 投与群間で違いが認められたが，その他の基準値の特性に不均衡は認められなかった（A2209 試験-Table 14.1-3.2.ab）。

有効性の結果

（1）主要評価変数

パート 1：Week 6 の ASAS 20 反応率

Week 6 の ASAS 20 反応率をTable 4-4に示す。

Week 6 の ASAS 20 反応率は，セクキヌマブ 10 mg/kg 群で 60.9%，プラセボ群で 16.7%であり，セクキヌマブ 10 mg/kg 群の ASAS 20 反応率は，プラセボ群に比べて有意に高かった。

Table 4-4　　Week 6 の ASAS 20 反応率（A2209 試験，PD 解析対象集団，パート 1）

投与群	ASAS 20 反応例 x / n (%)	ASAS 20 反応率 a)	群間差 b)（対 Placebo）	95%信頼区間 b)	確率 (AIN457 > Placebo)
AIN457 10 mg/kg	14/23 (60.9%)	59.2%	34.7%	11.7%, 56.2%	99.9%
Placebo	1/6 (16.7%)	24.5%			

Source：A2209 試験-Table 14.2-1.1.a
n: ASAS 20 の評価対象被験者数，x: ASAS 20 反応基準に該当した被験者数
a) セクキヌマブ群は事後ベータ分布 (0.5 + x, 1 + n - x)による 平均値，プラセボ群は事後ベータ分布 (11 + x, 32 + n - x)による平均値
b) 上述の事後確率分布のシミュレーションによる ASAS20 反応率の群間差
確率（AIN457 > placebo）= プラセボ群と比べセクキヌマブ群で反応率が高い確率

パート 2：Week 6 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量

パート 1 及びパート 2 併合の Week 6 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量をTable 4-5に示す。

Week 6 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量は，セクキヌマブ 10 mg/kg 群で−1.87，セクキヌマブ 1.0 mg/kg 群で−2.02，セクキヌマブ 0.1 mg/kg 群で−1.20 であった。セクキヌマブ 10 mg/kg 群と 1.0 mg/kg 群又は 0.1 mg/kg 群間で有意差は認められなかった。BASDAI 総スコアのベースラインから変化量は，セクキヌマブ 10 mg/kg 群と 0.1 mg/kg 群では違いがみられたが，10 mg/kg 群と 1.0 mg/kg 群では違いはみられなかった。

Table 4-5　　投与 6 週後の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（A2209 試験，PD 解析対象集団，パート 1 及びパート 2）

		群間差（対 AIN457 10 mg/kg）		
投与群	ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）	点推定値	95% CI	P-value a)
AIN457 0.1 mg/kg (N = 11)	−1.20	0.67	(−1.09 , 2.43)	0.22
AIN457 1.0 mg/kg (N = 11)	−2.02	−0.14	(−1.85 , 1.56)	0.57
AIN457 10 mg/kg (N = 26)	−1.87			

Source：A2209 試験-Table 14.2-1.2.ab
a) 片側検定（有意水準 20%）
パート 1 及びパート 2 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量について，経時測定データの線形混合効果モデルを用いて解析した。

（2）副次評価変数

1）ASAS 20 反応率

パート 1 及びパート 2 併合での ASAS 20 反応率の推移をTable 4-6に示す。

ASAS 20 反応率は，Week 4 以降のほとんどの評価時点で，セクキヌマブ 1.0 mg/kg 群及びセクキヌマブ 10 mg/kg 群と比べて，低用量のセクキヌマブ 0.1 mg/kg 群で低かった（A2209 試験-Figure 14.2-2.1.ab）。

Table 4-6　ASAS 20 反応率の推移（A2209 試験，PD 解析対象集団，パート 1 及びパート 2）

Visit	AIN457 10 mg/kg (N = 28)	AIN457 1.0 mg/kg (N = 12)	AIN457 0.1 mg/kg (N = 12)	Placebo (N = 6)
Day 8	12 / 28 (43%)	3 / 12 (25%)	6 / 12 (50%)	2 / 6 (33%)
Day 15	11 / 28 (39%)	7 / 12 (58%)	4 / 12 (33%)	1 / 5 (20%)
Day 29	14 / 28 (50%)	6 / 12 (50%)	4 / 11 (36%)	0 / 6 (0%)
Week 6	16 / 27 (59%)	4 / 11 (36%)	3 / 11 (27%)	1 / 6 (17%)
Week 8	10 / 28 (36%)	4 / 11 (36%)	3 / 11 (27%)	1 / 6 (17%)
Week 10	11 / 27 (41%)	5 / 11 (45%)	2 / 10 (20%)	0 / 6 (0%)
Week 12	12 / 27 (44%)	3 / 12 (25%)	4 / 11 (36%)	1 / 6 (17%)
Week 16	9 / 28 (32%)	5 / 12 (42%)	3 / 11 (27%)	1 / 6 (17%)
Week 20	6 / 28 (21%)	4 / 12 (33%)	2 / 11 (18%)	1 / 6 (17%)
Week 24	7 / 28 (25%)	2 / 12 (17%)	1 / 11 (9%)	0 / 6 (0%)
Week 28 / EOS	8 / 28 (29%)	2 / 11 (18%)	2 / 11 (18%)	1 / 6 (17%)

Source：A2209 試験-Table 14.2-2.1.ab

2）ASAS 40 及び ASAS 5/6 反応率

パート 1 及びパート 2 併合での ASAS 40 及び ASAS 5/6 反応率の推移を，それぞれTable 4-7及びTable 4-8に示す。

Week 6 での反応率，並びに Week 28 までの ASAS 40 及び ASAS 5/6 反応率の推移から，セクキヌマブの臨床的に意味のある改善が維持された。

Table 4-7　ASAS 40 反応率の推移（A2209 試験，PD 解析対象集団，パート 1 及びパート 2）

Visit	AIN457 10 mg/kg (N = 28)	AIN457 1.0 mg/kg (N = 12)	AIN457 0.1 mg/kg (N = 12)	Placebo (N = 6)
Day 8	6 / 28 (21%)	2 / 12 (17%)	2 / 12 (17%)	0 / 6 (0%)
Day 15	5 / 28 (18%)	3 / 12 (25%)	3 / 12 (25%)	0 / 5 (0%)
Day 29	10 / 28 (36%)	3 / 12 (25%)	1 / 11 (9%)	0 / 6 (0%)
Week 6	8 / 27 (30%)	2 / 11 (18%)	3 / 11 (27%)	1 / 6 (17%)
Week 8	5 / 28 (18%)	2 / 11 (18%)	2 / 11 (18%)	0 / 6 (0%)
Week 10	5 / 28 (18%)	2 / 11 (18%)	1 / 11 (9%)	0 / 6 (0%)
Week 12	3 / 27 (11%)	2 / 12 (17%)	3 / 11 (27%)	0 / 6 (0%)
Week 16	3 / 28 (11%)	3 / 12 (25%)	2 / 11 (18%)	1 / 6 (17%)
Week 20	2 / 28 (7%)	1 / 12 (8%)	2 / 11 (18%)	1 / 6 (17%)

Visit	AIN457 10 mg/kg (N = 28)	AIN457 1.0 mg/kg (N = 12)	AIN457 0.1 mg/kg (N = 12)	Placebo (N = 6)
Week 24	3 / 28 (11%)	1 / 12 (8%)	1 / 11 (9%)	0 / 6 (0%)
Week 28 / EOS	3 / 28 (11%)	0 / 11 (0%)	1 / 11 (9%)	0 / 6 (0%)

Source：A2209 試験-Table 14.2-2.1.ab

Table 4-8　ASAS 5/6 反応率の推移（A2209 試験，PD 解析対象集団，パート 1 及びパート 2）

Visit	AIN457 10 mg/kg (N = 28)	AIN457 1.0 mg/kg (N = 12)	AIN457 0.1 mg/kg (N = 12)	Placebo (N = 6)
Day 8	6 / 28 (21%)	3 / 12 (25%)	5 / 12 (42%)	1 / 6 (17%)
Day 15	5 / 28 (18%)	5 / 12 (42%)	2 / 12 (17%)	0 / 5 (0%)
Day 29	9 / 28 (32%)	5 / 12 (42%)	3 / 11 (27%)	0 / 6 (0%)
Week 6	9 / 28 (32%)	3 / 11 (27%)	2 / 11 (18%)	0 / 6 (0%)
Week 8	7 / 28 (25%)	4 / 11 (36%)	1 / 11 (9%)	0 / 6 (0%)
Week 10	6 / 27 (22%)	4 / 11 (36%)	1 / 10 (10%)	0 / 6 (0%)
Week 12	5 / 28 (18%)	2 / 12 (17%)	1 / 11 (9%)	0 / 6 (0%)
Week 16	5 / 28 (18%)	5 / 12 (42%)	2 / 11 (18%)	0 / 6 (0%)
Week 20	2 / 28 (7%)	3 / 12 (25%)	1 / 11 (9%)	1 / 6 (17%)
Week 24	3 / 28 (11%)	2 / 12 (17%)	1 / 11 (9%)	0 / 6 (0%)
Week 28 / EOS	2 / 28 (7%)	0 / 11 (0%)	1 / 10 (10%)	0 / 6 (0%)

Source：A2209 試験-Table 14.2-2.1.ab

3）その他の副次評価変数

パート 1 及びパート 2 併合での ASAS 及び BASDAI のいずれの項目でも，Week 1 からの速やかなセクキヌマブの効果が認められた。

パート 1 及びパート 2 併合での CRP 濃度は，セクキヌマブ 10 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群では Week 6 で減少したが，セクキヌマブ 0.1 mg/kg 群及びプラセボ群では変化はみられなかった。

パート 1 での MRI を指標として評価した脊椎の炎症は，セクキヌマブ 10 mg/kg 群では低下がみられ，ベースライン時の MRI が高い被験者で顕著であった。MRI は，セクキヌマブ 10 mg/kg 群では Week 6 から改善がみられ，この効果は Week 28 まで維持された。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

パート 1

パート 1 では，ランダム化された 30 名（セクキヌマブ 10 mg/kg 群 24 名，プラセボ群 6 名）に治験薬を投与した。このうち，セクキヌマブ 10 mg/kg 群の 1 名を除く，計 29 名に計画通り Day 1 及び Day 22 の計 2 回治験薬を投与した。1 名（被験者 23/5111）は 1 回投与後に中止した。また，

計 2 回治験薬を投与した 29 名中，計 10 名（セクキヌマブ 10 mg/kg 群 7 名，プラセボ群 3 名）は，試験を中止した（A2209 試験-Listing 16.2.5-1.1.a，Listing 16.2.1-1.1.a）。

パート 2

パート 2 では，ランダム化された 30 名（セクキヌマブ 10 mg/kg 群 6 名，1.0 mg/kg 群 12 名，0.1 mg/kg 群 12 名）に，計画どおり治験薬を投与した。なお，30 名中，計 13 名（セクキヌマブ 10 mg/kg 群の 2 名，セクキヌマブ 1.0 mg/kg 群の 5 名，セクキヌマブ 0.1 mg/kg 群の 6 名）は，治験薬を 2 回投与した後に試験を中止した（A2209 試験-Listing 16.2.5-1.1.ab，Listing 16.2.1-1.1.ab）。

（2）有害事象

パート 1 及びパート 2 併合での有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況をTable 4-9に示す。

Table 4-9　有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（A2209 試験，SAF，パート 1 及びパート 2 併合）

	AIN457 10 mg/kg N = 30 n (%)	AIN457 1.0 mg/kg N = 12 n (%)	AIN457 0.1 mg/kg N = 12 n (%)	Placebo N = 6 n (%)	Total AIN457 N = 54 n (%)
有害事象	28 (93.3)	10 (83.3)	9 (75.0)	6 (100.0)	47 (87.0)
副作用	21 (70.0)	4 (33.3)	6 (50.0)	3 (50.0)	31 (57.4)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (6.7)	1 (8.3)	0	1 (16.7)	3 (5.6)
投与中止に至った有害事象	1 (3.3)	0	1 (8.3)	1 (16.7)	2 (3.7)

Source：A2209 試験-Table 12-6，Table 12-14，Table 12-16，Section 14.3.3

1）有害事象

パート 1 及び 2 併合で，セクキヌマブ群全体で発現率が 5%以上の有害事象をTable 4-10に示す。

有害事象発現率は，セクキヌマブ 10 mg/kg 群で 93.3%，セクキヌマブ 1.0 mg/kg 群で 83.3%，セクキヌマブ 0.1 mg/kg 群で 75.0%，プラセボ群で 100%であった。セクキヌマブ群全体で最も発現率が高かった有害事象は頭痛であり，次いで下痢，鼻咽頭炎，悪心，疲労の順であった。

Table 4-10　有害事象発現被験者数・発現率（Total AIN457 で 5%以上）（A2209 試験，SAF，パート 1 及びパート 2 併合）

PT	AIN457 10 mg/kg N = 30 n (%)	AIN457 1.0 mg/kg N = 12 n (%)	AIN457 0.1 mg/kg N = 12 n (%)	Placebo N = 6 n (%)	Total AIN457 N = 54 n (%)
合計	28 (93.3)	10 (83.3)	9 (75.0)	6 (100.0)	47 (87.0)
頭痛	7 (23.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	0 (0.0)	11 (20.4)
下痢	7 (23.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	9 (16.7)
鼻咽頭炎	8 (26.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	9 (16.7)

PT	AIN457 10 mg/kg N = 30 n (%)	AIN457 1.0 mg/kg N = 12 n (%)	AIN457 0.1 mg/kg N = 12 n (%)	Placebo N = 6 n (%)	Total AIN457 N = 54 n (%)
悪心	6 (20.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (16.7)	8 (14.8)
疲労	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	1 (16.7)	6 (11.1)
インフルエンザ	3 (10.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	5 (9.3)
口腔咽頭痛	3 (10.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	5 (9.3)
発熱	5 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (9.3)
関節痛	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.4)
背部痛	3 (10.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (16.7)	4 (7.4)
浮動性めまい	3 (10.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (7.4)
呼吸困難	1 (3.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	4 (7.4)
錯感覚	3 (10.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (7.4)
上気道感染	2 (6.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	4 (7.4)
咳嗽	2 (6.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.6)
味覚異常	2 (6.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.6)
口腔カンジダ症	2 (6.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.6)
そう痒症	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (16.7)	3 (5.6)
回転性めまい	2 (6.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (5.6)

Source：A2209 試験-Table 14.3.1-1.1.ab
PT は，Total AIN457 の発現率の降順

2）副作用

パート 1 及び 2 併合の副作用発現率はセクキヌマブ 10 mg/kg 群で 70.0%（21/30 名）セクキヌマブ 1.0 mg/kg 群で 33.3%（4/12 名），セクキヌマブ 0.1 mg/kg 群で 50.0%（6/12 名），プラセボ群で 50.0%（3/6 名）であった（A2209 試験-Table 12-14）。

3）重症度別の有害事象

パート 1 及び 2 併合で発現した有害事象は，いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，セクキヌマブ 10 mg/kg 群で 2 名（皮下組織膿瘍及びアナフィラキシー反応），セクキヌマブ 0.1 mg/kg 群で 3 名（水腎症，腱石灰化，及び強直性脊椎炎），プラセボ群で 1 名（血圧上昇）にみられた。セクキヌマブ 1.0 mg/kg 群では高度の有害事象は認められなかった（A2209 試験-Table 12-10，Table 12-11，Table 12-12，Table 12-13）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

パート 1 及びパート 2 併合での SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象の発現例数・発現率をTable 4-11に示す。

重篤な有害事象は，セクキヌマブ 10 mg/kg 群で 2 名（皮下組織膿瘍，アナフィラキシー反応），セクキヌマブ 1.0 mg/kg 群で 1 名（サイトメガロウイルス感染），プラセボ群で 1 名（血圧上昇）に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかったが，処置により消失した（A2209 試験-Listing 14.3.2-1.1.ab）。

Table 4-11　SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象の発現例数・発現率（A2209 試験，SAF，パート 1 及びパート 2 併合）

SOC PT	AIN457 10 mg/kg N = 30 n (%)	AIN457 1.0 mg/kg N = 12 n (%)	AIN457 0.1 mg/kg N = 12 n (%)	Placebo N = 6 n (%)
合計	2 (6.7)	1 (8.3)	0	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	1 (3.3)	1 (8.3)	-	-
皮下組織膿瘍	1 (3.3)	-	-	-
サイトメガロウイルス感染	-	1 (8.3)	-	-
免疫系障害	1 (3.3)	-	-	-
アナフィラキシー反応	1 (3.3)	-	-	-
臨床検査	-	-	-	1 (16.7)
血圧上昇	-	-	-	1 (16.7)

Source：A2209 試験-Listing 14.3.2-1.1.ab

（4）重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は，セクキヌマブ 10 mg/kg 群で 1 名，セクキヌマブ 0.1 mg/kg 群で 1 名，プラセボ群で 1 名に発現した。いずれも強直性脊椎炎であった。セクキヌマブ 0.1 mg/kg 群に発現した強直性脊椎炎のみ，投与中止及び薬物治療により消失した（A2209 試験-Listing 16.2.7-1.1.ab）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

パート 1 及びパート 2 併合で，アナフィラキシー反応を発現したセクキヌマブ 10 mg/kg 群の 1 名（被験者 048-6120）以外，臨床的に注目すべき血液学的検査値異常は認められなかった。被験者 048-6120 は好中球数，好中球の割合，及び白血球数が上昇したが，追跡調査期には正常値に復した。

2）血液生化学的検査

パート 1 及びパート 2 併合で，臨床的に注目すべき血液生化学検査値の変動は認められなかった（A2209 試験-Table 14.3-1.1.ab，Table 14.3-1.2.ab，Table 14.3-1.3.ab，Table 14.3-1.4.ab）。

パート 1 及びパート 2 併合で，臨床的に注目すべき肝機能検査値異常（基準値上限の 2 倍以上の増加）が，セクキヌマブ 10 mg/kg 群で 3 名，セクキヌマブ 0.1 mg/kg 群で 1 名，プラセボ群で

1 名に認められた。いずれの被験者とも，投与前の肝機能検査値が高く，いずれの評価時点の検査値とも CTC グレード 1 を超えるものではなかった（A2209 試験-Listing 14.3.4-1.1.ab）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

パート 1 及びパート 2 併合で，臨床的に注目すべき体重，体温，血圧及び脈拍数の異常は認められなかった。

2）心電図

パート 1 及びパート 2 併合で臨床的に注目すべき心電図異常は認められなかった。

3）免疫原性

Week 28 までに治療下で発現した抗セクキヌマブ抗体は認められなかった。また，免疫原性との関連の可能性が示唆された有害事象もみられなかった。

PK の結果

0.1 mg/kg，1.0 mg/kg，10 mg/kg を 3 週間の間隔を空けて 2 回静脈内投与した後の PK パラメータ（パート 1 とパート 2）の要約をTable 4-12に，血清中セクキヌマブ濃度推移をFigure 4-2に示す。

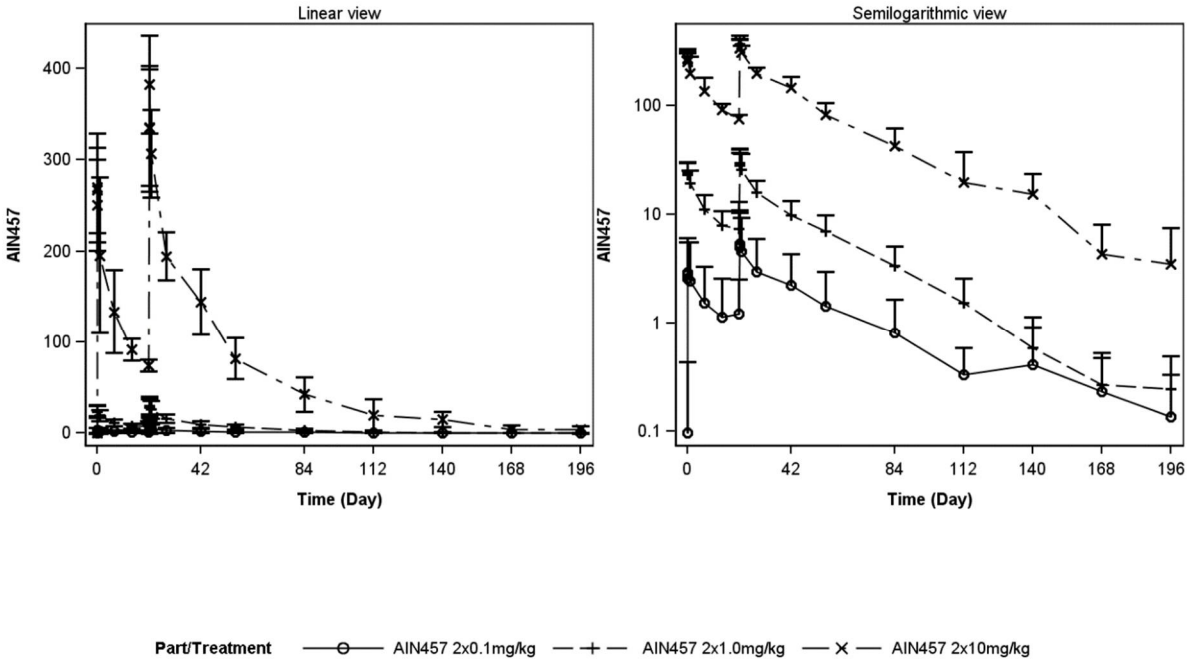
セクキヌマブの PK は，他の疾患でみられたように典型的な IgG 抗体と同様であった。10 mg/kg 静脈内投与したときのクリアランス（CL）の平均値は 0.157 L/日，見かけの分布容積（Vz）の平均値は 6.06 L，最終相の半減期（T1/2）の平均値は 28.1 ± 6.0 日であった。

Table 4-12　PK パラメータ（A2209 試験，PK 解析対象集団，パート 1 及びパート 2）

	Cmax (µg/mL)	Tmax [a] (day)	AUCinf (day*µg/mL)	AUClast (day*µg/mL)	Cl (L/day)	Vz (L)	T1/2 (day)
2 × 10 mg/kg							
N	28	28	25	25	25	25	25
Mean (SD)	363.9 (82.30)	21.08 (0.083 - 22.2)	10880 (2983)	10630 (2818)	0.1571 (0.04734)	6.055 (0.943)	28.09 (5.994)
CV%	22.6		27.4	26.5	30.1	15.6	21.3
2 × 1.0 mg/kg							
N	12	12	11	11	11	11	11
Mean (SD)	33.13 (9.828)	21.08 (0.125 - 23.0)	1025 (276.0)	993.0 (279.5)	0.1718 (0.04942)	6.481 (1.701)	27.32 (7.234)
CV%	29.7		26.9	28.1	28.8	26.2	26.5
2 × 0.1 mg/kg							
n	12	12	11	11	11	11	11
Mean (SD)	5.509 (5.418)	21.12 (19.1 - 22.1)	198.0 (195.5)	187.7 (190.7)	0.1182 (0.05474)	5.827 (2.887)	34.31 (6.656)
CV%	98.3		98.8	101.6	46.3	49.5	19.4

Source：A2209 試験-Table 11-19
a) Median (range)を示した

Figure 4-2　　血清中セクキヌマブ濃度推移（A2209 試験，PK 解析対象集団，パート 1 及びパート 2）



Source：A2209 試験-Table 14.2-10.1.ab，Figure 16.2.5-2.1.ab

4.2 非対照試験

4.2.1 H1301 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-H1301 試験 W24，5.3.5.2-1-H1301 試験 W24 Addendum，
5.3.5.2-1-H1301 試験 W52

試験の標題

An open-label, phase III, study of subcutaneous secukinumab to assess efficacy, safety and tolerability at up to 52 weeks in Japanese patients with active Ankylosing Spondylitis

治験依頼者

ノバルティスファーマ株式会社

治験実施医療機関

計 10 医療機関（日本）

試験期間

2016 年 3 月 22 日（最初の被験者の初回来院日）～2018 年 5 月 16 日（最後の被験者の Week 60 来院日）

データカットオフ日：2017 年 8 月 30 日（最後の被験者の Week 24 来院日）

データカットオフ日：2018 年 3 月 14 日（最後の被験者の Week 52 来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

日本人活動性強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis，AS）患者を対象に，Week 16 の Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）20 反応率を指標として，セクキヌマブ 150 mg の皮下投与の有効性を評価する。

副次目的

- 日本人活動性 AS 患者を対象に，Week 16 の以下の副次評価変数を指標として，セクキヌマブ 150 mg の皮下投与の有効性を評価する。
  - ASAS 40 反応率
  - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）総スコアがベースラインから 50%以上改善した被験者の割合（BASDAI 50 反応率）
  - C 反応性蛋白（C-reactive protein，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
- Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey（SF-36）の身体的側面の QOL サマリー（physical component summary，PCS）のベースラインからの変化量
- Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）のベースラインからの変化量
- ASAS 部分寛解率

- 日本人活動性 AS 患者におけるセクキヌマブの薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する。
- セクキヌマブの免疫原性を評価する。
- 有害事象，臨床検査値，及びバイタルサインを指標として，セクキヌマブの安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

以下の評価変数を指標として，Week 52 までのセクキヌマブの有効性を評価する。

- Week 16 以外の評価時点での ASAS 20 反応率
- Week 16 以外の評価時点での ASAS 40 反応率
- Week 16 以外の評価時点での ASAS 5/6 反応率
- Week 16 以外の評価時点での CRP のベースラインに対する相対変化
- Week 16 以外の評価時点での BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量
- Week 16 以外の評価時点での SF-36 PCS のベースラインからの変化量
- Week 16 以外の評価時点での ASQoL のベースラインからの変化量
- Week 16 以外の評価時点での ASAS 部分寛解率
- ASAS の各主要ドメインのベースラインからの変化量：
  - 被験者による疾患活動性の全般的評価
  - 被験者による炎症性背部痛の全般的評価
  - BASDAI の「朝のこわばりの強さ」と「朝のこわばりの持続時間」を合わせた値の平均値
  - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index（BASFI）
- 夜間背部痛のベースラインからの変化量
- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score（ASDAS）-CRP 及び ASDAS-赤血球沈降速度（erythrocyte sedimentation rate，ESR）のベースラインからの変化量
- Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）linear のベースラインからの変化量
- ASDAS で，低疾患活動性となった被験者の割合
- ASDAS で，臨床的に意味のある改善，又は顕著な改善を達成した被験者の割合
- Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score（MASES）のベースラインからの変化量
- 44 関節の評価において圧痛又は腫脹が認められる関節数のベースラインからの変化量
- ESR のベースラインからの変化量

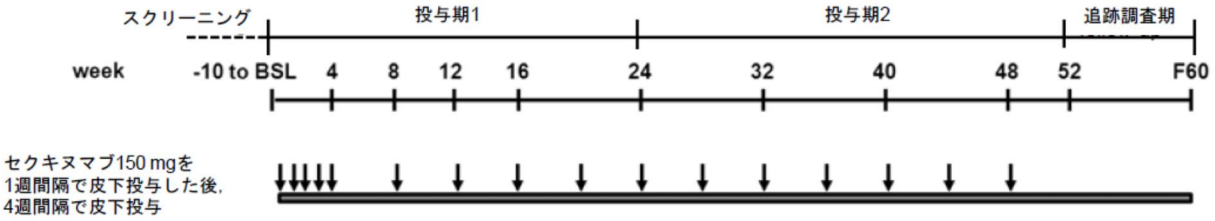
- 労働生産性［Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire - General Health（WPAI-GH）］，QoL［SF-36，Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）-Fatigue］，健康状態［EuroQoL 5-Dimension Health Questionnaire（EQ-5D）］の評価
- 非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug，NSAID）の継続使用状況

試験方法

本試験は，NSAID に対して効果不十分又は忍容性不良で，疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drug，DMARD）又は抗腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 製剤の使用の有無を問わず中等症又は重症の日本人活動性 AS の患者を対象とした多施設共同，非盲検，非対照試験である。4～10 週間のスクリーニング期で適格性が確認された患者を組み入れ，導入投与としてセクキヌマブ 150 mg を投与開始時及び Week 1～Week 4 に 1 週間隔で皮下投与し，それ以降は維持投与として 4 週間隔で Week 48 まで皮下投与した。すべての被験者で本試験の最終投与日の 12 週後に追跡調査を実施することとした。

試験デザインを Figure 4-1 に示す。

Figure 4-1　　試験デザイン（H1301 試験）



Source：H1301 試験 W24-Figure 9-1
BSL = ベースライン
セクキヌマブはプレフィルドシリンジ（pre-filled syringe，PFS）を用いた。

なお，本試験は本承認申請時点で継続中であり，計 3 回の解析（Week 24，Week 52，最終解析）を計画している。本項には，全被験者が投与期 1（Week 24）及び投与期 2（Week 52）を完了した時点までの中間解析結果を提示した。

目標被験者数

目標組入れ被験者数：30 名

被験者数設定の根拠

国内の AS の有病率は極めて低いため（0.0065%），実施可能性調査に基づき，組入れ被験者数を約 30 名と見積もった。また，F2310 試験結果から Week 16 の ASAS 20 反応率を 60%と仮定したとき，30 名にセクキヌマブ 150 mg を皮下投与したときの ASAS 20 反応率の 95%信頼区間の下限値は約 42.5%と算出された。この値は，F2310 試験のプラセボ群の ASAS 20 反応率（28.4%）の 95%信頼区間（18.1%～38.7%）の上限値を上回っている。

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

以下のすべての基準を満たした被験者を，本試験に組み入れた。

1. 治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）と十分なコミュニケーションを取り，試験の要件を理解し，遵守できる患者。かつ，本試験の評価を実施する前に署名及び日付入りの同意書を提出した患者。
2. 18 歳以上の男性又は女性患者（女性患者の場合，妊婦及び授乳婦を除く）。
3. X 線所見により AS の改訂ニューヨーク基準を満たす中等症又は重症の AS と診断され，ベースライン時の BASDAI 総スコア（0～10）が 4 以上の活動性 AS であり，ビジュアルアナログスケール（visual analogue scale，VAS）（BASDAI の質問 2）で 4 cm 以上の脊椎痛を有する患者。
4. ベースライン前に最高推奨用量での NSAID 投与を 3 ヵ月以上受け，効果不十分又は無効であった患者。若しくは NSAID 投与が 3 ヵ月未満であっても，忍容性不良，副作用，又は禁忌症のために投与を中止した患者。
5. AS 治療として NSAID（COX-1 又は COX-2 阻害薬を含む）を定期的に使用している場合，ベースライン前の少なくとも 2 週間は用法・用量が一定の患者。
6. 抗 TNF-α 製剤の投与経験（1 種類を超えないこと）がある場合は，ベースライン前又はベースライン時点で少なくとも 3 ヵ月間承認用量での投与を受け，効果が不十分であった患者，若しくは抗 TNF-α 製剤の少なくとも 1 回の投与で忍容性不良であったことが確認されている患者。
7. 抗 TNF-α 製剤の投与を受けていた患者が本試験に参加する場合は，ベースライン前に以下の適切なウォッシュアウト期間を設けること。
   - インフリキシマブ：8 週間（静脈内投与時の終末相半減期 8.0～9.5 日間）
   - アダリムマブ：10 週間［皮下投与時の終末相半減期 10～20 日間（平均 2 週間）］
8. 全身性ステロイド薬を投与中の場合，ベースライン前の少なくとも 2 週間は 1 日投与量としてプレドニゾン換算で 10 mg 以下で用法・用量が一定の患者。

主な除外基準

- 脊椎全体で強直がみられる患者。
- セクキヌマブあるいは IL-17 又は IL-17 受容体に直接作用する他の生物学的製剤を過去に使用したことがある患者。
- 過去に生物学的免疫調節薬（抗 TNF-α 製剤を除く）の投与を受けたことがある患者。
- 細胞枯渇療法を受けたことがある患者。細胞枯渇療法には，抗 CD20 抗体及び治験薬（例：アレムツズマブ，抗 CD4 抗体，抗 CD5 抗体，抗 CD3 抗体，抗 CD19 抗体）が含まれる（ただしこれらに限定しない）。

- 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。

用量及び投与方法

用量及び投与方法は，試験方法の項に示した。

投与・観察期間

スクリーニング期：4～10 週間

投与期：52 週間

追跡調査期：12 週間

本試験の検査・観察スケジュールを Table 4-1 に示す。

Table 4-1 検査・観察スケジュール（H1301 試験）

	Screening [a]		投与期 1										投与期 2							追跡調査期
Week	SV1 −10～−4	SV2 ≤ −4	BSL	1	2	3	4	8	12	16	20	24 [b]	28	32	36	40	44	48	52 [b]	F60 [b]
同意取得	X																			
選択・除外基準 [c]	X	X	X																	
既往歴，合併症 [c]	X	X	X																	
前治療	X	X	X																	
AS 評価及び体軸以外の AS 関連疾患の既往歴 [d]	X																			
人口統計学的特性	X																			
心血管系の既往歴			X																	
喫煙歴			X																	
身体検査 [e]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長		X																		
体重		X	X							X		X [f]							X	X
バイタルサイン		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X			X	X
ツベルクリン反応検査 [g] 又は T-SPOT 検査		X																		
胸部 X 線検査又は MRI [e, h]		X																		
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X			X	X
血清妊娠検査		X																		
B 型肝炎，C 型肝炎，又は HIV の検査 [e, i]		X																		
尿妊娠検査			X				X		X	X		X				X			X	X
ECG			X							X		X [f]							X	X
治験薬（PFS）の皮下投与			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
PK 評価（投与前）			X				X			X		X							X	X
併用薬，非薬物療法	X	必要に応じて記録																		
AE/SAE（注射部位反応を含む）[j]	X	必要に応じて記録																		
NSAID の継続使用状況	X	必要に応じて記録																		
被験者による疾患活動性の全般的評価（VAS）			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

	Screening [a)]		投与期 1										投与期 2							追跡調査期
Week	SV1 −10～−4	SV2 ≤ −4	BSL	1	2	3	4	8	12	16	20	24 [b)]	28	32	36	40	44	48	52 [b)]	F60 [b)]
被験者による炎症性背部痛の全般的評価（VAS）			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BASFI			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BASDAI			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
脊椎の可動性（BASMI linear+胸郭拡張）			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EQ-5D			X				X	X	X	X		X							X	X
ASQoL			X				X	X	X	X		X							X	X
WPAI-GH			X							X		X							X	X
SF-36			X				X	X	X	X		X							X	X
FACIT-Fatigue			X							X		X							X	X
44 関節の評価による圧痛及び腫脹関節数			X					X	X	X		X							X	X
MASES 及び追加評価			X					X		X		X							X	X
ESR		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CRP		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HLA-B27			X																	
免疫原性			X							X		X							X	X
脂質 [k)]			X					X		X		X [f)]							X	
心血管パネル			X							X		X							X	
「Treatment Phase 1 completion form」への入力												X								
「Treatment Phase 2 completion form」への入力																			X	
投与終了後の「Follow-up completion form」への入力																				X

Source：H1301 試験 W24-Table 9-3

a) ウォッシュアウト期間が 4 週間以下の場合，スクリーニング来院（screening visit，SV）1 及び SV2 は同日に実施可とした。

b) 中止被験者では，治験薬の最終投与から 4 週後に投与終了時来院（中止時の投与期の最終来院）で Week 24（投与期 1）又は Week 52（投与期 2）の評価が完了したこと，並びにさらに 8 週後（治験薬の最終投与日の 12 週後）に追跡調査のために来院したことを確認した。最後の来院は，新たな治療の開始前に実施した。

c) 適格性及び既往歴の評価は SV1，SV2，及びベースラインに実施し，いずれの来院でも，SV1 に入手した eCRF へ結果を記録した。

d) 体軸以外の AS 関連疾患は，ブドウ膜炎，乾癬，炎症性腸疾患，指炎，腱付着部炎，及び末梢関節炎。

e) これらの評価は原資料のみに記録し，eCRF への入力は不要とした。

f) Week 24 の体重，脂質，及び ECG の検査は，投与期 1 に中止した被験者のみ実施した。

g) ツベルクリン反応検査はスクリーニング期中のいずれの時点に実施してもよいが，結果判定は 72 時間以内かつベースラインまでに行った。

h) X 線検査又は MRI 検査は，スクリーニング前 3 ヵ月以内に実施・評価されていない場合に実施した。放射線曝露を最小にするために，選択・除外基準で適格性が確認された被験者で X 線検査を実施した。X 線検査は MRI 検査で代替可とした。

i) B 型肝炎，C 型肝炎，又は HIV の検査は，投与開始前のスクリーニング期に実施した。原資料のみに記録し，eCRF への入力は不要とした。

j) 同意取得後に認められた AE/SAE を eCRF の該当頁に記録した。

k) 空腹時に検体を採取した。

HLA-B27 = human leukocyte antigen B-27

評価項目

有効性

（1）主要評価変数

Week 16 の ASAS 20 反応率

（2）副次評価変数

Week 16 の以下の項目

- ASAS 40 反応率
- BASDAI 50 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

（3）主な探索的評価変数

- Week 16 以外の評価時点での ASAS 20 反応率
- Week 16 以外の評価時点での ASAS 40 反応率
- Week 16 以外の評価時点での ASAS 5/6 反応率
- Week 16 以外の評価時点での CRP のベースラインに対する相対変化
- Week 16 以外の評価時点での BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量
- Week 16 以外の評価時点での SF-36 PCS のベースラインからの変化量
- Week 16 以外の評価時点での ASQoL のベースラインからの変化量
- Week 16 以外の評価時点での ASAS 部分寛解率
- ASAS の各主要ドメインのベースラインからの変化量
- 夜間背部痛のベースラインからの変化量
- ASDAS-CRP 及び ASDAS-ESR のベースラインからの変化量
- MASES のベースラインからの変化量
- 44 関節の評価において圧痛又は腫脹が認められる関節数のベースラインからの変化量
- SF-36
- FACIT-Fatigue

安全性

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）

- バイタルサイン
- 心電図
- 免疫原性（本中間解析では評価及び解析を実施せず）

PK

血清中セクキヌマブ濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：投与期に移行したすべての被験者。
- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：投与期中に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。

（2）欠測値の取扱い

ASAS 20 反応，ASAS 40 反応，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：

- 理由を問わず治験から脱落した被験者は，脱落時点からノンレスポンダーとみなした。
- 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）が欠測の被験者は，ノンレスポンダーとして分類した。

連続変数は欠測値を補完せず，observed data を用いた。

（3）有効性

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，統計学的な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，分布を正規化した。

（4）安全性

有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）Version 20.0（Week 24 データカットオフ）及び Version 20.1（Week 52 データカットオフ）を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象は，MedDRA の器官別大分類（system organ class，SOC）別及び PT 別に発現被験者数及び発現率を示した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，投与後に新たに発現又は悪化した異常に該当した被験者数とその割合，あるいは注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

免疫原性は，抗セクキヌマブ抗体が認められた被験者の概要を一覧で示した。

（5）PK

血清中セクキヌマブ濃度を測定したすべての被験者を集計に含めた。血清中セクキヌマブ濃度は来院時期ごとに平均，SD，CV，幾何平均，幾何 CV 等を算出した。

試験成績

被験者の内訳

Week 24 までの被験者の内訳を Table 4-2 に示す。

37 名がスクリーニングされ，このうち 30 名がセクキヌマブを投与された。30 名のうち 2 名（6.7%）が Week 24 までに中止した。1 名は Week 12 に有害事象で，もう 1 名は Week 24 に効果不十分で中止した。

Table 4-2　　Week 24 までの被験者の内訳（H1301 試験，SAF）

内訳・中止理由	AIN457 150 mg M = 30 n (%)
完了 Week 1-24	28 (93.3)
中止 Week 1-24	2 (6.7)
有害事象	1 (3.3)
効果不十分	1 (3.3)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.1-1.2
AIN457 = セクキヌマブ（以下の図表でも同様）。
M = 組み入れられた被験者数。

Week 52 までの被験者の内訳を Table 4-3 に示す。

セクキヌマブを投与された 30 名のうち 5 名（16.7%）が Week 52 までに中止した。3 名は有害事象で，2 名は効果不十分で中止した。

Table 4-3　　Week 52 までの被験者の内訳（H1301 試験，SAF）

内訳・中止理由	AIN457 150 mg M = 30 n (%)
完了 Week 1-52	25 (83.3)
中止 Week 1-52	5 (16.7)
有害事象	3 (10.0)
効果不十分	2 (6.7)

Source：H1301 試験 W52-Table 14.1-1.2
M = 組み入れられた被験者数。

解析したデータセット

Week 24 カットオフ及び Week 52 カットオフとも，組み入れられた 30 名全員が FAS 及び SAF に含まれた（H1301 試験 W24-Table 14.1-2.1，W52-Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

SAF の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 4-4 に示す。

被験者のほとんど（90.0%）が 65 歳未満で，年齢の中央値は 43.0 歳であった。被験者の 2/3 が男性であった。BMI の平均値は約 23 kg/m^2 であった。

Table 4-4　　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（H1301 試験，SAF）

	AIN457 150 mg N = 30
年齢区分， n (%)	
< 65 歳	27 (90.0)
≥ 65 歳	3 (10.0)
≥ 75 歳	0 (0.0)
年齢 (歳)	
n	30
Mean (SD)	44.0 (13.52)
Median	43.0
Min - Max	24 - 67
性別， n (%)	
女性	10 (33.3)
男性	20 (66.7)
人種， n (%)	
Asian	30 (100.0)
民族， n (%)	
Not Hispanic or Latino	30 (100.0)
身長 (cm)	
n	30
Mean (SD)	165.60 (10.237)

	AIN457 150 mg N = 30
Median	165.50
Min - Max	143.0 - 184.0
体重 (kg)	
n	30
Mean (SD)	64.71 (14.546)
Median	62.20
Min - Max	42.8 - 107.8
BMI (kg/m^2)	
n	30
Mean (SD)	23.49 (4.127)
Median	23.00
Min - Max	16.9 - 33.6
ベースライン時の喫煙者， n (%)	7 (23.3)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.1-3.1

SAF の疾患特性を Table 4-5 に示す。

AS と初回診断されてからの経過期間の中央値は 0.6 年，BASDAI 総スコアの平均値は 6.9，CRP の中央値は 9.20 mg/L であった。抗 TNF-α 製剤で効果不十分の被験者の割合は約 3 割であり，使用した抗 TNF-α 製剤の種類は全員が 1 種類であった。

Table 4-5　　疾患特性（H1301 試験，SAF）

	AIN457 150 mg N = 30
患者による全般疾患活動性評価 (0-100 mm)	
n	30
Mean (SD)	72.8 (13.49)
Median	75.0
Min - Max	40 - 91
全背部痛 (0-100 mm)	
n	30
Mean (SD)	71.1 (13.45)
Median	70.5
Min - Max	47 - 95
夜間背部痛 (0-100 mm)	
n	30
Mean (SD)	68.2 (14.01)
Median	66.0
Min - Max	45 - 93
BASFI	
n	30
Mean (SD)	5.645 (2.1648)
Median	5.940
Min - Max	1.67 - 10.00

	AIN457 150 mg N = 30
脊椎痛	
n	30
Mean (SD)	7.763 (1.3548)
Median	7.600
Min - Max	4.50 - 9.80
BASDAI	
n	30
Mean (SD)	6.928 (1.5989)
Median	7.030
Min - Max	4.13 - 8.97
BASMI (linear)	
n	30
Mean (SD)	4.958 (1.6337)
Median	4.917
Min - Max	1.97 - 7.22
BASMI - 側屈方向の腰椎可動域制限 (cm)	
n	30
Mean (SD)	8.08 (5.004)
Median	7.40
Min - Max	0.9 - 19.3
BASMI - 耳珠から壁までの距離 (cm)	
n	30
Mean (SD)	15.60 (6.060)
Median	14.50
Min - Max	7.8 - 31.9
BASMI - 前屈方向の腰椎可動域制限 (modified Schober,　cm)	
n	30
Mean (SD)	2.98 (2.121)
Median	2.75
Min - Max	0.0 - 7.5
BASMI - 最大内果間距離 (cm)	
n	30
Mean (SD)	88.02 (23.363)
Median	88.00
Min - Max	34.3 - 138.5
BASMI - 頸部回旋角度 (degrees)	
n	30
Mean (SD)	37.73 (22.703)
Median	32.50
Min - Max	4.5 - 80.0
BASMI - 胸郭拡張 (cm)	
n	30
Mean (SD)	2.49 (1.686)
Median	2.00
Min - Max	0.5 - 8.2

	AIN457 150 mg N = 30
BASMI - 後頭部から壁までの距離 (cm)	
n	30
Mean (SD)	6.36 (6.042)
Median	5.00
Min - Max	0.0 - 23.0
MASES	
n	30
Mean (SD)	3.2 (3.47)
Median	2.0
Min - Max	0 - 13
CRP (mg/L)	
n	30
Mean (SD)	12.06 (14.387)
Median	9.20
Min - Max	0.2 - 62.8
赤血球沈降速度 (mm/h)	
n	30
Mean (SD)	23.1 (22.19)
Median	14.0
Min - Max	0 - 78
HLA-B27, n (%)	
Negative	16 (53.3)
Positive	14 (46.7)
抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分, n (%)	
No	22 (73.3)
Yes	8 (26.7)
治験薬の初回投与前に開始した抗 TNF-α 製剤の薬剤数, n (%)	
= 0	22 (73.3)
= 1	8 (26.7)
≥ 2	0 (0.0)
AS と診断されてからの期間 (年)	
n	30
Mean (SD)	4.553 (7.7248)
Median	0.635
Min - Max	0.00 - 31.73
炎症性背部痛の初回発現からの期間 (年)	
n	30
Mean (SD)	12.975 (10.1049)
Median	10.433
Min - Max	1.07 - 38.73
ベースライン時のメトトレキサート投与の有無, n (%)	
No	23 (76.7)
Yes	7 (23.3)
ベースライン時のメトトレキサートの投与量 (mg/week)	
n	7

	AIN457 150 mg N = 30
Mean (SD)	11.21 (5.179)
Median	12.00
Min - Max	3.0 - 16.0
ベースライン時のサラゾスルファピリジン投与の有無， n (%)	
No	24 (80.0)
Yes	6 (20.0)
ベースライン時のサラゾスルファピリジンの投与量 (g/day)	
n	6
Mean (SD)	1.17 (0.516)
Median	1.00
Min - Max	0.5 - 2.0
ベースライン時のステロイド投与の有無， n (%)	
No	27 (90.0)
Yes	3 (10.0)
ベースライン時のステロイドの投与量 (mg/day)	
n	3
Mean (SD)	2.50 (0.500)
Median	2.50
Min - Max	2.0 - 3.0

Source：H1301 試験 W24-Table 14.1-4.1
ステロイドの投与量はプレドニゾン換算。

有効性の結果

主要及び副次評価変数の結果を Table 4-6 に示す。

Table 4-6 主要及び副次評価変数の結果（H1301 試験，Week 16，FAS，non-responder imputation）

		AIN457 150 mg N = 30
	M	Estimate
ASAS 20 反応率，n (%)	30	21 (70.0)
ASAS 40 反応率，n (%)	30	14 (46.7)
BASDAI 50 反応率，n (%)	30	11 (36.7)
CRP (ratio: post-BSL/BSL)，Geometric mean	28	0.247
ASAS 5/6 反応率，n (%)	30	14 (46.7)
BASDAI のベースラインからの変化量，Mean	28	−3.088
SF-36 PCS のベースラインからの変化量，Mean	28	6.306
ASQoL のベースラインからの変化量，Mean	27	−3.4
ASAS 部分寛解率，n (%)	30	6 (20.0)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1，Table 14.2-3.1，Table 14.2-4.1，Table 14.2-5.1，Table 14.2-6.1，Table 14.2-7.1，Table 14.2-8.1，Table 14.2-9.1
n = 反応基準に該当した被験者数，N = 投与群の全被験者数，M = 評価対象被験者数。

（1）主要評価変数

Week 24 までの ASAS 20 反応率を Table 4-7 に示す。

Week 16 の ASAS 20 反応率は 70.0%（21/30 名）であった。

ASAS 20 反応率は，Week 1 で 23.3%となり，Week 4（53.3%）で 50%を超えた。その後 Week 12（70.0%）まで緩徐に上昇し，Week 24（70.0%）まで一定に推移した。

Table 4-7　Week 24 までの ASAS 20 反応率（H1301 試験，FAS，non-responder imputation）

Analysis visit	AIN457 150 mg N = 30 n/M (%)
Week 1	7/30 (23.3)
Week 2	10/30 (33.3)
Week 3	12/30 (40.0)
Week 4	16/30 (53.3)
Week 8	17/30 (56.7)
Week 12	21/30 (70.0)
Week 16	21/30 (70.0)
Week 20	21/30 (70.0)
Week 24	21/30 (70.0)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.2-1.1
n = 反応基準に該当した被験者数，N = 投与群の全被験者数，M = 評価対象被験者数。

抗 TNF-α 製剤の治療歴別の ASAS 20 反応率

ASAS 20 反応率を，抗 TNF-α 製剤の治療歴別に評価した。Week 16 の ASAS 20 反応率は，抗 TNF-α 製剤で未治療の被験者（68.2%，15/22 名）と抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分の被験者（75.0%，6/8 名）で大きな違いはなかった（H1301 試験 W24-Table 14.2-1.3）。

（2）副次評価変数及び探索的評価変数

Week 24（中間解析）

1）ASAS 40 反応率

Week 16 の ASAS 40 反応率は 46.7%（14/30 名）であった。

ASAS 40 反応率は，Week 1 で 10.0%となり，Week 4（33.3%）で 30%を超えた。その後 Week 24（56.7%）まで緩徐に上昇した（H1301 試験 W24-Table 14.2-2.1）。

2）BASDAI 50 反応率

Week 16 の BASDAI 50 反応率は 36.7%（11/30 名）であった。

BASDAI 50 反応率は，Week 1 で 6.7%となり，Week 3（33.3%）で 30%を超えた。その後 Week 16（36.7%）までほぼ一定に推移し，Week 24（53.3%）までさらに上昇した（H1301 試験 W24-Table 14.2-3.1）。

3）CRP のベースラインに対する相対変化

Week 16 の CRP のベースラインに対する比［幾何平均値（95%信頼区間）］（n＝28）は 0.247（0.125，0.487）と 1 を下回り，CRP はベースラインに比べて減少した。

CRP のベースラインに対する比は，Week 1 で 0.342 となり，Week 2（0.241）から Week 24（0.157）までほぼ一定に推移した（H1301 試験 W24-Table 14.2-4.1）。

4）ASAS 5/6 反応率

Week 16 の ASAS 5/6 反応率（non-responder imputation）は 46.7%（14/30 名）であった。

ASAS 5/6 反応率は，Week 1 で 16.7%となり，Week 3（33.3%）で 30%を超えた。その後 Week 24（60.0%）まで緩徐に上昇した（H1301 試験 W24-Table 14.2-5.1）。

5）BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± SD，以下同様）（n＝28）は−3.088 ± 2.0697 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 以上の低下）がみられ，臨床症状・徴候の改善がみられた。

BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量は，Week 2（−1.783 ± 1.8922）で臨床的に意義のある変化を示し，その後 Week 24（−3.739 ± 2.3391）まで緩徐に増加した（H1301 試験 W24-Table 14.2-6.1）。

6）SF-36 PCS のベースラインからの変化量

Week 16 の SF-36 PCS のベースラインからの変化量（平均値 ± SD，以下同様）（n＝28）は 6.306 ± 8.0724 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。

SF-36 PCS のベースラインからの変化量は，Week 4（5.632 ± 7.6018）で臨床的に意義のある変化を示し，その後 Week 24（8.716 ± 8.4105）まで緩徐に増加した（H1301 試験 W24-Table 14.2-7.1）。

7）ASQoL のベースラインからの変化量

Week 16 の ASQoL のベースラインからの変化量（平均値 ± SD，以下同様）（n＝27）は −3.4 ± 4.00 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）がみられた。

ASQoL のベースラインからの変化量は，Week 4（−3.7 ± 3.64）で臨床的に意義のある変化を示し，その後 Week 24（−5.2 ± 4.31）まで緩徐に増加した（H1301 試験 W24-Table 14.2-8.1）。

8）ASAS 部分寛解率

Week 16 の ASAS 部分寛解率は 20.0%（6/30 名）であった。

ASAS 部分寛解率は，Week 4 で 10.0%となり，その後 Week 24（30.0%）まで緩徐に上昇した（H1301 試験 W24-Table 14.2-9.1）。

9）抗 TNF-α 製剤の治療歴別の副次評価変数の結果

Week 16 の副次評価変数は，抗 TNF-α で未治療の被験者及び効果不十分の被験者のいずれでもセクキヌマブの効果が認められたが，未治療の被験者と比較して，効果不十分の被験者でセクキヌマブの効果がより高い傾向がみられた（H1301 試験 W24-Table 14.2-2.3，Table 14.2-3.3，Table 14.2-4.2，Table 14.2-5.3，Table 14.2-6.2，Table 14.2-7.2，Table 14.2-8.2，Table 14.2-9.3）。

Week 52（中間解析）

Week 52 の ASAS 20 反応率（non-responder imputation，以下同様），ASAS 40 反応率，BASDAI 50 反応率，ASAS 5/6 反応率，ASAS 部分寛解率は，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 名は非反応例として取り扱い，解析した。

1）ASAS 20 反応率

Week 52 の ASAS 20 反応率（non-responder imputation）は，53.3%（16/30 名）であった（H1301 試験 W52-Table 14.2-1.1）。

ASAS 20 反応率（observed data）は，Week 1 で 23.3%となり，Week 4（53.3%）で 50%を超えた。その後 Week 24（77.8%）まで緩徐に上昇し，Week 52（72.7%）まで 66.7%～76.0%で推移した（H1301 試験 W52-Table 14.2-1.2）。

2）ASAS 40 反応率

Week 52 の ASAS 40 反応率（non-responder imputation）は，40.0%（13/30 名）であった（H1301 試験 W52-Table 14.2-2.1）。

ASAS 40 反応率（observed data）は，Week 4（33.3%）で 30%を超えた。その後 Week 24（63.0%）まで緩徐に上昇し，Week 52（54.5%）まで 48.1%～60.9%で推移した（H1301 試験 W52-Table 14.2-2.2）。

3）BASDAI 50 反応率

Week 52 の BASDAI 50 反応率（non-responder imputation）は，43.3%（13/30 名）であった（H1301 試験 W52-Table 14.2-3.1）。

Week 52 の BASDAI 50 反応率（observed data）は，Week 3（35.7%）で 30%を超えた。その後 Week 16（39.3%）までほぼ一定に推移し，Week 32（60.0%）までさらに上昇した。Week 36 以降は 48.1%～59.1%で推移した（H1301 試験 W52-Table 14.2-3.2）。

4）CRP のベースラインに対する相対変化

Week 52 の CRP のベースラインに対する比の幾何平均値（95%CI）（n＝22）は 0.158（0.082，0.304）と 1 を下回り，CRP はベースラインに比べて減少した。CRP のベースラインに対する比（幾何平均）は，Week 1 で 0.342 まで低下し，Week 2（0.241）から Week 24（0.157）までほぼ一定に推移し，Week 24 以降は 0.120～0.226 で一定に推移した（H1301 試験 W52-Table 14.2-4.1）。

5）ASAS 5/6 反応率

Week 52 の ASAS 5/6 反応率（non-responder imputation）は，43.3%（13/30 名）であった（H1301 試験 W52-Table 14.2-5.1）。

Week 52 の ASAS 5/6 反応率（observed data）は，Week 3（35.7%）で 30%を超えた。その後 Week 24（66.7%）まで緩徐に上昇し，Week 28 以降は 55.2%～68.0%で推移した（H1301 試験 W52-Table 14.2-5.2）。

6）BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量

総スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は，Week 2 で−1.783 ± 1.8922，Week 24 で−3.739 ± 2.3391 となり，Week 52（−3.689 ± 2.5445）まで同程度で推移した。Week 2 以降，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）がみられ，臨床症状・徴候の改善がみられた（H1301 試験 W52-Table 14.2-6.1）。

7）SF-36 PCS 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（平均値 ± SD）は，Week 4 で 5.632 ± 7.6018，Week 24 で 8.716 ± 8.4105，Week 52 で 9.475 ± 8.1027 となり，Week 4 以降，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，身体的機能の改善がみられた（H1301 試験 W52-Table 14.2-7.1）。

8）ASQoL 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（平均値 ± SD）は，Week 4 で−3.7 ± 3.64，Week 24 で−5.2 ± 4.31，Week 52 で−6.0 ± 4.64（中央値−5.0）となり，Week 4 以降，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（H1301 試験 W52-Table 14.2-8.1）。

9）ASAS 部分寛解率

Week 52 の ASAS 部分寛解率（non-responder imputation）は，20.0%（6/30 名）であった（H1301 試験 W52-Table 14.2-9.1）。

ASAS 部分寛解率（Observed data）は，Week 4 で 10.0%となり，その後 Week 28（34.5%）まで緩徐に上昇した。Week 32（28.0%）以降 Week 52（27.3%）まで，21.7%～36.0%で推移した（H1301 試験 W52-Table 14.2-9.2）。

10）抗 TNF-α 製剤の治療歴別の副次評価変数の結果

Week 52 の評価変数は，TNF-α 未治療集団と抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分（inadequate response to TNF-α，TNF-α IR）集団のいずれでもセクキヌマブの効果が認められた。ASAS 部分寛解率を除き，TNF-α 未治療集団と TNF-α IR 集団で同程度であった。ASAS 部分寛解率は，抗 TNF-α で未治療の被験者及び効果不十分の被験者のいずれでもセクキヌマブの効果が認められたが，未治療の被験者と比較して，効果不十分の被験者でセクキヌマブの効果がより高い傾向がみられた（H1301 試験 W52-Table 14.2-1.3，Table 14.2-2.3，Table 14.2-3.3，Table 14.2-4.2，Table 14.2-5.3，Table 14.2-6.2，Table 14.2-7.2，Table 14.2-8.2，Table 14.2-9.3）。

安全性の結果

安全性は，Week 16 までの結果及び Week 24 及び Week 52 データカットオフまでの結果を示す。

Week 24（中間解析）

（1）治験薬の曝露状況

SAF を対象とした Week 24 データカットオフまでの曝露期間を Table 4-8 に示す。

すべての被験者で曝露期間が 16 週間以上であった。Week 24 データカットオフまでの曝露期間の中央値（最小値～最大値）は 310.0（140～422）日であった。

Table 4-8　Week 24 データカットオフまでの曝露期間（H1301 試験，SAF）

Duration of exposure	AIN457 150 mg N = 30 n (%)
Any exposure	30 (100.0)
≥ 1 week	30 (100.0)
≥ 2 week	30 (100.0)
≥ 3 week	30 (100.0)
≥ 4 week	30 (100.0)
≥ 8 week	30 (100.0)
≥ 12 week	30 (100.0)
≥ 16 week	30 (100.0)
≥ 20 week	30 (100.0)
≥ 24 week	29 (96.7)
≥ 28 week	26 (86.7)
≥ 32 week	24 (80.0)
≥ 36 week	21 (70.0)
≥ 40 week	19 (63.3)
≥ 44 week	16 (53.3)
≥ 48 week	13 (43.3)
≥ 52 week	10 (33.3)
Days	
n	30
Mean	310.7
SD	92.50
Median	310.0
Min - Max	140 - 422
Patient- years	25.5

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3-1.1
曝露期間＝データカットオフ時点での最終日 − 投与開始日 + 1
最終日＝最終投与から 84 日後又は最終来院日（追跡調査期の Week F60 来院を含む）のうち早い方。
総曝露期間（人年）は，各被験者の曝露期間の合計を 365.25 で除した値。

（2）有害事象

有害事象，死亡，重篤な有害事象及び副作用，重要な有害事象の発現状況について，Week 16 までの結果を Table 4-9 に，Week 24 データカットオフまでの結果を Table 4-10 に示す。

Table 4-9　Week 16 までの有害事象，死亡，重篤な有害事象及び副作用，投与中止に至った有害事象の発現状況（H1301 試験，SAF）

	AIN457 150 mg N = 30 n (%)
有害事象	23 (76.7)
死亡	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象	1 (3.3)

	AIN457 150 mg N = 30 n (%)
死亡以外の重篤な副作用	1 (3.3)
投与中止に至った有害事象	1 (3.3)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3.1-10.1

Table 4-10　Week 24 データカットオフまでの有害事象，死亡，重篤な有害事象及び副作用，投与中止に至った有害事象の発現状況（H1301 試験，SAF）

	AIN457 150 mg N = 30 n (%)
有害事象	25 (83.3)
死亡	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象	3 (10.0)
死亡以外の重篤な副作用	2 (6.7)
投与中止に至った有害事象	3 (10.0)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3.1-10.2

1）有害事象

比較的よくみられた有害事象（発現率 5%以上）の発現被験者数・発現率について，Week 16 までの結果を Table 4-11 に，Week 24 データカットオフまでの結果を Table 4-12 に示す。Week 24 データカットオフまでに発現したすべての有害事象を Table 4-28 に示す。

Week 16 までの有害事象発現率は 76.7%であった。PT 別で，最も多かっ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。

Week 24 データカットオフまでの有害事象発現率は 83.3%であった。PT 別で，最も多かっ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。

Table 4-11　Week 16 までの有害事象発現被験者数・発現率（発現率 5%以上）（H1301 試験，SAF）

PT	AIN457 150 mg N = 30 n (%)
合計	23 (76.7)
ウイルス性上気道感染	7 (23.3)
口内炎	4 (13.3)
インフルエンザ	3 (10.0)
胃腸炎	2 (6.7)
白血球減少症	2 (6.7)
発熱	2 (6.7)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3.1-1.1
有害事象は発現率の降順で表示。

Table 4-12　Week 24 データカットオフまでの有害事象発現被験者数・発現率（発現率 5%以上）（H1301 試験，SAF）

PT	AIN457 150 mg N = 30 n (%)
合計	25 (83.3)
ウイルス性上気道感染	12 (40.0)
口内炎	5 (16.7)
インフルエンザ	4 (13.3)
気管支炎	2 (6.7)
胃腸炎	2 (6.7)
感染性皮膚嚢腫	2 (6.7)
白血球減少症	2 (6.7)
発熱	2 (6.7)
鼻漏	2 (6.7)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3.1-1.2
有害事象は発現率の降順で表示。

2）副作用

Week 16 までの副作用発現率は 36.7%であった。PT 別で，最も多かった副作用はウイルス性上気道感染であり，次いで口内炎であった（H1301 試験 W24-Table 14.3.1-7.1）。

Week 24 データカットオフまでの副作用発現率は 46.7%であった。PT 別で，最も多かった副作用はウイルス性上気道感染であり，次いで口内炎であった（H1301 試験 W24-Table 14.3.1-7.2）。

Week 24 データカットオフまでに発現したすべての副作用を Table 4-29 に示す。

3）重症度別の有害事象

Week 16 までの有害事象はいずれも軽度又は中等度であり，高度の有害事象は認められなかった（H1301 試験 W24-Table 14.3.1-3.1）。

Week 24 データカットオフまでの有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 1 名に冠動脈閉塞が認められた（H1301 試験 W24-Table 14.3.1-3.2）。冠動脈閉塞と治験薬との関連は否定された（H1301 試験 W24-Listing 16.2.7-1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

Week 24 データカットオフまでに死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

Week 16 までの重篤な有害事象発現率は 3.3%（1/30 名）であった（H1301 試験 W24-Table 14.3.1-5.1）。認められた重篤な有害事象は薬疹であり，治験薬との関連が否定されなかった。薬疹は追跡調査終了時点では継続中であったが，投与中止後に消失した。

Week 24 データカットオフまでの重篤な有害事象発現率は 10.0%（3/30 名）であった（H1301 試験 W24-Table 14.3.1-5.2）。Week 16 以降に認められた重篤な有害事象は，子宮頚部腺癌（1 件）及び冠動脈閉塞（2 件）であり，いずれも 1 名での発現であった。子宮頚部腺癌は治験薬との関連を否定されず，データカットオフ時点で未消失であった（H1301 試験 W24-Listing 14.3.2-2）。

重篤な有害事象を発現した 3 名の詳細は，本書の 5 章に示した。

（4）重要な有害事象

Week 16 までの投与中止に至った有害事象の発現率は 3.3%（1/30 名）であった（H1301 試験 W24-Table 14.3.1-8.1）。認められた事象は薬疹であった。

Week 24 データカットオフまでの投与中止に至った有害事象の発現率は 10.0%（3/30 名）であった（H1301 試験 W24-Table 14.3.1-8.2）。Week 16 以降に発現した投与中止に至った有害事象は，骨膜炎及び子宮頚部腺癌（各 1 名）であった。いずれも治験薬との関連を否定されなかった。骨膜炎は投与中止後に消失した（H1301 試験 W24-Listing 14.3.2-3）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

治験薬投与後に新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液学的検査値異常（CTCAE グレード）について，Week 16 までの結果を Table 4-13 に，Week 24 データカットオフまでの結果を Table 4-14 に示す。

Week 16 までに，グレード 3 の血液学的検査値異常は，リンパ球数減少が 1 名（3.3%）に認められた。リンパ球数は Week 16 には正常値に復した（H1301 試験 W24-Listing 14.3.4-1）。グレード 4 の血液学的検査値異常は認められなかった。

Week 24 データカットオフまでに認められたグレード 3 の血液学的検査値異常は，上記 1 名（3.3%）のリンパ球数減少のみであった。グレード 4 の血液学的検査値異常は認められなかった。

Table 4-13 Week 16 までに新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液学的検査値異常（CTCAE グレード）の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

Variable	Criterion	AIN457 150 mg N = 30 n/M (%)
Hemoglobin (g/L), Blood	< LLN - 100 g/L (Grade 1)	5/22 (22.7)
	< 100 - 80 g/L (Grade 2)	0/30 (0.0)
	< 80 g/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
Leukocytes (10^9/L), Blood	< LLN - 3.0 × 10^9/L (Grade 1)	0/30 (0.0)
	< 3.0 - 2.0 × 10^9/L (Grade 2)	1/30 (3.3)
	< 2.0 - 1.0 × 10^9/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
	< 1.0 × 10^9/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
Lymphocytes (10^9/L), Blood	< LLN - 0.8 × 10^9/L (Grade 1)	0/29 (0.0)
	< 0.8 - 0.5 × 10^9/L (Grade 2)	0/30 (0.0)
	< 0.5 - 0.2 × 10^9/L (Grade 3)	1/30 (3.3)
	< 0.2 × 10^9/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
Neutrophils (10^9/L), Blood	< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	0/30 (0.0)
	< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	1/30 (3.3)
	< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
	< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
Platelets (10^9/L), Blood	< LLN - 75 × 10^9/L (Grade 1)	3/30 (10.0)
	< 75 - 50 × 10^9/L (Grade 2)	0/30 (0.0)
	< 50 - 25 × 10^9/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
	< 25 × 10^9/L (Grade 4)	0/30 (0.0)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3-2.1.7
Grade = CTCAE grade
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数。
M = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者数を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数。
基準に該当する測定値が複数ある場合は，最重症の基準で 1 回カウントした。
on-treatment データ（最終投与から 84 日後までの検査結果）を解析に含めた。

Table 4-14 Week 24 データカットオフまでに新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液学的検査値異常（CTCAE グレード）の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

Variable	Criterion	AIN457 150 mg N = 30 n/M (%)
Hemoglobin (g/L), Blood	< LLN - 100 g/L (Grade 1)	6/22 (27.3)
	< 100 - 80 g/L (Grade 2)	0/30 (0.0)
	< 80 g/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
Leukocytes (10^9/L), Blood	< LLN - 3.0 × 10^9/L (Grade 1)	0/30 (0.0)
	< 3.0 - 2.0 × 10^9/L (Grade 2)	1/30 (3.3)
	< 2.0 - 1.0 × 10^9/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
	< 1.0 × 10^9/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
Lymphocytes (10^9/L), Blood	< LLN - 0.8 × 10^9/L (Grade 1)	2/29 (6.9)
	< 0.8 - 0.5 × 10^9/L (Grade 2)	1/30 (3.3)
	< 0.5 - 0.2 × 10^9/L (Grade 3)	1/30 (3.3)
	< 0.2 × 10^9/L (Grade 4)	0/30 (0.0)

Variable	Criterion	AIN457 150 mg N = 30 n/M (%)
Neutrophils (10^9/L), Blood	< LLN - 1.5 × 10^9/L (Grade 1)	0/30 (0.0)
	< 1.5 - 1.0 × 10^9/L (Grade 2)	1/30 (3.3)
	< 1.0 - 0.5 × 10^9/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
	< 0.5 × 10^9/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
Platelets (10^9/L), Blood	< LLN - 75 × 10^9/L (Grade 1)	3/30 (10.0)
	< 75 - 50 × 10^9/L (Grade 2)	0/30 (0.0)
	< 50 - 25 × 10^9/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
	< 25 × 10^9/L (Grade 4)	0/30 (0.0)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3-2.1.8
Grade = CTCAE grade
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数。
M = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者数を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数。
基準に該当する測定値が複数ある場合は，最重症の基準で 1 回カウントした。
on-treatment データ（最終投与から 84 日後までの検査結果）を解析に含めた。

2）血液生化学的検査

治験薬投与後に新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液生化学的検査値異常（CTCAE グレード）について，Week 16 までの結果を Table 4-15 に，Week 24 データカットオフまでの結果を Table 4-16 に示す。

Week 16 までに，グレード 3 の血液生化学的検査値異常は，高血糖が 1 名（3.3%）に認められた。高血糖は特に処置を要することなく，Grade 2 以下に軽快した（H1301 試験 W24-Listing 14.3.4-1）。グレード 4 の血液生化学的検査値異常は認められなかった。

Week 24 データカットオフまでに認められたグレード 3 の血液生化学的検査値異常は，上記 1 名（3.3%）の高血糖のみであった。グレード 4 の血液生化学的検査値異常は認められなかった。

Table 4-15　Week 16 までに新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液生化学的検査値異常（CTCAE グレード）の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

Variable	Criterion	AIN457 150 mg N = 30 n/M (%)
Alanine aminotransferase (U/L), Serum	> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	1/28 (3.6)
	> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
Alkaline phosphatase (U/L), Serum	> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	3/21 (14.3)
	> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
Aspartate aminotransferase (U/L), Serum	> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	2/29 (6.9)
	> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)

Variable	Criterion	AIN457 150 mg N = 30 n/M (%)
Bilirubin (µmol/L), Serum	> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	2/29 (6.9)
	> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	1/30 (3.3)
	> 3.0 - 10.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
	> 10.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
Cholesterol (mmol/L), Serum	> ULN - 7.75 mmol/L (Grade 1)	2/25 (8.0)
	> 7.75 - 10.34 mmol/L (Grade 2)	0/30 (0.0)
	> 10.34 - 12.92 mmol/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
	> 12.92 mmol/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
Creatinine (µmol/L), Plasma/Serum	> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	0/30 (0.0)
	> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
	> 3.0 - 6.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
	> 6.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
Gamma glutamyl transferase (U/L), Serum	> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	1/27 (3.7)
	> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
Glucose decreased (mmol/L), Plasma	< LLN - 3.0 mmol/L (Grade 1)	0/29 (0.0)
	< 3.0 - 2.2 mmol/L (Grade 2)	0/30 (0.0)
	< 2.2 - 1.7 mmol/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
	< 1.7 mmol/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
Glucose increased (mmol/L), Plasma	> ULN - 8.9 mmol/L (Grade 1)	9/26 (34.6)
	> 8.9 - 13.9 mmol/L (Grade 2)	2/29 (6.9)
	> 13.9 - 27.8 mmol/L (Grade 3)	1/30 (3.3)
	> 27.8 mmol/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
Triglycerides (mmol/L), Plasma/Serum	1.71 - 3.42 mmol/L (Grade 1)	8/28 (28.6)
	> 3.42 - 5.7 mmol/L (Grade 2)	0/29 (0.0)
	> 5.7 - 11.4 mmol/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
	> 11.4 mmol/L (Grade 4)	0/30 (0.0)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3-2.2.7
Grade = CTCAE grade
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数。
M = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者数を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数。
基準に該当する測定値が複数ある場合は，最重症の基準で 1 回カウントした。
on-treatment データ（最終投与から 84 日後までの検査結果）を解析に含めた。

Table 4-16 Week 24 データカットオフまでに新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液生化学的検査値異常（CTCAE グレード）の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

Variable	Criterion	AIN457 150 mg N = 30 n/M (%)
Alanine aminotransferase (U/L), Serum	> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	2/28 (7.1)
	> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)

Variable	Criterion	AIN457 150 mg N = 30 n/M (%)
Alkaline phosphatase (U/L), Serum	> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	3/21 (14.3)
	> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
Aspartate aminotransferase (U/L), Serum	> ULN - 3.0 × ULN (Grade 1)	4/29 (13.8)
	> 3.0 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
Bilirubin (µmol/L), Serum	> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	2/29 (6.9)
	> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	1/30 (3.3)
	> 3.0 - 10.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
	> 10.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
Cholesterol (mmol/L), Serum	> ULN - 7.75 mmol/L (Grade 1)	2/25 (8.0)
	> 7.75 - 10.34 mmol/L (Grade 2)	0/30 (0.0)
	> 10.34 - 12.92 mmol/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
	> 12.92 mmol/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
Creatinine (µmol/L), Plasma/Serum	> ULN - 1.5 × ULN (Grade 1)	1/30 (3.3)
	> 1.5 - 3.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
	> 3.0 - 6.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
	> 6.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
Gamma glutamyl transferase (U/L), Serum	> ULN - 2.5 × ULN (Grade 1)	1/27 (3.7)
	> 2.5 - 5.0 × ULN (Grade 2)	0/30 (0.0)
	> 5.0 - 20.0 × ULN (Grade 3)	0/30 (0.0)
	> 20.0 × ULN (Grade 4)	0/30 (0.0)
Glucose decreased (mmol/L), Plasma	< LLN - 3.0 mmol/L (Grade 1)	0/29 (0.0)
	< 3.0 - 2.2 mmol/L (Grade 2)	0/30 (0.0)
	< 2.2 - 1.7 mmol/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
	< 1.7 mmol/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
Glucose increased (mmol/L), Plasma	> ULN - 8.9 mmol/L (Grade 1)	10/26 (38.5)
	> 8.9 - 13.9 mmol/L (Grade 2)	3/29 (10.3)
	> 13.9 - 27.8 mmol/L (Grade 3)	1/30 (3.3)
	> 27.8 mmol/L (Grade 4)	0/30 (0.0)
Triglycerides (mmol/L), Plasma/Serum	1.71 - 3.42 mmol/L (Grade 1)	9/28 (32.1)
	> 3.42 - 5.7 mmol/L (Grade 2)	1/29 (3.4)
	> 5.7 - 11.4 mmol/L (Grade 3)	0/30 (0.0)
	> 11.4 mmol/L (Grade 4)	0/30 (0.0)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3-2.2.8
Grade = CTCAE grade
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数。
M = ベースライン時に該当する Grade 若しくはそれより高い Grade の異常がみられた被験者数を除き，投与後に CTCAE Grade の評価が可能であった被験者数。
基準に該当する測定値が複数ある場合は，最重症の基準で 1 回カウントした。
on-treatment データ（最終投与から 84 日後までの検査結果）を解析に含めた。

肝機能検査

臨床的に注目すべき肝機能検査値異常の発現被験者数・発現率について，Week 16 までの結果を Table 4-17 に，Week 24 データカットオフまでの結果を Table 4-18 に示す。

Week 16 までに，TBL で臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者がみられたが，1 名のみであった。Hy's Law 基準に合致した被験者は認められなかった。

Week 24 データカットオフまでに，臨床的に注目すべき肝機能検査値異常は TBL で 2 件（Week 16 及び Week 24 に発現，Week 28 に軽快）認められたが，いずれも上記 1 名での発現であった。Hy's Law 基準に合致した被験者は認められなかった。

Table 4-17　Week 16 までの肝機能検査値異常の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

Criterion	AIN457 150 mg N = 30 n/M (%)
ALT > 3 × ULN	0/30 (0.0)
ALT > 5 × ULN	0/30 (0.0)
ALT > 8 × ULN	0/30 (0.0)
ALT > 10 × ULN	0/30 (0.0)
ALT > 20 × ULN	0/30 (0.0)
AST > 3 × ULN	0/30 (0.0)
AST > 5 × ULN	0/30 (0.0)
AST > 8 × ULN	0/30 (0.0)
AST > 10 × ULN	0/30 (0.0)
AST > 20 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 3 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 5 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 8 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 10 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 20 × ULN	0/30 (0.0)
TBL > 1.5 × ULN	1/30 (3.3)
TBL > 2 × ULN	0/30 (0.0)
TBL > 3 × ULN	0/30 (0.0)
ALP > 2 × ULN	0/30 (0.0)
ALP > 3 × ULN	0/30 (0.0)
ALP > 5 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 8 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 10 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/30 (0.0)
ALP > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/30 (0.0)
ALP > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/30 (0.0)
Hy's Law laboratory criteria	
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN & ALP < 2 × ULN	0/30 (0.0)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3-2.2.13
n = ベースライン後に異常の基準に該当又はベースライン値より悪化した被験者数。
M = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く。
基準に該当する測定値が複数ある場合は，最重症の基準で 1 回カウントした。
on-treatment データ（最終投与から 84 日後までの検査結果）を解析に含めた。

Table 4-18　Week 24 データカットオフまでの肝機能検査値異常の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

Criterion	AIN457 150 mg N = 30 n/M (%)
ALT > 3 × ULN	0/30 (0.0)
ALT > 5 × ULN	0/30 (0.0)
ALT > 8 × ULN	0/30 (0.0)
ALT > 10 × ULN	0/30 (0.0)
ALT > 20 × ULN	0/30 (0.0)
AST > 3 × ULN	0/30 (0.0)
AST > 5 × ULN	0/30 (0.0)
AST > 8 × ULN	0/30 (0.0)
AST > 10 × ULN	0/30 (0.0)
AST > 20 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 3 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 5 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 8 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 10 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 20 × ULN	0/30 (0.0)
TBL > 1.5 × ULN	1/30 (3.3)
TBL > 2 × ULN	0/30 (0.0)
TBL > 3 × ULN	0/30 (0.0)
ALP > 2 × ULN	0/30 (0.0)
ALP > 3 × ULN	0/30 (0.0)
ALP > 5 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 8 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/30 (0.0)
ALT or AST > 10 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/30 (0.0)
ALP > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/30 (0.0)
ALP > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/30 (0.0)
Hy's Law laboratory criteria	
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN & ALP < 2 × ULN	0/30 (0.0)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3-2.2.14
n = ベースライン後に異常の基準に該当又はベースライン値より悪化した被験者数。
M = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く。
基準に該当する測定値が複数ある場合は，最重症の基準で 1 回カウントした。
on-treatment データ（最終投与から 84 日後までの検査結果）を解析に含めた。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

臨床的に注目すべきバイタルサイン異常の発現被験者数・発現率について，Week 16 までの結果を Table 4-19 に，Week 24 データカットオフまでの結果を Table 4-20 に示す。

Week 16 までにバイタルサイン関連の有害事象は認められなかった。

Week 24 データカットオフまでのバイタルサインについて，臨床的に問題となる大きな変動は認められなかった。1 名にバイタルサイン関連の有害事象（動悸）が報告された。本事象は軽度であり，処置なく 1 日で消失した（H1301 試験 W24-Listing 16.2.7-1）。

Table 4-19　Week 16 までに新たに発現した注目すべきバイタルサイン異常の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

Vital Signs	Category	AIN457 150 mg N = 30 n/M (%)
Sitting systolic blood pressure	High: ≥ 140 mmHg	10/27 (37.0)
	Low: < 90 mmHg	0/30 (0.0)
	High and Low	0/27 (0.0)
Sitting diastolic blood pressure	High: ≥ 90 mmHg	6/26 (23.1)
	Low: < 60 mmHg	3/30 (10.0)
	High and Low	0/26 (0.0)
Sitting pulse	High: > 100 bpm	2/30 (6.7)
	Low: < 60 bpm	5/28 (17.9)
	High and Low	0/28 (0.0)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3-3.3
n = 各基準に該当した被験者数
M = ベースライン時及び投与後に測定値があり，ベースライン時に基準に該当していない被験者数
「High and Low」は，ベースライン時に基準範囲内であり，投与後に異常値の「High」及び「Low」の両方の基準に該当した被験者数。
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした。

Table 4-20　Week 24 データカットオフまでに新たに発現した注目すべきバイタルサイン異常の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

Vital Signs	Category	AIN457 150 mg N = 30 n/M (%)
Sitting systolic blood pressure	High: ≥ 140 mmHg	12/27 (44.4)
	Low: < 90 mmHg	0/30 (0.0)
	High and Low	0/27 (0.0)
Sitting diastolic blood pressure	High: ≥ 90 mmHg	8/26 (30.8)
	Low: < 60 mmHg	5/30 (16.7)
	High and Low	0/26 (0.0)
Sitting pulse	High: > 100 bpm	2/30 (6.7)
	Low: < 60 bpm	5/28 (17.9)
	High and Low	0/28 (0.0)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3-3.4
n = 各基準に該当した被験者数
M = ベースライン時及び投与後に測定値があり，ベースライン時に基準に該当していない被験者数
「High and Low」は，ベースライン時に基準範囲内であり，投与後に異常値の「High」及び「Low」の両方の基準に該当した被験者数。
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした。

2）心電図

心電図異常の発現被験者数・発現率について，Week 16 までの結果を Table 4-21 に，Week 24 データカットオフまでの結果を Table 4-22 に示す。

Week 16 までに，QTc が 500 msec を超えた被験者，又はベースラインから 60 msec を超えて変動した被験者はいなかった。

Week 24 データカットオフまでに，QTc が 500 msec を超えた被験者，又はベースラインから 60 msec を超えて変動した被験者はいなかった。

Table 4-21　Week 16 までの心電図異常の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

Criterion	AIN457 150 mg N = 30 n/M (%)
QTcB > 450 msec	2/28 (7.1)
QTcB > 480 msec	0/30 (0.0)
QTcB > 500 msec	0/30 (0.0)
QTcB changes from baseline > 30 msec	0/30 (0.0)
QTcB changes from baseline > 60 msec	0/30 (0.0)
QTcF > 450 msec	1/30 (3.3)
QTcF > 480 msec	0/30 (0.0)
QTcF > 500 msec	0/30 (0.0)
QTcF changes from baseline > 30 msec	1/30 (3.3)
QTcF changes from baseline > 60 msec	0/30 (0.0)
PR > 250 msec	0/30 (0.0)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3-4.2.1
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
M = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く。
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした。
on-treatment データ（最終投与から 84 日後までの検査結果）を解析に含めた。

Table 4-22　Week 24 データカットオフまでの心電図異常の発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

Criterion	AIN457 150 mg N = 30 n/M (%)
QTcB > 450 msec	2/28 (7.1)
QTcB > 480 msec	0/30 (0.0)
QTcB > 500 msec	0/30 (0.0)
QTcB changes from baseline > 30 msec	0/30 (0.0)
QTcB changes from baseline > 60 msec	0/30 (0.0)
QTcF > 450 msec	1/30 (3.3)
QTcF > 480 msec	0/30 (0.0)
QTcF > 500 msec	0/30 (0.0)
QTcF changes from baseline > 30 msec	1/30 (3.3)
QTcF changes from baseline > 60 msec	0/30 (0.0)

Criterion	AIN457 150 mg N = 30 n/M (%)
PR > 250 msec	0/30 (0.0)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3-4.2.2
n = 投与後新たに発現又はベースライン時に比べ悪化して，最悪値が基準に該当した被験者数
M = 評価が可能であった被験者数。ただし，ベースライン時に該当する異常がみられた被験者を除く。
同一被験者に異常値が複数ある場合には，最悪値で 1 名とカウントした。
on-treatment データ（最終投与から 84 日後までの検査結果）を解析に含めた。

Week 52（中間解析）

（1）治験薬の曝露状況

SAF を対象とした Week 52 データカットオフまでの曝露期間を Table 4-23 に示す。

験薬曝露期間の中央値は 408.0 日であり，30 名中 25 名で 52 週以上治験薬が曝露された。

Table 4-23　長期投与時の治験薬曝露期間（H1301 試験，Week 52 データカットオフ，SAF）

Duration of exposure	SC-150 mg N = 30
Any exposure	30 (100.0)
≥ 16 weeks	30 (100.0)
≥ 20 weeks	30 (100.0)
≥ 24 weeks	29 (96.7)
≥ 28 weeks	28 (93.3)
≥ 32 weeks	28 (93.3)
≥ 36 weeks	27 (90.0)
≥ 40 weeks	25 (83.3)
≥ 44 weeks	25 (83.3)
≥ 48 weeks	25 (83.3)
≥ 52 weeks	25 (83.3)
Days	
n	30
Mean	379.6
SD	79.79
Median	408.0
Min～Max	140～443
総曝露期間（人年）	31.2

Source：5.3.5.2-1-H1301 試験 W52-Table 14.3-1.1
治験薬曝露期間：データカットオフ時点での最終日 − 投与開始日 + 1 日
最終日：最終投与から 84 日後又は最終来院日（追跡調査期の Week F60 来院を含む）のうち早い方
総曝露期間（人年）：各被験者の投与期間を 365.25 日で除した期間の総計

有害事象，死亡，重篤な有害事象及び副作用，重要な有害事象の発現状況について，Week 52 データカットオフまでの結果を Table 4-24 に示す。

Table 4-24　Week 52 までの有害事象，死亡，重篤な有害事象及び副作用，投与中止に至った有害事象の発現状況（H1301 試験，SAF）

	AIN457 150 mg N = 30 n (%)
有害事象	26 (86.7)
死亡	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象	3 (10.0)
死亡以外の重篤な副作用	2 (6.7)
投与中止に至った有害事象	3 (10.0)

Source：H1301 試験 W52-Table 14.3.1-10.2

1）有害事象

比較的よくみられた有害事象（発現率 5%以上）の発現被験者数・発現率について，Week 52 データカットオフまでの結果を Table 4-25 に示す。Week 52 データカットオフまでに発現したすべての有害事象を Table 4-30 に示す。

Week 52 データカットオフまでに最もよくみられた事象は上咽頭炎（50.0%）であり，次いで口内炎（23.3%），インフルエンザ（16.7%），胃腸炎（10.0%）の順であった。

なお，本試験で用いた 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 で発現した鼻咽頭炎（1 名）は，上咽頭炎に PT 名の日本語訳が変更され，ウイルス性上気道感染（12 名）は，上咽頭炎にコーディングが変更された。Week 24 の中間解析時の大腸炎は，医師記載名の変更により潰瘍性大腸炎に変更された。

Table 4-25　Week 52 データカットオフまでの有害事象発現被験者数・発現率（発現率 5%以上）（H1301 試験，SAF）

	SC-150 mg N = 30	
PT	n	(%)
合計	26	(86.7)
上咽頭炎	15	(50.0)
口内炎	7	(23.3)
インフルエンザ	5	(16.7)
胃腸炎	3	(10.0)
気管支炎	2	(6.7)
下痢	2	(6.7)
感染性皮膚嚢腫	2	(6.7)
白血球減少症	2	(6.7)
口腔咽頭痛	2	(6.7)
咽頭炎	2	(6.7)
発熱	2	(6.7)

PT	SC-150 mg N = 30 n	(%)
発疹	2	(6.7)
鼻漏	2	(6.7)

Source：H1301 試験 W52-Table 14.3.1-1.2
同一被験者に同一事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした。

2）副作用

Week 52 データカットオフまでの副作用発現率は 46.7%（14/30 名）であった。PT 別で，最も多かった副作用は上咽頭炎（23.3%）であり，次いで口内炎（13.3%）であった。その他の事象はいずれも 1 名（3.3%）の発現であった。

Week 52 データカットオフまでに発現したすべての副作用を Table 4-31 に示す。

3）重症度別の有害事象

Week 52 データカットオフまでの有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 1 名に冠動脈閉塞が認められた（H1301 試験 W52-Table 14.3.1-3.2）。冠動脈閉塞と治験薬との関連は否定された（H1301 試験 W52-Listing 16.2.7-1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

Week 52 データカットオフまでに死亡の報告はなかった。

Week 52 データカットオフまでの重篤な有害事象発現率は 10.0%（3/30 名）であった。Week 24 データカットオフ以降に認められた重篤な有害事象はなかった（H1301 試験 W52-Table 14.3.1-5.2，H1301 試験 W52-Listing 14.3.2-2）。なお，Week 24 までにみられた子宮頚部腺癌（1 件）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（H1301 試験 W52-14.3.3 項）。

（4）重要な有害事象

Week 52 データカットオフまでの投与中止に至った有害事象の発現率は 10.0%（3/30 名）であった（H1301 試験 W52-Table 14.3.1-8.2）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

Week 52 データカットオフまでに認められた，グレード 3 の血液学的検査値異常は，1 名（3.3%）のリンパ球数減少のみであった。グレード 4 の血液学的検査値異常は認められなかった。

2）血液生化学的検査

Week 52 データカットオフまでに認められた，グレード 3 の血液生化学的検査値異常は，1 名（3.3%）の高血糖のみであった。グレード 4 の血液生化学的検査値異常は認められなかった。

肝機能検査

Week52 データカットオフまでに認められた，臨床的に注目すべき肝機能検査値異常は，1 名（3.3%）の TBL のみであった。Hy's Law 基準に合致した被験者は認められなかった。

脂質検査

Week 52 データカットオフまでに認められた，脂質検査の臨床的に注目すべき異常値は，HDL の基準値下限以下，コレステロール，トリグリセリド，及び LDL の基準値上限以上であった。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。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

Week 52 データカットオフまでのバイタルサインについて，臨床的に問題となる大きな変動は認められなかった。Week 52 データカットオフまでに認められたバイタルサイン関連の有害事象は，Week 24 データカットオフ時の 1 名（3.3%）の動悸のみであった。

2）心電図

Week 52 データカットオフまでに QTcB が 450 msec 超を示した被験者は 10.7%，QTcF が 450 msec 超を示した被験者は 3.3%であった。また，QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec 超を示した被験者は 3.3%であった。

免疫原性の結果

抗セクキヌマブ抗体がみられた被験者の一覧を Table 4-26 に示す。

3 名（30 名中）の被験者で抗セクキヌマブ抗体が検出され，いずれもセクキヌマブ投与期間中に認められた。中和抗体が検出された被験者はいなかった。

セクキヌマブ投与期間中に陽性反応が見られた 3 名のうち，1 名は Week 16 及び中止後のフォローアップ時に，2 名は Week 24 に抗セクキヌマブ抗体が検出された。これらの被験者で，PK への影響，有効性の減弱，又はアレルギー，過敏症等免疫関連の有害事象は認められなかった。

Table 4-26　抗セクキヌマブ抗体が認められた被験者の一覧（H1301 試験，SAF）

被験者番号	投与群	ADA[1](titer)/N-Ab	Impact on efficacy[2]	AE possibly IG related[3]	PK[4]
Patients with treatment emergent ADA (n=3)					
1001001	AIN457 150 mg	Week 16 (2.06)/ NO, Week 60* (2.09)/ NO	No	No	Normal
1002001	AIN457 150 mg	Week 24 (7.15)/ NO	No	No	Normal
1005001	AIN457 150 mg	Week 24 (1.64)/ NO	No	No	Normal

Source：H1301 試験 W24 Addendum-Table 4-1

ADA=抗セクキヌマブ抗体；IG=免疫原性；N-Ab=中和抗体；PK=薬物動態
[1] 抗体陽性の結果のみを示した

[2] 最初の抗体検出前の来院で続けて 2 回以上 ASAS 20 を達成した後，治験薬投与中に ASAS 20 を達成できなかった場合を有効性への影響（Impact on efficacy）ありとした。

[3] AE possibly IG related（免疫原性関連有害事象）とは，「過敏症（SMQ）」に含まれる PT である。
[4] Normal とは，個々の被験者の血清中セクキヌマブ濃度が Week 4，Week 16，Week 24，及び Week 52 の抗体陰性被験者で観察された範囲内であることと定義した。

*; Week 24 後， 被験者 1001001 は試験を中断した。Week 60 は中止後のフォローアップ時を意味する。

PK の結果

来院ごとの血清中セクキヌマブ濃度の平均値 ± SD 及び CV を Table 4-27 に示す。

Week 1～Week 4 は投与間隔が 1 週間であったことにより，Week 4 の血清中セクキヌマブ濃度は，それ以降と比較して高かった。Week 16，Week 24，及び Week 52 の血清中セクキヌマブ濃度は同程度であった。

Table 4-27　来院ごとの血清中セクキヌマブ濃度（H1301 試験，FAS）

Visit	n	平均値 (µg/mL) ± SD	CV (%)
Week 4	28	51.3 ± 15.35	29.9
Week 16	29	25.0 ± 10.19	40.8
Week 24	27	22.2 ± 8.96	40.4
Week 52	24	21.1 ± 6.08	28.8

Source：H1301 試験 W52-Table 11-6
n = 各時点にデータが得られた被験者数。

4.2.1.1 H1301 試験（付録）

Table 4-28 Week 24 データカットオフまでの有害事象発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

SOC PT	AIN457 150 mg N = 30 n	(%)
合計	25	(83.3)
血液およびリンパ系障害	2	(6.7)
白血球減少症	2	(6.7)
血小板減少症	1	(3.3)
心臓障害	2	(6.7)
冠動脈閉塞	1	(3.3)
動悸	1	(3.3)
耳および迷路障害	1	(3.3)
回転性めまい	1	(3.3)
胃腸障害	11	(36.7)
口内炎	5	(16.7)
上腹部痛	1	(3.3)
アフタ性潰瘍	1	(3.3)
大腸炎	1	(3.3)
下痢	1	(3.3)
消化不良	1	(3.3)
小腸炎	1	(3.3)
口腔扁平苔癬	1	(3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(13.3)
発熱	2	(6.7)
疲労	1	(3.3)
倦怠感	1	(3.3)
免疫系障害	1	(3.3)
薬物過敏症	1	(3.3)
感染症および寄生虫症	19	(63.3)
ウイルス性上気道感染	12	(40.0)
インフルエンザ	4	(13.3)
気管支炎	2	(6.7)
胃腸炎	2	(6.7)
感染性皮膚嚢腫	2	(6.7)
カンジダ感染	1	(3.3)
毛包炎	1	(3.3)
ウイルス性胃腸炎	1	(3.3)
膿痂疹	1	(3.3)
鼻咽頭炎	1	(3.3)
口腔ヘルペス	1	(3.3)
外耳炎	1	(3.3)
中耳炎	1	(3.3)
爪囲炎	1	(3.3)

SOC PT	AIN457 150 mg N = 30 n	(%)
咽頭炎	1	(3.3)
副鼻腔炎	1	(3.3)
扁桃炎	1	(3.3)
外陰部腟カンジダ症	1	(3.3)
傷害，中毒および処置合併症	4	(13.3)
第 1 度熱傷	1	(3.3)
頭部損傷	1	(3.3)
注入に伴う反応	1	(3.3)
注射に伴う反応	1	(3.3)
関節損傷	1	(3.3)
口唇損傷	1	(3.3)
筋骨格系および結合組織障害	2	(6.7)
関節炎	1	(3.3)
骨膜炎	1	(3.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(3.3)
子宮頚部腺癌	1	(3.3)
神経系障害	3	(10.0)
味覚消失	1	(3.3)
頭痛	1	(3.3)
傾眠	1	(3.3)
腎および尿路障害	1	(3.3)
血尿	1	(3.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4	(13.3)
鼻漏	2	(6.7)
口腔咽頭痛	1	(3.3)
上気道の炎症	1	(3.3)
皮膚および皮下組織障害	9	(30.0)
ざ瘡	1	(3.3)
皮膚炎	1	(3.3)
ざ瘡様皮膚炎	1	(3.3)
アトピー性皮膚炎	1	(3.3)
接触皮膚炎	1	(3.3)
薬疹	1	(3.3)
湿疹	1	(3.3)
皮脂欠乏性湿疹	1	(3.3)
発疹	1	(3.3)
脂漏性皮膚炎	1	(3.3)
皮膚腫瘤	1	(3.3)
蕁麻疹	1	(3.3)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3.1-1.2
SOC ごとの有害事象は，降順に並べた。
同一被験者に同一の有害事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした。

Table 4-29　Week 24 データカットオフまでの副作用発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

SOC	AIN457 150 mg N = 30	
PT	n	(%)
合計	14	(46.7)
血液およびリンパ系障害	1	(3.3)
白血球減少症	1	(3.3)
血小板減少症	1	(3.3)
耳および迷路障害	1	(3.3)
回転性めまい	1	(3.3)
胃腸障害	4	(13.3)
口内炎	3	(10.0)
大腸炎	1	(3.3)
口腔扁平苔癬	1	(3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(6.7)
疲労	1	(3.3)
倦怠感	1	(3.3)
感染症および寄生虫症	9	(30.0)
ウイルス性上気道感染	6	(20.0)
気管支炎	1	(3.3)
胃腸炎	1	(3.3)
ウイルス性胃腸炎	1	(3.3)
膿痂疹	1	(3.3)
鼻咽頭炎	1	(3.3)
咽頭炎	1	(3.3)
外陰部腟カンジダ症	1	(3.3)
傷害，中毒および処置合併症	1	(3.3)
注入に伴う反応	1	(3.3)
注射に伴う反応	1	(3.3)
筋骨格系および結合組織障害	1	(3.3)
骨膜炎	1	(3.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(3.3)
子宮頚部腺癌	1	(3.3)
神経系障害	1	(3.3)
味覚消失	1	(3.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(3.3)
鼻漏	1	(3.3)
皮膚および皮下組織障害	2	(6.7)
ざ瘡	1	(3.3)
薬疹	1	(3.3)

Source：H1301 試験 W24-Table 14.3.1-7.2
SOC ごとの有害事象は，降順に並べた。
同一被験者に同一の有害事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした。

Table 4-30　Week 52 データカットオフまでの有害事象発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

SOC PT	AIN457 150 mg N = 30 n	 (%)
合計	26	(86.7)
血液およびリンパ系障害	2	(6.7)
白血球減少症	2	(6.7)
血小板減少症	1	(3.3)
心臓障害	3	(10.0)
冠動脈閉塞	1	(3.3)
動悸	1	(3.3)
頻脈	1	(3.3)
耳および迷路障害	1	(3.3)
回転性めまい	1	(3.3)
眼障害	1	(3.3)
強膜充血	1	(3.3)
胃腸障害	12	(40.0)
口内炎	7	(23.3)
下痢	2	(6.7)
上腹部痛	1	(3.3)
アフタ性潰瘍	1	(3.3)
潰瘍性大腸炎	1	(3.3)
齲歯	1	(3.3)
消化不良	1	(3.3)
小腸炎	1	(3.3)
大腸ポリープ	1	(3.3)
口腔扁平苔癬	1	(3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(16.7)
発熱	2	(6.7)
疲労	1	(3.3)
注射部位蕁麻疹	1	(3.3)
倦怠感	1	(3.3)
免疫系障害	1	(3.3)
薬物過敏症	1	(3.3)
感染症および寄生虫症	20	(66.7)
上咽頭炎	15	(50.0)
インフルエンザ	5	(16.7)
胃腸炎	3	(10.0)
気管支炎	2	(6.7)
感染性皮膚嚢腫	2	(6.7)
咽頭炎	2	(6.7)
カンジダ感染	1	(3.3)
細菌性腸炎	1	(3.3)
毛包炎	1	(3.3)
ウイルス性胃腸炎	1	(3.3)
膿痂疹	1	(3.3)

SOC PT	AIN457 150 mg N = 30 n	(%)
口腔ヘルペス	1	(3.3)
外耳炎	1	(3.3)
中耳炎	1	(3.3)
爪囲炎	1	(3.3)
歯周炎	1	(3.3)
副鼻腔炎	1	(3.3)
扁桃炎	1	(3.3)
外陰部腟カンジダ症	1	(3.3)
傷害，中毒および処置合併症	4	(13.3)
第 1 度熱傷	1	(3.3)
頭部損傷	1	(3.3)
注入に伴う反応	1	(3.3)
注射に伴う反応	1	(3.3)
関節損傷	1	(3.3)
口唇損傷	1	(3.3)
臨床検査	2	(6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.3)
体重減少	1	(3.3)
筋骨格系および結合組織障害	2	(6.7)
関節炎	1	(3.3)
骨膜炎	1	(3.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(3.3)
子宮頚部腺癌	1	(3.3)
神経系障害	3	(10.0)
味覚消失	1	(3.3)
頭痛	1	(3.3)
傾眠	1	(3.3)
腎および尿路障害	1	(3.3)
血尿	1	(3.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5	(16.7)
口腔咽頭痛	2	(6.7)
鼻漏	2	(6.7)
上気道の炎症	1	(3.3)
皮膚および皮下組織障害	10	(33.3)
発疹	2	(6.7)
ざ瘡	1	(3.3)
皮膚炎	1	(3.3)
ざ瘡様皮膚炎	1	(3.3)
アトピー性皮膚炎	1	(3.3)
接触皮膚炎	1	(3.3)
薬疹	1	(3.3)
湿疹	1	(3.3)
皮脂欠乏性湿疹	1	(3.3)
脂漏性皮膚炎	1	(3.3)

SOC PT	AIN457 150 mg N = 30 n	(%)
皮膚腫瘤	1	(3.3)
蕁麻疹	1	(3.3)
血管障害	1	(3.3)
高血圧	1	(3.3)

Source：H1301 試験 W52-Table 14.3.1-1.2
SOC ごとの有害事象は，降順に並べた。
同一被験者に同一の有害事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした。

Table 4-31 Week 52 データカットオフまでの副作用発現被験者数・発現率（H1301 試験，SAF）

SOC PT	AIN457 150 mg N = 30 n	(%)
合計	14	(46.7)
血液およびリンパ系障害	1	(3.3)
白血球減少症	1	(3.3)
血小板減少症	1	(3.3)
耳および迷路障害	1	(3.3)
回転性めまい	1	(3.3)
胃腸障害	5	(16.7)
口内炎	4	(13.3)
潰瘍性大腸炎	1	(3.3)
下痢	1	(3.3)
口腔扁平苔癬	1	(3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(6.7)
疲労	1	(3.3)
倦怠感	1	(3.3)
感染症および寄生虫症	9	(30.0)
上咽頭炎	7	(23.3)
気管支炎	1	(3.3)
胃腸炎	1	(3.3)
ウイルス性胃腸炎	1	(3.3)
膿痂疹	1	(3.3)
咽頭炎	1	(3.3)
外陰部腟カンジダ症	1	(3.3)
傷害，中毒および処置合併症	1	(3.3)
注入に伴う反応	1	(3.3)
注射に伴う反応	1	(3.3)
筋骨格系および結合組織障害	1	(3.3)
骨膜炎	1	(3.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(3.3)
子宮頚部腺癌	1	(3.3)
神経系障害	1	(3.3)
味覚消失	1	(3.3)

SOC	AIN457 150 mg N = 30	
PT	n	(%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(3.3)
鼻漏	1	(3.3)
皮膚および皮下組織障害	2	(6.7)
ざ瘡	1	(3.3)
薬疹	1	(3.3)

Source：H1301 試験 W52-Table 14.3.1-7.2
SOC ごとの有害事象は，降順に並べた。
同一被験者に同一の有害事象が複数発現した場合は 1 名とカウントした。

4.2.2 A2209E1 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-2-A2209E1 試験

試験の標題

An open-label non-randomized extension study to evaluate the safety and tolerability of AIN457 (anti interleukin-17 monoclonal antibody) in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis

治験依頼者

ノバルティス社

治験実施医療機関

計 15 医療機関（ドイツ，オランダ，イギリス，米国）

試験期間

2010 年 4 月 14 日（最初の被験者の初回来院日）～2012 年 12 月 5 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

先行する第 IIa 相試験（A2209 試験）に参加した中等症又は重症の強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis，AS）患者を対象に，セクキヌマブを 6 ヵ月間静脈内投与したとき（パート 1）及びさらに 6 ヵ月間継続して静脈内投与したとき（パート 2）の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- セクキヌマブの免疫原性を評価する。
- 定常状態での血清中総 IL-17 濃度を評価する。
- 定常状態でのセクキヌマブの薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する。

探索目的

- Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）20 反応率，ASAS 40 反応率，ASAS 5/6 反応率，及び ASAS 部分寛解率を評価する。
- ASAS を構成するドメイン（ドメイン 1～6）の変化を評価する。
- Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）を評価する。
- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）総スコア及び医師による全般的評価を評価する。

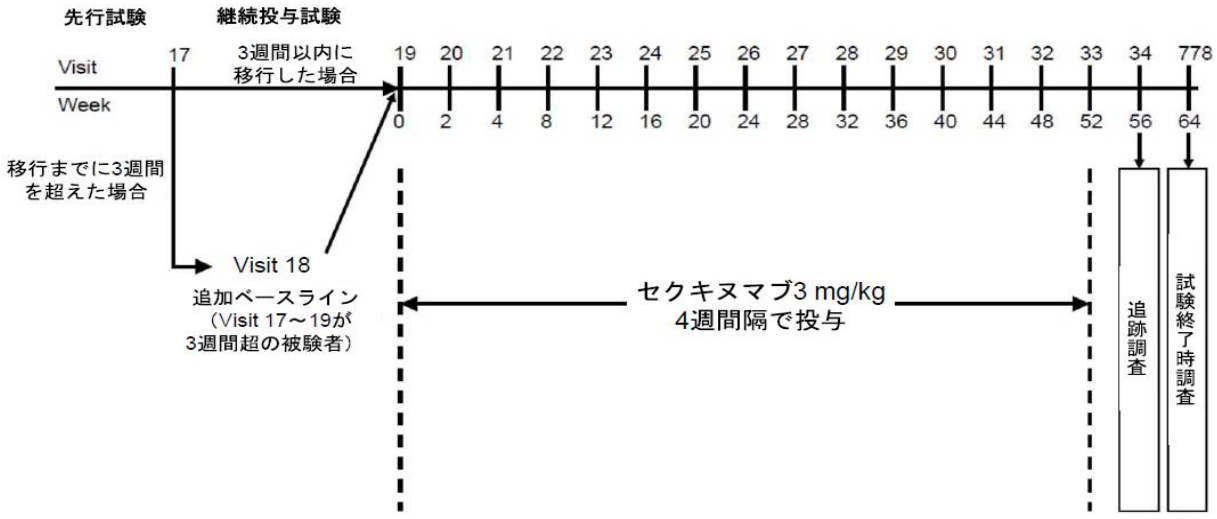
- Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score（MASES）及び Leeds Enthesitis Index（LEI）を評価する。
- Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey（SF-36）及び Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）を指標として，健康関連 Quality of Life（QoL）を評価する。
- ビジュアルアナログスケール（visual analogue scale，VAS）を用いた被験者による全般的評価及び背部痛を評価する。
- 総 IL-17 濃度に基づき AS 患者における遊離型 IL-17 濃度をモデリングする。
- Week 28（パート 1），Week 56（パート 2），又は最終来院時の脊椎の MRI 上の変化を評価する。

試験方法

本試験は，先行する A2209 試験に参加した中等症又は重症の AS 患者を対象とした，多施設共同，非盲検，非対照試験である。本試験は，52 週間の投与期，追跡調査（最終投与 4 週後），及び試験終了時調査（最終投与 12 週後）からなる。投与期はパート 1 及びパート 2 からなり，両パートで，試験参加に関する同意を取得した。また，両パートとも，セクキヌマブ 3 mg/kg を 4 週間隔で 6 ヵ月間（各パート計 7 回）静脈内投与した。パート 2 の実施は，A2209 試験及び本試験パート 1 での本剤の AS 患者に対する有効性及び安全性データに基づくリスク・ベネフィットバランスを踏まえて決定した。

試験デザインをFigure 4-1に示す。A2209 試験の試験完了時来院（Visit 17）又は中止時来院から 3 週間以内に移行した被験者は当該来院を本試験のベースラインとし，3 週間以内に移行しなかった被験者は追加ベースライン来院時（Visit 18）を本試験のベースラインとした。以下，特記しない限り，ベースラインは本試験のベースラインを指す。

Figure 4-1　　試験デザイン（A2209E1 試験）



Source：A2209E1 試験-Figure 9-1
先行試験 = A2209 試験

目標被験者数

A2209 試験の目標被験者数が 60 名であったため，本試験の目標被験者数も最大 60 名とした。

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

主な選択基準を以下に示す。

- 先行する A2209 試験に参加し，試験完了時来院［Visit 17（Week 28）］を完了し，本試験への参加に同意が得られた患者。
- A2209 試験を Visit 14（Week 16）以降に効果不十分により中止した場合は，中止時来院時に，以下のいずれかの基準を満たす患者。なお，中止時来院完了から 3 週以内に本試験に移行すること。3 週間以内に移行できない場合は，追加のベースライン来院（Visit 18）を実施し，以下の基準のいずれかを満たすことを確認する。
  a. 以下の 4 ドメインのうち 2 ドメインで A2209 試験のベースラインからの改善がみられなかった患者。
     - 被験者による疾患活動性の全般的評価（VAS）
     - 被験者による炎症性背部痛の評価（VAS）
     - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index（BASFI）
     - 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
  b. 上記 4 ドメインのうち 1 ドメインで A2209 試験のベースラインから悪化（20%以上の悪化かつ 1 単位以上の悪化と定義する）がみられた患者。

除外基準

主な除外基準を以下に示す。

- A2209 試験を Visit 14（Week 16）より前に中止した患者。
- A2209 試験で規定した除外基準を軽微変更して，以下の基準を本試験でも適用した。
  - 免疫抑制剤（例：シクロスポリン，ミコフェノール酸モフェチル，タクロリムス，5-アミノサリチル酸）の治療歴があり，ウォッシュアウト期間が 1 ヵ月又は半減期の 5 倍のいずれか長い方に満たない患者。
  - 抗腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 製剤（又は他の生物製剤）の治療歴があり，ウォッシュアウト期間が以下に満たない患者。
    - alefacept，リツキシマブ，及び efalizumab：投与開始前 6 ヵ月間
    - アダリムマブ及びセルトリズマブ：ベースライン前 3 ヵ月間
    - エタネルセプト及びインフリキシマブ：ベースライン前 2 ヵ月間
    - 全身性免疫抑制剤（例：アザチオプリン，シクロスポリン，レフルノミド）：ベースライン前 1 ヵ月間

- プレドニゾン，メトトレキサート（methotrexate，MTX），又はサラゾスルファピリジン（salazosulfapyridine，SSZ）を投与中で，以下の基準を満たさない患者。
  - ベースライン前 4 週間及び試験期間中のプレドニゾン用量が 10 mg/日以下で一定であること
  - ベースライン前 4 週間及び試験期間中の MTX 用量が 25 mg/週以下で一定であること
  - ベースライン前 4 週間及び試験期間中の SSZ 用量が一定であること
- 非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug，NSAID）を投与中で，ベースライン前 4 週間及び試験期間中の用量が一定でない患者。

用量及び投与方法

用量及び投与方法は，試験方法の項に示した。

投与（観察）期間

検査・観察スケジュールは，A2209E1 試験-Table 9-1 に示した。

投与期：52 週間

追跡調査：最終投与 4 週後

試験終了時調査：最終投与 12 週後

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

有効性は主要評価項目としていない。

- ASAS 20 反応率
- ASAS 40 反応率

安全性

安全性を主要評価項目として評価した。

（1）主要評価項目

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図

（2）副次評価項目

免疫原性

PK

血清中セクキヌマブ濃度及び PK パラメータ（Cmin,ss，Cmax,ss）

PD

血清中総 IL-17A 濃度及び血清中 CRP 濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety set，SAF）：治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者。
- PK 解析対象集団：血清中セクキヌマブ濃度の測定値が得られ，かつ PK データに影響するような治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者。
- 薬力学（pharmacodynamics，PD）解析対象集団：投与開始後に少なくとも 1 回 PD が測定され，かつ PD データに影響するような治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者。

（2）有効性

有効性は PD 解析対象集団で解析した。ASAS の反応率は，A2209 試験のベースラインとの比較に基づいた。有効性評価項目について，A2209 試験期間及び本試験期間の推移図を示した。A2209 試験期間は，A2209 試験の投与群別（セクキヌマブ 0.1 mg/kg，セクキヌマブ 1 mg/kg，セクキヌマブ 10 mg/kg，又はプラセボ）に示した。

（3）安全性

有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）Version 15.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。A2209 試験からの移行後に本試験で認められた有害事象を解析に含めた。

有害事象は，MedDRA の器官別大分類（system organ class，SOC）別及び PT 別に発現被験者数及び発現率を示した。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，個々の被験者について臨床的に注目すべき異常値の有無を確認した。

免疫原性については，ベースライン，Week 0，Week 8，Week 24，Week 40 及び Week 64 の血清中の抗セクキヌマブ抗体を測定し，免疫原性データの一覧を作成した。

（4）PK

静脈内投与開始前（Cmin,ss）及び終了後（Cmax,ss）の血清中セクキヌマブ濃度について，A2209 試験の投与群別に，平均値及び標準偏差を算出した。

（5）PD

IL-17 の定量法の問題から，血清中総 IL-17A 濃度の測定を実施しなかった。血清中 CRP 濃度は時点別に要約した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

先行する A2209 試験から移行した 39 名が本試験に組み入れられ，治験薬が投与された。このうち 28 名が本試験を完了し，11 名（28.2%）が投与を中止した。

Table 4-1　　被験者の内訳（A2209E1 試験，全被験者）

	AIN457 10 mg/kg N = 21 n (%)	AIN457 1.0 mg/kg N = 8 n (%)	AIN457 0.1 mg/kg N = 7 n (%)	Placebo N = 3 n (%)	Total AIN457 N = 39 n (%)
完了	13 (61.9)	6 (75.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	28 (71.8)
中止	8 (38.1)	2 (25.0)	1 (14.3)	0	11 (28.2)
中止理由					
治験管理上の問題	2 (9.5)	0	0	0	2 (5.1)
有害事象	2 (9.5)	1 (12.5)	0	0	3 (7.7)
追跡不能	1 (4.8)	0	0	0	1 (2.6)
同意撤回	1 (4.8)	1 (12.5)	0	0	2 (5.1)
効果不十分	2 (9.5)	0	1 (14.3)	0	3 (7.7)

Source：A2209E1 試験-Table 14.1-1.1
表中の投与群の表記は A2209 試験での投与群を示す（以下の表でも同様）。

解析したデータセット

本試験に組み入れられた 39 名全員が SAF，PK 解析対象集団，及び PD 解析対象集団に含まれた（A2209E1 試験-Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

本試験に参加した 39 名の年齢の平均値は 42.5 歳で，90%が白人であった。BMI の平均値は 27.3 kg/m^2 であった。男性の割合は 59%であった。本試験での人口統計学的データは，A2209 試験でみられた特徴と同様であった（A2209E1 試験-Table 14.1-3.1）。

被験者の 5%が疾患修飾抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drug，DMARD），31%が NSAID，21%がステロイド，3%が抗 TNF-α 製剤を併用していた（A2209E1 試験-Table 14.1-3.2.2）。

有効性の結果

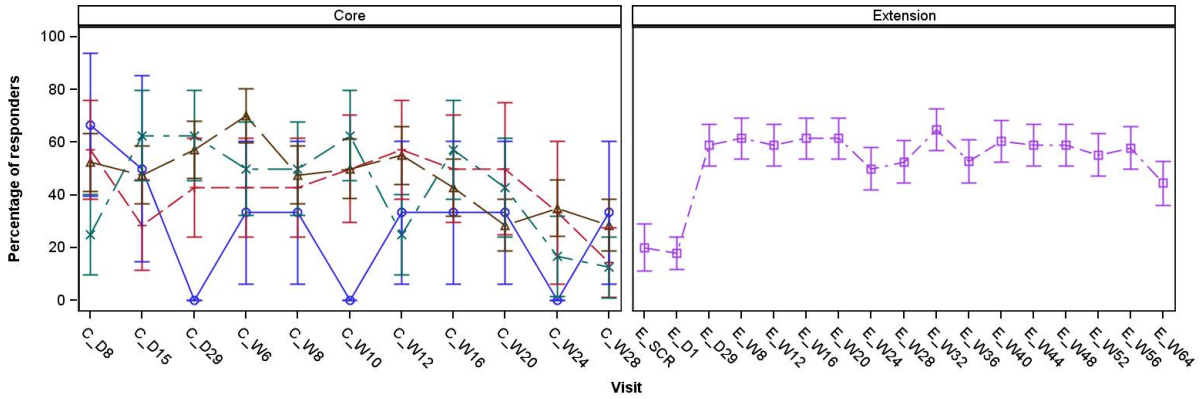
ASAS 20 反応率

ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（± 標準誤差）の推移をFigure 4-2に示す。

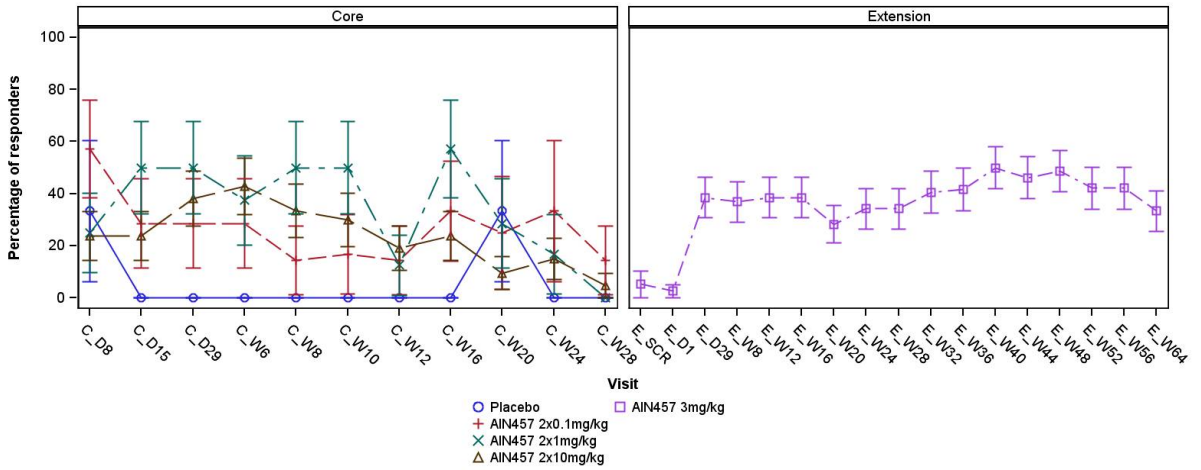
本試験期間を通じ，ASAS 20 反応率は約 60%，ASAS 40 反応率は約 40%程度で，小さな変動はあるもののほぼ一定のレベルで推移した。

Figure 4-2　ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率（+/- 標準誤差）の推移（A2209E1 試験，PD 解析対象集団）

ASAS 20



ASAS 40



Source：A2209E1 試験-Table 14.2-1.1
Core 又は C：A2209 試験，Extension 又は E：A2209E1 試験，SCR：追加ベースライン（A2209 試験からの移行が 3 週間を超えた被験者のみ）
A2209E1 試験の被験者は併合した。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

39 名にセクキヌマブが 1 回以上投与された。5 名に投与時間（治験実施計画書上では，投与速度 2 mL/min で約 120 分かけて静脈内投与）の逸脱が認められた。試験を中止した 11 名のうち 8 名は投与回数が計画（14 回）よりも 6～13 回少なかった。残る 3 名は計画通りの回数を投与されたため，39 名中 31 名は計画に従った回数を投与された（A2209E1 試験-Listing 16.2.5-1.1）。

（2）有害事象

有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況をTable 4-2に示す。

Table 4-2　有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（A2209E1 試験，SAF）

	AIN457 10 mg/kg N = 21 n (%)	AIN457 1.0 mg/kg N = 8 n (%)	AIN457 0.1 mg/kg N = 7 n (%)	Placebo N = 3 n (%)	Total AIN457 N = 39 n (%)
有害事象	21 (100.0)	6 (75.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	36 (92.3)
副作用	18 (85.7)	4 (50.0)	5 (71.4)	2 (66.7)	29 (74.4)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	4 (19.0)	1 (12.5)	0	0	5 (12.8)
投与中止に至った有害事象	2 (9.5)	1 (12.5)	0	0	3 (7.7)

Source：A2209E1 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.1.3，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.7-1.3

1）有害事象

全体で発現率が 5%を超える有害事象の発現率をTable 4-3に示す。

全体で，有害事象発現率は 92.3%（36/39 名）であった。最も発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり，次いで疲労及び口腔咽頭痛であった。

Table 4-3　有害事象発現率（全体で 5%超）（A2209E1 試験，SAF）

PT	AIN457 10 mg/kg N = 21 n (%)	AIN457 1.0 mg/kg N = 8 n (%)	AIN457 0.1 mg/kg N = 7 n (%)	Placebo N = 3 n (%)	Total AIN457 N = 39 n (%)
合計	21 (100.0)	6 (75.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	36 (92.3)
鼻咽頭炎	10 (47.6)	0	2 (28.6)	2 (66.7)	14 (35.9)
疲労	3 (14.3)	2 (25.0)	0	1 (33.3)	6 (15.4)
口腔咽頭痛	3 (14.3)	2 (25.0)	1 (14.3)	0	6 (15.4)
関節痛	2 (9.5)	0	2 (28.6)	0	4 (10.3)
下痢	3 (14.3)	0	0	1 (33.3)	4 (10.3)
頭痛	1 (4.8)	0	2 (28.6)	1 (33.3)	4 (10.3)
インフルエンザ様疾患	3 (14.3)	1 (12.5)	0	0	4 (10.3)

PT	AIN457 10 mg/kg N = 21 n (%)	AIN457 1.0 mg/kg N = 8 n (%)	AIN457 0.1 mg/kg N = 7 n (%)	Placebo N = 3 n (%)	Total AIN457 N = 39 n (%)
虹彩炎	2 (9.5)	1 (12.5)	0	1 (33.3)	4 (10.3)
動悸	1 (4.8)	2 (25.0)	1 (14.3)	0	4 (10.3)
腹部膨満	2 (9.5)	0	1 (14.3)	0	3 (7.7)
腹痛	3 (14.3)	0	0	0	3 (7.7)
上腹部痛	2 (9.5)	0	0	1 (33.3)	3 (7.7)
アフタ性口内炎	2 (9.5)	0	1 (14.3)	0	3 (7.7)
背部痛	2 (9.5)	0	0	1 (33.3)	3 (7.7)
頚部痛	1 (4.8)	1 (12.5)	0	1 (33.3)	3 (7.7)
末梢性浮腫	2 (9.5)	1 (12.5)	0	0	3 (7.7)
副鼻腔炎	2 (9.5)	0	1 (14.3)	0	3 (7.7)
関節炎	1 (4.8)	1 (12.5)	0	0	2 (5.1)
気管支炎	2 (9.5)	0	0	0	2 (5.1)
滑液包炎	0	1 (12.5)	1 (14.3)	0	2 (5.1)
挫傷	1 (4.8)	0	0	1 (33.3)	2 (5.1)
咳嗽	1 (4.8)	1 (12.5)	0	0	2 (5.1)
毛包炎	1 (4.8)	1 (12.5)	0	0	2 (5.1)
胃腸炎	2 (9.5)	0	0	0	2 (5.1)
高血圧	1 (4.8)	0	0	1 (33.3)	2 (5.1)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (12.5)	1 (14.3)	0	2 (5.1)
インフルエンザ	0	2 (25.0)	0	0	2 (5.1)
鉄欠乏性貧血	2 (9.5)	0	0	0	2 (5.1)
関節損傷	0	1 (12.5)	1 (14.3)	0	2 (5.1)
腎結石症	0	0	1 (14.3)	1 (33.3)	2 (5.1)
錯感覚	1 (4.8)	0	1 (14.3)	0	2 (5.1)
発熱	1 (4.8)	1 (12.5)	0	0	2 (5.1)
発疹	2 (9.5)	0	0	0	2 (5.1)
気道感染	1 (4.8)	0	0	1 (33.3)	2 (5.1)
腱炎	1 (4.8)	1 (12.5)	0	0	2 (5.1)
歯痛	1 (4.8)	0	1 (14.3)	0	2 (5.1)
嘔吐	2 (9.5)	0	0	0	2 (5.1)

Source：A2209E1 試験-Table 14.3.1-1.1
PT は，Total AIN457 の発現率の降順

2）副作用

全体で，副作用発現率は 74.4%（29/39 名）であった（A2209E1 試験-Table 12-6）。

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 4 名（クローン病，深部静脈血栓症，うつ病，副鼻腔炎，各 1 名）にみられた（A2209E1 試験-Table 14.3.1-1.1.2）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現例数・発現率をTable 4-4に示す。

重篤な有害事象は，全体で 5 名に発現し，毛包炎及びブドウ球菌性膿瘍（同一被験者 1 名），関節炎，クローン病，うつ病，並びに副鼻腔炎（各 1 名）であった。関節炎以外は治験薬との因果関係を否定されなかったが，いずれの事象も本剤の投与中止又は対症療法により消失した（A2209E1 試験-Listing 14.3.2-1.1）。

Table 4-4　　重篤な有害事象発現率（A2209E1 試験，SAF）

PT	AIN457 10 mg/kg N = 21 n (%)	AIN457 1.0 mg/kg N = 8 n (%)	AIN457 0.1 mg/kg N = 7 n (%)	Placebo N = 3 n (%)	Total AIN457 N = 39 n (%)
合計	4 (19.0)	1 (12.5)	0	0	5 (12.8)
関節炎	1 (4.8)	0	0	0	1 (2.6)
クローン病	1 (4.8)	0	0	0	1 (2.6)
うつ病	1 (4.8)	0	0	0	1 (2.6)
毛包炎	0	1 (12.5)	0	0	1 (2.6)
副鼻腔炎	1 (4.8)	0	0	0	1 (2.6)
ブドウ球菌性膿瘍	0	1 (12.5)	0	0	1 (2.6)

Source：A2209E1 試験-Table 14.3.1-1.1.3

（4）重要な有害事象

全体で 3 名が有害事象により治験薬の投与を中止した。投与中止に至った有害事象は，毛包炎及びブドウ球菌性膿瘍（同一被験者 1 名），うつ病，及びクローン病（各 1 名）であった。クローン病は，重篤な有害事象として報告され消失した翌日に再発した（再発時は非重篤）。クローン病の転帰は未回復であったが，その他の事象は投与中止及び薬物治療等により消失した（A2209E1 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査値について，臨床的に問題となる大きな変動は認められなかった（A2209E1 試験-Table 14.3-2.1）。血液学的検査値が基準範囲外となった被験者がみられたが，ほとんどが投与開始前にみられた異常，又は投与前後ともにみられた異常であり，臨床的に重要ではなかった（A2209E1 試験-Listing 14.3.4-1.1）。

2）血液生化学的検査

血液生化学検査値について，臨床的に問題となる大きな変動は認められなかった（A2209E1 試験-Table 14.3-1.1，Table 14.3-1.2，Table 14.3-1.3，Table 14.3-1.4）。

臨床的に注目すべき肝機能検査値異常（基準値上限の 2 倍超）が 4 名に認められた（A2209E1 試験-Listing 14.3.4-1.3）。このうち 3 名の肝機能検査値は，最終評価時点でスクリーニング値以下に復した。残る 1 名（被験者 1/5104）は最終評価時点でスクリーニング値より高かったが，試験全体を通して本剤の肝毒性を示唆する所見は認められなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインについて，臨床的に問題となる大きな変動は認められなかった。

6 名にバイタルサイン関連の有害事象（動悸：4 名，発熱：2 名，体温上昇及び体重減少：各 1 名）が報告された。いずれの事象も軽度であった。発熱及び動悸は治験薬との因果関係を否定されず，その他の事象は否定された（A2209E1 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

2）心電図

1 名でベースラインの QTcB 及び QTcF が 450 msec をわずかに超え，他の 1 名で試験終了時の QT 及び QTcF が 450 msec を超えた（A2209E1 試験-Listing 16.2.9-2.2）。その他の臨床的に注目すべき心電図異常は認められなかった。

3）免疫原性

本試験で抗セクキヌマブ抗体は認められなかった（A2209E1 試験-Table 14.3-6.1）。

PK の結果

血清中セクキヌマブ濃度の要約をTable 4-5に，血清中セクキヌマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移をFigure 4-3に示す。

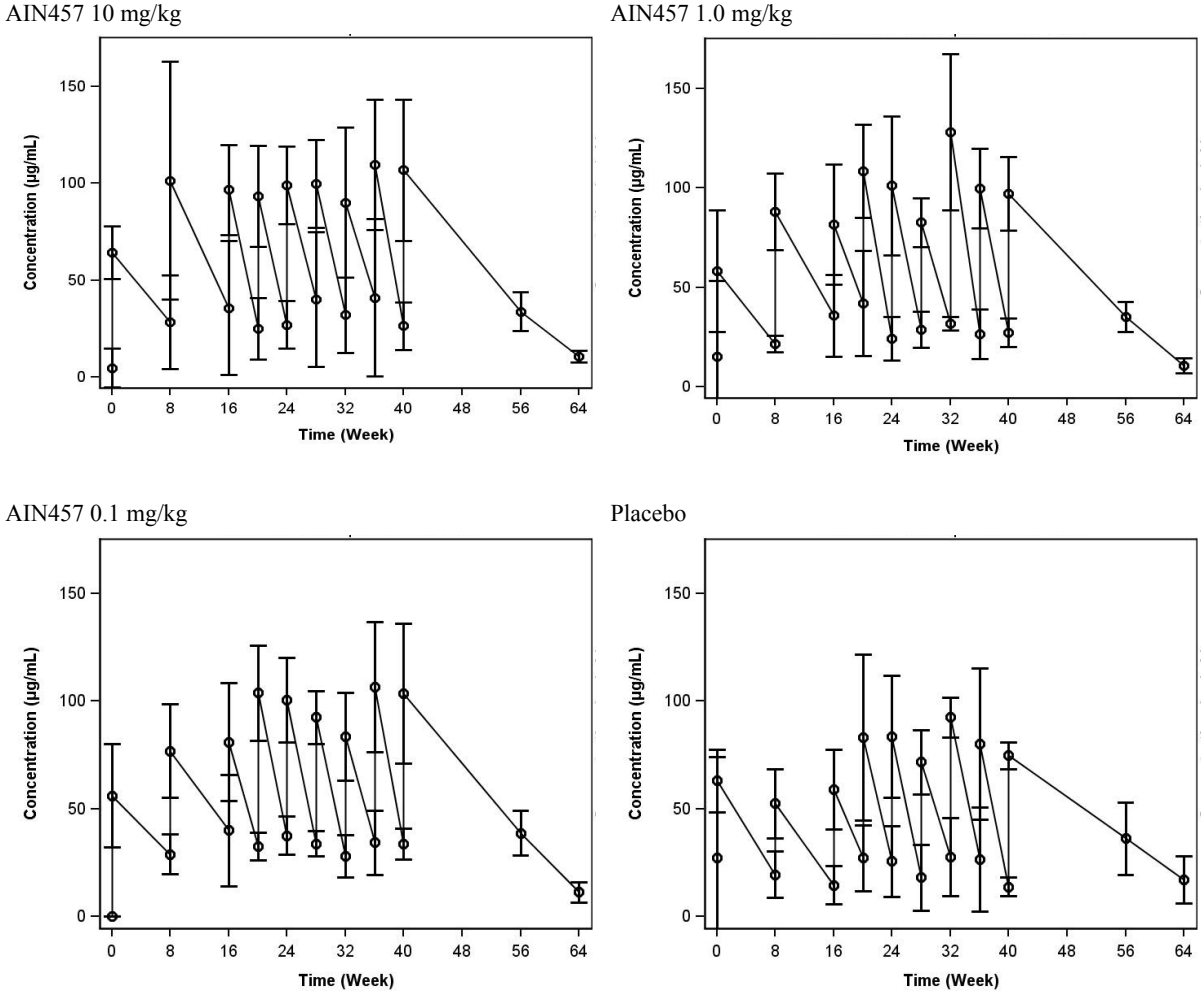
A2209 試験でセクキヌマブ群であった被験者では，Week 16 より後にセクキヌマブの Cmax,ss の平均値がプラトーに達したことから（82.7～128 µg/mL），セクキヌマブの血清中濃度は Week 16 より後に定常状態に達すると考えられた。Week 16 より後の Cmin,ss は 24.1～42.1 µg/mL であった。血清中セクキヌマブ濃度は，セクキヌマブ 3 mg/kg を 4 週間隔で静脈内投与したときに予測される範囲内であった。

Table 4-5　　血清中セクキヌマブ濃度（A2209E1 試験，PK 解析対象集団）

	AIN457 10 mg/kg		AIN457 1.0 mg/kg		AIN457 0.1 mg/kg		Placebo	
Week	n	Mean (SD) (μg/mL)	n	Mean (SD) (μg/mL)	n	Mean (SD) (μg/mL)	n	Mean (SD) (μg/mL)
0 / pre-inf	21	4.73 (10.1)	7	15.0 (38.4)	5	0.043 (0.059)	3	27.1 (46.9)
0 / post-inf	19	64.2 (13.5)	7	58.1 (30.5)	5	56.1 (24.1)	3	63.0 (14.6)
8 / pre-inf	19	28.4 (24.3)	8	21.7 (4.20)	5	28.9 (9.31)	3	19.4 (10.7)
8 / post-inf	18	101 (61.4)	8	88.0 (19.2)	6	76.9 (21.7)	3	52.4 (16.0)
16 / pre-inf	18	35.7 (34.7)	8	35.8 (20.7)	6	39.9 (25.8)	2	14.6 (8.78)
16 / post-inf	17	96.6 (23.1)	8	81.8 (30.2)	6	81.1 (27.5)	2	59.0 (18.5)
20 / pre-inf	19	24.9 (15.8)	7	42.1 (26.5)	6	32.6 (6.41)	3	27.2 (15.2)
20 / post-inf	19	93.3 (26.2)	7	108 (23.5)	6	104 (22.1)	3	83.2 (38.5)
24 / pre-inf	18	27.1 (12.4)	4	24.1 (10.9)	6	37.6 (8.74)	3	25.7 (16.5)
24 / post-inf	17	99.0 (20.1)	4	101 (35.0)	6	100 (19.7)	3	83.5 (28.4)
28 / pre-inf	16	40.1 (34.6)	4	28.8 (8.98)	6	33.8 (5.91)	2	18.0 (15.4)
28 / post-inf	16	99.8 (22.7)	4	82.7 (12.3)	5	92.4 (12.2)	2	71.8 (14.9)
32 / pre-inf	14	32.0 (19.6)	4	31.7 (3.33)	5	28.0 (9.69)	3	27.7 (18.2)
32 / post-inf	14	90.0 (38.7)	4	128 (39.4)	4	83.6 (20.3)	3	92.5 (9.21)
36 / pre-inf	10	41.0 (40.7)	5	26.5 (12.6)	6	34.3 (15.0)	2	26.5 (24.2)
36 /post-inf	10	110 (33.6)	5	99.7 (20.0)	6	107 (30.2)	2	80.2 (35.1)
40 / pre-inf	13	26.4 (12.2)	5	27.3 (7.16)	5	33.7 (7.21)	2	13.8 (4.38)
40 / post-inf	13	107 (36.4)	4	97.0 (18.5)	5	104 (32.4)	2	74.8 (6.22)
56	12	33.8 (9.92)	5	35.1 (7.62)	6	38.8 (10.3)	3	36.2 (16.9)
64	7	10.5 (3.03)	6	10.6 (3.82)	5	11.3 (4.81)	3	17.1 (10.9)

Source：A2209E1 試験-Table 14.2-7.1
pre-inf：点滴開始前，post-inf：点滴終了後

Figure 4-3　血清中セクキヌマブ濃度の平均値（+/-標準偏差）の推移（A2209E1 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2209E1 試験-Table 14.2-7.1

PD の結果

血清中 CRP 濃度の中央値は，本試験の投与初期に低下し，投与期を通じて低いレベルを維持した（A2209E1 試験-Table 14.2-3.1.1）。これは，セクキヌマブの抗炎症作用に基づく結果と考えられる。

4.3 その他の臨床試験

該当なし

5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本文書では，評価資料とした臨床試験のうち，Any セクキヌマブ群に発現したすべての死亡，及び日本人被験者に発現したその他の重篤な有害事象の叙述を示す。なお，プラセボからセクキヌマブに切り替えた被験者の場合は，切り替えた後に発現した事象のみ叙述を示す。

5.1 F2310 試験

5.1.1 死亡

被験者 2055-2055002 - 死亡（死亡），SAE（死亡）

投与群：セクキヌマブ 150 mg

被験者背景：39 歳，男性，白人

事象：1. 死亡（死亡），2. SAE（死亡）

本被験者は 2005 年に AS と診断され，本試験組入れ時の AS 罹患期間は 8 年であった。AS に対する治療歴は，アダリムマブ（40 mg を 2 週 1 回，1 年間，2011 年 2 月 25 日に投与中止）であった。組入れ時は喫煙者であった（57 pack-years）。

AS に対する併用薬はジクロフェナクナトリウム（150 mg を頓用で 2011 年 5 月 19 日から 4 年 7 ヵ月間）であった。

合併症は上腹部痛（ランソプラゾールで治療）及び皮膚炎であった。特記すべき既往歴は指炎及び末梢関節炎であった。

2013 年 5 月 27 日（Day 1），治験薬の初回投与を受けた。

2013 年 9 月 16 日（Day 113），投与期 1 を完了し，投与期 2 に移行した。2014 年 5 月 26 日（Day 365），投与期 2 を完了し，投与期 3 に移行した。2015 年 5 月 25 日（Day 729），投与期 3 を完了し，投与期 4 に移行した。

2015 年 11 月 5 日（Day 893），規定来院で不調感を訴え，咳嗽を伴う上気道感染症状が認められた。白血球 11.8×10^9/L（基準範囲：4.0～10.7×10^9/L），好中球 7.8×10^9/L（基準範囲：1.6～7.4×10^9/L）であった。

2015 年 12 月 7 日（Day 925，投与期 4），インフルエンザ（非重篤，中等度）が発現した。

2015 年 12 月 11 日（Day 929），肺炎を発症し，在宅治療を受けた。2015 年 12 月 14 日（Day 932），自宅で死因不明の死亡状態で発見された。剖検が実施され，2015 年 12 月 22 日（Day 940，本試験報告期間終了後）に剖検報告書を入手し，左肺の大葉性肺炎が報告された。また，心肥大，心拡張，及び左前下行枝にプラークによる中等度の狭窄が認められた。

剖検報告書では，死亡に至った基礎疾患は心拡張及び心肥大，直接の死因は左肺の大葉性肺炎であり，軽度の冠不全及び AS も死亡に寄与したと結論された。

治験担当医師により，死亡と治験薬との関連は否定された。

被験者 1041-1041002 - 死亡（心筋梗塞），有害事象による投与中止（心筋梗塞）

投与群：セクキヌマブ 75 mg

被験者背景：60 歳，男性，白人

事象：1. 死亡（心筋梗塞），2. 有害事象による投与中止（心筋梗塞）

本被験者は 2005 年に AS と診断され，本試験組入れ時の AS 罹患期間は 7 年であった。AS に対する治療歴は，インフリキシマブ（400 mg，投与頻度不明，75 ヵ月間，2012 年 10 月に投与中止）であった。組入れ時は喫煙者であった（45 pack-years）。

AS に対する併用薬は，メフェナム酸［1500 mg を 1 日 1 回（期間不明）及び 2006 年から頓用で 85 ヵ月間（用量不明）］，インドメタシン（150 mg を 1 日 1 回，期間不明），dexibuprofen（1200 mg を 1 日 1 回，期間不明），及びジクロフェナク（150 mg を 1 日 1 回，期間不明）であった。

合併症は呼吸困難（3 週間前から）であった。特記すべき既往歴は虫垂切除（1959 年）及びブドウ膜炎であった。

2012 年 12 月 19 日（Day 1），心電図で心室性期外収縮が認められた。リポ蛋白質 1485 mg/L（基準範囲：0～300 mg/L），低比重リポ蛋白（low density lipoprotein，LDL）コレステロール 3.48 mmol/L（基準範囲：0～3.34 mmol/L），CRP 39.6 mg/L（基準範囲：0～5 mg/L）であった。同日に治験薬の初回投与を受けた。

2013 年 1 月 16 日（Day 29，投与期 1），左側の胸郭痛を訴え入院した。被験者は 3 週間前から呼吸困難があった。救急科への到着時に心肺停止状態となった。心肺蘇生法が行われ，心筋梗塞と診断された。心筋梗塞に対する治療は報告されなかった。直近の治験薬投与は 2013 年 1 月 9 日（Day 22）であり，これが治験薬の最終投与となった。蘇生に至らず，2013 年 1 月 16 日，急性心筋梗塞により死亡した。剖検が実施され，死因は前室間枝の新たな冠動脈血栓症を伴う前壁中隔心筋梗塞の再発と報告された。その他に，中隔後部の肥厚，三枝冠動脈疾患，心肥大及び心拡大，並びに全身動脈硬化が認められた。さらに，心肺蘇生法実施による両側の肋骨閉鎖性骨折（第 2～5 肋骨）が認められた。肺動脈に問題はなく，両側胸腔に水様性・琥珀色の胸腔内液，肺辺縁部の気腫，及び慢性肺うっ血が認められた。腹腔に異物は認められなかった。

治験担当医師により，心筋梗塞と治験薬との関連は否定された。冠動脈性心疾患及びニコチン依存が心筋梗塞の原因として考えられると報告された。

被験者 5008-5008001 - 死亡（呼吸停止），SAE（肺炎 2 件，腰椎骨折，脾破裂，呼吸停止）

投与群：セクキヌマブ 75 mg

被験者背景：77 歳，男性，白人

事象：1. 死亡（呼吸停止），2. SAE（肺炎 2 件，腰椎骨折，脾破裂，呼吸停止）

本被験者は 2012 年に AS と診断され，本試験組入れ時の AS 罹患期間は 5 ヵ月であった。AS に対する治療歴はなかった。組入れ時は喫煙者であった（10 pack-years）。

AS に対する併用薬は，アセトアミノフェン（1000 mg を 1 日 1 回，2008 年から 7 年 10 ヵ月間），イブプロフェン（1600 mg を 1 日 1 回，2008 年から 7 年 10 ヵ月間），及びトラマドール（50 mg を毎日，2008 年から 7 年 10 ヵ月間）であった。

合併症は痛風（アロプリノールで治療），季節性アレルギー［グアイフェネシン+デキストロメトルファン（Amibid DM）及びロラタジンで治療］，高血圧（フロセミド，アムロジピンベシル酸塩で治療），2 型糖尿病（glipizide，メトホルミンで治療），合併症のない糖尿病，安定冠動脈疾患，脂質異常症／高脂血症，喘息，良性前立腺肥大症，両耳の難聴，外骨腫，スルファメトキサゾール+トリメトプリム（Bactrim），ペチジン（Demerol），及びペニシリンに対する薬物過敏症，間質性肺疾患，並びに肩回旋筋腱板症候群であった。また，睡眠時無呼吸症候群に対して持続的気道陽圧（C-PAP）を使用していた。特記すべき既往歴は膀胱癌（1991 年）であった。

2013 年 3 月 14 日（Day 1），治験薬の初回投与を受けた。

2013 年 7 月 11 日（Day 120），投与期 1 を完了し，投与期 2 に移行した。2014 年 3 月 13 日（Day 365），投与期 2 を完了し，投与期 3 に移行した。

2014 年 9 月 23 日（Day 559，投与期 3），初発の肺炎（中等度）と診断された。同日，胸部 X 線検査で左下葉の肺炎が認められた。入院し（日付不明），バンコマイシン及びレボフロキサシンが投与された。肺炎による治験薬に対する処置はなかった。2014 年 9 月 26 日（Day 562），肺炎は消失したと判断された。本被験者は退院した（日付不明）。

2015 年 3 月 9 日（Day 726），投与期 3 を完了し，投与期 4 に移行した。

2015 年 10 月 29 日（Day 960，投与期 4），転倒して外傷性第 3 腰椎骨折及び脾破裂（いずれも中等度）が発現し，入院した（入院日及び診断方法は不明）。腰椎骨折及び脾破裂による入院後の投薬及び治療に関する情報は提供されなかった。腰椎骨折及び脾破裂による治験薬に対する処置はなかった。

2015 年 11 月 4 日（Day 966，投与期 4），2 件目の肺炎（高度）と診断された。2015 年 11 月 6 日（Day 968），腹水（非重篤）が認められ，穿刺を行い，経鼻胃栄養のために挿管した。肺炎による治験薬に対する処置はなかった。

2015 年 11 月 6 日（Day 968），造影 CT 検査で脾破裂は消失したと判断された。

2015 年 11 月 13 日（Day 975，投与期 4），呼吸停止が認められ，同日に死亡した。呼吸停止の発現まで治験薬の投与は継続されており，最終投与日は 2015 年 9 月 24 日（Day 925）であった。剖検は実施されなかった。

治験担当医師により，肺炎 2 件，腰椎骨折，脾破裂，及び呼吸停止と治験薬との関連は否定された。

5.1.2 その他の重篤な有害事象

発現した重篤な有害事象の叙述は試験報告書の 14.3.3 項に示した。

5.2 F2305 試験

5.2.1 死亡

被験者 2011-2011006 - 死亡（急性呼吸不全），SAE（肺線維症，呼吸不全，肺炎，急性呼吸不全，脳浮腫，心不全），有害事象による投与中止（急性呼吸不全）

投与群：セクキヌマブ IV-75 mg

被験者背景：37 歳，男性，白人

事象：1. 死亡（急性呼吸不全），2. SAE（肺線維症，呼吸不全，肺炎，急性呼吸不全，脳浮腫，心不全），有害事象による投与中止（急性呼吸不全）

本被験者は 1999 年に AS と診断され，本試験組入れ時の AS 罹患期間は 13 年であった。AS に対する全身療法歴は，メトトレキサート（10 mg を週 1 回，2012 年に投与中止）及び葉酸（用法・用量不明，2012 年に投与中止）であった。組入れ時は喫煙者であった（15 pack-years）。

AS に対する併用薬は，メロキシカム（15 mg，頓用，2010 年 10 月～），メチルプレドニゾロン（10 mg を 1 日 1 回，2008 年 2 月～），及び tolperisone（150 mg を 1 日 2 回，2008 年 2 月～）であった。

合併症は慢性胃炎（オメプラゾールで治療，以下同じ），骨粗鬆症（イバンドロン酸），動脈性高血圧（ビソプロロール），肝臓血管腫（治療内容不明，以下同じ），及び脂肪肝であった。特記すべき既往歴の報告はなかった。

2012 年 3 月 19 日（Day 1），胸部 X 線検査及び心電図は正常であった。BASMI の胸郭可動性のスコアが左右ともに低下していた。血圧は 135/90 mmHg，脈拍は 81 bpm であった。同日に治験薬の初回投与を受けた。

2013 年 3 月 21 日（Day 368），投与期 1 を完了し，投与期 2 に移行した。

2014 年 1 月 30 日（Day 683，投与期 2），乾性及び刺激性の咳嗽，関節痛，筋肉痛，著しい全身疲労，及び発熱（39°C）が認められた。全身状態は，重度の機能低下が認められ，顕著な脊柱後弯症があり，脊椎の可動性は制限され，動きには疼痛を伴った。診察で，胸郭打診での過共鳴音，肺胞呼吸音の減弱，断続性乾性喘鳴，及び両肺の低音性連続性ラ音が認められた。動脈圧

110/70 mmHg，呼吸数 26/分（増加）であった。同日，肺炎，慢性呼吸不全の急性代償不全，及び両側の肺線維症と診断され（いずれも重度），翌日（2014 年 1 月 31 日）入院となった。入院時の胸部 X 線検査で肺門陰影が認められ，肺門腫脹はなく，両肺の輪郭は明瞭で，両肺に淡い小斑点状の浸潤影が認められた。末梢血酸素飽和度は 91.3%であった。セフトリアキソン及びシプロフロキサシンが投与され，酸素療法が実施された。同日の血液ガス分析で動脈の低酸素血症が認められ，PaO_2 57 mmHg，$PaCO_2$ 26 mmHg，pH 7.44，HCO_3 17.2 mmol/L，BE 5.1 mmol/L，酸素飽和度 91%であった。肺機能検査で肺活量低下（1.65 L，43%），1 秒量減少（1.12 L，34%），及び Tiffeneau index 低下（68%）が認められた。入院中，加療を強化したが，状態悪化が進行した。2014 年 2 月（日付不明）の心エコー検査で，左室収縮機能は正常で，心拡大及び肺動脈圧上昇は認められず，軽度の心嚢液貯留が認められた。2014 年 2 月 4 日（Day 688），状態悪化及び低酸素血症の悪化による治療継続のため集中治療室に転室した。肺炎及び慢性呼吸不全の急性代償不全に対してメチルプレドニゾロン，セフォペラゾン / スルバクタム，フルコナゾール，レボフロキサシン，イミペネム/シラスタチンが投与され，心不全に対してベラパミルが投与された。また，血栓予防として nadroparin 及びヘパリンが投与された。急性呼吸不全により治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は 2014 年 1 月 22 日（Day 675）であった。喀痰顕微鏡検査及び抗酸菌検査では正常であった。臨床検査（日付不明）では ESR 54 mm/h，フィブリノゲン 4.5 g/L，白血球 14.2×10^9/L，INR 正常，PTT 118（76%，基準範囲及び単位不明）であった。被験者の状態は，数日間一時的に安定した後，悪化が進行した。2014 年 2 月（日付不明），脳浮腫，急性呼吸不全，及び心不全と診断された（いずれも重度）。

2014 年 2 月 22 日（Day 706），心不全，肺炎，両側の肺線維症，脳浮腫，及び非代償性慢性呼吸不全を伴う急性呼吸不全（低酸素性）により被験者は死亡した。治験担当医師により，第一の死因は原因不明の急性呼吸不全であり，その他の原因は心不全，両側の肺線維症，肺炎，脳浮腫，及び非代償性慢性呼吸不全であったと報告された。剖検は実施されなかった。

治験担当医師により，肺線維症，呼吸不全，肺炎，急性呼吸不全，脳浮腫，及び心不全と治験薬との関連は否定された。炎症性変化が頻発した両側の肺硬化に基づき，呼吸不全は，呼吸機能低下及び心機能低下の増悪であったと考えられた。また，呼吸不全の原因となった疾患は両側の肺線維症及び非代償性慢性呼吸不全であると報告された。

5.2.2 その他の重篤な有害事象

発現した重篤な有害事象の叙述は試験報告書の 14.3.3 項に示した。

5.3 H1301 試験

5.3.1 死亡

該当なし

5.3.2 その他の重篤な有害事象

被験者 1001-003 - SAE（子宮頚部腺癌），有害事象による投与中止（子宮頚部腺癌）

投与群：セクキヌマブ 150 mg

被験者背景：38 歳，女性，アジア人

事象：1. SAE（子宮頚部腺癌），2. 有害事象による投与中止（子宮頚部腺癌）

本被験者は 2016 年に AS と診断され，その 10 日後に本試験に組み入れられた。ただし，2012 年から背部痛を訴えており，同年から AS に対する治療歴があった。

AS に対する併用薬はジクロフェナクナトリウム（2012 年 7 月から 75 mg を 1 日 2 回，2017 年 2 月 28 日から 37.5 mg を 1 日 1 回）及びサラゾスルファピリジン（2015 年 7 月 31 日から 250 mg を 1 日 2 回）であった。

合併症はそう痒症（レボセチリジン塩酸塩で治療）及び膿疱性乾癬であった。特記すべき既往歴は滑膜炎，ざ瘡，膿疱症，骨増殖症，及び骨炎（SAPHO 症候群）であった。

組入れ時は喫煙者であった（3.40 pack-years）。

2016 年 11 月 8 日（Day 1），治験薬の初回投与を受けた。

2017 年 4 月 24 日（Day 168），投与期 1 を完了し，投与期 2 に移行した。

2017 年 5 月 17 日（Day 191，投与期 2），パパニコロースミア検査で異型腺細胞が認められ，子宮頚部腺癌が発覚した。2017 年 6 月 5 日（Day 210）及び 2017 年 7 月 3 日（Day 238），子宮頚部生検が実施され，早期子宮頚部腺癌の診断が確定された。本事象に対する治療は報告されなかった。本事象により治験薬の投与は中止され，最終投与日は 2017 年 6 月 19 日（Day 224）であった。2017 年 9 月 4 日（Day 301），子宮円錐切除術が実施された。2017 年 10 月 16 日（Day 343），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，再発リスクは低いと判断され，経過観察となった。同日，子宮頚部腺癌は消失したと判断された。

2017 年 7 月 26 日（Day 261），子宮頚部腺癌により本試験への参加を中止した。

治験担当医師により，子宮頚部腺癌と治験薬との関連は否定されなかった。

被験者 1003-001 - SAE（薬疹），有害事象による投与中止（薬疹）

投与群：セクキヌマブ 150 mg

被験者背景：43 歳，女性，アジア人

事象：1. SAE（薬疹），2. 有害事象による投与中止（薬疹）

本被験者は 2015 年に AS と診断され，本試験組入れ時の AS 罹患期間は 7 ヵ月であった。AS に対する治療歴はなかった。

AS に対する併用薬はセレコキシブ（2015 年 8 月 11 日から 200 mg を 1 日 2 回）であった。

合併症は季節性アレルギー（エバスチンで治療，直近の投与は 2016 年 4 月 19 日～2016 年 4 月 28 日）であった。特記すべき既往歴はなかった。

2016 年 4 月 5 日（Day 1），治験薬の初回投与を受けた。

2016 年 5 月 30 日（Day 56），治験薬の最終投与を受けた。

2016 年 6 月 6 日（Day 63，投与期 1），軽度のそう痒を伴う湿疹が認められ，湿疹はその後数日間かけて全身に広がった。2016 年 6 月 10 日，この皮疹に対して被験者はエバスチンを自己投与した。2016 年 6 月 14 日，皮膚科を紹介され，左肘の皮膚生検が実施された。皮膚病変部のその後の経過は複雑であった。眼科を受診し，眼病変は否定された。生検の病理解析で薬疹を示す所見は認められなかったが，時間的関係を踏まえて，皮膚科医により治験薬投与による薬疹と診断された。2016 年 6 月 21 日（Day 78），生検後の抜糸が実施された。2016 年 8 月 23 日，両下肢及び腰部の紅斑及び鱗屑は持続していた。薬疹に対してエバスチン，ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル，ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム，クロベタゾールプロピオン酸エステル，ヒドロコルチゾン酪酸エステル，及びセフジニルが投与された。本事象により治験薬の投与は中止された。2016 年 9 月 13 日（Day 162），被験者は皮膚科に来院した。軽度の紅斑を伴う湿疹が頭部に持続していたが，滲出液量は少なく，そう痒感が認められた。後頸部の慢性湿疹が持続し，ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（アンテベート）が投与された。2016 年 10 月 4 日（Day 183），皮膚科に来院し，毛髪脱落の改善及び後頸部の慢性湿疹の持続が認められた。2016 年 11 月 22 日（Day 232），皮膚科に来院し，頭部全体に軽度の紅斑が認められた。これは被験者がクロベタゾール（デルモベートスカルプローション）を中断（中断日及び中断期間は不明）したためであり，皮膚科医によりデルモベートの再開が指示された。両側手背及び両側外耳にそう痒感を訴えたため，ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏を塗布するよう指示された。2017 年 1 月 10 日（Day 281），皮膚科に来院し，軽度の紅斑が頭部に持続して認められた。両下肢の湿疹の主因は皮膚乾燥であった。外耳は左側のみに軽度の湿疹が認められた。局所投与の継続が推奨されたが，病変部はほぼ消失していると報告され，同日（2017 年 1 月 10 日），薬疹は消失したと判断された。

2016 年 6 月 28 日（Day 85）に投与期 1 を中止し，追跡調査期に移行した。

2016 年 8 月 23 日（Day 141）に本試験への参加を中止した。

治験担当医師により，薬疹と治験薬との関連は否定されなかった。

被験者 1008-001 - SAE（冠動脈閉塞：2 件）

投与群：セクキヌマブ 150 mg

被験者背景：46 歳，男性，アジア人

事象：1. SAE（冠動脈閉塞：2 件）

本被験者は 2015 年に AS と診断され，本試験組入れ時の AS 罹患期間は 6 ヵ月であった。AS に対する治療歴はなかった。

AS に対する併用薬はセレコキシブ（2016 年 1 月 12 日から 400 mg を 1 日 2 回）であった。

合併症はウイルス性上気道感染［レボフロキサシン，パブロンゴールド A（グアイフェネシン含有），クラリスロマイシン，及びジメモルファンで治療］，合併症のある糖尿病（グリメピリ

ド，ダパグリフロジン，メトホルミン塩酸塩，アログリプチン安息香酸塩，サキサグリプチン水和物，及びリナグリプチンで治療），高脂血症（ロスバスタチンで治療），高血圧（ロサルタンカリウムで治療），冠動脈疾患（2016 年 2 月 23 日に冠動脈形成術を実施。アスピリン，ニコランジル，プラスグレル塩酸塩，及びカルベジロールでも治療），アレルギー性鼻炎，糖尿病網膜症，ペイロニー病，及び両眼の白内障であった。特記すべき既往歴はなかった。

2016 年 7 月 6 日（Day 1），治験薬の初回投与を受けた。

2016 年 2 月 23 日（本試験組入れ前），胸痛のため入院した。左前下行枝の冠動脈形成術が実施されたが，右冠動脈閉塞の開通には至らなかった。

2016 年 11 月 7 日（Day 125），右冠動脈の冠動脈形成術のため入院した。

2016 年 11 月 8 日（Day 126，投与期 1），冠動脈造影で右冠動脈閉塞が再確認され（1 件目），薬剤溶出性ステントを右冠動脈に留置する経皮的冠インターベンションにより治療された。冠動脈閉塞に対してニトログリセリン，リドカイン塩酸塩，及びジアゼパムが投与された。本事象による治験薬に対する処置はなかった。2016 年 11 月 10 日（Day 128），退院した。2016 年 11 月 30 日（Day 148），冠動脈閉塞は消失したと判断された。

2016 年 12 月 21 日（Day 169），投与期 1 を完了し，投与期 2 に移行した。

2017 年 6 月 6 日（Day 336），治験薬の最終投与を受けた。

2017 年 6 月 19 日（Day 349），冠動脈検査（経皮的冠インターベンションから 6 ヵ月後の検査）のため入院した。2017 年 6 月 20 日（Day 350，投与期 2），冠動脈造影で右冠動脈閉塞の再発が認められた（2 件目）。2 件目の冠動脈閉塞に対してニトログリセリン，リドカイン塩酸塩，及びジアゼパムが投与された。2017 年 6 月 22 日（Day 352），退院した。2017 年 7 月 5 日（Day 365），2 件目の冠動脈閉塞は消失したと判断された。

2017 年 7 月 5 日（Day 365），投与期 2 を完了し，追跡調査期に移行した。

2017 年 8 月 30 日（Day 421），本試験を完了した。

治験担当医師により，冠動脈閉塞 2 件と治験薬との関連は否定された。