

## 審査報告書

令和2年8月25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] 令和元年10月4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 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、乾癬性紅皮症  
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<sup>1)</sup>）

### [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。

<sup>1)</sup> 点線部は、令和元年 11 月 22 日付けで製造販売承認事項一部変更承認された

＜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、成人にはイキシズマブ（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<sup>1)</sup>）

[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8月5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] 令和元年10月4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

体軸性脊椎関節炎（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<sup>2)</sup>）

## [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 2 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。

<体軸性脊椎関節炎>

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強直性脊椎炎患者では、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.....4

<sup>2)</sup> 既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎の効能・効果の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請は、令和元年11月22日付けで承認されている

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 .....	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 .....	7
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 .....	22
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	22
10. その他 .....	23

[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、乾癬性紅皮症の効能・効果で、2019 年 11 月に既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎（AS）の効能・効果で承認されている。

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<sup>3)</sup>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、r-axSpA と AS は同一疾患として認識されつつある（国内診療手引き）。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）。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）。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）、インフリキシマブ（遺伝子組換え）、セクキヌマブ（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。

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、nr-axSpA の病因病態は完全には解明されていないが、Th17 細胞の過剰な活性化及び IL-17A の過剰産生の axSpA の病態形成への関与が示唆されていること（N Engl J Med 2009; 361: 888-98、Nat Rev Immunol 2014; 14: 585-600）、nr-axSpA の類似疾患である 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）、脊椎炎患者における骨及び軟骨の破壊への IL-17A の関与が示唆されていること（J Clin Invest 1999; 103: 1345-52、Ann Rheum Dis 2002; 61: 704-13）等の報告から、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 8 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、米国で 2020 年 5 月に、欧州で 2020 年 6 月にそれぞれ承認されている。

<sup>3)</sup> 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

## 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、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、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、nr-axSpA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（RHBX 試験〔CTD 5.3.5.1.3.1～2〕）及び母集団薬物動態解析等が新たに提出された。なお、AS 患者を対象とした臨床試験（RHBV 試験、RHBW 試験等）は既に評価済みであることから（令和元年 10 月 15 日付け審査報告書「トルツ皮下注 80 mg シリンジ他」参照）、これらの資料の概略及び AS の効能追加に係る審査の概略は省略する。また、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 5.3.5.1.3.1～2：RHBX 試験〔2016 年 8 月～継続中（2019 年■月データカットオフ、投与 52 週まで）〕）

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、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。ADA 陽性例<sup>4)</sup>は 29 例（Q4W 群<sup>5)</sup>5/56 例、Q2W 群 14/102 例、非盲検 Q2W 投与<sup>6)</sup>10/102 例）に認められたが、中和抗体陽性例は認められなかった。

<sup>4)</sup> ベースライン時に ADA 陰性の場合には本剤投与後に 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 陽性の場合には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

<sup>5)</sup> 投与 16～44 週に非盲検下での本剤 Q2W 投与へ切り換えた症例は除く

<sup>6)</sup> 投与 16～44 週に Q4W 群又はプラセボ群から非盲検下での本剤 Q2W 投与へ切り換えた症例

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

投与群	初回投与量	対象集団	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 16 週後	投与 52 週後 <sup>a)</sup>
Q4W 群	80 mg	日本人以外	2.19 (40) [44]	3.03 (41) [44]	3.22 (57) [41]	3.25 (52) [41]	2.92 (50) [24]
		日本人	2.57 (21) [3]	2.43 (46) [3]	2.39 (47) [3]	2.50 (42) [3]	2.08
	160 mg	日本人以外	4.58 (42) [45]	3.50 (58) [45]	3.24 (76) [47]	3.33 (120) [43]	3.36 (78) [16]
		日本人	7.81, 8.50	7.20, 9.35	7.04, 7.35	7.59, 7.68	8.03
Q2W 群	80 mg	日本人以外	6.98 (43) [45]	8.33 (50) [45]	8.81 (52) [44]	8.41 (83) [41]	8.05 (68) [33]
		日本人	9.58, 14.8	14.3, 16.0	15.3, 20.8	18.4, 22.3	16.8, 18.4
	160 mg	日本人以外	8.27 (59) [47]	9.91 (47) [48]	9.44 (62) [44]	10.4 (52) [45]	10.1 (63) [37]
		日本人	14.7 (77) [3]	15.7 (95) [3]	16.4 (118) [3]	15.5 (132) [3]	14.0 (104) [3]

幾何平均値 (CV%) [測定例数]、2 例以下の場合は個別値

a) Q4W 群については、投与 16~44 週に非盲検下で本剤 80 mg Q2W 投与へ切り換えられた症例を除く

## 6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.2)

nr-axSpA 患者を対象とした RHBX 試験における投与 52 週後までの結果から得られた血清中本薬濃度データ (257 例、2,099 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。本薬の薬物動態は、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により記述され、共変量選択<sup>7)</sup>の結果、CL に対して体重及び ADA 抗体価を、コンパートメント間クリアランスに対して体重を、それぞれ共変量としたモデルが最終モデルとされた。最終モデルより推定された nr-axSpA 患者における主な母集団薬物動態パラメータ (幾何平均値 [CV%]) は、CL : 0.0129 (36%) L/h、V<sub>ss</sub> : 5.28 (46%) L、t<sub>1/2</sub> : 12 (61%) 日であった。

## 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、AS 患者との薬物動態の異同及び本剤の免疫原性について、以下のように説明している。なお、ADA を検出可能な希釈倍率が 160 未満の場合は低抗体価、160 以上 1,280 未満の場合は中程度抗体価、1,280 以上の場合は高抗体価と定義された。

### ● 民族差について

nr-axSpA 患者を対象とした RHBX 試験において、日本人部分集団における本薬の曝露量は日本人以外の部分集団と比較し概して高い傾向が認められた (表 1)。しかしながら、nr-axSpA 患者の母集団薬物動態解析 (6.2.2 参照) において CL に対する共変量として体重が選択され、表 2 に示す当該母集団薬物動態解析に基づき推定した体重補正済みの薬物動態パラメータ (CL/BW 及び V<sub>ss</sub>/BW) では、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団で類似していた。また、母集団薬物動態解析において CL に対する共変量として人種は選択されていないこと、日本人 nr-axSpA 患者数が限られていたこと等も踏まえると、RHBX 試験で認められた日本人部分集団と日本人以外の部分集団との曝露量の差異は、体重の違い (中央値 : 日本人 61.0 kg、日本人以外 77.5 kg) によるものであり、民族差に起因するものではないと考える。

<sup>7)</sup> 共変量として、CL に対する体重、ADA 抗体価、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 CRP 値、人種、併用薬並びに MRI 画像所見による仙腸関節炎の有無及び CRP 値の状態、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2 母集団薬物動態解析に基づく nr-axSpA 患者における薬物動態パラメータの推定値 (RHBX 試験)

対象集団	CL (L/h)	CL/BW (L/h/kg)	V <sub>ss</sub> (L)	V <sub>ss</sub> /BW (L/kg)	t <sub>1/2</sub> (Day)
日本人	0.0101 (50)	0.000167 (44)	4.68 (32)	0.0776 (37)	13.4 (65)
日本人以外	0.0131 (35)	0.000171 (30)	5.32 (47)	0.0695 (50)	11.7 (61)

幾何平均値 (CV%)

● AS 患者との薬物動態の異同について

RHBX 試験並びに RHBV 試験及び RHBW 試験における血清中本薬トラフ濃度の推移から、nr-axSpA 患者と AS 患者の薬物動態に明らかな差異は認められていないと考える (令和元年 10 月 15 日付け審査報告書「トルツ皮下注 80 mg シリンジ他」参照)。

● 免疫原性について

nr-axSpA 患者における ADA 陽性例の割合 (6.2.1 参照) は、AS 患者における割合を上回るものではなく、AS 患者と同様に ADA 陽性例の大部分 (26/29 例) は低抗体価であった (令和元年 10 月 15 日付け審査報告書「トルツ皮下注 80 mg シリンジ他」参照)。ADA 陽性例が限られていることから、ADA が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響の評価には限界があるが、以下のとおり、大きな影響は認められていないと考える。

ADA が本薬の薬物動態に及ぼす影響に関して、nr-axSpA 患者の母集団薬物動態解析 (6.2.2 参照) において CL に対する共変量として ADA 抗体価が選択され、ADA 陰性例と比較して低抗体価の ADA 陽性例では CL が 12.8~24.4% 増加、中程度抗体価の ADA 陽性例では CL が 28.3~36.0% 増加すると推定されたが、AS 患者の母集団薬物動態解析に基づく推定結果と同様であった (令和元年 10 月 15 日付け審査報告書「トルツ皮下注 80 mg シリンジ他」参照)。また、有効性に及ぼす影響に関して、RHBX 試験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、ADA 陽性例で Q4W 群 66.7% (2/3 例)、Q2W 群 22.2% (2/9 例)、ADA 陰性例で Q4W 群 34.4% (32/93 例)、Q2W 群 41.9% (39/93 例) であり、ADA 陽性の部分集団は非常に限られているため結果の解釈には注意を要するが、有効性に対する ADA の明らかな影響は認められていないと考える。安全性に及ぼす影響に関して、ADA 陽性例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発現割合はそれぞれ 10.3% (3/29 例) 及び 34.5% (10/29 例) であり、ADA 陰性例 (それぞれ 3.9% [9/231 例] 及び 22.9% [53/231 例]) と比較して高い傾向が認められたものの、ADA との因果関係は示唆されなかった<sup>8)</sup>。

以上より、本剤の日本人 nr-axSpA 患者への投与に際して臨床薬理の観点から新たな懸念は示されていないと考える。

機構は、以上の説明を了承し、nr-axSpA 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、AS 患者と同様に注意喚起を行うことが適切と考える。

<sup>8)</sup> ADA 陽性例において、アレルギー/過敏症反応関連事象が認められた 3 例いずれも ADA が発現していない時点のみで当該事象が認められた。ADA 陽性例において、注射部位反応関連事象が認められた 10 例のうち、7 例は ADA が発現していない時期に当該事象が認められ、3 例は 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。



## 7. 臨床の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3に示す試験成績が提出された。なお、本申請はASの効能追加に係る審査中の申請であったため、AS患者を対象とした臨床試験（RHBV試験、RHBW試験）も評価資料として提出されたが、これらの試験は既に評価済みであることから（令和元年10月15日付け審査報告書「トルツ皮下注80mgシリンジ他」参照）、資料の概略及びASの効能追加に係る審査の概略は省略する。

表3 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	RHBX	III	NSAIDsで効果不十分又は忍容不良で生物製剤未治療のnr-axSpA患者	303例 ①96例 ②102例 ③105例	① 本剤80mg（初回のみ80mg又は160mg）を4週間隔皮下投与 ② 本剤80mg（初回のみ80mg又は160mg）を2週間隔皮下投与 ③ プラセボを2週間隔皮下投与	有効性 安全性
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80mg（初回のみ80mg又は160mg）を4週間隔皮下投与 ② 本剤80mg（初回のみ80mg又は160mg）を2週間隔皮下投与 ③ アダリムマブ40mgを2週間隔皮下投与 <sup>a)</sup> ④ プラセボを2週間隔皮下投与 <sup>b)</sup>	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80mg（初回のみ80mg又は160mg）を4週間隔皮下投与 ② 本剤80mg（初回のみ80mg又は160mg）を2週間隔皮下投与 ③ プラセボを2週間隔皮下投与 <sup>b)</sup>	有効性 安全性

a) 20週以降は、本剤80mgを4週間隔又は2週間隔で皮下投与

b) 16週以降は、本剤80mg（16週時のみ160mg）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 5.3.5.1.3.1～2：RHBX試験〔2016年8月～継続中（2019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<sup>9)</sup>で、生物製剤未治療のnr-axSpA患者<sup>10)</sup>（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日本、ポーランド、チェコ等の15の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤80mg（初回のみ80mg又は160mg<sup>11)</sup>）をQ4W若しくはQ2W、又はプラセボをQ2Wで52週まで皮下投与することと設定された。なお、投与16週から44週の間は治験担当医師により効果不十分と判断された場合は、非盲検下での本剤80mg Q2W投与が可能とされ、本剤Q2W投与への切換え8週後以降に治験担当医師により効果不十分と判断された場合は、さらに標準治療<sup>12)</sup>への切換えが可能とされた。

無作為化<sup>13)</sup>された303例（Q4W群96例〔うち初回80mg投与例47例、160mg投与例49例〕、Q2W群102例〔うち初回80mg投与例50例、160mg投与例52例〕、プラセボ群105例）全例がITT集団と

<sup>9)</sup> 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

<sup>10)</sup> ①axSpAのASAS分類基準を満たし、②1984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Grade2度以上又は片側Grade3度以上）が認められない、③炎症の客観的徴候（MRI画像所見上の仙腸関節炎又はCRP5mg/L超）が認められ、④BASDAI総スコアが4以上かつ全身背部痛のNRSスコア（0～10）が4以上であり、⑤12週間以上の治療（理学療法、NSAIDs等）を行っている、18歳以上のnr-axSpA患者

<sup>11)</sup> 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

<sup>12)</sup> 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方法に従い、治験担当医師の判断で治療薬を処方することが可能とされた

<sup>13)</sup> 国並びにMRI画像所見による仙腸関節炎の有無及びCRP値の状態（MRI画像所見による仙腸関節炎ありかつCRP5.00mg/L超、MRI画像所見による仙腸関節炎ありかつCRP5.00mg/L以下、又はMRI画像所見による仙腸関節炎なしかつCRP5.00mg/L超）が層別因子とされた

され、ITT 集団が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 302 例が安全性解析対象集団とされた。

投与 16～44 週における非盲検下本剤 Q2W 投与への切換え例は、Q4W 群 41.7% (40/96 例)、Q2W 群 41.2% (42/102 例)、プラセボ群 59.0% (62/105 例) に認められた。投与 52 週までの中止例は、Q4W 群 7.3% (7/96 例、うち 3 例は非盲検下本剤 Q2W 投与への切換え後に中止)、Q2W 群 14.7% (15/102 例、うち 7 例は非盲検下本剤 Q2W 投与への切換え後に中止)、プラセボ群 15.2% (16/105 例、うち 7 例は非盲検下本剤 Q2W 投与への切換え後に中止) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (Q4W 群 3.1% [3/96 例]、Q2W 群 6.9% [7/102 例]、プラセボ群 8.6% [9/105 例]) 等であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 16 例 (Q4W 群 5 例 [うち初回 80 mg 投与例 3 例、160 mg 投与例 2 例]、Q2W 群 5 例 [うち初回 80 mg 投与例 2 例、160 mg 投与例 3 例]、プラセボ群 6 例) であり、投与 16～44 週における非盲検下本剤 Q2W 投与への切換え例は、Q4W 群 60.0% (3/5 例)、Q2W 群 60.0% (3/5 例)、プラセボ群 100% (6/6 例) に認められた。投与 52 週までの中止例はプラセボ群 1 例に認められ、中止理由は同意撤回であった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週後の ASAS 40 反応率 (定義は 10 項参照) は、表 4 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、日本人部分集団における投与 16 週後の ASAS 40 反応率は、Q4W 群 40.0% (2/5 例)、Q2W 群 40.0% (2/5 例)、プラセボ群 0% (0/6 例) であった。

表 4 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	35.4 (34/96)	40.2 (41/102)	19.0 (20/105)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	2.36 [1.23, 4.51]	2.78 [1.48, 5.25]	
調整 p 値 <sup>a)b)</sup>	p=0.010	p=0.004	

% (例数)

a) 投与群、地域、MRI 画像所見による仙腸関節炎の有無及び CRP 値の状態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)

投与 52 週までの有害事象は、Q4W 群<sup>14)</sup> 65.6% (63/96 例)、Q2W 群<sup>14)</sup> 77.5% (79/102 例)、プラセボ群<sup>14)</sup> 57.7% (60/104 例)、非盲検 Q2W 投与例<sup>15)</sup> 61.1% (88/144 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、Q4W 群 2.1% (2/96 例、腹痛、丹毒各 1 例)、Q2W 群 1.0% (1/102 例、大うつ病)、プラセボ群 1.0% (1/104 例、アナフィラキシー様反応)、非盲検 Q2W 投与例 2.1% (3/144 例、身体症状、副鼻腔炎/変形性関節症、椎間板突出各 1 例) に認められ、このうち Q4W 群 1 例 (丹毒) 及びプラセボ群 1 例 (アナフィラキシー様反応) 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 1.0% (1/96 例)、Q2W 群 1.0% (1/102 例)、プラセボ群 1.9% (2/104 例)、非盲検 Q2W 投与例 2.8% (4/144 例) に認められた。

<sup>14)</sup> 投与 16～44 週に非盲検下で本剤 Q2W 投与へ切り換えた症例については、切換え前までに発現した事象を集計

<sup>15)</sup> 投与群にかかわらず投与 16～44 週に非盲検下で本剤 Q2W 投与へ切り換えた全例における、切換え後に発現した事象を集計

副作用は、Q4W 群 32.3% (31/96 例)、Q2W 群 45.1% (46/102 例)、プラセボ群 24.0% (25/104 例)、非盲検 Q2W 投与例 31.3% (45/144 例) に認められた。

表 5 いずれかの群で 3.0%以上の発現が認められた有害事象 (0~52 週、安全性解析対象集団)

事象名	Q4W 群 <sup>a)</sup> (96 例)	Q2W 群 <sup>a)</sup> (102 例)	非盲検 Q2W 投与例 <sup>b)</sup> (144 例)	プラセボ群 <sup>a)</sup> (104 例)
上咽頭炎	18 (18.8)	16 (15.7)	15 (10.4)	8 (7.7)
注射部位反応	11 (11.5)	17 (16.7)	17 (11.8)	4 (3.8)
頭痛	7 (7.3)	5 (4.9)	3 (2.1)	4 (3.8)
気管支炎	7 (7.3)	2 (2.0)	7 (4.9)	3 (2.9)
高血圧	6 (6.3)	4 (3.9)	2 (1.4)	3 (2.9)
上気道感染	4 (4.2)	6 (5.9)	9 (6.3)	4 (3.8)
咽頭炎	4 (4.2)	2 (2.0)	8 (5.6)	4 (3.8)
口腔ヘルペス	4 (4.2)	1 (1.0)	1 (0.7)	3 (2.9)
扁桃炎	3 (3.1)	4 (3.9)	1 (0.7)	2 (1.9)
注射部位紅斑	3 (3.1)	4 (3.9)	7 (4.9)	1 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.1)	3 (2.9)	1 (0.7)	0
背部痛	3 (3.1)	2 (2.0)	0	2 (1.9)
副鼻腔炎	2 (2.1)	2 (2.0)	6 (4.2)	1 (1.0)
口腔咽頭痛	1 (1.0)	5 (4.9)	1 (0.7)	0
発熱	1 (1.0)	5 (4.9)	1 (0.7)	0
気道感染	1 (1.0)	5 (4.9)	0	0
外陰部腔カンジダ症 <sup>c)</sup>	1 (2.2)	0	3 (3.6)	2 (3.3)
細菌性膣症 <sup>c)</sup>	1 (2.2)	0	3 (3.6)	0
悪心	1 (1.0)	1 (1.0)	6 (4.2)	1 (1.0)
便秘	0	4 (3.9)	0	0

例数 (%)

- a) 投与 16~44 週に非盲検下本剤 Q2W 投与へ切り換えた症例については、切換え前までに発現した事象を集計  
b) 投与群にかかわらず投与 16~44 週に非盲検下で本剤 Q2W 投与へ切り換えた全例における、切換え後に発現した事象を集計  
c) 女性に特異的な事象のため、発現割合は女性の例数 (Q4W 群 46 例、Q2W 群 53 例、非盲検 Q2W 投与例 84 例、プラセボ群 61 例) を母数として算出された

日本人部分集団における投与 52 週後までの有害事象は、Q4W 群 100% (5/5 例)、Q2W 群 80.0% (4/5 例)、プラセボ群 100% (6/6 例)、非盲検 Q2W 投与例 91.7% (11/12 例) に認められ、主な事象は表 6 のとおりであった。

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 80.0% (4/5 例)、Q2W 群 60.0% (3/5 例)、プラセボ群 50.0% (3/6 例)、非盲検 Q2W 投与例 75.0 (9/12 例) に認められた。

表 6 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象 (0~52 週、日本人部分集団)

事象名	Q4W 群 <sup>a)</sup> (5 例)	Q2W 群 <sup>a)</sup> (5 例)	非盲検 Q2W 投与例 <sup>b)</sup> (12 例)	プラセボ群 <sup>a)</sup> (6 例)
注射部位反応	3 (60.0)	2 (40.0)	6 (50.0)	1 (16.7)
上咽頭炎	1 (20.0)	2 (40.0)	4 (33.3)	2 (33.3)
倦怠感	0	0	2 (16.7)	0
歯周炎	0	0	2 (16.7)	0
歯肉炎	0	0	2 (16.7)	0
口内炎	0	0	2 (16.7)	0
肝機能異常	0	0	0	2 (33.3)

例数 (%)

- a) 投与 16~44 週に非盲検下本剤 Q2W 投与へ切り換えた症例については、切換え前までに発現した事象を集計  
b) 投与群にかかわらず投与 16~44 週に非盲検下で本剤 Q2W 投与へ切り換えた全例における、切換え後に発現した事象を集計

## 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、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）。

RHBX 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 7 月に発行された国内診療手引きでは、nr-axSpA は、axSpA の ASAS 分類基準及び 1984 年改訂ニューヨーク基準の X 線基準に基づく分類に加えて、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、乾癬、炎症性腸疾患等の基礎疾患の除外等がなされた場合に診断可能とされており、ASAS 分類基準及び 1984 年改訂ニューヨーク基準の X 線基準に基づく分類を基にしている点において、nr-axSpA の病態及び診断に国内外で本質的な差異はない。

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国内外で大きな違いはなく、nr-axSpA 患者における本剤の薬物動態にも明らかな民族差は認められていない（6.R 参照）。加えて、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」、令和元年 10 月 15 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、本邦を含む国際共同試験である RHBX 試験を実施し、nr-axSpA 患者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。

#### ● RHBX 試験における対象患者について

RHBX 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、nr-axSpA の治療体系を踏まえ、nr-axSpA の薬物治療における第一選択薬である NSAIDs を 2 種類以上、計 4 週間以上投与しても効果不十分又は NSAIDs 忍容不良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、MRI 画像所見に基づく仙腸関節炎や CRP 高値等の炎症の徴候を有する患者に有効性がより高い傾向が認められ（Ann Rheum Dis 2013; 72: 815-22、Arthritis Rheumatol 2015; 67: 2702-12、Ann Rheum Dis 2018; 77: 78-84）、また、当該徴候を有する患者では疾患進行のリスクが高いことが報告されている（Ann Rheum Dis 2011; 70: 1369-74、Arthritis Rheum 2008; 58: 3413-8）。以上の報告等を踏まえ、RHBX 試験では、MRI 画像所見に基づく仙腸関節炎が認められる又は CRP 高値<sup>16)</sup>の患者を対象とすることとした。

<sup>16)</sup> 中央検査機関の基準値上限 2.87 mg/L の約 2 倍に相当する値として 5 mg/L 超と設定

- RHBX 試験における有効性評価項目及び評価時期について

RHBX 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、類縁疾患である AS の治療薬に関する EMA 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(RHBV 及び RHBW 試験)の試験計画等を参考とした。nr-axSpA における疾患活動性、痛みや朝のこわばり等の臨床症状、身体機能を複合的に評価できる指標であり、AS 治療薬に関する EMA 評価ガイドラインで生物製剤の治療効果の評価に関して主要評価項目に推奨されていること等を踏まえ、RHBX 試験における主要評価項目は ASAS 40 反応率と設定した。また、主要評価項目の評価時期は、AS 治療薬に関する EMA 評価ガイドラインで投与 12~24 週後が推奨されており、過去に実施した本剤の臨床試験成績及び AS と nr-axSpA の類似性を踏まえ、AS 患者を対象とした RHBV 及び RHBW 試験と同じ(令和元年 10 月 15 日付け審査報告書「トルツ皮下注 80 mg シリンジ他」参照)、投与 16 週後と設定した。

- RHBX 試験における用法・用量の設定について

RHBX 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 患者を対象とした第Ⅲ相試験(RHBV 試験及び RHBW 試験)における用法・用量の設定と同じ、本剤 80 mg を Q4W 又は Q2W で皮下投与することと設定した(令和元年 10 月 15 日付け審査報告書「トルツ皮下注 80 mg シリンジ他」参照)。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、Q4W 群、Q2W 群それぞれで、初回投与量を 80 mg 又は 160 mg を 1:1 に割付け、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は、初回投与量によらず 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、以上の説明を了承し、日本人 nr-axSpA 患者が参加した RHBX 試験の成績に基づき、日本人 nr-axSpA 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。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するのではなく、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を踏まえると(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、初回投与量も含めた投与群別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、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

RHBX 試験における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 4)。なお、類縁疾患である AS 患者対象の国際共同第Ⅲ相試験(RHBV 試験)における投与 16 週後の ASAS 40 反応率は、Q4W 群 48.1%

(39/81 例)、Q2W 群 51.8% (43/83 例)、プラセボ群 18.4% (16/87 例) であった (令和元年 10 月 15 日 付け審査報告書「トルツ皮下注 80 mg シリンジ他」参照)。

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、投与 16 週時点ではいずれの評価項目についても Q4W 群及び Q2W 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傾向は概ね維持された。

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

評価項目	評価時点	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群	
ASAS 40 反応率	16 週	35.4 (34/96)	41.8 (41/98)	20.2 (20/99)	
	52 週 <sup>b)</sup>	54.7 (29/53)	61.5 (32/52)	41.2 (14/34)	
ASAS 20 反応率	16 週	54.2 (52/96)	59.2 (58/98)	41.4 (41/99)	
	52 週 <sup>b)</sup>	73.6 (39/53)	73.1 (38/52)	73.5 (25/34)	
各評価項目の変化量 ASAS 反応基準	患者による 全般的評価	16 週	-2.15 ± 2.74 (96)	-2.80 ± 3.02 (98)	-1.34 ± 2.19 (99)
		52 週 <sup>b)</sup>	-3.25 ± 2.40 (53)	-4.08 ± 2.76 (52)	-2.82 ± 2.68 (34)
	脊椎痛評価	16 週	-2.31 ± 2.71 (96)	-2.68 ± 2.84 (98)	-1.49 ± 2.21 (99)
		52 週 <sup>b)</sup>	-3.43 ± 2.57 (53)	-3.98 ± 2.75 (52)	-3.35 ± 2.57 (34)
	身体機能評価 (BASFI)	16 週	-1.97 ± 2.28 (96)	-2.31 ± 2.59 (98)	-1.36 ± 2.12 (99)
		52 週 <sup>b)</sup>	-3.03 ± 2.73 (53)	-3.53 ± 2.80 (52)	-2.88 ± 2.38 (34)
	炎症評価	16 週	-2.41 ± 2.66 (96)	-3.00 ± 2.63 (98)	-1.45 ± 2.13 (99)
		52 週 <sup>b)</sup>	-3.42 ± 2.74 (53)	-4.05 ± 2.48 (52)	-2.99 ± 2.23 (34)
BASDAI 50 反応率	16 週	31.3 (30/96)	34.7 (34/98)	15.2 (15/99)	
	52 週 <sup>b)</sup>	54.7 (29/53)	48.1 (25/52)	35.3 (12/34)	
BASDAI 変化量	16 週	-2.15 ± 2.23 (96)	-2.63 ± 2.45 (98)	-1.50 ± 1.83 (99)	
	52 週 <sup>b)</sup>	-3.31 ± 2.38 (53)	-3.70 ± 2.25 (52)	-2.88 ± 2.04 (34)	
ASDAS 変化量	16 週	-1.08 ± 1.17 (95)	-1.31 ± 1.15 (97)	-0.56 ± 0.92 (96)	
	52 週 <sup>b)</sup>	-1.59 ± 1.14 (53)	-1.71 ± 1.12 (52)	-1.24 ± 0.86 (33)	
ASDAS < 2.1 達成率 <sup>a)</sup>	16 週	28.0 (26/93)	34.0 (33/97)	13.5 (13/96)	
	52 週 <sup>b)</sup>	53.8 (28/52)	53.8 (28/52)	27.3 (9/33)	
hs-CRP (mg/L) 変化量	16 週	-7.55 ± 18.26 (95)	-7.98 ± 17.85 (97)	-4.65 ± 22.79 (96)	
	52 週 <sup>b)</sup>	-9.33 ± 18.60 (53)	-5.50 ± 11.77 (52)	-8.90 ± 30.36 (34)	
BASMI linear 変化量	16 週	-0.43 ± 0.67 (96)	-0.35 ± 0.98 (97)	-0.23 ± 0.82 (99)	
	52 週 <sup>b)</sup>	-0.68 ± 0.87 (53)	-0.65 ± 1.02 (52)	-0.31 ± 0.75 (34)	
SF-36 PCS 変化量	16 週	7.65 ± 8.52 (96)	8.29 ± 9.12 (98)	5.28 ± 7.76 (99)	
	52 週 <sup>b)</sup>	9.58 ± 9.82 (53)	11.69 ± 9.10 (52)	8.42 ± 9.32 (34)	
SF-36 MCS 変化量	16 週	3.25 ± 8.48 (96)	3.67 ± 9.67 (98)	1.58 ± 10.68 (99)	
	52 週 <sup>b)</sup>	5.16 ± 9.73 (53)	4.95 ± 9.03 (52)	2.34 ± 10.66 (34)	
ASAS HI 変化量	16 週	-2.41 ± 3.28 (96)	-2.98 ± 3.42 (98)	-1.72 ± 3.09 (99)	
	52 週 <sup>b)</sup>	-3.43 ± 3.55 (53)	-4.46 ± 3.44 (52)	-3.06 ± 4.40 (34)	

% (例数) 又は平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) ベースラインの ASDAS が 2.1 以上の患者を解析対象集団とした

b) 投与 16~44 週に非盲検下で本剤 Q2W 投与へ切り換えられた症例を除く

### ● 仙腸関節の炎症抑制効果について

RHBX 試験における仙腸関節の炎症は、MRI 画像所見に基づき評価した。仙腸関節の浮腫を評価した SPARCC スコア (定義は 10 項参照) のベースラインからの変化量の推移は表 8 のとおりであり、投与 16 週時点において Q4W 群及び Q2W 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 52 週時点においてもその傾向は維持された。

表 8 仙腸関節の SPARCC スコアのベースラインからの変化量 (RHBX 試験、ITT 集団、OC)

投与群	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群
ベースライン	5.29 ± 8.25 (95)	7.54 ± 10.76 (100)	6.17 ± 9.10 (100)
投与 16 週後	2.58 ± 4.89 (86)	2.34 ± 3.43 (94)	5.96 ± 8.62 (94)
ベースラインからの変化量	-2.51 ± 6.31 (85)	-5.13 ± 10.05 (92)	-0.18 ± 6.50 (90)
投与 52 週後 <sup>a)</sup>	2.66 ± 4.44 (47)	2.14 ± 3.74 (50)	5.72 ± 9.95 (34)
ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	-3.12 ± 7.09 (46)	-6.94 ± 11.05 (49)	-2.14 ± 5.07 (33)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与 16~44 週に非盲検下で本剤 Q2W 投与へ切り換えられた症例を除く

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 RHBX 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、nr-axSpA において X 線画像所見上の明らかな構造変化を有する仙腸関節炎へ進行するリスク因子として、仙腸関節部での MRI 画像所見上の炎症性変化が同定されていることから (Expert Rev Clin Immunol 2018; 14: 525-33)、体軸関節の炎症抑制が認められる場合には、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、RHBX 試験では SPARCC スコアにおいて投与期間を通じて本剤の仙腸関節の炎症抑制効果が示唆されたことを踏まえると、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、現在実施中の、RHBX 試験並びに AS 患者を対象とした RHBV 試験及び RHBW 試験の完了例を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (RHBV 試験) において、先行試験の投与開始から本剤を 108 週間投与したときの 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を行うこととしており、引き続き 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検討するとともに、MRI 画像所見に基づき nr-axSpA 患者における本剤長期投与時の仙腸関節及び脊椎の炎症抑制効果も検討することを予定している。

● 日本人における有効性について

RHBX 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、Q4W 群 40.0% (2/5 例)、Q2W 群 40.0% (2/5 例)、プラセボ群 0% (0/6 例) であり (7.1 参照)、全体集団と同様の傾向が認められた (表 4)。日本人部分集団における RHBX 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、全体集団の成績と概ね同様の傾向が認められた。

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

評価項目	評価時点	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群	
ASAS 40 反応率	16 週	40.0 (2/5)	40.0 (2/5)	0 (0/6)	
	52 週 <sup>b)</sup>	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	—	
ASAS 20 反応率	16 週	60.0 (3/5)	40.0 (2/5)	33.3 (2/6)	
	52 週 <sup>b)</sup>	50.0 (1/2)	100 (2/2)	—	
各評価項目の ASAS 反応基準の 変化量	患者による 全般的評価	16 週	-2.40 ± 2.41 (5)	-1.60 ± 3.91 (5)	-0.33 ± 1.97 (6)
		52 週 <sup>b)</sup>	-2.00, 0.00	-8.00, -3.00	—
	脊椎痛評価	16 週	-2.60 ± 2.70 (5)	-2.00 ± 4.18 (5)	-0.67 ± 1.86 (6)
		52 週 <sup>b)</sup>	-2.00, -1.00	-8.00, -2.00	—
	身体機能評価 (BASFI)	16 週	-1.20 ± 1.53 (5)	-1.36 ± 2.48 (5)	-0.27 ± 1.40 (6)
		52 週 <sup>b)</sup>	-2.5, -0.2	-5.1, -2.4	—
	炎症評価	16 週	-2.00 ± 1.28 (5)	-2.00 ± 3.20 (5)	-0.17 ± 1.99 (6)
		52 週 <sup>b)</sup>	-2.0, 4.0	-5.0, -5.0	—
BASDAI 50 反応率	16 週	40.0 (2/5)	20.0 (1/5)	16.7 (1/6)	
	52 週 <sup>b)</sup>	0 (0/2)	50.0 (1/2)	—	
BASDAI 変化量	16 週	-2.16 ± 1.29 (5)	-2.00 ± 3.32 (5)	-0.63 ± 1.37 (6)	
	52 週 <sup>b)</sup>	-1.8, 0.8	-6.4, -1.8	—	
ASDAS 変化量	16 週	-0.98 ± 0.63 (5)	-0.97 ± 1.40 (5)	-0.13 ± 0.50 (6)	
	52 週 <sup>b)</sup>	-0.4, 0.2	-2.6, -1.9	—	
ASDAS < 2.1 達成率 <sup>a)</sup>	16 週	40.0 (2/5)	40.0 (2/5)	16.7 (1/6)	
	52 週 <sup>b)</sup>	0 (0/2)	50.0 (1/2)	—	
hs-CRP (mg/L) 変化量	16 週	-2.56 ± 6.27 (5)	-3.82 ± 5.32 (5)	-3.19 ± 9.82 (6)	
	52 週 <sup>b)</sup>	0.50, 4.00	-12.57, -3.11	—	
BASMI linear 変化量	16 週	-0.21 ± 0.34 (5)	-0.15 ± 0.77 (5)	0.07 ± 0.36 (6)	
	52 週 <sup>b)</sup>	-0.15, -0.06	-1.01, -0.40	—	
SF-36 PCS 変化量	16 週	4.00 ± 7.61 (5)	4.61 ± 6.88 (5)	4.35 ± 5.72 (6)	
	52 週 <sup>b)</sup>	-0.08, 2.54	12.02, 15.61	—	
SF-36 MCS 変化量	16 週	1.14 ± 2.34 (5)	9.73 ± 12.51 (5)	-2.36 ± 9.47 (6)	
	52 週 <sup>b)</sup>	-3.58, 0.26	10.60, 24.11	—	
ASAS HI 変化量	16 週	-1.80 ± 0.84 (5)	-3.20 ± 4.55 (5)	-2.50 ± 2.59 (6)	
	52 週 <sup>b)</sup>	-4.00, 1.00	-10.00, -6.00	—	

% (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) ベースラインの ASDAS が 2.1 以上の患者を解析対象集団とした

b) 投与 16~44 週に非盲検下で本剤 Q2W 投与へ切り換えられた症例を除く。プラセボ群については、全例が非盲検下で本剤 Q2W 投与へ切り換えられたため、投与 52 週後値はない

表10 仙腸関節の SPARCC スコアのベースラインからの変化量 (RHBX 試験、ITT 集団、日本人部分集団、OC)

投与群	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群
ベースライン	7.10 ± 11.60 (5)	11.10 ± 15.04 (5)	4.00 ± 3.03 (6)
投与 16 週後	4.20 ± 6.47 (5)	2.50 ± 3.14 (5)	3.08 ± 3.44 (6)
ベースラインからの変化量	-2.90 ± 5.15 (5)	-8.60 ± 14.21 (5)	-0.92 ± 1.28 (6)
投与 52 週後 <sup>a)</sup>	0.00, 15.00	0.50, 2.50	—
ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	-12.50, 0.00	-34.50, -6.50	—

平均値 ± 標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個別値

a) 投与 16~44 週に非盲検下で本剤 Q2W 投与へ切り換えられた症例を除く。プラセボ群については、全例が非盲検下で本剤 Q2W 投与へ切り換えられたため、投与 52 週後値はない

また、RHBX 試験において日本人部分集団と全体集団で異なる傾向が認められた背景因子は、HLA-B27 陽性率 (日本人部分集団 12.5%、全体集団 73.7%)、ベースライン時の CRP 値 (日本人部分集団 平均 7.9 mg/L、全体集団 平均 12.9 mg/L) であった。RHBX 試験における上記の背景因子及び人種別の投与 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 Q4W 群及び Q2W 群でプラセボ群を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 (RHBX 試験、ITT 集団、NRI)

背景因子		Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群
HLA-B27	陽性	38.0 (27/71)	43.8 (32/73)	22.1 (17/77)
	陰性	25.0 (6/24)	28.6 (8/28)	11.1 (3/27)
ベースライン時の CRP 値	10 mg/L 超	56.7 (17/30)	43.8 (14/32)	22.6 (7/31)
	10 mg/L 以下	25.8 (17/66)	38.6 (27/70)	17.6 (13/74)
人種	アジア人	46.2 (6/13)	54.5 (6/11)	0 (0/17)
	白人	31.3 (25/80)	36.1 (30/83)	25.0 (19/76)
	その他	100 (3/3)	62.5 (5/8)	9.1 (1/11)

% (例数)

以上より、RHBX 試験における日本人例数は限られているものの、日本人 nr-axSpA 患者においても、本剤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 RHBX 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、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、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。また、RHBX 試験の日本人部分集団における検討例数は限られているものの、全体集団と同様に、主要評価項目である投与 16 週後の ASAS 40 反応率及びその他の複数の評価項目において、Q4W 及び Q2W 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、本剤の日本人 nr-axSpA 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。

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、本剤の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 及び AS 患者における本剤投与時の長期予後や転帰は十分に明らかではなく、体軸関節の構造変化の防止は、疼痛・炎症等の症状軽減とともに axSpA 治療の最終目標の一つであることを踏まえると、現在日本からも参加している RHBX 試験等から得られた本剤長期投与時の体軸関節の炎症や構造的損傷の進行抑制効果に関する情報を、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 RHBX 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 における安全性プロファイルは、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-PBRER、20■年■月■日～20■年■月■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、RHBX 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、全体集団を明らかに上回るリスク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 患者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、既承認効能・効果と同様の安全対策を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 試験	nr-axSpA				AS				乾癬 (PsA 含む)	
	RHBX 試験				RHBV 試験及び RHBW 試験				併合データ <sup>d)</sup>	
投与群	本剤 投与例 <sup>a)</sup>	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ 群	本剤 投与例 <sup>a)</sup>	Q4W 投与例 <sup>b)</sup>	Q2W 投与例 <sup>c)</sup>	プラセボ 群	Q2W/Q4W 投与例	プラセボ 群
例数	291	96	102	104	641	195	181	190	783	791
総曝露期間 (人・年)	454.1	70.0	73.5	60.5	749.6	174.1	166.3	57.7	857.8	180.0
有害事象の概略										
有害事象	240 (82.5) 52.9	63 (65.6) 90.0	79 (77.5) 107.6	60 (57.7) 99.1	489 (76.3) 65.2	156 (80.0) 89.6	136 (75.1) 81.8	85 (44.7) 147.4	676 (86.3) 78.8	370 (46.8) 205.6
重篤な有害事象	18 (6.2) 4.0	2 (2.1) 2.9	1 (1.0) 1.4	1 (1.0) 1.7	51 (8.0) 6.8	13 (6.7) 7.5	9 (5.0) 5.4	5 (2.6) 8.7	40 (5.1) 4.7	12 (1.5) 6.7
死亡	1 (0.3) 0.2	0	0	0	1 (0.2) 0.1	0	1 (0.6) 0.6	0	2 (0.3) 0.2	0
中止に至った有害事象	11 (3.8) 2.4	1 (1.0) 1.4	1 (1.0) 1.4	2 (1.9) 3.3	38 (5.9) 5.1	15 (7.7) 8.6	13 (7.2) 7.8	2 (1.1) 3.5	27 (3.4) 3.1	9 (1.1) 5.0
副作用	130 (44.7) 28.6	31 (32.3) 44.3	46 (45.1) 62.6	25 (24.0) 41.3	202 (31.5) 26.9	66 (33.8) 37.9	53 (29.3) 31.9	34 (17.9) 59.0	306 (39.1) 35.7	103 (13.0) 57.2
注目すべき有害事象										
感染症	164 (56.4) 36.1	38 (39.6) 54.3	43 (42.2) 58.5	30 (28.8) 49.6	295 (46.0) 39.4	88 (45.1) 50.5	79 (43.6) 47.5	23 (12.1) 39.9	486 (62.1) 56.7	181 (22.9) 100.6
血球減少症	9 (3.1) 2.0	1 (1.0) 1.4	3 (2.9) 4.1	1 (1.0) 1.7	9 (1.4) 1.2	2 (1.0) 1.1	2 (1.1) 1.2	1 (0.5) 1.7	12 (1.5) 1.4	3 (0.4) 1.7
肝関連事象	21 (7.2) 4.6	3 (3.1) 4.3	5 (4.9) 6.8	6 (5.8) 9.9	40 (6.2) 5.3	10 (5.1) 5.7	8 (4.4) 4.8	3 (1.6) 5.2	45 (5.7) 5.2	7 (0.9) 3.9
アレルギー反応/過敏症	18 (6.2) 4.0	4 (4.2) 5.7	3 (2.9) 4.1	4 (3.8) 6.6	50 (7.8) 6.7	15 (7.7) 8.6	15 (8.3) 9.0	2 (1.1) 3.5	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	0	0	0	1 (1.0) 1.7	1 (0.2) 0.1	0	0	0	0	2 (0.3) 1.1
アナフィラキシー以外 のアレルギー反応	18 (6.2) 4.0	4 (4.2) 5.7	3 (2.9) 4.1	3 (2.9) 5.0	49 (7.6) 6.5	15 (7.7) 8.6	15 (8.3) 9.0	2 (1.1) 3.5	108 (13.8) 12.6	15 (1.9) 8.3
注射部位反応	68 (23.4) 15.0	18 (18.8) 25.7	25 (24.5) 34.0	7 (6.7) 11.6	85 (13.3) 11.3	18 (9.2) 10.3	30 (16.6) 18.0	10 (5.3) 17.3	149 (19.0) 17.4	26 (3.3) 14.4
脳心血管事象	2 (0.7) 0.4	0	1 (1.0) 1.4	0	7 (1.1) 0.9	2 (1.0) 1.1	2 (1.1) 1.2	1 (0.5) 1.7	4 (0.5) 0.5	1 (0.1) 0.6
主要心血管イベント	0	0	0	0	1 (0.2) 0.1	0	0	0	4 (0.5) 0.5	1 (0.1) 0.6
悪性腫瘍	2 (0.7) 0.4	0	0	0	3 (0.5) 0.4	1 (0.5) 0.6	0	0	5 (0.6) 0.6	2 (0.3) 1.1
うつ病及び自殺/自傷関 連事象	7 (2.4) 1.5	0	4 (3.9) 5.4	0	6 (0.9) 0.8	1 (0.5) 0.6	2 (1.1) 1.2	5 (2.6) 8.7	9 (1.1) 1.0	5 (0.6) 2.8
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	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	0
クローン病 <sup>e)</sup>	1 (0.3) 0.2	1 (1.0) 1.4	0	0	6 (0.9) 0.8	2 (1.0) 1.1	1 (0.6) 0.6	1 (0.5) 1.7	0	0
潰瘍性大腸炎 <sup>e)</sup>	1 (0.3) 0.2	0	0	0	7 (1.1) 0.9	2 (1.0) 1.1	0	0	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) 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え例、並びに RHBX 試験、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たデータを含む）

b) 盲検期の Q4W 群及び継続投与期の本剤 Q4W 投与例

c) 盲検期の Q2W 群及び継続投与期の本剤 Q2W 投与例

d) 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 RHAX 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

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

投与群	本剤投与例 <sup>a)</sup>	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群
例数	16	5	5	6
有害事象の概略				
有害事象	15 (93.8)	5 (100)	4 (80.0)	6 (100)
重篤な有害事象	1 (6.3)	0	0	0
死亡	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1 (6.3)	0	0	0
副作用	13 (81.3)	4 (80.0)	3 (60.0)	3 (50.0)
注目すべき有害事象				
感染症	12 (75.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	4 (66.7)
血球減少症	1 (6.3)	0	1 (20.0)	0
肝関連事象	1 (6.3)	0	0	2 (33.3)
アレルギー反応/過敏症	3 (18.8)	0	0	1 (16.7)
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	3 (18.8)	0	0	1 (16.7)
注射部位反応	9 (56.3)	3 (60.0)	2 (40.0)	1 (16.7)
脳心血管事象	0	0	0	0
主要心血管イベント	0	0	0	0
悪性腫瘍	1 (6.3)	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 <sup>b)</sup>	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎 <sup>b)</sup>	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え例、並びに RHBX 試験から RHBX 試験へ移行した症例の非盲検投与期間から得られたデータを含む)

b) 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

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。本効能・効果においても重篤な感染症等、既知の副作用の発現に留意し、既承認効能・効果と同様の安全対策を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 axSpA 治療推奨では、nr-axSpA の治療は AS と同様に、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)。

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 RHBX 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 ASAS 40 反応基準に基づく改善が認められ、また身体機能及び QOL の改善効果、並びに仙腸関節の炎症抑制効果が示唆された。

RHBX 試験は生物製剤治療歴のない患者のみを対象として実施した。他剤との併用の影響について、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等の cDMARDs の併用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。一部の部分集団で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、投与 16 週後の ASAS 40 反応率についてはいずれの部分集団においても本剤投与群でプラセボ群を上回る傾向が認められ、有害事象の発現状況については各部分集団間で明らかな差異は認められなかったことから、併用薬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。

表 14 併用薬有無別の投与 16 週後 ASAS 40 反応率 (RHBX 試験、ITT 集団、NRI)

併用薬		Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群
NSAIDs	無	26.7 (4/15)	28.6 (2/7)	11.1 (1/9)
	有	37.0 (30/81)	41.1 (39/95)	19.8 (19/96)
副腎皮質ステロイド	無	34.1 (30/88)	37.8 (31/82)	18.7 (17/91)
	有	50.0 (4/8)	50.0 (10/20)	21.4 (3/14)
cDMARDs <sup>a)</sup>	無	32.1 (18/56)	43.3 (26/60)	18.8 (13/69)
	有	40.0 (16/40)	35.7 (15/42)	19.4 (7/36)
1 種類以上の併用薬 <sup>b)</sup>	無	33.3 (3/9)	33.3 (1/3)	16.7 (1/6)
	有	35.6 (31/87)	40.4 (40/99)	19.2 (19/99)

% (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

b) NSAIDs、副腎皮質ステロイド、cDMARDs 及び鎮痛薬 (抗炎症作用のない短時間作用型鎮痛薬又はオピオイド系鎮痛薬)

表 15 併用薬有無別の投与 16 週後までの有害事象発現状況 (RHBX 試験、安全性解析対象集団)

併用薬		Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群
NSAIDs	無	60.0 (9/15)	57.1 (4/7)	66.7 (6/9)
	有	53.1 (43/81)	64.2 (61/95)	47.4 (45/95)
副腎皮質ステロイド	無	53.4 (47/88)	65.9 (54/82)	45.6 (41/90)
	有	62.5 (5/8)	55.0 (11/20)	71.4 (10/14)
cDMARDs <sup>a)</sup>	無	57.1 (32/56)	65.0 (39/60)	58.0 (40/69)
	有	50.0 (20/40)	61.9 (26/42)	31.4 (11/35)
1 種類以上の併用薬 <sup>b)</sup>	無	55.6 (5/9)	33.3 (1/3)	66.7 (4/6)
	有	54.0 (47/87)	64.6 (64/99)	48.0 (47/98)

% (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

b) NSAIDs、副腎皮質ステロイド、cDMARDs 及び鎮痛薬 (抗炎症作用のない短時間作用型鎮痛薬又はオピオイド系鎮痛薬)

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、いずれの部分集団においても Q4W 群及び Q2W 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 (RHBX 試験、ITT 集団、NRI)

CRP 値の区分 MRI 画像所見による仙腸関節炎の有無	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群
CRP 5 mg/L 超かつ MRI 画像所見による仙腸関節炎あり	43.3 (13/30)	41.0 (16/39)	21.1 (8/38)
CRP 5 mg/L 以下かつ MRI 画像所見による仙腸関節炎あり	30.6 (11/36)	38.2 (13/34)	17.5 (7/40)
CRP 5 mg/L 超かつ MRI 画像所見による仙腸関節炎なし	33.3 (10/30)	39.3 (11/28)	19.2 (5/26)

% (例数)

以上より、本剤は NSAIDs 等の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 等の既存治療薬の適用を十分に勘案し、NSAIDs 等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、RHBX 試験では、CRP 5 mg/L 超又は 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て、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。

RHBX 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 7 月に発行された国内診療手引きでは、本邦の診療実態も考慮し、nr-axSpA は axSpA の ASAS 分類基準及び 1984 年改訂ニューヨーク基準の X 線基準に基づく分類に加えて、乾癬、炎症性腸疾患等の基礎疾患を除外した上で、炎症性腰背部痛、及び仙腸関節の MRI 画像所見又は HLA-B27 保有かつ CRP 増加を満たすことが必要とされた。RHBX 試験に組み入れられた患者のうち、国内診療手引きに基づき nr-axSpA と分類される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 4 及び表 12）。

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

投与群	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群
ASAS 40 反応率	36.3 (29/80)	38.2 (34/89)	18.1 (17/94)

%（例数）

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（RHBX 試験、国内診療手引きに基づく nr-axSpA 集団）

投与群	Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群
例数	80	89	94
有害事象	49 (61.3)	69 (77.5)	55 (58.5)
重篤な有害事象	2 (2.5)	1 (1.1)	1 (1.1)
死亡	0	0	0
中止に至った有害事象	1 (1.3)	1 (1.1)	2 (2.1)
副作用	25 (31.3)	39 (43.8)	23 (24.5)

例数 (%)

以上の部分集団解析結果も含めた RHBX 試験成績、並びに評価済みの AS 患者を対象とした RHBV 試験及び RHBW 試験の成績（令和元年 10 月 15 日付け審査報告書「トルツ皮下注 80 mg シリンジ他」参照）も踏まえ、効能・効果を「既存治療で効果不十分な体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、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。

機構は、以下のように考える。

以上の説明、提出された試験成績、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・効果に「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」を追加することは可能である。ただし、国内診療手引きでは、axSpA を分類した上で、仙腸関節の X 線基準等を確認し、更に乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎等を鑑別・除外診断した上で nr-axSpA と診断する旨が規定されていること等を踏まえると、効能・効果として、上記の鑑別・除外診断の対象となる疾患を包括する「体軸性脊椎関節炎」を付さず、以下のとおりとすることが適切と判断した。

[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

体軸性脊椎関節炎—（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）—

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。

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、RHBX 試験における主要な有効性の評価は、初回投与量によらず 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)。その結果、RHBX 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、Q4W 群及び Q2W 群のいずれも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 (表 4)、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.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)。

なお、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表 19 のとおりであり、Q4W 群及び Q2W 群ともに、投与期間をとおして初回投与量の違いによる明確な差は認められず、他の有効性評価項目も同様の結果であった。

表 19 初回投与量も含めた投与群別の ASAS 40 反応率 (RHBX 試験、ITT 集団、NRI)

評価時点	Q4W 群		Q2W 群		プラセボ群
	初回 80 mg 投与	初回 160 mg 投与	初回 80 mg 投与	初回 160 mg 投与	
4 週	27.7 (13/47)	16.3 (8/49)	20.0 (10/50)	26.9 (14/52)	11.4 (12/105)
16 週	38.3 (18/47)	32.7 (16/49)	42.0 (21/50)	38.5 (20/52)	19.0 (20/105)
52 週	31.9 (15/47)	28.6 (14/49)	34.0 (17/50)	28.8 (15/52)	13.3 (14/105)

% (例数)

以上を踏まえ、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 に対する用量・用量は AS と同じく、本剤 80 mg の Q4W 投与と設定した。

なお、本申請は AS の効能追加に係る審査中の申請となったため、AS に対する申請用法・用量と同じく、TNF 阻害薬の治療で効果不十分又は忍容不良であった AS 患者には初回に本剤 160 mg を投与することも可能と設定していた。しかしながら、AS 患者に対する承認用法・用量が、過去の TNF 阻害薬の投与経験によらず、初回投与より本剤 80mg の Q4W 投与の用法・用量で承認されたことを踏まえ、当該用法・用量の規定は審査中に不要と判断している (令和元年 10 月 15 日付け審査報告書「トルツ皮下注 80 mg シリンジ他」参照)。

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 80 mg の Q4W 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、RHBX 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。

RHBX 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、11/16 例（Q4W 群 3/5 例、Q2W 群 5/5 例、プラセボ群 3/6 例）であった。投与 16 週後の ASAS 40 反応率は、自己投与例で Q4W 群 33.3%（1/3 例）、Q2W 群 40.0%（2/5 例）、プラセボ群 0%（0/3 例）、医療従事者投与例で Q4W 群 50.0%（1/2 例）、プラセボ群 0%（0/3 例）であり、評価例数は限られるが、自己投与による有効性への明らかな影響は認められなかった。また、投与 16 週間までの有害事象の発現割合は、自己投与例で Q4W 群 100%（3/3 例）、Q2W 群 80.0%（4/5 例）、プラセボ群 100%（3/3 例）、医療従事者投与例で Q4W 群 100%（2/2 例）、プラセボ群 100%（3/3 例）であり、投与部位疼痛や皮膚障害等の自己投与に関連する事象を含め、自己投与により有害事象発現率の増加傾向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、既承認の乾癬及び AS 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

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 5.3.5.1.3.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な 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られる。

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	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） 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）
ASAS20 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
ASAS40 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） $\text{ASDAS-CRP} = 0.121 \times (\text{脊椎痛の程度 [BASDAI の②]}) + 0.110 \times (\text{疾患活動性の全般的評価 [ASAS 反応基準の①]}) + 0.073 \times (\text{末梢関節炎の程度 [BASDAI の③]}) + 0.058 \times (\text{朝のこわばりの継続時間 [BASDAI の⑥]}) + 0.579 \times \ln(\text{CRP [mg/L]} + 1)$
ASDAS < 2.1 達成率	ASDAS が 2.1 未満であった患者の割合
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） $\text{BASDAI} = 0.2 \times (\text{①} + \text{②} + \text{③} + \text{④} + 0.5 \times [\text{⑤} + \text{⑥}])$ 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い）
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 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）
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）
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 <ul style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>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）</li> </ul>

以上

## 審査報告 (2)

令和2年8月24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] 令和元年10月4日

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。

- 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、国内診療手引きも参考に、適正使用の順守を徹底していくことが重要である。申請効能・効果である nr-axSpA では、自然軽快する集団や、臨床症状が比較的軽症で維持される集団等が含まれることを踏まえ、本剤の適正使用を遵守できる十分な知識・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剤等)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出された。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 患者における本剤長期投与時の情報は、製造販売後も収集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 20 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 21 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 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 21 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"> <li>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）</li> <li>市販直後調査（AS）</li> <li>製造販売後臨床試験（AS、nr-axSpA）<sup>a)</sup></li> <li>特定使用成績調査（長期）（AS、nr-axSpA）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>製造販売後臨床試験（膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布</li> <li>適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> <li>自己投与に関する医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布</li> <li>市販直後調査による情報提供（AS）</li> </ul>

a) AS 及び nr-axSpA 患者を対象とした臨床試験（RHBY）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。

AS と nr-axSpA は一連の疾患群であることも踏まえ、表 22 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特定使用成績調査に、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 22 特定使用成績調査（長期）（AS、nr-axSpA）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 患者及び nr-axSpA 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"> <li>・重点調査項目：炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）</li> <li>・患者背景（体重、年齢、重症度、罹病期間、既往歴・合併症等）</li> <li>・本剤の投与状況</li> <li>・AS 又は nr-axSpA に対する前治療歴</li> <li>・併用薬剤、併用療法</li> <li>・臨床検査</li> <li>・有害事象</li> <li>・有効性評価</li> </ul>

（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. 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、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。

### [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

~~体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）~~

（申請時より取消線部削除）

### [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、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎~~体軸性脊椎関節炎>

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強直性脊椎炎患者では、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。~~

（申請時より下線部追加、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
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
ASAS HI	ASAS health index	—
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	European medicines agency	欧州医薬品庁
EULAR	European league against rheumatism	欧州リウマチ学会
HLA-B27	Human leukocyte antigen B27	—
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
NRS	Numeric rating scale	点数評価スケール
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
r-axSpA	Radiographic axial spondyloarthritis	X線基準を満たす体軸性脊椎関節炎
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	—
SPARTAN	Spondyloarthritis research and treatment network	—
t <sub>1/2</sub>	Half-life	消失半減期
Th17	T-helper type 17	17型ヘルパーT
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady-state	定常状態での分布容積
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	—	脊椎関節炎診療の手引き 2020 日本脊椎関節炎学会編
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	—	イキセキズマブ（遺伝子組換え）