

審査報告書

令和2年7月8日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 150 mg ペン
[一般名] セクキヌマブ（遺伝子組換え）
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年12月26日
[剤形・含量] 1シリンジ（1 mL）中にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（31薬）第451号、令和元年12月10日付け薬生薬審発1210第4号）
[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 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節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。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

（下線部追加）

[用法及び用量]

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

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

強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回 150 mg を、初回、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に皮下投与し、以降、4 週間の間隔で皮下投与する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和2年6月23日

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

申請品目

- [販売名] コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 150 mg ペン
[一般名] セクキヌマブ (遺伝子組換え)
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年12月26日
[剤形・含量] 1シリンジ (1 mL) 中にセクキヌマブ (遺伝子組換え) 150 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

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

強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

通常、成人にはセクキヌマブ (遺伝子組換え) として、1回 150 mg を、初回、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に皮下投与し、以降、4 週間の間隔で皮下投与する。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
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.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	21
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	21
10. その他.....	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 150 mg ペン」の有効成分であるセクキヌマブ（遺伝子組換え）は、スイス・ノバルティス社で開発された IL-17A に対するヒト免疫グロブリン G 1/κ モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は 2014 年 12 月に既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬、2015 年 12 月に既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬、2018 年 12 月に既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎（AS）を効能・効果として承認されている。

体軸性脊椎関節炎（axSpA）は、体軸関節である仙腸関節及び脊椎に炎症をきたす疾患群であり、仙腸関節の X 線基準¹⁾を満たすか否かにより、X 線基準を満たす axSpA（r-axSpA）又は X 線基準を満たさない axSpA（nr-axSpA）の 2 つに大別される。近年、AS は r-axSpA と同一疾患として認識されつつある（国内診療手引き案）。また、nr-axSpA と AS は一連の疾患と考えられ、nr-axSpA 患者の 10～20% は 2 年以内に AS に進展することが報告されている一方、AS に進展せず経過することも多いとされる（国内診療手引き案）。nr-axSpA の主な臨床症状は AS と同様、腰背部の疼痛、こわばり及び腱附着部炎と関節可動域の制限であり、nr-axSpA と AS では生じる合併症、臨床的疾患活動性及び治療反応性等に差異はないことが報告されている（国内診療手引き案）。なお、2019 年に厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班によって実施された全国調査から、本邦における nr-axSpA の推定患者数は約 800 人、推定有病率は 0.0007% と報告されている（強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 平成 30 年度 総括報告書）。

海外ガイドラインにおいて、nr-axSpA の薬物療法は AS に準ずるとされ、AS と同様に第一選択薬は非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）とされ、NSAIDs で効果不十分又は忍容不良な nr-axSpA に対しては腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬をはじめとした生物製剤の治療を考慮することとされている（Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1599-613, Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-91）。本邦では、AS に対しては NSAIDs で効果不十分又は忍容不良な場合に使用可能な生物製剤としてアダリムマブ（遺伝子組換え）、イクセキズマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え）及び本薬が承認されているものの、現時点では nr-axSpA の効能・効果を有する生物製剤は承認されていない。

nr-axSpA の病因病態は完全には解明されていないが、nr-axSpA で認められる体軸関節の炎症形成に、本剤の標的分子である IL-17A 及びそのカスケード上流に位置する IL-23 が重要な役割を担うことが示唆されていること（N Engl J Med 2016; 374: 2563-74, Lancet 2017; 390: 73-84, Nat Rev Rheumatol 2018; 14: 453-66）等から、nr-axSpA への治療効果を期待して、本剤の開発が進められた。

本剤の nr-axSpA に対する臨床開発は 2016 年 4 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。海外においては、nr-axSpA に対する治療薬として欧州では 2020 年 4 月に、米国では 2020 年 6 月にそれぞれ承認されている。

なお、本薬は 2019 年 12 月 10 日に、「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている〔指定番号：（31 薬）第 451 号〕。

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。

¹⁾ 1984 年改訂ニューヨーク基準（Arthritis Rheum 1984; 27: 361-8）に基づき、単純 X 線画像所見で両側 Grade 2 度以上又は片側 Grade 3 度以上の仙腸関節炎が認められる

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、nr-axSpA 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

血清中本薬濃度は酵素結合免疫測定法（定量下限：80 ng/mL）、血清中 ADA は電気化学発光法（定量下限：4 ng/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、nr-axSpA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（H2315 試験〔CTD 5.3.5.1-1〕）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はセクキヌマブ（遺伝子組換え）としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：H2315 試験〔2016年4月～継続中（2019年7月データカットオフ）〕）

nr-axSpA 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、本剤 150 mg を 4 週間後まで 1 週間隔、以降 4 週間隔（本剤導入投与群）、又は本剤 150 mg を 4 週間隔（本剤非導入投与群）で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は、表 1 のとおりであった。また、本剤投与に伴う ADA の発現は認められなかった。

表 1 nr-axSpA 患者に本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

投与群	対象集団	4 週	16 週	52 週 ^{a)}
本剤導入投与群	全体集団	53.1 ± 16.0 (169) [0.00, 96.6]	28.4 ± 11.0 (179) [2.78, 65.6]	23.7 ± 10.5 (143) [0.00, 62.4]
	日本人部分集団	25.2, 45.4	10.1, 13.2	12.5, 16.5
本剤非導入投与群	全体集団	10.4 ± 4.33 (173) [3.16, 37.2]	20.5 ± 7.98 (168) [0.00, 49.4]	22.4 ± 10.1 (152) [5.30, 65.4]
	日本人部分集団	9.16 ± 4.36 (4) [5.63, 15.5]	14.9 ± 3.63 (4) [11.8, 20.0]	24.1 ± 5.40 (3) [17.9, 27.3]

上段：平均値±標準偏差（例数）、下段：[最小値、最大値]、2 例以下の場合には個別値

a) 投与 20 週以降に標準治療へ切り換えられた症例を除く

6.R 機構における審査の概略

申請者は、nr-axSpA 患者における本剤の薬物動態の民族差及び AS 患者との本剤の薬物動態の異同について、以下のように説明している。

nr-axSpA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（H2315 試験）における日本人例数は限られており比較検討には限界があるが、日本人部分集団で観測された血清中本薬トラフ濃度の分布は、日本人以外の部

分集団で観測された分布の範囲内であった。また、AS 患者と比較して nr-axSpA 患者の血清中本薬トラフ濃度に明らかな差異は認められていない（平成 30 年 11 月 9 日付け審査報告書「コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、他」参照）。

機構は、以上の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性の評価資料として、表 2 に示す試験成績が提出された。

表 2 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	H2315	III	NSAIDs で効果不十分又は忍容不良な nr-axSpA 患者	555 例 ①185 例 ②184 例 ③186 例	① 本剤 150 mg を 4 週後まで 1 週間隔、以降 4 週間隔で皮下投与 ② 本剤 150 mg を 4 週間隔で皮下投与 ③ プラセボを 4 週後まで 1 週間隔、以降 4 週間隔で皮下投与 投与 20 週以降、効果不十分例は、非盲検下での本剤 150 mg 4 週間隔皮下投与又は標準治療への切り換えが可能	有効性 安全性

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：H2315 試験〔2016 年 4 月～継続中（2019 年 7 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²⁾な nr-axSpA 患者³⁾（目標例数 555 例〔各群 185 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、スペイン、チェコ等の 24 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 150 mg 若しくはプラセボを 4 週後まで 1 週間隔、以降 4 週間隔（本剤導入投与群及びプラセボ群）で 52 週まで、又は本剤 150 mg を 4 週間隔⁴⁾（本剤非導入投与群）で 52 週まで皮下投与することと設定され、投与 52 週以降は、全例に非盲検下で本剤 150 mg を 4 週間隔で 104 週まで皮下投与することと設定された。なお、投与 20 週以降に 2 回以上連続して効果不十分と判断された場合は、非盲検下での本剤 150 mg 投与又は標準治療⁵⁾への切り換えが可能とされた。

無作為化⁶⁾された 555 例（本剤導入投与群 185 例、本剤非導入投与群 184 例、プラセボ群 186 例）全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。無作為化された全例で治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

投与 52 週までの非盲検下での本剤投与又は標準治療への切り換え例は、本剤導入投与群 50.8%（94/185 例、非盲検下での本剤投与への切り換え 92 例、非盲検下での本剤投与かつ標準治療への切り換え 2 例⁷⁾）、

²⁾ 推奨されている最高用量で 2 種類以上の NSAIDs を計 4 週間以上投与したが効果不十分、投与期間が 4 週間未満であっても忍容不良、又は副作用若しくは禁忌症のため投与を中止した患者

³⁾ ①axSpA の ASAS 分類基準を満たし、②6 カ月以上持続する炎症性背部痛があり、③1984 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（両側 Grade 2 度以上又は片側 Grade 3 度以上）が認められない、④MRI 画像所見上の仙腸関節炎又は CRP 高値（基準値超）が認められ、⑤BASDAI 総スコアが 4 以上、BASDAI の脊椎痛 VAS スコア（0～10 cm）が 4 以上かつ背部痛の VAS スコア（0～100 mm）が 40 mm 以上であり、⑥axSpA 以外の活動性炎症性疾患（炎症性腸疾患、ブドウ膜炎を含む）を有しない、18 歳以上の nr-axSpA 患者。TNF 阻害薬による治療歴の有無にかかわらず組入れ可能とされた

⁴⁾ 1 週後、2 週後及び 3 週後にプラセボを皮下投与

⁵⁾ 各国又は地域における治療ガイドライン及び承認された使用法に従い、治験担当医師の判断で治療薬を処方することとされた。なお、本剤以外の生物製剤（TNF 阻害薬等）に変更する場合には、治験薬の最終投与 12 週以降に投与を開始することとした。

⁶⁾ CRP 値及び MRI 画像所見による仙腸関節炎の有無に基づく 3 区分（CRP 基準値超かつ MRI 画像所見による仙腸関節炎あり〔CRP+/MRI+〕、CRP 基準値超かつ MRI 画像所見による仙腸関節炎なし〔CRP+/MRI-〕、又は CRP 基準値内かつ MRI 画像所見による仙腸関節炎あり〔CRP-/MRI+〕）が層別因子とされた

⁷⁾ 非盲検下での本剤投与への切り換え後にアダリムマブ（遺伝子組換え）へ切り換えた症例 1 例、非盲検下での本剤投与への切り換え後にエタネルセプト（遺伝子組換え）へ切り換え、その後更にアダリムマブ（遺伝子組換え）へ切り換えた症例 1 例

本剤非導入投与群 47.3% (87/184 例、非盲検下での本剤投与への切換え 86 例、標準治療への切換え 1 例⁸⁾、プラセボ群 64.0% (119/186 例、本剤投与への切換え 119 例) に認められた。投与 52 週までの中止例は、本剤導入投与群 15.7% (29/185 例)、本剤非導入投与群 10.3% (19/184 例)、プラセボ群 14.0% (26/186 例) に認められ、主な中止理由は、有効性欠如 (本剤導入投与群 5.4% [10/185 例]、本剤非導入投与群 3.8% [7/184 例]、プラセボ群 5.9% [11/186 例])、患者希望 (本剤導入投与群 6.5% [12/185 例]、本剤非導入投与群 1.6% [3/184 例]、プラセボ群 4.8% [9/186 例]) 等であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 13 例 (本剤導入投与群 2 例、本剤非導入投与群 4 例、プラセボ群 7 例) であった。投与 52 週までの非盲検下での本剤投与への切換え例は、本剤導入投与群 50.0% (1/2 例)、本剤非導入投与群 50.0% (2/4 例)、プラセボ群 57.1% (4/7 例) に認められ、標準治療への切換え例は認められなかった。投与 52 週までの中止例は、本剤非導入投与群 1 例 (有害事象) に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 16 週後の ASAS 40 反応率 (定義は 10 項参照) は、表 3 のとおりであった。有効性の主要な解析対象集団は TNF 阻害薬未治療集団とされ、当該集団における本剤導入投与群とプラセボ群の対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤導入投与群の優越性が検証された。なお、本試験開始時点では、有効性の主要な解析対象集団は全体集団と設定されていたが、試験開始後に得られた本剤の AS 患者対象の未公表試験の成績等を踏まえて、有効性の主要な解析対象集団は TNF 阻害薬未治療集団へと変更されている⁹⁾。

また、日本人部分集団における投与 16 週後の ASAS 40 反応率は、本剤導入投与群 0% (0/2 例)、本剤非導入投与群 50.0% (2/4 例)、プラセボ群 14.3% (1/7 例) であり、TNF 阻害薬未治療の日本人部分集団では、本剤導入投与群 0% (0/2 例)、本剤非導入投与群 66.7% (2/3 例)、プラセボ群 14.3% (1/7 例) であった。

表 3 投与 16 週後の ASAS 40 反応率 (FAS、NRI)

解析対象集団	TNF 阻害薬未治療集団			全体集団		
	本剤 導入投与群	本剤 非導入投与群	プラセボ群	本剤 導入投与群	本剤 非導入投与群	プラセボ群
ASAS 40 反応率	41.5 (68/164)	42.2 (70/166)	29.2 (50/171)	40.0 (74/185)	40.8 (75/184)	28.0 (52/186)
プラセボ群に対するオッズ比 ^{a)} [95%信頼区間] 調整後 p 値 ^{a)b)}	1.72 [1.09, 2.70] p=0.0197	1.76 [1.12, 2.76]	/	1.77 [1.14, 2.74] p=0.0197	1.80 [1.16, 2.78]	/

% (例数)

- a) 投与群、層別因子 (CRP+/MRI+、CRP+/MRI-又は CRP-/MRI+)、体重及び TNF 阻害薬の使用歴の有無 (全体集団のみ) を説明変数としたロジスティック回帰モデル
b) 有意水準は両側 5%。仮設検定の多重性を調整するため、初めに TNF 阻害薬未治療集団に対して本剤導入投与群とプラセボ群との比較が実施され、当該比較で統計学的に有意であった場合に、全体集団において本剤導入投与群とプラセボ群の比較が実施される計画とされた

投与 52 週までの有害事象は、本剤導入投与群 87.6% (162/185 例)、本剤非導入投与群 84.8% (156/184 例)、本剤投与全例¹⁰⁾79.4% (431/543 例)、プラセボ群 65.1% (121/186 例) に認められ、主な事象は表 4 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

⁸⁾ エタネルセプト (遺伝子組換え) への切換え例

⁹⁾ H2315 試験計画立案に当たり、TNF 阻害薬使用歴のある nr-axSpA 患者における生物製剤の有効性に関する報告は限られていたことから、組入れ患者の大部分 (89.1%) が TNF 阻害薬未治療患者であった、nr-axSpA 患者を対象としたセルトリズマブペゴルの臨床試験結果 (Ann Rheum Dis 2014; 73:39-47) に基づき、プラセボ群の ASAS40 反応率を 16% と仮定していた。しかしながら、本試験開始後に AS 患者対象ではあるが、本剤の海外第Ⅲ相試験 (F2314 試験及び F2320 試験) から、プラセボ群の ASAS40 反応率がそれぞれ 21.1%、28.2% と想定より高い結果が示された。このような状況の変化が考慮され、H2315 試験実施中に有効性の主要な解析対象集団は TNF 阻害薬未治療集団に変更された

¹⁰⁾ 導入投与の有無にかかわらず本剤を投与した全例 (プラセボ群からの切換え例を含む)

重篤な有害事象は、本剤導入投与群 10.8% (20/185 例)、本剤非導入投与群 6.5% (12/184 例)、本剤投与全例 7.2% (39/543 例)、プラセボ群 4.3% (8/186 例) に認められ、このうち、本剤導入投与群 7 例 (感染性湿疹、大腸炎、ワクチン接種部位蜂巣炎、尿路感染、クローン病/下部消化管出血、潰瘍性大腸炎、気縦隔症/気胸各 1 例)、本剤非導入投与群 4 例 (下痢、急性肝炎、肛門膿瘍、皮下組織膿瘍各 1 例) 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、本剤導入投与群 3.8% (7/185 例)、本剤非導入投与群 7.1% (13/184 例)、本剤投与全例 4.4% (24/543 例)、プラセボ群 1.6% (3/186 例) に認められた。

副作用は、本剤導入投与群 44.9% (83/185 例)、本剤非導入投与群 31.5% (58/184 例)、本剤投与全例 33.1% (180/543 例)、プラセボ群 18.3% (34/186 例) に認められた。

表 4 いずれかの群で 3.0%以上の発現が認められた有害事象 (投与 52 週後まで、安全性解析対象集団)

事象名	本剤導入投与群 (185 例)	本剤非導入投与群 (184 例)	本剤投与全例 ^{a)} (543 例)	プラセボ群 (186 例)
上咽頭炎	56 (30.3)	43 (23.4)	122 (22.5)	32 (17.2)
頭痛	26 (14.1)	12 (6.5)	46 (8.5)	9 (4.8)
上気道感染	25 (13.5)	24 (13.0)	59 (10.9)	13 (7.0)
下痢	23 (12.4)	20 (10.9)	50 (9.2)	10 (5.4)
関節痛	20 (10.8)	11 (6.0)	34 (6.3)	11 (5.9)
尿路感染	20 (10.8)	6 (3.3)	32 (5.9)	4 (2.2)
背部痛	19 (10.3)	12 (6.5)	35 (6.4)	4 (2.2)
口腔咽頭痛	14 (7.6)	7 (3.8)	22 (4.1)	2 (1.1)
副鼻腔炎	11 (5.9)	11 (6.0)	27 (5.0)	3 (1.6)
悪心	11 (5.9)	9 (4.9)	21 (3.9)	6 (3.2)
軸性脊椎関節炎	9 (4.9)	6 (3.3)	19 (3.5)	3 (1.6)
扁桃炎	9 (4.9)	8 (4.3)	23 (4.2)	2 (1.1)
鼻炎	9 (4.9)	6 (3.3)	19 (3.5)	2 (1.1)
インフルエンザ	8 (4.3)	11 (6.0)	21 (3.9)	7 (3.8)
高血圧	8 (4.3)	10 (5.4)	24 (4.4)	3 (1.6)
胃腸炎	8 (4.3)	6 (3.3)	22 (4.1)	3 (1.6)
上腹部痛	8 (4.3)	6 (3.3)	18 (3.3)	2 (1.1)
消化不良	8 (4.3)	2 (1.1)	10 (1.8)	1 (0.5)
胃炎	7 (3.8)	1 (0.5)	10 (1.8)	0
気道感染	6 (3.2)	7 (3.8)	18 (3.3)	4 (2.2)
咳嗽	6 (3.2)	7 (3.8)	14 (2.6)	4 (2.2)
うつ病	6 (3.2)	6 (3.3)	12 (2.2)	3 (1.6)
発熱	6 (3.2)	4 (2.2)	11 (2.0)	1 (0.5)
腹痛	6 (3.2)	2 (1.1)	9 (1.7)	5 (2.7)
高コレステロール血症	6 (3.2)	2 (1.1)	8 (1.5)	0
乾癬	6 (3.2)	1 (0.5)	8 (1.5)	1 (0.5)
さ瘡	6 (3.2)	0	6 (1.1)	0
発疹	5 (2.7)	10 (5.4)	19 (3.5)	3 (1.6)
気管支炎	5 (2.7)	10 (5.4)	19 (3.5)	2 (1.1)
咽頭炎	4 (2.2)	9 (4.9)	25 (4.6)	1 (0.5)
毛包炎	3 (1.6)	7 (3.8)	12 (2.2)	1 (0.5)

例数 (%)

a) 導入投与の有無にかかわらず本剤を投与した全例 (プラセボ群からの切換え例を含む)

日本人部分集団における投与 52 週後までの有害事象は、本剤導入投与群 100% (2/2 例)、本剤非導入投与群 100% (4/4 例)、本剤投与全例 92.3% (12/13 例)、プラセボ群 85.7% (6/7 例) に認められ、主な事象は表 5 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、本剤導入投与群 50.0% (1/2 例、脳挫傷)、本剤非導入投与群 25.0% (1/4 例、皮下組織膿瘍) に認められ、このうち皮下組織膿瘍については、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、本剤非導入投与群 25.0% (1/4 例、皮下組織膿瘍) に認められた。

副作用は、本剤非導入投与群 25.0% (1/4 例)、本剤投与全例 38.5% (5/13 例)、プラセボ群 14.3% (1/7 例) に認められた。

表 5 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象 (投与 52 週後まで、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	本剤導入投与群 (2 例)	本剤非導入投与群 (4 例)	本剤投与全例 ^{a)} (13 例)	プラセボ群 (7 例)
胃炎	2 (100)	0	3 (23.1)	0
毛包炎	1 (50.0)	3 (75.0)	4 (30.8)	0
上咽頭炎	1 (50.0)	2 (50.0)	6 (46.2)	5 (71.4)
発熱	1 (50.0)	1 (25.0)	2 (15.4)	0
扁桃炎	1 (50.0)	1 (25.0)	2 (15.4)	0
肝機能異常	1 (50.0)	0	2 (15.4)	0
口内炎	0	2 (50.0)	2 (15.4)	1 (14.3)
口腔ヘルペス	0	1 (25.0)	2 (15.4)	0
胃食管逆流性疾患	0	1 (25.0)	2 (15.4)	0
咽頭炎	0	0	2 (15.4)	0
インフルエンザ	0	0	0	2 (28.6)

例数 (%)

a) 導入投与の有無にかかわらず本剤を投与した全例 (プラセボ群からの切換え例を含む)

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、nr-axSpA 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。

axSpA の診断には、ASAS が 2009 年に提唱した axSpA の分類基準 (Ann Rheum Dis 2009; 68: 777-83) が国際的に用いられており、axSpA のうち、1984 年改訂ニューヨーク基準による仙腸関節の X 線基準を満たす場合は r-axSpA に、満たさない場合は nr-axSpA に分類される (国内診療手引き案、Arthritis Rheum 2005; 52: 1000-8、Arthritis Rheum 2013; 65: 543-51)。また複数のコホート研究から、r-axSpA は改訂ニューヨーク基準により定義される AS と 90%以上の一致性を示すことが示され (Ann Rheum Dis 2019; 78 (Suppl 2): 85)、r-axSpA と AS は同一の疾患であると認識されつつある (国内診療手引き案)。

H2315 試験開始時には nr-axSpA の診断に関する国内ガイドラインはなく、本邦における nr-axSpA の診断には、国際的に使用されている axSpA の ASAS 分類基準及び 1984 年改訂ニューヨーク基準に基づく X 線基準が用いられていた。2020 年 3 月に公表された国内診療手引き案において、nr-axSpA は、axSpA の ASAS 分類基準に加えて他の脊椎関節炎疾患やその類縁疾患が除外されたものと定義され、鑑別・除外診断が規定されたが、nr-axSpA の診断に必要な要件は H2315 試験で用いた ASAS 分類基準と同様である。また、nr-axSpA の治療について、NSAIDs を第一選択薬とする等、AS に準じた治療が行われているという点において、治療体系についても国内外で大きな違いはなく、また、nr-axSpA 患者における本剤の薬物動態に日本人と外国人で明らかな差は認められておらず (6.R 参照)、既承認の AS 及び乾癬に対する本剤の有効性及び安全性についても、日本人と外国人で明らかな差異は認められていない (平成 26 年 11 月 14 日付け審査報告書「コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、他」、平成 30 年 11 月 9 日付け審査報告書「コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、他」参照)。

以上より、本邦を含めた国際共同試験 (H2315 試験) を実施して、nr-axSpA に関する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。

● 第Ⅲ相試験における対象患者について

H2315 試験では、国際的に使用されている axSpA の ASAS 分類基準を満たし、かつ 1984 年改訂ニューヨーク基準の仙腸関節の X 線基準を満たさない nr-axSpA 患者を対象とした。また、2010 年改訂 ASAS による axSpA 治療推奨において、nr-axSpA の薬物治療における第一選択薬は NSAIDs であり、NSAIDs 効

果不十分な患者に対して TNF 阻害薬等の生物製剤の使用が考慮されていたこと（Ann Rheum Dis 2011; 70: 905-8）等を踏まえ、H2315 試験では、推奨されている最高用量で 2 種類以上の NSAIDs を計 4 週間以上投与しても効果不十分な患者又は NSAIDs 不耐容の患者を対象とすることとした。

さらに、過去に実施された nr-axSpA 患者を対象とした TNF 阻害薬の臨床試験において、CRP 高値又は MRI 画像所見による仙腸関節の炎症が認められる部分集団で有効性が高い傾向が認められていること（Arthritis Rheumatol 2014; 66: 2091-102、Arthritis Rheumatol 2015; 67: 2702-12）、欧州では nr-axSpA 患者に対する TNF 阻害薬の使用において、MRI による炎症所見又は CRP 高値といった炎症の客観的徴候を有する nr-axSpA 患者に対して使用する旨の注意喚起がなされていること等を踏まえ、炎症の客観的徴候を有する活動性の nr-axSpA 患者が組み入れられるよう、H2315 試験では、基準値を超える CRP 値又は MRI 画像所見による仙腸関節炎が認められる患者を対象とすることとした。

● 第Ⅲ相試験における有効性評価項目及び評価時期について

H2315 試験開始時に nr-axSpA の臨床試験に関するガイドラインは存在しなかったため、当該試験の主要評価項目は、類縁疾患である AS の治療薬に関する EMA の評価ガイドライン（EMA (2009) Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Ankylosing Spondylitis）、並びに AS 患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験（F2305 試験及び F2310 試験）の試験計画及び成績等を参考に設定した。H2315 試験における主要評価項目は、axSpA における痛み等の症状、身体機能、体軸の可動性及び炎症に対する効果を複合的に評価できる評価指標であり、EMA の AS 治療薬に関する評価ガイドラインにおいて生物製剤による AS の治療効果を評価する場合の主要評価項目として推奨されていること等を踏まえ、ASAS 40 反応率を設定した。主要評価項目の評価時期については、EMA の AS 治療薬に関する評価ガイドラインにおいて、投与開始 12～24 週後が短期的な臨床症状又は徴候の改善の評価時点として推奨されていること、また、F2305 試験及び F2310 試験において投与 16 週時点でプラセボに対する本剤の優越性が検証されていること等から、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

H2315 試験における用法・用量は、AS 及び nr-axSpA の類似性等を踏まえ、AS に対する既承認用法・用量と同様に、本剤 150 mg を 4 週間後まで 1 週間隔投与、以降は 4 週間隔投与（本剤導入投与群）とし、加えて、米国での AS に対する用法・用量は導入投与ありの用法に加えて導入投与なしの用法も承認されていることから、FDA の要請に基づき、本剤 150 mg の 4 週間隔投与（本剤非導入投与群）を併せて設定し、導入投与による有効性への影響についても検討することとした。

機構は、以上の説明を了承し、日本人 nr-axSpA 患者が参加した H2315 試験の成績に基づき、日本人 nr-axSpA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

なお H2315 試験において、試験開始後に外部情報に基づき、主要評価項目の解析対象集団を全体集団から TNF 阻害薬未治療患者集団に限定するよう変更されたことについて、試験中に主要な解析対象集団を変更しなければならなかった妥当な理由はなく、当該変更は行うべきではなかったと考える。また、TNF 阻害薬既治療患者を含む全体集団での評価が重要と考えることから、本審査報告書では全体集団における結果を中心に、本剤の nr-axSpA 患者における有効性及び安全性を評価することとした。

7.R.2 有効性について

申請者は、nr-axSpA 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、身体機能及び QOL の改善効果について

H2315 試験の TNF 阻害薬未治療集団において、主要評価項目である投与 16 週後の ASAS 40 反応率について、本剤導入投与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（表 3）、全体集団の本剤導入投与群においても同様の傾向が示された（表 3）。また、TNF 阻害薬の治療歴及び導入投与の有無にかかわらず、本剤投与群はいずれの評価時点でもプラセボを上回る改善傾向が認められ、本剤の有効性は投与期間を通じて維持された（表 6）。なお、類縁疾患である AS 患者対象の海外第Ⅲ相試験（F2310 試験）において、副次評価項目である投与 16 週時の ASAS 40 反応率は、本剤 150 mg 群 36.1%（26/72 例）、プラセボ群 10.8%（8/74 例）であった（平成 30 年 11 月 9 日付け審査報告書「コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、他」参照）。

表 6 ASAS 40 反応率の推移（H2315 試験、FAS、NRI）

評価 時点	対象集団	TNF 阻害薬未治療集団			全体集団		
	投与群	本剤導入 投与群	本剤非導入 投与群	プラセボ群	本剤導入 投与群	本剤非導入 投与群	プラセボ群
4 週	ASAS 40 反応率	31.7 (52/164)	25.3 (42/166)	19.3 (33/171)	29.2 (54/185)	23.4 (43/184)	18.3 (34/186)
	プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間] ^{a)}	1.94 [1.17, 3.22]	1.41 [0.84, 2.36]		1.93 [1.18, 3.17]	1.38 [0.83, 2.30]	
16 週	ASAS 40 反応率	41.5 (68/164)	42.2 (70/166)	29.2 (50/171)	40.0 (74/185)	40.8 (75/184)	28.0 (52/186)
	プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間] ^{a)}	1.72 [1.09, 2.70]	1.76 [1.12, 2.76]		1.77 [1.14, 2.74]	1.80 [1.16, 2.78]	
52 週	ASAS 40 反応率	35.4 (58/164)	39.8 (66/166)	19.9 (34/171)	33.5 (62/185)	38.0 (70/184)	19.4 (36/186)
	プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間] ^{a)}	2.21 [1.35, 3.63]	2.67 [1.64, 4.36]		2.16 [1.34, 3.49]	2.61 [1.62, 4.19]	

%（例数）

a) 投与群、層別因子（CRP+/MRI+、CRP+/MRI-又はCRP-/MRI+）、体重及びTNF阻害薬の使用歴の有無（全体集団のみ）を説明変数としたロジスティック回帰モデル

また、副次評価項目等の臨床症状・徴候、身体機能及び QOL に関する評価項目（各定義は 10 項参照）の推移は表 7 のとおりであり、いずれの評価指標においても、導入投与の有無にかかわらず本剤投与群においてプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、投与期間を通じてその有効性は維持された。

表7 臨床症状・徴候、身体機能及び QOL に関する評価項目の反応率又はベースラインからの変化量
(H2315 試験、FAS、全体集団、OC)

評価指標		評価時点	本剤導入投与群	本剤非導入投与群	プラセボ群
ASAS 40 反応率		4 週	30.0 (54/180)	24.2 (43/178)	18.3 (34/186)
		16 週	42.0 (74/176)	42.6 (75/176)	29.5 (52/176)
		52 週 ^{a)}	64.9 (96/148)	61.5 (99/161)	—
ASAS 20 反応率		4 週	45.0 (81/180)	47.8 (85/178)	36.0 (67/186)
		16 週	59.7 (105/176)	60.8 (107/176)	48.3 (85/176)
		52 週 ^{a)}	75.0 (111/148)	78.3 (126/161)	—
ASAS 5/6 反応率		4 週	30.6 (56/183)	27.8 (50/180)	16.7 (31/186)
		16 週	40.9 (74/181)	37.3 (66/177)	25.1 (44/175)
		52 週 ^{a)}	55.6 (84/151)	58.6 (95/162)	—
ASAS 部分寛解率		4 週	12.6 (23/182)	11.2 (20/179)	4.8 (9/186)
		16 週	22.5 (40/178)	22.0 (39/177)	7.4 (13/176)
		52 週 ^{a)}	30.9 (46/149)	34.6 (56/162)	—
ASAS 主要 ドメイン の変化量	BASFI	4 週	-1.64 ± 2.48 (183)	-1.35 ± 2.01 (180)	-0.96 ± 2.13 (186)
		16 週	-2.23 ± 2.89 (181)	-1.97 ± 2.49 (177)	-1.42 ± 2.34 (176)
		52 週 ^{a)}	-3.28 ± 2.97 (151)	-3.07 ± 2.59 (162)	—
	患者による疾患活 動性の全般的評価	4 週	-21.1 ± 25.8 (180)	-19.3 ± 23.1 (178)	-11.5 ± 23.0 (186)
		16 週	-27.8 ± 29.9 (177)	-28.9 ± 28.5 (176)	-16.0 ± 26.3 (176)
		52 週 ^{a)}	-38.0 ± 30.7 (148)	-39.4 ± 28.2 (161)	—
	背部痛	4 週	-23.0 ± 27.2 (183)	-20.9 ± 23.1 (180)	-14.8 ± 25.2 (186)
		16 週	-29.0 ± 30.3 (180)	-28.4 ± 29.2 (177)	-18.8 ± 27.3 (176)
		52 週 ^{a)}	-39.9 ± 30.5 (151)	-39.4 ± 28.5 (162)	—
	朝のこわばり	4 週	-2.48 ± 2.47 (183)	-2.25 ± 2.19 (180)	-1.53 ± 2.11 (186)
		16 週	-3.17 ± 2.71 (181)	-3.07 ± 2.68 (177)	-1.97 ± 2.35 (176)
		52 週 ^{a)}	-4.31 ± 2.67 (151)	-4.04 ± 2.63 (162)	—
BASDAI 変化量	4 週	-2.11 ± 2.32 (183)	-1.98 ± 2.02 (180)	-1.34 ± 2.12 (186)	
	16 週	-2.70 ± 2.65 (181)	-2.70 ± 2.46 (177)	-1.79 ± 2.27 (176)	
	52 週 ^{a)}	-3.75 ± 2.74 (151)	-3.71 ± 2.54 (162)	—	
BASDAI 50 反応率	4 週	29.0 (53/183)	23.9 (43/180)	18.3 (34/186)	
	16 週	38.1 (69/181)	39.0 (69/177)	22.2 (39/176)	
	52 週 ^{a)}	59.6 (90/151)	56.8 (92/162)	—	
ASDAS-CRP 変化量	4 週	-1.01 ± 1.08 (180)	-0.98 ± 0.91 (177)	-0.51 ± 0.83 (186)	
	16 週	-1.29 ± 1.25 (176)	-1.28 ± 1.18 (175)	-0.74 ± 0.97 (174)	
	52 週 ^{a)}	-1.76 ± 1.37 (148)	-1.73 ± 1.24 (161)	—	
ASDAS inactive disease (ASDAS-CRP<1.3) 達成率	4 週	14.3 (26/182)	8.4 (15/178)	7.0 (13/186)	
	16 週	21.3 (38/178)	22.7 (40/176)	8.6 (15/174)	
	52 週 ^{a)}	32.9 (49/149)	35.8 (58/162)	—	
BASMI linear 変化量	4 週	-0.25 ± 0.77 (177)	-0.19 ± 0.66 (180)	-0.17 ± 0.71 (186)	
	16 週	-0.35 ± 0.84 (179)	-0.31 ± 0.78 (174)	-0.23 ± 0.85 (175)	
	52 週 ^{a)}	-0.56 ± 1.01 (149)	-0.51 ± 0.89 (159)	—	
SF-36 PCS 変化量	8 週	5.58 ± 8.59 (183)	5.66 ± 7.42 (181)	3.42 ± 6.74 (183)	
	16 週	7.05 ± 9.06 (182)	6.65 ± 7.91 (176)	4.06 ± 6.68 (177)	
	52 週 ^{a)}	9.72 ± 10.6 (159)	9.05 ± 9.37 (169)	—	
SF-36 MCS 変化量	8 週	4.80 ± 9.24 (183)	4.97 ± 9.32 (181)	3.26 ± 9.57 (183)	
	16 週	5.43 ± 11.2 (182)	5.65 ± 10.4 (176)	2.71 ± 10.6 (177)	
	52 週 ^{a)}	6.55 ± 11.3 (159)	7.46 ± 10.5 (169)	—	
ASQoL 変化量	8 週	-3.74 ± 4.83 (183)	-3.65 ± 4.60 (181)	-2.67 ± 4.22 (182)	
	16 週	-4.52 ± 4.90 (181)	-4.50 ± 4.83 (176)	-2.76 ± 4.49 (176)	
	52 週 ^{a)}	-5.92 ± 5.13 (159)	-5.94 ± 5.26 (168)	—	

% (例数) 又は平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与 20 週以降に標準治療へ切り換えられた症例を除く。プラセボ群については、投与 20 週以降の効果不十分例 (119/186 例) は本剤投与へ切り換えられたため、投与 52 週後値は提示しない

● 仙腸関節及び脊椎の炎症抑制効果について

H2315 試験における仙腸関節及び脊椎の炎症は、MRI 画像所見に基づき評価した。仙腸関節及び脊椎の浮腫を評価した Berlin スコア及び脊椎の浮腫を評価した ASspiMRI-a スコア (各定義は 10 項参照) のベースラインからの変化量の推移は表 8 のとおりであり、いずれの評価指標においても、導入投与の有無にかかわらず本剤でプラセボを上回る改善傾向が認められ、投与期間を通じてその傾向は維持された。

表 8 MRI を用いた仙腸関節及び脊椎の炎症に関する評価項目のベースラインからの変化量 (H2315 試験、FAS、全体集団、OC)

評価部位	仙腸関節			脊椎			脊椎		
	Berlin スコア			Berlin スコア			ASspiMRI-a スコア		
評価指標	本剤 導入投与群	本剤 非導入投与群	プラセボ群	本剤 導入投与群	本剤 非導入投与群	プラセボ群	本剤 導入投与群	本剤 非導入投与群	プラセボ群
ベースライン	2.46 ± 3.65 (185)	2.07 ± 3.30 (184)	2.52 ± 3.84 (185)	0.92 ± 2.09 (184)	1.05 ± 3.05 (184)	1.30 ± 2.75 (186)	1.35 ± 3.30 (184)	1.07 ± 2.31 (184)	1.85 ± 3.98 (186)
投与 16 週後	0.89 ± 1.91 (180)	1.06 ± 2.15 (177)	2.23 ± 3.75 (172)	0.63 ± 1.80 (178)	0.84 ± 2.96 (177)	1.27 ± 2.52 (174)	0.99 ± 3.07 (179)	0.90 ± 2.11 (177)	1.76 ± 4.08 (174)
ベースライン からの変化量	-1.63 ± 3.11 (180)	-1.01 ± 2.25 (177)	-0.40 ± 2.08 (172)	-0.26 ± 1.05 (178)	-0.23 ± 1.30 (177)	-0.03 ± 1.34 (174)	-0.33 ± 1.08 (179)	-0.20 ± 1.89 (177)	-0.06 ± 1.37 (174)
投与 52 週後 ^{a)}	0.70 ± 1.12 (156)	0.89 ± 1.91 (167)	—	0.70 ± 1.92 (156)	0.78 ± 2.96 (168)	—	1.00 ± 3.10 (156)	0.97 ± 3.08 (168)	—
ベースライン からの変化量 ^{a)}	-1.99 ± 3.66 (156)	-1.27 ± 2.80 (167)	—	-0.32 ± 1.22 (156)	-0.32 ± 1.22 (168)	—	-0.32 ± 1.56 (156)	-0.34 ± 1.30 (168)	—

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与 20 週以降に標準治療へ切り換えられた症例を除く。プラセボ群については、投与 20 週以降の効果不十分例 (119/186 例) は本剤投与へ切り換えられたため、投与 52 週後値は提示しない

nr-axSpA 患者における体軸関節 (仙腸関節及び脊椎) の構造的損傷は緩徐に進行するため、現時点で H2315 試験の結果から、体軸関節の構造的損傷の進行抑制効果について明確に評価することは困難である。しかしながら、axSpA では脊椎又は関節の炎症部位で生じた骨増殖の進行により脊椎の構造的損傷が引き起こされると考えられていること (Curr Rheumatol Rep 2017; 19: 55) を踏まえると、脊椎及び仙腸関節の炎症抑制により、構造的損傷の進行抑制や AS への進展抑制が期待できると考える。また、AS 患者を対象とした海外第 III 相試験 (F2305 試験) の結果等を活用した臨床研究において、投与 2 年後に X 線画像所見に基づく頸椎・腰椎の骨びらん及び骨融合の評価スコアである mSASSS (定義は 10 項参照) がベースラインから増加しなかった AS 患者の割合は、NSAIDs 群 (52.2%) に比べ本剤群 (60.7%) で高い傾向が示唆された (Arthritis Res Ther 2019; 21: 142)。これらを踏まえると、H2315 試験では Berlin スコア及び ASspiMRI-a スコアにおいて投与期間を通じて本剤の仙腸関節及び脊椎の炎症抑制効果が示唆されたことから、本剤の nr-axSpA 患者における体軸関節の構造的損傷の進行抑制及び AS への進展抑制効果についても期待できると考える。

なお、H2315 試験では投与 104 週後に、MRI 及び X 線画像所見に基づき、nr-axSpA 患者における脊椎の構造的損傷の進行抑制効果及び AS への進展抑制効果を mSASSS により評価する予定である。また、現在本邦からも参加して実施中の AS 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (K2340 試験) において、本剤の AS 患者における脊椎の構造的損傷の進行抑制効果について引き続き検討する予定である。

● 日本人における有効性について

H2315 試験の日本人部分集団における投与 16 週後の ASAS 40 反応率は、本剤投与全例 33.3% (2/6 例、本剤導入投与群 0% [0/2 例]、本剤非導入投与群 50.0% [2/4 例])、プラセボ群 14.3% (1/7 例) であり (7.1 参照)、日本人部分集団の本剤投与全例及び本剤非導入投与群では全体集団と同様の傾向が認められた (表 7 及び表 9)。日本人部分集団の本剤導入投与群における有効性は明らかではないものの、日本人例数が極めて限られており、本剤導入投与群への割付が 2 例のみとなったことに起因する偶発的な結果と考えられた。

日本人部分集団における H2315 試験のその他の臨床症状・徴候、身体機能、QOL 並びに仙腸関節及び脊椎の炎症に関する評価項目の結果は表 9 及び表 10 のとおりであり、日本人部分集団の本剤投与全例及び本剤非導入投与群では全体集団の成績と概ね類似した傾向が認められた。

表9 臨床症状・徴候、身体機能及び QOL に関する評価項目の反応率又はベースラインからの変化量
(H2315 試験、FAS、日本人部分集団、OC)

評価指標		評価時点	本剤導入投与群	本剤非導入投与群	本剤投与全例 ^{a)}	プラセボ群 ^{b)}
ASAS 40 反応率		4 週	0 (0/2)	0 (0/4)	20.0 (2/10)	14.3 (1/7)
		16 週	0 (0/2)	50.0 (2/4)	30.0 (3/10)	14.3 (1/7)
		52 週	0 (0/2)	66.7 (2/3)	40.0 (2/5)	—
ASAS 20 反応率		4 週	0 (0/2)	75.0 (3/4)	50.0 (5/10)	28.6 (2/7)
		16 週	0 (0/2)	75.0 (3/4)	50.0 (5/10)	28.6 (2/7)
		52 週	50.0 (1/2)	100 (3/3)	80.0 (4/5)	—
ASAS 5/6 反応率		4 週	0 (0/2)	25.0 (1/4)	30.0 (3/10)	28.6 (2/7)
		16 週	0 (0/2)	50.0 (2/4)	30.0 (3/10)	28.6 (2/7)
		52 週	0 (0/2)	66.7 (2/3)	40.0 (2/5)	—
ASAS 部分寛解率		4 週	0 (0/2)	0 (0/4)	0 (0/10)	0 (0/7)
		16 週	0 (0/2)	0 (0/4)	10.0 (1/10)	0 (0/7)
		52 週	0 (0/2)	0 (0/3)	0 (0/5)	—
ASAS 主要 ドメイン の変化量	BASFI	4 週	0.30, 0.48	-1.63 ± 2.37 (4)	-1.05 ± 1.67 (10)	0.00 ± 1.52 (7)
		16 週	-0.64, 0.90	-1.74 ± 3.91 (4)	-1.10 ± 2.56 (10)	-0.16 ± 1.69 (7)
		52 週	-1.95, -0.13	-4.03 ± 2.64 (3)	-2.83 ± 2.56 (5)	—
	患者による疾患活 動性の全般的評価	4 週	-22, -8	-19.8 ± 23.1 (4)	-18.8 ± 17.0 (10)	-2.4 ± 22.1 (7)
		16 週	-16, -5	-21.3 ± 35.7 (4)	-18.3 ± 28.9 (10)	-6.1 ± 26.7 (7)
		52 週	-39, -21	-44.7 ± 26.4 (3)	-38.8 ± 21.3 (5)	—
	背部痛	4 週	-8, -8	-22.3 ± 8.26 (4)	-20.1 ± 13.8 (10)	-8.0 ± 24.2 (7)
		16 週	-12, -10	-21.5 ± 39.6 (4)	-18.5 ± 28.9 (10)	-6.3 ± 23.9 (7)
		52 週	-32, -12	-47.3 ± 23.8 (3)	-37.2 ± 22.9 (5)	—
	朝のこわばり	4 週	-1.3, 1.6	-0.51 ± 1.02 (4)	-1.26 ± 1.92 (10)	-1.41 ± 1.76 (7)
		16 週	-0.5, 1.4	-1.15 ± 3.87 (4)	-1.34 ± 2.82 (10)	-1.41 ± 1.66 (7)
		52 週	-0.7, -0.5	-3.78 ± 1.59 (3)	-2.50 ± 2.09 (5)	—
BASDAI 変化量	4 週	-0.91, 0.42	-1.57 ± 0.87 (4)	-1.58 ± 1.48 (10)	-0.54 ± 1.62 (7)	
	16 週	-0.42, 0.34	-2.07 ± 3.80(4)	-1.65 ± 2.80 (10)	-1.43 ± 1.84 (7)	
	52 週	-1.47, -0.74	-4.10 ± 3.07 (3)	-2.90 ± 2.73 (5)	—	
BASDAI 50 反応率	4 週	0 (0/2)	0 (0/4)	10.0 (1/10)	0 (0/7)	
	16 週	0 (0/2)	50.0 (2/4)	30.0 (3/10)	14.3 (1/7)	
	52 週	0 (0/2)	66.7 (2/3)	40.0 (2/5)	—	
ASDAS-CRP 変化量	4 週	-1.32, -0.03	-0.85 ± 0.80 (4)	-0.81 ± 0.84 (10)	-0.26 ± 0.53 (7)	
	16 週	-0.99, 0.30	-0.57 ± 2.41 (4)	-0.70 ± 1.63 (10)	-0.91 ± 0.81 (7)	
	52 週	-1.71, -0.97	-2.08 ± 0.97 (3)	-1.78 ± 0.83 (5)	—	
ASDAS inactive disease (ASDAS-CRP<1.3) 達成率	4 週	0 (0/2)	0 (0/4)	10.0 (1/10)	0 (0/7)	
	16 週	0 (0/2)	0 (0/4)	10.0 (1/10)	14.3 (1/7)	
	52 週	0 (0/2)	33.3 (1/3)	20.0 (1/5)	—	
BASMI linear 変化量	4 週	-0.2, 1.1	-0.13 ± 0.09 (4)	0.06 ± 0.49 (10)	-0.31 ± 0.71 (7)	
	16 週	0.0, 0.7	0.66 ± 2.03 (4)	0.41 ± 1.23 (10)	-0.43 ± 0.94 (7)	
	52 週	0.0, 0.1	-0.32 ± 0.99 (3)	-0.18 ± 0.73 (5)	—	
SF-36 PCS 変化量	8 週	9.84, 17.3	7.03 ± 1.69 (4)	9.20 ± 4.31 (6)	3.15 ± 5.26 (7)	
	16 週	9.13, 13.8	3.79 ± 13.4 (4)	6.35 ± 11.2 (6)	1.37 ± 5.69 (7)	
	52 週	12.0, 17.5	8.78 ± 3.16 (4)	10.76 ± 4.29 (6)	—	
SF-36 MCS 変化量	8 週	-2.55, 6.91	10.7 ± 15.0 (4)	7.85 ± 12.8 (6)	3.54 ± 5.39 (7)	
	16 週	-2.99, 18.5	7.93 ± 17.0 (4)	7.87 ± 14.8 (6)	2.56 ± 12.2 (7)	
	52 週	-2.05, 20.2	8.34 ± 13.6 (4)	8.59 ± 12.7 (6)	—	
ASQoL 変化量	8 週	-3, -9	-4.50 ± 2.52 (4)	-5.00 ± 2.83 (6)	-4.57 ± 2.70 (7)	
	16 週	-5, -6	-3.25 ± 6.24 (4)	-4.00 ± 4.98 (6)	-3.43 ± 3.95 (7)	
	52 週	-6, -8	-5.00 ± 3.92 (4)	-5.62 ± 3.23 (6)	—	

% (例数) 又は平均値 ± 標準偏差 (例数)、2 例以下の場合には個別値

a) 導入投与の有無にかかわらず本剤を投与した全例 (プラセボ群からの切換え例を含む)

b) 投与 20 週以降の効果不十分例 (4/7 例) は本剤投与へ切り換えられたため、投与 52 週後値は提示しない

表 10 MRI を用いた仙腸関節及び脊椎の炎症に関する評価項目のベースラインからの変化量 (H2315 試験、FAS、日本人部分集団、OC)

評価部位	評価指標	投与群	本剤導入投与群	本剤非導入投与群	本剤投与全例 ^{a)}	プラセボ群 ^{b)}
仙腸関節	Berlin スコア	ベースライン	0.5, 3.5	2.38 ± 2.25 (4)	2.25 ± 1.99 (6)	3.14 ± 3.04 (7)
		投与 16 週後	0.5, 2.5	2.63 ± 3.43 (4)	2.25 ± 2.79 (6)	1.93 ± 2.42 (7)
		ベースラインからの変化量	-1, 0	0.25 ± 1.26 (4)	0.00 ± 1.10 (6)	-1.21 ± 2.64 (7)
		投与 52 週後	0.5, 0.5	2.75 ± 3.66 (4)	2.00 ± 3.07 (6)	—
脊椎	Berlin スコア	ベースライン	1.5, 2	0.50 ± 1.00 (4)	0.92 ± 1.02 (6)	0.36 ± 0.95 (7)
		投与 16 週後	2, 3	2.50 ± 5.00 (4)	2.50 ± 3.89 (6)	0.36 ± 0.95 (7)
		ベースラインからの変化量	0.5, 1	2.00 ± 4.00 (4)	1.58 ± 3.17 (6)	0.00 ± 0.00 (7)
		投与 52 週後	0, 5	0.25 ± 0.50 (4)	1.00 ± 2.00 (6)	—
脊椎	ASspiMRI-a スコア	ベースライン	1.5, 2	0.50 ± 1.00 (4)	0.92 ± 1.02 (6)	0.79 ± 2.08 (7)
		投与 16 週後	2, 3	2.50 ± 5.00 (4)	2.50 ± 3.89 (6)	0.79 ± 2.08 (7)
		ベースラインからの変化量	0.5, 1	2.00 ± 4.00 (4)	1.58 ± 3.17 (6)	0.00 ± 0.00 (7)
		投与 52 週後	0, 11	0.25 ± 0.50 (4)	2.00 ± 4.43 (6)	—
		ベースラインからの変化量	-1.5, 9	-0.25 ± 0.50 (4)	1.08 ± 3.93 (6)	—

平均値 ± 標準偏差 (例数)、2 例以下の場合には個別値

a) 導入投与の有無にかかわらず本剤を投与した全例 (プラセボ群からの切換え例を含む)

b) 投与 20 週以降の効果不十分例 (4/7 例) は本剤投与へ切り換えられたため、投与 52 週後値は提示しない

また、H2315 試験の日本人部分集団と日本人以外の部分集団で異なる傾向が認められた背景因子は、HLA-B27 陽性率 (日本人 23.1%、外国人 69.9%)、メトトレキサートの使用割合 (日本人 46.2%、外国人 9.2%)、サラゾスルファピリジンの使用割合 (日本人 30.8%、外国人 14.4%)、体重 (日本人平均 68.8 kg、外国人平均 78.1 kg) であった。H2315 試験における上記の背景因子別の投与 16 週後の ASAS 40 反応率は表 11 のとおりであり、いずれの部分集団においても導入投与の有無にかかわらず、本剤投与群がプラセボ群を概ね上回る傾向が認められ、これらの背景因子が有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

表 11 背景因子別の投与 16 週後の ASAS 40 反応率 (H2315 試験、FAS、NRI)

背景因子		本剤導入投与群 (185 例)	本剤非導入投与群 (184 例)	プラセボ群 (186 例)
体重	70 kg 未満	37.9 (25/66)	40.3 (25/62)	23.8 (15/63)
	70 kg 以上 90 kg 以下	45.8 (38/83)	45.6 (41/90)	30.3 (23/76)
	90 kg 超	30.6 (11/36)	28.1 (9/32)	29.8 (14/47)
HLA-B27	陽性	42.6 (58/136)	45.3 (53/117)	32.6 (42/129)
	陰性	33.3 (16/48)	32.3 (21/65)	16.4 (9/55)
メトトレキサートの使用	有	52.9 (9/17)	43.8 (7/16)	30.4 (7/23)
	無	38.7 (65/168)	40.5 (68/168)	27.6 (45/163)
サラゾスルファピリジンの使用	有	44.8 (13/29)	45.8 (11/24)	41.4 (12/29)
	無	39.1 (61/156)	40.0 (64/160)	25.5 (40/157)

% (例数)

以上より、H2315 試験における日本人例数は極めて限られているものの、日本人 nr-axSpA 患者においても、本剤の一定の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

NSAIDs で効果不十分な nr-axSpA 患者を対象とした H2315 試験において、主要評価項目である投与 16 週後の ASAS 40 反応率は導入投与の有無にかかわらず本剤投与群がプラセボ群を上回り、その他の臨床症状・徴候、身体機能及び QOL に関する評価項目でも本剤の有効性を示唆する結果が得られたことから、nr-axSpA に対する本剤の有効性は示されている。H2315 試験の日本人部分集団における本剤導入投与群の有効性は明らかではなかったが (7.1 参照)、日本人例数が限られていたことによる偶発的な結果であった可能性は否定できないとの申請者の説明は理解できる。また、日本人部分集団において、本剤投与例

では、投与 16 週時の ASAS40 反応率等の有効性評価項目において、全体集団と同様にプラセボ群を上回る改善傾向が示されていること等を踏まえれば、日本人 nr-axSpA 患者における本剤の有効性を否定する結果ではなく、日本人 nr-axSpA 患者に対しても本剤の一定の有効性は期待できると判断する。

一方、本剤の長期投与による nr-axSpA 患者の体軸関節の構造的損傷の進行抑制効果は、現時点では明らかではないが、本剤投与により骨髄浮腫等の MRI 画像所見上の炎症所見の改善が示唆されたことに加えて、炎症部位における骨増殖の進行と構造的損傷の関連に関する報告 (Curr Rheumatol Rep 2017; 19: 55) も踏まえると、本剤が体軸関節の構造的損傷の進行抑制効果が期待できるとの申請者の説明は理解できる。しかしながら、nr-axSpA 患者における長期予後や転帰については十分に明らかではないことから、本剤長期投与時の脊椎の構造的損傷及び AS への進展の抑制効果については、現在日本からも参加している、継続中の H2315 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情報提供することが適切と考える。

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.3 安全性について

申請者は、nr-axSpA 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。

nr-axSpA 患者を対象とした H2315 試験、並びに AS 患者及び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 12 のとおりであった。nr-axSpA 患者において、導入投与の有無で安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いは認められなかった。nr-axSpA 患者における本剤の安全性プロファイルについて、AS 患者における安全性プロファイルと明らかな違いは示唆されず、また、患者背景、用法・用量、併用薬等が異なるため比較には限界があるが、乾癬患者における安全性プロファイルと比較しても特段の新たな懸念は示唆されなかった。定期的安全性最新報告 (PSUR、2018 年 12 月 26 日～2019 年 12 月 25 日) を踏まえた AS 患者及び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、nr-axSpA 患者で新たな安全性上の懸念は認められていない。

また、H2315 試験の日本人部分集団における本剤の安全性の概要は表 13 のとおりであり、例数が限られているものの、全体集団における安全性プロファイルと比較して、日本人 nr-axSpA 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。

以上より、nr-axSpA 患者における本剤の安全性プロファイルは、既承認の AS 及び乾癬患者における安全性プロファイルと比較して現時点で明らかな懸念は示唆されていないことから、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、nr-axSpA 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。

表 12 nr-axSpA 患者、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	nr-axSpA 患者				AS 患者			乾癬患者			
試験	H2315 試験				3 試験 ^{a)} 併合データ			10 試験 ^{b)} 併合データ			A1302 試験
投与群	本剤投与全例 ^{c)}	導入投与群	非導入投与群	プラセボ群	75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	150 mg 群	300 mg 群	プラセボ群	150 mg 投与例
例数	543	185	184	186	284	322	196	1395	1410	793	12
総曝露期間（人・年）	757.9	286.1	291.3	109.3	572.2	609.7	64.7	1142.0	1177.5	201.3	10.4
有害事象の概略											
有害事象	431 (79.4) 166.2	162 (87.6) 212.7	156 (84.8) 158.0	121 (65.1) 200.1	237 (83.5) 145.2	277 (86.0) 166.7	118 (60.2) 355.7	1066 (76.4) 239.9	1091 (77.4) 236.1	413 (52.1) 351.8	12 (100.0) 549.2
重篤な有害事象	39 (7.2) 5.3	20 (10.8) 7.3	12 (6.5) 4.2	8 (4.3) 7.5	44 (15.5) 8.3	40 (12.4) 6.9	9 (4.6) 14.2	76 (5.5) 6.8	85 (6.0) 7.4	15 (1.9) 7.5	3 (25.0) 32.2
死亡	0	0	0	0	3 (1.1) 0.5	1 (0.3) 0.2	1 (0.5) 1.5	1 (0.1) 0.1	0	0	0
中止に至った有害事象	24 (4.4) 3.2	7 (3.8) 2.5	13 (7.1) 4.5	3 (1.6) 2.8	18 (6.3) 3.2	30 (9.3) 5.0	10 (5.1) 15.8	43 (3.1) 3.8	46 (3.3) 3.9	11 (1.4) 5.5	2 (16.7) 19.7
副作用	180 (33.1) 31.6	83 (44.9) 42.8	58 (31.5) 26.1	34 (18.3) 34.9	112 (39.4) 27.0	157 (48.8) 41.8	54 (27.6) 106.1	373 (26.7) 41.0	377 (26.7) 39.6	107 (13.5) 59.3	4 (33.3) 45.1
注目すべき有害事象											
感染症	324 (59.7) 76.5	128 (69.2) 91.8	117 (63.6) 72.3	80 (43.0) 102.2	174 (61.3) 55.5	195 (60.6) 58.3	36 (18.4) 63.0	653 (46.8) 85.3	704 (49.9) 91.1	173 (21.8) 101.9	7 (58.3) 128.9
重篤な感染症	12 (2.2) 1.6	5 (2.7) 1.8	5 (2.7) 1.7	1 (0.5) 0.9	10 (3.5) 1.8	4 (1.2) 0.7	0	12 (0.9) 1.1	16 (1.1) 1.4	2 (0.3) 1.0	1 (8.3) 9.8
真菌感染症	31 (5.7) 4.2	9 (4.9) 3.2	11 (6.0) 3.9	4 (2.2) 3.7	14 (4.9) 2.5	22 (6.8) 3.8	1 (0.5) 1.6	69 (5.0) 6.2	89 (6.3) 7.9	8 (1.0) 4.0	0
カンジダ感染	14 (2.6) 1.9	6 (3.2) 2.1	3 (1.6) 1.0	0	4 (1.4) 0.7	7 (2.2) 1.2	0	21 (1.5) 1.9	41 (2.9) 3.6	2 (0.3) 1.0	0
結核	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.1	0	0	0
日和見感染症	0	0	0	0	2 (0.7) 0.4	0	0	1 (0.1) 0.1	3 (0.2) 0.3	1 (0.1) 0.5	0
好中球数減少	8 (1.5) 1.1	2 (1.1) 0.7	4 (2.2) 1.4	3 (1.6) 2.8	17 (6.0) 3.1	13 (4.0) 2.2	1 (0.5) 1.6	15 (1.1) 1.3	16 (1.1) 1.4	0	0
NMSC を除く悪性腫瘍	2 (0.4) 0.3	0	0	0	2 (0.7) 0.3	6 (1.9) 1.0	2 (1.0) 3.1	4 (0.3) 0.4	4 (0.3) 0.3	0	0
NMSC	1 (0.2) 0.1	0	0	0	0	0	0	7 (0.5) 0.6	5 (0.4) 0.4	3 (0.4) 1.5	1 (8.3) 10.1
心血管・脳血管関連事象	6 (1.1) 0.8	3 (1.6) 1.1	3 (1.6) 1.0	4 (2.2) 3.8	18 (6.3) 3.3	16 (5.0) 2.7	1 (0.5) 1.5	30 (2.2) 2.7	38 (2.7) 3.3	13 (1.6) 6.5	2 (16.7) 21.2
投与部位反応又は免疫反応	14 (2.6) 1.9	7 (3.8) 2.5	4 (2.2) 1.4	3 (1.6) 2.8	3 (1.1) 0.5	8 (2.5) 1.4	4 (2.0) 6.3	17 (1.2) 1.5	24 (1.7) 2.1	4 (0.5) 2.0	0
過敏症	51 (9.4) 7.2	19 (10.3) 7.2	22 (12.0) 8.1	8 (4.3) 7.5	25 (8.8) 4.7	45 (14.0) 7.9	8 (4.1) 12.8	115 ^{d)} (8.2) 10.7	132 (9.4) 11.9	9 (1.1) 4.5	3 (25.0) 33.9
クローン病の悪化又は発現を含む炎症性腸疾患	7 (1.3) 0.9	3 (1.6) 1.1	1 (0.5) 0.3	0	7 (2.5) 1.2	5 (1.6) 0.8	0	4 (0.3) 0.4	3 (0.2) 0.3	0	0
うつ病及び自殺/自傷関連事象	15 (2.8) 2.0	8 (4.3) 2.9	6 (3.3) 2.1	3 (1.6) 2.7	7 (2.5) 1.2	7 (2.2) 1.2	3 (1.5) 4.7	21 (1.5) 1.9	14 (1.0) 1.2	5 (0.6) 2.5	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.5	0

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

a) H1301 試験、F2310 試験、F2305 試験

b) A2211 試験、A2211E1 試験、A2212 試験、A2220 試験、A2302 試験、A2303 試験、A2304 試験、A2307 試験、A2308 試験、A2309 試験

c) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例（プラセボ群からの切換例のデータを含む）

d) アナフィラキシー反応 1 例を含む

表 13 日本人 nr-axSpA 患者における本剤の安全性の概要 (H2315 試験、日本人部分集団)

投与群	本剤投与全例 ^{a)}	導入投与群	非導入投与群	プラセボ群
例数	13	2	4	7
有害事象の概略				
有害事象	12 (92.3)	2 (100.0)	4 (100.0)	6 (85.7)
重篤な有害事象	2 (15.4)	1 (50.0)	1 (25.0)	0
死亡	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0
副作用	5 (38.5)	0	1 (25.0)	1 (14.3)
注目すべき有害事象				
感染症	11 (84.6)	1 (50.0)	4 (100.0)	6 (85.7)
重篤な感染症	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0
真菌感染症	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0
カンジダ感染	0	0	0	0
結核	0	0	0	0
日和見感染症	0	0	0	0
好中球数減少	2 (15.4)	0	1 (25.0)	1 (14.3)
NMSC を除く悪性腫瘍	0	0	0	0
NMSC	0	0	0	0
心血管・脳血管関連事象	0	0	0	0
投与部位反応又は免疫反応	0	0	0	0
過敏症	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0
クローン病の悪化又は発現を含む炎症性腸疾患	0	0	0	0
うつ病及び自殺/自傷関連事象	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0
剥脱性皮膚炎	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 (プラセボ群からの切換例のデータを含む)

機構は、以下のように考える。

nr-axSpA 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。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。

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

申請者は、nr-axSpA 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。

2019 年改訂 ACR/SPARTAN による AS 及び nr-axSpA 治療推奨や 2016 年改訂 ASAS/EULAR による AS 治療推奨では、nr-axSpA の治療は AS と同様に、理学療法に加えて、炎症や疼痛を軽減する目的で NSAIDs を第一選択薬として用い、NSAIDs 効果不十分又は忍容不良で高疾患活動性を呈する場合に生物製剤の使用を検討することとされている (Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1599-613, Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-91)。本邦では現時点で nr-axSpA 治療について確立された治療ガイドラインは存在しないが、上記の国際的な治療推奨を参考に、AS に準じた治療が行われている (国内診療手引き案)。

以上の治療体系を踏まえ、NSAIDs 効果不十分又は忍容不良で、一定の臨床症状と客観的炎症の徴候を有する nr-axSpA 患者を対象として実施した H2315 試験において、本剤投与により臨床症状・徴候の指標である ASAS40 反応基準の改善が認められ、また身体機能及び QOL の改善効果、並びに仙腸関節や脊椎の炎症抑制効果が示唆された。

他剤との併用及び生物製剤の治療歴の影響について、NSAIDs の他、末梢病変合併時等に併用される可能性のある副腎皮質ステロイド薬、サラゾスルファピリジン及びメトトレキサートの併用並びに TNF 阻害薬による治療歴の有無別の、有効性及び安全性に関する部分集団解析結果は表 14 及び表 15 のとおり

であった。一部の部分集団は例数が限られており結果の解釈には注意を要するものの、各部分集団間で明らかな差異は認められず、併用薬や TNF 阻害薬の治療歴の有無に依らず、本剤の有効性及び安全性は期待できると考える。H2315 試験において治験薬が単独で投与された症例は、12.4% (69/555 例、本剤導入投与群 24 例、本剤非導入投与群 21 例、プラセボ群 24 例) であり、単独投与例における投与 16 週後の ASAS 40 反応率は、本剤導入投与群 41.7% (10/24 例)、本剤非導入投与群 19.0% (4/21 例) 及びプラセボ群 20.8% (5/24 例) であった。また、単独投与例における投与 20 週間までの有害事象は、本剤導入投与群 83.3% (20/24 例)、本剤非導入投与群 85.7% (18/21 例) 及びプラセボ群 58.3% (14/24 例) に認められ、単独投与例と併用投与例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。

表 14 併用薬又は TNF 阻害薬による治療歴の有無別の投与 16 週後の ASAS 40 反応率 (H2315 試験、FAS、NRI)

併用薬又は治療歴		本剤導入投与群	本剤非導入投与群	プラセボ群
NSAIDs 併用	有	40.0 (62/155)	44.4 (68/153)	28.8 (45/156)
	無	40.0 (12/30)	22.6 (7/31)	23.3 (7/30)
副腎皮質ステロイド併用	有	50.0 (7/14)	41.2 (7/17)	12.5 (2/16)
	無	39.2 (67/171)	40.7 (68/167)	29.4 (50/170)
サラゾスルファピリジン併用	有	44.8 (13/29)	45.8 (11/24)	41.4 (12/29)
	無	39.1 (61/156)	40.0 (64/160)	25.5 (40/157)
メトトレキサート併用	有	52.9 (9/17)	43.8 (7/16)	30.4 (7/23)
	無	38.7 (65/168)	40.5 (68/168)	27.6 (45/163)
TNF 阻害薬の治療歴	有	28.6 (6/21)	27.8 (5/18)	13.3 (2/15)
	無	41.5 (68/164)	42.2 (70/166)	29.2 (50/171)

% (例数)

表 15 併用薬又は TNF 阻害薬による治療歴の有無別の有害事象の発現状況 (H2315 試験、投与 20 週間まで、安全性解析対象集団)

併用薬又は治療歴		本剤導入投与群	本剤非導入投与群	プラセボ群
NSAIDs 併用	有	61.3 (95/155)	53.6 (82/153)	52.6 (82/156)
	無	80.0 (24/30)	80.6 (25/31)	63.3 (19/30)
副腎皮質ステロイド併用	有	50.0 (7/14)	70.6 (12/17)	68.8 (11/16)
	無	65.5 (112/171)	56.9 (95/167)	52.9 (90/170)
サラゾスルファピリジン併用	有	55.2 (16/29)	50.0 (12/24)	44.8 (13/29)
	無	66.0 (103/156)	59.4 (95/160)	56.1 (88/157)
メトトレキサート併用	有	41.2 (7/17)	56.3 (9/16)	52.2 (12/23)
	無	66.7 (112/168)	58.3 (98/168)	54.6 (89/163)
TNF 阻害薬の治療歴	有	52.4 (11/21)	72.2 (13/18)	53.3 (8/15)
	無	65.9 (108/164)	56.6 (94/166)	54.4 (93/171)

% (例数)

CRP 値の区分及び MRI 画像所見による仙腸関節炎の有無別の有効性に関する部分集団解析結果は表 16 のとおりであり、CRP 高値かつ MRI 画像所見による仙腸関節炎が認められる部分集団において、他の部分集団と比較し本剤の有効性が高い傾向が認められたものの、いずれの部分集団においても導入投与の有無にかかわらず本剤投与群がプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表 16 CRP 値の区分及び MRI 画像所見による仙腸関節炎の有無別の投与 16 週後の ASAS 40 反応率 (H2315 試験、FAS、NRI)

CRP 値の区分 MRI 画像所見による仙腸関節炎の有無	本剤導入投与群 (185 例)	本剤非導入投与群 (184 例)	プラセボ群 (186 例)
CRP 基準値内かつ MRI 画像所見による仙腸関節炎あり	34.2 (27/79)	39.5 (30/76)	31.3 (25/80)
CRP 基準値超かつ MRI 画像所見による仙腸関節炎なし	34.6 (18/52)	31.4 (16/51)	29.4 (15/51)
CRP 基準値超かつ MRI 画像所見による仙腸関節炎あり	53.7 (29/54)	50.9 (29/57)	21.8 (12/55)

% (例数)

以上より、本剤は NSAIDs を中心とする既存治療で効果不十分又は忍容不良な nr-axSpA 患者に対する治療選択肢の一つとして使用される薬剤になるものと想定される。本剤の添付文書においては、本剤の使

用開始前に NSAIDs の適用を十分に勘案し、NSAIDs による適切な治療を行っても臨床症状が残る場合に本剤を投与する旨を注意喚起する予定である。また、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、AS 等の既承認疾患に対する使用時と同様に、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。

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 nr-axSpA 患者に対する治療選択肢の一つとして投与される薬剤になるものと想定される。

過去に実施された nr-axSpA 患者を対象とした TNF 阻害薬の臨床試験において、CRP 高値又は MRI 画像所見による仙腸関節炎が認められる部分集団において有効性が高い傾向が認められていること（Arthritis Rheumatol 2014; 66: 2091-102、Arthritis Rheumatol 2015; 67: 2702-12）や、当該患者集団において疾患進行リスクが高いこと（Arthritis Rheum 2008; 58: 3413-8、Ann Rheum Dis 2011; 70: 1369-74）が複数報告されている。これらを考慮し、2016 年改訂 ASAS/EULAR による治療推奨では nr-axSpA 患者に対する生物製剤の使用について、経験のあるリウマチ専門医が十分な鑑別を行った上で axSpA の診断を行い、単純 X 線画像所見上の仙腸関節炎の有無、生物製剤の効果が得られやすいと想定される客観的な炎症の徴候の有無（CRP 値上昇又は MRI 画像所見による仙腸関節炎の所見）、既存治療に対する反応性、疾患活動性を考慮し、生物製剤の要否を判断した上で使用することが重要と強調されている（Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-91）。また、H2315 試験では、基準値を超える CRP 値又は MRI 画像所見による仙腸関節炎が認められる nr-axSpA 患者のみが対象とされていたことから、客観的な炎症の徴候が認められない nr-axSpA 患者における本剤の有効性及び安全性は明らかではない。以上を踏まえると、本剤の投与にあたっては、nr-axSpA の治療に十分な知識・経験をもつ医師が、臨床試験の対象患者等を含めた臨床試験成績を理解した上で、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断し、本剤の投与の適否を慎重に判断することが重要である。また、添付文書において、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ことが適切と考える。

なお、nr-axSpA の治療体系及び本剤の位置付けは、今後、これまでに得られている臨床試験成績に加え、現在継続中の臨床試験や製造販売後の調査等を踏まえ、関係学会等において議論されていくことを期待したい。

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

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明している。

H2315 試験開始時点では、本邦における nr-axSpA の分類基準となる国内診療手引きが発行されておらず、現時点でも国際的に使用されている、axSpA の ASAS 分類基準及び 1984 年改訂ニューヨーク基準に基づき対象患者が規定されていた。2020 年 3 月に公表された国内診療手引き案では、本邦の診療実態も考慮し、ASAS 分類基準に加え nr-axSpA の鑑別・除外診断のため 9 つの疾患（乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨骨炎、SAPHO 症候群〔掌蹠膿疱性骨関節炎〕、びまん性特発性骨増殖症、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症）が規定されている。H2315 試験に組み入れられた患者のうち、上記 9 つの疾患の合併例を除いた集団（国内診療手引き案に基づく nr-axSpA 集団）の有効性及び安全性の成績は表 17 及び表 18 のとおりであり、全体集団と明らかな差異は認められなかった（表 3 及び表 12）。

以上より、効能・効果を「既存治療で効果不十分な X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」とすることは適切と考える。

表 17 投与 16 週後の ASAS 40 反応率 (H2315 試験、FAS、国内診療手引き案に基づく nr-axSpA 集団、NRI)

投与群	本剤導入投与群	本剤非導入投与群	プラセボ群
ASAS 40 反応率 % (例数)	40.4 (59/146)	40.4 (61/151)	28.2 (44/156)

表 18 国内診療手引き案に基づく nr-axSpA 患者における本剤の安全性の概要 (H2315 試験、国内診療手引き案に基づく nr-axSpA 集団)

投与群	本剤投与全例 ^{o)}	本剤導入投与群	本剤非導入投与群	プラセボ群
例数	443	146	151	156
総曝露期間 (人・年)	616.6	225.3	238.7	90.9
有害事象	347 (78.3) 158.3	127 (87.0) 215.9	124 (82.1) 140.3	96 (61.5) 182.0
重篤な有害事象	26 (5.9) 4.3	16 (11.0) 7.5	8 (5.3) 3.4	4 (2.6) 4.4
死亡	0	0	0	0
中止に至った有害事象	14 (3.2) 2.3	4 (2.7) 1.8	9 (6.0) 3.8	3 (1.9) 3.3
副作用	140 (31.6) 30.1	63 (43.2) 41.7	45 (29.8) 24.2	25 (16.0) 30.4

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

機構は、以上の説明、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 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」と設定することは可能と判断した。

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 nr-axSpA における用法・用量について以下のように説明している。

H2315 試験の主要評価項目である投与 16 週後の ASAS 40 反応率について、類縁疾患である AS と同一の用法・用量である本剤導入投与群のプラセボ群に対する優越性が検証された (表 3)。投与 16 週後における ASAS 40 反応率は、本剤非導入投与群と本剤導入投与群で同程度であったものの、投与開始早期の評価時点での ASAS 40 反応率は、本剤導入投与群が本剤非導入投与群を上回る傾向が示唆され (表 6)、その他の評価項目においても概ね同様の傾向が認められた (表 7)。nr-axSpA の臨床症状や疾患活動性の程度は AS と同様であることが報告されており (Ann Rheum Dis 2009; 68: 777-83、Ann Rheum Dis 2009; 68: 1520-7、Semin Arthritis Rheum 2017; 46: 746-53、Arthritis Care Res (Hoboken) 2018; 70: 1661-70)、AS と同様に nr-axSpA の薬物治療においても、痛み、こわばり、炎症等の臨床症状を可能な限り早期に改善することは重要であり、臨床的意義があると考えられる。日本人部分集団の本剤導入投与群における投与開始早期の評価時点での有効性は明らかではないものの (表 9)、日本人例数が 13 例と極めて限られていたことに起因する偶発的な結果であることは否めず (7.R.2 参照)、全体集団の成績に基づき、日本人 nr-axSpA 患者に対する用法・用量を設定することは可能と考える。また、H2315 試験において、導入投与の有無で安全性に明らかな差異は認められていない (表 12)。更に、nr-axSpA と AS は一連の疾患であり本剤の治療に対して同様の反応性を示すと想定されることも考慮し、本剤の nr-axSpA に対する用法・用量は AS と同じく、1 回 150 mg を、初回、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に皮下投与し、以降、4 週間隔で皮下投与することが適切と判断した。

機構は、以上の説明、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討並びに類似疾患である AS における承認用法・用量を踏まえ、本剤の nr-axSpA に対する用法・用量を申請のとおり、本剤 150 mg を 4 週間後まで 1 週間隔投与、以降は 4 週間隔投与と設定することは可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 自己投与について

申請者は、日本人 nr-axSpA 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、H2315 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。

H2315 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、3/13 例（本剤導入投与群、本剤非導入投与群、プラセボ群、各群 1 例）であった。自己投与例は極めて限られており、自己投与の有無で有効性を比較することは困難であるが、本剤非導入投与群の自己投与例は投与 16 週後に ASAS 20 を達成したこと、プラセボ群の自己投与例は投与 24 週時に本剤投与へ切り換え、投与 52 週後に ASAS 20 を達成したこと等を踏まえ、自己投与による有効性への明らかな影響は認められていないと考える。また、いずれの自己投与例においても、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は認められなかった。

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

機構は、以下のように考える。

現時点では、nr-axSpA 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 AS 及び乾癬患者における自己投与時と同様、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 nr-axSpA 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。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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 nr-axSpA 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 nr-axSpA 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

臨床試験における評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
ASAS 反応基準	<p><主要ドメイン></p> <p>①疾患活動性の全般的評価（患者による VAS [0~100 mm] を用いた評価）</p> <p>②炎症性背部痛又は夜間背部痛のいずれかの重症度評価（患者による VAS [0~100 mm] を用いた評価）</p> <p>③体軸関節機能評価（BASFI）</p> <p>④炎症評価（朝のこわばりの強さ [BASDAI の E] と朝のこわばりの持続時間 [BASDAI の F] の平均値）</p> <p><追加評価ドメイン></p> <p>⑤BASMI の腰椎側屈に関する点数</p> <p>⑥CRP (mg/L)</p>
ASAS 20 反応率	ASAS 反応基準の①~④のうち 3 項目以上で 20%以上及び 0~10 のスケールで 1 単位以上改善し、かつ残りの 1 項目で 20%以上及び 0~10 のスケールで 1 単位以上の悪化が認められなかった患者の割合
ASAS 40 反応率	ASAS 反応基準の①~④のうち 4 項目中 3 項目以上で 40%以上及び 0~10 のスケールで 2 単位以上改善し、かつ残りの 1 項目で悪化が認められなかった患者の割合
ASAS 5/6 反応率	ASAS 反応基準の①~⑥のうち 5 項目以上で 20%以上改善した患者の割合
ASAS 部分寛解率	ASAS 反応基準の①~④の各値が 0~10 のスケールで 2 単位以下であった患者の割合
ASDAS-CRP	<p>axSpA の進行具合を評価する指標であり、BASDAI 又は ASAS 反応基準における各項目のスコアを用いて、以下の計算式により算出されるスコア</p> $\text{ASDAS-CRP} = 0.121 \times (\text{脊椎痛の程度 [BASDAI の B]}) + 0.110 \times (\text{疾患活動性の全般的評価 [ASAS 反応基準の①]}) + 0.073 \times (\text{末梢関節炎の程度 [BASDAI の C]}) + 0.058 \times (\text{朝のこわばりの継続時間 [BASDAI の F]}) + 0.579 \times \ln(\text{CRP [mg/L]}) + 1$
ASDAS inactive disease 達成率	ASDAS-CRP が 1.3 未満であった患者の割合
ASQoL	axSpA 患者の疾患特異的健康関連生活の質（QOL）評価のため、可動性/活力、セルフケア及び気分/感情に関する 18 項目の質問票から構成される指標（範囲 0~18：低値ほど QOL が良好）
ASspiMRI-a	MRI による浮腫及び骨びらんの程度を、計 23 の脊椎単位（第 2 及び第 3 頸椎間~第 5 腰椎及び仙骨間）ごとに評価し、評価部位ごとに 0~6 の 7 段階でスコア化した合計値（範囲 0~138：高値ほど炎症の程度が高い）
BASDAI	<p>axSpA の症状・重症度を評価する指標であり、axSpA の主要症状に関する A~F の質問に対する患者による VAS（0~10 cm）を用いた評価から、以下の計算式により算出されるスコア（範囲 0~10：低値ほど疾患活動性が低い）</p> $\text{BASDAI} = 0.2 \times (\text{A} + \text{B} + \text{C} + \text{D} + 0.5 \times [\text{E} + \text{F}])$ <p>A) 疲労感の程度</p> <p>B) 脊椎痛（頸部や背部~腰部または臀部の疼痛）の程度</p> <p>C) 末梢関節炎（上記 B 以外の関節の疼痛・腫脹）の程度</p> <p>D) 腱付着部炎（触れたり押したりした時に感じる疼痛）の程度</p> <p>E) 朝のこわばりの程度</p> <p>F) 朝のこわばりの継続時間（0~120 分）</p>
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	axSpA 患者の日常生活動作に関する 10 項目の質問に対する、患者による VAS（0~10 cm）を用いた評価の平均値（範囲 0~10：低値ほど日常動作制限が少ない）
BASMI linear	脊椎・股関節の可動性と肢位を評価する指標であり、5 つの計測項目（耳珠-壁距離、腰椎前屈、腰椎側屈、頸椎回旋及び内頰間距離）を点数化した評価の平均値（範囲 0~10：低値ほど可動域制限が少ない）
Berlin スコア	<p>MRI による浮腫の程度を評価部位ごとに 0~3 の 4 段階でスコア化した合計値であり、高値ほど炎症の程度が高い。</p> <p>仙腸関節：左右の仙骨及び腸骨を上下部に分け、計 8 カ所で評価（範囲 0~24）</p> <p>脊椎：計 23 の脊椎単位（第 2 及び第 3 頸椎間~第 5 腰椎及び仙骨間）ごとに評価（範囲 0~69）</p>

項目	定義
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：高値ほど精神状態が良い）
SF-36 PCS	非疾患特異的な健康関連 QOL 尺度である SF-36 の、身体的 QOL に関する要約スコア（範囲 0～100：高値ほど健康状態が良い）
mSASSS	腰椎及び頸椎の X 線画像を用いて、腰椎（第十二胸椎下位から第一仙骨上位まで）と頸椎（第二頸椎下位から第一胸椎上位まで）の椎骨間関節について、びらん、硬化、方形化、靭帯骨棘、強直等の状態により 0～3 の 4 段階でスコア化したときの合計値（範囲 0～72〔腰椎 36、頸椎 36〕：高値ほど構造的損傷が進行している）

以上

審査報告 (2)

令和2年7月8日

申請品目

[販売名] コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 150 mg ペン
[一般名] セクキヌマブ (遺伝子組換え)
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年12月26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、臨床的位置付け、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。

- 導入投与の設定に関して、nr-axSpA の治療において症状や QOL の早期改善には臨床的意義があり、治療コンプライアンスの面からも臨床的に有用であること、また nr-axSpA と AS は一連の疾患群であること等も踏まえると、AS と同じく設定することは妥当である。
- 客観的な炎症の徴候が認められる nr-axSpA 患者に対して本剤を使用する旨を注意喚起するとともに、適正使用の順守を徹底していくことが重要である。また、非特異的腰痛、化膿性脊椎関節炎や感染性脊椎関節炎等との鑑別も含め、適切な nr-axSpA の診断を行うことが重要であり、炎症の客観的徴候は非特異的な場合もあること等から、安易に本剤が使用されないよう十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用されることが重要である。

機構は、専門協議での議論及び臨床試験の対象患者等も踏まえ、効能又は効果に関連する注意において、以下のとおり注意喚起することが適切と判断した。また、nr-axSpA の治療に十分な知識・経験をもつ医師が、臨床試験における患者の組入れ基準を含む本剤の有効性及び安全性の成績等を十分に把握した上で、個々の患者において本剤投与の適否を慎重に判断することが重要と考える。

機構は添付文書等においてこれらの情報を臨床現場に提供するよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

< 効能又は効果に関連する注意 >

X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）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及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。

(下線部追加)

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に関する機構の判断は専門委員から支持され、現在 AS 患者に対して実施されている安全対策を nr-axSpA 患者に対しても実施することが重要との意見が指された。また、日本人 nr-axSpA 患者における検討は限られていることを考慮し、本剤の日本人 nr-axSpA 患者における本剤投与時の情報は、製造販売後も注意深く観察することが適切との意見も出された。

機構は、上記の議論等を踏まえ、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 19 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 20 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 19 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 好中球数減少 過敏症反応 炎症性腸疾患 紅皮症（剥脱性皮膚炎） 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 心血管・脳血管系事象 免疫原性 結核 自殺／自傷行為に関連する事象 	<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"> 使用実態下での尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者における有効性 		

表 20 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、有効性に関する調査・試験及び追加の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（尋常性乾癬及び関節症性乾癬） 特定使用成績調査（膿疱性乾癬） 一般使用成績調査（AS 及び nr-axSpA） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 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 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

(下線部：今回追加)

申請者は、以下のとおり説明した。

AS と nr-axSpA は一連の疾患群であることも踏まえ、表 21 のとおり、既存治療で効果不十分な AS 患者を対象として現在実施中の一般使用成績調査に、既存治療で効果不十分な nr-axSpA 患者も組み入れられるよう計画を変更し、長期使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討する。

表 21 一般使用成績調査（AS 及び nr-axSpA）計画の骨子（案）

目 的	使用実態における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な AS 患者及び nr-axSpA 患者
観察期間	52 週間
予定症例数	75 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重点調査項目：炎症性腸疾患 ・ 患者背景（体重、年齢、重症度、罹病期間、既往歴・合併症等） ・ 本剤の投与状況 ・ AS 又は nr-axSpA に対する前治療歴 ・ 併用薬剤、併用療法 ・ 臨床検査 ・ 有害事象 ・ 有効性評価

（下線部：今回追加）

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. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 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）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- ・ 実施医療機関の長に対する安全性情報に係る年次報告の遅延
- ・ 重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、実施医療機関の長に適切な時期に通知されていなかった

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 4 年 12 月 25 日まで）と設定する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

[用法・用量]

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

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

強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1 回 150 mg を、初回、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に皮下投与し、以降、4 週間の間隔で皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AS	Ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
ASAS	Assessment of spondyloarthritis international society	国際脊椎関節炎評価会
ASDAS	Ankylosing spondylitis disease activity score	—
ASQoL	Ankylosing spondylitis quality of life	—
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	—
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
EULAR	European league against rheumatism	欧州リウマチ学会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HLA-B27	Human leukocyte antigen B27	—
IL-17	Interleukin-17	インターロイキン-17
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
mSASSS	Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score	—
NMSC	Nonmelanoma skin cancer	悪性黒色腫を除く皮膚癌
nr-axSpA	Non-radiographic axial spondyloarthritis	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
NRI	Non responder imputation	ノンレスポonder補完法
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
OC	Observed cases	実観測値による解析
PCS	Physical component summary	身体的側面の QOL サマリースコア
r-axSpA	Radiographic axial spondyloarthritis	X線基準を満たす体軸性脊椎関節炎
SF-36	Medical outcome short form 36-item health survey	—
SPARTAN	Spondyloarthritis research and treatment network	—
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VAS	Visual analog scale	—
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
国内診療手引き案	—	脊椎関節炎診療の手引き（2020年3月パブリックコメント）日本脊椎関節炎学会編
本剤	—	コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 150 mg ペン
本薬	—	セクキヌマブ（遺伝子組換え）