

KHK4827

## 第 2 部（モジュール 2）： CTD の概要（サマリー）

### 2.5 臨床に関する概括評価

協和キリン株式会社

## 略号及び用語の定義一覧

## 略号

略号	略していない用語
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-CRP	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (AS 疾患活動性スコア)
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (AS の QoL 質問票)
axSpA	Axial spondyloarthritis (体軸性脊椎関節炎)
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (AS 疾患活動性指標)
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (AS 機能指標)
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (AS 可動性指標)
BOCF	Baseline observation carried forward (ベースラインの観測値による補完法)
CI	Confidence interval (信頼区間)
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale (コロンビア自殺評価スケール)
DMARD(s)	Disease modulating anti-rheumatic drug(s) (疾患修飾性抗リウマチ薬)
HLA-B27	Human leukocyte antigen B27 (ヒト白血球抗原 B27)
IL	Interleukin (インターロイキン)
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 (達成しなかった被験者とする補完法)
NSAID(s)	Nonsteroidal anti-inflammatory drug(s) (非ステロイド性抗炎症薬)
PGA	Patient Global Assessment (患者の全般評価)
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)
PsA	Psoriatic arthritis (関節症性乾癬)
pSpA	Peripheral spondyloarthritis (末梢性脊椎関節炎)
SC	Subcutaneous (皮下)
SpA	Spondyloarthritis (脊椎関節炎)
TNF	Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)
ULN	Upper limit of normal (基準範囲上限)
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment questionnaire (仕事の生産性及び活動障害に関する質問票)

## 用語の定義

用語	定義
ACR 基準評価	American College of Rheumatology（アメリカリウマチ学会）が定義する関節リウマチ等の関節症状の評価基準
ACR20/50/70	ACR 基準評価が投与前値からそれぞれ 20%、50%、70%以上改善すること
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	共分散分析
ASAS20	下記 4 評価項目のうち少なくとも 3 項目において、ベースラインと比較して 20%以上の改善、かつ 1 単位（0～10 スケールの場合）以上の絶対的改善を認め、残りの 1 評価項目で 20%以上の悪化かつ 1 単位以上の絶対的悪化が認められない。 ①患者の全般評価 ②脊椎痛 ③身体機能（BASFI） ④脊椎のこわばり（BASDAI の評価項目の Q5 及び Q6 の平均値）
ASAS40	下記 4 評価項目のうち少なくとも 3 項目において、ベースラインと比較して 40%以上の改善、かつ 2 単位（0～10 スケールの場合）以上の絶対的改善を認め、残りの 1 評価項目で悪化が認められない。 ①患者の全般評価 ②脊椎痛 ③身体機能（BASFI） ④脊椎のこわばり（BASDAI の評価項目の Q5 及び Q6 の平均値）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-τ</sub>	投与間隔（τ）での血清中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index（体重（kg）/身長（m） <sup>2</sup> ）
CL	全身クリアランス
C <sub>max</sub>	最高血清中濃度
CRP	C 反応性蛋白
CTCAE v4.0	The Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0（有害事象共通用語規 準 v4.0）
FAS	Full analysis set
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
HBc 抗体	B 型肝炎コア抗体
HBs 抗原	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBs 抗体	B 型肝炎ウイルス表面抗体
HCV 抗体	C 型肝炎ウイルス抗体
HIV 抗原・抗体	ヒト免疫不全ウイルス抗原・抗体
HTLV-1 抗体	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型抗体
k <sub>a</sub>	吸収速度定数
MedDRA	医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集
PPS	Per Protocol Set
PT	MedDRA の基本語
SF-36v2	健康関連 QOL 評価指標（MOS 36-Item short-form health survey version 2）
SOC	MedDRA の器官別大分類
t <sub>max</sub>	最高血清中濃度到達時間
V <sub>max</sub>	最大消失速度
V <sub>ss</sub>	定常状態における分布容積
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師

## 目次

略号及び用語の定義一覧	2
目次	4
2.5 臨床に関する概括評価	7
1 製品開発の根拠	7
1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景	7
1.1.1 体軸性脊椎関節炎の病態及び疫学的側面	7
1.1.1.1 体軸性脊椎関節炎の概要	7
1.1.1.2 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	7
1.1.1.3 診断基準	9
1.1.2 体軸性脊椎関節炎の既存治療における問題点	11
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性	13
1.2 臨床開発計画	14
1.2.1 国内臨床開発の経緯	14
1.2.2 申請データパッケージ	15
1.3 GCP 遵守に関する記述	17
2 生物薬剤学に関する概括評価	18
3 臨床薬理に関する概括評価	19
3.1 薬物動態特性	19
3.2 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因	19
3.3 KHK4827 の曝露と有効性の関係 (2.7.2-3.6)	19
3.4 免疫原性 (2.7.2-4.1)	20
4 有効性の概括評価	21
4.1 有効性評価計画	21
4.1.1 有効性評価項目	21
4.1.2 有効性の解析 (2.7.3-1.1.1.3)	22
4.1.2.1 事前に計画した有効性解析方法	22
4.1.2.2 追加解析 (事後解析)	23
4.1.3 部分集団解析	23
4.2 海外臨床データの外挿	24
4.3 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他の基準値の特性	24
4.3.1 被験者の内訳 (2.7.3-3.1.2)	24
4.3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 (2.7.3-3.1.3)	25
4.4 有効性評価結果	25
4.4.1 主要評価項目 (2.7.3-3.2.1)	25
4.4.2 副次評価項目 (2.7.3-3.2.2)	26
4.4.3 探索的評価項目 (2.7.3-3.2.3)	31
4.4.4 部分集団解析における結果の比較 (2.7.3-3.3)	33

4.5	長期投与時における効果の持続、耐薬 (2.7.3-5)	36
4.6	用法及び用量の設定 (2.7.3-4)	36
5	安全性の概括評価	39
5.1	安全性評価の計画	39
5.1.1	安全性評価対象となった臨床試験の概略 (2.7.4-1.1.1)	39
5.1.2	安全性の評価方法	39
5.2	動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報	40
5.3	安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度	40
5.3.1	主な組入れ基準	40
5.3.2	曝露の状況 (2.7.4-1.2)	43
5.3.3	人口統計学的特性及びその他の特性 (2.7.4-1.3)	43
5.4	有害事象	43
5.4.1	比較的良好に見られる有害事象及び副作用 (2.7.4-2.1.1.1)	44
5.4.2	死亡に至った有害事象 (2.7.4-2.1.2)	44
5.4.3	その他の重篤な有害事象 (2.7.4-2.1.3)	44
5.4.4	他の重要な有害事象 (2.7.4-2.1.4)	45
5.4.5	有害事象の部分集団解析 (2.7.4-2.1.1.2.3)	45
5.4.5.1	内因性要因	46
5.4.5.2	外因性要因	46
5.4.6	臨床検査値の評価	47
5.4.7	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	48
5.5	リスク評価	48
5.5.1	好中球数減少	48
5.5.2	重篤な感染症	48
5.5.3	活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪	49
5.5.4	炎症性腸疾患	49
5.5.5	重篤な過敏症	49
5.5.6	悪性腫瘍	49
5.5.7	免疫原性	49
5.5.8	自殺／自傷行為	50
5.5.9	リスク評価のまとめ	50
5.6	投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性	50
5.7	有害事象の予防、軽減及び管理方法	50
5.8	過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象	51
5.8.1	過量投与 (2.7.4-5.5)	51
5.8.2	薬物乱用 (2.7.4-5.6)	52
5.8.3	離脱症状及び反跳現象 (2.7.4-5.7)	52
5.9	市販後の使用経験 (2.7.4-7)	52
5.9.1	投与患者数	52
5.9.2	特定使用成績調査からの安全性情報	52

6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	53
6.1	治療の背景.....	53
6.1.1	疾患又は症状.....	53
6.1.2	現行の治療.....	53
6.2	ベネフィット.....	55
6.2.1	KHK4827 は axSpA 患者の症状を改善する .....	55
6.2.2	KHK4827 は AS 及び nr-axSpA のいずれの患者に対しても症状を改善する .....	55
6.2.3	KHK4827 は axSpA 患者の疾患活動性を改善する .....	55
6.2.4	KHK4827 は治療開始後、速やかに効果が期待できる .....	56
6.2.5	KHK4827 は既存治療に不応又は禁忌の患者に対して効果が期待できる .....	56
6.2.6	KHK4827 は抗リウマチ薬との併用効果が期待できる .....	56
6.2.7	KHK4827 の継続投与により、axSpA に対する症状改善効果が長期に持続する .....	56
6.3	リスク .....	57
6.4	ベネフィット・リスク評価 .....	58
7	参考文献.....	60

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 1 製品開発の根拠

#### 1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景

##### 1.1.1 体軸性脊椎関節炎の病態及び疫学的側面

###### 1.1.1.1 体軸性脊椎関節炎の概要

脊椎関節炎 (SpA) とは、体軸骨格 (仙腸関節及び脊柱) の病変、末梢関節炎、付着部炎、指趾炎、急性前部ぶどう膜炎、関連する乾癬又は炎症性腸疾患を含む炎症性疾患の総称である (Gladman and Chandran, 2010)。SpA は未知の原因 (特発性) で発症する血清反応陰性の疾患に含まれる。SpA に分類される主な疾患として強直性脊椎炎 (AS) や関節症性乾癬 (PsA) が挙げられる。SpA は、脊柱及び／又は仙腸関節の主たる病変により特徴付けられる体軸性脊椎関節炎 (axSpA) 又は末梢関節炎、付着部炎、及び／又は指趾炎により特徴付けられる末梢性脊椎関節炎 (pSpA) のいずれかに分類される。axSpA については 2009 年、pSpA については 2011 年にそれぞれ Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) より分類基準が発表されており、SpA の新たな分類基準として浸透している (Rudwaleit et al, 2009; Rudwaleit et al, 2011)。

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) の腱付着部に原因不明の慢性炎症を来す疾患である。axSpA は AS と改訂ニューヨーク診断基準 (van der Linden et al, 1984) で定義される X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (nr-axSpA) より構成される。本邦では、AS が 2015 年 7 月に厚生労働省により指定難病に指定された。本邦における AS 患者数は、厚生労働省の難病指定資料において約 4500 名と報告されている (厚生労働省)。また、日本の AS 有病率は 0.0065% との報告がある (Hukuda et al, 2001)。一方で、nr-axSpA 又は nr-axSpA を含む axSpA としての患者数の疫学調査はこれまでに報告されていない。

SpA の疾患群に含まれる疾患はいずれもヒト白血球抗原 B27 (HLA-B27) 陽性率が高いことが知られている (Raychaudhuri et al, 2015; Smith, 2016)。特に、axSpA 患者の HLA-B27 陽性率は AS、nr-axSpA のいずれも高く、欧州で実施された AS と nr-axSpA を対象とした 3 本の臨床試験で調査された AS 患者及び nr-axSpA 患者の HLA-B27 陽性率はいずれも 70~90% と報告されている (Baraliakos and Braun, 2015; Sieper and van der Heijde, 2013)。また、日本人 AS 患者の HLA-B27 陽性率は約 83% と報告されており (Yamaguchi et al, 1995)、欧州における AS 患者の HLA-B27 陽性率とおおむね同等である。一方、一般集団における HLA-B27 陽性率は各国で大きく異なることが知られており、欧米白人の HLA-B27 陽性率がそれぞれ 7~9% (北欧では 14%)、アジアでも韓国人及び台湾人の一般集団における HLA-B27 陽性率がそれぞれ 3~9% 及び 2~9% であるのに対し (Khan, 2008; Kim and Song, 2016)、日本人一般集団の HLA-B27 陽性率は低く 0.5% と報告されている (Yamaguchi et al, 1995)。

###### 1.1.1.2 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

AS は主に仙腸関節や脊椎・四肢 (大関節) の腱付着部に原因不明の慢性炎症を来す進行性の自己免疫疾患で、多くが 30 歳前の若年者に発症する (厚生労働省)。本邦では欧米に比べ患者数が少なく、診断の普及が十分ではないこともあり、初発から AS と診断されるまでに平均

9.3 年を要している。初発症状は、仙腸関節炎や脊椎炎による腰背部痛や殿部痛であることが多い。頸～背～腰殿部、胸部、更には股、膝、肩関節等の全身広範囲に炎症性疼痛が広がるが、疼痛は運動により軽快し、安静や就寝により増悪するのが特徴である。アキレス腱の付着部である踵部をはじめ、身体各所の靭帯付着部（関節周辺の骨性突出部等）に炎症徴候（疼痛、腫脹）がしばしばみられ、時に股、膝、肩等の四肢の大関節の疼痛や運動制限も生じる。AS 患者の病状は数十年にわたり徐々に進行し、広範囲の激しい疼痛に加え、脊椎や関節の可動域が減少する。そのため、脊椎や四肢関節の運動制限により日常生活動作は著しく制限されるようになる。更に、約 1/3 の AS 患者は、全脊椎の強直（竹様脊椎：bamboo spine、1 本の棒のようになる）に進展する。各部位の拘縮（運動制限）や強直（運動性消失）は、身体的のみならず心理的・社会的にも生活の質（QOL）の著しい低下を招き、特に若年者では就学・就労の大きな障壁となる。更に、重症例では頸椎から腰椎（骨盤）まで全脊椎が後弯（前屈）位で骨性に強直して運動性が消失し、前方を注視できない、上方を見上げられない、後ろを振り向けない、周囲を見回せない、長時間同じ姿勢（立位・座位・臥位）を維持することが困難になるなど、多様かつ独特の体幹機能障害が生じる。このような日常生活上の不便にとどまらず、強直した脊椎では炎症性骨粗鬆症とあいまって脊椎骨折やこれに伴う脊髄損傷（麻痺）等の危険性も高い。また、胸郭の拡張制限も徐々に進み、拘束性換気障害を生じて肺合併症の危険性も高まる。

nr-axSpA は、axSpA のうち改訂ニューヨーク診断基準（[van der Linden et al, 1984](#)）で定義される X 線基準を満たさないものを指す。nr-axSpA の病態は、X 線基準を満たさないことを除いておおむね AS と一致している。AS と nr-axSpA で、Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）スコアで示される疾患活動性、疼痛、Patient Global Assessment（PGA）等で示される臨床症状の重篤度に大きな相違は認められない。また、健康状態を反映した QOL は nr-axSpA と AS で同程度の低さであり、症状が影響して仕事や家庭での日常生活に支障をきたしている（[Osterhaus and Purcaru, 2014](#)）。nr-axSpA 患者の 10～12% が 2 年以内（[Poddubnyy et al, 2011](#); [McInnes et al, 2013](#)）、24.3% が 5～10 年以内に AS に移行するという報告もあり（[Sampaio-Barros et al, 2010](#)）、一部の nr-axSpA 患者については AS に移行する前の段階を捉えていると考えられる。また、リウマチ専門医により axSpA と診断された患者に占める AS の比率が axSpA の罹患期間に応じて高くなっていることは、nr-axSpA が AS 移行前の初期症状を捉えているという考えを支持する（[Sieper and van der Heijde, 2013](#)）。近年、nr-axSpA と AS は同じ axSpA という疾患のうち X 線画像上の変化の有無の違いを表しているに過ぎないため、両疾患を異なる疾患と捉えるのではなく axSpA という 1 つの疾患として扱うことが妥当であると提唱されている（[Deodhar et al, 2016](#); [Baraliakos and Braun, 2015](#)）。

nr-axSpA と AS の相違点としては、男女比、罹患期間、CRP 値が挙げられる（[Sieper and van der Heijde, 2013](#); [Deodhar et al, 2016](#); [Baraliakos and Braun, 2015](#); [Wallman et al, 2015](#)）。AS 患者では男性の比率が高いのに対し、nr-axSpA 患者では女性の比率が高い傾向が認められる。nr-axSpA、AS とともに CRP 値は上昇しているものの、nr-axSpA 患者の CRP 値の方が AS 患者に比べて低い傾向が認められる。また、nr-axSpA は AS のように脊椎構造に強直性変化が及んでいないため、Bath Ankylosing Spondylitis Function Index（BASFI）や Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）の指標で表される機能や可動性に関する疾患重篤度は AS 患者に比べて nr-axSpA 患者の方が低い（[Baraliakos and Braun, 2015](#)）。これらの相違点はあるものの、いずれも nr-axSpA と AS が異なる疾患であることを意味するものではないと認識されている（[Deodhar et al, 2016](#); [Baraliakos and Braun, 2015](#)）。



AS 患者と nr-axSpA 患者に対して各種腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬治療を施すと、どちらに対しても同程度の治療効果を示すことが確認されている (Wallman et al, 2015; Corbett et al, 2016)。欧州ではアダリムマブが 2012 年に AS に加えて nr-axSpA に対する適応を取得したのに続き、セルトリズマブ、エタネルセプト、ゴリムマブがそれぞれ AS に加えて nr-axSpA に対する適応を取得している。また、米国ではセルトリズマブ ペゴルが AS に加えて 2019 年に nr-axSpA に対する適応を取得している。

### 1.1.1.3 診断基準

1.1.1.1 項及び 1.1.1.2 項に述べたとおり、axSpA は AS と nr-axSpA より構成される。AS の診断基準としては、世界的に 1984 年に作成された改訂ニューヨーク診断基準 (van der Linden et al, 1984) が広く使用されている。改訂ニューヨーク診断基準には SpA に特徴的な腰背部の疼痛やこわばり (3 ヶ月以上持続)、脊椎の可動域制限、胸郭の拡張制限のいずれかの臨床症状に加え、仙腸関節の X 線所見において明らかな仙腸関節炎所見を認めることにより診断が確定される (Figure 1.1.1.3-1)。このように AS の診断には標準的な放射線 (X 線) 画像検査での仙腸関節炎の確認を必要とするが、通常、X 線画像上で仙腸関節炎が確認できるのは発症から 5~10 年かかるといわれており、X 線所見を必須とした改訂ニューヨーク診断基準を用いて axSpA の早期診断を行うことはできない。そこで、axSpA の早期段階で患者を特定することにより積極的な治療を可能にし、長期的な病態進行を防ぐことを目的として、ASAS が axSpA の新たな分類基準を策定した (Rudwaleit et al, 2009)。nr-axSpA の診断基準は存在しないものの、鑑別診断の結果から SpA と判断された場合、更に臨床症状や臨床検査値、HLA-B27 陽性等の特徴を踏まえて鑑別診断を行い、最終的に ASAS の分類に合致した X 線基準を満たさない axSpA が nr-axSpA と分類される。

axSpA には、ASAS の axSpA 分類基準に基づき、3 ヶ月以上持続する腰背部痛があり、かつ発症年齢が 45 歳未満の患者のうち、画像所見及び 1 つ以上の SpA の臨床徴候を有する、又は HLA-B27 が陽性でかつ 2 つ以上の SpA の臨床徴候を有するものが分類される。更に、仙腸関節の画像所見に基づき axSpA は改訂ニューヨーク診断基準 (van der Linden et al, 1984) に合致している仙腸関節に X 線所見を認める AS と、X 線基準を満たさないが、核磁気共鳴画像 (MRI) により所見が認められる又は HLA-B27 陽性である nr-axSpA に分類される (Rudwaleit et al, 2009) (Figure 1.1.1.3-2)。これは、仙腸関節炎の画像所見として MRI が採用された点、炎症性腰背部痛、関節炎、腱付着部炎、指趾関節炎、ぶどう膜炎、乾癬等の SpA の臨床徴候、CRP 値の上昇、HLA-B27 陽性、家族歴が加味された点が改訂ニューヨーク診断基準とは大きく異なる。なお、ASAS の axSpA 分類基準に基づき axSpA と診断する上では、鑑別診断を行うことが重要である。鑑別診断において考慮すべき疾患として、Table 1.1.1.3-1 の疾患が挙げられる (厚生労働省)。

Figure 1.1.1.3-1 AS の改訂ニューヨーク基準

1) 臨床症状
a) 腰背部の疼痛、こわばり（3 ヶ月以上持続。運動により改善し、安静により改善しない。）
b) 腰椎可動域制限（Schober 試験で 5 cm 以下。）
c) 胸郭拡張制限（第 4 肋骨レベルで最大呼気時と最大吸気時の胸囲の差が 2.5 cm 以下。）
2) X 線所見（仙腸関節）
両側の 2 度以上の仙腸関節炎、あるいは一側の 3 度以上の仙腸関節炎所見。
0 度：正常
1 度：疑い（骨縁の不鮮明化。）
2 度：軽度（小さな限局性の骨のびらん、硬化、関節裂隙は正常。）
3 度：明らかな変化（骨びらん・硬化の進展と関節裂隙の拡大、狭小化または部分的な強直。）
4 度：完全な強直
確実例：
臨床症状 a)、b)、c)のうちの 1 項目以上 + X 線所見
疑い例：
a) 臨床症状 3 項目
b) 臨床症状なし + X 線所見

Figure 1.1.1.3-2 ASAS による axSpA の分類基準

画像所見の仙腸関節炎 <sup>1)</sup> + 1 つ以上の SpA 臨床徴候 <sup>2)</sup>	又は	HLA-B27 陽性 + 2 つ以上 SpA 臨床徴候 <sup>2)</sup>
--	----	---

1) 仙腸関節炎の画像所見
<ul style="list-style-type: none"> <li>• MRI 所見にて活動性（急性）の SpA に伴う仙腸関節炎が強く示唆される。</li> <li>• 仙腸関節の X 線所見において改訂ニューヨーク基準の確実例に合致する。</li> </ul>
2) SpA の臨床徴候
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 炎症性背部痛</li> <li>• 関節炎</li> <li>• 付着部炎（踵）</li> <li>• ぶどう膜炎</li> <li>• 指趾の関節炎</li> <li>• 乾癬</li> <li>• クロウン病／大腸炎</li> <li>• NSAIDs が著効する</li> <li>• 家族歴に SpA が存在する</li> <li>• HLA-B27 陽性</li> <li>• CRP の上昇</li> </ul>

Table 1.1.1.3-1 鑑別診断において考慮すべき疾患一覧

鑑別診断において考慮すべき疾患一覧
・強直性脊椎炎以外の脊椎関節炎（乾癬性関節炎、反応性関節炎、炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎等）
・SAPHO 症候群・掌跖膿疱症性骨関節炎
・線維筋痛症・慢性疼痛
・関節リウマチ
・リウマチ性多発筋痛症
・強直性脊椎骨増殖症
・硬化性腸骨骨炎
・変形性脊椎症・変形性仙腸関節症

本邦において、2009年に発表された axSpA に関する ASAS の分類基準 (Rudwaleit et al, 2009) は広く認知されており、axSpA の疾患概念は AS の診断経験が豊富な専門医の間ではコンセンサスが得られている。また、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) における「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班」による診療の手引きの策定が現在進められており、今後一層広く認知されると考えられる。

### 1.1.2 体軸性脊椎関節炎の既存治療における問題点

治療ガイドラインとしては、2016年に ASAS/European League Against Rheumatism (EULAR) により発表された axSpA の治療に関する勧告 (van der Heijde et al, 2017) が国際的に認知されており、本邦でも axSpA の治療にあたっては、本ガイドラインが参照されている。また、nr-axSpA に対する薬剤治療も、AS の治療に準じ、ASAS/EULAR の勧告を踏まえた治療方針が主流となっている。また、最近公表された American College of Rheumatology (ACR) /Spondylitis Association of America (SAA) /Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN) による axSpA の治療に関する勧告 (Ward et al, 2019) においても、AS 及び nr-axSpA に対する薬剤治療の推奨は同様であることが記載されている。

axSpA に対する根治療法はなく、薬物療法及び各種物理療法・運動療法等の対症療法が実施される。症状軽減には非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) が有効である。抗リウマチ薬 (メトトレキサート (MTX)、サラゾスルファピリジン等) について、本疾患の主たる病態である脊椎炎・仙腸関節炎に対する有効性は証明されていない。生物学的製剤として TNF 阻害薬の適応が承認されており、NSAIDs で効果不十分な AS 患者の約 60% で有効性 (ASAS20 を達成) が認められている (Van den Bosch and Deodhar, 2014; Chen et al, 2016)。TNF 阻害薬以外では、抗インターロイキン (IL) -17A 抗体であるセクキヌマブ及びイキシセキズマブが本邦及び海外でいずれも AS の適応で承認されている。高度の脊柱後弯変形に対しては広範囲の脊椎矯正固定術、また関節の破壊・強直に対しては人工関節置換術が施行される。

ASAS/EULAR の勧告 (van der Heijde et al, 2017) では NSAIDs が薬剤治療の第一選択となっているが、NSAIDs は長期的な使用による消化性潰瘍等の安全性面の懸念がある。また、効果不十分な患者や、長期使用による効果の減弱等により十分に治療ができない患者も存在する。なお、ASAS/EULAR の勧告では疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) は末梢関節炎合併患者に対しての使用が推奨されており、サラゾスルファピリジンが使用されることもあるが、脊椎炎、仙腸関節炎、付着部炎に対してはエビデンスが少なく有効性が確立されていない。仙腸関節や末梢関節の病変に対しては関節内へのステロイド注射も行われ、有効性が示されているが、局所へのステロイド注射には感染性関節炎等の感染症のリスクの他、頻回に投与した場合、骨がもろくなる等のリスクがある。最近公表された ACR/SAA/SPARTAN による axSpA の治療に関する勧告 (Ward et al, 2019) では、JAK 阻害薬であるトファシチニブが治療選択肢の 1 つとして追加された。しかし、根拠となるエビデンスからトファシチニブよりも生物学的製剤の使用が推奨されている。したがって、末梢関節炎にはサラゾスルファピリジンが選択肢となるが、活動性の体軸性病変の場合は NSAIDs 又はステロイド局所療法が選択肢となり、効果不十分の場合は重症度に応じて生物学的製剤が適応となる。

ASAS/EULAR の勧告 (van der Heijde et al, 2017) において、生物学的製剤の治療対象となる axSpA 患者は、2 種類以上の NSAIDs を用いた治療でも効果不十分な場合に限定されている。本勧告では、TNF 阻害薬は axSpA に対する薬剤治療における生物学的製剤の第一選択となってい

るが、TNF 阻害薬で一定期間治療したにもかかわらず効果不十分又は不応の患者に対しては、他の TNF 阻害薬又は IL-17 阻害薬に切り替えることが推奨されている。ACR/SAA/SPARTAN により発表された axSpA の治療に関する勧告 (Ward et al, 2019) では、NSAIDs 治療に効果不十分な axSpA 患者に対して TNF 阻害薬を使用することを推奨している点は ASAS/EULAR の勧告と同様であるが、TNF 阻害薬が効果不十分又は不応の患者に対しては他の TNF 阻害薬ではなく、IL-17 阻害薬に切り替えることが推奨されている。また、安定した状態の axSpA に対する治療として、生物学的製剤の使用を継続することが推奨されている。

TNF 阻害薬は AS と nr-axSpA のいずれに対しても高い有効性が確認されているものの、半数近い AS 患者は NSAIDs 及び／又は TNF 阻害薬により十分な治療効果が得られず (Paine and Ritchlin, 2016)、更に TNF 阻害薬治療を適用された AS 患者のうち約 40%が TNF 阻害薬治療により十分な効果が得られていないことが報告されている (van der Heijde et al, 2005; van der Heijde et al, 2006)。また、TNF 阻害薬治療の長期継続使用により効果が減弱する AS 患者も存在すること、TNF 阻害薬治療に抵抗性を示す AS 患者は他の TNF 阻害薬に切り替えた場合も同様に TNF 阻害薬治療に抵抗性を示すことが多いことから (Corbett et al, 2016)、TNF 阻害薬とは作用機序が異なる新たな治療薬が望まれている。安全性の側面でも、TNF 阻害薬は重篤な有害事象として感染症を引き起こすことが知られており、慎重に投与する必要がある。

TNF 阻害薬以外の生物学的製剤を用いた axSpA の治療に関するエビデンスは多くはないものの、近年抗ヒト IL-17A 抗体であるセクキヌマブ及びイキセキズマブの AS 患者を対象とした第 III 相臨床試験における有効性が確認され (Braun et al, 2017; Pavelka et al, 2017; van der Heijde et al, 2018; Deodhar et al, 2019a)、いずれも国内外で AS の適応で承認されている。なお、2019 年 10 月現在、本邦では nr-axSpA の適応を取得している薬剤はない。

有効性を直接比較した試験はないが、TNF 阻害薬であるアダリムマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、セルトリズマブ ペゴルの AS 患者を対象とした第 III 相臨床試験における ASAS20 達成割合はいずれも約 60%であり (Van den Bosch and Deodhar, 2014; Chen et al, 2016)、セクキヌマブ及びイキセキズマブの AS 患者を対象とした第 III 相臨床試験における ASAS20 達成割合も TNF 阻害薬とおおむね同等である (Braun et al, 2017; Pavelka et al, 2017; van der Heijde et al, 2018; Deodhar et al, 2019a)。また、最近ではセクキヌマブ、イキセキズマブで nr-axSpA を対象とした第 III 相臨床試験が実施されており、nr-axSpA に対する有効性が確認されたことが報告されている (Deodhar et al, 2019b; Deodhar et al, 2019c)。したがって、IL-17 シグナル経路を標的とした生物学的製剤は axSpA に対する有効な治療法になるものと考えられる。また、TNF 阻害薬の臨床試験では生物学的製剤治療未経験の AS 患者を対象としていたのに対し、セクキヌマブ及びイキセキズマブの治験では TNF 阻害薬治療に効果不十分又は不応の AS 患者集団においても有効性が確認されていることから (Sieper et al, 2017; Deodhar et al, 2019a)、TNF 阻害薬とは作用機序の異なる IL-17 経路を阻害する薬剤は TNF 阻害薬治療に効果不十分又は不応の axSpA に対しても高い効果を示すと考えられる。

このように、AS 及び nr-axSpA を含む axSpA に対する既存治療では、主たる治療薬である NSAIDs 又は TNF 阻害薬により十分な治療効果が得られない患者、TNF 阻害薬に対して抵抗性を示す患者、TNF 阻害薬の使用における安全面でのリスクが高い患者が存在するなかで、TNF 阻害薬以外の生物学的製剤の選択肢は限られている。また、本邦では nr-axSpA に対する生物学的製剤は承認されていない。これらのことから、axSpA の治療において、TNF 阻害薬とは作用機序の異なる生物学的製剤として、より安全で有効な治療法が必要とされている。



### 1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

KHK4827 は米国 Amgen Inc. が創製したチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されるヒト IL-17 受容体 (R) A に対する遺伝子組換え完全ヒト型免疫グロブリン (Ig) G2 抗体であり、IgG2 サブクラスの重鎖 2 本とカッパサブクラスの軽鎖 2 本がジスルフィド結合により共有結合したヘテロ四量体構造を有する。標準的な糖鎖付加部位である各々の重鎖の 292 位のアスパラギンに、N 型糖鎖が結合している。本剤は 1312 個のアミノ酸残基で構成されており、分子量が約 147000 (糖鎖を含む) の糖タンパク質である。

KHK4827 はヒト IL-17RA に選択的に結合し、IL-17 ファミリーサイトカインである IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体、IL-25 (別名 IL-17E) の IL-17RA を介した生物活性を阻害する。また、IL-17C の IL-17RA を介した生物活性を非常に高い濃度で部分的に阻害する。

IL-17RA は、線維芽細胞、上皮細胞、単球等の多くの細胞に発現している I 型膜貫通受容体である (Yao et al, 1997)。IL-17RA は各種 IL-17 ファミリーサイトカインが生物活性を示す上で必要であり、IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体、IL-17C 及び IL-25 は IL-17RA に結合して細胞内にシグナルを伝達する。IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F ヘテロ二量体は IL-17RA/IL-17RC 複合体、IL-17C は IL-17RA/IL-17RE 複合体、IL-25 は IL-17RA/IL-17RB 複合体をそれぞれ介して細胞内にシグナルを伝達する (Ramirez-Carrozzi et al, 2011; Song et al, 2011; Rickel et al, 2008; Wright et al, 2008; Toy et al, 2006; Gaffen, 2009)。

IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F ヘテロ二量体は、Th17 細胞や自然免疫系細胞から産生される主要な炎症性サイトカインであり、上皮細胞、内皮細胞、線維芽細胞からの炎症性メディエーターの産生誘導、好中球の増殖・成熟・細胞遊走、樹状細胞の成熟等、多様な活性を有する (Cua and Tato, 2010; Ouyang et al, 2008; Kolls and Lindén, 2004; Antonysamy et al, 1999; Gaffen, 2009; Littman and Rudensky, 2010)。IL-17C は上皮細胞から産生され、その生物活性については多くの点が研究段階にあるものの、IL-17A 及び IL-17F に類似した活性が確認されている (Ramirez-Carrozzi et al, 2011; Song et al, 2011; Johnston et al, 2013)。

axSpA の病態関連因子として IL-23/IL-17 経路の関与を数多くの報告が示唆している。ひとつには、AS 罹患性と IL-23R 遺伝子の一塩基多型の間に関連性が認められることから、IL-23 及びその受容体を介した経路が AS の発症に寄与していると考えられる (Raychaudhuri et al, 2015; Smith, 2016)。また、AS 患者のゲノムワイド関連解析により IL-23/IL-17 経路の上流又は下流に位置する IL-23/IL-17 経路関連遺伝子との間に疾患関連性が見出されている (Smith, 2016; Paine and Ritchlin, 2016)。AS 患者では、健康成人に比べて血中 Th17 細胞数の増加 (Shen et al, 2009) 及び血清中 IL-17A 濃度の上昇が認められている (Wang et al, 2009; Liu et al, 2015)。また、AS 患者の椎間関節部分では変形性関節症患者に比べて IL-17 産生単核球及び好中球の割合が有意に高いことが報告されている (Appel et al, 2011)。axSpA 患者は HLA-B27 陽性率が高いことが特徴のひとつであるが、HLA-B27 は IL-17 経路の亢進に関与することが知られている。HLA-B27 の重鎖ホモダイマーは Killer cell immunoglobulin like receptor 3DL2 (KIR3DL2) により認識され、KIR3DL2 発現 CD4 陽性 T 細胞は HLA-B27 重鎖ホモダイマー刺激により増殖及び IL-17 産生が亢進することが報告されている (Bowness et al, 2011)。実際、健康成人や関節リウマチ患者に比べて、axSpA 患者の末梢血中及び滑液中の KIR3DL2 発現 CD4 陽性 T 細胞は増加している (Chan et al, 2005)。

臨床所見として、SpA の腱付着部炎部位では特徴的な症状として骨びらんと新生骨形成が同時に認められるが、これらはいずれも IL-23/IL-17 経路を介した炎症性サイトカインの機能により引き起こされる (Raychaudhuri et al, 2015)。非臨床研究において、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対する IL-23/IL-17 経路の関与が示されている (Raychaudhuri et al, 2015; Smith, 2016; Paine and Ritchlin, 2016)。ZAP-70 遺伝子一塩基変異を有する SKG マウスに  $\beta$ -1,3-glucan を投与することにより自己免疫性関節炎を呈する脊椎関節炎モデルマウスでは、IL-17 遺伝子を欠損させることにより腱付着部炎の抑制が認められる (Benham et al, 2014)。また、強直を自然発症する雄性 DBA-1 マウスでは、抗 IL-17 抗体の投与により強直の進行が抑制されることも報告されている (Ebihara et al, 2015)。

以上の基礎研究の結果から、IL-23/IL-17 経路は axSpA の病態に深く関与しているものと考えられる。また、近年、セクキヌマブ、イクセキズマブ等の IL-17 のシグナル伝達を阻害する薬剤の AS 及び nr-axSpA を対象とした臨床試験において、臨床症状に対するこれらの薬剤の有効性が確認され、治療選択肢の 1 つとして挙げられている (Ward et al, 2019)。これらのことから、抗 IL-17RA 抗体である KHK4827 は、axSpA の臨床症状を改善することが期待される。

## 1.2 臨床開発計画

以下に KHK4827 の国内臨床開発の経緯を示す。なお、米国では [REDACTED]、欧州では [REDACTED] が開発・販売を行っているが、KHK4827 の [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] を対象とした臨床試験は実施していない。

### 1.2.1 国内臨床開発の経緯

本邦では、協和キリン株式会社が「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」を効能・効果として 2015 年 7 月に製造販売承認申請し、2016 年 7 月に以下の用法・用量で承認を取得している。

#### 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。

1.1.2 項に述べたように、KHK4827 は AS 及び nr-axSpA を含む axSpA 患者に対する効果が期待されたことから、国内での臨床開発を計画した。

本邦での初回の製造販売承認申請では、PsA 患者を対象とした試験として、海外で [REDACTED] により実施された第 II 相プラセボ対照二重盲検比較試験（20101227 試験）、国内で協和キリン株式会社が実施した、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 II 相プラセボ対照二重盲検比較試験（4827-002 試験）及び 4827-002 試験に継続する第 III 相継続長期投与試験（4827-003 試験）をもとに、PsA の適応を取得した。一方、[REDACTED] は PsA 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（20090406 試験及び 20110144 試験）を実施しており、この 2 試験ではプラセボを対照として KHK4827 の PsA に対する有効性の検証及び安全性の確認を行った。これらの 2 試験（20090406 試験及び 20110144 試験）の結果は本邦での初回製造販売承認申請後に得られたため、当該製造販売承認申請時には用いていない。

axSpA が主に体軸性に左右対称の病変を認め、主な炎症症状発現部位は仙腸関節又は四肢の大関節であるに対し、PsA は主に末梢に左右非対称の病変を認め、主な炎症症状発現部位は末梢又は指関節であるという点で相違はあるものの、どちらも SpA に分類される疾患であり、病態メカニズム、疾患関連因子、治療薬に対する反応性等、多くの点で類似性を認める。これらのことから、「体軸性脊椎関節炎」での製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）に向けて、既に承認を取得している PsA の用法・用量をもとに、国際共同プラセボ対照二重盲検比

較試験（4827-006 試験）を計画した。4827-006 試験の実施に先立ち、20 年 月 から 月にかけて実施した 相談（#P ）では、試験の 試験を で実施すること、及び（試験）を（試験、試験、試験）を ことについて相談した。独立行政法人医薬品医療機器総合機構より、 について、試験の を とし、及び について受入れ可能であり、 について受入れ可能であるとの助言を得た。更に も一案であるとの助言を得た。また、 についても特段の問題はない旨の助言を得た。

これらの助言を踏まえ、axSpA 患者を対象に、日本、韓国、台湾において KHK4827 の有効性及び安全性を評価することを目的に、第 III 相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検継続試験として 4827-006 試験を計画し、2016 年より開始した。

以上の経緯から、4827-006 試験を主要な有効性・安全性の評価資料として申請データパッケージを構築し、axSpA の近縁疾患である PsA の海外臨床試験（20101227 試験、20090406 試験、20110144 試験）の結果を参考資料に含めた。

### 1.2.2 申請データパッケージ

当該一変申請における申請データパッケージに用いる臨床試験の一覧表を [Table 1.2.2-1](#) に示した。

Table 1.2.2-1 臨床試験の一覧表

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の 添付場所
4827-006 第 III 相 日本、韓国、 台湾	有効性 安全性、 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検継続投与	体 軸 性 脊 椎 関節炎患者	二重盲検期 プラセボ KHK4827 : 210 mg Q2W 皮下 (SC) 継続投与期 KHK4827 : 210 mg Q2W SC	プラセボ : 79 名 KHK4827 : 80 名	二重盲検期 2 週に 1 回 16 週間 (Day 1、Week 1、2、4、 6、8、10、12、14)  継続投与期 2 週に 1 回 52 週間 ( Week 17 に 追 加 投 与 : プ ラ セ ボ 群 は KHK4827、KHK4827 群 はプラセボを投与)	完了 完全な報告書	5.3.5.1-1
20101227 第 II 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検長期投与	関 節 症 性 乾 癬患者	評価期 プラセボ KHK4827 : 140、280 mg Q2W SC  長期投与期 KHK4827 : 280 mg Q2W SC Amendment 以降 : 210 mg Q2W SC	プラセボ : 55 名 KHK4827 : 112 名	評価期 2 週に 1 回 12 週間 (Day 1、Week 1、2、4、 6、8、10)  長期投与期 2 週に 1 回最長 252 週間 (Week 12 ～最長 Week 264)	中止 中間報告書 完全な報告書	参考 5.3.5.4-1、 参考 5.3.5.4-2、 参考 5.3.5.4-3、 参考 5.3.5.4-4
20090406 第 III 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検長期投与	関 節 症 性 乾 癬患者	Week 24 まで プラセボ KHK4827 : 140、210 mg Q2W SC  Week 24 以降 KHK4827 : 140、210 mg Q2W SC	プラセボ : 159 名 KHK4827 : 316 名	2 週に 1 回最長 162 週間 (Week 1 に追加投与)	中止 完全な報告書	参考 5.3.5.4-5
20110144 第 III 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検長期投与	関 節 症 性 乾 癬患者	Week 24 まで プラセボ KHK4827 : 140、210 mg Q2W SC  Week 24 以降 KHK4827 : 140、210 mg Q2W SC	プラセボ : 161 名 KHK4827 : 323 名	2 週に 1 回最長 162 週間 (Week 1 に追加投与)	中止 完全な報告書	参考 5.3.5.4-6



### 1.3 GCP 遵守に関する記述

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、各国の規制要件及び各臨床試験実施時における GCP を遵守し実施した。

## 2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請では、生物薬剤学試験を実施していない。

### 3 臨床薬理に関する概括評価

#### 3.1 薬物動態特性

4827-006 試験において、薬物動態解析対象集団 146 名を対象に薬物動態を評価した。KHK4827 群に割り付けられた被験者 80 名に KHK4827 210 mg を Week 2 までは 1 週ごとに、それ以降は 2 週ごとに皮下 (SC) 投与したときの平均血清中 KHK4827 トラフ濃度は、Week 1 で 6.68  $\mu\text{g/mL}$  を示し、その後 Week 2 から Week 32 までは 10.0~13.1  $\mu\text{g/mL}$  とおおむね一定の値で推移した (2.7.2-2.1.1)。KHK4827 群の 24 名で Week 14~16 の薬物動態パラメータを評価したところ、 $t_{\text{max}}$  の中央値は 2.77 日、 $C_{\text{max}}$  (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) は 23.4 $\pm$ 17.4  $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\tau}$  は 262 $\pm$ 225  $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$  であった (2.7.2-2.1.2)。

KHK4827 の消失は標的依存的な消失と細網内皮系による消失から成り、薬物動態は非線形性を示す。4827-006 試験を対象に、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を用いて、Nonlinear mixed-effect modeling を用いた母集団薬物動態解析 (2.7.2-3.2) を実施し、axSpA 患者における KHK4827 の薬物動態特性を検討した。体重 70 kg の axSpA 患者における  $V_{\text{ss}}$  は約 8.0 L であり、血漿以外への分布は限定的であることが示された。また、CL は 0.157 L/day、 $V_{\text{max}}$  は 5.63 mg/day、 $k_a$  は 0.200  $\text{day}^{-1}$  と推定された。これらの薬物動態パラメータは、乾癬患者を対象に実施した KHK4827 の母集団薬物動態解析の結果とおおむね一致した。確率論的シミュレーションにより 1000 名の被験者に KHK4827 210 mg を Week 2 までは 1 週ごとに、それ以降は 2 週ごとに SC 投与したときの血清中濃度推移を予測した結果、95% の被験者が定常状態に到達するのは初回投与から 10 週後であり、定常状態到達後に KHK4827 の投与を中止した場合、95% の被験者で 7 週間以内に血清中 KHK4827 濃度は定量下限未満に低下すると予測された。

#### 3.2 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

4827-006 試験を対象に実施した母集団薬物動態解析 (2.7.2-3.2) の結果から、体重及び CRP は KHK4827 の薬物動態に影響を及ぼすことが示された。一方、年齢、性別、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、地域及び疾患は薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

#### 3.3 KHK4827 の曝露と有効性の関係 (2.7.2-3.6)

4827-006 試験の KHK4827 群 77 名を対象に、Week 16 における血清中 KHK4827 トラフ濃度の四分位数で分類した部分集団別 (1.39  $\mu\text{g/mL}$  未満 (N=19)、1.39 以上 9.69  $\mu\text{g/mL}$  未満 (N=19)、9.69 以上 15.5  $\mu\text{g/mL}$  未満 (N=19)、15.5  $\mu\text{g/mL}$  以上 (N=20)) に ASAS40 を達成した被験者の割合を評価した。各部分集団の Week 16 の ASAS40 達成割合は、血清中トラフ濃度が低い集団から順にそれぞれ 47.4% (95%信頼区間 (CI) (以下同様): 24.4%, 71.1%)、57.9% (33.5%, 79.7%)、42.1% (20.3%, 66.5%) 及び 35.0% (15.4%, 59.2%) であった。各部分集団で有効性に若干の差異が認められたものの、血清中トラフ濃度の増加による ASAS40 達成割合の上昇傾向は認められなかった。また、各集団の ASAS40 達成割合は、プラセボ群の Week 16 の ASAS40 達成割合 (24.1%) よりも高かった。

以上より、KHK4827 210 mg を反復 SC 投与したときに得られる曝露の範囲内では有効性に顕著な差異はなく、曝露と有効性の相関関係はないと考えられた。また、体重及び CRP は血清中

KHK4827 曝露に影響を及ぼすが (3.2項)、曝露-反応解析の結果からはそれらに基づく用量調整は不要と考えられた。

### 3.4 免疫原性 (2.7.2-4.1)

4827-006 試験において、KHK4827 210 mg の投与を受けた 148 名中 1 名 (0.7%) (KHK4827 群 : KR- ) で、KHK4827 投与開始後 226 日目 (Week 32) に初めて抗 KHK4827 結合抗体陽性を示したが、中和抗体は陰性であった。当該被験者の血清中 KHK4827 トラフ濃度は Week 12 から 32 まで、11.4~19.8 µg/mL の範囲で推移した。また、当該被験者の Week 32 の血清中 KHK4827 濃度は 11.4 µg/mL であり、KHK4827 群の血清中 KHK4827 濃度の平均値 (10.0 µg/mL) と同等の値を示した。KHK4827 投与後の結合抗体陽性被験者数が 1 名と少なかったため、抗 KHK4827 抗体産生による KHK4827 の薬物動態への影響は検討できなかった。

## 4 有効性の概括評価

KHK4827 の効能・効果として axSpA を取得するため、axSpA を対象とした日本を含む第 III 相多施設共同国際臨床試験（4827-006 試験（[5.3.5.1-1](#)））を有効性及び安全性の評価資料とし、axSpA の近縁疾患である PsA を対象とした海外臨床試験（20101227 試験（[参考 5.3.5.4-1～4](#)）、20090406 試験（[参考 5.3.5.4-5](#)）、20110144 試験（[参考 5.3.5.4-6](#)））の結果を参考資料として申請データパッケージを構築した。

各試験の概略については[Table 1.2.2-1](#)に示した。

### 4.1 有効性評価計画

4827-006 試験において、すべての被験者（途中で中止した被験者は除く）が Week 16 及び Week 44 を経過した時点で、それぞれ Week 16（又は中止時点）及び Week 44（又は中止時点）までのデータを取りまとめ、中間解析を実施した。なお、すべての被験者が Week 16 を経過しデータベースを固定した時点で、二重盲検期のコードを開封した。有効性の評価には治験終了時である Week 68（又は中止時点）までのすべての結果を含めた。

#### 4.1.1 有効性評価項目

4827-006 試験の有効性評価項目を[Table 4.1.1-1](#)に示す。

4827-006 試験では、ASAS の axSpA 分類基準（クローン病を除く）を満たした axSpA（AS 及び nr-axSpA）を対象に、axSpA の症状改善を評価した。既承認薬である TNF 阻害薬等で AS を対象とした臨床試験では、有効性の主要評価項目として ASAS20 達成割合を用いていたが、4827-006 試験では、治療満足度の向上を鑑み、axSpA に対する KHK4827 の有効性評価項目として ASAS40 を採用し、副次的に ASAS20 達成割合を用いて Week 16 における KHK4827 のプラセボに対する有効性を評価した。また、疾患活動性について Week 16 における AS 疾患活動性スコア（ASDAS-CRP）のベースラインからの変化量を副次的に評価した。更に、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）の腱付着部に原因不明の慢性炎症を来す疾患であることから、有効性の探索的評価として、axSpA の疾患活動性を治験責任医師等又は被験者が主観的に評価する項目を含めた。

Table 4.1.1-1 axSpA に関する有効性評価項目

有効性評価項目	4827-006
ASAS40	◎ (○ <sup>a</sup> )
ASAS20	○
ASDAS-CRP	○
BASFI	●
BASDAI	●
PGA of Spinal Pain	●
PGA of axSpA	●
ASQoL	●
SF-36v2	●
WPAI	●
付着部炎	●
BASMI	●
腫脹関節数	●
MRI 追加画像検査	●

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、●：探索的评价項目

ASAS：Assessment of SpondyloArthritis International Society、ASDAS-CRP：Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score、BASFI：Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index、BASDAI：Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index、PGA of Spinal Pain：Patient Global Assessment of Spinal Pain、PGA of axSpA：Patient Global Assessment of axSpA、ASQoL：Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire、SF-36v2：MOS 36-Item Short-Form Health Survey version 2、WPAI：Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire、BASMI：Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index  
MRI：Magnetic Resonance Imaging  
a：Subgroup analysis for AS and nr-axSpA

#### 4.1.2 有効性の解析 (2.7.3-1.1.1.3)

##### 4.1.2.1 事前に計画した有効性解析方法

4827-006 試験の主要及び副次評価項目の解析方法を以下に示す。評価項目の詳細については 2.7.3-1.1.1.2.1 に示した。また、部分集団解析については 4.1.3 項に追加解析とともに要約した。有効性の主たる解析対象は FAS とした。

##### 主要評価項目

axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合を、割付けに用いた層別因子（薬物動態追加採血の同意有無を除いた、スクリーニング時の CRP レベル（基準範囲上限 (ULN) 以上、ULN 未満）、地域（日本、韓国、台湾）及び疾患（AS、nr-axSpA））を調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間で比較した。ASAS40 達成割合の点推定値及び 95% CI を投与群ごとに算出した。検定における、両側有意水準は 5% とした。なお、Week 16 が欠測の場合は達成しなかった被験者として取り扱った。

##### 副次評価項目

axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成割合並びに AS 患者及び nr-axSpA 患者それぞれにおける Week 16 の ASAS40 達成割合の点推定値及び 95% CI を投与群ごとに算出した。また、axSpA 患者における Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量を、ASDAS-CRP のベースライン値及び割付けに用いた層別因子（主要評価項目と同様）を調整した ANCOVA モデルを用いて、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量の点推定値及び 95% CI を投与群ごとに算出した。なお、ASDAS-CRP 等の連続データについては、Week 16 が欠測の場合は治験薬投与開始時の値で補完する baseline observation carried forward (BOCF) 法を用いた。

#### 4.1.2.2 追加解析（事後解析）

主要評価項目及び副次評価項目を補足するため、Week 44 までの評価を目的としたデータベース固定後に以下の追加解析を計画した。追加解析として実施した部分集団解析については、事前に計画した解析とともに4.1.3項に示した。なお、本追加解析を除く主要な解析については、Week 16 までの評価を目的としたデータベース固定前に計画したものから変更はない。

#### 1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS を対象に、地域別の各投与群の人口統計学的及び他の基準値の特性及びベースラインにおける併用薬（NSAIDs、経口コルチコステロイド及び DMARDs）の使用状況について要約した。

#### 2) ASAS20

AS 又は nr-axSpA 患者における各評価時点の ASAS20 達成割合を投与群ごとに算出した。各評価時点の ASAS20 達成割合の点推定値及び 95%CI を投与群ごとに算出した。また、AS 又は nr-axSpA 患者における各評価時点の ASAS20 達成割合の投与群間の差を算出した。

#### 3) ASDAS-CRP

axSpA 患者における各評価時点の ASDAS-CRP disease activity status (1.3 未満:Inactive disease、1.3 以上 2.1 未満:Low disease activity、2.1 以上 3.5 未満:High disease activity、3.5 以上:Very high disease activity) を投与群ごとに集計した。また、axSpA 患者における各評価時点の ASDAS-CRP improvement criteria (ベースラインからの変化量が 1.1 以上:Clinically important improvement、ベースラインからの変化量が 2.0 以上:Major improvement) を投与群ごとに集計した。

#### 4.1.3 部分集団解析

4827-006 試験で実施した有効性の部分集団解析について、解析対象とした評価項目及び部分集団を解析計画の事前・事後（追加解析）の情報とともにTable 4.1.3-1に示す。

Table 4.1.3-1 部分集団解析の対象とした評価項目及び部分集団

有効性評価項目	部分集団	解析計画
Week 16 における ASAS40 達成割合 (NRI)	AS 患者（副次評価項目として実施）	事前
	nr-axSpA 患者（副次評価項目として実施）	事前
	年齢別（65 歳未満、65 歳以上）	事前
	性別（女性、男性）	事前
	体重別*（71.3 kg 未満、71.3 kg 以上）	事前
	地域別（日本、韓国、台湾）	事前
	罹病期間別*（4.2 年未満、4.2 年以上）	事前
	スクリーニング時の CRP レベル別 （ULN 未満、ULN 以上）	事前
	HLA-B27 陽性／陰性別	事前
	抗 TNF 製剤による前治療有無別	事前
	DMARDs 使用状況別	事後
	ASDAS-CRP disease activity status 別 （1.3 未満:Inactive disease、1.3 以上 2.1 未満:Low disease activity、2.1 以上 3.5 未満:High disease activity、3.5 以上:Very high disease activity）	事後

Table 4.1.3-1 部分集団解析の対象とした評価項目及び部分集団 (Continued)

有効性評価項目	部分集団	解析計画
Week 16 における ASAS20 達成割合 (NRI)	AS 患者 nr-axSpA 患者 地域別 (日本、韓国、台湾)	事後 事後 事後

\*：中央値による区分

AS：Ankylosing Spondylitis、nr-axSpA：non-radiographic axial Spondyloarthritis、ASDAS-CRP：Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score、DMARDs：Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs、NRI：Non-Responder Imputation、TNF：Tumor Necrosis Factor、ULN：Upper Limit of Normal

## 4.2 海外臨床データの外挿

4827-006 試験は、日本、韓国、台湾の axSpA 患者を対象に実施し、試験全体として有効性評価を行っていることから、同一試験内ではあるものの、海外臨床データの外挿可能性を評価するため、ICH E5 ガイドラインに準じて作成された「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成 10 年 8 月 11 日、医薬審第 672 号）に基づき、内因性民族的要因及び外因性民族的要因の類似性を検討した。

その結果、KHK4827 は内因性民族的要因 (axSpA のリスク因子、薬物動態、吸収、代謝及び薬物代謝酵素の遺伝子多型、薬物相互作用等) の影響を受けにくいと考えられ、また、外因性民族的要因 (axSpA の診断基準及び治療) は地域間で差異はないことから、4827-006 試験にて axSpA に対する有効性及び安全性を評価することに問題はないと考えられた (2.7.3-3)。

## 4.3 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他の基準値の特性

### 4.3.1 被験者の内訳 (2.7.3-3.1.2)

本試験への参加について文書による同意を得た 258 名のうち、登録不適格と判定された 99 名を除く 159 名が登録された。登録された被験者 159 名すべてがランダム化され、80 名 (50.3%) (日本：15 名 (18.8%)、韓国：22 名 (27.5%)、台湾：43 名 (53.8%)) が KHK4827 210 mg 群に、79 名 (49.7%) (日本：15 名 (19.0%)、韓国：22 名 (27.8%)、台湾：42 名 (53.2%)) がプラセボ群に割り付けられた。登録された全 159 名のうち、AS にも nr-axSpA にも分類されなかったプラセボ群の 1 名 (0.6%) (登録時に nr-axSpA としてランダム化) を除き、125 名 (78.6%) が AS 患者 (KHK4827 210 mg 群：63 名/80 名 (78.8%)、プラセボ群：62 名/79 名 (78.5%))、33 名 (20.8%) が nr-axSpA 患者 (KHK4827 210 mg 群：17 名/80 名 (21.3%)、プラセボ群：16 名/79 名 (20.3%)) であった。登録されたすべての被験者に試験薬が投与された。

Week 16 到達前に試験を中止した 13 名 (8.2%) (KHK4827 210 mg 群：3 名/80 名 (3.8%)、プラセボ群：10 名/79 名 (12.7%)) を除く、KHK4827 210 mg 群 77 名/80 名 (96.3%) 及びプラセボ群 69 名/79 名 (87.3%) の計 146 名 (91.8%) が Week 16 の評価 (二重盲検期) を完了した。二重盲検期のすべての評価を完了した 146 名のうち、プラセボ群の 1 名を除く 145 名が継続投与期 (非盲検) に移行し、継続投与期に移行したすべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された。Week 16 以降 Week 68 までの間に 12 名 (KHK4827 210 mg 群 4 名、プラセボ群 8 名) が試験を中止し、134 名 (84.3%、KHK4827 210 mg 群 73 名、プラセボ群 61 名) が Week 68 までの試験を完了した。全期間で試験を中止した 25 名の主な中止理由は同意撤回 (12 名) が最も多く、次いで、有害事象 (4 名)、組入れ基準への抵触 (3 名)、個人的な理由及び医師判断 (各 2 名) であった。

本試験では、ランダム化された 159 名すべてを FAS とした。また、PPS は 149 名 (93.7%) (KHK4827 210 mg 群：76 名/80 名 (95.0%)、プラセボ群：73 名/79 名 (92.4%)) であった。



#### 4.3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 (2.7.3-3.1.3)

4827-006 試験では、性別に関して両投与群の男女比は同様であり、プラセボ群、KHK4827 210 mg 群の順（以下同様）に、男性が、61 名（77.2%）、66 名（82.5%）であった。両投与群で年齢は同様であり 38.3±10.8 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、36.6±11.4 歳であった。大部分（155 名（97.5%））が 65 歳未満であった。また、両投与群でベースラインの体重は同様であり、71.41±12.47 kg、72.58±13.94 kg であった。その他、身長及び BMI も両投与群で同様であった。

スクリーニング時の CRP レベルは、1.15±1.19 mg/dL、1.22±1.45 mg/dL であり、プラセボ群の 53 名（67.1%）、KHK4827 210 mg 群の 50 名（62.5%）が、ULN 以上の高 CRP であった。

地域別の被験者割合は、プラセボ群で日本 15 名（19.0%）、韓国 22 名（27.8%）、台湾 42 名（53.2%）、KHK4827 210 mg 群で日本 15 名（18.8%）、韓国 22 名（27.5%）、台湾 43 名（53.8%）であり、両投与群で台湾が 50%以上を占めた。

疾患別の割合は、プラセボ群、KHK4827 210 mg 群の順（以下同様）に、AS 患者が 62 名（78.5%）、63 名（78.8%）、nr-axSpA 患者が 16 名（20.3%）、17 名（21.3%）であり、プラセボ群の 1 名（1.3%）が AS 又は axSpA のいずれにも該当しなかった。PsA を合併する被験者の割合は、4 名（5.1%）、2 名（2.5%）であった。また、両投与群のおよそ 20%の被験者で治験開始までに抗 TNF 製剤の治療歴があった。axSpA の罹病期間は、6.47±6.51 年、7.14±7.68 年であった。人口統計学的及び他の基準値の特性において、両投与群でわずかに差のある項目も認められたが、いずれも顕著な差ではなく、本治験に参加した被験者の特性は、両投与群間で類似していた。

追加解析による人口統計学的及び他の基準値の特性の集計では、FAS において、HLA-B27 陽性の被験者割合は、プラセボ群で日本が 15 名中 4 名（26.7%）、韓国が 22 名中 21 名（95.5%）、台湾が 42 名中 40 名（95.2%）であり、KHK4827 210 mg 群では日本が 15 名中 6 名（40.0%）、韓国が 22 名中 22 名（100.0%）、台湾が 43 名中 40 名（93.0%）であった。日本における HLA-B27 陽性の被験者割合は他の 2 カ国よりも両投与群ともに低かった。また、ベースラインにおける併用薬（NSAIDs、経口ステロイド、DMARDs）の使用状況については、両投与群で差は認められなかった。

#### 4.4 有効性評価結果

##### 4.4.1 主要評価項目 (2.7.3-3.2.1)

##### axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成

axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（Non-responder imputation (NRI)）を Table 4.4.1-1 に示す。有効性の主要評価項目である axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 43.8%（35 名/80 名）（95%CI : 32.7%, 55.3%）と、プラセボ群の 24.1%（19 名/79 名）（95%CI : 15.1%, 35.0%）と比較して高かった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差は 19.7%（ $p=0.018$ ）であり、KHK4827 210 mg 群のプラセボ群に対する主要評価項目の優越性が検証された。

また、KHK4827 210 mg 群の ASAS40 達成は Week 2 の早期から認められ、ASAS40 達成割合は二重盲検期（Week 16 まで）では、いずれの評価時点においてもプラセボ群より高かった（2.7.3-3.2.1）。

なお、Week 16 から KHK4827 210 mg 投与に切り替えたプラセボ群を含め、いずれの投与群でも Week 20 以降、Week 68 までの長期にわたり 32.4～61.6%の範囲で ASAS40 達成割合が維持された (2.7.3-3.2.1)。

Table 4.4.1-1 Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) (FAS)

Parameter	Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
ASAS40 response at Week 16 (NRI)		
n (%)	19 (24.1)	35 (43.8)
95%CI of the percentage	(15.1, 35.0)	(32.7, 55.3)
p-value		0.018
Rate difference		19.7

n: Number of responders

p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by CRP level at screening ( $\geq$  ULN and  $<$  ULN), region (Japan, Korea, Taiwan), and disease subpopulations (AS, nr-axSpA)

NRI: Non Responder Imputation

Difference: KHK4827 210 mg – Placebo

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.1.1

#### 4.4.2 副次評価項目 (2.7.3-3.2.2)

##### 1) axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成

axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) を Table 4.4.2-1 に示す。axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成割合 (NRI) は、KHK4827 210 mg 群で 67.5% (54 名/80 名) (95%CI: 56.1%, 77.6%) と、プラセボ群の 41.8% (33 名/79 名) (95%CI: 30.8%, 53.4%) と比較して高く、その差は 25.7%であった。

また KHK4827 210 mg 群における ASAS20 達成は Week 2 の早期から認められ、ASAS20 達成割合は二重盲検期 (Week 16 まで) では、いずれの評価時点においてもプラセボ群より高かった (2.7.3-3.2.2.1)。

なお、Week 16 から KHK4827 210 mg 投与に切り替えたプラセボ群を含め、いずれの投与群でも Week 20 以降、Week 68 までの長期にわたり 60.3～79.7%の範囲で ASAS20 達成割合が維持された (2.7.3-3.2.2.1)。

Table 4.4.2-1 Week 16 の ASAS20 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) (FAS)

Parameter	Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
ASAS20 response at Week 16 (NRI)		
n/N1 (%)	33/79 (41.8)	54/80 (67.5)
95%CI of the percentage	(30.8, 53.4)	(56.1, 77.6)
Rate difference		25.7

n: Number of responders

N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit

NRI: Non Responder Imputation

Difference: KHK4827 210 mg – Placebo

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.2.1

##### 2) AS 患者及び nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成

AS 患者及び nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) をそれぞれ Table 4.4.2-2 及び Table 4.4.2-3 に示す。

AS 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合 (NRI) は、KHK4827 210 mg 群で 46.0% (29 名/63 名) (95%CI: 33.4%, 59.1%) と、プラセボ群の 25.8% (16 名/62 名) (95%CI: 15.5%, 38.5%) と比較して高く、その差は 20.2%であった。また、KHK4827 210 mg 群における ASAS40 達成割合は、二重盲検期 (Week 16 まで) では、いずれの評価時点においてもプラセボ群より高かった (5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.1)。

なお、axSpA 患者における ASAS40 達成割合と同様に、AS 患者でも両投与群で Week 20 以降、Week 68 までの長期にわたり 31.5~63.2%の範囲で ASAS40 達成割合が維持された (5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.1)。

nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合 (NRI) は、KHK4827 210 mg 群で 35.3% (6 名/17 名) (95%CI: 14.2%, 61.7%) と、プラセボ群の 18.8% (3 名/16 名) (95%CI: 4.0%, 45.6%) と比較して高く、その差は 16.5%であった。また、KHK4827 210 mg 群における ASAS40 達成割合は、二重盲検期 (Week 16 まで) では、いずれの評価時点においてもプラセボ群より高かった (5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.2)。

なお、axSpA 患者における ASAS40 達成割合と同様に、nr-axSpA 患者でも両投与群で Week 20 以降、Week 68 までの長期にわたり 29.4~61.5%の範囲で ASAS40 達成割合が維持された (5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.2)。

nr-axSpA の被験者数は限定的であったものの AS 患者と同様に KHK4827 が有効であることが示唆された。

Table 4.4.2-2 AS 患者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) (FAS)

Parameter	Placebo N = 62	KHK4827 210 mg N = 63
ASAS40 response at Week 16 (NRI)		
n/N1 (%)	16/62 (25.8)	29/63 (46.0)
95%CI of the percentage	(15.5, 38.5)	(33.4, 59.1)
Rate difference	20.2	

n: Number of responders

N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit

NRI: Non Responder Imputation

Difference: KHK4827 210 mg – Placebo

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.1

Table 4.4.2-3 nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) (FAS)

Parameter	Placebo N = 16	KHK4827 210 mg N = 17
ASAS40 response at Week 16 (NRI)		
n/N1 (%)	3/16 (18.8)	6/17 (35.3)
95%CI of the percentage	(4.0, 45.6)	(14.2, 61.7)
Rate difference	16.5	

n: Number of responders

N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit

NRI: Non Responder Imputation

Difference: KHK4827 210 mg – Placebo

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.2

### 3) axSpA 患者における Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量

axSpA 患者における Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量を Table 4.4.2-4 に示す。BOCF を用いた Week 16 における ASDAS-CRP のベースラインからの変化量は、KHK4827 210 mg 群 (N=80) で -1.127 (最小二乗平均値、以下同様) (95%CI: -1.322, -0.931) と、プラセボ群 (N=79) の -0.672 (95%CI: -0.872, -0.473) と比較して低下の程度が大きかった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群のベースラインからの変化量の差は -0.454 (95%CI: -0.689, -0.219) であった。

また、axSpA 患者における KHK4827 210 mg 群の ASDAS-CRP の低下は、Week 2 の早期から認められ、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量 (平均値) は、二重盲検期 (Week 16 まで) のいずれの評価時点においてもプラセボ群より大きかった。KHK4827 210 mg 群では、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量 (平均値) は、Week 8 以降 clinically important improvement (ベースラインからの変化量が 1.1 以上) を超えて低下した。すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降では、Week 20 以降において両投与群の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量は同様に推移し、clinically important improvement を超えて低下した (5.3.5.1-1 Table 14.2-1.4)。

なお、Week 16 から KHK4827 210 mg 投与に切り替えたプラセボ群を含め、KHK4827 210 mg 投与後の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量は、Week 68 までの長期にわたり clinically important improvement を超えた低下が維持された (5.3.5.1-1 Table 14.2-1.4)。

Table 4.4.2-4 axSpA 患者における Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量 (BOCF) (FAS)

Parameter Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline	
				Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
ASDAS-CRP					
Baseline	n	79	80		
	Mean	2.716	2.660		
	SD	0.652	0.615		
	Min	1.27	1.53		
	Median	2.655	2.568		
	Max	4.42	4.56		
Week 16 (BOCF)	n	79	80	79	80
	Mean	1.961	1.467	-0.755	-1.194
	SD	0.944	0.801	0.768	0.830
	Min	0.23	0.11	-2.73	-4.04
	Median	1.809	1.323	-0.688	-1.218
	Max	4.18	3.50	1.20	0.54
	LS mean	2.018	1.564	-0.672	-1.127
	95%CI of LS mean	(1.819, 2.218)	(1.368, 1.760)	(-0.872, -0.473)	(-1.322, -0.931)
	Difference in LS mean		-0.454		-0.454
	95%CI of difference		(-0.689, -0.219)		(-0.689, -0.219)

N: Number of subjects who were randomized

LS mean is based on ANCOVA model adjusted with the baseline, treatment group, strata of CRP level at screening ( $\geq$  ULN and  $<$  ULN), region (Japan, Korea, Taiwan), and disease subpopulations (AS, nr-axSpA).

BOCF: Baseline Observation Carried Forward

Difference: KHK4827 210 mg – Placebo

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.4

#### 4) axSpA 患者の ASDAS-CRP disease activity status 及び ASDAS-CRP improvement criteria (事後解析)

追加解析により axSpA 患者の ASDAS-CRP disease activity status 及び ASDAS-CRP improvement criteria を評価した。axSpA 患者におけるベースライン、Week 2 及び Week 16 の各 ASDAS-CRP disease activity status (1.3 未満 : Inactive disease、1.3 以上 2.1 未満 : Low disease activity、2.1 以上 3.5 未満 : High disease activity、3.5 以上 : Very high disease activity) の要約を Table 4.4.2-5 に示す。BOCF を用いた Week 16 における ASDAS-CRP disease activity status が inactive disease の被験者割合は、KHK4827 210 mg 群 (N=80) で 48.8% (95%CI : 37.4%, 60.2%) と、プラセボ群 (N=79) の 29.1% (95%CI : 19.4%, 40.4%) と比較して高かった。また、ベースラインにおける KHK4827 210 mg 群の inactive disease 及び low disease activity の被験者割合は、それぞれ 0% (95%CI : 0.0%, 4.5%) 及び 21.3% (95%CI : 12.9%, 31.8%) (以下同様)、プラセボ群ではそれぞれ 1.3% (95%CI : 0.0%, 6.9%) 及び 11.4% (95%CI : 5.3%, 20.5%) と両投与群で同様であったが、Week 2 では、KHK4827 210 mg 群でそれぞれ 23.8% (95%CI : 14.9%, 34.6%) 及び 42.5% (95%CI : 31.5%, 54.1%) であり、プラセボ群の 3.8% (95%CI : 0.8%, 10.8%) 及び 29.5% (95%CI : 19.7%, 40.9%) と比較して Week 2 から顕著な疾患活動性の改善が認められた。

Table 4.4.2-5 axSpA 患者におけるベースライン、Week 2 及び Week 16 の各 ASDAS-CRP disease activity status の要約

Parameter Visit Status		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
ASDAS Disease Activity States			
Baseline			
Inactive disease	n/N1 (%)	1/79 (1.3)	0/80 (0.0)
	95%CI of the percentage	(0.0, 6.9)	(0.0, 4.5)
	Rate difference		-1.3
Low disease activity	n/N1 (%)	9/79 (11.4)	17/80 (21.3)
	95%CI of the percentage	(5.3, 20.5)	(12.9, 31.8)
	Rate difference		9.9
High disease activity	n/N1 (%)	59/79 (74.7)	56/80 (70.0)
	95%CI of the percentage	(63.6, 83.8)	(58.7, 79.7)
	Rate difference		-4.7
Very high disease activity	n/N1 (%)	10/79 (12.7)	7/80 (8.8)
	95%CI of the percentage	(6.2, 22.0)	(3.6, 17.2)
	Rate difference		-3.9
Week 2			
Inactive disease	n/N1 (%)	3/78 (3.8)	19/80 (23.8)
	95%CI of the percentage	(0.8, 10.8)	(14.9, 34.6)
	Rate difference		19.9
Low disease activity	n/N1 (%)	23/78 (29.5)	34/80 (42.5)
	95%CI of the percentage	(19.7, 40.9)	(31.5, 54.1)
	Rate difference		13.0
High disease activity	n/N1 (%)	44/78 (56.4)	27/80 (33.8)
	95%CI of the percentage	(44.7, 67.6)	(23.6, 45.2)
	Rate difference		-22.7
Very high disease activity	n/N1 (%)	8/78 (10.3)	0/80 (0.0)
	95%CI of the percentage	(4.5, 19.2)	(0.0, 4.5)
	Rate difference		-10.3

Table 4.4.2-5 axSpA 患者におけるベースライン、Week 2 及び Week 16 の各 ASDAS-CRP disease activity status の要約 (Continued)

Parameter Visit Status		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
Week 16 (BOCF)			
Inactive disease	n/N1 (%)	23/79 (29.1)	39/80 (48.8)
	95%CI of the percentage	(19.4, 40.4)	(37.4, 60.2)
	Rate difference		19.6
Low disease activity	n/N1 (%)	22/79 (27.8)	22/80 (27.5)
	95%CI of the percentage	(18.3, 39.1)	(18.1, 38.6)
	Rate difference		-0.3
High disease activity	n/N1 (%)	29/79 (36.7)	19/80 (23.8)
	95%CI of the percentage	(26.1, 48.3)	(14.9, 34.6)
	Rate difference		-13.0
Very high disease activity	n/N1 (%)	5/79 (6.3)	0/80 (0.0)
	95%CI of the percentage	(2.1, 14.2)	(0.0, 4.5)
	Rate difference		-6.3

n: Number of responders

N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit

BOCF: Baseline Observation Carried Forward

Difference: KHK4827 210 mg – Placebo

ASDAS disease activity states are as below.

Inactive disease: &lt; 1.3, Low disease activity: 1.3 -&lt; 2.1, High disease activity: 2.1 -&lt; 3.5, Very high disease activity: 3.5 -

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.17

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、Week 20 におけるプラセボ群 (N=68) の inactive disease 及び low disease activity の被験者割合は、それぞれ 47.1% (95%CI : 34.8%, 59.6%) 及び 33.8% (95%CI : 22.8%, 46.3%) であり、KHK4827 210 mg 群の投与初期と同様に、KHK4827 210 mg 投与に切替え後早期から、Week 16 の inactive disease 及び low disease activity の被験者割合 (BOCF なし) である 31.9% (95%CI : 21.2%, 44.2%) 及び 30.4% (95%CI : 19.9%, 42.7%) に対して、疾患活動性の改善が認められた。また、Week 68 における KHK4827 210 mg 群 (N=73) の inactive disease 及び low disease activity の被験者割合は、それぞれ 63.0% (95%CI : 50.9%, 74.0%) 及び 26.0% (95%CI : 16.5%, 37.6%)、プラセボ群 (N=61) ではそれぞれ 62.3% (95%CI : 49.0%, 74.4%) 及び 24.6% (95%CI : 14.5%, 37.3%) と同様であった (5.3.5.1-1 Table 14.2-1.17)。いずれの投与群でも KHK4827 210 mg 投与による疾患活動性の改善が Week 68 までの長期にわたり維持された。

axSpA 患者における Week 16 の各 ASDAS-CRP improvement criteria (ベースラインからの変化量が 1.1 以上 : Clinically important improvement、ベースラインからの変化量が 2.0 以上 : Major improvement) の要約を Table 4.4.2-6 に示す。BOCF を用いた Week 16 における major improvement の被験者割合は、KHK4827 210 mg 群 (N=80) で 15.0% (95%CI : 8.0%, 24.7%) と、プラセボ群 (N=79) の 6.3% (95%CI : 2.1%, 14.2%) と比較して高かった。また、Week 16 における clinically important improvement の被験者割合は、KHK4827 210 mg 群 (N=80) で 41.3% (95%CI : 30.4%, 52.8%) と、プラセボ群 (N=79) の 25.3% (95%CI : 16.2%, 36.4%) と比較して高かった。



Table 4.4.2-6 axSpA 患者における Week 16 の ASDAS-CRP スコア改善の要約

Parameter		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
ASDAS-CRP Improvement at Week 16 (BOCF)			
Major Improvement	n/N1 (%)	5/79 (6.3)	12/80 (15.0)
	95%CI of the percentage	(2.1, 14.2)	(8.0, 24.7)
	Rate difference		8.7
Clinically Important Improvement	n/N1 (%)	20/79 (25.3)	33/80 (41.3)
	95%CI of the percentage	(16.2, 36.4)	(30.4, 52.8)
	Rate difference		15.9

N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit

n = Number of subjects who were categorized at the specified visit.

BOCF: Baseline Observation Carried Forward

Difference: KHK4827 210 mg – Placebo

ASDAS-CRP Improvement is as below.

Major Improvement: improvement from baseline > -2, Clinically Important Improvement: improvement from baseline > -1.1

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.18

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、KHK4827 210 mg 群の major improvement 及び clinically important improvement の被験者割合 (BOCF なし) は、それぞれ Week 16 (N=77) では 15.6% (95%CI: 8.3%, 25.6%) 及び 42.9% (95%CI: 31.6%, 54.6%)、Week 44 (N=74) では 27.0% (95%CI: 17.4%, 38.6%) 及び 36.5% (95%CI: 25.6%, 48.5%)、Week 68 (N=73) では 28.8% (95%CI: 18.8%, 40.6%) 及び 37.0% (95%CI: 26.0%, 49.1%) であった (5.3.5.1-1 Table 14.2-1.18)。プラセボ群の major improvement 及び clinically important improvement の被験者割合 (BOCF なし) は、それぞれ Week 16 (N=69) では 7.2% (95%CI: 2.4%, 16.1%) 及び 29.0% (95%CI: 18.7%, 41.2%)、Week 32 (N=64) では 26.6% (95%CI: 16.3%, 39.1%) 及び 26.6% (95%CI: 16.3%, 39.1%)、Week 44 (N=64) では 21.9% (95%CI: 12.5%, 34.0%) 及び 45.3% (95%CI: 32.8%, 58.3%)、Week 68 (N=61) では 32.8% (95%CI: 21.3%, 46.0%) 及び 41.0% (95%CI: 28.6%, 54.3%) であった (5.3.5.1-1 Table 14.2-1.18)。ASDAS-CRP improvement criteria の分類において、いずれの投与群でも KHK4827 210 mg 投与による疾患活動性の改善が Week 68 までの長期にわたり維持された。

#### 4.4.3 探索的評価項目 (2.7.3-3.2.3)

##### 1) 付着部炎

axSpA 患者における Week 16 の付着部炎数のベースラインからの変化量を評価した。ベースラインにおける付着部炎数は、プラセボ群 (79 名) で  $3.3 \pm 3.9$  (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様)、KHK4827 210 mg 群 (80 名) で  $2.7 \pm 3.6$  であった。Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群 (69 名) で  $-1.1 \pm 2.9$ 、KHK4827 210 mg 群 (77 名) で  $-1.2 \pm 2.5$  であり、Week 16 の付着部炎数は、両投与群でベースラインから減少した。また、Week 16 以降の継続投与期では、Week 68 の付着部炎数のベースラインからの変化量は、プラセボ群 (61 名) で  $-2.4 \pm 3.6$ 、KHK4827 210 mg 群 (73 名) で  $-1.8 \pm 3.3$  であり、両投与群でベースラインから減少し、Week 68 まで維持された (5.3.5.1-1 Table 14.2-1.12)。

##### 2) BASMI

axSpA 患者における Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量を評価した。ベースラインにおける BASMI は、プラセボ群 (79 名) で  $2.9 \pm 1.9$ 、KHK4827 210 mg 群 (80 名) で

2.3±1.7 であった。Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（69 名）で-0.1±1.2、KHK4827 210 mg 群（76 名）で-0.3±1.2 であり、Week 16 の BASMI は、両投与群でベースラインと同様であった。また、Week 16 以降の継続投与期では、Week 68 の BASMI のベースラインからの変化量は、プラセボ群（61 名）で-0.7±1.1、KHK4827 210 mg 群（72 名）で-0.5±1.5 であり、継続投与期を通じて BASMI は、両投与群でベースラインと同様であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.13.1）。

### 3) 腫脹関節数

axSpA 患者における Week 16 の腫脹関節数のベースラインからの変化量を評価した。ベースラインにおける腫脹関節数は、プラセボ群（79 名）で 2.4±4.9、KHK4827 210 mg 群（80 名）で 1.0±1.9 であった。Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（69 名）で-0.7±4.5、KHK4827 210 mg 群（77 名）で-0.9±1.9 であり、Week 16 の腫脹関節数は、両投与群でベースラインから減少した（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.14）。プラセボ群の一部の被験者では、Week 16 で腫脹関節数が大きく増加した被験者（ベースラインからの変化量の最大値：19）が認められたが、KHK4827 210 mg 群では大きく増加した被験者（ベースラインからの変化量の最大値：1）は認められなかった。また、Week 16 以降の継続投与期では、Week 68 の腫脹関節数のベースラインからの変化量は、プラセボ群（61 名）で-1.4±5.6、KHK4827 210 mg 群（73 名）で-0.8±1.8 であり、両投与群でベースラインから減少し、Week 68 まで維持された。なお、プラセボ群では、Week 16 で腫脹関節数が大きく増加した被験者とは別の被験者で Week 68 の腫脹関節数が大きく増加した被験者（ベースラインからの変化量の最大値：22）が認められた。（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.14）。

### 4) 患者報告アウトカム

患者報告アウトカムとして、BASDAI、PGA of Spinal Pain、PGA of axSpA、BASFI、ASQoL、SF-36v2 及び Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire（WPAI）を評価した。

患者報告アウトカムの各スコアにおける Week 16 のベースラインからの変化量を Table 4.4.3-1 に示す。おおむねすべての評価項目でプラセボ群及び KHK4827 210 mg 群ともに各スコアは改善方向に変化したが、両投与群を比較して顕著な差は認められなかった。

また、Week 16 以降の継続投与期では、プラセボ群の KHK4827 210 mg 投与への変更直後を除いて、両投与群で同様のベースラインからの変化量を示した（5.3.5.1-1）。



Table 4.4.3-1 患者報告アウトカムの各スコアにおける Week 16 のベースラインからの変化量 (FAS)

評価項目	ベースラインの各スコア		Week 16 における ベースラインからの変化量	
	Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Placebo N = 69	KHK4827 210 mg N = 77
BASDI				
スコア	6.42±1.57	6.22±1.37	-2.42±1.93	-2.94±2.08
平均スコア	6.44±1.91	6.11±1.97	-2.51±2.24	-2.93±2.67
平均 PGA of Spinal Pain スコア	6.50±2.22	6.26±1.68	-2.30±2.56	-2.99±2.32
PGA of axSpA スコア	6.4±2.2	6.2±1.8	-2.2 ±2.5	-2.8±2.4
BASFI スコア	3.55±2.54	3.69±2.27	-0.69±2.21	-1.15±1.81
ASQoL	9.07±4.45	8.45±4.25	-3.96±3.92	-3.74±4.23
SF-36v2				
トータルスコア	104.93±17.62	108.75±14.34	10.57±15.77	9.93±13.82
Physical Component Summary	30.54±10.47	29.19±11.78	3.95±9.44	5.49±9.27
Mental Component Summary	49.87±6.65	50.66±7.04	-0.95±6.40	-0.28±6.19
Role/Social Component Summary	38.49±16.60	42.83±16.10	10.40±15.35	7.80±12.23
WPAI				
Percent Work Time Missed Due to Problem	4.4±8.7 <sup>a</sup>	3.8±9.0 <sup>b</sup>	-0.5±8.4 <sup>c</sup>	-1.1±6.7 <sup>d</sup>
Percent Impairment While Working Due to Problem	51.8±23.7 <sup>e</sup>	52.2±22.0 <sup>b</sup>	-20.9±23.9 <sup>c</sup>	-20.0±21.5 <sup>d</sup>
Percent Overall Work Impairment Due to Problem	54.6±22.9 <sup>a</sup>	53.5±22.4 <sup>b</sup>	-20.9±23.8 <sup>c</sup>	-20.0±21.5 <sup>d</sup>
Percent Activity Impairment Due to Problem	53.4±23.0	52.1±21.9	-19.3±23.0	-20.5±22.3

平均値±標準偏差

BASDI 平均スコア：脊椎のこわばりに関連した BASDAI の設問 Q5 及び Q6 の平均スコア、

平均 PGA of Spinal Pain：Total PGA of Spinal Pain 及び Nocturnal PGA of Spinal Pain のスコアの平均値

a：n=66、b：n=58、c：n=54、d：n=53、e=67

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.5、Table 14.2-1.6、Table 14.2-1.7.1、Table 14.2-1.8、Table 14.2-1.9、Table 14.2-1.10.1、Table 14.2-1.10.10～14.2-1.10.12、Table 14.2-1.11.1～Table 14.2-1.11.4

#### 4.4.4 部分集団解析における結果の比較 (2.7.3-3.3)

axSpA 患者を対象とした 4827-006 試験において、主要評価項目の補足解析として Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) について、人口統計学的特性 (年齢、性別、体重、地域) 別、ベースラインの疾患特性 (罹病期間、CRP レベル、HLA-B27、ASDAS-CRP disease activity status (事後解析)) 別及び前治療 (抗 TNF 製剤、DMARDs 使用状況 (事後解析)) 別に部分集団解析を実施した。また、副次評価項目の補足解析として Week 16 の ASAS20 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) について、疾患 (AS 患者、nr-axSpA 患者) 別及び地域別 (事後解析) に部分集団解析を実施した。

各部分集団別の axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) を Table 4.4.4-1 に示す。主要評価項目の補足解析における各部分集団の有効性は、各投与群 2 名で Week 16 における ASAS40 達成被験者がいなかった年齢別 (65 歳以上) の結果及び ASDAS-CRP disease activity status 別の比較における inactive disease の部分集団がプラセボ群の 1 名のみであり比較できなかったことを除いて、その他のいずれの部分集団においても Week 16 の ASAS40 達成割合 (NRI) は、KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較して高く (5.3.5.1-1)、検討した部分集団においてはおおむね axSpA に対する KHK4827 の有効性が確認された。

Table 4.4.4-1 各部分集団別の axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) (FAS)

Parameter	部分集団	投与群	N	ASAS40 response at Week 16 (NRI)	
				n (%)	Rate difference
Age (yrs)	<65	Placebo	77	19 (24.7)	20.2
		KHK4827 210 mg	78	35 (44.9)	
	≥65	Placebo	2	0 (0.0)	0.0
		KHK4827 210 mg	2	0 (0.0)	
Sex	Male	Placebo	61	15 (24.6)	20.9
		KHK4827 210 mg	66	30 (45.5)	
	Female	Placebo	18	4 (22.2)	13.5
		KHK4827 210 mg	14	5 (35.7)	
Weight	<71.3 kg	Placebo	40	11 (27.5)	13.5
		KHK4827 210 mg	39	16 (41.0)	
	≥71.3 kg	Placebo	39	8 (20.5)	25.8
		KHK4827 210 mg	41	19 (46.3)	
Disease Duration (yrs)	<4.2	Placebo	38	10 (26.3)	14.2
		KHK4827 210 mg	37	15 (40.5)	
	≥4.2	Placebo	37	8 (21.6)	25.7
		KHK4827 210 mg	38	18 (47.4)	
CRP Level at Screening	<ULN	Placebo	26	4 (15.4)	14.6
		KHK4827 210 mg	30	9 (30.0)	
	≥ULN	Placebo	53	15 (28.3)	23.7
		KHK4827 210 mg	50	26 (52.0)	
HLA-B27	Positive	Placebo	65	16 (24.6)	21.0
		KHK4827 210 mg	68	31 (45.6)	
	Negative	Placebo	14	3 (21.4)	11.9
		KHK4827 210 mg	12	4 (33.3)	
ASDAS-CRP Disease Activity States	Inactive disease	Placebo	1	0 (0.0)	-
		KHK4827 210 mg	0	-	
	Low disease activity	Placebo	9	0 (0.0)	47.1
		KHK4827 210 mg	17	8 (47.1)	
	High disease activity	Placebo	59	17 (28.8)	12.3
		KHK4827 210 mg	56	23 (41.1)	
Anti-TNF Therapy Use	No	Placebo	10	2 (20.0)	37.1
		KHK4827 210 mg	7	4 (57.1)	
	Yes	Placebo	62	16 (25.8)	19.5
		KHK4827 210 mg	64	29 (45.3)	
DMARDs Use	No	Placebo	17	3 (17.6)	19.9
		KHK4827 210 mg	16	6 (37.5)	
	Yes	Placebo	41	14 (34.1)	3.9
		KHK4827 210 mg	42	16 (38.1)	
	Yes	Placebo	38	5 (13.2)	36.8
		KHK4827 210 mg	38	19 (50.0)	

n: Number of responders

NRI: Non Responder Imputation

Difference: KHK4827 210 mg – Placebo

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.15.1～Table 14.2-1.15.5、Table 14.2-1.15.7～Table 14.2-1.15.10

AS 患者及び nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS20/40 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) をそれぞれ Table 4.4.4-2 及び Table 4.4.4-3 に示す。いずれの患者集団においても、Week 16 の ASAS20/40 達成割合 (NRI) は、KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較して高く、nr-axSpA の被験者数は限定的であったものの AS 患者と同様に KHK4827 が有効であることが示唆された。

Table 4.4.4-2 AS 患者における Week 16 の ASAS20/40 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) (FAS)

Parameter	Placebo N = 62	KHK4827 210 mg N = 63
ASAS20 response at Week 16 (NRI)		
n/N1 (%)	26/62 (41.9)	44/63 (69.8)
95%CI of the percentage	(29.5, 55.2)	(57.0, 80.8)
Rate difference		27.9
ASAS40 response at Week 16 (NRI)		
n/N1 (%)	16/62 (25.8)	29/63 (46.0)
95%CI of the percentage	(15.5, 38.5)	(33.4, 59.1)
Rate difference		20.2

n: Number of responders

N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit

NRI: Non Responder Imputation

Difference: KHK4827 210 mg – Placebo

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.1、5.3.5.1-1 Table 14.2-1.16.1

Table 4.4.4-3 nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS20/40 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) (FAS)

Parameter	Placebo N = 16	KHK4827 210 mg N = 17
ASAS20 response at Week 16 (NRI)		
n/N1 (%)	7/16 (43.8)	10/17 (58.8)
95%CI of the percentage	(19.8, 70.1)	(32.9, 81.6)
Rate difference		15.1
ASAS40 response at Week 16 (NRI)		
n/N1 (%)	3/16 (18.8)	6/17 (35.3)
95%CI of the percentage	(4.0, 45.6)	(14.2, 61.7)
Rate difference		16.5

n: Number of responders

N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit

NRI: Non Responder Imputation

Difference: KHK4827 210 mg – Placebo

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.2、5.3.5.1-1 Table 14.2-1.16.2

地域別の axSpA 患者における Week 16 の ASAS20/40 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) を Table 4.4.4-4 に示す。いずれの地域においても、Week 16 の ASAS20/40 達成割合 (NRI) は、KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較して高く、地域によらず KHK4827 の有効性が確認された。日本において KHK4827 210 mg 群の ASAS40 達成割合は低かった。この一因としては、KHK4827 の axSpA 患者に対する有効性がベースラインの CRP レベル別において、ULN 以上の部分集団で ULN 未満の部分集団より高い傾向が認められたことから (Table 4.4.4-1)、日本の axSpA 患者におけるベースラインの CRP が ULN 以上の被験者割合が、韓国及び台湾と比べて低かったことが影響したと考えられた (2.7.3 Table 6-1)。KHK4827 210 mg 群の ASAS20 達成割合は各地域で同様であったが、ASAS20 達成割合の両投与群の差は日本で大きく、韓国及び台湾でプラセボ群の ASAS20 達成割合が日本より高かった。なお、HLA-B27 陰性の部分集団より HLA-B27 陽性の部分集団で有効性が高い傾向が認められたが (Table 4.4.4-1)、韓国及び台湾の大部分の被験者が HLA-B27 陽性であり (2.7.3 Table 6-1)、HLA-B27 陰性の被験者割合が低かったことから、HLA-B27 陽性/陰性別の影響についての詳細は不明であった。

Table 4.4.4-4 地域別の axSpA 患者における Week 16 の ASAS20/40 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) (FAS)

Parameter	Region					
	Japan		Korea		Taiwan	
	Placebo N = 15	KHK4827 210 mg N = 15	Placebo N = 22	KHK4827 210 mg N = 22	Placebo N = 42	KHK4827 210 mg N = 43
ASAS20 response at Week 16 (NRI)						
n (%)	3 (20.0)	9 (60.0)	11 (50.0)	17 (77.3)	19 (45.2)	28 (65.1)
95%CI of the percentage	(4.3, 48.1)	(32.3, 83.7)	(28.2, 71.8)	(54.6, 92.2)	(29.8, 61.3)	(49.1, 79.0)
Rate difference		40.0		27.3		19.9
ASAS40 response at Week 16 (NRI)						
n (%)	3 (20.0)	4 (26.7)	6 (27.3)	12 (54.5)	10 (23.8)	19 (44.2)
95%CI of the percentage	(4.3, 48.1)	(7.8, 55.1)	(10.7, 50.2)	(32.2, 75.6)	(12.1, 39.5)	(29.1, 60.1)
Rate difference		6.7		27.3		20.4

n: Number of responders

NRI: Non Responder Imputation

Difference: KHK4827 210 mg – Placebo

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.15.6, Table 14.2-1.19.1

#### 4.5 長期投与時における効果の持続、耐薬 (2.7.3-5)

4827-006 試験で、KHK4827 210 mg 群の Week 24、Week 44、Week 68 における ASAS40 達成割合はそれぞれ 46.7% (35 名/75 名)、59.5% (44 名/74 名)、61.6% (45 名/73 名)、ASAS20 達成割合はそれぞれ 70.7% (53 名/75 名)、74.3% (55 名/74 名)、78.1% (57 名/73 名) であり、Week 16 以降も疾患の改善効果が持続した。継続投与期 (Week 16 以降) から KHK4827 210 mg が投与されたプラセボ群も同様に、Week 40 (KHK4827 投与開始後 Week 24 に相当)、Week 68 における ASAS40 達成割合はそれぞれ 44.6% (29 名/65 名)、57.4% (35 名/61 名)、ASAS20 達成割合はそれぞれ 67.7% (44 名/65 名)、78.7% (48 名/61 名) であり、KHK4827 210 mg 投与への切替後に疾患の改善が認められるとともに効果が持続した。また、ASAS 構成項目 (PGA of axSpA、Total PGA of spinal pain 及び Nocturnal PGA of spinal pain の平均値、BASFI、BASDAI の Q5 及び Q6 の平均スコア)、ASDAS-CRP では、いずれも Week 16 と同様の値が持続した (5.3.5.1-1)。

治験期間を通じて、KHK4827 210 mg の投与を受けた 148 名中 1 名 (0.7%) で KHK4827 投与開始後に抗 KHK4827 結合抗体陽性が認められたが、KHK4827 中和抗体は陰性であった (5.3.5.1-1 Table 14.3.6-2.1)。4827-006 試験では抗体陽性割合が低かったことから、抗 KHK4827 抗体産生による KHK4827 の有効性への影響は検討できなかった。

以上より、axSpA 患者に KHK4827 を長期間投与した際の有効性が示され、長期間投与によって耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

#### 4.6 用法及び用量の設定 (2.7.3-4)

KHK4827 の axSpA に対する有効性は、4827-006 試験で評価した。4827-006 試験における KHK4827 の用法及び用量は、axSpA の近縁疾患である PsA を対象に KHK4827 の関節症状改善効果を検討した海外第 II 相臨床試験 (20101227 試験 (2.7.6-2)) 及び第 III 相臨床試験 (20090406 試験 (2.7.6-3) 及び 20110144 試験 (2.7.6-4)) の結果から、「KHK4827 210 mg を Day 1 (Week 0)、Week 1、Week 2 に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。」と設定し、4827-006 試験にて axSpA に対する当該用法及び用量の妥当性を確認することとした。

20101227 試験では、有効性の主要評価項目である Week 12 における ACR20 達成割合は、KHK4827 を 2 週に 1 回反復 SC 投与した KHK4827 140 mg 群及び KHK4827 280 mg 群ともにプラセボ群と比較して有意な関節症状改善効果が認められ、両 KHK4827 群で同様の関節症状改善効果を示した。Week 12 における ACR50/70 達成割合も同様にいずれの KHK4827 群もプラセボ群と比較して高値を示した。20101227 試験の中間解析から、投与量 140 mg でほぼ最大反応が認められ、210 mg を投与したときに 280 mg と同様の有効性が示されると予測されたこと、Week 12～24 では、KHK4827 の関節症状改善効果が持続していることが示されたことから、長期投与期（～Week 264）での 2 週に 1 回の投与量を全被験者で 280 mg から 210 mg へと変更した。変更後の KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回反復 SC 投与した長期投与期（Week 12～108）の評価において、Week 24、Week 52、Week 108 における ACR20/50/70 達成割合から、Week 24 以降も関節症状の改善効果を持続することが確認された。

20090406 試験では、有効性の主要評価項目である Week 16 における ACR20 達成割合は、KHK4827 を 2 週に 1 回反復 SC 投与した KHK4827 140 mg 群及び KHK4827 210 mg 群ともにプラセボ群と比較して有意な関節症状改善効果が認められ、KHK4827 210 mg 群で KHK4827 140 mg 群と比較して高い効果を示した。Week 16 における ACR50/70 達成割合は、ACR20 と同様にいずれの KHK4827 群もプラセボ群と比較して高値を示した。

20100144 試験では、有効性の主要評価項目である Week 16 における ACR20 達成割合は、KHK4827 を 2 週に 1 回反復 SC 投与した KHK4827 140 mg 群及び KHK4827 210 mg 群ともにプラセボ群と比較して有意な関節症状改善効果が認められた。Week 16 における ACR50/70 達成割合は、ACR20 と同様に両 KHK4827 群間で差はなく、いずれの KHK4827 群もプラセボ群と比較して高値を示した。

PsA 患者を対象に KHK4827 の関節症状改善効果を検討したいずれの試験においても、KHK4827 140 mg 群及び KHK4827 210 mg 群は顕著な関節症状改善効果を示した。20090406 試験では KHK4827 210 mg 群で KHK4827 140 mg 群と比較して高い効果を示し、20100144 試験では両 KHK4827 群で同様の効果を示した。また、20101227 試験では KHK4827 210 mg 群の長期投与により関節症状改善効果が持続することが示された。PsA と axSpA は類似した病態生理を有し、脊椎関節炎症状に対する KHK4827 の治療効果は同様と考えられることから（[Raychaudhuri and Deodhar, 2014](#)）、axSpA 患者においても KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回反復 SC 投与することで顕著な関節症状改善効果が期待できると考えられた。なお、投与初期においては、PsA を対象としたいずれの海外相臨床試験でも、血清中 KHK4827 濃度の定常状態への早期到達のため Week 2 まで（Day 1（Week 0）及び Week 1）週 1 回投与とし、有効性及び安全性に問題ないことが確認されていることから、4827-006 試験でも同様に設定した。

4827-006 試験では、Week 16 までの二重盲検期において、KHK4827 210 mg 群はプラセボ群と比較して有意な疾患改善効果を認め（4.4.1項）、Week 16 以降の長期投与時（～Week 68）においてもその効果が持続することが示された（4.5項）。また、部分集団解析の結果から、検討した部分集団においてはおおむね KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較して有効であることが示された（4.4.4項）。nr-axSpA の被験者数は限定的であったものの AS 患者と同様に KHK4827 が有効であることが示唆されたことから（4.4.2項）、axSpA のこれらの部分集団に対して同一の用法及び用量を設定することは妥当と考えられた。

4827-006 試験の安全性は、Week 16 までの二重盲検期において、KHK4827 210 mg 群とプラセボ群で同様であり、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降 Week 68 までの長期投与においても、特筆すべき安全性上の問題は認められなかった（2.7.4-2）。

以上の結果より、axSpA 患者に対する KHK4827（ブロダルマブ（遺伝子組換え））の用法及び用量を「通常、成人にはブロダルマブ（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。」と設定することは妥当であると考えた。なお、本設定は、本邦で既承認の「既治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症」における KHK4827 の用法及び用量と同一である。



## 5 安全性の概括評価

### 5.1 安全性評価の計画

#### 5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 (2.7.4-1.1.1)

KHK4827 の安全性は、協和キリン株式会社が日本、韓国、台湾で実施した第 III 相臨床試験 1 試験 (4827-006 試験) をもとに評価した。

4827-006 試験は、axSpA 患者を対象とした第 III 相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検継続試験であり、評価資料として使用した。本申請では治験終了時である Week 68 まで、途中で中止した被験者では中止までの成績をまとめた。

また、近縁疾患である PsA 患者を対象とした第 II 相臨床試験 (20101227 試験) 及び第 III 相臨床試験 (20090406 試験及び 20110144 試験) を参考資料として使用した。

各試験の概略については Table 1.2.2-1 に示した。

#### 5.1.2 安全性の評価方法

安全性評価試験 (4827-006 試験) における安全性の評価項目は、有害事象、身体所見、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)、バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数、体温) の測定、体重、標準 12 誘導心電図検査、抗 KHK4827 抗体検査、心身に関する評価 (コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) 及びうつ病性障害スクリーニング評価ツール (PHQ-8)) 等とした。

有害事象は、投与群別、治験薬との関連性別、重症度別、初回発現時期別に集計した。また、比較的良好に見られる有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止 (治験の中止含む) 又は休薬に至った有害事象の発現割合を集計した。

すべての有害事象名及び副作用名は MedDRA version 22.0 の基本語 (PT) を用いて表示し、PT 及び器官別大分類 (SOC) 別に集計した。Week 16 までに発現した事象は投与群別に要約し、発現割合 (発現被験者数/投与被験者数) で集計した。また、KHK4827 投与後かつ Week 44 までの KHK4827 投与被験者を対象とした解析では、人年法を用いて KHK4827 の曝露 (exposure) 期間で調整した有害事象の発現率を算出した。KHK4827 の曝露期間は、KHK4827 の初回投与日から KHK4827 の最終投与日に 14 日間を加えた日までとした。曝露期間で調整した有害事象の発現率は、KHK4827 投与期間中に発現した有害事象の件数を曝露期間 (人年) で除して算出した。

KHK4827 の臨床試験から得られた安全性に関するデータ (有害事象発現状況、リスク評価、抗 KHK4827 抗体産生状況等) を総合的に評価した結果、KHK4827 における重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクにそれぞれ該当する事象を注目すべき有害事象として定義した。器官別又は症候群別の有害事象解析では、これらの注目すべき有害事象の評価に際し、Standardised MedDRA queries (SMQs)、MedDRA の SOC、又は治験依頼者が定義した事象等を用いた。

部分集団解析の検討では、性別、年齢別 (65 歳未満/以上)、体重別 (71.3 kg 未満/以上)、疾患分類別 (AS、nr-axSpA)、前治療別 (抗 TNF 製剤治療歴の有無)、地域別 (日本、韓国、台湾) にそれぞれ有害事象及び副作用の発現状況を集計した。

臨床検査、バイタルサイン、心電図の有害事象の重症度について、評価資料（4827-006 試験）では CTCAE v4.0 の基準（参考資料では CTCAE v4.0 又は v4.03 の基準）又は施設基準範囲をもとに、異常値の有無を確認し、異常値が認められた場合にベースライン値と比較して臨床上問題となる変動か否かを治験責任医師等が判定した。その他、安全性評価項目として抗体検査、心身に関する評価を行った。

## 5.2 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報

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・効果で製造販売承認取得以降、動物を用いた非臨床試験は実施していない。

## 5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度

### 5.3.1 主な組入れ基準

4827-006 試験での選択基準を Table 5.3.1-1 に、主な除外基準を Table 5.3.1-2 に示した。

Table 5.3.1-1 4827-006 試験の選択基準

項目	選択基準
年齢	同意取得時に 18 歳以上の患者（現地法に従う）
疾患分類	<p>発症時の年齢が 45 歳未満で、慢性背部痛が 3 ヶ月以上持続する患者のうち、ASAS の axSpA 分類基準（クローン病を除く）を満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AS 患者：X 線画像上、両側の場合 Grade 2 以上、片側の場合 Grade 3～4 の仙腸関節炎所見を認め（X 線画像は同意取得時前 6 ヶ月以内に撮影したものを使用可とし、中央検査機関による読影）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。</li> </ul> <p>又は</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nr-axSpA 患者：X 線画像上、両側の場合 Grade 2 以上、片側の場合 Grade 3～4 の仙腸関節炎所見を認めない（X 線画像は同意取得時前 6 ヶ月以内に撮影したものを使用可とし、中央検査機関による読影）</li> </ul> <p>かつ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>以下のいずれか一つを満たす <ul style="list-style-type: none"> <li>MRI 上、仙腸関節に Spondyloarthritis Research Consortium of Canada（SPARCC）レベル 2 以上の炎症を認め（中央検査機関による読影）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</li> <li>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 つ以上有する（ただし、1 つは CRP 上昇*（CRP &gt; 基準値上限（ULN））を必須とする）</li> </ul> </li> </ul> <p>*：過去の検査結果又はスクリーニング時  ※：axSpA による CRP 上昇（中央検査機関での測定）と判断される場合に限る</p>
疾患の状態	<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング時及び本登録時の BASDAI スコアが 4 以上の患者</li> <li>スクリーニング時及び本登録時の脊椎痛スコア（BASDAI question #2）が 4 以上の患者</li> </ul>

Table 5.3.1-1 4827-006 試験の選択基準 (Continued)

項目	選択基準
治療歴	<ul style="list-style-type: none"> <li>本登録前に背部痛に対して経口 NSAIDs を用いた十分な治療（3 ヶ月以上）を受けたことがあるが、治療効果が不十分であった患者（ただし、経口 NSAIDs に対し、禁忌又は忍容性不良の場合は本基準を満たさなくても登録を可とする）</li> <li>非生物学的 DMARDs（MTX 又はスルファサラジン）投与を受けている場合、治験薬初回投与の 3 ヶ月以上前から投与を受け、かつ 4 週間以上前から一定用量で投与を受けている患者</li> <li>経口ステロイドの投与を受けている場合、治験薬初回投与の 4 週間以上前から投与を受けている患者</li> </ul>
結核検査	<p>スクリーニング時の胸部 X 線検査又は胸部 CT 検査の結果、活動性結核を疑う所見が認められず、以下のいずれかの基準に該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>クオンティフェロン検査又は T-SPOT 検査が陰性の患者</li> <li>クオンティフェロン検査若しくは T-SPOT 検査が判定保留又は判定不能の場合、再検査の結果が陰性</li> <li>クオンティフェロン検査又は T-SPOT 検査の再検査が判定保留の場合、少なくとも治験薬投与開始前 3 週間、抗結核薬（原則としてイソニアジド）の投与を継続している患者</li> <li>クオンティフェロン検査若しくは T-SPOT 検査（再検査を含む）が陽性又はクオンティフェロン検査若しくは T-SPOT 検査の再検査が判定不能の場合、胸部 CT 検査で活動性結核を疑う所見が認められず、かつ少なくとも治験薬投与開始前 3 週間、抗結核薬（原則としてイソニアジド）の投与を継続している患者</li> </ul>

Table 5.3.1-2 4827-006 試験の主な除外基準

項目	除外基準
合併症・既往歴	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 脊椎の完全強直（融合）が認められる患者</li> <li>• 本剤の評価に影響を及ぼす可能性のある axSpA 以外の炎症性疾患（反応性関節炎、炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎、SAPHO 症候群（掌蹠膿疱症性骨関節炎）、線維筋痛症、強直性脊椎骨増殖症、硬化性腸骨骨炎、変形性脊椎症、変形性仙腸関節症等）を有する患者</li> <li>• 治験薬初回投与前 12 ヶ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症又は脳卒中を発症した患者</li> <li>• 治験責任医師又は治験分担医師により本治験への参加によって悪化の可能性がある と判断される、合併症又は心電図（ECG）異常を有する患者</li> <li>• クローン病の既往を有する患者</li> </ul>
臨床検査値	<ul style="list-style-type: none"> <li>• スクリーニング時に以下のいずれかが認められた患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>– AST 又は ALT &gt; 2×ULN（基準値上限）</li> <li>– 血清直接ビリルビン ≥ 1.5 mg/dL（25.7 μmol/L）</li> <li>– WBC &lt; 3000/μL</li> <li>– 好中球数 &lt; 2000/μL</li> </ul> </li> </ul>
治療歴	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 治験薬初回投与前 4 週間以内に DMARDs を使用している患者（一定用量の MTX 又はスルファサラジンを除く）、又は生ワクチンの投与を受けた患者</li> <li>• 麻薬性鎮痛薬（トラマドールを除く）又は医療用大麻を本登録前 1 週間以内に使用した患者</li> <li>• 2 種類以上の抗 TNF 製剤による前治療歴を有する患者</li> <li>• 以下に示す市販又は治験中の生物学的製剤の使用歴を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>– 抗 TNF 製剤：治験薬初回投与前 4 週間以内のエタネルセプト、治験薬初回投与前 8 週間以内のインフリキシマブ、治験薬初回投与前 10 週間以内のその他の抗 TNF 製剤（アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル等）</li> <li>– 抗 IL-17 生物学的製剤（プロダルマブ、セクキヌマブ、イクセキズマブ等）</li> <li>– 治験薬初回投与前 6 ヶ月以内の抗 IL-12/IL-23 生物学的製剤（ウステキヌマブ、ブリアキヌマブ等）</li> </ul> </li> <li>• 治験薬初回投与前 4 週間以内に関節内／筋肉内投与及び経口剤を除く全身投与の副腎皮質ステロイド薬による治療を受けた者</li> </ul>
感染症	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 以下の定義による活動性感染症又は感染症の既往歴を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>– 活動性感染症で治験薬初回投与前 4 週間以内に抗感染症薬の全身投与を受けた</li> <li>– 治験薬初回投与前 8 週間以内に入院又は抗感染症薬の静脈内投与を要する重篤な感染症が認められた</li> <li>– 治験責任医師又は治験分担医師により本治験への参加によって悪化の可能性がある と判断される、再発性／慢性感染症又はその他の活動性感染症</li> </ul> </li> <li>• ヒト免疫不全ウイルス感染歴を有する患者</li> <li>• スクリーニング検査で実施したウイルス感染症検査項目（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、HTLV-1 抗体）のいずれかが陽性の患者</li> </ul>
過敏症	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本治験中に使用する薬剤又はその成分に対する過敏症の既往を有する患者</li> </ul>
悪性腫瘍	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 活動性悪性腫瘍を有する患者（皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、悪性黒色腫を含む）</li> <li>• 本登録前 5 年以内の悪性腫瘍の既往を有する患者（治療により寛解したとみなされる皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌、乳管上皮内癌を除く）</li> </ul>
精神疾患・その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本登録時の C-SSRS 評価において、自殺念慮（深刻度 4 又は 5）又は何らかの自殺行動が過去又は現在に認められる患者</li> <li>• 精神疾患、アルコール及び／又は薬物乱用の既往又は現病を有する患者</li> <li>• 本登録時の PHQ-8 スコアが 15 点以上の、重度のうつ病を有する患者（PHQ-8 スコアが 10～14 点の場合は、精神科領域の専門家に相談すべきである）</li> </ul>

### 5.3.2 曝露の状況 (2.7.4-1.2)

4827-006 試験では合計 159 名（プラセボ群 79 名、KHK4827 210 mg 群 80 名）に治験薬が投与され、159 名すべてを安全性解析対象集団とした。

Week 16 前に 13 名（KHK4827 210 mg 群 3 名、プラセボ群 10 名）が治験を中止し、146 名（プラセボ群 69 名、KHK4827 210 mg 群 77 名）が二重盲検期（Week 16 まで）を完了した。Week 16 以降の非盲検継続投与期に移行した 145 名の被験者に KHK4827 210 mg が投与され、134 名が Week 68 までの治験を完了した。

二重盲検期では KHK4827 210 mg の曝露期間の中央値（最小値、最大値、以下同様）は、113.0 日（29, 116 日）であり、総投与量の中央値は 1890.0 mg（630, 1890 mg）であった。

治験期間をとおして、Week 68 までの KHK4827 210 mg の曝露期間の中央値は 389.5 日（29, 484 日）であり、総投与量の中央値は 5670.0 mg（630, 7350 mg）であった。

### 5.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性 (2.7.4-1.3)

被験者全体では、男性 127 名、女性 32 名と男性被験者が多かった。治験参加同意取得時の年齢は、159 名中 155 名が 65 歳未満であった。

ベースラインの体重（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群で 71.41±12.47 kg、KHK4827 210 mg 群で 72.58±13.94 kg であった。人口統計学的特性である年齢、年齢の区分別、体重、身長、BMI に関して、両投与群間で均衡がとれていた。

スクリーニング時の CRP レベルは、プラセボ群が 1.15±1.19 mg/dL、KHK4827 210 mg 群が 1.22±1.45 mg/dL であった。プラセボ群では 53 名（67.1%）、KHK4827 210 mg 群では 50 名（62.5%）が基準範囲上限以上の高 CRP レベルであった。地域別の被験者割合は、プラセボ群では日本 19.0%、韓国 27.8%、台湾 53.2%であり、KHK4827 210 mg 群では日本 18.8%、韓国 27.5%、台湾 53.8%であった。いずれの群でも台湾の被験者数が最も多く、50%以上であった。疾患の部分集団について、AS 被験者数はプラセボ群 62 名（78.5%）、KHK4827 210 mg 群 63 名（78.8%）であり、nr-axSpA 被験者数はプラセボ群 16 名（20.3%）、KHK4827 210 mg 群 17 名（21.3%）であった。プラセボ群の 1 名がいずれにも分類されなかった。PsA を合併する被験者割合は、プラセボ群で 5.1%、KHK4827 210 mg 群で 2.5%であった。抗 TNF 療法の前治療歴では、使用歴なしの被験者が各群約 80%であった。axSpA の罹病期間はプラセボ群で 6.47±6.51 年、KHK4827 210 mg 群で 7.14±7.68 年であった。各ベースラインの特性について両投与群でわずかに差のある項目も認められたが、いずれも顕著な差ではなく、被験者の疾患背景は両投与群で同様と考えられた。

地域別では、KHK4827 210 mg 群の性別において、女性が日本 46.7%、韓国 4.5%、台湾 14.0%と日本で女性被験者の割合が多かった。HLA-B27 陽性の被験者の割合は、プラセボ群で日本 26.7%、韓国 95.5%、台湾 95.2%、KHK4827 210 mg 群で日本 40.0%、韓国 100.0%、台湾 93.0%であった。日本における HLA-B27 陽性の被験者の割合は他の 2 カ国よりも両投与群ともに低かった。

## 5.4 有害事象

4827-006 試験の二重盲検期（Week 16 まで）において、プラセボ群又は KHK4827 210 mg 群のいずれかの投与群で 2 名以上の被験者に発現した有害事象を比較的良好に見られる有害事象と定義した。また、全期間（Week 68 まで、以下同様）で、KHK4827 投与被験者において曝露期間で調整した発現率が 2/100 人年以上の有害事象を比較的良好に見られる有害事象と定義した。

#### 5.4.1 比較的良好に見られる有害事象及び副作用 (2.7.4-2.1.1.1)

##### 1) 二重盲検期 (Week 16 まで)

二重盲検期では、プラセボ群で 79 名中 45 名 (57.0%)、KHK4827 210 mg 群で 80 名中 44 名 (55.0%) に有害事象が発現し、発現割合に差は認められなかった (2.7.4 Table 2.1-1)。

事象別では、KHK4827 210 mg 群で「上咽頭炎」が最も多く 8 名 (10.0%) に発現した。次いで、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 4 名 (5.0%)、「下痢」、「口腔内潰瘍形成」、「鼻炎」が各 3 名 (3.8%) に発現した。プラセボ群では、「上咽頭炎」が最も多く 9 名 (11.4%) に発現し、次いで、「上気道感染」が 5 名 (6.3%) に発現した (2.7.4 Table 2.1.1.1-1)。

副作用はプラセボ群で 79 名中 20 名 (25.3%)、KHK4827 210 mg 群で 80 名中 26 名 (32.5%) に発現し、発現割合に差は認められなかった。

事象別では、KHK4827 210 mg 群で「上咽頭炎」が最も多く 6 名 (7.5%) に発現した。次いで、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「口腔内潰瘍形成」が各 3 名 (3.8%) に発現した。プラセボ群では、「上咽頭炎」及び「上気道感染」が各 4 名 (5.1%) に発現した (2.7.4 Table 2.1.1.1-2)。

##### 2) 治験期間全体 (KHK4827 投与被験者)

全期間で、KHK4827 投与被験者に発現した有害事象は 417 件 (曝露期間で調整した発現率 255.9/100 人年) であった (5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.1.3)。

曝露期間で調整した事象別の発現率は、「上咽頭炎」が最も高く 35.6/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 14.7/100 人年、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「下痢」が各 4.9/100 人年、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「胃腸炎」、「口腔咽頭痛」が各 4.3/100 人年であった (2.7.4 Table 2.1.1.1-3)。

副作用は、241 件 (147.9/100 人年) に発現した。曝露期間で調整した事象別の発現率は、「上咽頭炎」が最も高く 23.3/100 人年であった。次いで「上気道感染」が 9.2/100 人年、「下痢」が 4.3/100 人年、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「口腔内潰瘍形成」が各 3.7/100 人年であった (2.7.4 Table 2.1.1.1-4)。

#### 5.4.2 死亡に至った有害事象 (2.7.4-2.1.2)

4827-006 試験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

#### 5.4.3 その他の重篤な有害事象 (2.7.4-2.1.3)

##### 1) 二重盲検期 (Week 16 まで)

二重盲検期では、その他の重篤な有害事象がプラセボ群 1 名 (1.3%)、KHK4827 210 mg 群 4 名 (5.0%) に発現した。

事象別では、プラセボ群で「背部痛」が 1 名 (1.3%)、KHK4827 210 mg 群で「不正咬合」、「外耳蜂巣炎」、「耳帯状疱疹」、「足関節部骨折」が各 1 名 (1.3%) に発現した (2.7.4 Table 2.1.3-1)。このうち、KHK4827 210 mg 群の「耳帯状疱疹」のみ因果関係は否定されなかった (2.7.4 Table 8-11)。



## 2) 治験期間全体 (KHK4827 投与被験者)

全期間で、KHK4827 投与被験者におけるその他の重篤な有害事象は、148 名中 16 名 (10.8%) に 18 件 (11.0/100 人年) 発現した。

事象別では、「蜂巣炎」が 2 名、「急性心筋梗塞」、「不正咬合」、「虫垂炎」、「憩室炎」、「外耳蜂巣炎」、「毛巣嚢胞」、「扁桃炎」、「耳帯状疱疹」、「足関節部骨折」、「多発骨折」、「筋断裂」、「処置後出血」、「背部痛」、「頸部痛」、「片頭痛」、「尿管結石症」が各 1 名に発現した (2.7.4 Table 2.1.3-2)。これらのうち、「耳帯状疱疹」、「急性心筋梗塞」、「蜂巣炎」、「虫垂炎」、「憩室炎」については、治験薬との因果関係が否定されなかった (2.7.4 Table 2.1.3-3)。

### 5.4.4 他の重要な有害事象 (2.7.4-2.1.4)

重篤な有害事象以外で治験投与中止又は休薬に至った事象を他の重要な有害事象として定義し、以下に示した。

#### 1) 二重盲検期 (Week 16 まで)

二重盲検期では KHK4827 210 mg 群で 80 名中 4 名 (5.0%)、プラセボ群で 79 名中 3 名 (3.8%) に他の重要な有害事象が発現した。

事象別では、プラセボ群で「上気道感染」が最も多く 2 名 (2.5%) に発現した。一方、KHK4827 210 mg 群では複数名に発現した事象はなかった (2.7.4 Table 2.1.4-1)。

## 2) 治験期間全体 (KHK4827 投与被験者)

全期間で、KHK4827 投与被験者における他の重要な有害事象は、148 名中 20 名 (13.5%) に 30 件 (18.4/100 人年) 発現した。

事象別では、「上気道感染」が最も多く 4 件 (2.5/100 人年)、次いで「インフルエンザ」及び「上咽頭炎」が各 3 件 (1.8/100 人年)、「胃腸炎」が 2 件 (1.2/100 人年) 発現した (2.7.4 Table 2.1.4-2)。SOC 別では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 16 件 (9.8/100 人年) 発現した。

これらの事象のうち、「上気道感染」及び「上咽頭炎」が各 3 件、「胃腸炎」及び「インフルエンザ」が各 2 件、「過敏性腸症候群」、「咽頭炎」、「毛包炎」、「喘息」、「気管支炎」、「C-反応性蛋白増加」、「白血球数増加」、「尿中白血球陽性」、「好中球数減少」、「急性中耳炎」、「全身性エリテマトーデス」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 1 件治験薬との因果関係は否定されなかった (2.7.4 Table 2.1.4-3)。

### 5.4.5 有害事象の部分集団解析 (2.7.4-2.1.1.2.3)

4827-006 試験で発現した比較的良好に見られる有害事象及び副作用の発現状況について、性別、年齢別 (65 歳未満/以上)、体重別 (71.3 kg 未満/以上)、疾患分類別 (AS、nr-axSpA)、前治療別 (抗 TNF 製剤治療歴の有無)、地域別 (日本、韓国、台湾) にそれぞれ有害事象及び副作用の発現状況を集計した。

ICHE5 において「内因性民族的要因」と定義されるもののうち、性別、年齢別、体重別、疾患分類別の部分集団解析を内因性要因とし、また、「外因性民族的要因」と定義されるもののうち、前治療別及び地域別の部分集団解析を外因性要因として結果を以下に示す。

### 5.4.5.1 内因性要因

#### 1) 性別

全期間における KHK4827 投与被験者に発現した有害事象の曝露期間で調整した発現率は、男性よりも女性で高かった（男性 292 件 (221.4/100 人年)、女性 125 件 (402.0/100 人年)）（[2.7.4 Table 2.1.1.2.3.1-3](#)）。ただし、二重盲検期ではプラセボ群においても女性での有害事象の発現割合が男性よりも高く（男性 50.8%、女性 77.8%）、その割合は KHK4827 210 mg 群と同様（男性 51.5%、女性 71.4%）であった（[2.7.4 Table 2.1.1.2.3.1-1](#)）。一方、比較的よく見られる有害事象で男性のみに発現した事象が散見されたが、いずれも発現率は 3.0/100 人年～5.3/100 人年と低かった。これらのことから KHK4827 投与による安全性への性別の影響はないと考えられた。

#### 2) 年齢別

4827-006 試験では、65 歳未満と 65 歳以上で被験者数に大きな開きがあるため、有害事象の発現割合の比較は困難と判断した。

#### 3) 体重別

全期間における KHK4827 投与被験者に発現した有害事象の曝露期間で調整した発現率に、体重（71.3 kg 未満、71.3 kg 以上）による差は認められなかった。事象別では、比較的よく見られる有害事象で 71.3 kg 未満の被験者又は 71.3 kg 以上の被験者のいずれか一方で発現した事象が散見されたが、いずれも発現率は 4.7/100 人年～5.1/100 人年と低かった（[2.7.4 Table 2.1.1.2.3.3-3](#)）。このことから、KHK4827 の安全性に体重差は影響しないと考えられた。

#### 4) 疾患分類別

全期間における KHK4827 投与被験者に発現した有害事象の曝露期間で調整した発現率に、疾患（AS、nr-axSpA）による顕著な差は認められなかった。事象別では、「高尿酸血症」の発現率（AS 1.6/100 人年、nr-axSpA 11.1/100 人年）は、nr-axSpA 患者で高かった。一方、比較的よく見られる有害事象のうち「背部痛」及び「蕁麻疹」（いずれも 3.9/100 人年）、「インフルエンザ様疾患」、「外耳炎」、「高血圧」（いずれも 3.1/100 人年）は AS 患者のみに発現した（[2.7.4 Table 2.1.1.2.3.4-3](#)）。その他の事象では、疾患分類別の発現率に差は認められなかった。二重盲検期では、KHK4827 210 mg 群で両者に発現割合の差は認められなかった。なお、プラセボ群では AS 患者の方が有害事象の発現割合が高かった（AS 62.9%、nr-axSpA 31.3%）（[2.7.4 Table 2.1.1.2.3.4-1](#)）。これらのことから、疾患分類別の発現率に一定の傾向は認められず、KHK4827 の安全性に疾患差はないと考えられた。

### 5.4.5.2 外因性要因

#### 1) 前治療別

全期間における KHK4827 投与被験者に発現した有害事象の曝露期間で調整した発現率は、抗 TNF 製剤治療歴ありの被験者に比べ、治療歴なしの被験者の方がやや高かった（治療歴なし 347 件 (264.8/100 人年)、治療歴あり 70 件 (219.4/100 人年)）。

事象別では、「上咽頭炎」（治療歴なし 37.4/100 人年、治療歴あり 28.2/100 人年）の発現率は、抗 TNF 製剤治療歴なしの被験者の方が高かった。比較的よく見られる有害事象のうち、抗 TNF 治療歴なしの被験者のみに発現した事象は、「下痢」、「インフルエンザ」を含め数事象

認められたが、発現率は3.1/100人年～6.1/100人年と低かった。「口腔咽頭痛」及び「不眠症」（いずれも治療歴あり9.4/100人年）は、抗TNF治療歴ありの被験者の方が発現率がやや高かった（2.7.4 Table 2.1.1.2.3.5-3）。一方、二重盲検期では、治療歴の有無にかかわらず、KHK4827 210 mg 群とプラセボ群との間で有害事象の発現割合に差はなかった（2.7.4 Table 2.1.1.2.3.5-1）。このことから、治験期間を通して得られた有害事象の発現率の差は、臨床的に意味のある偏りとは考えられず、抗TNF製剤治療歴の有無によりKHK4827投与による安全性の懸念に差が出ることはないと考えた。

## 2) 地域別

全期間におけるKHK4827投与被験者に発現した有害事象の曝露期間で調整した発現率は、台湾の被験者集団で日本及び韓国の被験者集団より低かった（日本383.6/100人年、韓国295.0/100人年、台湾196.9/100人年）。事象別では、日本、韓国、台湾のいずれかでのみ発現した事象が散見された（2.7.4 Table 2.1.1.2.3.6-3）が、臨床的に意味のある偏りとは考えられなかった。このことから、地域（日本、韓国、台湾）によりKHK4827による安全性の懸念に差が出ることはないと考えた。

### 5.4.6 臨床検査値の評価

二重盲検期では、臨床検査値に関する有害事象として、KHK4827 210 mg 群で「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が最も多く4名（5.0%）に発現した（2.7.4 Table 3.1-1）。次いで、「肝機能検査異常」が2名（2.5%）に発現した。プラセボ群では、複数名に発現した事象はなかった。

これらの臨床検査値に関する有害事象のうち、重篤な有害事象は認められなかった。他の重要な有害事象として、KHK4827 210 mg 群及びプラセボ群で「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が、それぞれ各1名に発現した。これらは治験の中止には至っていない。発現した臨床検査値に関する事象の重症度はすべてGrade 2以下であった。

全期間では、KHK4827投与被験者での臨床検査値に関する有害事象は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が最も多く8件（4.9/100人年）発現した（2.7.4 Table 3.1-3）。次いで、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が7件（4.3/100人年）発現した。これらの事象のほとんどが副作用と判断されたが、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」の2件、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」の1件、「肝機能検査異常」の2件、「C-反応性蛋白増加」の1件、「アラニンアミノトランスフェラーゼ異常」、「血中尿酸増加」、「 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ異常」、「赤血球数減少」、「ヘマトクリット減少」、「ヘモグロビン減少」は治験薬との因果関係が否定された（2.7.4 Table 3.1-4）。

臨床検査値に関する事象のうち、重篤な有害事象は発現しなかった。「アラニンアミノトランスフェラーゼ異常」、「赤血球数減少」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「C-反応性蛋白増加」、「好中球数減少」、「白血球数増加」、「尿中白血球陽性」の各1件が他の重要な有害事象として発現した。これらは治験の中止には至っていない。

発現した臨床検査値に関する事象の重症度は、ほとんどがGrade 2以下であったが、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「好中球数減少」の各1件はGrade 3であった。

なお、治験期間中、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）では、ベースラインからの変動推移について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

#### 5.4.7 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

二重盲検期では、バイタルサインに関する有害事象として、KHK4827 210 mg 群及びプラセボ群いずれも「高血圧」がそれぞれ 2 名に発現した (2.7.4 Table 4.1-1)。いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、重症度はいずれも Grade 2 以下であった。

全期間では、KHK4827 投与被験者でのバイタルサインに関する有害事象は「高血圧」が最も多く、4 件 (2.5/100 人年) 発現した (2.7.4 Table 4.1-2)。次いで、「本態性高血圧症」が 1 件 (0.6/100 人年) 発現した。このうち、「高血圧」の 2 件は治験薬との因果関係が否定された。バイタルサインに関する有害事象のうち、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった。また、重症度は「高血圧」の 1 件が Grade 3 であった以外は、すべて Grade 2 以下であった。

また、治験期間中、心電図に関する有害事象は発現しなかった。

抗 KHK4827 抗体について、治験薬の投与を受けた 159 名を対象に評価した。その結果、プラセボ群では 79 名中 1 名 (1.3%)、KHK4827 210 mg 群では 80 名中 2 名 (2.5%) の被験者が結合抗体陽性を示した。結合抗体陽性を示した検体の中和活性はいずれも陰性であった。KHK4827 投与後に結合抗体陽性を示した被験者 1 名は、Week 32 で初めて結合抗体陽性を示した。抗 KHK4827 結合抗体発現と関連が示唆される有害事象は発現しなかった (2.7.4 Table 4.3-1)。

### 5.5 リスク評価

4827-006 試験では、最新の医薬品リスク管理計画書にて選定している安全性検討事項に従い、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について評価した。

#### 5.5.1 好中球数減少

好中球数減少は、現行添付文書の「11.1 重大な副作用」で注意喚起されていることを踏まえ、好中球数減少関連の事象 (2.7.4 Table 1.1.2.1.1-2) を注目すべき有害事象として評価した。

二重盲検期では、好中球数減少に関連する有害事象は KHK4827 210 mg 群で 80 名中 1 名 (1.3%) に「白血球減少症」が発現した (2.7.4 Table 2.1.5.2-1)。プラセボ群では発現しなかった。

全期間では、KHK4827 投与被験者での好中球数減少に関連する事象は、3 件 (1.8/100 人年) 発現した。事象別では、「白血球減少症」が 2 件 (1.2/100 人年)、「好中球数減少」が 1 件 (0.6/100 人年) 発現した (2.7.4 Table 2.1.5.2-2)。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった (5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.19.2.2)。重症度は「白血球減少症」は Grade 2 以下であり、「好中球数減少」は Grade 3 であった。

#### 5.5.2 重篤な感染症

重篤な感染症は、現行添付文書の「1. 警告」、「2. 禁忌」、「11.1 重大な副作用」等にて注意喚起されていることを踏まえ、重篤な感染症関連の事象を注目すべき有害事象として評価した。

二重盲検期では、重篤な感染症に関連する有害事象は KHK4827 210 mg 群で 80 名中 2 名 (2.5%) に発現し、プラセボ群では発現しなかった。事象別では、「外耳蜂巣炎」及び「耳带状疱疹」が各 1 名 (1.3%) に発現した (2.7.4 Table 2.1.5.2-1)。

全期間では、KHK4827 投与被験者での重篤な感染症に関連する事象は、8 件 (4.9/100 人年) 発現した。事象別では、「蜂巣炎」が 2 件 (1.2/100 人年)、「虫垂炎」、「憩室炎」、「外耳



蜂巣炎」、「毛巣嚢胞」、「扁桃炎」、「耳帯状疱疹」が各 1 件 (0.6/100 人年) 発現した (2.7.4 Table 2.1.5.2-2)。これらの事象のうち、「蜂巣炎」の 1 件、「虫垂炎」、「耳帯状疱疹」、「憩室炎」は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった (5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.19.2.2)。重症度は「虫垂炎」、「憩室炎」、「蜂巣炎」はいずれも Grade 3 であり、その他の事象は Grade 2 以下であった。

### 5.5.3 活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪

活動性クローン病患者については、現行添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」にて注意喚起されていることを踏まえ、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪を注目すべき有害事象として評価することとした。しかしながら、4827-006 試験では、クローン病患者は組入れ対象としておらず、該当する被験者はいなかった。

### 5.5.4 炎症性腸疾患

今回の申請目標適応症以外の疾患（乾癬等）患者を対象とした国内外の臨床試験において、炎症性腸疾患関連の発現頻度は低く、「潰瘍性大腸炎」及び「クローン病」を新規発症させる懸念は示されていない。しかしながら、本剤投与によりクローン病の増悪が認められたことを踏まえて、炎症性腸疾患関連の事象 (2.7.4 Table 1.1.2.1.1-2) を注目すべき有害事象として評価した。

二重盲検期では、炎症性腸疾患に関連する有害事象はプラセボ群で 79 名中 2 名 (2.5%)、KHK4827 210 mg 群で 80 名中 4 名 (5.0%) に発現した。事象別では、「口腔内潰瘍形成」がプラセボ群で 1 名 (1.3%)、KHK4827 210 mg 群で 3 名 (3.8%) に発現した。「口内炎」はプラセボ群で 1 名 (1.3%)、KHK4827 210 mg 群で 1 名 (1.3%) に発現した (2.7.4 Table 2.1.5.2-1)。

全期間では、KHK4827 投与被験者での炎症性腸疾患に関連する事象は、10 件 (6.1/100 人年) 発現した。事象別では、「口腔内潰瘍形成」が 6 件 (3.7/100 人年)、「十二指腸潰瘍」、「消化器痛」、「口内炎」、「口唇びらん」が各 1 件 (0.6/100 人年) に発現した (2.7.4 Table 2.1.5.2-2)。これらの事象のうち、「口腔内潰瘍形成」（6 件すべて）は治験薬との因果関係が否定されなかった (5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.19.2.2)。重症度はいずれも Grade 2 以下であった。

### 5.5.5 重篤な過敏症

重篤な過敏症は、現行添付文書の「2. 禁忌」、「11.1 重大な副作用」等で注意喚起されていることを踏まえ、重篤な過敏症関連の事象を注目すべき有害事象として評価した。4827-006 試験では当該関連事象は発現しなかった。

### 5.5.6 悪性腫瘍

悪性腫瘍は、現行添付文書の「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「15. その他の注意」で注意喚起されていることを踏まえ、悪性腫瘍関連の事象を注目すべき有害事象として評価した。4827-006 試験では当該関連事象は発現しなかった。

### 5.5.7 免疫原性

KHK4827 は生物学的製剤であり、外来タンパク質を注射することによる免疫反応が誘発される可能性がある。抗 KHK4827 結合抗体が産生した場合、曝露低下や治療効果の減弱の可能性がある。中和抗体については、現行添付文書の「15. その他の注意」で注意喚起されている。

4827-006 試験では 3 名の被験者（プラセボ群 1 名、KHK4827 群 2 名）で抗 KHK4827 結合抗体陽性を示し、いずれも中和抗体は陰性であった。なお、このうち KHK4827 群の 1 名は KHK4827 投与後 32 週目に初めて結合抗体陽性を示したが、結合抗体発現と関連が示唆される有害事象は発現しなかった（2.7.4 Table 4.3-1）。

### 5.5.8 自殺／自傷行為

自殺／自傷行為は、現行添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」で注意喚起されていることを踏まえ、自殺／自傷行為に関連する事象を注目すべき有害事象として評価した。4827-006 試験では PHQ-8 及び C-SSRS の評価に臨床的に意味のある変動は認められず、当該関連事象も発現しなかった。

### 5.5.9 リスク評価のまとめ

4827-006 試験では、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について評価した。

4827-006 試験では、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪、悪性腫瘍、重篤な過敏症、免疫原性、自殺／自傷行為に関する事象は発現しなかった。一方、好中球数減少、重篤な感染症、炎症性腸疾患に関する事象が発現したが、いずれも既知の事象であり、KHK4827 におけるリスクの想定内であった。また、これら以外に新たに設定すべき安全性検討事項は認められなかった。

以上より、axSpA 患者を対象とした 4827-006 試験の安全性評価において、KHK4827 のリスクと考えられる新たな事象は認められなかった。

## 5.6 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性

全期間で、KHK4827 投与被験者に発現した有害事象の初回発現時期は、Day 1～Day 112 で 148 名中 74 名（50.0%）、Day 113～Day 196 で 142 名中 54 名（38.0%）、Day 197～Day 280 で 141 名中 46 名（32.6%）、Day 281～Day 364 で 138 名中 37 名（26.8%）、Day 365 以降で 119 名中 27 名（22.7%）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.22.2）。

副作用の初回発現時期は、Day 1～Day 112 で 148 名中 49 名（33.1%）、Day 113～Day 196 で 142 名中 36 名（25.4%）、Day 197～Day 280 で 141 名中 26 名（18.4%）、Day 281～Day 364 で 138 名中 24 名（17.4%）、Day 365 以降で 119 名中 18 名（15.1%）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.23.2）。

事象別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき事項はなく、多くの事象は KHK4827 210 mg 投与開始後早期に発現した。

## 5.7 有害事象の予防、軽減及び管理方法

KHK4827 の臨床試験から得られた安全性に関するデータを総合的に評価し、KHK4827 における重要な特定されたリスク及び潜在的なリスクをそれぞれ検討した。

KHK4827 は、その作用機序から好中球数を減少させる可能性がある。臨床試験では好中球数減少関連の有害事象が発現し、更に、臨床検査値異常として Grade 3 又は Grade 4 の好中球数減少が認められた。このことから、「好中球数減少」を KHK4827 の重要な特定されたリスクとした。4827-006 試験では、好中球数が 2000/ $\mu$ L 未満の患者を組み入れなかった。



KHK4827 投与により IL-17 のシグナル経路を遮断することによって感染症を引き起こす可能性がある。臨床試験では、KHK4827 投与群に感染症関連の重篤な有害事象が認められた。これらのことから「重篤な感染症」を KHK4827 の重要な特定されたリスクとした。4827-006 試験では、活動性感染症に罹患している患者、重大な感染症に罹患している患者を組み入れなかった。

クローン病患者を対象とした臨床試験において、活動性クローン病患者でクローン病の悪化が認められたことから、「活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪」を重要な特定されたリスクとした。また、KHK4827 投与によりクローン病の増悪が認められたことを踏まえ、「炎症性腸疾患」を重要な潜在的リスクとした。4827-006 試験では、クローン病の既往を有する患者を組み入れなかった。

KHK4827 を含めたすべてのモノクローナル抗体でショック、アナフィラキシーを含む過敏症の発現の可能性があること、更に、臨床試験において重篤な過敏症関連事象が発現したことから、「重篤な過敏症」を重要な特定されたリスクとした。4827-006 試験では、治験中に使用する薬剤又はその成分に対する過敏症の既往を有する患者を組み入れなかった。

KHK4827 の作用機序から悪性腫瘍が発現する可能性は考えにくいですが、KHK4827 が免疫系へ作用すること、類薬でも悪性腫瘍の発現が認められていること、更に、発現時の重大性を考慮し、「悪性腫瘍」を KHK4827 の重要な潜在的リスクとした。4827-006 試験では、活動性悪性腫瘍を有する患者及び本登録前 5 年以内の悪性腫瘍の既往を有する患者を組み入れなかった。

KHK4827 の臨床試験において自殺念慮及び行動が認められたこと、更に、発現した際の重大性を考慮し、「自殺／自傷行為」を重要な潜在的リスクとした。4827-006 試験では、本登録時の C-SSRS 評価において自殺念慮(深刻度が 4 又は 5)又は何らかの自殺行動が認められる患者、精神疾患の既往又は現病を有する患者、PHQ-8 スコアが 15 点以上の重度のうつ病を有する患者を組み入れなかった。

また、KHK4827 は結核を活動化させるおそれがあるため、結核の既往歴がある患者は組み入れなかった。更に、安全性確保に配慮し、妊婦、授乳婦、挙児希望の患者又は適切な方法で否認することに同意しなかった患者も組み入れなかった。

以上のとおり、有害事象の予防及び軽減策を講じた結果、5.5.9 項に示したように 4827-006 試験で KHK4827 の安全が確認された。なお、4827-006 試験において、KHK4827 投与被験者で多く認められた副作用は「上咽頭炎」や「上気道感染」であり、プラセボ群でも同様の事象が発現していた。

## 5.8 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

### 5.8.1 過量投与 (2.7.4-5.5)

健康成人及び乾癬患者を対象とした国内第 I 相臨床試験 (4827-001 試験) (1.13.1.3) では、KHK4827 を健康成人には 420 mg SC まで又は 210 mg IV、乾癬患者には 350 mg SC までそれぞれ単回投与し、安全性及び忍容性が確認された。

健康成人及び中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした海外第 I 相臨床試験 (20060279 試験) (1.13.1.3) では、KHK4827 を健康成人には 420 mg SC まで又は 700 mg IV まで、乾癬患者には 350 mg SC まで又は 700 mg IV をそれぞれ単回投与し、安全性及び忍容性が確認された。

また、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした試験では、1 回 280 mg までの反復 SC 投与の経験があり、安全性及び忍容性が確認された。更に、クローン病患者を対象とした海外第 II 相臨床試験 (20090072 試験) (1.13.1.3) では、1 回 700 mg までの反復 IV 投与の経験がある。

### 5.8.2 薬物乱用 (2.7.4-5.6)

KHK4827 の臨床試験では、依存性等の薬物乱用を検査項目とする試験は実施していない。

### 5.8.3 離脱症状及び反跳現象 (2.7.4-5.7)

KHK4827 の臨床試験では、離脱症状及び反跳現象を検討項目とする試験は実施していない。

## 5.9 市販後の使用経験 (2.7.4-7)

「ルミセフ®皮下注 210mg シリンジ」は 2016 年 7 月に日本で、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、乾癬性紅皮症に対する医薬品製造販売承認を取得した。国内では 2016 年 10 月より本剤の長期使用における安全性及び有効性について確認することを目的とした特定使用成績調査を実施している。

「ルミセフ®皮下注 210mg シリンジ」の製造販売承認日である 2016 年 7 月 4 日から、第 5 回安全性定期報告書の調査単位期間末日である 2019 年 7 月 3 日までに集積された安全性情報について以下に示す。

### 5.9.1 投与患者数

日本における製造販売承認日 (2016 年 7 月 4 日) から 2019 年 9 月までの出荷数量は [ ] シリンジであった。一人あたりの平均投与量を承認された用法及び用量 (つまり、初回、1 週後、2 週後に 1 シリンジを投与し、それ以降は 2 週間の間隔で 1 シリンジを投与する) で投与し、治療の中断なく投与を継続したと仮定して算出したところ、推定患者数は約 [ ] 名であった。

### 5.9.2 特定使用成績調査からの安全性情報

本剤の使用実態下における (1) 未知の副作用の検出 (2) 副作用発生状況の把握 (3) 安全性及び有効性に関連が認められる要因の把握 (4) 重点調査事項等を検討し、長期使用における安全性及び有効性について確認することを目的とした特定使用成績調査を 2016 年 10 月 24 日より実施している。

2019 年 7 月 3 日までに 147 施設から 759 名が登録された。このうち 106 施設から 358 名の調査票を回収した。調査票を回収した 358 名のうち、特定使用成績調査の開始以前に本剤の投与経験があった 2 名を除く 356 名を安全性解析対象患者とした。なお、安全性解析対象から除外した 2 名において、副作用の発現はなかった。

安全性解析対象症例 356 名中、副作用は 85 名に発現した。副作用の発現割合は 23.88%であった。

SOC 別の主な副作用発現患者数は、「感染症および寄生虫症」44 名 (12.36%)、「皮膚および皮下組織障害」25 名 (7.02%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」14 名 (3.93%)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」8 名 (2.25%)、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」各 6 名 (1.69%) であった (2.7.4 Table 7.1.2-1)。

安全性解析対象患者 356 名のうち、重篤な副作用は 22 名 (6.18%)、非重篤な副作用は 71 名 (19.94%) に発現した。PT 別の主な重篤副作用発現患者数は、「食道カンジダ症」4 名 (1.12%)、「肺炎」3 名 (0.84%)、「腎盂腎炎」2 名 (0.56%) であった。

## 6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 6.1 治療の背景

#### 6.1.1 疾患又は症状

1.1.1.1項に記載したとおり、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）の腱付着部に原因不明の慢性炎症を来たす疾患である。axSpA は AS と改訂ニューヨーク診断基準で定義される X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎である nr-axSpA より構成される。近年、nr-axSpA と AS は同じ axSpA という疾患のうち X 線画像上の変化の有無の違いを表しているに過ぎないため、両疾患を異なる疾患と捉えるのではなく axSpA という 1 つの疾患として扱うことが妥当であると提唱されている。

AS は主に仙腸関節や脊椎・四肢（大関節）の腱付着部に原因不明の慢性炎症を来たす進行性の自己免疫疾患で、多くが 30 歳前の若年者に発症する。初発症状は、仙腸関節炎や脊椎炎による腰背部痛や殿部痛であることが多い。頸～背～腰殿部、胸部、更には股、膝、肩関節等の全身広範囲に炎症性疼痛が広がるが、疼痛は運動により軽快し、安静や就寝により増悪するのが特徴である。アキレス腱の付着部である踵部をはじめ、身体各所の靱帯付着部（関節周辺の骨性突出部など）に炎症徴候（疼痛、腫脹）がしばしばみられる。AS 患者の病状は数十年にわたり徐々に進行し、広範囲の激しい疼痛に加え、脊椎や関節の可動域が減少する。そのため、脊椎や四肢関節の運動制限により日常生活動作は著しく制限されるようになる。更に、約 1/3 の AS 患者は、全脊椎の強直（竹様脊椎：bamboo spine、1 本の棒のようになる）に進展する。各部位の拘縮（運動制限）や強直（運動性消失）は、身体的のみならず心理的・社会的にも QOL の著しい低下を招き、特に若年者では就学・就労の大きな障壁となる。更に、重症例では頸椎から腰椎（骨盤）まで全脊椎が後弯（前屈）位で骨性に強直して運動性が消失し、多様かつ独特の体幹機能障害が生じる。

nr-axSpA の病態は、X 線基準を満たさないことを除いておおむね AS と一致している。AS と nr-axSpA で、BASDAI スコアで示される疾患活動性、疼痛、PGA 等で示される臨床症状の重篤度に大きな相違は認められない。また、健康状態を反映した QOL は nr-axSpA と AS でおおむね同程度の低さであり、症状が影響して仕事や家庭での日常生活に支障をきたしている。nr-axSpA 患者の 10～12%が 2 年以内、24.3%が 5～10 年以内に AS に移行するという報告もあり、一部の nr-axSpA 患者については AS に移行する前の段階を捉えていると考えられる。

nr-axSpA と AS では、男女比、罹患期間、CRP 値に相違があり、また、nr-axSpA は AS のように脊椎構造に強直性変化が及んでいないため、BASFI や BASMI の指標で表される機能や可動性に関する疾患重篤度は AS 患者に比べて nr-axSpA 患者の方が低いなどの相違点が挙げられる（1.1.1.2項）。しかし、いずれも nr-axSpA と AS が異なる疾患であることを意味するものではないと認識されている。

#### 6.1.2 現行の治療

1.1.2項に記載したとおり、axSpA の治療では、治療ガイドラインとして、2016 年に ASAS/EULAR により発表された axSpA の治療に関する勧告（van der Heijde et al, 2017）が国際的に認知されており、本邦でも axSpA の治療にあたっては、本ガイドラインが参照されている。また、nr-axSpA に対する薬剤治療も、AS の治療に準じ、ASAS/EULAR の勧告を踏まえた治療

方針が主流となっている。axSpA に対する根治療法はなく、薬物療法及び各種物理療法・運動療法等の対症療法が実施される。症状軽減には NSAIDs が有効で、薬剤治療第一選択となっている。一方で、NSAIDs は長期的な使用による消化性潰瘍等の安全性面の懸念がある。また、効果不十分な患者や、長期使用による効果の減弱等により十分に治療ができない患者も存在する。DMARDs は末梢関節炎合併患者に対しての使用が推奨されているが、脊椎炎、仙腸関節炎、付着部炎に対してはエビデンスが少なく有効性が確立されていない。仙腸関節や末梢関節の病変に対しては関節内へのステロイド注射も行われ、有効性が示されているが、局所へのステロイド注射には感染性関節炎等の感染症のリスクの他、頻回に投与した場合、骨がもろくなるなどのリスクがある。このように、活動性の体軸性病変の場合は NSAIDs 又はステロイド局所療法しか選択肢がないため、効果不十分な場合は重症度に応じて生物学的製剤が適応となる。

ASAS/EULAR の勧告 (van der Heijde et al, 2017) において、生物学的製剤の治療対象となる axSpA 患者は、2 種類以上の NSAIDs を用いた治療でも効果不十分な場合に限定されている。TNF 阻害薬は axSpA に対する薬剤治療における生物学的製剤の第一選択となっているが、TNF 阻害薬で一定期間治療したにもかかわらず効果不十分又は不応の患者に対しては、他の TNF 阻害薬又は IL-17 阻害薬に切り替えることを推奨している。ACR/SAA/SPARTAN により発表された axSpA の治療に関する勧告 (Ward et al, 2019) では、NSAIDs 治療に効果不十分な axSpA 患者に対して TNF 阻害薬を使用すること、TNF 阻害薬が効果不十分又は不応の患者に対しては他の TNF 阻害薬ではなく、IL-17 阻害薬に切り替えること、安定した状態の axSpA に対する治療として、生物学的製剤の使用を継続することが推奨されている。TNF 阻害薬は AS と nr-axSpA のいずれに対しても高い有効性が確認されているものの、半数近い AS 患者は NSAIDs 及び／又は TNF 阻害薬により十分な治療効果が得られず (Paine and Ritchlin, 2016)、更に TNF 阻害薬治療を適用された AS 患者のうち約 40% が TNF 阻害薬治療により十分な効果が得られていないことが報告されている (van der Heijde et al, 2005; van der Heijde et al, 2006)。また、TNF 阻害薬治療の長期継続使用により効果が減弱する AS 患者も存在すること、TNF 阻害薬治療に抵抗性を示す AS 患者は他の TNF 阻害薬に切り替えた場合も同様に TNF 阻害薬治療に抵抗性を示すことが多いことから、TNF 阻害薬とは作用機序が異なる新たな治療薬が望まれている。安全性の側面でも、TNF 阻害薬は重篤な有害事象として感染症を引き起こすことが知られており、慎重に投与する必要がある。

TNF 阻害薬以外の生物学的製剤では、抗ヒト IL-17A 抗体であるセクキヌマブ及びイキシセキズマブは AS 患者を対象とした第 III 相臨床試験における有効性が確認されており、最近ではセクキヌマブ及びイキシセキズマブは国内外でいずれも AS の適応で承認されている。また、nr-axSpA 患者を対象とした臨床試験で有効性が確認された旨の報告もみられるようになってきた。しかし、これらの TNF 阻害薬以外の薬剤に関するエビデンスは少ない。

このように、AS 及び nr-axSpA を含む axSpA に対する既存治療では、主たる治療薬である NSAIDs 又は TNF 阻害薬により十分な治療効果が得られない患者、TNF 阻害薬に対して抵抗性を示す患者、TNF 阻害薬の使用における安全面でのリスクが高い患者が存在するなかで、TNF 阻害薬以外の生物学的製剤の選択肢は限られている。本邦では、nr-axSpA に対する生物学的製剤は承認されていない。これらのことから、axSpA の治療において、TNF 阻害薬とは作用機序の異なる生物学的製剤として、安全で有効な治療法が必要とされており、個々の患者が最良の治療を選択できるように、薬物療法の選択肢を 1 つでも増やすことは臨床的に重要であると考ええる。



## 6.2 ベネフィット

日本、韓国、台湾で実施した国際共同第 III 相臨床試験（4827-006 試験）の結果から、KHK4827 の既存治療で効果不十分な axSpA（AS 及び nr-axSpA）患者に対するベネフィットを以下に示した。

### 6.2.1 KHK4827 は axSpA 患者の症状を改善する

axSpA 患者において、主要評価項目である Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 43.8%（35 名/80 名）（95%CI：32.7%, 55.3%）と、プラセボ群の 24.1%（19 名/79 名）（95%CI：15.1%, 35.0%）と比較して高かった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差は 19.7%（ $p=0.018$ ）であり、主要評価項目での KHK4827 210 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、副次評価項目である axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成割合（NRI）についても、KHK4827 210 mg 群で 67.5%（54 名/80 名）（95%CI：56.1%, 77.6%）と、プラセボ群の 41.8%（33 名/79 名）（95%CI：30.8%, 53.4%）と比較して高く、その差は 25.7%であった。

### 6.2.2 KHK4827 は AS 及び nr-axSpA のいずれの患者に対しても症状を改善する

AS 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 46.0%（29 名/63 名）（95%CI：33.4%, 59.1%）と、プラセボ群の 25.8%（16 名/62 名）（95%CI：15.5%, 38.5%）と比較して高く、その差は 20.2%であった。

nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 35.3%（6 名/17 名）（95%CI：14.2%, 61.7%）と、プラセボ群の 18.8%（3 名/16 名）（95%CI：4.0%, 45.6%）と比較して高く、その差は 16.5%であった。

Week 16 の ASAS20 達成割合（NRI）についても疾患別に解析した結果、AS 患者及び nr-axSpA 患者のいずれの患者集団でも、ASAS40 と同様に ASAS20 達成割合は KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較して高かった。

### 6.2.3 KHK4827 は axSpA 患者の疾患活動性を改善する

副次評価項目である Week 16 における ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（BOCF）は、KHK4827 210 mg 群（N=80）で -1.127（最小二乗平均値、以下同様）（95%CI：-1.322, -0.931）と、プラセボ群（N=79）の -0.672（95%CI：-0.872, -0.473）と比較して低下の程度が大きかった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群のベースラインからの変化量の差は -0.454（95%CI：-0.689, -0.219）であった。

axSpA 患者における KHK4827 210 mg 群の ASDAS-CRP の低下は、Week 2 の早期から認められ、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（平均値）は、二重盲検期（Week 16 まで）のいずれの評価時点においてもプラセボ群より大きかった。KHK4827 210 mg 群では、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（平均値）は、Week 8 以降 clinically important improvement（ベースラインからの変化量が 1.1 以上）を超えて低下した。すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降では、Week 20 以降において両投与群の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量は同様に推移し、clinically important improvement を超えて低下した。

axSpA 患者における Week 16 の各 ASDAS-CRP improvement criteria（ベースラインからの変化量が 1.1 以上：Clinically important improvement、ベースラインからの変化量が 2.0 以上：Major improvement）別の解析を実施した。Week 16 における major improvement の被験者割合（BOCF）は、KHK4827 210 mg 群（N=80）で 15.0%（95%CI：8.0%, 24.7%）と、プラセボ群（N=79）の

6.3% (95%CI : 2.1%, 14.2%) と比較して高かった。また、Week 16 における clinically important improvement の被験者割合は、KHK4827 210 mg 群 (N=80) で 41.3% (95%CI : 30.4%, 52.8%) と、プラセボ群 (N=79) の 25.3% (95%CI : 16.2%, 36.4%) と比較して高かった。

#### 6.2.4 KHK4827 は治療開始後、速やかに効果が期待できる

KHK4827 210 mg 群における ASAS40 及び ASAS20 達成のいずれも、Week 2 の早期から認められ、二重盲検期では、いずれの評価時点においてもプラセボ群より高かった。また、KHK4827 210 mg 群の ASDAS-CRP の低下は Week 2 の早期から認められ、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量 (平均値) は、二重盲検期のいずれの評価時点においてもプラセボ群より大きかった。

#### 6.2.5 KHK4827 は既存治療に不応又は禁忌の患者に対して効果が期待できる

4827-006 試験では経口 NSAIDs に対し禁忌又は忍容性不良の場合を除き、本登録前に背部痛に対して経口 NSAIDs を用いた十分な治療 (3 ヶ月以上) を受けたことがあるが、治療効果が不十分であった患者を対象として実施した。また、抗 TNF 製剤による前治療歴は 1 種類までとした。抗 TNF 製剤による前治療歴の有無別の解析では、Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) は、KHK4827 210 mg 群及びプラセボ群において、抗 TNF 製剤による前治療歴無の部分集団でそれぞれ 45.3% (29 名/64 名) 及び 25.8% (16 名/62 名)、抗 TNF 製剤による前治療歴有の部分集団でそれぞれ 37.5% (6 名/16 名) 及び 17.6% (3 名/17 名) であり、抗 TNF 製剤の前治療歴の有無にかかわらず KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較して高かった。

#### 6.2.6 KHK4827 は抗リウマチ薬との併用効果が期待できる

4827-006 試験では DMARDs (MTX 又はスルファサラジン) 投与を受けていた場合、治験薬初回投与の 3 ヶ月以上前から投与を受け、かつ 4 週間以上前から一定用量で投与を受けていた患者を対象とした。DMARDs 使用状況別の解析では、Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合 (NRI) は、KHK4827 210 mg 群及びプラセボ群において、DMARDs 使用無の部分集団でそれぞれ 38.1% (16 名/42 名) 及び 34.1% (14 名/41 名)、DMARDs 使用有の部分集団でそれぞれ 50.0% (19 名/38 名) 及び 13.2% (5 名/38 名) であり、KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較していずれの部分集団でも高かった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差は DMARDs 使用無の部分集団で 3.9%、DMARDs 使用有の部分集団で 36.8%と、DMARDs 使用有の部分集団で差が大きかった。

#### 6.2.7 KHK4827 の継続投与により、axSpA に対する症状改善効果が長期に持続する

4827-006 試験で、KHK4827 210 mg 群の Week 24、Week 44、Week 68 における ASAS40 達成割合はそれぞれ 46.7% (35 名/75 名)、59.5% (44 名/74 名)、61.6% (45 名/73 名)、ASAS20 達成割合はそれぞれ 70.7% (53 名/75 名)、74.3% (55 名/74 名)、78.1% (57 名/73 名) であり、Week 16 以降も疾患の改善効果が持続した。継続投与期 (Week 16 以降) から KHK4827 210 mg が投与されたプラセボ群も同様に、Week 40 (KHK4827 投与開始後 Week 24 に相当)、Week 68 における ASAS40 達成割合はそれぞれ 44.6% (29 名/65 名)、57.4% (35 名/61 名)、ASAS20 達成割合はそれぞれ 67.7% (44 名/65 名)、78.7% (48 名/61 名) であり、KHK4827 210 mg 投与への切替え後に疾患の改善が認められるとともに効果が持続した。また、ASAS 構成項目 (PGA of axSpA、Total PGA of spinal pain 及び Nocturnal PGA of spinal pain の平均値、BASFI、BASDAI の Q5 及び Q6 の平均スコア)、ASDAS-CRP では、いずれも Week 16 と同様の値が持続した。



### 6.3 リスク

国内外の臨床試験成績及び市販後使用成績で得られたこれまでの安全性情報を踏まえて、KHK4827の重要な特定されたリスクとして、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、重篤な過敏症を特定した。また、重要な潜在的リスクとして、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ことを挙げている。これらのリスクに対して、4827-006 試験での副作用及び関連事象の発現は以下のとおりであった。

#### 【好中球数減少に関連する有害事象】

二重盲検期では、好中球数減少に関連する有害事象はKHK4827 210 mg群で80名中1名(1.3%)に「白血球減少症」が発現した。プラセボ群では発現しなかった。全期間では、KHK4827 投与被験者での好中球数減少に関連する事象は、3件(1.8/100人年)発現した。事象別では、「白血球減少症」が2件(1.2/100人年)、「好中球数減少」が1件(0.6/100人年)発現した。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。重症度は「白血球減少症」はGrade 2以下であり、「好中球数減少」はGrade 3であった。

#### 【重篤な感染症に関連する有害事象】

二重盲検期では、重篤な感染症に関連する有害事象はKHK4827 210 mg群で80名中2名(2.5%)に発現し、プラセボ群では発現しなかった。事象別では、「外耳蜂巣炎」及び「耳帯状疱疹」が各1名(1.3%)に発現した。

全期間では、KHK4827 投与被験者での重篤な感染症に関連する事象は、8件(4.9/100人年)発現した。事象別では、「蜂巣炎」が2件(1.2/100人年)、「虫垂炎」、「憩室炎」、「外耳蜂巣炎」、「毛巣嚢胞」、「扁桃炎」、「耳帯状疱疹」が各1件(1.0/100人年)発現した。これらの事象のうち、「蜂巣炎」の1件、「虫垂炎」、「耳帯状疱疹」、「憩室炎」は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。重症度は「虫垂炎」、「憩室炎」、「蜂巣炎」はいずれもGrade 3であり、その他の事象はGrade 2以下であった。

#### 【炎症性腸疾患に関連する有害事象】

二重盲検期では、炎症性腸疾患に関連する有害事象はプラセボ群で79名中2名(2.5%)、KHK4827 210 mg群で80名中4名(5.0%)に発現した。事象別では、「口腔内潰瘍形成」がプラセボ群で1名(1.3%)、KHK4827 210 mg群で3名(3.8%)に発現した。「口内炎」はプラセボ群で1名(1.3%)、KHK4827 210 mg群で1名(1.3%)に発現した。

全期間では、KHK4827 投与被験者での炎症性腸疾患に関連する事象は、10件(6.1/100人年)発現した。事象別では、「口腔内潰瘍形成」が6件(3.7/100人年)、「十二指腸潰瘍」、「消化器痛」、「口内炎」、「口唇びらん」が各1件(0.6/100人年)に発現した。これらの事象のうち、「口腔内潰瘍形成」(6件すべて)は治験薬との因果関係が否定されなかった。重症度はいずれもGrade 2以下であった。

#### 【免疫原性】

4827-006 試験では3名の被験者で抗KHK4827 結合抗体陽性を示し、いずれも中和抗体は陰性であった。なお、このうちKHK4827 投与後に結合抗体陽性を示した被験者は1名で、本被験者はKHK4827 投与後32週目に初めて結合抗体陽性を示したが、結合抗体発現と関連が示唆される有害事象は発現しなかった。

**【自殺／自傷行為に関連する事象】**

4827-006 試験では PHQ-8 及び C-SSRS の評価に臨床的に意味のある変動は認められず、当該関連事象も発現しなかった。

**【その他の関連する有害事象】**

4827-006 試験では重篤な過敏症及び悪性腫瘍の関連事象は発現せず、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪については 4827-006 試験の組入れ対象としていないため該当する被験者はいなかった。

以上のリスクについて、いずれも現行の添付文書に記載して注意喚起を行っており、これまでに得られている KHK4827 の安全性に関する情報の範囲で管理可能と考えられた。これらのリスク以外で新たに認められたリスクはなかった。

**6.4 ベネフィット・リスク評価**

4827-006 試験では、発症時の年齢が 45 歳未満で、慢性背部痛が 3 ヶ月以上持続する患者のうち、ASAS の axSpA 分類基準(クローン病を除く)を満たす患者を対象とした。また、経口 NSAIDs に対し禁忌又は忍容性不良の場合を除き、本登録前に背部痛に対して経口 NSAIDs を用いた十分な治療(3 ヶ月以上)を受けたことがあるものの治療効果が不十分であった患者を対象として実施した。その結果、Week 16 における ASAS40 達成割合(NRI)は、KHK4827 210 mg 群で 43.8% (95%CI: 32.7%, 55.3%)、プラセボ群で 24.1% (95%CI: 15.1%, 35.0%)、KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差は 19.7% (p=0.018) であり、主要評価項目での KHK4827 210 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

TNF 阻害薬以外の生物学的製剤では、類薬であるヒト IL-17A 抗体セクキヌマブ及びイキシキズマブで AS 患者及び nr-axSpA 患者を対象とした第 III 相臨床試験における有効性が確認されており、両薬剤は AS としての適応を取得している。今回、4827-006 試験において主要評価項目でプラセボに対する KHK4827 の優越性が確認されたこと、AS 及び nr-axSpA 患者の部分集団解析の結果からいずれの患者集団でも KHK4827 が有効であると考えられること、先に述べた類薬で AS 患者及び nr-axSpA 患者に対し有効であることが既に報告されていることから、KHK4827 が axSpA (AS 及び nr-axSpA) 患者に対し有効であることが期待できる。KHK4827 はその症状改善効果が早期から認められること、axSpA 患者の疾患活動性を早期に低下させ臨床的に意味のある改善が認められること、TNF 阻害薬の前治療歴の有無にかかわらず効果が認められることが示された。更に、これら症状改善効果は治験期間を通じて持続していた。

また、axSpA 患者を対象とした試験において得られた安全性プロファイルは、これまで得られている KHK4827 で認められた安全性情報と同様であり、臨床的に管理可能と考えられた。

以上から、KHK4827 は、既存の治療で十分に有効性が得られない日本人 axSpA 患者に対して、安全で有効性の高い治療を提供することが期待でき、KHK4827 の治療上のベネフィットはリスクを上回るものと考えている。

以上の評価に基づき、axSpA 患者として、AS 患者及び nr-axSpA 患者に対する「効能又は効果」及び「用法及び用量」を以下のとおり記載することを予定している。

**【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

**【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。

## 7 参考文献

Appel et al, 2011

Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17<sup>+</sup> cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R95.

Antonyasamy et al, 1999

Antonyasamy MA, Fanslow WC, Fu F, et al. Evidence for a role of IL-17 in organ allograft rejection: IL-17 promotes the functional differentiation of dendritic cell progenitors. *J Immunol*. 1999;162:577-84.

Baraliakos and Braun, 2015

Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open* 2015;1(Suppl 1):e000053.

Benham et al, 2014

Benham H, Rehaume LM, Hasnain SZ, et al. Interleukin-23 mediates the intestinal response to microbial  $\beta$ -1,3-glucan and the development of spondyloarthritis pathology in SKG mice. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1755-67.

Bowness et al, 2011

Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2<sup>+</sup> and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol*. 2011;186:2672-80.

Braun et al, 2017

Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1070-7.

Chan et al, 2005

Chan AT, Kollnberger SD, Wedderburn LR, et al. Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3586-95.

Chen et al, 2016

Chen C, Zhang X, Xiao L, et al. Comparative effectiveness of biologic therapy regimens for ankylosing spondylitis: A systematic review and a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3060.

Corbett et al, 2016

Corbett M, Soares M, Jhuti G, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20:1-334.

Cua and Tato, 2010

Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:479-89.

Deodhar et al, 2016

Deodhar A, Strand V, Kay J, et al. The term 'non-radiographic axial spondyloarthritis' is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:791-4.

Deodhar et al, 2019a

Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: sixteen-week results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with prior inadequate response to or intolerance of tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:599-611.

Deodhar et al, 2019b

Deodhar A, Blanco R, Dokoupilova E, et al. Secukinumab 150 mg significantly improved signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: results from a phase 3 double-blind, randomized, placebo-controlled study. Presented at: ACR/ARP Annual Meeting; 2019 Nov 8-13; Atlanta, GA.

Deodhar et al, 2019c

Deodhar A, van der Heijde D, Gensler L, et al. Ixekizumab in non-radiographic axial spondyloarthritis: primary results from a phase 3 trial. Presented at: ACR/ARP Annual Meeting; 2019 Nov 8-13; Atlanta, GA.

Ebihara et al, 2015

Ebihara S, Date F, Dong Y, et al. Interleukin-17 is a critical target for the treatment of ankylosing enthesitis and psoriasis-like dermatitis in mice. *Autoimmunity*. 2015;48:259-66.

Gaffen, 2009

Gaffen SL. Structure and signaling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:556-67.

Gladman and Chandran, 2010

Gladman D and Chandran V. 乾癬性関節炎とその他の脊椎関節炎. In: The FACTS 乾癬性関節炎 Psoriatic Arthritis. 東京:新興医学出版社;2010.p19-23.

Hukuda et al, 2001

Hukuda S, Minami M, Saito T, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society [Abstract]. *J Rheumatol*. 2001;28:554-9.

Johnston et al, 2013

Johnston A, Fritz Y, Dawes SM, et al. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasiform skin inflammation. *J Immunol*. 2013;190:2252-62.

Khan, 2008

Khan MA. 病気の診断における HLA-B27 の検査. In: The FACTS 強直性脊椎炎 Ankylosing Spodylitis. 東京:新興医学出版社;2008.p.87-9.

Kim and Song, 2016

Kim YH, Song YW. The dynamic evolution of rheumatology in Korea. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:183-9.

Kolls and Lindén, 2004

Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*. 2004;21:467-76.

Littman and Rudensky, 2010

Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell*. 2010;140:845-58.

Liu et al, 2015

Liu W, Wu YH, Zhang L, et al. Elevated serum levels of IL-6 and IL-17 may associate with the development of ankylosing spondylitis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:17362-76.

McInnes et al, 2013

McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382:780-9.

Osterhaus and Purcaru, 2014

Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including nonradiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R164.

Ouyang et al, 2008

Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*. 2008;28:454-67.

Paine and Ritchlin, 2016

Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:359-67.

Pavelka et al, 2017

Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:285.

Poddubnyy et al, 2011

Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis [Abstract]. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1369-74.

Ramirez-Carrozzi et al, 2011

Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A, Luis E, et al. IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. *Nat Immunol*. 2011;12:1159-66.

Raychaudhuri et al, 2015

Raychaudhuri SK, Saxena A, Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1019-23.

Raychaudhuri and Deodhar, 2014

Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:128-33.



Rickel et al, 2008

Rickel EA, Siegel LA, Yoon BR, et al. Identification of functional roles for both IL-17RB and IL-17RA in mediating IL-25-induced activities. *J Immunol*. 2008;181:4299-310.

Rudwaleit et al, 2009

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777-83.

Rudwaleit et al, 2011

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:25-31.

Sampaio-Barros et al, 2010

Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, et al. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup [Abstract]. *J Rheumatol*. 2010;37:1195-9.

Shen et al, 2009

Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1647-56.

Sieper and van der Heijde, 2013

Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum*. 2013;65:543-51.

Sieper et al, 2017

Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:571-5.

Smith, 2016

Smith JA. The bench-to-bedside story of IL-17 and the therapeutic efficacy of its targeting in spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:33.

Song et al, 2011

Song X, Zhu S, Shi P, et al. IL-17RE is the functional receptor for IL-17C and mediates mucosal immunity to infection with intestinal pathogens. *Nat Immunol*. 2011;12:1151-8.

Toy et al, 2006

Toy D, Kugler D, Wolfson M, et al. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *J Immunol*. 2006;177:36-9.

Van den Bosch and Deodhar, 2014

Van den Bosch F, Deodhar A. Treatment of spondyloarthritis beyond TNF-alpha blockade. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28:819-27.

van der Heijde et al, 2005

van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:582-91.

van der Heijde et al, 2006

van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2136-46.

van der Heijde et al, 2017

van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:978-91.

van der Heijde et al, 2018

van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392:2441-51.

van der Linden et al, 1984

van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-8.

Wallman et al, 2015

Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, et al. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients - baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:378.

Wang et al, 2009

Wang X, Lin Z, Wei Q, et al. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2009;29:1343-7.

Ward et al, 2019

Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1599-613.

Wright et al, 2008

Wright JF, Bennett F, Li B, et al. The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex. *J Immunol.* 2008;181:2799-805.

Yamaguchi et al, 1995

Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, et al. Association of HLA-B39 with HLA-B27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1672-7.

Yao et al, 1997

Yao Z, Spriggs MK, Derry JM, et al. Molecular characterization of the human interleukin (IL)-17 receptor. Cytokine. 1997;9:794-800.

厚生労働省

強直性脊椎炎 [Internet]. Tokyo: 厚生労働省; [cited 2019 Oct 25].

Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000101086.pdf>