

審議結果報告書

令和 2 年 11 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ルミセフ皮下注 210 mgシリンジ
[一 般 名] ブロダルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 令和元年12月12日

[審 議 結 果]

令和 2 年 10 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部
変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科
会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和2年10月21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] ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ
[一 般 名] プロダルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 令和元年12月12日
[剤形・含量] 1シリンジ（1.5 mL）中にプロダルマブ（遺伝子組換え）210 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
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎及び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。なお、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、
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]

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として1回210 mg を、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。

（変更なし）

[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 10 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] ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ

[一 般 名] プロダルマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] 協和キリン株式会社

[申請年月日] 令和元年 12 月 12 日

[剤形・含量] 1 シリンジ（1.5 mL）中にプロダルマブ（遺伝子組換え）210 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

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

（変更なし）

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
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	23
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	23
10. その他	24

[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

ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ（以下、「本剤」）の有効成分であるプロダルマブ（遺伝子組換え）は、米 Amgen Inc.が創製した、ヒト IL-17 受容体 A に対するヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、本邦では 2016 年 7 月に「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」の効能・効果で承認されている。

体軸性脊椎関節炎（axSpA）は、慢性炎症性背部痛を特徴とし、主に仙腸関節や脊椎・四肢（大関節）の腱付着部に炎症をきたす疾患であり、仙腸関節の X 線基準¹⁾を満たす「強直性脊椎炎（AS）」と当該基準を満たさない「X 線基準を満たさない axSpA（nr-axSpA）」の 2 つに大別される。AS と nr-axSpA の病態は、X 線基準への該当／非該当を除いて一致していることから、近年、両疾患を axSpA という一つの疾患として扱うことが提唱され（Ann Rheum Dis 2016; 75: 791-4、RMD Open 2015; 1 (Suppl 1): e000053）、本邦の axSpA に対する疾患概念も、国際的な認識と同様である。nr-axSpA 患者の 10～12%が 2 年以内（Ann Rheum Dis 2011; 70: 1369-74、Lancet 2013; 382: 780-9）、24.3%が 5～10 年以内に AS に移行するとの報告（J Rheumatol 2010; 37: 1195-9）から、nr-axSpA には AS の早期病態としての側面がある一方で、AS に進展しない nr-axSpA 患者も一定数存在することが指摘されている（脊椎関節炎診療の手引き 2020、診断と治療社、2020 年）。

近年実施された全国調査では、本邦における axSpA 患者数は 4,000 人（AS : 3,200 人、nr-axSpA : 800 人）と推定されており（平成 30 年度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 分担研究報告書 強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究）、AS は指定難病（告示番号 271）に指定されている。

このような疾患概念の認識を踏まえ、nr-axSpA の治療は AS に準ずるものと考えられ、axSpA の最新の治療推奨である 2016 年改訂 ASAS/EULAR リコメンデーション及び 2019 年改訂 ACR/SAA/SPARTAN リコメンデーションにおいて、両疾患に対する第一選択薬は NSAIDs であり、NSAIDs で効果不十分な場合に 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（Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-91、Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1599-613）、本邦でもこれらのリコメンデーションに基づいた治療が行われている。本邦では、NSAIDs 等の既存治療薬で効果不十分な場合に使用可能な生物製剤として、AS に対しては、インフリキシマブ、アダリムマブ、セクキヌマブ及びイキセキズマブが、nr-axSpA に対してはセクキヌマブ及びイキセキズマブが承認されている。

本剤は IL-17 受容体 A を介したシグナル伝達を阻害する薬剤であり、axSpA に特徴的な症状である腱付着部炎や骨リモデリングには IL-23/IL-17 経路が関与することが報告されていることから（Clin Rheumatol 2015; 34: 1019-23、Curr Rheumatol Rep 2016; 18: 33、Curr Opin Rheumatol 2016; 28: 359-67）、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 axSpA に対する臨床開発は、2016 年 10 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。また、20 年 月に 本剤の に対する が行われている。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」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。

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

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」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

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」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（定量範囲：50～2,000 ng/mL）により測定された。ADA は電気化学発光法（検出感度：15 ng/mL）、本薬に対する中和抗体は IL-17 受容体 A を発現しているヒト包皮線維芽細胞を用いたバイオアッセイ法（検出感度：2.5 µg/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として axSpA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（4827-006 試験〔CTD 5.3.5.1-1〕）及び母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1）の成績等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の用量は本薬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 5.3.5.1-1：4827-006 試験〔2017 年 3 月～2019 年 10 月〕）

日本、韓国及び台湾の axSpA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（7.1.1 参照）において、本剤 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度は、表 1 及び表 2 のとおりであった。ADA 陽性例は 1 例（0.7%）で、投与 32 週時のみ ADA 陽性と判定され（投与 16、48 及び 68 週時は陰性）、中和抗体は陰性であった。当該被験者では、投与 32 週時の血清中本薬トラフ濃度は 11.4 µg/mL であり、投与 12 週～28 週における濃度範囲（12.2～19.8 µg/mL）と比較して明らかな差異は認められず、投与 40 週時以降は ASAS40 を達成し、また、ADA 発現との関連が示唆される有害事象の発現は認められなかった。

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

対象集団	投与群	投与 1 週時	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 32 週時
全体集団	本剤群	6.7±5.1 (80)	13.1±9.0 (79)	12.6±10.0 (78)	11.5±12.0 (75)	12.2±13.5 (70)	12.1±13.3 (63)	10.0±11.6 (57)
	プラセボ→本剤群	測定なし又は定量下限未満					11.4±9.8 (63)	12.1±11.2 (58)
日本人部分集団	本剤群	9.5±6.4 (15)	21.2±11.2 (15)	21.5±13.2 (15)	22.0±15.6 (14)	23.3±19.2 (13)	26.6±22.1 (10)	21.6±21.8 (8)
	プラセボ→本剤群	測定なし又は定量下限未満					17.9±9.5 (10)	19.9±12.9 (10)

平均値±標準偏差（例数）

表 2 対象疾患別の本剤反復皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL)

対象疾患	投与群	投与 1 週時	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 32 週時
AS	本剤群	6.5±5.1 (63)	12.9±9.2 (63)	12.8±10.3 (62)	11.3±12.3 (61)	12.0±13.7 (57)	11.8±13.4 (52)	9.6±11.6 (48)
	プラセボ→本剤群	測定なし又は定量下限未満					11.3±9.5 (51)	12.2±10.6 (46)
nr-axSpA	本剤群	7.5±5.1 (17)	14.2±8.3 (16)	11.6±8.6 (16)	12.3±11.0 (14)	13.3±12.8 (13)	13.6±13.4 (11)	12.2±11.9 (9)
	プラセボ→本剤群	測定なし又は定量下限未満					12.0±11.5 (12)	12.0±14.1 (12)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

4827-006 試験から得られた血清中本薬濃度データ (144 例、1,217 測定点) を用いて、NONMEM (version 7.4.3) 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、一次吸収過程並びに線形及び非線形の並行する消失を伴う 2 コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量探索の結果²⁾、体重が CL、Q、V₁、V₂ 及び V_{max} に対して、CRP が CL 及び V_{max} に対して、地域 (日本) が V₁ 及び V₂ に対して共変量として選択され、最終モデルとされた。

最終モデルにおいて選択された共変量の AUC_t に対する影響をシミュレーションにより予測した結果は表 3 のとおりであり、体重及び CRP が本薬の薬物動態に影響を及ぼす因子であると考えられた。

表 3 共変量の AUC_t に対する影響の予測結果

共変量	基準とした被験者 ^{a)} に対する 幾何平均値比 [90%CI]	共変量	基準とした被験者 ^{a)} に対する 幾何平均値比 [90%CI]
体重 : 50 kg	1.84 [1.83, 1.85]	CRP : 0 mg/dL	1.06 [1.06, 1.07]
体重 : 100 kg	0.34 [0.33, 0.34]	CRP : 3 mg/dL	0.72 [0.72, 0.73]
地域 : 日本	1.02 [1.02, 1.02]	CRP : 5.1 mg/dL	0.36 [0.35, 0.36]

a) 体重 : 70 kg、CRP : 0.7 mg/dL、地域 : 日本以外

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

申請者は、本剤の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

4827-006 試験では、日本人部分集団における本剤投与後の血清中本薬トラフ濃度は全体集団と比較して高い傾向が認められたが (表 1)、これは、各地域の被験者が少なかったことにより、母集団薬物動態解析により検出された本薬の薬物動態に影響を与える患者背景 (体重及び CRP) の分布に地域間で偏りが生じた³⁾ことによるものであると考えられた。4827-006 試験における地域ごとの体重及び CRP の分布に基づき各地域の被験者の定常状態における本薬曝露量 (C_{max}、C_{trough}、AUC_t) をシミュレーションにより解析した結果 (図 1)、日本人被験者の曝露量の中央値及び四分位範囲は他の地域の被験者よりもやや高く分布したものの、ばらつきの範囲に大きな違いはなく、本薬の薬物動態に顕著な民族差は認められていないと考える。なお、曝露量—反応解析の結果⁴⁾から、本剤 210 mg を 2 週間隔 (投与 1 週時の負荷投与を含む) で皮下投与したときの曝露量の範囲内では有効性に明らかな差異は認められないことが示されている。

²⁾ 共変量として、CL、Q、V₁、V₂、V_{max} 及び k_a に対して、年齢、体重、アルブミン、ALP、ALT、AST、ビリルビン、クレアチニンクリアランス、CRP、性別、地域及び疾患が検討された。

³⁾ 体重の分布 (日本 : 63.5±10.7 kg、韓国 : 72.6±12.1 kg、台湾 : 75.8±14.6 kg)、CRP の分布 (日本 : 0.49±0.52 mg/dL、韓国 : 1.90±2.09 mg/dL、台湾 : 1.13±1.12 mg/dL)

⁴⁾ CTD 5.3.3.5-1 : 投与 16 週時における血清中本薬トラフ濃度の四分位別の ASAS40 反応率 (NRI) [95%CI] (例数) は、Q1 (<1.39 µg/mL) : 47.4 [24.4, 71.1] % (9/19 例)、Q2 (1.39≤, <9.69 µg/mL) : 57.9 [33.5, 79.7] % (11/19 例)、Q3 (9.69≤, <15.5 µg/mL) : 42.1 [20.3, 66.5] % (8/19 例)、Q4 (15.5 µg/mL≤) : 35.0 [15.4, 59.2] % (7/20 例) であった。

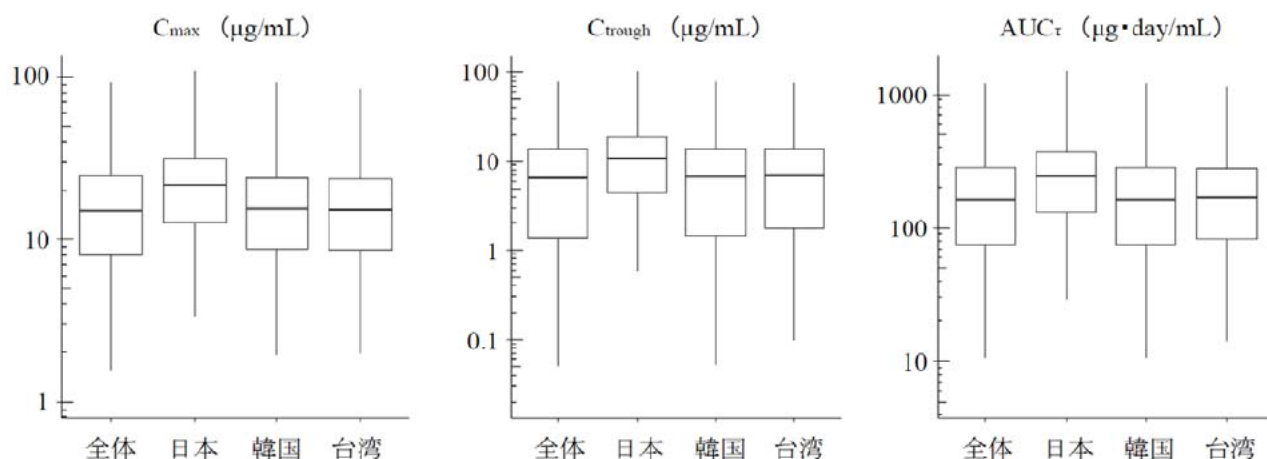


図1 母集団薬物動態モデルから予測された地域別の定常状態における本薬曝露量

被験者の体重及びCRPを4827-006試験の地域ごとの分布をもとに対数正規分布を仮定し、母集団薬物動態モデルを用いて1,000例の被験者に本剤を申請用法・用量で投与したときの定常状態における本薬の曝露量をシミュレーションにより予測した結果を示す。

箱の下限：第1四分位、箱の上限：第3四分位、太線：中央値、ひげの下限：第1四分位－（1.5×四分位範囲）を下回らない範囲の最小値、ひげの上限：第3四分位＋（1.5×四分位範囲）を超えない範囲の最大値

機構は、申請者の説明を了承し、本邦から参加した国際共同試験成績を本剤の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、表4に示す試験成績が提出された。

表4 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量（すべて皮下投与）	主な評価項目
評価	国際共同	4827-006 試験	III	NSAIDs 効果不十分な axSpA 患者	①80 ②79	①本剤 210mg を2週間隔で投与 ^{a)} ②プラセボ ^{b)}	有効性 安全性

a) 投与1週時にも本剤 210 mg を投与

b) 投与16、17及び18週時に本剤 210 mg を投与し、以降は本剤 210 mg を2週間隔で投与

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 NSAIDs 効果不十分な axSpA 患者を対象とした国際共同試験（CTD 5.3.5.1-1：4827-006 試験〔2017年3月～2019年10月〕）

NSAIDs 効果不十分な axSpA 患者⁵⁾（目標例数 120 例〔AS 患者：各群 45 例、nr-axSpA 患者：各群 15 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、韓国及び台湾で実施された。

本試験は、2 期（投与 16 週まで：二重盲検期、投与 16 週～68 週まで：継続投与期〔非盲検〕）から構成され、二重盲検期の用法・用量は、本剤 210 mg 又はプラセボを 0、1 及び 2 週時に皮下投与し、以降は 2 週間隔で皮下投与することと設定された。継続投与期の用法・用量について、二重盲検期に本剤

⁵⁾ 主な選択基準：①（AS の場合）1984 年改訂ニューヨーク基準に基づく X 線画像所見上の仙腸関節炎が認められ、ASAS 基準に基づく脊椎関節炎徴候を 1 つ以上有する、（nr-axSpA の場合）1984 年改訂ニューヨーク基準に基づく X 線画像所見上の仙腸関節炎が認められず、かつ、以下のいずれかに該当する（A：MRI 画像所見上、仙腸関節に SPARCC レベル 2 以上の炎症を認め、かつ ASAS の axSpA 分類基準における SpA の臨床徴候〔クローン病を除く〕を 1 つ以上有する、B：HLA-B27 陽性かつ ASAS の axSpA 分類基準における SpA の臨床徴候〔クローン病を除く〕を 2 つ以上〔ただし、必ず CRP>ULN を含む〕有する）、②発症時の年齢が 45 歳未満で、慢性背部痛が 3 カ月以上持続している、③BASDAI 総スコアが 4 以上、かつ、脊椎痛スコアが 4 以上、④背部痛に対して経口 NSAIDs による 3 カ月以上の適切な治療を実施しても効果不十分又は NSAIDs 禁忌・不耐容、をいずれも満たす 18 歳以上の axSpA 患者。

が投与された被験者は、二重盲検期と同様の用法・用量を継続することとされたが、盲検性維持のために投与 17 週時にプラセボを投与することとされた。二重盲検期にプラセボを投与された被験者は、本剤 210 mg を 16、17 及び 18 週時に皮下投与し、以降は 2 週間隔で皮下投与することと設定された。無作為化の方法として動的割付が用いられ、割付因子としてスクリーニング時の CRP (ULN 以上/ULN 未満)、PK の追加サンプリングの承諾の有無、地域 (日本、韓国、台湾)、疾患 (AS、nr-axSpA) が用いられた。

無作為化された 159 例 (本剤群 80 例 [AS : 63 例、nr-axSpA : 17 例]、プラセボ群 79 例 [AS : 62 例、nr-axSpA : 17 例⁹⁾]) のうち、治験薬が 1 回以上投与され、治験薬投与後に ASAS40 が 1 回以上評価された全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。また、治験薬が 1 回以上投与された全例が、安全性解析対象集団とされた。

二重盲検期における中止例は、本剤群 3.8% (3/80 例)、プラセボ群 12.7% (10/79 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (本剤群 1.3% [1/80 例]、プラセボ群 6.3% [5/79 例])、有害事象 (本剤群 2.5% [2/80 例])、組入れ基準への抵触 (プラセボ群 3.8% [3/79 例]) であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 30 例 (本剤群 15 例、プラセボ群 15 例) であり、二重盲検期における中止例は、本剤群 6.7% (1/15 例)、プラセボ群 26.7% (4/15 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (本剤群 6.7% [1/15 例]、プラセボ群 13.3% [2/15 例]) であった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時の ASAS40 反応率は表 5 のとおりであり、プラセボ群と本剤群と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群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 5 のとおりであった。

表 5 有効性の主要評価項目の成績 (FAS、NRI)

		本剤群	プラセボ群
全体集団	投与 16 週時の ASAS40 反応率	43.8 (35/80)	24.1 (19/79)
	プラセボ群との差 [95%CI]	19.7 [5.3, 34.1]	
	p 値 ^{a)}	0.018	
日本人部分集団	投与 16 週時の ASAS40 反応率	26.7 (4/15)	20.0 (3/15)
	プラセボ群との差 [95%CI]	6.7 [-23.5, 36.8]	

% (例数)

a) スクリーニング時の CRP (ULN 以上/ULN 未満)、地域 (日本、韓国、台湾)、及び疾患 (AS/nr-axSpA) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) 有意水準両側 5%

二重盲検期における有害事象は、本剤群 55.0% (44/80 例)、プラセボ群 57.0% (45/79 例) に認められ、主な事象は表 6 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、本剤群 5.0% (4/80 例)、プラセボ群 1.3% (1/79 例) に認められ、このうち本剤群 1 例 (耳帯状疱疹) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤群 2.5% (2/80 例)、プラセボ群 1.3% (1/79 例) に認められた。

副作用は、本剤群 32.5% (26/80 例)、プラセボ群 25.3% (20/79 例) に認められた。

⁹⁾ このうち 1 例は、nr-axSpA 患者として無作為化されたが、HLA-B27 の結果が実施医療機関 (陽性) と中央測定機関 (陰性) で異なり、より確実性の高い中央測定機関の結果が採用されたことから、AS、nr-axSpA のいずれにも分類されなかった。しかし、ここでは割付け時の判断を優先し、当該被験者を nr-axSpA としてカウントした。

表 6 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（二重盲検期、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (80 例)	プラセボ群 (79 例)
上咽頭炎	8 (10.0)	9 (11.4)
ALT 増加	4 (5.0)	1 (1.3)
AST 増加	4 (5.0)	1 (1.3)
下痢	3 (3.8)	1 (1.3)
口腔内潰瘍形成	3 (3.8)	1 (1.3)
鼻炎	3 (3.8)	1 (1.3)
上気道感染	2 (2.5)	5 (6.3)

例数 (%)

日本人部分集団での二重盲検期における有害事象は、本剤群 60.0% (9/15 例)、プラセボ群 60.0% (9/15 例) に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。

表 7 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（二重盲検期、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	本剤群 (15 例)	プラセボ群 (15 例)
上咽頭炎	3 (20.0)	3 (20.0)
嘔吐	2 (13.3)	0
上腹部痛	2 (13.3)	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 6.7% (1/15 例、背部痛) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、プラセボ群 6.7% (1/15 例) に認められた。

副作用は、本剤群 46.7% (7/15 例)、プラセボ群 26.7% (4/15 例) に認められた。

全試験期間における本剤投与例の有害事象は 82.4% (122/148 例) に認められ、主な事象は表 8 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、10.8% (16/148 例) に認められ、このうち急性心筋梗塞、憩室炎、虫垂炎、蜂巣炎、耳帯状疱疹各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、2.7% (4/148 例) に認められた。

副作用は、64.9% (96/148 例) に認められた。

表 8 3%以上認められた有害事象（全試験期間 安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (148 例)	事象名	本剤投与例 (148 例)
上咽頭炎	34 (23.0)	口腔咽頭痛	6 (4.1)
上気道感染	19 (12.8)	ぶどう膜炎	5 (3.4)
胃腸炎	7 (4.7)	高尿酸血症	5 (3.4)
下痢	6 (4.1)	関節痛	5 (3.4)
口腔内潰瘍形成	6 (4.1)	背部痛	5 (3.4)
インフルエンザ	6 (4.1)	不眠症	5 (3.4)
ALT 増加	6 (4.1)	蕁麻疹	5 (3.4)
AST 増加	6 (4.1)	例数 (%)	

日本人部分集団での全試験期間における本剤投与例の有害事象は 92.0% (23/25 例) に認められ、主な事象は表 9 のとおりであった。

表9 2例以上認められた有害事象（全試験期間、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	本剤投与例（25例）	事象名	本剤投与例（25例）
上咽頭炎	8 (32.0)	嘔吐	2 (8.0)
上腹部痛	3 (12.0)	季節性アレルギー	2 (8.0)
悪心	3 (12.0)	上気道感染	2 (8.0)
インフルエンザ	3 (12.0)	不眠症	2 (8.0)
咽頭炎	3 (12.0)	蕁麻疹	2 (8.0)
下痢	2 (8.0)	例数 (%)	

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、72.0%（18/25例）に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、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 AS と満たさない nr-axSpA に分類される（Arthritis Rheum 2005; 52: 1000-8, Arthritis Rheum 2013; 65: 543-51）。AS と nr-axSpA は X 線基準への該当／非該当を除き同一の病態であり、axSpA という一つの疾患として扱うことが提唱され（Ann Rheum Dis 2016; 75:791-4, RMD open 2015;1(Sppl 1:e00053)、臨床症状、疾患活動性、QOL の低下が同様に認められることから、AS と nr-axSpA に対する有効性を同一の指標により評価することは可能であると判断した。4827-006 試験の計画時においては、2010 年改訂 ASAS/EULAR リコメンデーションとして、AS に対する治療の第一選択薬は NSAIDs であり、NSAIDs で効果不十分な場合に 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が国際的に周知されており（Ann Rheum Dis 2011; 70: 896-904）、試験の参加国／地域内において治療体系に差異は認められなかった。nr-axSpA についても、明文化された治療推奨は存在しなかったが、AS に準じた治療方針が主流となっており、試験の参加国／地域内において治療体系に差異は認められないと考えられた。その後、2016 年改訂 ASAS/EULAR リコメンデーション及び 2019 年改訂 ACR/SAA/SPARTAN リコメンデーションにおいても、当該治療推奨に変更はなく、両疾患の治療方針は同様であり、現時点でも試験実施国／地域である日本、韓国及び台湾における両疾患の治療体系に大きな違いはない。以上より、AS 及び nr-axSpA を axSpA として同一試験で評価することは可能と判断し、axSpA 患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価することを目的とした 4827-006 試験を計画した。

また、本薬の薬物動態について、日本人と外国人で明らかな差異は認められていないこと（平成 28 年 5 月 19 日付けルミセフ皮下注 210 mg シリンジ審査報告書）、並びに乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）及び国内第Ⅱ相試験（4827-002 試験）の結果を用いて、アジア人と日本人における本薬の薬物動態を比較した結果、本剤 210 mg を初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降 2 週間隔で皮下投与したときの投与 12 週時の血清中本薬トラフ濃度はアジア人と日本人で類似していたこと等より、4827-006 試験を日本、韓国及び台湾を対象とした国際共同試験として実施し、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。

- 4827-006 試験の対象患者について

上述した ASAS の axSpA 分類基準を満たし、かつ 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 AS 患者と、当該基準を満たさない nr-axSpA 患者を axSpA 患者として 4827-006 試験の対象とした。より詳細な本剤の投与対象として、ACR/SAA/SPARTAN より発表された 2015 年 AS/nr-axSpA 治療リコメンデーション（Arthritis Rheumatol 2016; 68: 282-98）及び日本リウマチ学会より発表された「強直性脊椎炎（AS）に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン」（2010 年 10 月改訂版）等を参照して選択／除外基準を設定し、特に nr-axSpA 患者については、NSAIDs により効果不十分かつ MRI 画像所見に基づく仙腸関節炎又は CRP 高値等の炎症の徴候を有する患者に対して TNF 阻害薬の使用が推奨されていたことを踏まえ、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（ULN 超）である患者を対象とすることとした。

既存治療については、試験計画時、2010 年改訂 ASAS/EULAR リコメンデーションにおいて、AS に対する治療は NSAIDs を第一選択薬とし、2 種類以上の NSAIDs を用いた治療でも効果不十分な場合に生物製剤の治療対象とされていたこと、nr-axSpA に対する治療は AS に準じた治療方針がとられていたことから、4827-006 試験では、NSAIDs による 3 カ月以上の適切な治療を実施しても効果不十分又は NSAIDs 忍容不良の患者を対象とした。また、薬剤治療の実情に合わせ、cDMARDs や経口ステロイド薬の併用を可能とし、1 種類までの TNF 阻害薬による治療歴のある患者も試験の対象とした。

- 4827-006 試験における有効性評価項目及び評価期間について

axSpA の有効性評価指標として、疾患活動性、背部痛や朝のこわばり等の臨床症状、身体機能の改善を複合的に評価でき、EMA の axSpA 治療薬に関する評価ガイドラインでも推奨されている ASAS40 反応率を、主要評価項目として設定した。

主要評価項目の評価時期については、前述の axSpA 治療薬に関する評価ガイドラインでは投与 12～24 週後が評価時点として推奨されており、axSpA の類縁疾患である関節症性乾癬患者を対象にした本剤の臨床試験やセクキヌマブの AS 患者を対象とした臨床試験において、投与 16 週後に有効性が評価可能であったことから、本試験においても投与 16 週時と設定した。

- 4827-006 試験における用法・用量の設定について

axSpA の類縁疾患である関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（20101227 試験）及び海外第Ⅲ相臨床試験（20090406 試験、20110144 試験）において、本剤 140 mg 又は 210 mg の 2 週間隔投与（投与 1 週時の皮下投与を含む）はいずれも関節症状改善に対する有効性を示し、20090406 試験では、140 mg よりも 210 mg でより高い有効性が認められたことから、axSpA 患者においても本剤 210 mg の 2 週間隔投与により有効性が期待できると考えた。

以上より、4827-006 試験における本剤の用法・用量を、「本剤 210 mg を 0、1 及び 2 週時に皮下投与し、以降は 2 週間隔で皮下投与する」と設定した。

機構は、以下のように考える。

4827-006 試験の用法・用量の設定に関して、axSpA 被験者を対象とした用法・用量設定のための試験の実施、又は 4827-006 試験において複数の用法・用量を設定し、axSpA 患者に対する本剤の至適用量を検討可能としておくことが適切であったとは考えるものの、後述する 4827-006 試験の有効性及び安全性

の成績を踏まえれば、当該成績に基づき、日本人 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判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、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。

axSpA を対象とした 4827-006 試験において、主要評価項目である投与 16 週時の ASAS40 反応率について、プラセボ群と本剤群と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群の優越性が検証された (7.1.1 参照)。長期投与時も含めた、主要評価項目以外の有効性評価項目については以下のとおりであった。

● 臨床症状・徴候の改善効果について

axSpA の臨床症状・徴候に関する有効性評価項目の成績は表 10 のとおりであり、投与 16 週時では、いずれの評価項目についても、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、また、その成績は投与期間を通じて維持された。

表 10 臨床症状・徴候に関する有効性評価項目の成績 (4827-006 試験、FAS)

評価項目		評価 時点	【axSpA】全体集団			【axSpA】日本人部分集団		
			本剤群	プラセボ群	プラセボ →本剤群	本剤群	プラセボ群	プラセボ →本剤群
ASAS40 反応率 ^{a)}		16 週	43.8 (35/80)	24.1 (19/79)	—	26.7 (4/15)	20.0 (3/15)	—
		52 週	53.8 (43/80)	—	39.2 (31/79)	40.0 (6/15)	—	20.0 (3/15)
		68 週	56.3 (45/80)	—	44.3 (35/79)	53.3 (8/15)	—	20.0 (3/15)
ASAS20 反応率 ^{a)}		16 週	67.5 (54/80)	41.8 (33/79)	—	60.0 (9/15)	20.0 (3/15)	—
		52 週	68.8 (55/80)	—	57.0 (45/79)	66.7 (10/15)	—	46.7 (7/15)
		68 週	71.3 (57/80)	—	60.8 (48/79)	60.0 (9/15)	—	46.7 (7/15)
各評価項目の ASAS 反応基準の 変化量 ^{b)}	患者による 全般評価 ^{b)}	16 週	-2.8±2.4 (77)	-2.2±2.5 (69)	—	-2.1±2.4 (14)	-1.6±2.9 (11)	—
		52 週	-3.4±2.7 (74)	—	-3.3±2.7 (64)	-2.8±2.2 (13)	—	-2.8±3.4 (10)
		68 週	-3.5±2.6 (73)	—	-3.7±2.8 (61)	-3.1±2.2 (13)	—	-2.8±3.6 (10)
	脊椎痛評価 ^{b)}	16 週	-2.99±2.32 (77)	-2.30±2.56 (69)	—	-2.18±2.45 (14)	-1.23±2.99 (11)	—
		52 週	-3.60±2.48 (74)	—	-3.52±2.76 (64)	-3.04±2.16 (13)	—	-2.35±3.26 (10)
		68 週	-3.75±2.29 (73)	—	-3.85±2.81 (61)	-3.15±2.11 (13)	—	-2.65±3.91 (10)
	身体機能評価 (BASFI) ^{b)}	16 週	-1.15±1.81 (77)	-0.69±2.21 (69)	—	-0.61±2.10 (14)	-0.27±2.41 (11)	—
		52 週	-1.44±1.95 (74)	—	-1.27±2.36 (64)	-0.79±1.36 (13)	—	-0.61±2.64 (10)
		68 週	-1.52±2.04 (73)	—	-1.55±2.51 (61)	-0.82±1.52 (13)	—	-0.54±2.61 (10)
	脊椎のこわばり ^{b)}	16 週	-2.93±2.67 (77)	-2.51±2.24 (69)	—	-1.71±1.97 (14)	-1.09±2.69 (11)	—
		52 週	-3.61±2.78 (74)	—	-3.73±2.49 (64)	-3.08±1.73 (13)	—	-2.75±2.12 (10)
		68 週	-3.84±2.58 (73)	—	-4.42±2.24 (61)	-3.19±1.70 (13)	—	-3.50±2.30 (10)
BASDAI 変化量 ^{b)}		16 週	-2.94±2.08 (77)	-2.42±1.93 (69)	—	-2.19±1.77 (14)	-1.36±2.04 (11)	—
		52 週	-3.55±2.35 (74)	—	-3.47±2.14 (64)	-2.78±1.96 (13)	—	-2.77±2.29 (10)
		68 週	-3.60±2.21 (73)	—	-4.04±2.03 (61)	-3.01±1.58 (13)	—	-3.14±2.40 (10)
ASDAS-CRP 変化量 ^{c)}		16 週	-1.19±0.83 (80)	-0.76±0.77 (79)	—	-0.79±0.79 (15)	-0.31±0.78 (15)	—
		52 週	-1.41±1.00 (80)	—	-1.16±1.01 (79)	-0.92±0.75 (15)	—	-0.73±1.03 (15)
		68 週	-1.38±0.97 (80)	—	-1.26±1.02 (79)	-0.93±0.69 (15)	—	-0.84±1.06 (15)
ASDAS-CRP Inactive Disease (<1.3) 達成割合 ^{a)}		16 週	48.8 (39/80)	27.8 (22/79)	—	33.3 (5/15)	20.0 (3/15)	—
		52 週	57.5 (46/80)	—	46.8 (37/79)	33.3 (5/15)	—	20.0 (3/15)
		68 週	57.5 (46/80)	—	48.1 (38/79)	40.0 (6/15)	—	20.0 (3/15)
付着部炎数の変化量 ^{b)}		16 週	-1.2±2.5 (77)	-1.1±2.9 (69)	—	-0.2±1.9 (14)	-1.2±3.2 (11)	—
		52 週	-1.9±3.2 (74)	—	-2.0±3.9 (64)	-1.7±2.8 (13)	—	-2.3±1.6 (10)
		68 週	-1.8±3.3 (73)	—	-2.4±3.6 (61)	-1.5±4.1 (13)	—	-2.5±2.5 (10)
CRP (mg/L) 変化量 ^{b)}		16 週	-0.63±1.38 (77)	0.01±0.74 (69)	—	-0.12±0.72 (14)	0.32±0.58 (11)	—
		52 週	-0.91±1.52 (74)	—	-0.43±1.33 (64)	-0.16±0.46 (13)	—	-0.56±1.32 (10)
		68 週	-0.74±1.91 (73)	—	-0.45±1.59 (61)	-0.03±0.71 (13)	—	-0.72±1.34 (10)

% (例数) 又は平均値±標準偏差 (例数)、a) NRI、b) OC、c) BOCF

また、疾患（AS、nr-axSpA）別部分集団における成績は表 11 のとおりであり、両集団における本剤の有効性に明確な差異は認められなかった。

表 11 疾患別部分集団における臨床症状・徴候に関する有効性評価項目の成績（4827-006 試験、FAS）

評価項目		評価 時点	【AS】全体集団			【nr-axSpA】全体集団		
			本剤群	プラセボ群	プラセボ →本剤群	本剤群	プラセボ群	プラセボ →本剤群
ASAS40 反応率 ^{a)}		16 週	46.0 (29/63)	25.8 (16/62)	—	35.3 (6/17)	18.8 (3/16)	—
		52 週	54.0 (34/63)	—	37.1 (23/62)	52.9 (9/17)	—	50.0 (8/16)
		68 週	57.1 (36/63)	—	43.5 (27/62)	52.9 (9/17)	—	50.0 (8/16)
ASAS20 反応率 ^{a)}		16 週	69.8 (44/63)	41.9 (26/62)	—	58.8 (10/17)	43.8 (7/16)	—
		52 週	68.3 (43/63)	—	53.2 (33/62)	70.6 (12/17)	—	75.0 (12/16)
		68 週	73.0 (46/63)	—	59.7 (37/62)	64.7 (11/17)	—	68.8 (11/16)
各評価項目の ASAS 反応基準の 変化量	患者による 全般評価 ^{b)}	16 週	-2.8±2.4 (60)	-2.1±2.5 (55)	—	-3.0±2.6 (17)	-2.3±2.7 (14)	—
		52 週	-3.4±2.7 (57)	—	-3.2±2.9 (50)	-3.5±2.8 (17)	—	-4.0±2.3 (14)
		68 週	-3.4±2.5 (57)	—	-3.7±2.9 (48)	-3.8±2.8 (16)	—	-3.8±2.3 (13)
	脊椎痛評価 ^{b)}	16 週	-3.00±2.12 (60)	-2.35±2.58 (55)	—	-2.97±3.01 (17)	-2.11±2.54 (14)	—
		52 週	-3.61±2.43 (57)	—	-3.38±2.91 (50)	-3.59±2.74 (17)	—	-4.04±2.15 (14)
		68 週	-3.72±2.16 (57)	—	-3.79±3.02 (48)	-3.84±2.76 (16)	—	-4.08±1.91 (13)
	身体機能評価 (BASFI) ^{b)}	16 週	-1.18±1.67 (60)	-0.89±2.37 (55)	—	-1.05±2.27 (17)	0.09±1.21 (14)	—
		52 週	-1.48±1.88 (57)	—	-1.42±2.60 (50)	-1.34±2.21 (17)	—	-0.74±1.11 (14)
		68 週	-1.50±1.99 (57)	—	-1.72±2.75 (48)	-1.57±2.30 (16)	—	-0.92±1.12 (13)
	脊椎のこわばり ^{b)}	16 週	-2.91±2.39 (60)	-2.47±2.10 (55)	—	-3.00±3.56 (17)	-2.64±2.82 (14)	—
		52 週	-3.65±2.70 (57)	—	-3.58±2.55 (50)	-3.50±3.11 (17)	—	-4.29±2.27 (14)
		68 週	-3.79±2.37 (57)	—	-4.21±2.23 (48)	-4.03±3.30 (16)	—	-5.19±2.20 (13)
	BASDAI 変化量 ^{b)}	16 週	-2.85±1.86 (60)	-2.42±1.92 (55)	—	-3.24±2.78 (17)	-2.44±2.01 (14)	—
		52 週	-3.48±2.30 (57)	—	-3.38±2.30 (50)	-3.78±2.57 (17)	—	-3.79±1.45 (14)
		68 週	-3.49±2.10 (57)	—	-3.98±2.15 (48)	-3.97±2.61 (16)	—	-4.27±1.52 (13)
ASDAS-CRP 変化量 ^{c)}		16 週	-1.14±0.74 (63)	-0.75±0.74 (62)	—	-1.40±1.11 (17)	-0.82±0.91 (16)	—
		52 週	-1.34±0.98 (63)	—	-1.11±1.04 (62)	-1.67±1.04 (17)	—	-1.42±0.82 (16)
		68 週	-1.29±0.93 (63)	—	-1.27±1.06 (62)	-1.67±1.09 (17)	—	-1.28±0.90 (16)
ASDAS-CRP Inactive Disease (<1.3) 達成割合 ^{a)}		16 週	44.4 (28/63)	24.2 (15/62)	—	64.7 (11/17)	43.8 (7/16)	—
		52 週	55.6 (35/63)	—	43.5 (27/62)	64.7 (11/17)	—	62.5 (10/16)
		68 週	54.0 (34/63)	—	46.8 (29/62)	70.6 (12/17)	—	56.3 (9/16)
付着部炎数の変化量 ^{b)}		16 週	-1.2±2.5 (60)	-1.2±3.0 (55)	—	-1.2±2.6 (17)	-0.9±2.5 (14)	—
		52 週	-2.0±3.4 (57)	—	-2.3±4.3 (50)	-1.8±2.6 (17)	—	-0.9±1.4 (14)
		68 週	-2.0±3.6 (57)	—	-2.7±4.0 (48)	-1.1±2.3 (16)	—	-1.5±1.8 (13)
CRP (mg/L) 変化量 ^{b)}		16 週	-0.55±1.26 (60)	0.03±0.79 (55)	—	-0.90±1.74 (17)	-0.06±0.47 (14)	—
		52 週	-0.83±1.49 (57)	—	-0.44±1.49 (50)	-1.17±1.66 (17)	—	-0.36±0.39 (14)
		68 週	-0.59±1.96 (57)	—	-0.69±1.02 (48)	-1.26±1.63 (16)	—	0.43±2.74 (13)

% (例数) 又は平均値±標準偏差 (例数)、a) NRI、b) OC、c) BOCF

● 身体機能及び QOL の改善効果について

身体機能及び QOL に関する有効性評価項目の成績は表 12 のとおりであり、身体機能を評価した BASFI 及び BASMI、並びに身体的 QOL を評価した SF-36v2 PCS では、投与 16 週時に本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、また、その成績は投与期間を通じて維持された。

一方、総合的な QOL 指標である ASQoL 及び SF-36v2 total score、並びに役割／社会的 QOL を評価した SF-36v2 RCS はベースラインと比較して数値は改善したがプラセボ群を上回る改善傾向は認められず、また、精神的 QOL を評価した SF-36v2 MCS はいずれの投与群でも改善は認められなかった。4827-006 試験では、精神疾患の既往又は現病を有する患者や心身及びうつ病に関する指標である C-SSRS 及び PHQ-8 で一定の基準を満たした患者を除外したことから、精神状態の安定した被験者が組み入れられ、MCS スコアのベースライン値が健康成人の基準値と同程度となった。このような条件から、精神的 QOL の改善効果を検討することが困難となったことに加え、役割／社会的 QOL は疾患の状態だけでなく被験者の置かれた社会的／経済的状況等の影響も大きく、被験者間のばらつきが大きかったこと等を

踏まえると、これらの QOL 指標については投与群間の比較妥当性が十分担保されていなかったと考える。

表 12 身体機能及び QOL に関する有効性評価項目のベースラインからの変化量 (4827-006 試験、FAS、OC)

評価項目		評価 時点	【axSpA】全体集団			【axSpA】日本人部分集団		
			本剤群	プラセボ群	プラセボ →本剤群	本剤群	プラセボ群	プラセボ →本剤群
BASFI	16 週	-1.15±1.81 (77)	-0.69±2.21 (69)	—	-0.61±2.10 (14)	-0.27±2.41 (11)	—	
	52 週	-1.44±1.95 (74)	—	-1.27±2.36 (64)	-0.79±1.36 (13)	—	-0.61±2.64 (10)	
	68 週	-1.52±2.04 (73)	—	-1.55±2.51 (61)	-0.82±1.52 (13)	—	-0.54±2.61 (10)	
BASMI	16 週	-0.3±1.2 (76)	-0.1±1.2 (69)	—	0.1±1.4 (14)	0.1±1.0 (11)	—	
	52 週	-0.5±1.4 (74)	—	-0.7±1.2 (64)	-0.2±1.6 (13)	—	-0.7±1.4 (10)	
	68 週	-0.5±1.5 (72)	—	-0.7±1.1 (61)	-0.3±1.5 (13)	—	-1.0±0.8 (10)	
ASQoL	16 週	-3.74±4.23 (77)	-3.96±3.92 (69)	—	-3.14±3.08 (14)	-4.82±4.19 (11)	—	
	48 週	-4.20±4.00 (74)	—	-5.22±4.46 (63)	-3.46±2.54 (13)	—	-5.90±4.75 (10)	
	68 週	-4.33±4.32 (73)	—	-5.11±4.56 (61)	-3.00±3.61 (13)	—	-4.40±3.37 (10)	
SF-36v2 total score	16 週	9.93±13.82 (77)	10.57±15.77 (69)	—	7.33±9.73 (14)	11.40±15.86 (11)	—	
	48 週	12.19±14.72 (74)	—	16.03±16.01 (63)	9.55±8.37(13)	—	17.55±13.68 (10)	
	68 週	11.93±14.86 (73)	—	16.49±17.94 (61)	7.24±9.84 (13)	—	16.25±16.83 (10)	
各 コン ポー ネン トの 要 約 スコア	SF-36v2 PCS	16 週	5.49±9.27 (77)	3.95±9.44 (69)	—	7.74±9.17 (14)	3.37±7.32 (11)	—
		48 週	9.19±10.76 (74)	—	8.30±8.66 (63)	8.04±10.32 (13)	—	8.94±6.71 (10)
		68 週	9.45±10.08 (73)	—	8.67±9.09 (61)	8.12±8.34 (13)	—	7.23±11.31 (10)
	SF-36v2 MCS	16 週	-0.28±6.19 (77)	-0.95±6.40 (69)	—	-2.83±7.90 (14)	-1.86±6.25 (11)	—
		48 週	-0.59±6.62 (74)	—	-0.29±6.74 (63)	-2.51±10.30 (13)	—	-0.66±9.40 (10)
		68 週	-1.16±6.44 (73)	—	0.45±7.61 (61)	-3.32±7.90 (13)	—	2.76±10.39 (10)
	SF-36v2 RCS	16 週	7.80±12.23 (77)	10.40±15.35 (69)	—	5.69±12.03 (14)	12.59±9.59(11)	—
		48 週	7.60±13.46 (74)	—	11.94±17.03 (63)	8.05±14.60 (13)	—	12.89±13.00 (10)
		68 週	7.93±13.14 (73)	—	11.45±17.22 (61)	6.10±12.28 (13)	—	9.48±14.72 (10)

平均値±標準偏差 (例数)

また、疾患 (AS、nr-axSpA) 別部分集団における成績は表 13 のとおりであり、両集団における傾向に明確な差異は認められなかった。

表 13 疾患別部分集団における身体機能及び QOL に関する有効性評価項目のベースラインからの変化量 (4827-006 試験、OC、FAS)

評価項目		評価 時点	【AS】全体集団			【nr-axSpA】全体集団		
			本剤群	プラセボ群	プラセボ →本剤群	本剤群	プラセボ群	プラセボ →本剤群
BASFI		16 週	-1.18±1.67 (60)	-0.89±2.37 (55)	—	-1.05±2.27 (17)	0.09±1.21 (14)	—
		52 週	-1.48±1.88 (57)	—	-1.42±2.60 (50)	-1.34±2.21 (17)	—	-0.74±1.11 (14)
		68 週	-1.50±1.99 (57)	—	-1.72±2.75 (48)	-1.57±2.30 (16)	—	-0.92±1.12 (13)
BASMI		16 週	-0.4±1.3 (60)	-0.1±1.3 (55)	—	-0.1±0.9 (16)	-0.1±0.7 (14)	—
		52 週	-0.6±1.5 (57)	—	-0.8±1.3 (50)	-0.2±0.8 (17)	—	-0.4±0.7 (14)
		68 週	-0.6±1.6 (56)	—	-0.8±1.2 (48)	-0.2±0.8 (16)	—	-0.5±0.9 (13)
ASQoL		16 週	-3.87±4.26 (60)	-3.87±4.07 (55)	—	-3.29±4.21 (17)	-4.29±3.41 (14)	—
		48 週	-4.53±4.09 (57)	—	-4.64±4.49 (50)	-3.12±3.59 (17)	—	-7.46±3.67 (13)
		68 週	-4.40±4.48 (57)	—	-4.69±4.65 (48)	-4.06±3.79 (16)	—	-6.69±4.03 (13)
SF-36v2 total score		16 週	10.23±13.58 (60)	10.03±16.12 (55)	—	8.85±15.02 (17)	12.69±14.65 (14)	—
		48 週	13.09±15.37 (57)	—	14.66±16.73 (50)	9.16±12.19 (17)	—	21.28±12.00 (13)
		68 週	11.82±15.60 (57)	—	15.08±18.65 (48)	12.35±12.31 (16)	—	21.71±14.48 (13)
各 コン ポー ネン トの 要 約 スコア	SF-36v2 PCS	16 週	4.67±8.63 (60)	3.91±9.70 (55)	—	8.38±11.06 (17)	4.13±8.69 (14)	—
		48 週	7.99±10.06 (57)	—	7.72±8.62 (50)	13.20±12.31 (17)	—	10.54±8.78 (13)
		68 週	8.27±9.04 (57)	—	8.24±9.30 (48)	13.64±12.61 (16)	—	10.25±8.40 (13)
	SF-36v2 MCS	16 週	0.06±6.11 (60)	-0.44±6.64 (55)	—	-1.46±6.55 (17)	-2.95±5.09 (14)	—
		48 週	-0.41±7.01 (57)	—	0.17±6.63 (50)	-1.18±5.20 (17)	—	-2.04±7.14 (13)
		68 週	-0.61±5.93 (57)	—	1.24±7.92 (48)	-3.12±7.89 (16)	—	-2.44±5.67 (13)
	SF-36v2 RCS	16 週	8.53±12.19 (60)	9.07±13.97 (55)	—	5.24±12.39 (17)	15.64±19.60 (14)	—
		48 週	9.70±13.68 (57)	—	10.05±16.05 (50)	0.58±10.16 (17)	—	19.22±19.32 (13)
		68 週	8.38±13.38 (57)	—	9.01±15.91 (48)	6.33±12.52 (16)	—	20.49±19.49 (13)

平均値±標準偏差 (例数)

● 体軸関節（脊椎及び仙腸関節）の炎症抑制効果及び構造的損傷の進行抑制効果について

4827-006 試験では、ベースライン時に MRI 画像上の脊椎炎症が認められた AS 患者を対象に、MRI 画像検査（任意）を実施し、脊椎炎症を Berlin スコアにより評価した。また、nr-axSpA 患者でも MRI 画像検査を実施し、仙腸関節の炎症を SPARCC スコアにより評価した。これらの MRI を用いた体軸関節の炎症に関する成績は表 14 のとおりであった。

表 14 MRI 画像検査による体軸関節の炎症に関する成績 (FAS、OC)

対象 疾患	評価 部位	評価項目		本剤群	プラセボ群	プラセボ →本剤群
AS	脊椎	Berlin スコア	ベースライン	10.8±2.7 (8)	11.3±4.9 (8)	—
			投与 16 週時	5.1±3.6 (8)	11.0±5.9 (8)	—
			ベースラインからの変化量	-5.6±4.2 (8)	-0.3±3.5 (8)	—
			投与 68 週時/中止時	4.7±2.2 (6)	—	7.4±4.4 (7)
			ベースラインからの変化量	-6.3±3.2 (6)	—	-4.4±3.6 (7)
nr-axSpA	仙腸 関節	SPARCC スコア	ベースライン	17.5±16.2 (15)	—	17.1±16.0 (13)
			投与 68 週時/中止時	6.6±8.6 (15)	—	5.3±3.6 (10)
			ベースラインからの変化量	-10.9±12.7 (15)	—	-6.8±9.4 (10)

平均値±標準偏差 (例数)

投与 16 週時における Berlin スコアのベースラインからの変化量は、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、その成績は投与期間を通じて維持された。SPARCC スコアは、投与 16 週に評価していないため投与群間での比較は困難であるが、投与 68 週時/中止時における SPARCC スコアは、いずれの投与群においてもベースラインと比較して低下する傾向が認められた。

以上より、AS と nr-axSpA は X 線基準への該当/非該当を除き同一の病態であることも踏まえると、axSpA 患者における本剤による体軸関節の炎症抑制効果は期待できると考える。

axSpA 患者における体軸関節の構造的損傷は緩徐に進行するため、4827-006 試験ではプラセボと比較

可能な投与 16 週時までに体軸関節の構造的変化をとらえることは困難と判断し、投与 16 週時点では X 線画像検査を実施しなかった。したがって、本剤の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が、以下に示す知見等を踏まえると、本剤による体軸関節の構造的損傷の進行抑制効果について、一定の効果は期待できると考える。

- 4827-006 試験の MRI を用いた体軸関節の炎症に関する成績（表 14）から、本剤による体軸関節の炎症抑制効果は期待でき、axSpA 患者において病変部局所における炎症が骨新生や骨破壊の惹起と関係するとの報告（Curr Rheumatol Rep 2017; 19: 55、Ther Adv Musculoskelet Dis 2020; 12: 1759720X20906040）、及び X 線画像所見に基づく骨新生及び脊椎の構造的損傷に先行し、MRI 画像所見に基づく脊椎の炎症が存在するとの報告から、将来的な構造的損傷の進行抑制に対する脊椎の炎症抑制の寄与が期待されている（Ann Rheum Dis 2016; 75: 1486-93、Lancet 2017; 390: 73-84 等）。また、MRI 画像所見に基づく仙腸関節の炎症が仙腸関節の構造的損傷の重要な予測因子であることが報告されている（Ann Rheum Dis 2017; 76: 1823-8）。
- AS の疾患活動性の評価指標のひとつである ASDAS は、脊椎の構造的損傷と相関することが報告されており（Ann Rheum Dis 2014; 73: 1455-61、Ann Rheum Dis 2016; 75: 2114-8 等）、4827-006 試験における ASDAS-CRP の変化量は、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、その成績は投与期間を通じて維持された（表 10）。

なお、4827-006 試験では、スクリーニング時及び投与 68 週時又は中止時に仙腸関節の X 線画像検査を実施し、1984 年改訂ニューヨーク基準に基づき X 線画像所見上の仙腸関節炎を grade 0～4 の 5 段階で評価した。68 週の投与期間を完了した AS 患者（106 例）のうち、スクリーニング時と比較して grade が 2 以上変動した被験者はなく、grade が 1 悪化した被験者は本剤群 3/57 例、プラセボ→本剤群 1/49 例、grade が不変であった被験者は本剤群 54/57 例、プラセボ→本剤群 47/49 例、grade が 1 改善した被験者は本剤群 0/57 例、プラセボ→本剤群 1/49 例であった。

● 日本人における有効性について

4827-006 試験における主要評価項目である投与 16 週時の ASAS40 反応率の日本人部分集団での成績は全体集団と大きな差異は認められなかった（表 5）。また、主な有効性評価項目の成績は表 10 及び表 12 のとおりであり、いずれの評価項目についても、概ね全体集団の成績と大きな差異は認められなかった。

また、4827-006 試験において全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子は、「罹病期間」、「HLA-B27 陽性例の割合」及び「ベースライン時の CRP 値」であったが⁷⁾、これらの背景因子別の投与 16 週時の ASAS40 反応率は表 15 のとおりであり、いずれの部分集団においても、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

⁷⁾ 罹病期間（全体集団：6.81±7.10 年、日本人部分集団：4.48±7.10 年）、HLA-B27 陽性例の割合（全体集団：83.7% [133/159 例]、日本人部分集団：33.3% [10/30 例]）、ベースライン時の CRP 値（全体集団：1.19±1.32 mg/dL、日本人部分集団：0.67±0.86 mg/dL）

表 15 背景因子別部分集団における投与 16 週時の ASAS40 反応率 (FAS、NRI)

背景因子		本剤群	プラセボ群
罹病期間 ^{a)}	<4.2 年	40.5 (15/37)	26.3 (10/38)
	≥4.2 年	47.4 (18/38)	21.6 (8/37)
HLA-B27	陽性	45.6 (31/68)	24.6 (16/65)
	陰性	33.3 (4/12)	21.4 (3/14)
ベースライン時の CRP 値	<ULN	30.0 (9/30)	15.4 (4/26)
	≥ULN	52.0 (26/50)	28.3 (15/53)

% (例数)

a) 罹病期間が不明であった台湾の被験者 9 例を除外

以上より、4827-006 試験における日本人被験者の例数は限られているものの、日本人 axSpA 患者に対する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 効果不十分な axSpA 患者を対象とした 4827-006 試験では、主要評価項目である投与 16 週時の ASAS40 反応率について、プラセボ群と本剤群と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群の優越性が検証されている。また、多くの副次評価項目及び探索的評価項目においても、本剤の有効性を支持する成績が得られている。疾患別部分集団解析では、AS と nr-axSpA 部分集団における成績は同様であり、疾患分類によらず、本剤の有効性は認められている。

以上より、axSpA 患者に対する本剤の有効性は示されている。日本人 axSpA 患者における有効性について、主要評価項目である投与 16 週時の ASAS40 反応率における本剤群とプラセボ群との群間差は、全体集団と比較して日本人部分集団で小さかったものの、日本人被験者数は限られていること、長期投与時における ASAS40 反応率は全体集団と同程度の成績が得られていること、また、ASAS20 反応率等の多くの副次評価項目及び探索的評価項目の解析において、本剤群でプラセボ群と比較して有効な傾向が得られていることから、日本人 axSpA 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

一方、現時点では、本剤の長期投与による体軸関節の構造的損傷の進行抑制効果は明らかではないが、4827-006 試験では MRI を用いた体軸関節の炎症に関する成績 (表 14) から本剤による体軸関節の炎症抑制効果が示唆されていることに加え、体軸関節における炎症所見と構造的損傷との関連及び ASDAS と脊椎の構造的損傷との関連を示す報告等から、本剤の長期投与による体軸関節の構造的損傷の進行抑制効果について、一定の効果は期待できるとの申請者の説明は理解できる。axSpA 患者における体軸関節の構造的損傷は緩徐に進行することから、限られた期間で実施される臨床試験において体軸関節の構造的損傷の進行抑制効果を検討することは困難とは考えるものの、体軸関節の構造変化の防止は axSpA 治療の最終目標の一つである。また、axSpA に対する本剤投与時の長期予後や転帰は十分に明らかとなっておらず、4827-006 試験における日本人被験者数も限られていることを踏まえると、本剤長期投与時の体軸関節の構造的損傷に対する効果及び QOL を含めた有効性について、製造販売後の調査等において可能な限り情報を収集し、得られた情報を臨床現場に適切に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、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。

axSpA 患者を対象とした 4827-006 試験、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 16 のとおりであった。本剤投与に関連する可能性のある有害事象について、乾癬患者と比較して axSpA 患者では重篤な感染症、炎症性腸疾患、ぶどう膜炎及び肝障害に関連する事象の発現が多かったが、axSpA 患者での検討は限られており、また、以下の点を踏まえると新たな安全性上の懸念は示唆されていないと考える。その他の点については、axSpA 患者における安全性プロファイルは、既承認の乾癬患者における安全性プロファイルと比較して明らかな違いは認められず、日本人部分集団における特段の懸念も認められなかった。

- 重篤な感染症：発現した事象はいずれも Grade 3 以下であり、本剤の休薬を含む適切な処置により全例が回復した。また、axSpA 患者に特徴的な感染症の発現パターンは認められず、非重篤も含めた感染症の発現率は、axSpA 患者が乾癬患者を下回った。
- 炎症性腸疾患：本剤投与例で発現した事象の内訳は、口腔内潰瘍形成 6 例、十二指腸潰瘍、消化器痛、口内炎、口唇びらん各 1 例であり、十二指腸潰瘍を除き潜在的リスクとして定められた炎症性腸疾患に関連する事象に該当せず、十二指腸潰瘍についても申請者医学専門家により炎症性腸疾患と判断されなかった。
- ぶどう膜炎：発現した事象はいずれも非重篤、Grade 2 以下であり、本剤の投与を中止・休薬することなく全例が回復した。なお、ぶどう膜炎は ASAS の axSpA 分類基準において SpA の臨床徴候の 1 つとされており、乾癬患者より発現率が高かったことは疾患特性に起因すると考えられる。
- 肝障害：本剤投与例で発現した事象はいずれも非重篤であった。また、Hy's law の基準を満たす被験者は認められなかった。これらの被験者では NSAIDs 又は cDMARDs が併用（両者の併用も含む）されていたことから、併用薬による影響も考えられる。

表 16 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	axSpA						乾癬
	4827-006 試験						国内外 9 試験併合 ^{a)}
	日本人部分集団			全体集団			
	二重盲検期		全試験期間	二重盲検期		全試験期間	
	本剤群	プラセボ群	本剤投与例 ^{b)}	本剤群	プラセボ群	本剤投与例 ^{b)}	本剤投与例 ^{b)}
例数	15	15	25	80	79	148	4,638
総曝露期間（人・年）	4.5	3.9	27.6	24.2	22.8	163.0	5,724.0
有害事象の概略							
全有害事象	9 (60.0) 426.0	9 (60.0) 511.9	23 (92.0) 383.6	44 (55.0) 393.2	45 (57.0) 297.9	122 (82.4) 255.9	3,812 (82.2) 349.7
重篤な有害事象	0 0	1 (6.7) 25.6	0 0	4 (5.0) 16.6	1 (1.3) 4.4	16 (10.8) 11.0	337 (7.3) 7.5
中止に至った有害事象	0 0	1 (6.7) 25.6	0 0	2 (2.5) 20.7	1 (1.3) 4.4	4 (2.7) 4.3	146 (3.1) 3.1
副作用	7 (46.7) 291.5	4 (26.7) 179.2	18 (72.0) 246.1	26 (32.5) 211.1	20 (25.3) 127.0	96 (64.9) 147.9	1,621 (35.0) 77.3
死亡	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	9 (0.2) 0.2
本剤投与に関連する可能性のある有害事象							
感染症 ^{c)}	6 (40.0) 134.5	3 (20.0) 76.7	17 (68.0) 61.5	18 (22.5) 74.5	15 (19.0) 65.7	72 (48.6) 44.2	2,601 (56.1) 102.5
重篤な感染症 ^{d)}	0 0	0 0	0 0	2 (2.5) 8.3	0 0	7 (4.7) 4.3	64 (1.4) 1.2
カンジダ症を含む真菌感染症 ^{e)}	1 (6.7) 22.4	0 0	3 (12.0) 10.9	2 (2.5) 8.3	0 0	4 (2.7) 2.5	324 (7.0) 7.5
間質性肺疾患（SMQ・狭域検索）	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 (0.04) 0.03
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PT）	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
好中球数減少 ^{f)}	0 0	0 0	0 0	1 (1.3) 4.1	0 0	3 (2.0) 1.8	51 (1.1) 1.8
MACE ^{g)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.7) 0.6	45 (1.0) 1.0
アレルギー反応／過敏症 （内訳の事象の合計）	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	11 (0.2) 0.2
重篤な過敏症 ^{h)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	11 (0.2) 0.2
アナフィラキシー反応 （SMQ・狭域検索）	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.02) 0.02
注射部位反応 ⁱ⁾	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	155 (3.3) 5.1
悪性腫瘍 ^{j)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	58 (1.3) 1.1
うつ病（自殺／自傷を除く） （SMQ）	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	113 (2.4) 2.2
自殺／自傷（SMQ）	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	14 (0.3) 0.3
炎症性腸疾患 ^{k)}	1 (6.7) 22.4	2 (13.3) 51.2	1 (4.0) 3.6	4 (5.0) 16.6	2 (2.5) 8.8	10 (6.8) 6.1	68 (1.5) 1.3
クローン病 ^{l)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.02) 0.02
潰瘍性大腸炎 ^{l)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 (0.04) 0.05
ぶどう膜炎 ^{l)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	5 (3.4) 3.1	7 (0.2) 0.2
肝障害（SMQ・狭域検索）	0 0	1 (6.7) 25.6	1 (4.0) 3.6	7 (8.8) 29.0	1 (1.3) 4.4	16 (10.8) 9.8	214 (4.6) 5.8
薬剤性肝障害 ^{m)}	0 0	1 (6.7) 25.6	0 0	4 (5.0) 16.6	1 (1.3) 4.4	11 (7.4) 6.8	76 (1.6) 2.1

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数、a) 4827-002 試験、4827-003 試験、4827-004 試験、4827-005 試験、20090062 試験、20090403 試験、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験、b) 本剤を 1 回以上投与された被験者、c) 感染症および寄生虫症（SOC）、d) c)のうち重篤な事象、e) 真菌感染症（HLGT）及び以下の PT（血中 β -D-グルカン増加、血中 β -D-グルカン異常、カンジダ検査陽性、真菌検査陽性）、f) 申請者が作成した MedDRA 検索式に基づく事象、g) 虚血性心疾患（SMQ・狭域検索）、虚血性中枢神経系血管障害（SMQ・狭域検索）及び出血性中枢神経系血管障害（SMQ・狭域検索）、h) 過敏症（SMQ）かつ重篤な事象、i) 悪性疾患（SMQ）、j) 消化管の潰瘍（SMQ）、虚血性大腸炎（SMQ）及び以下の PT（結腸膿瘍、炎症性腸疾患、穿孔性小腸潰瘍、クローン病、穿孔性大腸潰瘍、小腸炎、転移性皮膚クローン病）、k) j)の定義に該当し、申請者医学専門家がクローン病又は潰瘍性大腸炎と判断した事象、l) 以下の PT（毛様体炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎、ぶどう膜炎、自己免疫性ぶどう膜炎）、m) 以下の SMQ（肝臓関連臨床検査、徴候および症状〔狭域検索〕、肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸〔狭域検索〕、非感染性肝炎〔狭域検索〕及び肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害〔狭域検索〕）に該当し、治療薬との因果関係が「関連あり」と判定された事象

4827-006 試験の疾患（AS、nr-axSpA）別部分集団における本剤の安全性の概要は表 17 のとおりであり、AS 患者と nr-axSpA 患者における安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

表 17 疾患別部分集団における本剤の安全性の概要（4827-006 試験、安全性解析対象集団）

	AS			nr-axSpA		
	二重盲検期		全試験期間	二重盲検期		全試験期間
	本剤群	プラセボ群	本剤投与例 ^{b)}	本剤群	プラセボ群	本剤投与例 ^{b)}
例数	63	62	117	17	16	31
総曝露期間（人・年）	18.9	18.1	127.0	5.3	4.5	35.9
有害事象の概略						
全有害事象	34 (54.0) 402.0	39 (62.9) 342.6	92 (78.6) 249.5	10 (58.8) 361.8	5 (31.3) 111.8	30 (96.8) 278.5
重篤な有害事象	1 (1.6) 5.3	1 (1.6) 5.5	9 (7.7) 8.7	3 (17.6) 57.1	0 0	7 (22.6) 19.5
中止に至った有害事象	2 (3.2) 26.4	1 (1.6) 5.5	3 (2.6) 4.7	0 0	0 0	1 (3.2) 2.8
副作用	19 (30.2) 201.0	16 (25.8) 138.1	69 (59.0) 135.4	7 (41.2) 247.6	4 (25.0) 89.5	27 (87.1) 192.2
死亡	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
本剤投与に関連する可能性のある有害事象						
感染症 ^{a)}	13 (20.6) 68.8	13 (21.0) 71.9	55 (47.0) 43.3	5 (29.4) 95.2	2 (12.5) 44.6	17 (54.8) 47.3
重篤な感染症 ^{a)}	1 (1.6) 5.3	0 0	4 (3.4) 3.1	1 (5.9) 19.0	0 0	3 (9.7) 8.4
カンジダ症を含む真菌感染症 ^{a)}	2 (3.2) 10.6	0 0	4 (3.4) 3.1	0 0	0 0	0 0
間質性肺疾患（SMQ・狭域検索）	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PT）	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
好中球数減少 ^{a)}	1 (1.6) 5.3	0 0	2 (1.7) 1.6	0 0	0 0	1 (3.2) 2.8
MACE ^{a)}	0 0	0 0	1 (0.9) 0.8	0 0	0 0	0 0
アレルギー反応／過敏症（内訳の事象の合計）	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
重篤な過敏症 ^{b)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
アナフィラキシー反応（SMQ・狭域検索）	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
注射部位反応 ^{a)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
悪性腫瘍 ^{a)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
うつ病（自殺／自傷を除く）（SMQ）	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
自殺／自傷（SMQ）	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
炎症性腸疾患 ^{a)}	4 (6.3) 21.2	2 (3.2) 11.1	9 (7.7) 7.1	0 0	0 0	1 (3.2) 2.8
クローン病 ^{b)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
潰瘍性大腸炎 ^{b)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
ぶどう膜炎 ^{a)}	0 0	0 0	4 (3.4) 3.1	0 0	0 0	1 (3.2) 2.8
肝障害（SMQ・狭域検索）	6 (9.5) 31.7	1 (1.6) 5.5	11 (9.4) 8.7	1 (5.9) 19.0	0 0	5 (16.1) 13.9
薬剤性肝障害 ^{a)}	3 (4.8) 15.9	1 (1.6) 5.5	6 (5.1) 4.7	1 (5.9) 19.0	0 0	5 (16.1) 13.9

上段：例数（％）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数
脚注については表 16 を参照。

乾癬患者を対象とした特定使用成績調査において、2019 年 7 月 3 日までに安全性解析対象症例として 356 例が収集され、副作用は 23.9%（85/356 例）に認められた。SOC 別の主な副作用は「感染症および

寄生虫症」12.4% (44/356 例)、「皮膚および皮下組織障害」7.0% (25/356 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」3.9% (14/356 例)、PT 別の主な副作用は「口腔カンジダ症」3.7% (13/356 例)、「発疹」2.2% (8/356 例) 及び「上咽頭炎」2.0% (7/356 例) であった。重篤な副作用は 6.2% (22/356 例) に認められ、主な事象は「食道カンジダ症」1.1% (4/356 例)、「肺炎」0.8% (3/356 例)、「腎盂腎炎」0.6% (2/356 例) であった。また、本剤の製造販売承認取得 (2016 年 7 月 4 日) から 2020 年 5 月 15 日までに国内において重篤な副作用は 164 件、非重篤な副作用は 498 件集積されたが、医薬品リスク管理計画書中で設定されている安全性検討事項を含め、現時点で著しく発現傾向等に変化が見られる事象は認められなかった。

以上より、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、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。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び市販後安全性情報を踏まえると、患者背景、曝露期間、併用薬等が試験間で異なるため直接の比較に限界はあるものの、現時点では既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して axSpA 患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されてはおらず、既承認効能・効果で実施されている安全対策を axSpA においても実施することが適当である。ただし、臨床試験では日本人 axSpA 患者における本剤の投与例数は 25 例と限られていること、乾癬患者に比べて axSpA 患者では炎症性腸疾患やぶどう膜炎の合併率が高いとの報告⁸⁾を踏まえると、既知の副作用の発現に十分留意するとともに、市販後においても長期投与時を含む本剤の安全性について引き続き情報を収集し、得られた情報を速やかに臨床現場へ提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、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。

2016 年改訂 ASAS/EULAR リコメンデーション (Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-91) 及び 2019 年改訂 ACR/SAA/SPARTAN リコメンデーション (Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1599-613) では、axSpA に対する治療は NSAIDs を第一選択薬とし、NSAIDs で効果不十分又は忍容不良な場合に生物製剤の使用を検討することが推奨されており、疾患 (AS 又は nr-axSpA) によらず同様である。生物製剤としては、TNF 阻害薬が第一選択として推奨されており、TNF 阻害薬で効果不十分又は忍容不良な場合に、IL-17 阻害薬の使用が考慮される。本邦における axSpA に対する治療方針も、これらのリコメンデーションと同様である (脊椎関節炎診療の手引き 2020、診断と治療社、2020 年)。

NSAIDs で効果不十分な axSpA 患者を対象として実施した 4827-006 試験では、主要評価項目である投与 16 週時の臨床症状・徴候の指標である ASAS40 反応率について、プラセボ群に対する本剤群の優越

⁸⁾ 炎症性腸疾患の合併率は axSpA 患者で 4~7%、乾癬患者で 0.5~0.7%、ぶどう膜炎の合併率は axSpA 患者で 25~35%、乾癬患者で 0.3%程度と報告されている (Arthritis Res Ther 2016; 18: 196、J Rheumatol 2019;46: 896-903、J Crohns Colitis 2020; 14: 351-360、Ann Rheum Dis 2015; 74: 65、Ann Rheum Dis 2015; 74: 1373、J Dermatol 2011; 38: 1125-9)。

性が検証され、また、身体機能の改善効果及び体軸関節の炎症抑制効果が示唆された。また、AS 及び nr-axSpA のいずれの集団においても同様の有効性が認められた。

4827-006 試験は、薬剤治療の実情に合わせ、cDMARDs や経口ステロイド薬の併用を可能とし、1 種類までの TNF 阻害薬による治療歴のある患者も試験の対象として実施した。TNF 阻害薬の治療歴及び既存治療との併用が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、4827-006 試験における部分集団解析結果は表 18 のとおりであり、いずれの部分集団においても本剤群でプラセボ群を上回る有効性が認められ、各部分集団における有害事象の発現割合も同程度であった。

表 18 前治療歴・併用薬有無別の有効性及び安全性の概要（4827-006 試験）

		有効性（FAS、NRI）		安全性（安全性解析対象集団）			
		投与 16 週後の ASAS40 反応率		全有害事象の発現割合		感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
TNF 阻害薬による治療歴	有	37.5 (6/16)	17.6 (3/17)	37.5 (6/16)	52.9 (9/17)	25.0 (4/16)	17.6 (3/17)
	無	45.3 (29/64)	25.8 (16/62)	59.4 (38/64)	58.1 (36/62)	21.9 (14/64)	19.4 (12/62)
cDMARDs ^{a)} の併用	有	48.7 (19/39)	13.2 (5/38)	53.8 (21/39)	60.5 (23/38)	10.3 (4/39)	15.8 (6/38)
	無	39.0 (16/41)	34.1 (14/41)	56.1 (23/41)	53.7 (22/41)	34.1 (14/41)	22.0 (9/41)
NSAIDs の併用	有	47.4 (27/57)	27.1 (13/48)	54.4 (31/57)	60.4 (29/48)	19.3 (11/57)	20.8 (10/48)
	無	34.8 (8/23)	19.4 (6/31)	56.5 (13/23)	51.6 (16/31)	30.4 (7/23)	16.1 (5/31)
経口ステロイド薬の併用	有	54.2 (13/24)	27.8 (5/18)	66.7 (16/24)	66.7 (12/18)	20.8 (5/24)	11.1 (2/18)
	無	39.3 (22/56)	23.0 (14/61)	50.0 (28/56)	54.1 (33/61)	23.2 (13/56)	21.3 (13/61)

%（例数）

a) MTX 又はサラゾスルファピリジン

以上より、本剤は AS 又は nr-axSpA に対する既承認の生物製剤と同様に、NSAIDs 等の既存治療で効果不十分な axSpA 患者に対する治療選択肢の一つになると想定される。本剤の添付文書においては、axSpA 患者の治療における生物製剤の位置づけ等を踏まえ、効能又は効果に関連する注意において、「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が残る場合に投与する」旨を注意喚起することとした。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、用法及び用量に関連する注意において、他の生物製剤との併用を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 axSpA 患者に対する治療選択肢の一つとして、本邦で使用されている既承認の抗 IL-17 抗体製剤と同様の臨床的位置付けの薬剤になるものと想定される。

本剤の投与対象に関する注意喚起については、「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が残る場合に投与する」旨を記載することは必要であるが、以下の点を踏まえると、nr-axSpA 患者に対しては、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、かつ、炎症の客観的徴候が認められる場合に本剤を投与することが適切である。また、他の生物製剤との併用を避ける旨の注意喚起を行うことも適切である。

- 2016 年改訂 ASAS/EULAR リコメンデーションでは、生物製剤の効果が得られやすいと想定される要件として客観的な炎症の徴候（CRP 値上昇又は MRI 画像所見による仙腸関節炎の所見）が挙

げられており、客観的な炎症の徴候の有無が生物製剤の投与の適否を判断する材料の一つとされていること

- 4827-006 試験では、nr-axSpA 患者として、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のみが対象とされていた（7.1.1 参照）ことから、客観的な炎症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こと

なお、本剤の臨床的位置付けについては、今後、これまでに得られている臨床試験成績に加えて製造販売後の調査等から得られる結果を踏まえて、関係学会等において議論されていくことを期待したい。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 における検討から、本剤の axSpA 患者に対する有効性及び安全性は確認され、本剤を既存治療で効果不十分な axSpA 患者に対する治療選択肢の一つとして位置づけることは可能と判断した。ただし、axSpA は X 線基準への該当／非該当により AS と nr-axSpA に分類されること、指定難病の病名及び類薬における効能・効果の記載等を勘案し、本剤の効能・効果を「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」と設定することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 における検討から、4827-006 試験で設定された用法・用量により本剤の axSpA 患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法・用量を申請のとおり「通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。」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、専門協議において議論したい。

7.R.7 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、4827-006 試験の日本人自己投与例の成績から、以下のように説明している。

4827-006 試験の継続投与期では、投与 18 週以降の投与は自己投与で実施することが許容され、二重盲検期を完了した 25 例（本剤群 14 例、プラセボ群 11 例）のうち、投与 18 週以降に 24 例で本剤が投与され、このうち 16 例で少なくとも 1 回以上自己投与が実施された。自己投与有無別の ASAS40 及び ASAS20 反応率は表 19、安全性の概要は表 20 のとおりであり、例数が限られていることから比較には限界があるが、自己投与による明らかな有効性及び安全性への影響は認められなかった。

表 19 4827-006 試験における自己投与有無別の有効性評価項目の成績（日本人部分集団、OC）

有効性評価項目	投与群	自己投与 ^{a)}	投与 16 週時	投与 28 週時	投与 40 週時	投与 52 週時	投与 68 週時
ASAS40 反応率	本剤群	あり	25.0 (3/12)	16.7 (2/12)	36.4 (4/11)	45.5 (5/11)	63.6 (7/11)
		なし	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)
	プラセボ →本剤群	あり	0 (0/4)	0 (0/4)	0 (0/4)	25.0 (1/4)	25.0 (1/4)
		なし	42.9 (3/7)	50.0 (3/6)	66.7 (4/6)	33.3 (2/6)	33.3 (2/6)
ASAS20 反応率	本剤群	あり	66.7 (8/12)	83.3 (10/12)	72.7 (8/11)	81.8 (9/11)	72.7 (8/11)
		なし	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)
	プラセボ →本剤群	あり	0 (0/4)	25.0 (1/4)	50.0 (2/4)	50.0 (2/4)	50.0 (2/4)
		なし	42.9 (3/7)	66.7 (4/6)	83.3 (5/6)	83.3 (5/6)	83.3 (5/6)

% (例数)

a) 自己投与は投与 18 週以降に実施された。

表 20 4827-006 試験における自己投与有無別の安全性の概要（全試験期間、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

	自己投与あり	自己投与なし
例数	16	9
総曝露期間（人・年）	18.9	8.8
全有害事象	14 (87.5) [381.3]	9 (100) [388.6]
一般・全身障害および投与部位の状態 (SOC)	1 (6.3) [5.3]	0 [0]
皮膚および皮下組織障害 (SOC)	5 (31.3) [42.4]	3 (33.3) [34.3]
感染症および寄生虫症 (SOC)	10 (62.5) [158.9]	7 (77.8) [148.6]

例数 (%) [総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数]

以上より、日本人 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。

臨床試験における日本人 axSpA 患者による本剤の自己投与の経験は限られているものの、本剤自己投与時の安全性及び有効性について、現時点では特段の問題は示唆されていない。市販後においても既承認の乾癬患者に対する自己投与と同様に、本剤による治療開始後、医師により自己投与が妥当と判断された 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実施する必要がある。

7.R.8 製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性を確認するため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査（目標例数：20 例、観察期間：1 年）の実施を計画している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討のとおり、現時点では既承認の乾癬患者における安全性プロファイルと比較して、新たな懸念は示唆されておらず、axSpA 患者における本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、臨床試験における日本人 axSpA 患者の例数は限られていること、本剤の重要な潜在的リスクとして設定されている炎症性腸疾患は乾癬患者よりも axSpA 患者でより高頻度に合併すること、乾癬と axSpA では使用される併用薬も大きく異なると考えられることから、申請者が計画するように、市販後に使用成績調査を実施し使用実態下における本剤の安全性を確認することが必要である。これに加え、当該調査では、7.R.2 における検討のとおり本剤長期投与時の体軸関節の構造的損傷に対する効果及び QOL を含めた有効性に係る情報を可能な限り収集できるような計画とし、安全性も含め得られた情報を臨床現場に適切に提供する必要がある。

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

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

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）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強直性脊椎炎及び 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考える。本剤は既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎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。また、製造販売後の調査等において、日本人 axSpA 患者における使用実態下での安全性等について、更に検討する必要があると考える。

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

10. その他

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

項目	定義
ASAS 反応基準	①疾患活動性の全般的評価（患者による NRS [0～10] を用いた評価） ②脊椎痛評価（患者による NRS [0～10] を用いた評価） ③身体機能評価（BASFI） ④炎症評価（朝のこわばりの程度 [BASDAI Q5] 及び朝のこわばりの継続時間 [BASDAI Q6] 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%以上の改善及び 1 単位（0～10 スケールの場合）以上の改善が認められ、かつ、残りの 1 項目で 20%以上の悪化及び 1 単位（0～10 スケールの場合）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%以上の改善及び 2 単位（0～10 スケールの場合）以上の改善が認められ、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
ASQoL	axSpA 患者の QOL を評価する指標で、睡眠、気分、活力、対応能力、日常生活の活動、自立、人間関係及び社会生活に対する疼痛の影響についての 18 の設問から構成される患者が評価する質問票。各設問に対する回答は二者択一（はい：1、いいえ：0）であり、スコアが高値であるほど QOL の悪化を示す（範囲：0～18）。なお、設問に対する未回答が 3 項目以下の場合にのみ、次式によりスコアが算出された。 $\text{ASQoL} = (\text{各設問に対する回答の合計スコア}) / (18 - [\text{未回答の設問数}]) \times 18$
ASDAS-CRP	axSpA 患者の疾患活動性を評価する複合指標であり、以下の計算式により算出されるスコア（低値ほど低疾患活動性） $\text{ASDAS-CRP} = 0.121 \times (\text{脊椎痛の程度 [BASDAI Q2]}) + 0.110 \times (\text{疾患活動性の全般的評価 [ASAS 反応基準の①]}) + 0.073 \times (\text{末梢関節炎の程度 [BASDAI Q3]}) + 0.058 \times (\text{朝のこわばりの継続時間 [BASDAI Q6]}) + 0.579 \times \ln (\text{CRP [mg/L]} + 1)$
BASDAI	axSpA 患者の前週の疾患活動性を評価する指標で、6 つの設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：低値ほど低疾患活動性） $\text{BASDAI} = 0.2 \times (Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + 0.5 \times [Q5 + Q6])$ Q1：疲労感の程度、Q2：脊椎痛の程度、Q3：末梢関節炎の程度 Q4：腱付着部炎の程度、Q5：朝のこわばりの程度、Q6：朝のこわばりの継続時間
BASFI	axSpA 患者の前週の日常生活における身体機能障害を評価する指標で、10 の設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	axSpA 患者の脊椎・股関節の可動性と肢位を評価する指標で、5 つの項目（腰椎側屈、耳—壁距離、腰椎前屈、果間距離、頸椎旋回）を 0～2 点で評価し合計したスコア（範囲：0～10、低値ほど可動域制限が少ない）
Berlin スコア	MRI を用いた脊髄の炎症を評価する指標で、脊椎単位（23 カ所）ごとに脊椎の浮腫を 0～3 点で評価し合計したスコア（範囲 0～69：低値ほど炎症の程度が低い）
SF-36v2 total score	前月 1 カ月の健康状態を評価する指標で、11 の設問に対する患者の回答を評価した合計スコア（範囲：0～162：高値ほど健康状態が良い）
SF-36v2 MCS	SF-36v2 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-36v2 PCS	SF-36v2 の身体的 QOL に関する要約スコア（範囲 0～100：高値ほど健康状態が良い）
SF-36v2 RCS	SF-36v2 の役割／社会的 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 スコア	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（範囲：0～72：低値ほど骨髄浮腫の程度が低い）
付着部炎数	腱付着部炎圧痛評価（MASSES）スコアを用いて 13 カ所の評価部位における腱付着部数が評価された。

以上

審査報告 (2)

令和 2 年 10 月 21 日

申請品目

[販 売 名]	ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ
[一 般 名]	ブロダルマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	協和キリン株式会社
[申請年月日]	令和元年 12 月 12 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、安全性、効能・効果、用法・用量、臨床的位置付け、製造販売後の安全対策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)に記載した本剤の有効性、安全性、効能・効果、用法・用量、臨床的位置付け及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 4827-006 試験の成績から、日本人 axSpA 患者に対する本剤の有効性は期待でき、安全性も許容可能と考えられる。しかしながら、臨床試験における日本人被験者数は限られており、全体集団と比較して日本人部分集団で群間差が小さい評価項目(例:投与 16 週時の ASAS40 反応率)も認められていることから、製造販売後の調査等において、使用実態下における本剤の有効性及び安全性に係る情報を収集することが必要である。

機構は、審査報告(1)の「7.R.8 製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表 21 に示す安全性検討事項を設定すること、表 22 に示す追加の医薬品安全性監視活動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 21 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
・好中球数減少 ・重篤な感染症 ・活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪 ・重篤な過敏症	・悪性腫瘍 ・免疫原性 ・炎症性腸疾患 ・自殺／自傷行為に関連する事象	該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）		

(変更なし)

表 22 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
・特定使用成績調査（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） ・市販直後調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎） ・特定使用成績調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）	・特定使用成績調査（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・自己投与に関する医療関係者向け資材及び患者向け資材の作成と提供 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 ・市販直後調査による情報提供（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：今回追加)

申請者は以下のとおり説明した。

表 23 のとおり、既存治療で効果不十分な AS 及び nr-axSpA 患者を対象に、観察期間 52 週間（登録期間内の本剤投与開始時期により最大 78 週間）、目標例数 20 例とする特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性について検討する。

表 23 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性に関する情報の収集及び評価
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 及び nr-axSpA 患者
観察期間	52 週間（登録期間内の本剤投与開始時期により最大 78 週間）
予定症例数	20 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	・安全性検討事項：表 21 に記載された重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク（免疫原性を除く） ・患者背景（原疾患の状況、合併症／既往歴等） ・本剤の投与状況 ・併用薬剤／療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性指標

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・効果を以下のよう整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、~~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

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[用法・用量]

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として1回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

(変更なし)

[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 antibodies	抗薬物抗体
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AS	Ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
ASAS	Assessment of spondyloarthritis international society	国際脊椎関節炎評価学会
ASDAS	Ankylosing spondylitis disease activity score	—
ASQoL	Ankylosing spondylitis quality of life	—
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血清中薬物濃度－時間曲線下面積
AUC _τ	AUC during a dose interval	1 投与間隔あたりの AUC
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	—
BOCF	Baseline observation carried forwaord	ベースラインの観測値による補完
cDMARDs	Conventional disease modifying anti-rheumatic drugs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中本薬濃度
C _{trough}	Trough serum concentration	トラフ血清中濃度
CL	Clearance	全身クリアランス
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
C-SSRS	Columbia-suicide severity rating scale	コロンビア自殺評価スケール
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	ヒト白血球抗原 B27
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
k _a	—	吸収速度定数
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	主要心血管イベント
MCS	Mental component summary	精神的側面の QOL サマリースコア
MedDRA	—	国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
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nder補完法
NRS	Numeric rating scale	点数評価スケール
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	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
PHQ-8	Patient health questionnaire-8 depression scale	うつ病性障害スクリーニング評価ツール

RCS	Role-social component score	役割／社会的側面の QOL サマリースコア
SMQ	Standardised medDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SF-36v2	Medical outcome short form 36-item health survey version 2	健康関連 QOL 評価指標
SPARTAN	Spondyloarthritis research and treatment network	—
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
$t_{\max}$	Time of maximum concentration	最高血清中本薬濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限
V_1	—	中央コンパートメントの分布容積
V_2	—	末梢コンパートメントの分布容積
$V_{\max}$	—	最大消失速度
アダリムマブ	Adalimumab (Genetical Recombination)	アダリムマブ（遺伝子組換え）
イクセキズマブ	Ixekizumab (Genetical Recombination)	イクセキズマブ（遺伝子組換え）
インフリキシマブ	Infliximab (Genetical Recombination)	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
セクキヌマブ	Secukinumab (Genetical Recombination)	セクキヌマブ（遺伝子組換え）
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ
本薬	Brodalumab (Genetical Recombination)	ブロダルマブ（遺伝子組換え）