

審議結果報告書

令和元年 11 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] トルツ皮下注80 mgシリンジ、同皮下注80 mgオートインジェクター
[一 般 名] イキセキズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成31年 1 月17日

[審 議 結 果]

令和元年 10 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間（令和 6 年 7 月 3 日まで）とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和元年 10 月 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター
[一 般 名] イキセキズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 17 日
[剤形・含量] 1 シリンジ（1 mL）中にイキセキズマブ（遺伝子組換え）80 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等において更に検討が必要と考える。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

強直性脊椎炎

（下線部追加）

[用法及び用量]

<尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症>

通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週間後から 12 週間後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。

<強直性脊椎炎>

通常、成人にはイクセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年9月18日

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

申請品目

- [販売名] トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター
[一般名] イキセキズマブ (遺伝子組換え)
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 17 日
[剤形・含量] 1 シリンジ (1 mL) 中にイキセキズマブ (遺伝子組換え) 80 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
強直性脊椎炎

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

<尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症>

通常、成人にはイキセキズマブ (遺伝子組換え) として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。

<強直性脊椎炎>

通常、成人にはイキセキズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、過去に少なくとも 1 剤の抗 TNF 製剤による治療により効果不十分又は不耐容であった患者では、初回に 160 mg を皮下投与し、以降 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与することができる。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 3

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	28
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	28
10. その他	28

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター」の有効成分であるイクセキズマブ（遺伝子組換え）は、米国 Eli Lilly and Company により創製されたヒト IL-17A に対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は 2016 年 7 月に既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を効能・効果として承認されている。

強直性脊椎炎（AS）は、近年提唱された脊椎と仙腸関節を主な病変部位とする体軸性脊椎関節炎（axSpA）という疾病単位の亜集団である、X 線画像所見を有する axSpA（rad-axSpA）と同義と考えられている（Ann Rheum Dis 2009; 68: 777-83、Ann Rheum Dis 2019; 78 (Suppl 2): 85）。病変部位では靭帯と骨の付着部位に炎症が起こり、疼痛、腫脹、運動制限等が認められ、進行すると組織の石灰化や骨化を来し、脊椎強直に至る。なお、AS は、平成 27 年 5 月 13 日付け厚生労働省告示第 266 号にて指定難病（告示番号 271）とされ、本邦における有病率は 0.0065%と推計されている（J Rheumatol 2001; 28: 554-9）。AS に対する薬物療法としては、NSAIDs が第一選択薬として使用され、NSAIDs 不応例又は忍容不良な AS 患者に対する治療薬として、TNF 阻害薬が推奨されている（AS に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン）他、抗 IL-17A 抗体であるセクキヌマブが承認されている。

IL-17A は主に Th17 細胞から産生される炎症性サイトカインであり、IL-17 経路の腱付着部炎及び骨リモデリング異常への寄与が示唆されていること（Mod Rheumatol 2009; 19: 316-22、Arthritis Rheum 2012; 64: 110-20）、AS 患者では血中や関節組織等で IL-17 濃度や IL-17 産生細胞数が上昇していること（Joint Bone Spine 2007; 74: 304-5、Arthritis Rheum 2009; 60: 1647-56 等）、IL-17A を中和することで AS 発症に関与する細胞レベルでの反応が阻害されるとともに AS 患者での疾患活動性が低下することが示されていること（Lancet 2013; 382: 1705-13、N Engl J Med 2015; 373: 2534-48 等）等の報告から、AS への治療効果を期待して本剤の開発が進められた。

海外においては、本剤の AS に関する臨床開発は 2016 年■月より開始され、米国では 2019 年 8 月に承認され、■■■■では■■■■年■月現在■■■■である。

本邦においては、本剤の AS に対する臨床開発は 2016 年■月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度、ADA 及び中和抗体は、酵素免疫測定法（本薬の定量下限：6.3 又は 7.5 ng/mL、ADA の検出下限：4.6 ng/mL、中和抗体の検出下限：122.0 ng/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、AS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（RHBV 試験 [CTD 5.3.5.1.1.1~4]）及び海外第Ⅲ相試験（RHBW 試験 [CTD 5.3.5.1.2.1~2]）、並びに母集団薬物動態解析及び曝露量-応答解析が新たに提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは幾何平均値で示す。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1.1~4：RHBV 試験 [2016 年■月～継続中（2018 年■月データカットオフ）]）

AS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（7.1 参照）において、初回に本剤 160 mg 又は 80 mg を皮下投与し、その後本剤 80 mg を Q4W 又は Q2W で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 1 のとおりであった。プラセボを Q2W で 16 週間皮下投与した後に本剤 80 mg（16 週時のみ 160 mg）を Q4W 又は Q2W で反復皮下投与したとき及びアダリムマブ 40 mg を Q2W で 16 週間皮下投与した後に 20 週時から本剤 80 mg を Q4W 又は Q2W で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 2 とおりであった。ADA 陽性例¹⁾は Q4W 群 8/81 例、Q2W 群 7/83 例、アダリムマブ→本剤 Q4W 群 3/44 例、アダリムマブ→本剤 Q2W 群 1/42 例、プラセボ→本剤 Q4W 群 2/42 例、プラセボ→本剤 Q2W 群 2/43 例に認められ、このうちアダリムマブ→本剤 Q4W 群の 1 例は中和抗体陽性であった。

表 1 本剤反復皮下投与時の AS 患者の血清中本薬トラフ濃度の推移 (µg/mL) (全期間)

用法・用量	初回投与量	集団	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 16 週後	投与 24 週後	投与 52 週後
80 mg Q4W	80 mg	全体集団	4.58 (28) [42] ^{b)}	2.24 (55) [42]	3.36 (49) [40]	3.73 (44) [40]	3.48 (57) [39]	3.76 (45) [39]	3.49 (70) [35]
		日本集団 ^{a)}	5.48 ^{b)}	2.28	3.25	3.10	3.08	3.43	2.23 ^{c)}
80 mg Q2W	160 mg	全体集団	8.95 (51) [39] ^{b)}	4.82 (45) [39]	3.89 (56) [38]	3.74 (54) [36]	3.95 (55) [33]	3.84 (50) [33]	3.34 (78) [30]
		全体集団	4.24 (56) [45]	7.15 (70) [42]	10.4 (33) [38]	11.6 (36) [39]	11.6 (54) [38]	11.7 (37) [39]	10.4 (65) [36]
80 mg Q2W	80 mg	全体集団	4.24 (56) [45]	7.15 (70) [42]	10.4 (33) [38]	11.6 (36) [39]	11.6 (54) [38]	11.7 (37) [39]	10.4 (65) [36]
		全体集団	8.84 (37) [38]	9.20 (44) [38]	9.91 (36) [35]	10.1 (52) [33]	11.3 (43) [33]	9.86 (42) [37]	9.27 (51) [33]

幾何平均値 (CV%) [測定例数]、2 例以下の場合には個別値

- a) 日本人以外のアジア人 1 例
- b) 非トラフ値
- c) 投与 53 週後（最終投与 5 週後）値

表 2 本剤反復皮下投与時の AS 患者の血清中本薬トラフ濃度の推移 (µg/mL) (継続投与期)

盲検期における投与群	用法・用量	集団	投与 24 週後	投与 28 週後	投与 36 週後	投与 52 週後
プラセボ群	80 mg ^{a)} Q4W	全体集団	3.49 (46) [40]	3.06 (55) [40]	3.16 (64) [41]	2.97 (76) [38]
		日本集団	2.20 (24) [3]	2.11 (39) [3]	1.44, 2.50	2.84 (54) [3]
アダリムマブ群	80 mg ^{a)} Q2W	全体集団	9.75 (48) [41]	10.0 (48) [40]	9.98 (51) [42]	10.1 (56) [38]
		全体集団	2.56 (54) [44] ^{b)}	3.18 (46) [43]	3.28 (53) [43]	3.01 (71) [35]
	80 mg Q4W	全体集団	2.56 (54) [44] ^{b)}	3.18 (46) [43]	3.28 (53) [43]	3.01 (71) [35]
		日本集団	2.44, 2.57 ^{b)}	3.20, 4.56	2.33, 3.75	2.91, 3.55
80 mg Q2W	全体集団	6.55 (47) [39] ^{b)}	8.53 (45) [39]	9.84 (48) [37]	8.84 (61) [34]	
	日本集団	7.20 ^{b)}	12.9 ^{c)}	10.7	8.90	

幾何平均値 (CV%) [測定例数]、2 例以下の場合には個別値

- a) 16 週時のみ 160 mg
- b) 定常状態に達していない値
- c) 投与 27 週後値

¹⁾ ベースライン時は ADA 陰性かつ本剤投与後に ADA 陽性（検出可能な希釈倍率が 10 倍以上）と判定された患者、又はベースライン時に ADA 陽性であった患者のうち本剤投与後の抗体価がベースラインから 4 倍以上上昇した患者。

6.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2.1～2：RHBW 試験〔2016年■月～継続中（2019年■月データカットオフ）〕）

AS患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（7.2参照）において、初回に本剤160mg又は80mgを皮下投与し、その後本剤80mgをQ4W又はQ2Wで反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表3のとおりであった。ADA陽性例²⁾はQ4W群15/113例、Q2W群8/98例、プラセボ→本剤Q4W群³⁾2/46例、プラセボ→本剤Q2W群⁴⁾2/47例に認められ、このうちQ4W群の3例は中和抗体陽性であった。

表3 本剤反復皮下投与時のAS患者の血清中本薬トラフ濃度の推移（ $\mu\text{g/mL}$ ）

用法・用量	初回投与量	投与2週後	投与4週後	投与8週後	投与12週後	投与16週後	投与24週後	投与52週後
80mg Q4W	80mg	3.61 (50) [60] ^{a)}	1.44 (111) [57]	1.95 (83) [52]	2.14 (82) [47]	2.13 (105) [50]	2.25 (89) [47]	2.90 (119) [37]
	160mg	6.79 (98) [54] ^{a)}	3.18 (101) [51]	2.49 (76) [50]	2.36 (91) [48]	2.39 (104) [44]	2.71 (70) [43]	2.94 (87) [38]
80mg Q2W	80mg	3.75 (37) [45]	5.92 (54) [45]	6.62 (74) [43]	7.84 (69) [39]	6.56 (158) [40]	7.81 (95) [40]	8.37 (65) [32]
	160mg	8.42 (45) [50]	8.72 (40) [48]	8.91 (42) [48]	8.69 (48) [48]	8.61 (49) [42]	8.63 (63) [45]	7.91 (52) [41]

幾何平均値（CV%）〔測定例数〕

a) 非トラフ値

6.2.3 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5.1）

AS患者を対象としたRHBV試験及びRHBW試験における投与16週後までの結果から得られた血清中本薬濃度データ（376例、2,161測定点）を用いて、NONMEM（version 7.4.2）により母集団薬物動態解析が実施された。一次吸収過程及び線形CLを伴う2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量選択⁵⁾の結果、CLに対して体重、ADA抗体価、ベースライン時のhs-CRP及び患者集団（生物製剤未治療/TNF阻害薬による治療経験あり）、並びに中央コンパートメントの分布容積、末梢コンパートメントの分布容積及びコンパートメント間クリアランスに対して体重が共変量として選択された。最終モデルより推定されたAS患者における主な母集団薬物動態パラメータ〔95%信頼区間〕は、CL：0.0161〔0.0152, 0.0170〕L/h、中央コンパートメントの分布容積：2.50〔1.56, 3.94〕L、末梢コンパートメントの分布容積：4.23〔3.44, 4.83〕Lであり、既承認の乾癬患者における推定値と同様であった（平成28年5月17日付け審査報告書「トルツ皮下注80mgシリンジ他」参照）。

6.2.4 曝露量－反応解析（CTD 5.3.3.5.1）

AS患者を対象としたRHBV試験及びRHBW試験から得られた投与16週後までの有効性評価項目（ASAS 40反応率〔定義は10項参照〕）、安全性評価項目（注射部位反応関連事象、感染症関連事象、アレルギー反応／過敏症関連事象の発現状況）、血清中本薬トラフ濃度及び母集団薬物動態解析の最終モデル（6.2.3参照）より推定された血清中本薬トラフ濃度を用いて、曝露量－反応解析が実施された。

有効性に関しては、曝露量－反応解析モデルから推定されたASAS 40反応率の推移は、表4のとおりであり、RHBV試験及びRHBW試験のいずれにおいても、本剤80mgをQ4W又はQ2Wで皮下投与したときのASAS 40反応率は同程度であり、初回投与量の違い（80mg又は160mg）は評価期間を通して有効性に影響を及ぼさないことが示唆された。

²⁾ ベースライン時はADA陰性かつ本剤投与後にADA陽性（検出可能な希釈倍率が10倍以上）と判定された患者、又はベースライン時にADA陽性であった患者のうち本剤投与後の抗体価がベースラインから4倍以上上昇した患者。

³⁾ 盲検期にプラセボが2週間隔で16週間皮下投与された後、本剤80mg（16週時のみ160mg）が4週間隔で皮下投与された症例。

⁴⁾ 盲検期にプラセボが2週間隔で16週間皮下投与された後、本剤80mg（16週時のみ160mg）が2週間隔で皮下投与された症例。

⁵⁾ 共変量として、CLに対する体重、ADA抗体価、中和抗体の有無、患者集団（生物製剤未治療/TNF阻害薬による治療経験あり）、ベースライン時の罹病期間、ベースライン時の疾患活動性（BASDAI又はASDAS）、ベースライン時のhs-CRP、人種、併用薬及び過去に使用したTNF阻害薬の数、中央コンパートメントの分布容積に対する体重、末梢コンパートメントの分布容積に対する体重、コンパートメント間クリアランスに対する体重、並びにバイオアベイラビリティに対する投与部位の影響が検討された。

表4 曝露量-反応モデルに基づく推定 ASAS 40 反応率の推移

試験 投与群	RHBV 試験				RHBW 試験			
	Q4W 群		Q2W 群		Q4W 群		Q2W 群	
初回投与量	80 mg	160 mg	80 mg	160 mg	80 mg	160 mg	80 mg	160 mg
投与 2 週後	21.4 [11.9, 31.0]	23.1 [12.8, 33.3]	20.0 [11.1, 28.9]	21.1 [10.5, 34.2]	13.3 [6.7, 20.0]	13.0 [5.6, 22.2]	12.8 [6.4, 23.4]	14.0 [6.0, 24.0]
投与 4 週後	23.8 [14.3, 38.1]	28.2 [15.4, 38.5]	26.7 [17.8, 37.8]	28.9 [17.1, 39.5]	15.3 [8.5, 23.7]	17.0 [9.4, 26.4]	19.1 [10.6, 27.7]	18.4 [10.2, 30.6]
投与 8 週後	36.6 [24.4, 48.8]	35.9 [23.1, 48.7]	37.8 [26.7, 51.1]	39.5 [26.3, 50.0]	22.8 [14.0, 31.6]	23.1 [13.5, 32.7]	26.1 [17.4, 37.0]	27.1 [16.7, 37.5]
投与 16 週後	47.5 [35.0, 60.0]	47.4 [32.9, 60.5]	51.2 [39.5, 62.8]	50.0 [36.8, 63.2]	32.1 [22.6, 43.4]	31.9 [21.3, 42.6]	37.2 [25.6, 48.8]	27.1 [16.7, 37.5]
投与 16 週後 (実測値)	50.0 (21/42)	46.2 (18/39)	55.6 (25/45)	47.4 (18/38)	23.3 (14/60)	27.8 (15/54)	33.3 (16/48)	28.0 (14/50)

推定値：中央値 [90%信頼区間]

実測値：% (例数) (ITT 集団、NRI)

また、安全性に関しては、RHBV 試験及び RHBW 試験のデータを併合した成績（2 試験併合データ）において、投与 16 週後の血清中本薬トラフ濃度の四分位別の有害事象の発現状況は表 5 のとおりであり、発現率と血清中本薬濃度との関連性は認められなかった。

表5 血清中本薬トラフ濃度の四分位別の有害事象発現状況（2 試験併合データ、盲検期）

	Q1 (78 例)	Q2 (78 例)	Q3 (78 例)	Q4 (78 例)	プラセボ (180 例)
注射部位反応関連事象	8 (10.3)	5 (6.4)	9 (11.5)	10 (12.8)	10 (5.6)
感染症関連事象	19 (24.4)	20 (25.6)	18 (23.1)	14 (17.9)	21 (11.7)
アレルギー反応/過敏症関連事象	1 (1.3)	4 (5.1)	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (1.1)

例数 (%)

Q1 : 2.91 未満、Q2 : 2.91 以上 5.34 未満、Q3 : 5.34 以上 10.6 未満、Q4 : 10.6 以上 (µg/mL)

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の薬物動態の民族差について、RHBV 試験における日本集団の例数は限られているが、全体集団と日本集団の血清中本薬濃度の推移に明らかな差は認められていないと説明している（表 1 及び表 2）。また、ADA の発現状況並びに ADA が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。なお、検出可能な希釈倍率が 160 未満の場合を低抗体価、160 以上 1,280 未満の場合を中程度抗体価、1,280 以上の場合を高抗体価と定義された。

2 試験併合データにおける ADA 陽性例は、本剤 Q4W 投与例⁶⁾ 9.2% (30/326 例)、本剤 Q2W 投与例⁶⁾ 6.4% (20/313 例) に認められ、このうち本剤 Q4W 投与 25 例及び本剤 Q2W 投与 16 例は低抗体価、本剤 Q4W 投与 3 例及び本剤 Q2W 投与 4 例は中程度抗体価、本剤 Q4W 投与 2 例は高抗体価であり、ADA 陽性例の大部分は低抗体価であった。

AS 患者の母集団薬物動態解析（6.2.3 参照）において、本薬の CL に対して ADA 抗体価が共変量として特定され、ADA 陰性患者と比較し低抗体価の ADA 陽性患者では CL が 13.5~36.7% 増加、中程度抗体価の ADA 陽性患者では CL が 42.5~54.1% 増加すると推定され、2 試験併合データにおける ADA 有無別の本剤反復投与時の血清中本薬トラフ濃度は表 6 のとおりであった。

⁶⁾ プラセボ又はアダリムマブからの切換え例を含む。

表 6 ADA 有無別の血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL) (2 試験併合データ)

	盲検期 (16 週間)		継続投与期		
	Q4W 群	Q2W 群	本剤 Q4W 投与例 ^{a)}	本剤 Q2W 投与例 ^{a)}	
ADA 陰性	3.80 (101) [1057] [0.00375, 28.8]	7.55 (100) [1040] [0.00375, 28.3]	2.99 (78) [1123] [0.0129, 20.6]	8.79 (84) [1114] [0.00375, 38.1]	
ADA 陽性	0.670 (630) [28] [0.00375, 9.13]	5.08 (51) [7] [2.60, 9.48]	1.77 (76) [37] [0.382, 7.17]	3.82 (213) [35] [0.0505, 17.3]	
	低抗体価	1.38 (211) [19] [0.137, 9.13]	6.43 (32) [5] [4.70, 9.48]	1.88 (83) [29] [0.382, 7.17]	3.51 (256) [22] [0.0505, 17.3]
	中程度抗体価	0.229 (521) [8] [0.0151, 1.91]	2.60, 3.08	1.40 (48) [7] [0.799, 2.59]	4.39 (160) [13] [0.161, 12.1]
	高抗体価	0.00375	—	1.74	—
中和抗体陽性	0.0403 (2170) [3] [0.00375, 0.530]	—	1.74	—	

上段：幾何平均値 (CV%) [測定例数]、2 例以下の場合は個別値

下段：[最小値, 最大値]

定量限界 (0.0063 又は 0.0075 µg/mL) 未満のデータは 0.00375 µg/mL として取り扱った

a) プラセボ又はアダリムマブからの切換え例を含む

2 試験併合データにおいて、ADA 有無別の ASAS 40 反応率は表 7 のとおりであった。ADA 陽性例は限られていることから結果の解釈には注意を要するが、ADA 及び中和抗体による本剤の有効性に対する明らかな影響は認められなかった。

表 7 ADA 有無別 ASAS 40 反応率の推移 (2 試験併合データ)

	投与 16 週後		投与 52 週後		
	Q4W 群	Q2W 群	本剤 Q4W 投与例 ^{a)}	本剤 Q2W 投与例 ^{a)}	
ADA 陰性	34.8 (64/184)	40.0 (70/175)	45.2 (128/283)	44.7 (127/284)	
ADA 陽性	30.0 (3/10)	50.0 (3/6)	60.9 (14/23)	25.0 (4/16)	
	低抗体価	37.5 (3/8)	75.0 (3/4)	57.9 (11/19)	30.8 (4/13)
	中程度抗体価	0 (0/1)	0 (0/2)	66.7 (2/3)	0 (0/3)
	高抗体価	0 (0/1)	—	100 (1/1)	—
中和抗体陽性	0 (0/3)	—	100 (1/1)	—	

% (例数)

a) プラセボ又はアダリムマブからの切換え例を含む

2 試験併合データにおけるアレルギー反応/過敏症関連事象及び注射部位反応関連事象の ADA 有無別の発現状況は表 8 のとおりであり、注射部位反応関連事象の発現割合について ADA 陽性例では ADA 陰性例と比較し高い傾向が認められたものの、ADA 陽性例に認められた注射部位反応関連事象の大部分において ADA との因果関係は示唆されなかった⁷⁾。

表 8 ADA 有無別の有害事象発現状況 (2 試験併合データ、安全性解析対象集団)

	ADA 陽性 (50 例)	ADA 陰性 (589 例)
アレルギー反応/過敏症関連事象	0	40 (6.8)
注射部位反応関連事象	15 (30.0)	69 (11.7)

例数 (%)

機構は、本剤の薬物動態の民族差に関する申請者の説明を了承した。また、本剤の薬物動態、有効性及び安全性に与える ADA の影響については、以下のように考える。

RHBV 試験及び RHBW 試験において、本剤投与時に一定の頻度で ADA の発現が認められており、ADA 陽性例及び中和抗体の発現例において血清中本薬濃度の低下傾向は認められているが、RHBV 試験及び

⁷⁾ 注射部位反応関連事象が認められた ADA 陽性例のうち、14/15 例において ADA の発現の有無にかかわらず当該事象が認められた (5 例では ADA が発現していないときに当該事象が認められ、9 例では ADA が発現している時点及び発現していない時点のいずれにおいても当該事象が認められた)。

RHBW 試験における ADA 陽性例に限られていることから ADA や中和抗体の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難である。しかしながら先の状況に加え、既承認の乾癬患者においては中和抗体発現例における本剤の血清中本薬濃度及び有効性の低下傾向が認められており、また ADA 陽性例における重篤な有害事象（薬物過敏症、斑状皮疹、接触皮膚炎等）の発現が認められていること等（平成 28 年 5 月 17 日付け審査報告書「トルツ皮下注 80 mg シリンジ他」、平成 30 年 7 月 17 日付け審査報告書「トルツ皮下注 80 mg シリンジ他」参照）を踏まえると、AS 患者における ADA の発現状況や薬物動態に対する影響について添付文書等で適切に情報提供する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性の評価資料として、表 9 に示す試験成績が提出された。

表 9 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量	主な評価項目
国際共同	RHBV	III	NSAIDs で効果不十分又は忍容不良で生物製剤未治療の AS 患者	341 例 ①81 例 ②83 例 ③90 例 ④87 例	① 本剤 80 mg（初回のみ 80 mg 又は 160 mg）を 4 週間隔皮下投与 ② 本剤 80 mg（初回のみ 80 mg 又は 160 mg）を 2 週間隔皮下投与 ③ アダリムマブ 40 mg を 2 週間隔皮下投与 ^{a)} ④ プラセボを 2 週間隔皮下投与 ^{b)}	有効性 安全性
海外	RHBW	III	NSAIDs 及び TNF 阻害薬で効果不十分又は忍容不良の AS 患者	316 例 ①114 例 ②98 例 ③104 例	① 本剤 80 mg（初回のみ 80 mg 又は 160 mg）を 4 週間隔皮下投与 ② 本剤 80 mg（初回のみ 80 mg 又は 160 mg）を 2 週間隔皮下投与 ③ プラセボを 2 週間隔皮下投与 ^{b)}	有効性 安全性

a) 20 週以降は、本剤 80 mg を 4 週間隔又は 2 週間隔で皮下投与

b) 16 週以降は、本剤 80 mg（16 週時のみ 160 mg）を 4 週間隔又は 2 週間隔で皮下投与

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1.1～4：RHBV 試験〔2016 年■月～継続中（2018 年■月データカットオフ、投与 52 週まで）〕）

NSAIDs で効果不十分又は忍容不良⁸⁾で、生物製剤未治療の AS 患者^{9) 10)}（目標例数 320 例〔各群 80 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、チェコ、ポーランド等の 12 の国又は地域で実施された。

本試験は、投与 16 週までの盲検期と投与 16 週以降 52 週までの継続投与期から構成され、用法・用量は、本剤 80 mg（初回のみ 80 mg 又は 160 mg¹¹⁾）を Q4W 若しくは Q2W、アダリムマブ 40 mg を Q2W、又はプラセボを Q2W で皮下投与と設定された。アダリムマブ群は 16 週時に再無作為化され、20 週時から本剤 80 mg を Q4W 又は Q2W で皮下投与と設定された。また、プラセボ群は 16 週時に再無作為化され、本剤 80 mg（16 週時のみ 160 mg）を Q4W 又は Q2W で皮下投与と設定された。

盲検期において、無作為化¹²⁾された 341 例（Q4W 群 81 例〔うち初回 80 mg 投与例 42 例、160 mg 投与例 39 例〕、Q2W 群 83 例〔うち初回 80 mg 投与例 45 例、160 mg 投与例 38 例〕、アダリムマブ群 90 例、

⁸⁾ 2 種類以上の NSAIDs を臨床推奨用量で合計 4 週間以上投与しても効果不十分、又は NSAIDs 忍容不良の既往歴がある患者。

⁹⁾ 1984 年改訂ニューヨーク基準に基づく X 線画像所見上の仙腸関節炎が認められ、ASAS 基準に基づく脊椎関節炎徴候が 1 つ以上あり、rad-axSpA と診断された患者で、BASDAI 総スコアが 4 以上かつ全般背部痛 NRS が 4 以上で、12 週間以上の治療（理学療法、NSAIDs 等）を行っている、18 歳以上の患者。

¹⁰⁾ 中央判定で X 線画像所見による仙腸関節炎が確認された全症例で、1984 年改訂ニューヨーク基準に基づく AS の診断基準も満たしていることが確認されている。

¹¹⁾ Q4W 群及び Q2W 群それぞれについて、初回投与量 80 mg 又は 160 mg に 1 : 1 の割合で無作為化された。

¹²⁾ 国及びスクリーニング時の CRP（5.00 mg/L 以下又は 5.00 mg/L 超）が層別因子とされた。

プラセボ群 87 例) 全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が盲検期における有効性解析対象集団、治験薬が投与されなかったプラセボ群の 1 例を除く 340 例が盲検期における安全性解析対象集団とされた。

盲検期における中止例は、Q4W 群 3.7% (3/81 例)、Q2W 群 4.8% (4/83 例)、アダリムマブ群 2.2% (2/90 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (Q4W 群 2.5% [2/81 例]、Q2W 群 1.2% [1/83 例]、アダリムマブ群 1.1% [1/90 例])、有害事象 (Q2W 群 3.6% [3/83 例]、アダリムマブ群 1.1% [1/90 例]) 等であった。

16 週時にアダリムマブ群 88 例及びプラセボ群 86 例が本剤 80 mg (プラセボ群は 16 週時のみ 160 mg) の Q4W 又は Q2W 投与に再無作為化され、継続投与期に治験薬が投与されなかった 2 例を除く 329 例 (Q4W 群 78 例、Q2W 群 79 例、アダリムマブ→本剤 Q4W 群 44 例、アダリムマブ→本剤 Q2W 群 42 例、プラセボ→本剤 Q4W 群 42 例、プラセボ→本剤 Q2W 群 44 例) が継続投与期における有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。継続投与期における中止例は、Q4W 群 7.7% (6/78 例)、Q2W 群 6.3% (5/79 例)、アダリムマブ→本剤 Q4W 群 4.5% (2/44 例)、アダリムマブ→本剤 Q2W 群 9.5% (4/42 例)、プラセボ→本剤 Q2W 群 6.8% (3/44 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (Q4W 群 6.4% [5/78 例]、Q2W 群 3.8% [3/79 例]、アダリムマブ→本剤 Q2W 群 4.8% [2/42 例]、プラセボ→本剤 Q2W 群 2.3% [1/44 例]) 等であった。

盲検期において、ITT 集団のうち、日本集団は 7 例 (Q4W 群 1 例 [初回 80 mg 投与例]、アダリムマブ群 3 例、プラセボ群 3 例) であった。継続投与期における安全性解析対象集団のうち、日本集団は 7 例 (Q4W 群 1 例、アダリムマブ→本剤 Q4W 群 2 例、アダリムマブ→本剤 Q2W 群 1 例、プラセボ→本剤 Q4W 群 3 例) であった。盲検期及び継続投与期のいずれにおいても、中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週後の ASAS 40 反応率は、表 10 のとおりであり、Q4W 群及び Q2W 群とプラセボ群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 Q4W 投与及び Q2W 投与の優越性が検証された。また、日本集団における投与 16 週後の ASAS 40 反応率は、Q4W 群 100% (1/1 例)、アダリムマブ群 66.7% (2/3 例)、プラセボ群 0% (0/3 例) であった。

表 10 投与 16 週後の ASAS 40 反応率 (ITT 集団、NRI)

	Q4W 群	Q2W 群	アダリムマブ群	プラセボ群
ASAS 40 反応率	48.1 (39/81)	51.8 (43/83)	35.6 (32/90)	18.4 (16/87)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間] ^{a)}	4.45 [2.20, 9.03]	5.09 [2.52, 10.28]	2.73 [1.35, 5.52]	
調整 p 値 ^{a)b)}	p<0.001	p<0.001	—	

% (例数)

a) 投与群、地域、ベースライン時の CRP を説明変数としたロジスティック回帰モデル

b) 試験全体の有意水準は両側 5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された (Biom J 2011; 53: 894-913, Stat Med 2014; 33: 693-713)

盲検期における有害事象は、Q4W 群 42.0% (34/81 例)、Q2W 群 43.4% (36/83 例)、アダリムマブ群 48.9% (44/90 例)、プラセボ群 39.5% (34/86 例) に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、Q4W 群 1.2% (1/81 例)、Q2W 群 1.2% (1/83 例)、アダリムマブ群 3.3% (3/90 例)、プラセボ群 0% に認められ、このうち Q2W 群 1 例 (胃腸炎/多形紅斑/消化不良/クローン病) については治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、Q2W 群 3.6% (3/83 例)、アダリムマブ群 1.1% (1/90 例) に認められた。

副作用は、Q4W 群 12.3% (10/81 例)、Q2W 群 15.7% (13/83 例)、アダリムマブ群 12.2% (11/90 例)、プラセボ群 16.3% (14/86 例) に認められた。

表 11 いずれかの群で 3.0%以上の発現が認められた有害事象 (盲検期安全性解析対象集団)

事象名	Q4W 群 (81 例)	Q2W 群 (83 例)	アダリムマブ群 (90 例)	プラセボ群 (86 例)
上気道感染	7 (8.6)	4 (4.8)	2 (2.2)	4 (4.7)
上咽頭炎	6 (7.4)	5 (6.0)	6 (6.7)	6 (7.0)
鼻漏	1 (1.2)	3 (3.6)	1 (1.1)	1 (1.2)
注射部位反応	0	7 (8.4)	3 (3.3)	2 (2.3)
下痢	0	2 (2.4)	4 (4.4)	2 (2.3)
注射部位疼痛	0	1 (1.2)	3 (3.3)	2 (2.3)
頭痛	0	1 (1.2)	3 (3.3)	0
発熱	0	1 (1.2)	0	3 (3.5)
子宮付属器捻転	0	0	1 (5.9) ^{a)}	0
子宮平滑筋腫	0	0	1 (5.9) ^{a)}	0
膣感染	0	0	1 (5.9) ^{a)}	0
不規則月経	0	0	0	1 (6.7) ^{a)}

例数 (%)

a) 女性に特異的な事象のため、発現割合は女性の例数 (Q4W 群 13 例、Q2W 群 19 例、アダリムマブ群 17 例、プラセボ群 15 例) を母数として算出された

日本集団における盲検期での有害事象は、Q4W 群 100% (1/1 例、そう痒症)、アダリムマブ群 66.7% (2/3 例、注射部位反応/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、下痢/難聴/インフルエンザ各 1 例)、プラセボ群 100% (3/3 例、注射部位反応、注射部位反応/末梢性浮腫/発熱/肝酵素上昇/不規則月経、注射部位疼痛/浮動性めまい各 1 例) に認められた。

死亡、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、Q4W 群 100% (1/1 例)、アダリムマブ群 66.7% (2/3 例)、プラセボ群 100% (3/3 例) に認められた。

継続投与期における有害事象は、Q4W 群 64.1% (50/78 例)、Q2W 群 55.7% (44/79 例)、アダリムマブ→本剤 Q4W 群 59.1% (26/44 例)、アダリムマブ→本剤 Q2W 群 57.1% (24/42 例)、プラセボ→本剤 Q4W 群 71.4% (30/42 例)、プラセボ→本剤 Q2W 群 61.4% (27/44 例) に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、Q4W 群 5.1% (4/78 例)、Q2W 群 3.8% (3/79 例)、アダリムマブ→本剤 Q4W 群 6.8% (3/44 例)、アダリムマブ→本剤 Q2W 群 9.5% (4/42 例)、プラセボ→本剤 Q4W 群 2.4% (1/42 例)、プラセボ→本剤 Q2W 群 6.8% (3/44 例) に認められ、このうち Q4W 群 1 例 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)、Q2W 群 1 例 (扁桃炎)、アダリムマブ→本剤 Q2W 群 1 例 (ヘモフィルス性肺炎)、プラセボ→本剤 Q2W 群 1 例 (蜂巣炎/リンパ節炎) については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、Q4W 群 1.3% (1/78 例)、Q2W 群 2.5% (2/79 例)、アダリムマブ→本剤 Q4W 群 2.3% (1/44 例)、アダリムマブ→本剤 Q2W 群 4.8% (2/42 例)、プラセボ→本剤 Q2W 群 4.5% (2/44 例) に認められた。

副作用は、Q4W 群 16.7% (13/78 例)、Q2W 群 15.2% (12/79 例)、アダリムマブ→本剤 Q4W 群 18.2% (8/44 例)、アダリムマブ→本剤 Q2W 群 31.0% (13/42 例)、プラセボ→本剤 Q4W 群 31.0% (13/42 例)、プラセボ→本剤 Q2W 群 27.3% (12/44 例) に認められた。

表 12 いずれかの群で 3.0%以上の発現が認められた有害事象 (継続投与期安全性解析対象集団)

事象名	本剤 Q4W 群 (78 例)	本剤 Q2W 群 (79 例)	アダリムマブ→ 本剤 Q4W 群 (44 例)	アダリムマブ→ 本剤 Q2W 群 (42 例)	プラセボ→ 本剤 Q4W 群 (42 例)	プラセボ→ 本剤 Q2W 群 (44 例)
上咽頭炎	8 (10.3)	7 (8.9)	5 (11.4)	2 (4.8)	10 (23.8)	7 (15.9)
上気道感染	4 (5.1)	8 (10.1)	2 (4.5)	2 (4.8)	3 (7.1)	1 (2.3)
注射部位反応	3 (3.8)	6 (7.6)	3 (6.8)	5 (11.9)	4 (9.5)	4 (9.1)
扁桃炎	3 (3.8)	2 (2.5)	0	0	0	0
背部痛	3 (3.8)	1 (1.3)	0	1 (2.4)	0	0
下痢	2 (2.6)	4 (5.1)	0	1 (2.4)	0	0
咽頭炎	2 (2.6)	2 (2.5)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (4.5)
炎症性疼痛	2 (2.6)	1 (1.3)	0	3 (7.1)	0	3 (6.8)
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	2 (2.6)	0	1 (2.3)	0	2 (4.8)	1 (2.3)
注射部位そう痒感	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (4.5)	0	1 (2.4)	0
注射部位紅斑	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (2.3)	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (4.5)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (2.3)	0	2 (4.8)	1 (2.3)
高血圧	1 (1.3)	0	0	1 (2.4)	2 (4.8)	0
注射部位腫脹	0	2 (2.5)	1 (2.3)	0	0	3 (6.8)
虹彩毛様体炎	0	1 (1.3)	2 (4.5)	0	0	2 (4.5)
脂質異常症	0	1 (1.3)	0	0	2 (4.8)	0
喘息	0	0	1 (2.3)	2 (4.8)	0	0
注射部位過敏反応	0	0	0	3 (7.1)	0	0
注射部位発疹	0	0	0	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.3)
脱毛症	0	0	0	2 (4.8)	0	0
咳嗽	0	0	0	0	1 (2.4)	2 (4.5)

例数 (%)

日本集団における継続投与期の有害事象は、Q4W 群 100% (1/1 例、上咽頭炎/注射部位反応)、アダリムマブ→本剤 Q4W 群 50.0% (1/2 例、上咽頭炎)、プラセボ→本剤 Q4W 群 100% (3/3 例、注射部位反応/過敏性腸症候群、心カテーテル検査/びらん性胃炎/アレルギー性結膜炎/腹部膨満、注射部位反応/脂肪肝/上咽頭炎/上気道感染/口腔ヘルペス/脂質異常症、悪心/白血球数減少/好中球数減少/胃炎/食道カンジダ症/歯肉炎各 1 例) に認められた。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、Q4W 群 100% (1/1 例)、アダリムマブ→本剤 Q4W 群 50.0% (1/2 例)、プラセボ→本剤 Q4W 群 100% (3/3 例) に認められた。

7.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2.1～2：RHBW 試験〔2016年■月～継続中（2019年■月データカットオフ、投与52週まで）〕）

NSAIDs及びTNF阻害薬で効果不十分又は忍容不良¹³⁾のAS患者¹⁴⁾¹⁵⁾（目標例数300例〔各群100例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がポーランド、メキシコ、米国等の15の国又は地域で実施された。

本試験は、投与16週までの盲検期と16週から52週時までの継続投与期から構成され、用法・用量は、本剤80mg（初回のみ80mg又は160mg¹⁶⁾）をQ4W若しくはQ2W、又はプラセボをQ2Wで皮下投与と設定された。プラセボ群は16週時に再無作為化され、本剤80mg（16週時のみ160mg）をQ4W又はQ2Wで皮下投与と設定された。

盲検期において、無作為化¹⁷⁾された316例（Q4W群114例〔うち初回80mg投与例60例、160mg投与例54例〕、Q2W群98例〔うち初回80mg投与例48例、160mg投与例50例〕、プラセボ群104例）全例がITT集団とされ、ITT集団が盲検期における有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。盲検期における中止例は、Q4W群13.2%（15/114例）、Q2W群8.2%（8/98例）、プラセボ群10.6%（11/104例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（Q4W群2.6%〔3/114例〕、Q2W群4.1%〔4/98例〕、プラセボ群6.7%〔7/104例〕）、有害事象（Q4W群7.9%〔9/114例〕、Q2W群2.0%〔2/98例〕、プラセボ群1.9%〔2/104例〕）等であった。

16週時にプラセボ群93例が本剤80mg（16週時のみ160mg）のQ4W又はQ2Wに再無作為化され、継続投与期に治験薬が投与されなかった1例を除く281例（Q4W群98例、Q2W群90例、プラセボ→本剤Q4W群46例、プラセボ→本剤Q2W群47例）が継続投与期における有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。継続投与期における中止例は、Q4W群9.2%（9/98例）、Q2W群11.1%（10/90例）、プラセボ→本剤Q4W群15.2%（7/46例）、プラセボ→本剤Q2W群10.6%（5/47例）に認められ、主な中止理由は効果不十分（Q4W群2.0%〔2/98例〕、Q2W群2.2%〔2/90例〕、プラセボ→本剤Q4W群10.9%〔5/46例〕、プラセボ→本剤Q2W群4.3%〔2/47例〕）、有害事象（Q4W群4.1%〔4/98例〕、Q2W群5.6%〔5/90例〕、プラセボ→本剤Q4W群2.2%〔1/46例〕）等であった。

有効性の主要評価項目である投与16週後のASAS 40反応率は、表13のとおりであり、Q4W群及びQ2W群とプラセボ群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤Q4W投与及びQ2W投与の優越性が検証された。

¹³⁾ ①2種類以上のNSAIDsを臨床推奨用量で合計4週間以上投与しても効果不十分又はNSAIDs忍容不良の既往歴がある、②1又は2剤のTNF阻害薬を12週間以上投与しても効果不十分と医師により判断された又は忍容不良、をいずれも満たす患者。

¹⁴⁾ 1984年改訂ニューヨーク基準に基づくX線画像所見上の仙腸関節炎が認められ、ASAS基準に基づく脊椎関節炎徴候が1つ以上あり、rad-axSpAと診断された患者で、BASDAI総スコアが4以上かつ全般背部痛NRSが4以上で、12週間以上の治療（理学療法、NSAIDs等）を行っている、18歳以上の患者。

¹⁵⁾ 中央判定でX線画像所見による仙腸関節炎が確認された全症例で、1984年改訂ニューヨーク基準に基づくASの診断基準も満たしていることが確認されている。

¹⁶⁾ Q4W群及びQ2W群それぞれについて、初回投与量80mg又は160mgに1:1の割合で無作為化された。

¹⁷⁾ 国、スクリーニング時のCRP（5.00mg/L以下又は5.00mg/L超）及び過去に使用したTNF阻害薬の数（1又は2）が層別因子とされた。

表 13 投与 16 週後の ASAS 40 反応率 (ITT 集団、NRI)

	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群
ASAS 40 反応率	25.4 (29/114)	30.6 (30/98)	12.5 (13/104)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間] ^{a)} 調整 p 値 ^{a) b)}	2.41 [1.17, 4.95] p=0.017	3.06 [1.48, 6.33] p=0.003	

% (例数)

a) 投与群、地域、ベースライン時の CRP、過去に使用した TNF 阻害薬の数を説明変数としたロジスティック回帰モデル

b) 試験全体の有意水準は両側 5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された (Biom J 2011; 53: 894-913、Stat Med 2014; 33: 693-713)

盲検期における有害事象は、Q4W 群 64.0% (73/114 例)、Q2W 群 60.2% (59/98 例)、プラセボ群 49.0% (51/104 例) に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。

死亡は Q2W 群 1 例 (自殺既遂) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、Q4W 群 3.5% (4/114 例)、Q2W 群 3.1% (3/98 例)、プラセボ群 4.8% (5/104 例) に認められ、このうち Q4W 群 3 例 (咽頭炎、クローン病、腹膜炎、各 1 例)、Q2W 群 1 例 (うつ病/心房頻脈) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、Q4W 群 8.8% (10/114 例)、Q2W 群 3.1% (3/98 例)、プラセボ群 1.9% (2/104 例) に認められた。

副作用は、Q4W 群 33.3% (38/114 例)、Q2W 群 26.5% (26/98 例)、プラセボ群 19.2% (20/104 例) に認められた。

表 14 いずれかの群で 3.0%以上の発現が認められた有害事象 (盲検期安全性解析対象集団)

事象名	Q4W 群 (114 例)	Q2W 群 (98 例)	プラセボ群 (104 例)
上気道感染	9 (7.9)	4 (4.1)	3 (2.9)
関節痛	7 (6.1)	3 (3.1)	3 (2.9)
下痢	6 (5.3)	4 (4.1)	0
上咽頭炎	5 (4.4)	4 (4.1)	2 (1.9)
口腔咽頭痛	5 (4.4)	0	0
注射部位疼痛	4 (3.5)	4 (4.1)	2 (1.9)
筋骨格痛	4 (3.5)	1 (1.0)	2 (1.9)
注射部位反応	3 (2.6)	8 (8.2)	1 (1.0)
頭痛	3 (2.6)	3 (3.1)	1 (1.0)
虹彩毛様体炎	2 (1.8)	3 (3.1)	0
咽頭炎	2 (1.8)	3 (3.1)	0
背部痛	1 (0.9)	3 (3.1)	2 (1.9)
高血圧	1 (0.9)	2 (2.0)	4 (3.8)
外陰腔真菌感染	0	1 (4.3) ^{a)}	0
そう痒症	0	3 (3.1)	0
うつ病	0	1 (1.0)	5 (4.8)

例数 (%)

a) 女性に特異的な事象のため、発現割合は女性の例数 (Q4W 群 23 例、Q2W 群 23 例、プラセボ群 17 例) を母数として算出された

継続投与期における有害事象は、Q4W 群 70.4% (69/98 例)、Q2W 群 64.4% (58/90 例)、プラセボ→本剤 Q4W 群 47.8% (22/46 例)、プラセボ→本剤 Q2W 群 63.8% (30/47 例) に認められ、主な事象は表 15 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、Q4W 群 2.0% (2/98 例)、Q2W 群 1.1% (1/90 例)、プラセボ→本剤 Q4W 群 4.3% (2/46 例)、プラセボ→本剤 Q2W 群 8.5% (4/47 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、Q4W 群 4.1% (4/98 例)、Q2W 群 5.6% (5/90 例)、プラセボ→本剤 Q4W 群 2.2% (1/46 例) に認められた。

副作用は、Q4W 群 24.5% (24/98 例)、Q2W 群 24.4% (22/90 例)、プラセボ→本剤 Q4W 群 10.9% (5/46 例)、プラセボ→本剤 Q2W 群 25.5% (12/47 例) に認められた。

表 15 いずれかの群で 3.0%以上の発現が認められた有害事象 (継続投与期安全性解析対象集団)

事象名	本剤 Q4W 群 (98 例)	本剤 Q2W 群 (90 例)	プラセボ→ 本剤 Q4W 群 (46 例)	プラセボ→ 本剤 Q2W 群 (47 例)
背部痛	6 (6.1)	5 (5.6)	0	0
外陰腔灼熱感	1 (5.9) ^{a)}	0	0	0
外陰腔乾燥	1 (5.9) ^{a)}	0	0	0
上気道感染	4 (4.1)	8 (8.9)	3 (6.5)	2 (4.3)
虹彩毛様体炎	4 (4.1)	4 (4.4)	1 (2.2)	1 (2.1)
関節痛	4 (4.1)	2 (2.2)	0	4 (8.5)
上咽頭炎	3 (3.1)	4 (4.4)	3 (6.5)	0
気管支炎	3 (3.1)	3 (3.3)	2 (4.3)	1 (2.1)
副鼻腔炎	3 (3.1)	2 (2.2)	0	3 (6.4)
不眠症	3 (3.1)	1 (1.1)	1 (2.2)	0
高血圧	3 (3.1)	1 (1.1)	0	1 (2.1)
乾癬	3 (3.1)	1 (1.1)	0	0
筋骨格痛	3 (3.1)	0	0	1 (2.1)
紅斑	3 (3.1)	0	0	0
転倒	3 (3.1)	0	0	0
尿路感染	2 (2.0)	5 (5.6)	1 (2.2)	1 (2.1)
注射部位反応	2 (2.0)	5 (5.6)	0	3 (6.4)
胃腸炎	2 (2.0)	3 (3.3)	1 (2.2)	3 (6.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0	1 (2.2)	3 (6.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0	1 (2.2)	2 (4.3)
下痢	1 (1.0)	2 (2.2)	2 (4.3)	1 (2.1)
結膜炎	1 (1.0)	2 (2.2)	0	2 (4.3)
疲労	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (4.3)
不正子宮出血	0	1 (4.5) ^{a)}	0	0
非心臓性胸痛	0	2 (2.2)	0	2 (4.3)
関節炎	0	0	3 (6.5)	0
外陰部腔カンジダ症	0	0	0	1 (14.3) ^{a)}
注射部位紅斑	0	0	0	3 (6.4)
錯感覚	0	0	0	2 (4.3)

例数 (%)

a) 女性に特異的な事象のため、発現割合は女性の例数 (Q4W 群 17 例、Q2W 群 22 例、プラセボ→本剤 Q4W 群 9 例、プラセボ→本剤 Q2W 群 7 例) を母数として算出された

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

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

本邦において、AS の診断には、国際的に使用されている改訂ニューヨーク基準 (Arthritis Rheum 1984; 27: 361-8) が用いられ、近年、欧米では ASAS 分類基準によって axSpA の分類がなされているが、改訂ニューヨーク基準に基づき診断される AS と ASAS 分類基準に基づき分類される rad-axSpA は、同一であることが複数のコホート研究から示されている (Ann Rheum Dis 2019; 78 (Suppl 2): 85)。AS の有病率は、白人では 0.1~1.1% (Lancet 2007; 369: 1379-90、J Autoimmun 2014; 48-9: 128-33、Rheumatology 2014; 53: 650-7) であるのに対し、日本人では 0.0065% (JRheumatol 2001; 28: 554-9) と低いことが報告されているが、国内外で AS の病態及び診断に相違はない。また、AS の薬物治療は NSAIDs が第一選択薬であり、NSAIDs

で効果不十分又は忍容不良な患者に対しては生物製剤による治療を検討することとされており、AS の治療体系についても国内外で大きな違いはない（Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-91、AS に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン等）。また、AS 患者における本剤の薬物動態に日本人と外国人で明らかな差異は認められておらず（6.R 参照）、既承認の乾癬に対する本剤の有効性及び安全性についても、日本人と外国人で明らかな差異は認められていない（平成 28 年 5 月 17 日付け審査報告書「トルツ皮下注 80 mg シリンジ他」参照）。以上より、本邦を含めた国際共同試験を実施して臨床データパッケージを構築することは可能と判断した。

また、先に述べた AS の治療体系や、試験計画時点で推奨されていた生物製剤は TNF 阻害薬であったこと等を踏まえ、2 種類以上の NSAIDs を合計 4 週間以上使用しても効果不十分又は忍容不良の AS 患者のうち、国際共同第Ⅲ相試験（RHBV 試験）では生物製剤未治療患者を、海外第Ⅲ相試験（RHBW 試験）では 1 又は 2 剤の TNF 阻害薬を 12 週間以上使用しても効果不十分又は忍容不良な患者を対象に実施することとした。なお、本邦では、生物製剤の治療歴を有する AS 患者が極めて限られていたことから、本邦からは RHBV 試験のみに参加することとし、RHBW 試験の成績も活用して臨床データパッケージを構築して、日本人 AS 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

● 第Ⅲ相試験における有効性評価項目及び評価期間について

AS の疾患活動性及び多様な臨床症状の改善効果を評価する指標として、患者による疾患活動性の全般的評価、背部痛や朝のこわばり等の臨床症状の評価、機能評価を複合的に評価でき、EMA の AS 治療薬に関する評価ガイドラインでも推奨されている ASAS 40 反応率を、主要評価項目として設定した。

また、主要評価項目の評価時期について、EMA の AS 治療薬に関する評価ガイドラインでは投与 12～24 週後が評価時点として推奨されていること、本剤と標的分子が同じセクキヌマブの AS 患者を対象とした臨床試験において投与 16 週後に有効性が認められたとの報告（N Engl J Med 2015; 373: 2534-48）、投与 16 週後には本薬の曝露量は十分に定常状態にあると考えられたこと、及びこれまでに実施された乾癬患者を対象とした臨床試験成績からも 16 週間で各投与群間の臨床効果の違いを評価できると考えられたこと（平成 28 年 5 月 17 日付け審査報告書「トルツ皮下注 80 mg シリンジ他」参照）等から、主要評価項目の評価時期は投与 16 週後と設定した。

● 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

RHBV 試験及び RHBW 試験における用法・用量は、本剤の標的分子である IL-17 が乾癬及び AS の両疾患において病態生理学的に重要な役割を担うとの報告（J Dermatol Sci 2017; 87: 221-7）を踏まえ、乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験等において、プラセボに対する本剤 80 mg の Q4W 又は Q2W 投与¹⁸⁾の優越性が検証され、安全性は許容可能であったこと等（平成 28 年 5 月 17 日付け審査報告書「トルツ皮下注 80 mg シリンジ他」参照）から、本剤 80 mg を Q4W 又は Q2W で皮下投与することと設定した。また、初回投与量が本剤の治療開始初期の有効性に及ぼす影響を検討するため、いずれの試験でも、本剤群の半数に初回 80 mg を、残り半数に初回 160 mg を皮下投与することとした。なお、本剤反復投与時の血清中本薬トラフ濃度の推移から、初回投与量は投与開始初期の有効性のみに影響し、投与 16 週以降の有効性及び安全性には影響しないと考えられたことから（平成 28 年 5 月 17 日付け審査報告書「トルツ

¹⁸⁾ 乾癬患者対象の国際共同第Ⅲ相試験では、すべての本剤群で、初回に本剤 160 mg を皮下投与することとされた。

皮下注 80 mg シリンジ他」及び 6.R 参照)、有効性及び安全性の主要な評価には、初回投与量の異なる 2 つの集団を 1 つの投与群として、プラセボ群との比較を行うこととした。

機構は、以下のように考える。

国内 AS 患者は限られていること等から、日本人患者が参加した国際共同第Ⅲ相試験である RHBV 試験の成績に加えて、RHBW 試験成績も含めて臨床データパッケージを構築し、日本人 AS 患者における有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。ただし、初回投与量の異なる 2 つの集団を 1 つの投与群として有効性及び安全性の主たる評価を実施したことは適切ではなく、初回投与量も含めた用量群毎に評価をすべきであったと考える。しかし、得られた臨床試験成績も踏まえると (7.R.6 参照)、結果として初回投与量により有効性及び安全性が大きく異なる傾向は認められておらず、本剤の Q2W 及び Q4W 投与の有効性及び安全性の評価にあたっては、初回投与量の異なる 2 つの集団を 1 つの投与群とした結果を主として評価し、初回投与量毎の群の結果を副次的に評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、AS に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

● 臨床症状・徴候の改善効果について

生物製剤未治療の AS 患者を対象とした RHBV 試験及び TNF 阻害薬投与経験のある AS 患者を対象とした RHBW 試験において、主要評価項目である投与 16 週後の ASAS 40 反応率について、Q4W 群及び Q2W 群とプラセボ群との各対比較において統計学的に有意な差が認められた (表 10 及び表 13)。また、副次評価項目である ASAS 20 反応率、ASAS 反応率の構成要素の変化量、疲労感や脊椎痛等の AS の主要症状を評価する BASDAI スコア、BASDAI で評価される症状の一部と CRP 値を組み合わせた ASDAS スコア等、AS の臨床症状・徴候に関する各評価項目のベースラインからの変化量とその経時的推移は表 16 のとおりであり、いずれの評価指標においても、本剤 80 mg の Q4W 及び Q2W 投与において、プラセボを上回る改善傾向が認められ、また、投与期間を通じてその有効性は維持された。

表 16 臨床症状・徴候に関する各評価項目の反応率 (NRI) 及びベースラインからの変化量 (OC) (ITT 集団^{a)})

評価項目	評価時点	RHBV 試験				RHBW 試験			
		Q4W 群	Q2W 群	アダリムマブ群	プラセボ群	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群	
ASAS 40 反応率	16 週	48.1 (39/81)	51.8 (43/83)	35.6 (32/90)	18.4 (16/87)	25.4 (29/114)	30.6 (30/98)	12.5 (13/104)	
	52 週	55.1 (43/78)	53.2 (42/79)	—	—	39.8 (39/98)	33.3 (30/90)	—	
ASAS 20 反応率	16 週	64.2 (52/81)	68.7 (57/83)	58.9 (53/90)	40.2 (35/87)	48.2 (55/114)	46.9 (46/98)	29.8 (31/104)	
	52 週	67.9 (53/78)	74.7 (59/79)	—	—	61.2 (60/98)	52.2 (47/90)	—	
ASAS 反応基準 の変化量	患者による 全般的評価 ^{b)}	16 週	-2.6 ± 2.9 (78)	-2.9 ± 2.4 (81)	-2.6 ± 2.4 (88)	-1.5 ± 2.0 (86)	-2.5 ± 2.6 (100)	-2.1 ± 2.4 (91)	-0.7 ± 2.4 (93)
		52 週	-3.4 ± 2.7 (72)	-3.5 ± 2.5 (74)	—	—	-3.2 ± 2.8 (88)	-2.9 ± 2.8 (80)	—
	脊椎痛評価 ^{b)}	16 週	-3.3 ± 2.7 (78)	-3.2 ± 2.4 (81)	-2.6 ± 2.4 (88)	-1.9 ± 1.9 (86)	-2.5 ± 2.5 (100)	-2.5 ± 2.7 (91)	-1.0 ± 2.5 (93)
		52 週	-4.1 ± 2.5 (72)	-3.9 ± 2.4 (74)	—	—	-3.3 ± 2.8 (88)	-3.1 ± 2.7 (80)	—
	身体機能評価 (BASFI)	16 週	-2.5 ± 2.3 (78)	-2.5 ± 2.2 (81)	-2.1 ± 2.2 (88)	-1.3 ± 1.8 (86)	-1.8 ± 2.0 (100)	-2.1 ± 2.3 (91)	-0.7 ± 2.1 (93)
		52 週	-3.1 ± 2.3 (72)	-3.1 ± 2.4 (74)	—	—	-2.6 ± 2.5 (88)	-2.5 ± 2.3 (80)	—
	炎症評価 ^{c)}	16 週	-3.2 ± 2.5 (78)	-3.0 ± 2.3 (81)	-2.6 ± 2.4 (88)	-1.4 ± 1.9 (86)	-2.4 ± 2.3 (100)	-2.6 ± 2.7 (91)	-0.8 ± 2.4 (93)
		52 週	-3.7 ± 2.6 (72)	-3.7 ± 2.3 (74)	—	—	-3.0 ± 2.5 (88)	-3.3 ± 2.6 (80)	—
BASDAI 50 反応率	16 週	42.0 (34/81)	43.4 (36/83)	32.2 (29/90)	17.2 (15/87)	21.9 (25/114)	23.5 (23/98)	9.6 (10/104)	
	52 週	55.1 (43/78)	48.1 (38/79)	—	—	31.6 (31/98)	30.0 (27/90)	—	
BASDAI 変化量	16 週	-3.1 ± 2.4 (78)	-2.7 ± 2.0 (81)	-2.4 ± 2.3 (88)	-1.5 ± 1.7 (86)	-2.3 ± 2.0 (100)	-2.1 ± 2.4 (91)	-1.0 ± 2.1 (93)	
	52 週	-3.6 ± 2.3 (72)	-3.3 ± 2.3 (74)	—	—	-2.9 ± 2.3 (88)	-2.8 ± 2.3 (80)	—	
ASDAS 変化量	16 週	-1.5 ± 1.1 (78)	-1.4 ± 0.9 (80)	-1.3 ± 1.2 (88)	-0.6 ± 0.8 (84)	-1.2 ± 1.0 (100)	-1.2 ± 1.1 (91)	-0.2 ± 1.1 (93)	
	52 週	-1.8 ± 1.1 (72)	-1.7 ± 1.0 (74)	—	—	-1.4 ± 1.1 (85)	-1.5 ± 1.2 (78)	—	
ASDAS Inactive Disease (ASDAS < 1.3) 達成率	16 週	16.0 (13/81)	10.8 (9/83)	15.6 (14/90)	2.3 (2/87)	3.5 (4/114)	5.1 (5/98)	1.0 (1/104)	
	52 週	23.1 (18/78)	20.3 (16/79)	—	—	10.2 (10/98)	4.4 (4/90)	—	
hs-CRP (mg/L) 変化量	16 週	-7.0 ± 17.0 (78)	-8.2 ± 15.5 (80)	-8.2 ± 17.1 (88)	-1.0 ± 22.9 (84)	-12.7 ± 31.7 (101)	-11.1 ± 19.7 (90)	7.6 ± 30.5 (93)	
	52 週	-9.4 ± 11.1 (72)	-10.2 ± 15.1 (74)	—	—	-10.9 ± 33.1 (86)	-11.4 ± 20.5 (78)	—	

% (例数) 又は平均値 ± 標準偏差 (例数)、各評価項目の定義は 10 項参照

a) 投与 52 週後は継続投与期の有効性解析対象集団

b) 患者による NRS (0~10) を用いた評価

c) BASDAI の「朝のこわばりの程度」と「朝のこわばりの継続時間」(いずれも患者による NRS [0~10] を用いた評価) の平均値

● 身体機能及び QOL の改善効果について

RHBV 試験及び RHBW 試験において、AS 症状に関連する日常動作制限の患者評価指標である BASFI 及び脊椎可動性評価指標である BASMI linear、身体的健康に関する評価指標である SF-36 PCS、精神的健康に関する評価指標である SF-36 MCS、並びに SpA に特異的な身体機能、身体障害及び健康状態を評価する指標である ASAS HI のベースラインからの変化量は、表 17 のとおりであり、本剤 80 mg の Q4W 及び Q2W 投与において、いずれの評価指標でもプラセボを上回る改善傾向が認められ、また、投与期間を通じてその有効性は維持された。

表 17 身体機能及び QOL に関する各評価項目のベースラインからの変化量 (ITT 集団^{a)}、OC)

評価項目	評価時点	RHBV 試験				RHBW 試験		
		Q4W 群	Q2W 群	アダリムマブ群	プラセボ群	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群
BASFI	16 週	-2.5 ± 2.3 (78)	-2.5 ± 2.2 (81)	-2.1 ± 2.2 (88)	-1.3 ± 1.8 (86)	-1.8 ± 2.0 (100)	-2.1 ± 2.3 (91)	-0.7 ± 2.1 (93)
	52 週	-3.1 ± 2.3 (72)	-3.1 ± 2.4 (74)	—	—	-2.6 ± 2.5 (88)	-2.5 ± 2.3 (80)	—
BASMI linear	16 週	-0.5 ± 0.9 (78)	-0.4 ± 0.7 (81)	-0.5 ± 0.8 (88)	-0.2 ± 0.7 (86)	-0.3 ± 0.8 (101)	-0.2 ± 1.0 (90)	-0.1 ± 0.9 (92)
	52 週	-0.6 ± 1.0 (72)	-0.6 ± 0.9 (74)	—	—	-0.3 ± 1.1 (88)	-0.5 ± 0.9 (80)	—
SF-36 PCS	16 週	8.0 ± 8.2 (78)	8.0 ± 7.0 (81)	7.1 ± 7.6 (88)	4.5 ± 6.7 (86)	7.3 ± 7.9 (100)	6.7 ± 8.3 (91)	1.1 ± 7.7 (93)
	52 週	9.4 ± 9.0 (72)	9.0 ± 7.3 (74)	—	—	8.0 ± 8.7 (88)	8.2 ± 7.8 (80)	—
SF-36 MCS	16 週	2.5 ± 10.3 (78)	3.7 ± 8.8 (81)	2.7 ± 9.2 (88)	1.8 ± 8.5 (86)	3.3 ± 9.8 (100)	4.2 ± 10.6 (91)	3.0 ± 10.8 (93)
	52 週	2.9 ± 9.7 (72)	4.9 ± 9.0 (74)	—	—	4.7 ± 10.2 (88)	4.4 ± 9.9 (80)	—
ASAS HI	16 週	-2.3 ± 3.3 (78)	-2.9 ± 3.2 (81)	-2.4 ± 3.0 (88)	-1.4 ± 2.5 (86)	-2.2 ± 3.1 (100)	-1.9 ± 4.0 (91)	-0.9 ± 3.2 (93)
	52 週	-3.0 ± 3.2 (72)	-3.7 ± 3.5 (74)	—	—	-3.0 ± 3.8 (88)	-2.9 ± 3.7 (80)	—

平均値 ± 標準偏差 (例数)、各評価変数の定義は 10 項参照

a) 投与 52 週後は継続投与期の有効性解析対象集団

● 脊椎及び仙腸関節の炎症抑制効果、脊椎の構造的損傷の進行抑制効果について

RHBV 試験では、MRI を用いて脊椎及び両側の仙腸関節の骨髄浮腫を評価した。投与 16 週後の脊椎及び仙腸関節の骨髄浮腫を評価した SPARCC スコア（定義は 10 項参照）のベースラインからの変化量は表 18 のとおりであり、いずれの評価部位でも本剤 80 mg の 4QW 及び Q2W 投与においてプラセボを上回る改善傾向が認められ、また、当該スコアのベースラインからの低下は投与期間を通じて維持された。

RHBW 試験では、ITT 集団のうち MRI 検査実施施設に組み入れられ MRI 検査が可能であった¹⁹⁾ 183 例（Q4W 群 63 例、Q2W 群 59 例、プラセボ群 61 例）を対象に、MRI を用いて脊椎の骨髄浮腫を評価した。投与 16 週後の脊椎の SPARCC スコアのベースラインからの変化量は表 19 のとおりであり、RHBV 試験と同様に、本剤 80 mg の Q4W 及び Q2W 投与においてプラセボを上回る改善傾向が認められた。

表 18 脊椎及び仙腸関節の SPARCC スコアの変化量 (ITT 集団^{a)}、OC)

試験 投与群	RHBV 試験				RHBW 試験		
	Q4W 群	Q2W 群	アダリムマブ群	プラセボ群	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群
脊椎の SPARCC スコア							
ベースライン	14.5 ± 20.6 (81)	16.6 ± 23.8 (78)	20.0 ± 28.4 (85)	15.8 ± 21.2 (82)	8.3 ± 16.0 (58)	11.1 ± 20.3 (53)	6.4 ± 10.2 (51)
投与 16 週後	4.6 ± 9.1 (78)	6.7 ± 12.2 (80)	6.1 ± 14.1 (87)	13.9 ± 18.8 (85)	6.2 ± 15.0 (50)	7.2 ± 14.2 (45)	10.5 ± 15.7 (47)
変化量 ^{b)}	-10.2 ± 18.0 (78)	-9.5 ± 14.6 (76)	-13.6 ± 22.9 (82)	-0.8 ± 6.7 (81)	-3.2 ± 8.3 (49)	-5.1 ± 11.9 (45)	3.9 ± 10.8 (46)
投与 52 週後	3.7 ± 7.0 (72)	5.4 ± 13.3 (72)	—	—	—	—	—
変化量 ^{b)}	-8.8 ± 17.3 (72)	-8.5 ± 15.9 (68)	—	—	—	—	—
仙腸関節の SPARCC スコア							
ベースライン	4.5 ± 9.1 (81)	6.4 ± 10.9 (79)	4.7 ± 11.2 (85)	5.0 ± 9.6 (82)	—	—	—
投与 16 週後	1.0 ± 3.9 (78)	1.2 ± 2.4 (81)	0.8 ± 2.4 (87)	6.1 ± 10.8 (85)	—	—	—
変化量 ^{b)}	-3.6 ± 8.1 (78)	-5.2 ± 10.0 (77)	-4.0 ± 10.8 (82)	0.9 ± 4.9 (81)	—	—	—
投与 52 週後	1.6 ± 5.5 (72)	1.2 ± 3.1 (73)	—	—	—	—	—
変化量 ^{b)}	-3.3 ± 8.7 (72)	-4.2 ± 7.5 (69)	—	—	—	—	—

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与 52 週後は継続投与期の有効性解析対象集団

b) 評価時点におけるベースラインからの変化量

また、RHBV 試験及び RHBW 試験では、X 線画像所見に基づく脊椎の構造的損傷の進行抑制は評価していないが、以下に示す臨床試験成績等から、本剤の脊椎の構造的損傷の進行抑制効果についても、一定の期待は可能と考える。

- X 線画像所見に基づく骨増殖及び脊椎の構造的損傷に先行し、MRI 画像所見に基づく脊椎の炎症が存在するとの報告から、将来的な構造的損傷の進行抑制に対する脊椎の炎症抑制の寄与が期待されている (Ann Rheum Dis 2016; 75: 1486-93、Lancet 2017: 390: 73-84)。RHBV 試験及び RHBW 試験における脊椎の SPARCC スコアのベースラインからの変化量は、投与 16 週時点で本剤投与によりプラセボを上回る改善傾向を示し、投与期間を通じて維持されていた (表 18)。
- AS の疾患活動性の評価指標のひとつである ASDAS は、脊椎の構造的損傷と関係することが報告されている (Ann Rheum Dis 2014; 73: 1455-61、Ann Rheum Dis 2016; 75: 2114-8)。RHBV 試験及び RHBW 試験の ASDAS Inactive Disease (ASDAS < 1.3) 達成率等、ASDAS を指標とした評価項目は、投与 16 週時点で本剤投与によりプラセボを上回る改善傾向を示し、投与期間を通じて維持されていた (表 16)。

¹⁹⁾ 約 150 例で MRI 検査が実施されるように MRI 検査実施施設が選択され、当該施設に組み入れられた患者は、MRI 検査の妨げとなる可能性のある疼痛及び MRI 検査に対する禁忌 (閉所恐怖症、ペースメーカー、動脈瘤クリップ、眼内金属片等) を有する場合を除き、MRI 検査を実施することと設定された。

なお、本剤の脊椎の構造的損傷に対する長期的な進行抑制効果の検討のため、AS 患者を対象とした RHBV 試験及び RHBW 試験、並びに nr-axSpA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（RHBX 試験）の完了例を対象とする長期延長試験（RHBV 試験）を実施中であり、本邦からの参加者も含めたこれら患者における X 線画像所見に基づく頸椎・腰椎の骨びらん及び骨融合の評価スコアにより、日本人 AS 患者における本剤の脊椎の構造的損傷に対する長期的な進行抑制効果を今後、確認していく予定である。

● 日本人における有効性について

RHBV 試験における日本人の検討例数は非常に限られているものの、日本集団における投与 16 週後の ASAS 40 反応率（7.1 参照）は全体集団と同様に、プラセボを上回る傾向が認められた。また、主な有効性評価項目の結果は表 19 のとおりであり、いずれの評価指標においても、全体集団の成績と同様に、プラセボを上回る傾向が認められた。また、プラセボ又はアダリムマブからの切換え例も含めた本剤投与例における本剤投与 16 週後²⁰⁾ の有効性は表 19 のとおりであった。

表 19 主な有効性評価項目の反応率 (NRI) 及びベースラインからの変化量 (OC) (RHBV 試験、日本集団)

評価項目	投与 16 週後 (盲検期)			本剤投与 16 週後 ^{a)}
	Q4W 群	アダリムマブ群	プラセボ群	
ASAS 40 反応率	100 (1/1)	66.7 (2/3)	0 (0/3)	42.9 (3/7)
ASAS 20 反応率	100 (1/1)	66.7 (2/3)	0 (0/3)	57.1 (4/7)
BASDAI 50 反応率	100 (1/1)	66.7 (2/3)	0 (0/3)	42.9 (3/7)
ASDAS 変化量	-2.6	-1.0 ± 0.6 (3)	-0.54 ± 0.3 (3)	-1.3 ± 0.8 (7)
BASFI 変化量	-4.7	-1.9 ± 2.7 (3)	0.1 ± 1.1 (3)	-1.9 ± 2.1 (7)

% (例数) 又は平均値 ± 標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個別値

a) 盲検期の本剤投与例は投与 16 週後、プラセボ又はアダリムマブからの切換え例は本剤投与開始から 16 週後。プラセボ又はアダリムマブからの切換え例についても、盲検期の 0 週の値をベースライン値とした上で反応率及び変化量が算出された。

なお、RHBV 試験の全体集団と日本集団で異なる傾向が認められた背景因子は、人種（アジア人の割合：全体集団 31.5%、日本集団 100%）、HLA-B27 陽性例の割合（全体集団 90.9%、日本集団 71.4%）及びベースライン時の CRP 値（平均値：全体集団 13.5 mg/L、日本集団 5.9 mg/L）であった。RHBV 試験及び RHBW 試験における上記の背景因子別の ASAS 40 反応率は表 20 のとおりであり、本剤群でプラセボ群に大きく劣る傾向のある部分集団は認められなかった。

以上より、RHBV 試験における検討例数は限られているものの、日本人 AS 患者においても本剤の有効性は期待できると考える。

表 20 背景因子区分別の投与 16 週後の ASAS 40 反応率 (ITT 集団、NRI)

背景因子	RHBV 試験				RHBW 試験			
	Q4W 群	Q2W 群	アダリムマブ群	プラセボ群	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群	
人種	アジア人	44.0 (11/25)	36.0 (9/25)	27.6 (8/29)	27.6 (8/29)	42.9 (6/14)	38.5 (5/13)	15.4 (2/13)
	白人	48.1 (25/52)	57.7 (30/52)	38.6 (22/57)	13.5 (7/52)	24.2 (22/91)	28.2 (22/78)	12.9 (11/85)
	その他	75.0 (3/4)	66.7 (4/6)	50.0 (2/4)	16.7 (1/6)	12.5 (1/8)	42.9(3/7)	0 (0/6)
HLA-B27	陽性	52.0 (39/75)	50.7 (38/75)	37.8 (31/82)	20.8 (16/77)	28.6 (26/91)	30.0 (24/80)	11.6 (10/86)
	陰性	0 (0/6)	62.5 (5/8)	12.5 (1/8)	0 (0/9)	13.0 (3/23)	33.3 (6/18)	16.7 (3/18)
ベースライン時の CRP 値	10 mg/L 超	57.1 (16/28)	64.7 (22/34)	46.9 (15/32)	20.5 (8/39)	31.4 (16/51)	35.6 (16/45)	16.3 (7/43)
	10 mg/L 以下	43.4 (23/53)	42.9 (21/49)	29.3 (17/58)	16.7 (8/48)	20.6 (13/63)	26.4 (14/53)	9.8 (6/61)

% (例数)

²⁰⁾ 盲検期の本剤投与例は投与 16 週後、プラセボ又はアダリムマブからの切換え例は本剤投与開始から 16 週後。

機構は、以下のように考える。

NSAIDs で効果不十分かつ生物製剤未治療の AS 患者を対象とした RHBV 試験、並びに NSAIDs 及び TNF 阻害薬で効果不十分の AS 患者を対象とした RHBW 試験において、主要評価項目である投与 16 週後の ASAS 40 反応率について、本剤 Q4W 及び Q2W はいずれもプラセボに対する統計学的な有意差が認められ、各副次評価項目でも本剤の有効性を示唆する結果が得られており、AS に対する本剤の有効性は示されている。また、RHBV 試験の日本集団における検討例数は限られているものの、ASAS 40 反応率等の複数の評価項目で、本剤投与群でプラセボを上回る改善傾向が示唆されていることから (7.1 参照)、本剤の日本人 AS 患者における臨床症状・徴候、身体機能及び QOL に対する改善効果は期待できると判断する。

また、RHBV 試験及び RHBW 試験における脊椎の骨髄浮腫の評価指標である SPARCC スコアの結果及び ASDAS を評価指標とした結果に加えて、脊椎の炎症（骨髄浮腫）とその後の脊椎の構造的損傷進行との関連や、AS 患者での疾患活動性と脊椎の構造的損傷の進展との相関に関する報告等から、本剤の脊椎の構造的損傷の進行抑制効果についても、一定の期待ができるとの申請者の説明は理解できる。

しかしながら、AS における骨新生及び脊椎強直は緩徐に進行することから、臨床試験において脊椎の構造的損傷の進行抑制効果を確認することは困難なことは理解するが、脊椎の構造変化の防止は疼痛・炎症等の症状軽減とともに、AS 治療の最終目標の一つであることを踏まえると、本剤の脊椎の構造的損傷に対する進行抑制効果について、日本からも現在参加している RHBV 試験等において引き続き検討し、得られた情報を臨床現場に適切に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、AS 患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

AS 患者を対象とした RHBV 試験及び RHBW 試験、並びに乾癬患者を対象とした国内外臨床試験における本剤の安全性の概要は、表 21 のとおりであった。試験間で患者背景、併用薬等が異なるため比較には限界があるが、AS 患者の安全性プロファイルについて、既承認の乾癬患者における本剤の安全性プロファイルと比較して特段の新たな懸念は示唆されていない。定期的安全性最新報告 (PSUR、20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日) を踏まえた乾癬患者の安全性プロファイルとの比較においても、現時点において、AS 患者で新たな安全性上の懸念は認められていない。

また、RHBV 試験の日本集団における本剤の安全性の概要は表 22 のとおりであり、例数が限られているものの、海外 AS 患者における安全性プロファイルと比較して、日本人 AS 患者において明らかな違いは示唆されていないと考える。

表 21 AS 患者及び乾癬患者における本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象疾患 試験	AS 患者					乾癬患者			
	2 試験 ^{a)} 併合データ					RHBP 試験 ^{b)}		4 試験 ^{c)} 併合データ	
投与群	本剤 投与例 ^{d)}	Q4W 投与例 ^{e)}	Q2W 投与例 ^{d)}	アダリム マブ群	プラセボ 群	Q4W 群	Q2W 群	Q2W/Q4W 投与例 ^{e)}	プラセボ 群
例数	641	195	181	90	190	310	609	783	791
総曝露期間 (人・年)	749.6	174.1	166.3	27.7	57.7	292.3	576.2	857.8	180.0
有害事象の概略									
有害事象	489 (76.3) 65.2	156 (80.0) 89.6	136 (75.1) 81.8	44 (48.9) 158.8	85 (44.7) 147.4	247 (79.7) 84.5	452 (74.2) 78.4	676 (86.3) 78.8	370 (46.8) 205.6
重篤な有害事象	51 (8.0) 6.8	13 (6.7) 7.5	9 (5.0) 5.4	3 (3.3) 10.8	5 (2.6) 8.7	16 (5.2) 5.5	32 (5.3) 5.6	40 (5.1) 4.7	12 (1.5) 6.7
死亡	1 (0.2) 0.1	0	1 (0.6) 0.6	0	0	1 (0.3) 0.3	2 (0.3) 0.3	2 (0.3) 0.2	0
中止に至った有害事象	38 (5.9) 5.1	15 (7.7) 8.6	13 (7.2) 7.8	1 (1.1) 3.6	2 (1.1) 3.5	6 (1.9) 2.1	19 (3.1) 3.3	27 (3.4) 3.1	9 (1.1) 5.0
副作用	202 (31.5) 26.9	66 (33.8) 37.9	53 (29.3) 31.9	11 (12.2) 39.7	34 (17.9) 59.0	79 (25.5) 27.0	152 (25.0) 26.4	306 (39.1) 35.7	103 (13.0) 57.2
注目すべき有害事象									
感染症	295 (46.0) 39.4	88 (45.1) 50.5	79 (43.6) 47.5	19 (21.1) 68.6	23 (12.1) 39.9	166 (53.5) 56.8	278 (45.6) 48.2	486 (62.1) 56.7	181 (22.9) 100.6
血球減少症	9 (1.4) 1.2	2 (1.0) 1.1	2 (1.1) 1.2	2 (2.2) 7.2	1 (0.5) 1.7	4 (1.3) 1.4	3 (0.5) 0.5	12 (1.5) 1.4	3 (0.4) 1.7
肝関連事象	40 (6.2) 5.3	10 (5.1) 5.7	8 (4.4) 4.8	2 (2.2) 7.2	3 (1.6) 5.2	19 (6.1) 6.5	24 (3.9) 4.2	45 (5.7) 5.2	7 (0.9) 3.9
アレルギー反応／過敏症	50 (7.8) 6.7	15 (7.7) 8.6	15 (8.3) 9.0	4 (4.4) 14.4	2 (1.1) 3.5	28 (9.0) 9.6	59 (9.7) 10.2	108 (13.8) 12.6	17 (2.1) 9.4
アナフィラキシーの可 能性のある有害事象	1 (0.2) 0.1	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.2	0	2 (0.3) 1.1
アナフィラキシー以外 のアレルギー反応	49 (7.6) 6.5	15 (7.7) 8.6	15 (8.3) 9.0	4 (4.4) 14.4	2 (1.1) 3.5	28 (9.0) 9.6	58 (9.5) 10.1	108 (13.8) 12.6	15 (1.9) 8.3
注射部位反応	85 (13.3) 11.3	18 (9.2) 10.3	30 (16.6) 18.0	7 (7.8) 25.3	10 (5.3) 17.3	31 (10.0) 10.6	78 (12.8) 13.5	149 (19.0) 17.4	26 (3.3) 14.4
脳心血管事象	7 (1.1) 0.9	2 (1.0) 1.1	2 (1.1) 1.2	0	1 (0.5) 1.7	3 (1.0) 1.0	9 (1.5) 1.6	4 (0.5) 0.5	1 (0.1) 0.6
心血管系事象	1 (0.2) 0.1	0	0	0	0	1 (0.3) 0.3	4 (0.7) 0.7	4 (0.5) 0.5	1 (0.1) 0.6
悪性腫瘍	3 (0.5) 0.4	1 (0.5) 0.6	0	0	0	2 (0.6) 0.7	2 (0.3) 0.3	5 (0.6) 0.6	2 (0.3) 1.1
うつ病及び自殺／自傷関連 事象	6 (0.9) 0.8	1 (0.5) 0.6	2 (1.1) 1.2	1 (1.1) 3.6	5 (2.6) 8.7	5 (1.6) 1.7	12 (2.0) 2.1	9 (1.1) 1.0	5 (0.6) 2.8
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	1 (0.3) 0.3	0	0	1 (0.1) 0.6
ニューモシスチス肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クローン病 ^{h)}	6 (0.9) 0.8	2 (1.0) 1.1	1 (0.6) 0.6	0	1 (0.5) 1.7	1 (0.3) 0.3	0	0	0
潰瘍性大腸炎 ^{h)}	7 (1.1) 0.9	2 (1.0) 1.1	0	0	0	0	1 (0.2) 0.2	1 (0.1) 0.1	0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) RHBV 試験及び RHBW 試験

b) 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同試験

c) 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験並びに中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした RHAT 試験

d) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例 (RHBV 試験及び RHBW 試験から RHBV 試験へ移行した症例の非盲検投与期間から得られるデータを含む)

e) 盲検期の Q4W 群及び継続投与期の本剤 Q4W 投与例

f) 盲検期の Q2W 群及び継続投与期の本剤 Q2W 投与例

g) 乾癬に対する既承認用法・用量での本剤投与例

h) 専門家による外部評価委員会での判定結果に基づく集計

表 22 日本人 AS 患者における本剤の安全性の概要 (RHBV 試験、日本集団)

投与群	本剤投与例 ^{a)}	Q4W 投与例 ^{b)}	アダリムマブ群	プラセボ群
例数	7	1	3	3
有害事象の概略				
有害事象	7 (100)	1 (100)	2 (66.7)	3 (100)
重篤な有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0
副作用	7 (100)	1 (100)	2 (66.7)	3 (100)
注目すべき有害事象				
感染症	6 (85.7)	1 (100)	1 (33.3)	0
血球減少症	1 (14.3)	0	0	0
肝関連事象	1 (14.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)
アレルギー反応/過敏症	0	0	0	0
アナフィラキシーの可能性のある有害事象	0	0	0	0
アナフィラキシー以外のアレルギー反応	0	0	0	0
注射部位反応	3 (42.9)	1 (100)	1 (33.3)	3 (100)
脳心血管事象	0	0	0	0
心血管系事象	0	0	0	0
悪性腫瘍	0	0	0	0
うつ病及び自殺/自傷関連事象	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0
ニューモシスチス肺炎	0	0	0	0
クローン病 ^{c)}	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎 ^{c)}	0	0	0	0

例数 (%)

a) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例 (RHBV 試験から RHBV 試験へ移行した症例の非盲検投与期間から得られるデータを含む)

b) 盲検期の Q4W 群及び継続投与期の本剤 Q4W 投与例

c) 専門家による外部評価委員会での判定結果に基づく集計

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

機構は、以下のように考える。

AS 患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認効能・効果に対する本剤投与時の安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念は示唆されていない。現時点での日本人 AS 患者における本剤の安全性情報は限られているが、重篤な感染症等、既知の副作用の発現に留意するとともに、既承認効能・効果で実施されている安全対策を引き続き実施する必要がある。なお、AS では乾癬と比較してクローン病及び潰瘍性大腸炎の合併率が高い (乾癬 1.6%、AS 4.1~10%) との報告 (Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20: 451-71、Arth Res Ther 2016; 18: 196、Inflamm Bowel Dis 2017; 23: 1783-9)、RHBV 試験及び RHBW 試験でクローン病及び潰瘍性大腸炎の新規発現又は悪化が認められたこと等を踏まえ、製造販売後の調査等において、日本人 AS 患者における本剤長期投与時の炎症性腸疾患の発現、増悪に関する情報についても、引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

7.R.4.1 既承認の生物製剤に対する本剤の位置付けについて

申請者は、AS 治療において想定される本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

AS の治療は、患者の臨床症状や疾患の進行度に応じて、運動療法、理学療法、外科手術及び薬物療法の中から、単独又は併用療法が選択される（Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-91）。薬物治療における基本方針として、NSAIDs を第一選択薬とし、NSAIDs で効果不十分又は忍容不良な場合に TNF 阻害薬や IL-17 阻害薬等の生物製剤の使用を検討することが推奨されている（AS に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン、Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-91 等）。なお、NSAIDs で効果不十分な患者の末梢関節炎等に対しては副腎皮質ステロイド、サラゾスルファピリジン、メトトレキサート等も使用されることがあるが、体軸のみに症状がある患者にこれらの薬剤は推奨されていない。

NSAIDs で効果不十分又は忍容不良で生物製剤未治療の AS 患者を対象とした RHBV 試験、並びに NSAIDs 及び TNF 阻害薬で効果不十分又は忍容不良の AS 患者を対象とした RHBW 試験において、本剤の臨床症状・徴候、身体機能及び QOL の改善並びに脊椎の炎症抑制効果が認められた。また、RHBV 試験では、既存治療で効果不十分な AS に対して本邦で使用されている TNF 阻害薬であるアダリムマブと比較して、有効性の大きな違いは示唆されなかった。

以上より、本剤は AS に対する既承認の生物製剤と同様に、NSAIDs 等の既存治療で効果不十分な AS 患者に対する治療選択肢の一つになると想定され、また、TNF 阻害薬で効果不十分な AS 患者に対する治療選択肢の一つにもなり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は、NSAIDs 等の既存治療で効果不十分な AS 患者に対する治療選択肢の一つとして、AS に対して本邦で使用されている既承認の抗 IL-17 抗体製剤と同様の臨床的位置付けの薬剤になるものと想定される。

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

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4.2 生物製剤の治療経験及び既存の治療法との併用について

申請者は、生物製剤の治療経験及び既存治療との併用が本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

RHBV 試験及び RHBW 試験における主な併用薬別の ASAS 40 反応率は表 23 のとおりであり、ASAS 40 反応率について、本剤群がプラセボ群に大きく劣る傾向のある部分集団は認められなかった。また、併用薬の有無別の有害事象発現状況は表 24 のとおりであり、各部分集団間での発現率に大きな違いは認められなかった。

本剤が単独で投与された症例は、RHBV 試験で 6/164 例（Q4W 群 6 例、Q2W 群 0 例）、RHBW 試験で 27/212 例（Q4W 群 12 例、Q2W 群 15 例）であった。このうち、投与 16 週後の ASAS 40 の達成は、RHBV 試験で Q4W 群 2/6 例、RHBW 試験で Q4W 群 2/12 例及び Q2W 群 2/15 例に認められた。本剤単独投与例における投与 16 週間までの有害事象は、RHBV 試験で Q4W 群 50.0%（3/6 例）、RHBW 試験で Q4W 群

58.3% (7/12 例) 及び Q2W 群 60.0% (9/15 例) に認められ、単独投与例と併用投与例での安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった。

また、生物製剤未治療の患者を対象とした RHBV 試験及び TNF 阻害薬効果不十分な患者を対象とした RHBW 試験のいずれにおいても、AS に対する本剤の有効性は示され (7.R.2 参照)、安全性についても両試験で明らかな差異は認められなかったことから (7.1 及び 7.2 参照)、TNF 阻害薬の治療経験の有無に関わらず、本剤の有効性及び安全性は期待できると考える。

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

表 23 併用薬有無別の投与 16 週後 ASAS40 反応率 (ITT 集団、NRI)

併用薬		RHBV 試験				RHBW 試験		
		Q4W 群	Q2W 群	アダリムマブ群	プラセボ群	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群
cDMARDs ^{a)}	無	50.0 (24/48)	50.0 (27/54)	36.2 (21/58)	12.7 (7/55)	24.7 (21/85)	25.7 (19/74)	11.3 (8/71)
	有	45.5 (15/33)	55.2 (16/29)	34.4 (11/32)	28.1 (9/32)	27.6 (8/29)	45.8 (11/24)	15.2 (5/33)
NSAIDs	無	44.4 (4/9)	25.0 (1/4)	42.9 (3/7)	12.5 (1/8)	17.9 (5/28)	11.1 (3/27)	15.0 (3/20)
	有	48.6 (35/72)	53.2 (42/79)	34.9 (29/83)	19.0 (15/79)	27.9 (24/86)	38.0 (27/71)	11.9 (10/84)
副腎皮質ステロイド	無	48.6 (34/70)	51.9 (40/77)	34.6 (28/81)	17.3 (14/81)	25.2 (26/103)	29.9 (26/87)	10.0 (9/90)
	有	45.5 (5/11)	50.0 (3/6)	44.4 (4/9)	33.3 (2/6)	27.3 (3/11)	36.4 (4/11)	28.6 (4/14)

% (例数)

a) メトトレキサート、サラゾスルファピリジン又はヒドロキシクロロキンのベースライン時の併用

表 24 併用薬有無別の投与 16 週後までの有害事象発現状況 (盲検期における安全性解析対象集団)

併用薬		RHBV 試験				RHBW 試験		
		Q4W 群	Q2W 群	アダリムマブ群	プラセボ群	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群
cDMARDs ^{a)}	無	43.8 (21/48)	44.4 (24/54)	44.8 (26/58)	30.9 (17/55)	64.7 (55/85)	62.2 (46/74)	47.9 (34/71)
	有	39.4 (13/33)	41.4 (12/29)	56.3 (18/32)	54.8 (17/31)	62.1 (18/29)	54.2 (13/24)	51.5 (17/33)
NSAIDs	無	44.4 (4/9)	50.0 (2/4)	57.1 (4/7)	75.0 (6/8)	78.6 (22/28)	66.7 (18/27)	45.0 (9/20)
	有	41.7 (30/72)	43.0 (34/79)	48.2 (40/83)	35.9 (28/78)	59.3 (51/86)	57.7 (41/71)	50.0 (42/84)
副腎皮質ステロイド	無	42.9 (30/70)	44.2 (34/77)	46.9 (38/81)	40.0 (32/80)	63.1 (65/103)	60.9 (53/87)	51.1 (46/90)
	有	36.4 (4/11)	33.3 (2/6)	66.7 (6/9)	33.3 (2/6)	72.7 (8/11)	54.5 (6/11)	35.7 (5/14)

% (例数)

a) メトトレキサート、サラゾスルファピリジン又はヒドロキシクロロキンのベースライン時の併用

機構は、以下のように考える。

検討例数は限られているが、現時点では TNF 阻害薬の治療経験の有無、生物製剤を除く既存療法との併用有無にかかわらず、本剤の有効性及び安全性について一定の期待はできる。

他の生物製剤との併用については、他の AS に対する生物製剤と同様に、添付文書等において、併用を避ける旨を注意喚起することが適切である。また、本剤と他の AS 治療薬との併用時及び単独投与時の安全性情報については、公表文献等を含めて製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果を申請のとおり、「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎」と設定することは可能と判断した。また、添付文

書の効能・効果に関連する使用上の注意において、AS に対して使用される他の生物製剤と同様に、NSAIDs 等による適切な治療を行っても疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤を使用する旨を注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法・用量について

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

RHBV 試験及び RHBW 試験において、本剤の初回投与量は投与開始初期の有効性にのみ影響し、主要な評価時点である投与 16 週後の有効性には影響しないと考えられたことから、主要な有効性の評価は、初回投与量の異なる 2 つの集団を 1 つの投与群としてプラセボ群との比較を行うこととした (7.R.1 参照)。RHBV 試験及び RHBW 試験において、Q4W 群及び Q2W 群のいずれも、主要評価項目である投与 16 週後の ASAS 40 反応率について、プラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、その他の有効性評価項目についてもプラセボ群を上回る改善傾向が認められた (7.1、7.2 及び 7.R.2 参照)。また、主要評価項目及びその他の有効性評価項目において、両群間で明らかな有効性の差は認められず (7.R.2 参照)、安全性プロファイルについても両群間で大きな違いや、忍容性が問題となる懸念は認められなかった (7.R.3 参照)。

また、以下の点を踏まえると、TNF 阻害薬で効果不十分又は忍容不良であった AS 患者に対しては、初回に本剤 160 mg を投与することにより追加のベネフィットが得られる可能性が示唆されたと考えたことから、本剤の AS に対する申請用法・用量は、通常、1 回 80 mg を Q4W で皮下投与とすることとし、過去に TNF 阻害薬で効果不十分又は忍容不良であった患者に対しては、初回投与量として 160 mg を投与することも可能と設定した。

- RHBV 試験及び RHBW 試験における初回投与量も含めた投与群別の ASAS 40 反応率の経時的推移は図 1 及び図 2 のとおりであり、RHBV 試験では、Q4W 群及び Q2W 群ともに、初回投与量の違いによって ASAS 40 反応率に明確な差は認められなかった一方で (図 1)、RHBW 試験における Q4W 群では、初回投与量 160 mg は初回投与量 80 mg と比較して、投与 2 週間後及び 4 週間後の ASAS40 反応率が高い傾向が認められた (図 2)
- RHBW 試験におけるその他の有効性評価項目についても、投与開始早期の評価時点において、Q4W 群では、初回投与量 160 mg の有効性が初回投与量 80 mg を上回る傾向が示唆された (投与 2 週間後における BASDAI のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 [標準誤差] ; Q4W 群の初回 160 mg 投与例 : -1.7 [0.22]、Q4W 群の初回 80 mg 投与例 : -1.2 [0.21]、プラセボ群 : -0.6 [0.15]、投与 2 週間後における脊椎痛評価のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 [標準誤差] ; Q4W 群の初回 160 mg 投与例 : -2.3 [0.28]、Q4W 群の初回 80 mg 投与例 : -1.2 [0.26]、プラセボ : -0.6 [0.19])

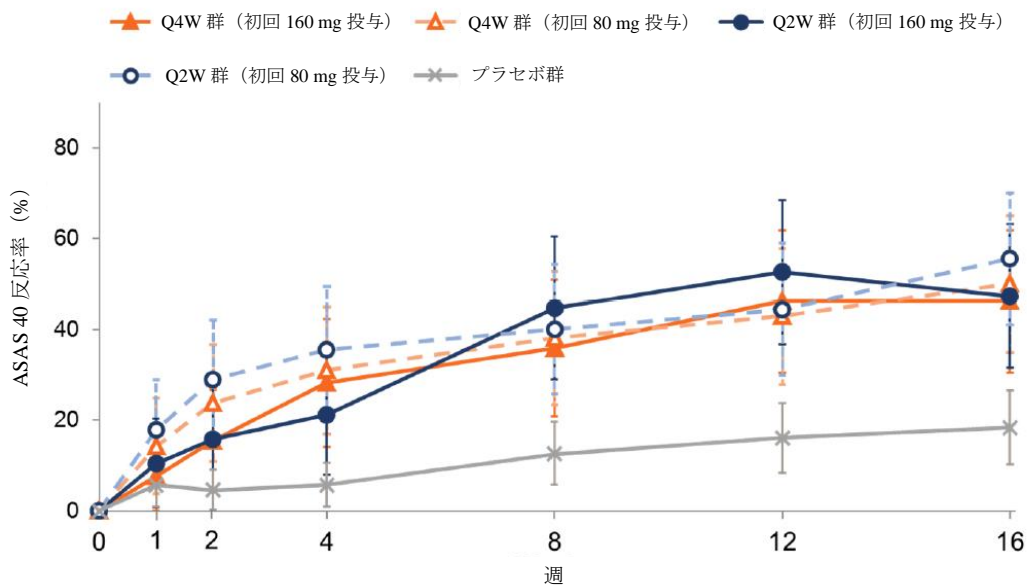


図1 RHBV試験における初回投与量も含めた投与群別のASAS 40反応率の経時的推移 (ITT 集団、NRI)

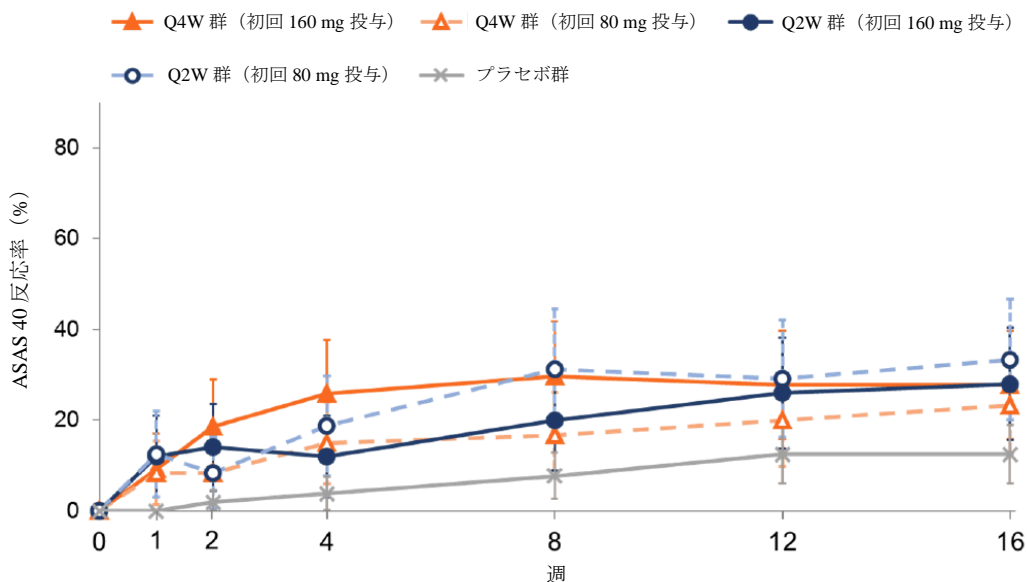


図2 RHBW試験における初回投与量も含めた投与群別のASAS 40反応率の経時的推移 (ITT 集団、NRI)

機構は、以下のように考える。

以上の説明、提出された資料並びに 7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討を踏まえ、本剤の AS に対する通常の用法・用量を申請のとおり、本剤 80 mg の Q4W 投与と設定することは可能と判断した。一方で、以下に示す RHBW 試験及び RHBV 試験の成績等を踏まえると、TNF 阻害薬で効果不十分又は忍容不良な AS 患者に対して初回投与量を 160 mg とする選択肢を設定する根拠は脆弱と判断した。

- RHBW 試験の早期の評価時点において、Q4W 群で初回投与量 160 mg の有効性が初回投与量 80 mg を上回る傾向は、Q2W 群では認められておらず (図 2)、同一試験内で一貫した傾向が認められていない

- RHBV 試験では、Q4W 群及び Q2W 群のいずれにおいても、早期の評価時点での有効性について初回投与量 160 mg が初回投与量 80 mg を上回る傾向は示されていない（図 1）
- 曝露量－反応解析により推定された ASAS 40 反応率の推移から、RHBV 試験及び RHBW 試験のいずれにおいても、初回投与量の違い（80 mg 又は 160 mg）は評価期間を通して有効性に影響を及ぼさないと申請者も考察している（6.2.4 参照）

以上より、過去の TNF 阻害薬の投与経験によらず、初回に本剤 160 mg を投与する必要性は見いだせず、本剤の AS に対する用法・用量は、初回投与より本剤 80 mg の Q4W 投与と設定することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 自己投与について

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

RHBV 試験において、自己投与が 1 回以上行われた日本人患者は、5/7 例（アダリムマブ→本剤 Q4W 群 2 例、アダリムマブ→本剤 Q2W 群 1 例、プラセボ→本剤 Q4W 群 2 例〔継続投与期における投与群〕）であった。

本剤投与 16 週後²¹⁾の ASAS 40 反応率は、自己投与例²²⁾ 40.0%（2/5 例）、医療従事者投与例 50.0%（1/2 例）であり、自己投与による有効性への明らかな影響は認められなかった。また、継続投与期における有害事象発現割合²³⁾は、自己投与例 60.0%（3/5 例）、医療従事者投与例 100%（2/2 例）であり、自己投与による有害事象発現率の増加傾向は認められず、自己投与例において投与部位疼痛や皮膚障害等の自己投与に関連すると考えられる有害事象も認められなかった。

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

機構は、以下のように考える。

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

7.R.8 製造販売後の安全対策について

機構は、以下のように考える。

7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討のとおり、現時点では既承認の乾癬患者における安全性リスクを上回る新たな懸念は示唆されておらず、AS 患者における本剤の安全性は許容可能である。ただし、AS では乾癬と比較しクローン病及び潰瘍性大腸炎の合併率が高い（乾癬 1.6%、AS 4.1～10%）ことが報告されて

²¹⁾ 盲検期の本剤投与例は投与 16 週後、プラセボ又はアダリムマブからの切換え例は本剤投与開始から 16 週後。

²²⁾ 自己投与により本剤が 1 回以上投与された症例。

²³⁾ 盲検期に自己投与が実施された症例はプラセボ群 1 例、アダリムマブ群 3 例（盲検期における投与群）であり、本剤の自己投与は全て継続投与期に実施されていたことから、継続投与期における安全性を比較した。

おり（Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20: 451-71、Arth Res Ther 2016; 18: 196、Inflamm Bowel Dis 2017; 23: 1783-9）、抗 IL-17A 抗体であるセクキヌマブの活動期クローン病患者を対象とした臨床試験ではプラセボ群と比較してセクキヌマブ群で病勢が悪化する傾向が認められていること（Gut 2012; 61: 1693-700）等を踏まえ、2016年改訂 ASAS/EULAR による AS 治療推奨では、活動期炎症性腸疾患合併 AS 患者に対する抗 IL-17 抗体製剤の投与は避けるよう推奨されている（Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-91）。本剤の臨床試験における日本人 AS 患者の検討例数は限られていることを踏まえると、本剤長期投与時の炎症性腸疾患の発現状況を含めた、日本人 AS 患者における本剤長期投与時の安全性等を、製造販売後の調査等において引き続き検討することが適切である。

また、AS 患者への本剤の使用にあたっては、本剤についての十分な知識と AS の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで使用されること等、既承認の乾癬患者への使用時と同様の安全対策を引き続き実施することが適切である。

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

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1.1、CTD 5.3.5.1.1.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な AS に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は既存治療で効果不十分な AS における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、製造販売後の調査等において、日本人 AS 患者における使用実態下での本剤の安全性等について、更に検討する必要があると考える。

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

10. その他

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

項目	定義
ASAS 反応基準	①疾患活動性の全般的評価（患者による NRS [0～10] を用いた評価） ②脊椎痛評価（患者による NRS [0～10] を用いた評価） ③身体機能評価（BASFI）

項目	定義
	④炎症評価（朝のこわばりの程度〔BASDAI の⑤〕及び朝のこわばりの継続時間〔BASDAI の⑥〕の平均値）
ASAS 20 反応率	ASAS 反応基準の①～④のうち3項目以上でベースラインから20%以上及び0～10のスケールで1単位以上改善し、かつ残りの1項目で20%以上及び0～10のスケールで1単位以上の悪化が認められなかった患者の割合
ASAS 40 反応率	ASAS 反応基準の①～④のうち3項目以上でベースラインから40%以上及び0～10のスケールで2単位以上改善し、かつ残りの1項目で悪化が認められなかった患者の割合
ASAS HI	AS を含む SpA に特異的な健康関連生活の質（QOL）尺度であり、17項目の質問に対する患者による評価（同意する〔1点〕又は同意しない〔0点〕）の合計点（範囲：0～17、低値ほど健康状態が良い）。
ASDAS	AS の疾患活動性を評価する指標であり、BASDAI 又は ASAS 反応基準のスコア及び hs-CRP を用いて、以下の計算式により算出されるスコア（低値ほど疾患活動性が低い） $ASDAS-CRP = 0.121 \times (\text{脊椎痛の程度} [\text{BASDAI の} \textcircled{2}]) + 0.110 \times (\text{疾患活動性の全般的評価} [\text{ASAS 反応基準の} \textcircled{1}]) + 0.073 \times (\text{末梢関節炎の程度} [\text{BASDAI の} \textcircled{3}]) + 0.058 \times (\text{朝のこわばりの継続時間} [\text{BASDAI の} \textcircled{6}]) + 0.579 \times \ln(\text{CRP} [\text{mg/L}] + 1)$
BASDAI	AS の症状・重症度を評価する指標であり、AS の5つの主要症状に関する6つの質問に対する患者による NRS（0～10）を用いた評価から、以下の計算式により算出されるスコア（範囲0～10：低値ほど疾患活動性が低い） $BASDAI = 0.2 \times (\textcircled{1} + \textcircled{2} + \textcircled{3} + \textcircled{4} + 0.5 \times [\textcircled{5} + \textcircled{6}])$ ①疲労感の程度 ②脊椎痛の程度 ③末梢関節炎の程度 ④腱付着部炎の程度 ⑤朝のこわばりの程度 ⑥朝のこわばりの継続時間
BASDAI 50 反応率	BASDAI 総スコアがベースラインから50%以上低下した患者の割合
BASFI	AS 患者の日常生活動作に関する10項目の質問に対する、患者による NRS（0～10）を用いた評価の平均値（範囲0～10：低値ほど身体機能が良好）
BASMI linear	脊椎の可動性を評価する指標であり、5つの計測項目（腰椎側屈、耳珠-壁距離、腰椎前屈、内頸間距離、頸部回旋）を点数化した評価の平均値（範囲0～10：低値ほど可動域制限が少ない）
SF-36 PCS	非疾患特異的な健康関連 QOL 尺度である SF-36 の、身体的 QOL に関する要約スコア（範囲0～100：高値ほど健康状態が良い）
SF-36 MCS	非疾患特異的な健康関連 QOL 尺度である SF-36 の、精神的 QOL に関する要約スコア（範囲0～100：高値ほど健康状態が良い）
SPARCC	脊椎及び仙腸関節の MRI 画像を用いて骨髄浮腫の程度を数値化したスコア ・ 脊椎の SPARCC スコア：23カ所の椎間板-椎骨単位について、骨髄浮腫の程度を1単位あたり0～18でスコア化したときの合計値（範囲0～414：高値ほど骨髄浮腫の程度が強い） ・ 仙腸関節の SPARCC スコア：連続した6つの冠状断について、骨髄浮腫の程度を1断面あたり0～12でスコア化したときの合計値（範囲0～72：高値ほど骨髄浮腫の程度が強い）

以上

審査報告 (2)

令和元年 10 月 11 日

申請品目

[販売名] トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター
[一般名] イキセキズマブ (遺伝子組換え)
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 17 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、効能・効果及び用法・用量について

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

- 日本人 AS 患者における検討例数が限られているため、日本人 AS 患者の結果のみから日本人 AS 患者の有効性を評価することには限界があるが、人種によらず本剤の有効性が認められていること (表 20) 等を踏まえ、日本人 AS 患者においても本剤の有効性は期待できる。

1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画 (案) について

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

- 乾癬患者対象の臨床試験に比べて、AS 患者対象の臨床試験で本剤投与時のクローン病及び潰瘍性大腸炎の発現頻度が高く (表 21)、炎症性腸疾患は AS 患者において合併率が高いとの報告もある。日本人 AS 患者の検討例数が限られていたこと等も踏まえ、炎症性腸疾患の発現状況を含む本剤長期投与時や生物製剤効果不十分例への本剤投与時の安全性及び有効性を、製造販売後の調査等において引き続き検討することは重要である。本邦においては AS 患者数が限られること、国内外臨床試験における炎症性腸疾患の初回発現時期等も考慮し、観察期間を長期間とした製造販売後の調査が有用である。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.8 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 25 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 26 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性

に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 25 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な感染症 ・重篤な過敏症反応 ・好中球数減少 ・炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎） 	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性腫瘍 ・免疫原性 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・日常診療下での長期使用実態における有効性（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） ・Q2W 投与継続における有効性（膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） 		

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） ・市販直後調査（AS） ・製造販売後臨床試験（AS）^{a)} ・特定使用成績調査（長期）（AS） 	<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後臨床試験（膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 ・自己投与に関する医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布 ・市販直後調査による情報提供（AS）

a) AS 及び nr-axSpA 患者を対象とした臨床試験（RHBV）を、承認取得後に製造販売後臨床試験に切り替えて実施。

（下線部：今回追加）

申請者は、以下のとおり説明した。

表 27 のとおり、既存治療で効果不十分な AS 患者を対象に、観察期間を 96 週間、目標例数を 25 例とする特定使用成績調査を実施し、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）を安全性検討事項として、長期使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する。

表 27 特定使用成績調査（長期）（AS）計画の骨子（案）

目的	長期使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	連続調査方式
対象患者	既存治療で効果不十分な AS 患者
観察期間	96 週間
予定症例数	25 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎） ・患者背景（体重、年齢、AS の重症度、罹病期間、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況 ・AS に対する前治療歴（生物製剤を含む） ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性評価

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

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 6 年 7 月 3 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
強直性脊椎炎

[用法・用量]

<尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症>

通常、成人にはイキシキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週間から 12 週間後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。

<強直性脊椎炎>

通常、成人にはイキシキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。~~なお、過去に少なくとも 1 剤の抗 TNF 製剤による治療により効果不十分又は不耐容であった患者では、初回に 160 mg を皮下投与し、以降 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与することができる。~~

（申請時より取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AS	Ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
AS に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン	—	強直性脊椎炎 (AS) に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン (2010 年 10 月改訂版) 一般社団法人日本リウマチ学会編
ASAS	Assessment of spondyloarthritis international society	国際脊椎関節炎評価学会
2016 年改訂 ASAS /EULAR による AS 治療推奨	2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis	—
ASDAS	Ankylosing spondylitis disease activity score	—
axSpA	Axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
BASDAI	Bath ankylosing spondylitis disease activity index	—
BASFI	Bath ankylosing spondylitis functional index	—
BASMI	Bath ankylosing spondylitis metrology index	—
cDMARDs	Conventional disease-modifying antirheumatic drugs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CL	Clearance	クリアランス
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
CV	Coefficient of variation	変動係数
EMA の AS 治療薬に関する評価ガイドライン	EMA (2016) Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of axial spondyloarthritis	—
EULAR	European league against rheumatism	欧州リウマチ学会
HLA-B27	Human leukocyte antigen B27	—
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL-17	Interleukin-17	インターロイキン-17
ITT	Intention-to-treat	—
MCS	Mental component summary	精神的側面の QOL サマリースコア
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
nr-axSpA	Non-radiographic axial spondyloarthritis	X 線画像所見を有さない体軸性脊椎関節炎
NRI	Non responder imputation	ノンレスポonder補完法
NRS	Numerical rating scale	数値評価スケール
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
OC	Observed cases	実観測値による解析
PCS	Physical component summary	身体的側面の QOL サマリースコア
QOL	Quality of life	生活の質
QxW	Once every x weeks	x 週間隔
rad-axSpA	Radiographic axial spondyloarthritis	X 線画像所見を有する体軸性脊椎関節炎
RHAT 試験	IIF-JE-RHAT 試験	—
RHAZ 試験	IIF-MC-RHAZ 試験	—
RHBx 試験	IIF-MC-RHBx 試験	—
SF-36	Medical outcome short form 36-item health survey	—
SPARCC	Spondyloarthritis research consortium of Canada	—
Th17	T-helper type 17	17 型ヘルパーT
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

略語	英語	日本語
アダリムマブ	—	アダリムマブ（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
セクキヌマブ	—	セクキヌマブ（遺伝子組換え）
本剤	—	トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター
本薬	—	イクセキズマブ（遺伝子組換え）