

審議結果報告書

令和 3 年 8 月 5 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] コセンティクス皮下注75mgシリンジ、同皮下注150mgシリンジ、同皮下注150mgペン
[一 般 名] セクキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 2 年12月11日

[審 議 結 果]

令和 3 年 7 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、コセンティクス皮下注 150mg シリンジ及び同皮下注 150mg ペンの一部変更承認申請及びコセンティクス皮下注 75mg シリンジの承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

コセンティクス皮下注 75mg シリンジは生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当するとされ、コセンティクス皮下注 75mg シリンジ、同皮下注 150mg シリンジ及び同皮下注 150mg ペンの本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和3年7月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ①コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、②同皮下注 75 mg シリンジ、
③同皮下注 150 mg ペン
- [一般名] セクキヌマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和2年12月11日
- [剤形・含量] ①③1 シリンジ（1 mL）中にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150 mg を含有する注射剤
② 1 シリンジ（0.5 mL）中にセクキヌマブ（遺伝子組換え）75 mg を含有する注射剤
- [申請区分] ①③ 医療用医薬品（6）新用量医薬品
② 医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の6歳以上18歳未満の小児における既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

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

（変更なし）

[用法及び用量]

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

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

通常、6 歳以上の小児にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、体重 50 kg 未満の患者には 1 回 75 mg を、体重 50 kg 以上の患者には 1 回 150 mg を、初回、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に皮下投与し、以降、4 週間の間隔で皮下投与する。なお、体重 50 kg 以上の患者では、状態に応じて 1 回 300 mg を投与することができる。

強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

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

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和3年6月25日

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

申請品目

- [販売名] ①コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、②同皮下注 75 mg シリンジ、
③同皮下注 150 mg ペン
- [一般名] セクキヌマブ (遺伝子組換え)
- [申請者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和2年12月11日
- [剤形・含量] ①③1 シリンジ (1 mL) 中にセクキヌマブ (遺伝子組換え) 150 mg を含有する注射剤
② 1 シリンジ (0.5 mL) 中にセクキヌマブ (遺伝子組換え) 75 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果]
- 既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

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

通常、小児にはセクキヌマブ (遺伝子組換え) として下記の体重別用量表に従い、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。

体重	1回用量
25 kg 未満	75 mg
25 kg 以上 50 kg 未満	75 mg (150 mg まで増量できる。)
50 kg 以上	150 mg (300 mg まで増量できる。)

強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

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

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	27
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	27
10. その他	28

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 75 mg シリンジ、同皮下注 150 mg ペン」の有効成分であるセクキヌマブ（遺伝子組換え）は、スイス・ノバルティス社で開発された IL-17A に対するヒト免疫グロブリン G1/k モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は、2014 年 12 月に尋常性乾癬及び関節症性乾癬、2015 年 12 月に膿疱性乾癬、2018 年 12 月に強直性脊椎炎、2020 年 8 月に X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に係る効能・効果に対して、成人における用法・用量がそれぞれ承認されている。

乾癬は多様な臨床症状を呈する慢性の炎症性皮膚疾患であり、臨床症状により尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び滴状乾癬に分類される。尋常性乾癬は、紅斑局面、表皮の肥厚及び鱗屑を特徴とし、成人及び小児ともに最も高頻度に見られる病型（乾癬の約 8 割を占めるとされる（J Dermatol 2018; 45: 293-301））であり、本邦における小児尋常性乾癬の有病率は、約 0.07%と推計されている（乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019、日皮会誌；129: 2675-733）。乾癬の約 1 割を占めるとされる（J Dermatol 2016; 43: 1193-6）関節症性乾癬は、関節症状を合併し、発症年齢が 16 歳未満の場合は、若年性特発性関節炎の 7 病型の 1 つに分類される。日本の小児関節症性乾癬の有病率は不明であるが、若年性特発性関節炎患者¹⁾の 0.5%が小児関節症性乾癬であるとする報告²⁾もある。膿疱性乾癬は全身性の無菌性膿疱及び発熱等の全身性症状を伴う疾患であり、膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン（J Dermatol 2018; 45: 1235-70）では小児汎発性膿疱性乾癬は膿疱性乾癬（汎発型）に包括しうる疾患とされている。本邦における乾癬患者のうち 2.3%が膿疱性乾癬とされる（J Dermatol 2018; 45: 293-301）。

本邦において、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬の成人患者に対して承認されている生物製剤は複数あるが、小児患者を対象とした臨床試験成績に基づき、小児の用法・用量が承認されている生物製剤はない。

本剤の 6 歳以上の小児乾癬患者に対する臨床開発は 2015 年 9 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験成績等に基づき、本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬に係る用法・用量の変更及び 75 mg シリンジ製剤の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

海外において本剤は、2021 年 5 月現在、欧米を含む 100 を超える国又は地域で承認されており、6 歳以上の小児における局面型皮疹を有する乾癬に対する治療薬としては、欧州では 2020 年 7 月に、米国では 2021 年 5 月にそれぞれ承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

コセンティクス皮下注 75 mg シリンジについては、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。なお、コセンティクス皮下注 75 mg シリンジは、既承認製剤のコセンティクス皮下注 150 mg シリンジ及び同皮下注 150 mg ペンと同一の薬液を同一のシリンジに充填した、充填量のみ異なる製剤である。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として品質に関する審査を行った結果、問題は認められなかった。

¹⁾ 本邦の若年性特発性関節炎の有病率は、小児人口 1 万人あたり約 1 人とされている（日本皮膚科学会ガイドライン 乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019 日皮会誌 129: 2675-733）。

²⁾ 若年性特発性関節炎（JIA）の診療ガイドラインに関する研究. 平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づくガイドラインの策定に関する研究」分担研究報告書 2017: 13-33

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度は酵素結合免疫測定法（定量下限：80 又は 500 ng/mL）、血清中 ADA は電気化学発光法（検出下限：3.00 ng/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同試験（A2310 試験〔CTD 5.3.5.1-1〕）及び海外臨床試験（A2311 試験〔CTD 5.3.5.1-2〕）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はセクキヌマブ（遺伝子組換え）としての用量を記載する。

6.2.1 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同試験（CTD.5.3.5.1-1：A2310 試験〔2015 年 9 月～継続中（2019 年 9 月データカットオフ）〕）

6 歳以上 18 歳未満の重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（7.1.1 項参照）において、体重のカテゴリー別（25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上）に、本剤 75、150 又は 300 mg を 4 週後まで 1 週間隔、以降 4 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 1 のとおりであった。

また、本剤投与に伴う ADA の発現は認められなかった。

表1 体重カテゴリー別の本剤用量を小児乾癬患者に反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL)

体重区分	投与量	投与群	対象集団	4週	12週	24週 ^{b)}	52週 ^{b)}
25 kg 未満	75 mg	低用量 /高用量	全体集団	105±16.9 (4) [83.0, 122]	31.6±10.5 (5) [20.4, 44.3]	24.1, 34.6 (2) ^{a)}	22.2 (1) ^{a)}
25 kg 以上 50 kg 未満	75 mg	低用量	全体集団	52.0±10.7 (14) [29.7, 68.0]	27.4±9.98 (13) [14.7, 48.6]	20.4±7.44 (14) ^{a)} [8.46, 30.5]	18.7±8.18 (14) ^{a)} [4.10, 32.5]
	150 mg	高用量	全体集団	124±42.0 (12) [53.7, 219]	57.5±28.1 (11) [13.7, 114]	30.6±16.4 (10) ^{a)} [11.6, 66.1]	41.9±15.4 (5) ^{a)} [17.9, 56.0]
50 kg 以上	150 mg	低用量	全体集団	74.1±23.5 (19) [34.2, 116]	35.6±17.7 (20) [16.6, 81.0]	24.7±8.04 (7) ^{a)} [14.9, 37.8]	26.1±8.87 (8) ^{a)} [12.2, 35.3]
			日本人集団	105 (1)	81.0 (1)	— ^{a)}	— ^{a)}
	300 mg	高用量	全体集団	151±31.5 (19) [106, 236]	83.7±28.3 (21) [35.9, 129]	71.8±24.6 (6) ^{a)} [46.0, 114]	47.7±18.6 (9) ^{a)} [30.2, 79.5]

上段：平均値±標準偏差（例数）又は個別値、下段：[最小値、最大値]

低用量群：体重 25 kg 以上 50 kg 未満に 75 mg、体重 50 kg 以上に 150 mg を投与。高用量群：体重 25 kg 以上 50 kg 未満に 150 mg、体重 50 kg 以上に 300 mg を投与。体重 25kg 未満はいずれの群も 75 mg を投与。

- a) IRT のプログラムミスにより、投与 13、14、15 週に本来は 12 週以降も二重盲検を確保するためにプラセボが投与される
ところ、誤って本剤が投与された患者について、24 週及び 52 週のデータは除外した。
b) プラセボからの切替例は含まない。

6.2.2 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外試験（CTD.5.3.5.1-2：A2311 試験〔2018 年 8 月～継続中（2020 年 5 月データカットオフ）〕）

6 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験（7.1.21 項参照）において、体重のカテゴリー別（25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上）に、本剤 75、150 又は 300 mg を 4 週間まで 1 週間隔、以降 4 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 2 のとおりであった。

また、本剤投与に伴う ADA の発現は認められなかった。

表2 小児乾癬患者に体重のカテゴリー別に本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL)

体重区分	投与量	投与群	4週	12週	24週	52週
25 kg 未満	75 mg	低用量 /高用量	106±60.8 (8) [23.9, 189]	41.9±26.3 (8) [7.78, 91.8]	33.6±12.2 (6) [10.2, 43.0]	32.7±7.10 (4) [26.2, 41.8]
25 kg 以上 50 kg 未満	75 mg	低用量	65.1±13.9 (12) [42.9, 89.3]	30.9±5.23 (11) [20.5, 38.3]	18.9±6.51 (10) [5.44, 27.2]	22.0±7.05 (10) [15.1, 35.2]
	150 mg	高用量	111±35.7 (11) [52.3, 173]	54.9±24.8 (11) [16.2, 86.7]	32.9±19.1 (9) [5.85, 58.5]	28.4±16.7 (8) [3.02, 48.4]
50 kg 以上	150 mg	低用量	74.9±31.2 (24) [0, 142]	36.6±11.3 (25) [18.3, 56.3]	28.0±10.6 (29) [8.78, 46.6]	25.6±9.52 (24) [7.92, 42.4]
	300 mg	高用量	148±43.1 (25) [75.1, 226]	79.8±26.6 (24) [24.1, 126]	52.7±22.2 (27) [3.77, 95.4]	48.9±15.8 (24) [17.9, 87.4]

上段：平均値±標準偏差（例数）、下段：[最小値、最大値]

低用量群：体重 25 kg 以上 50 kg 未満に 75 mg、体重 50 kg 以上に 150 mg を投与。高用量群：体重 25 kg 以上 50 kg 未満に 150 mg、体重 50 kg 以上に 300 mg を投与。体重 25 kg 未満はいずれも 75 mg を投与。

6.2.3 母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析（CTD 5.3.3.5-1）

局面型皮疹を有する小児乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A2310 試験）及び海外第Ⅲ相試験（A2311 試験）を含む国内外の臨床試験 12 試験³⁾から得られた血清中本薬濃度データ（1,603 例、11,227 測定点）並びに成人乾癬患者のデータから得られた既存の母集団薬物動態モデル（平成 26 年 11 月 14 日付け審査報告書「コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ他」参照）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.3）が実施された。本薬の乾癬患者における薬物動態は、成人乾癬患者のデータに

³⁾ 第Ⅰ相試験（A2103 試験）、第Ⅱ相試験（A2102 試験、A2211 試験、A2212 試験及び A2220 試験）、第Ⅲ相試験（A2302 試験、A2303 試験、A2304 試験、A2308 試験、A2309 試験、A2310 試験及び A2311 試験）

基づき構築された既存のモデル（クリアランス（CL）、中央コンパートメントの分布容積（V2）、コンパートメント間クリアランス（Q）及び末梢コンパートメントの分布容積（V3）に対し共変量として体重を組み込んだ、1次吸収及び消失過程を有する2コンパートメントモデル）により記述され、バイオアベイラビリティ（TVF1）に集団（成人／小児）の影響を組み込んだモデルが最終モデルとされた。最終モデルから、小児乾癬患者におけるバイオアベイラビリティ（91%）は成人（73%）と比較して高いことが示唆された。

局面型皮疹を有する小児及び成人の乾癬患者を対象とした国内外の臨床試験6試験⁴⁾の成績を用いて、有効性に関する曝露量－反応解析が実施された。曝露量とPASI達成率との関係は小児と成人で概ね同様であったが、小児では成人と比較して、低い血清中本薬トラフ濃度でも高いPASI達成率を示す傾向が認められた（図1）。

⁴⁾ 成人対象の試験（A2302試験、A2303試験、A2308試験及びA2309試験）、小児対象の試験（A2310試験及びA2311試験）

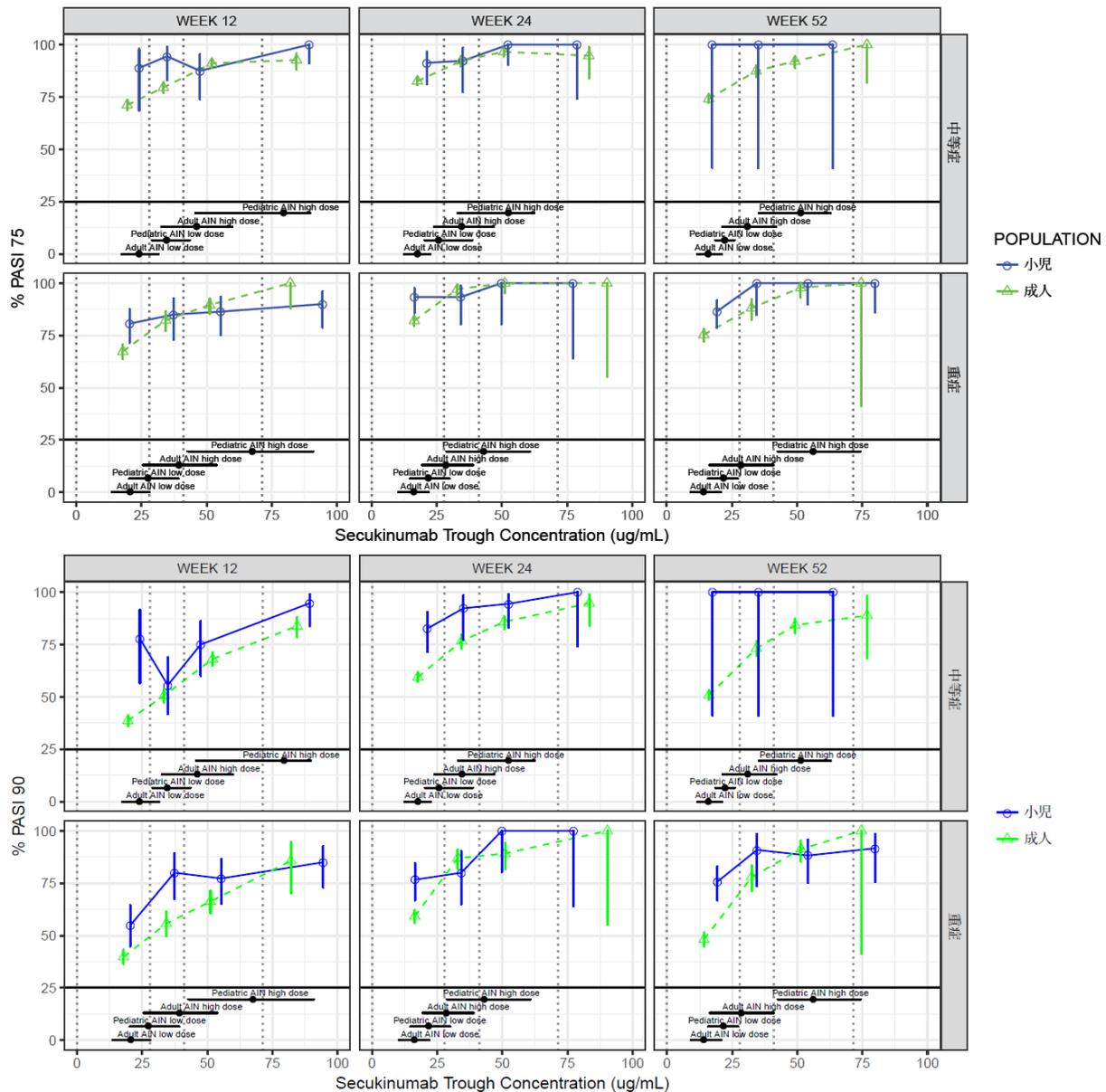


図1 成人及び小児における PASI 75/90 反応率と血清中本薬トラフ濃度

点及び縦線は、PASI 75/90 達成率とその 66%CI を示し、横軸のセクキヌマブ濃度区分の中央値にプロットした。垂直の破線は、Week 12 の小児セクキヌマブトラフ濃度の四分位点を示す。下部の水平線は、患者集団別及び用量別のセクキヌマブ濃度の四分位範囲、点は中央値を示す。Week 24 のパネルには IRT のプログラムミスによる影響を受けた患者は含まない。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、小児乾癬患者における本剤の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

局面型皮疹を有する小児乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A2310 試験）の日本人症例で観測された血清中本薬トラフ濃度は、概ね日本人以外の患者が多く占める全体集団で観測された分布の範囲内であったが、日本人例数は限られており、民族差の比較検討には限界がある。しかしながら、成人に対する既承認の適応症の患者において本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていないこと（平成 26 年 11 月 14 日付け審査報告書「コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ他」等参照）を踏まえると、小児乾癬患者における本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められないと推察される。

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

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表3に示す試験成績が提出された。

表3 提出された評価資料

相	試験名 (資料区分)	実施 地域	対象患者	被験者数	用法・用量の概略 (全て皮下投与)	主な 評価項目
III	A2310 (評価)	国際 共同	重症の局面型皮疹を有する小児乾癬患者	①40例 ②40例 ③41例 ④41例	低用量群： ① 本剤 75 又は 150 mg を 4 週後まで 1 週間隔、以降 4 週間隔で投与 高用量群： ② 本剤 75、150 又は 300 mg を 4 週後まで 1 週間隔、以降 4 週間隔で投与 プラセボ群： ③ プラセボを 0、1、2、3、4、8 週後に投与* エタネルセプト群： ④ エタネルセプト 0.8 mg/kg を 1 週間隔で皮下投与	有効性 安全性
	A2311 (評価)	海外	中等症又は重症の局面型皮疹を有する小児乾癬患者	①42例 ②42例	低用量群： ① 本剤 75 又は 150 mg を 4 週後まで 1 週間隔、以降 4 週間隔で投与 高用量群： ② 本剤 75、150 又は 300 mg を 4 週後まで 1 週間隔、以降 4 週間隔で皮下投与	有効性 安全性

* 12週時点でPASI 75未達成例は、盲検下で本剤を低用量又は高用量で投与され、PASI 75達成例は治験薬投与を終了し、追跡調査期に移行することとされた。

7.1 第III相試験

7.1.1 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1-1 : A2310 試験 [2015年9月～継続中 (2019年9月18日データカットオフ、投与52週までのデータ)])

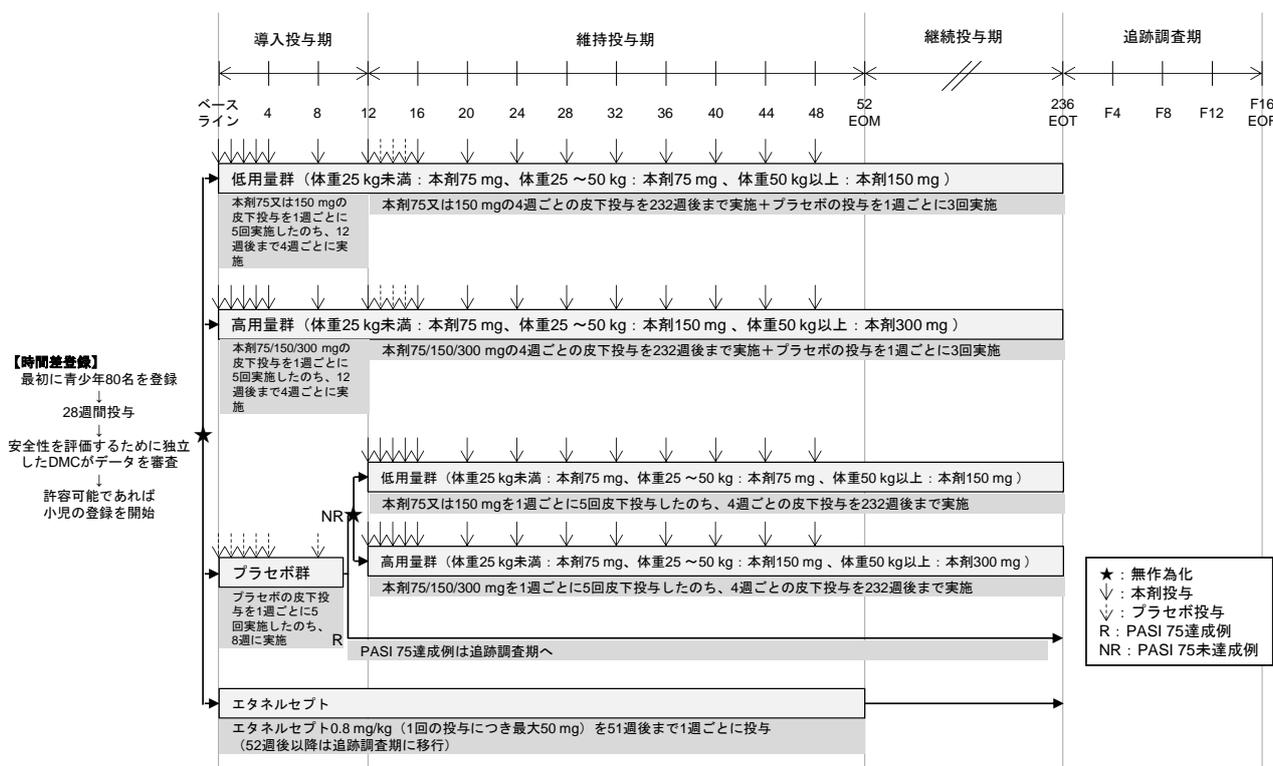
6歳以上18歳未満の重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 (目標例数160例 [各群40例]⁵⁾) を対象に、本剤 (低用量及び高用量) のプラセボに対する優越性の検証及び安全性の検討を目的とし、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、英国等の19の国又は地域で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表4のとおりであった。

表4 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 3カ月以上慢性の局面型皮疹を有する 2. 無作為化時に重症の局面型皮疹 (PASIスコア20以上、IGAスコア4、かつ乾癬病変がBSAの10%以上) を有する 3. 以下のいずれかの理由から治験責任医師により全身療法の対象とみなされる <ul style="list-style-type: none"> ・局所治療により症状が適切にコントロールされない ・既存の全身療法、紫外線療法のいずれか一方、又は両方に対して反応しない若しくは忍容性が不良である
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 無作為化時に局面型皮疹を有する乾癬以外の活動性の乾癬 (膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、滴状乾癬等) を有する 2. 薬剤誘発性乾癬 (β遮断薬、カルシウム拮抗薬又はリチウム等による新規発現又は悪化) を有する 3. 本薬あるいはIL-17又はIL-17受容体に直接作用する他の生物製剤、若しくはエタネルセプトを過去に使用したことがある

⁵⁾ 主要評価項目である投与12週時のPASI75達成率及びIGA (0/1) 達成率について、本剤低用量群及び高用量群での期待達成率は両本剤用量群で共にPASI75達成率は65%及びIGA (0/1) 達成率は45%、プラセボ群では両評価項目で共に10%と仮定し、有意水準が片側1.25%の下、1群40例と設定した場合の各評価項目における各本剤用量群とプラセボ群の比較における検出力はPASI75達成率で99%、IGA (0/1) 達成率で88%であった。

本試験の投与期は3期（導入投与期：12週間、維持投与期：40週間、継続投与期：184週間）から構成され、用法・用量は本剤、プラセボ又はエタネルセプトを、図2のとおり皮下投与することと設定された。



年齢（12歳未満／12歳以上）及び体重（25 kg未満／25 kg以上 50 kg未満／50 kg以上）を層別因子として無作為化された162例（低用量群40例、高用量群40例、プラセボ群41例、エタネルセプト群41例）全例がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。また、無作為化された全例で治験薬が1回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

投与12週間までの中止例は低用量群2.5%（1/40例）、高用量群5.0%（2/40例）、プラセボ群4.9%（2/41例）、エタネルセプト群2.4%（1/41例）に認められ、主な中止理由は有害事象（高用量群2.5%〔1/40例〕、プラセボ群2.4%〔1/41例〕）、被験者／代諾者の判断（低用量群2.5%〔1/40例〕、高用量群2.5%〔1/40例〕）であった。

有効性の主要評価項目は投与12週時のPASI 75達成率及びIGA（0/1）達成率のco-primaryエンドポイントとされ、結果は表5のとおりであり、プラセボ群と低用量群及び高用量群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する低用量群及び高用量群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における投与12週時のPASI 75達成率は低用量群100%（1/1例）、高用量群100%（1/1例）、プラセボ群0%（0/1例）及びエタネルセプト群50%（1/2例）、並びにIGA（0/1）達成率は低用量群100%（1/1例）、高用量群100%（1/1例）、プラセボ群0%（0/1例）及びエタネルセプト群0%（0/2例）であった。

表5 投与12週時のPASI 75達成率及びIGA (0/1) 達成率 (FAS、多重補完法)

	A2310 試験			
	低用量群 40例	高用量群 40例	プラセボ群 41例	エタネルセプト群 41例
PASI 75 達成率 (%) ^{a)}	80.1	80.2	14.9	65.7
プラセボ群とのオッズ比 [95%CI] ^{b)} 片側 p 値 ^{c)}	25.97 [7.31, 92.22] <0.0001	26.55 [7.57, 93.09] <0.0001		
エタネルセプト群とのオッズ比 [95%CI] ^{b)}	2.05 [0.69, 6.13]	2.04 [0.69, 6.01]		
IGA (0/1) 達成率 (%) ^{a)}	69.8	62.6	6.3	36.3
プラセボ群とのオッズ比 [95%CI] ^{b)} 片側 p 値 ^{c)}	40.39 [8.37, 194.87] <0.0001	28.35 [6.00, 133.92] <0.0001		
エタネルセプト群とのオッズ比 [95%CI] ^{b)}	4.04 [1.51, 10.79]	2.89 [1.12, 7.41]		

a) 欠測値の取り扱いとして多重補完法を用いたため、反応が得られた被験者数は提示していない。

b) 投与群、ベースライン時の体重 (25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上) 及び年齢 (12 歳未満、12 歳以上) を説明変数とした正確なロジスティック回帰モデル

c) 有意水準片側 1.25%、試験全体の有意水準は片側 2.5%とし、Bonferroni の方法を用いて低用量群とプラセボ群の比較、高用量群とプラセボ群の比較にそれぞれ 1.25% ずつ配分することで、仮説検定の多重性を調整した。

投与12週時までの有害事象は、低用量群 57.5% (23/40 例)、高用量群 62.5% (25/40 例)、プラセボ群 53.7% (22/41 例)、エタネルセプト群 61.0% (25/41 例) に認められ、主な事象は表6のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、低用量群 2.5% (1/40 例 [ALT 増加])、高用量群 2.5% (1/40 例 [中毒性ショック症候群])、エタネルセプト群 9.8% (4/41 例 [胃腸毒性、自己免疫性膵炎、胆嚢ポリープ、失神各 1 例]) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、高用量群 2.5% (1/40 例 [中毒性ショック症候群])、プラセボ群 2.4% (1/41 例 [膿疱性乾癬])、エタネルセプト群 2.4% (1/41 例 [肝酵素上昇]) に認められ、エタネルセプト群 1 例 (肝酵素上昇) は治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、低用量群 20.0% (8/40 例)、高用量群 15.0% (6/40 例)、プラセボ群 14.6% (6/41 例)、エタネルセプト群 12.2% (5/41 例) に認められた。

表6 いずれかの群で5%以上認められた有害事象 (投与12週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	低用量群 40例	高用量群 40例	プラセボ群 41例	エタネルセプト群 41例
上咽頭炎	7 (17.5)	6 (15.0)	1 (2.4)	4 (9.8)
頭痛	2 (5.0)	3 (7.5)	4 (9.8)	1 (2.4)
咽頭炎	2 (5.0)	2 (5.0)	4 (9.8)	0
腹痛	2 (5.0)	2 (5.0)	0	3 (7.3)
下痢	2 (5.0)	1 (2.5)	0	1 (2.4)
上気道感染	2 (5.0)	0	3 (7.3)	1 (2.4)
皮膚乾燥	2 (5.0)	0	0	0
無力症	1 (2.5)	2 (5.0)	1 (2.4)	0
結膜炎	1 (2.5)	2 (5.0)	0	0
咳嗽	1 (2.5)	2 (5.0)	0	0
悪心	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (4.9)	3 (7.3)
上腹部痛	0	2 (5.0)	1 (2.4)	2 (4.9)
鼻炎	0	1 (2.5)	4 (9.8)	1 (2.4)
インフルエンザ	0	0	3 (7.3)	1 (2.4)

例数 (%)

日本人部分集団における投与12週時までの有害事象は、エタネルセプト群 1 例 (アレルギー性結膜炎 / 上咽頭炎) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

投与 52 週時までの有害事象は、低用量群（プラセボからの切替例を含む）80.4%（45/56 例）、高用量群（プラセボからの切替例を含む）81.0%（47/58 例）、エタネルセプト群 82.9%（34/41 例）に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、低用量群（プラセボからの切替例を含む）8.9%（5/56 例〔ALT 増加、反応性関節炎、気管支炎、大うつ病／自殺念慮、精巣捻転各 1 例〕）、高用量群（プラセボからの切替例を含む）8.6%（5/58 例〔鎖骨骨折、細菌性腸炎、リンパ節症、中毒症ショック症候群、感染性胸水／肺膿瘍／肺炎／血栓性静脈炎／四肢静脈血栓症各 1 例〕）、エタネルセプト群 12.2%（5/41 例〔腹痛、自己免疫性膵炎、胆嚢ポリープ、失神、胃腸毒性／異所性妊娠各 1 例〕）に認められ、低用量群（プラセボからの切替例を含む）3 例（大うつ病／自殺念慮、気管支炎、反応性関節炎）、高用量群（プラセボからの切替例を含む）1 例（リンパ節症）は治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、低用量群（プラセボからの切替例を含む）3.6%（2/56 例〔反応性関節炎、行動障害／精神障害／大うつ病／自殺念慮各 1 例〕）、高用量群（プラセボからの切替例を含む）1.7%（1/58 例〔中毒性ショック症候群〕）、エタネルセプト群 2.4%（1/41 例〔肝酵素上昇〕）に認められ、高用量群（プラセボからの切替例を含む）の 1 例（中毒性ショック症候群）を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、低用量群（プラセボからの切替例を含む）23.2%（13/56 例）、高用量群（プラセボからの切替例を含む）32.8%（19/58 例）、エタネルセプト群 34.1%（14/41 例）に認められた。

表7 いずれかの群で5%以上認められた有害事象（投与52週時まで、安全性解析対象集団）

事象名	低用量群 56例	高用量群 58例	エタネルセプト群 41例
上咽頭炎	14 (25.0)	20 (34.5)	11 (26.8)
頭痛	8 (14.3)	9 (15.5)	4 (9.8)
咽頭炎	6 (10.7)	6 (10.3)	3 (7.3)
上気道感染	6 (10.7)	2 (3.4)	3 (7.3)
胃腸炎	5 (8.9)	1 (1.7)	1 (2.4)
上腹部痛	4 (7.1)	4 (6.9)	4 (9.8)
下痢	4 (7.1)	4 (6.9)	1 (2.4)
扁桃炎	4 (7.1)	3 (5.2)	1 (2.4)
鼻炎	3 (5.4)	6 (10.3)	1 (2.4)
腹痛	3 (5.4)	5 (8.6)	5 (12.2)
咳嗽	3 (5.4)	5 (8.6)	2 (4.9)
発熱	3 (5.4)	3 (5.2)	2 (4.9)
疲労	3 (5.4)	3 (5.2)	0
ざ瘡	3 (5.4)	2 (3.4)	0
ウイルス性胃腸炎	3 (5.4)	1 (1.7)	2 (4.9)
咽頭扁桃炎	3 (5.4)	1 (1.7)	0
副鼻腔炎	3 (5.4)	0	1 (2.4)
好酸球増加症	3 (5.4)	0	0
鼻閉	3 (5.4)	0	0
口腔咽頭痛	2 (3.6)	5 (8.6)	1 (2.4)
関節痛	2 (3.6)	3 (5.2)	2 (4.9)
悪心	2 (3.6)	2 (3.4)	4 (9.8)
気管支炎	2 (3.6)	1 (1.7)	3 (7.3)
インフルエンザ	2 (3.6)	0	3 (7.3)
湿疹	1 (1.8)	5 (8.6)	1 (2.4)
月経困難症	1 (1.8)	4 (6.9)	2 (4.9)
嘔吐	1 (1.8)	4 (6.9)	1 (2.4)
ウイルス性上気道炎	1 (1.8)	3 (5.2)	2 (4.9)
そう痒症	1 (1.8)	3 (5.2)	1 (2.4)
脂漏性皮膚炎	1 (1.8)	3 (5.2)	1 (2.4)
無力症	1 (1.8)	3 (5.2)	0
口腔ヘルペス	1 (1.8)	1 (1.7)	4 (9.8)
乾癬	1 (1.8)	1 (1.7)	3 (7.3)

例数 (%)

日本人部分集団における投与52週時までの有害事象は、80%（4/5例、低用量群〔プラセボからの切替例を含む〕1例〔毛包炎〕、高用量群〔プラセボからの切替例を含む〕1例〔上咽頭炎／外耳炎／眼充血〕、エタネルセプト群2例〔湿疹、アレルギー性結膜炎／上咽頭炎〕に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外試験（CTD 5.3.5.1-2：A2311試験〔2018年8月～継続中（2020年5月データカットオフ、投与52週までのデータ）〕）

6歳以上18歳未満の中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（目標例数80例〔各群40例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検試験が米国、ロシア、ドイツ等の9の国又は地域で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表8のとおりであった。

表 8 主な選択・除外基準

選択基準	1. 3 カ月以上慢性の局面型皮疹を有する 2. 無作為化時に中等症又は重症の局面型皮疹 (PASI スコア 12 以上、IGA スコア 3 以上、かつ乾癬病変が BSA の 10% 以上) を有する 3. 以下のいずれかの理由から治験責任医師により全身療法の対象とみなされる ・局所治療により症状が適切にコントロールされない ・既存の全身療法、紫外線療法のいずれか一方、又は両方に対して反応しない若しくは忍容性が不良である
除外基準	1. 無作為化時に局面型皮疹を有する乾癬以外の活動性の乾癬 (膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、滴状乾癬等) を有する 2. 薬剤誘発性乾癬 (β 遮断薬、カルシウム拮抗薬又はリチウム等による新規発現又は悪化) を有する 3. 本薬あるいは IL-17 又は IL-17 受容体に直接作用する他の生物製剤を過去に使用したことがある

用法・用量は、体重カテゴリー別 (表 9) に本剤 75 mg、150 mg、300 mg を 4 週後まで 1 週間隔、以降 4 週間隔で皮下投与することとされた⁶⁾。

表 9 各投与群における体重別の投与量

	25 kg 未満	25 kg 以上 50 kg 未満	50 kg 以上
低用量群	75 mg	75 mg	150 mg
高用量群	75 mg	150 mg	300 mg

体重 (25 kg 未満/25 kg 以上 50 kg 未満/50 kg 以上) 及び疾患の重症度 (中等症/重症)⁷⁾ を層別因子として無作為化された 84 例 (低用量群 42 例、高用量群 42 例) 全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。また、無作為化された全例で治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

投与 52 週時までの中止例は、低用量群 7.1% (3/42 例 [被験者の判断 2 例、効果不十分 1 例])、高用量群 7.1% (3/42 例 [有害事象 2 例、効果不十分 1 例]) に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の PASI 75 達成率及び IGA (0/1) 達成率は表 10 のとおりであった。

表 10 投与 12 週時の PASI 75 達成率及び IGA (0/1) 達成率 (FAS、NRI)

	低用量群	高用量群
PASI 75 達成率	92.9 (39/42)	92.9 (39/42)
IGA (0/1) 達成率	78.6 (33/42)	83.3 (35/42)

% (例数)

投与 52 週時までの有害事象は、低用量群 66.7% (28/42 例)、高用量群 64.3% (27/42 例) に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、低用量群 4.8% (2/42 例 [伝染性単核症、故意の自傷行為各 1 例])、高用量群 2.4% (1/42 例 [虫垂炎]) に認められ、高用量群 1 例 (虫垂炎) は治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、高用量群 4.8% (2/42 例 [ALT 増加/AST 増加、血性下痢各 1 例]) に認められ、高用量群 1 例 (血性下痢) は治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、低用量群 14.3% (6/42 例)、高用量群 23.8% (10/42 例) に認められた。

⁶⁾ 投与 16 週以降は保護者による在宅投与が可能とされ、12 歳以上の被験者は保護者又は医療従事者の管理下で自己投与が可能とされた。

⁷⁾ 中等症: IGA スコア 3 かつ PASI スコア 12 以上、若しくは IGA スコア 4 かつ PASI スコア 12 以上 20 未満、重症: IGA スコア 4 かつ PASI スコア 20 以上

表 11 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象（投与52週時まで、安全性解析対象集団）

事象名	低用量群 42例	高用量群 42例
上咽頭炎	9 (21.4)	6 (14.3)
ざ瘡	5 (11.9)	1 (2.4)
白血球減少症	3 (7.1)	1 (2.4)
発熱	3 (7.1)	1 (2.4)
インフルエンザ	3 (7.1)	1 (2.4)
関節痛	3 (7.1)	0
下痢	0	3 (7.1)
扁桃炎	0	3 (7.1)
上気道感染	0	3 (7.1)
ウイルス性上気道感染	0	3 (7.1)

例数 (%)

7.1.3 付着部炎関連関節炎及び関節症性乾癬を対象とした海外試験（参考 CTD 5.3.5.1-3 : F2304 試験 [2017年5月～2020年11月]）

2歳以上18歳未満の付着部炎関連関節炎患者又は関節症性乾癬患者（目標例数80例⁸⁾）を対象に、本剤のプラセボに対する優越性の検証及び安全性を検討することを目的とし、3つのパートで構成される臨床試験（第1治療期〔非盲検投与期〕、第2治療期〔プラセボ対照無作為化二重盲検期〕、第3治療期〔非盲検投与期〕）がドイツ、ロシア、トルコ等の10の国又は地域で実施された（図3）。本試験の主な選択・除外基準は表12のとおりであった。

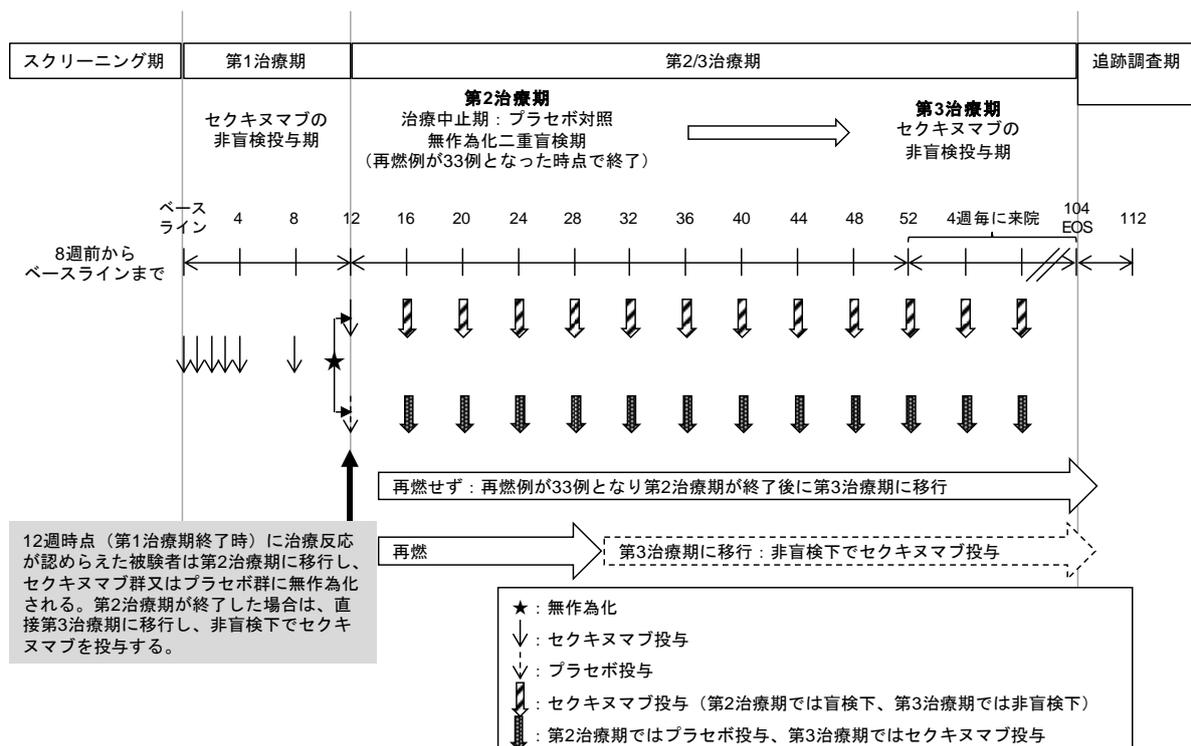


図3 F2304 試験の試験デザイン及び投与スケジュール

⁸⁾ 主要評価項目である第2治療期における疾患再燃までの期間について、本剤群とプラセボ群の間の期待ハザード比を0.32と仮定し、有意水準片側2.5%の下、検出力を90%確保するために必要なイベント数として両群併せて33イベントと算出され、33イベントを確保するための被験者数として両群併せて80例と設定された。

表 12 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. スクリーニングの6カ月以上前に、ILAR 分類基準により付着部炎関連関節炎又は修正 ILAR 分類基準により関節症性乾癬と診断された 2. ベースライン時に3カ所以上の活動性関節〔腫れているか、腫れていない場合には圧痛と可動域制限の両方がある〕及び1カ所以上の活動性の腱付着部炎（既往歴を含む）が認められる 3. NSAIDs で効果不十分（1か月以上）又は忍容不良である 4. DMARD で効果不十分（2か月以上）又は忍容不良である
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 生物製剤以外の DMARD を使用している患者（ただし、MTX 又はスルファサラジン〔スルファサラジンは付着部炎関連関節炎患者のみ〕は使用可とされた） 2. ベースライン前4週間以内にコルチコステロイドの筋肉内/静脈内/関節内投与を受けた患者 3. TNF-α 阻害薬、T細胞共刺激薬、抗 IL-6、抗 IL-1 等の生物学的免疫調節薬、抗 CD20 抗体等の細胞除去療法、本薬、IL-17 又は IL-17 受容体を直接標的とするその他の生物製剤、あるいは免疫調節薬の治験薬の投与を受けたことがある

第1治療期（非盲検投与期）における用法・用量は、体重 50 kg 未満の患者には本剤 75 mg を、体重 50 kg 以上の患者には本剤 150 mg を4週後まで1週間隔、以降4週間隔で12週後まで皮下投与することとされ、投与12週時点で ACR pediatric 30 を達成した被験者は第2治療期（治療中止期）に移行し、JIA 分類（付着部炎関連関節炎患者/関節症性乾癬患者）を層別因子として無作為に本剤群又はプラセボ群に割り付けられた。第2治療期（治療中止期）の用法・用量は、ACR の定義に基づく JIA の疾患再燃（10項参照）が認められる又は第2治療期（治療中止期：最長92週）を完了するまで、盲検下で本剤群は体重に応じて本剤 75 mg 又は 150 mg を、プラセボ群はプラセボを4週間隔で皮下投与することとされ^{9),10)}、疾患再燃が認められた被験者は第3治療期（非盲検投与期）に移行し、投与104週まで非盲検下で体重に応じて本剤 75 mg 又は 150 mg を4週間隔で皮下投与することとされた¹¹⁾。

第1治療期（非盲検投与期）に登録された86例全例に治験薬が投与され、第1治療期（非盲検投与期）における安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。第1治療期における中止例は3.5%（3/86例）に認められ、中止理由はいずれも効果不十分であった。

第2治療期（治療中止期）に移行し、治験薬の投与を受けた75例（本剤群37例、プラセボ群38例）全例が第2治療期（治療中止期）における安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。第2治療期（治療中止期）における中止例は、本剤群16.2%（6/37例）、プラセボ群5.3%（2/38例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤群2.7%〔1/37例〕、プラセボ群5.3%〔2/38例〕）、被験者/代諾者の判断（本剤群8.1%〔3/37例〕、プラセボ群0例）であった。

第3治療期（非盲検投与期）に移行した32例全例に治験薬が投与され、第3治療期における安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。第3治療期における中止例は18.8%（6/32例）に認められ、主な中止理由は有害事象（9.4%〔3/32例〕）であった。

有効性の主要評価項目は第2治療期（治療中止期）における疾患再燃¹²⁾までの期間と設定された。第2治療期（治療中止期）における疾患再燃までの期間の結果は表13及び図4のとおりであり、プラセボ

⁹⁾ 第2治療期（治療中止期）は、合計33例にACRの定義に基づくJIAの疾患再燃が認められた時点又は全例が総試験期間の投与104週に達した時点をもってevent-drivenとして打ち切ることとされた。

¹⁰⁾ 第2治療期（治療中止期）に再燃が認められず、第2治療期（治療中止期）を完了した被験者は非盲検期に移行せず、試験を終了することとされた。

¹¹⁾ 第2治療期（治療中止期）が打ち切られた場合、第2治療期（治療中止期）参加中の被験者は次回来院時より第3治療期（非盲検投与期）に移行し、第1治療期（非盲検投与期）に参加中の被験者は、第2治療期（治療中止期）を経ずに第3治療期（非盲検投与期）に移行することとされた。

¹²⁾ 疾患再燃は第1治療期（非盲検投与期）の終了時点（投与12週）と比較し、第2治療期（治療中止期）で再燃が認められなかった被験者は非欠測の最終再燃評価日で打ち切りとされた（再燃以外の理由で早期中止した被験者、誤って第3治療期〔非盲検投与期〕に切り替えた被験者、再燃を認めず第2治療期〔治療中止期〕を完了した被験者を含む）。

群に対する本剤群の優越性が検証された。

表 13 第 2 治療期（治療中止期）における疾患再燃までの期間（FAS）

	本剤群	プラセボ群
例数	37 例	38 例
疾患再燃が認められた患者数 (%)	10 例 (27.0%)	21 例 (55.3%)
疾患再燃までの期間の中央値 [95%CI] (日)	NC	453.0 [114.0, NC]
ハザード比 [95%CI] ^{a)}	0.28 [0.13, 0.63]	
片側 p 値 ^{b)}	p<0.001	

NC：算出不可

- a) 投与群、JIA 分類（付着部炎関連関節炎／関節症性乾癬）及びベースライン時の MTX 使用の有無を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル
 b) 有意水準片側 2.5%、JIA 分類（付着部炎関連関節炎／関節症性乾癬）及びベースライン時の MTX 使用の有無を層別因子とした層別 Log-rank 検定

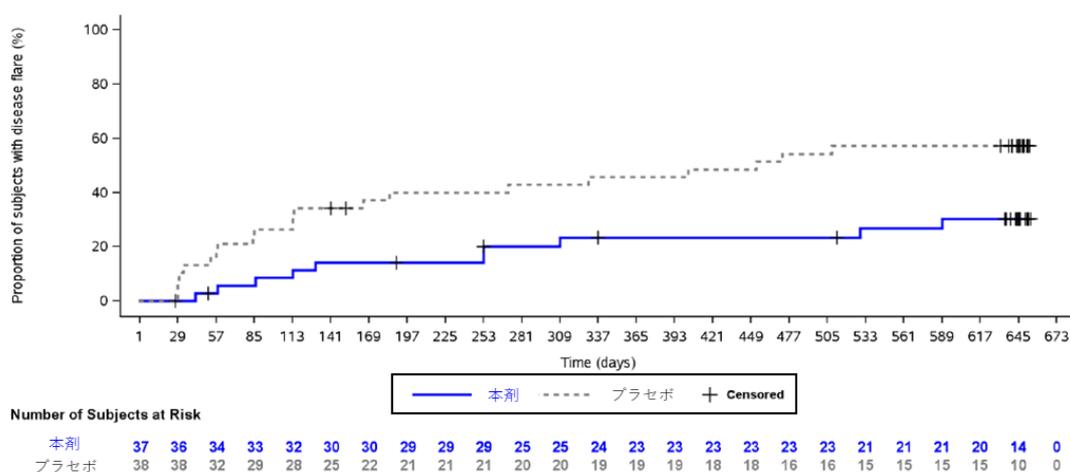


図 4 疾患再燃までの期間の Kaplan-Meier 曲線（第 2 治療期〔治療中止期〕、FAS）

全投与期間における有害事象は 91.9%（79/86 例）に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、12.8%（11/86 例〔真珠腫、腹部損傷、毛包炎、毛巣嚢胞、食中毒、虫垂炎、クローン病、肺炎、扁桃炎／アデノイド肥大、若年性乾癬性関節炎／急性副鼻腔炎、術後創感染、各 1 例〕¹³⁾に認められ、クローン病及び若年性乾癬性関節炎は治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、9.3%（8/86 例〔腱付着部症 2 例、肺炎、関節滲出液、クローン病、てんかん、乾癬、蕁麻疹、各 1 例〕¹⁴⁾に認められ、4 例（腱付着部症 2 例、クローン病、蕁麻疹各 1 例）は治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、37.2%（32/86 例）に認められた。

¹³⁾ いずれの事象も本剤投与中に認められた。

¹⁴⁾ 8 例中 2 例（腱付着部症 1 例、乾癬 1 例）は第 2 治療期（治療中止期）のプラセボ投与時に認められた。

表 14 5%以上に認められた有害事象（全投与期間、安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例	事象名	本剤投与例
上咽頭炎	27 (31.4)	鼻炎	8 (9.3)
悪心	19 (22.1)	背部痛	7 (8.1)
上気道感染	19 (22.1)	靱帯捻挫	6 (7.0)
下痢	17 (19.8)	挫傷	6 (7.0)
咳嗽	13 (15.1)	四肢痛	6 (7.0)
発熱	12 (14.0)	ざ瘡	6 (7.0)
関節痛	12 (14.0)	アフタ性潰瘍	5 (5.8)
頭痛	12 (14.0)	上腹部痛	5 (5.8)
口腔咽頭痛	12 (14.0)	インフルエンザ	5 (5.8)
嘔吐	9 (10.5)	結膜炎	5 (5.8)
咽頭炎	9 (10.5)	気道感染	5 (5.8)
腹痛	8 (9.3)	関節損傷	5 (5.8)
扁桃炎	8 (9.3)		

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は本剤の6歳以上18歳未満の小児乾癬患者に対する開発計画を以下のように説明している。

小児乾癬において最も高頻度にみられるのは、成人と同様に局面型皮疹を呈する尋常性乾癬であり、成人と比較して、鱗屑が少ない、顔面及び屈曲領域の病変が多い等の若干の違いはあるものの、臨床徴候及び組織学的所見は類似している（*Clin Exp Dermatol*, 1999; 24: 341-5, *Cutis* 1999; 64: 309-14, *Clin Dermatol* 2007; 25: 555-62）。米国の診療ガイドラインでは、小児乾癬の治療は概ね成人と同様であり、副腎皮質ステロイドや活性型ビタミン D3 等の外用療法から開始し、十分コントロールできない場合は光線療法、内服剤及び生物製剤による全身療法の追加を検討とされている（*J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 161-201）。本邦においては小児乾癬に係る診療ガイドラインは作成されていないが、複数の専門医に対する調査の結果、海外の小児及び成人に対する乾癬治療と大きな違いはないと考えられた。また、成人乾癬患者を対象とした臨床試験成績等から、成人乾癬患者における本剤の有効性及び安全性について日本人と外国人で明らかな差異は認められておらず、成人に対する既承認適応症の患者における本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていない（平成26年11月14日付け審査報告書「コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ他」等参照）。

以上より、本邦から重症の局面型皮疹を有する小児乾癬患者を対象とした国際共同試験（A2310 試験）に参加し、当該試験成績に加え、海外で実施された中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした臨床試験（A2311 試験）成績を中心に臨床データパッケージを構築し、関節症性乾癬の関節症状については A2310 試験に一部組み入れられた関節症性乾癬患者における成績及び小児の関節症性乾癬患者を含む海外臨床試験（F2304 試験）の成績も参考とすることで、小児尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。また、当該臨床データパッケージでは、小児膿疱性乾癬患者に対する本剤の有効性及び安全性に係る成績は得られないものの、本剤の成人の尋常性乾癬及び膿疱性乾癬患者における本剤の有効性、安全性及び薬物動態に明らかな違いは認められておらず、成人と小児の膿疱性乾癬の病態生理に大きな違いはないと考えられたこと等から、上述の臨床データパッケージにより小児尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者における有効性及び安全性が確認できた場合には、小児膿疱性乾癬患者にする有効性及び安全性についても説明可能と考えた。

A2310 試験の「対象患者」「有効性評価項目」「用法・用量」については、以下のように設定するこ

ととした。

- 対象患者

上述の小児乾癬の治療体系、実薬対照として設定するエタネルセプトの欧州における適応対象は重症の小児乾癬患者とされていること、及び本剤の成人乾癬患者を対象とした臨床試験における投与対象患者等を踏まえ、全身療法が適応となる重症の局面型皮疹を有する 6 歳以上 18 歳未満の小児乾癬患者を投与対象とした。また、選択・除外基準（表 4）を満たす関節症性乾癬患者は組入れ可能とした。

- 有効性評価項目

局面型皮疹を有する乾癬患者の皮膚症状に対する有効性について、EMA の CHMP ガイドライン（CHMP/EWP/2454/02 corr.）に準拠して PASI 達成率や IGA（0/1）達成率等の指標を用いて評価することとし、主要評価項目は成人の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした臨床試験と同様、投与 12 週時の PASI 75 達成率及び IGA（0/1）達成率の co-primary endpoint と設定した。また、一部組み入れられる関節症性乾癬患者における関節症状を含む全身状態に対する有効性評価を目的として、ACR pediatric コアセットの構成要素の 1 つであり、一般的な日常生活動作を行う上での困難を通じて QOL を評価する CHAQ を設定することとした。

- 用法・用量

成人の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験を含む複数の臨床試験結果に基づく母集団薬物動態モデル（J Clin Pharmacol 2017; 57: 876-85）を用いて体重別に小児患者の薬物動態を予測し、成人の承認用法用量である 150 mg 又は 300 mg を体重 50 kg の成人患者に投与した時と同程度の曝露量となるように、図 2 のとおり、体重カテゴリー別に低用量群と高用量群の 2 用量を設定した。

機構は、本剤の投与対象とされる 6 歳以上 18 歳未満の小児乾癬患者は限られていること等を考慮すると、6 歳以上 18 歳未満の重症の局面型皮疹を有する小児乾癬患者を対象とした国際共同試験（A2310 試験）及び中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験（A2311 試験）の成績を中心に、小児の関節症性乾癬患者を含む F2304 試験成績や膿疱性乾癬患者への本剤投与に係る公表文献等も踏まえて、6 歳以上 18 歳未満の小児乾癬患者に対する有効性及び安全性を評価することはやむを得ないと考える。

7.R.2 有効性について

申請者は、6 歳以上 18 歳未満の小児乾癬患者に対する本剤の有効性を以下のように説明している。

- 局面型皮疹に対する有効性について

重症の局面型皮疹を有する小児乾癬患者を対象とした国際共同試験（A2310 試験）において、主要評価項目である投与 12 週時の PASI 75 達成率及び IGA（0/1）達成率について、プラセボ群と低用量群及び高用量群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する低用量群及び高用量群の優越性が検証された（表 5）。欠測値の補完方法として多重補完法を用いた主解析に加え、欠測値の補完方法の違いによる有効性評価への影響を評価するために実施された NRI 法に基づく解析の結果は表 15 のとおりであり、主解析と同様の結果が認められた。

表 15 投与 12 週時の PASI 75 達成率及び IGA (0/1) 達成率 (FAS, NRI)

	A2310 試験			
	低用量群 40 例	高用量群 40 例	プラセボ群 41 例	エタネルセプト群 41 例
PASI 75 達成率	70.0 (28/40)	75.0 (30/40)	14.6 (6/41)	61.0 (25/41)
プラセボ群とのオッズ比 [95%CI] ^{a)}	14.56 [4.34, 57.66]	19.13 [5.51, 79.57]		
IGA (0/1) 達成率	60.0 (24/40)	57.5 (23/40)	4.9 (2/41)	34.1 (14/41)
プラセボ群とのオッズ比 [95%CI] ^{a)}	32.68 [6.51, 330.73]	29.11 [5.83, 293.39]		

% (例数)

a) 投与群、ベースライン時の体重 (25 kg 未満、25kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上) 及び年齢 (12 歳未満、12 歳以上) を説明変数とした正確なロジスティック回帰モデル

A2310 試験及び海外臨床試験 (A2311 試験) におけるその他の有効性評価項目の成績は表 16 のとおりであり、疾患の重症度、投与量にかかわらず、投与期間を通じて本剤の有効性が維持された。

表 16 各有効性評価項目の経時的推移 (全体集団、FAS, NRI)

試験名 重症度	A2310 試験				A2311 試験			
	重症患者				中等症患者		重症患者	
投与群	低用量群 (40 例)	高用量群 (40 例)	プラセボ→ 低用量群 (16 例)	プラセボ→ 高用量群 (18 例)	低用量群 (30 例)	高用量群 (31 例)	低用量群 (12 例)	高用量群 (11 例)
IGA (0/1) 達成率								
12 週 (※)	60.0 (24/40)	57.5 (23/40)	0	0	83.3 (25/30)	87.1 (27/31)	66.7 (8/12)	72.7 (8/11)
24 週	83.3 (20/24) ^{a)}	60.0 (12/20) ^{a)}	87.5 (14/16)	77.8 (14/18)	86.7 (26/30)	96.8 (30/31)	91.7 (11/12)	81.8 (9/11)
36 週	79.2 (19/24) ^{a)}	55.0 (11/20) ^{a)}	87.5 (14/16)	77.8 (14/18)				
40 週					86.7 (26/30)	90.3 (28/31)	91.7 (11/12)	81.8 (9/11)
52 週	75.0 (18/24) ^{a)}	60.0 (12/20) ^{a)}	87.5 (14/16)	72.2 (13/18)	83.3 (25/30)	87.1 (27/31)	91.7 (11/12)	72.7 (8/11)
PASI 75 達成率								
12 週 (※)	70.0 (28/40)	75.0 (30/40)	0	5.6 (1/18)	93.3 (28/30)	93.5 (29/31)	91.7 (11/12)	90.9 (10/11)
24 週	91.7 (22/24) ^{a)}	80.0 (16/20) ^{a)}	93.8 (15/16)	77.8 (14/18)	93.3 (28/30)	96.8 (30/31)	100 (12/12)	90.9 (10/11)
36 週	83.3 (20/24) ^{a)}	80.0 (16/20) ^{a)}	100 (16/16)	88.9 (16/18)				
40 週					90.0 (27/30)	90.3 (28/31)	91.7 (11/12)	90.9 (10/11)
52 週	83.3 (20/24) ^{a)}	75.0 (15/20) ^{a)}	87.5 (14/16)	94.4 (17/18)	86.7 (26/30)	90.3 (28/31)	91.7 (11/12)	90.9 (10/11)
PASI 90 達成率								
12 週	65.0 (26/40)	65.0 (26/40)	0	0	70.0 (21/30)	80.6 (25/31)	66.7 (8/12)	63.6 (7/11)
24 週	79.2 (19/24) ^{a)}	65.0 (13/20) ^{a)}	81.3 (13/16)	66.7 (12/18)	86.7 (26/30)	90.3 (28/31)	91.7 (11/12)	81.8 (9/11)
36 週	79.2 (19/24) ^{a)}	60.0 (12/20) ^{a)}	75.0 (12/16)	66.7 (12/18)				
40 週					76.7 (23/30)	83.9 (26/31)	91.7 (11/12)	81.8 (9/11)
52 週	75.0 (18/24) ^{a)}	70.0 (14/20) ^{a)}	81.3 (13/16)	77.8 (14/18)	73.3 (22/30)	83.9 (26/31)	83.3 (10/12)	81.8 (9/11)
PASI 100 達成率								
12 週	27.5 (11/40)	27.5 (11/40)	0	0	56.7 (17/30)	58.1 (18/31)	66.7 (8/12)	45.5 (5/11)
24 週	45.8 (11/24) ^{a)}	25.0 (5/20) ^{a)}	43.8 (7/16)	33.3 (6/18)	60.0 (18/30)	74.2 (23/31)	83.3 (10/12)	45.5 (5/11)
36 週	37.5 (9/24) ^{a)}	35.0 (7/20) ^{a)}	62.5 (10/16)	38.9 (7/18)				
40 週					53.3 (16/30)	71.0 (22/31)	83.3 (10/12)	63.6 (7/11)
52 週	54.2 (13/24) ^{a)}	40.0 (8/20) ^{a)}	62.5 (10/16)	55.6 (10/18)	53.3 (16/30)	74.2 (23/31)	50.0 (6/12)	54.5 (6/11)

% (例数)、※主要評価項目

a) 投与 24、36 及び 52 週の成績について、IRT のプログラムミスにより、投与 13、14、15 週に本来は 12 週以降も二重盲検を確保するためにプラセボが投与されること、誤って本剤が投与された患者のデータは除外した結果を示す。

また、A2310 試験の日本人部分集団 (5 例: 低用量群 1 例、高用量群 1 例、プラセボ群 1 例、エタネルセプト群 2 例) において、低用量群及び高用量群の各 1 例はいずれも、投与 12 週時の PASI 75 及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善を達成した (表 17)。加えて、A2310 試験の関節症性乾癬患者 (いずれも外国人) における局面型皮疹に対する有効性は表 18 のとおりであった。

表 17 各有効性評価項目の経時的推移（日本人集団、無作為化された対象集団）

試験名 投与群	A2310試験						
	年齢	性別	週数	IGA (0/1)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
低用量群 ^{a)}	14	女性	12週	YES	YES	YES	YES
			24週	YES	YES	YES	YES
			36週	YES	YES	YES	NO
			52週	YES	YES	YES	NO
高用量群	12	女性	12週	YES	YES	YES	NO
			24週	NO	YES	YES	NO
			36週	NO	YES	YES	NO
			52週	NO	YES	YES	NO
プラセボ→低用量群	12	男性	12週	NO	NO	NO	NO
			24週	NO	YES	NO	NO
			36週	NO	YES	NO	NO
			52週	YES	YES	YES	NO

YES：達成、NO：非達成

a) IRTのプログラムミスにより、投与13、14、15週に本来は12週以降も二重盲検を確保するためにプラセボが投与される場所、誤って本剤が投与された患者

表 18 各有効性評価項目の経時的推移（関節症性乾癬集団、FAS、NRI）

試験名 重症度	A2310試験			
	重症患者			
投与群	低用量群（5例）	高用量群（3例）	プラセボ→低用量群（1例）	プラセボ→高用量群（2例）
IGA（0/1）達成率				
12週（※）	60.0（3/5）	66.7（2/3）	0	0
24週	80.0（4/5）	66.7（2/3）	100（1/1）	100（2/2）
36週	60.0（3/5）	66.7（2/3）	100（1/1）	100（2/2）
52週	60.0（3/5）	33.3（1/3）	100（1/1）	100（2/2）
PASI 75 達成率				
12週（※）	60.0（3/5）	66.7（2/3）	0	0
24週	80.0（4/5）	66.7（2/3）	100（1/1）	100（2/2）
36週	80.0（4/5）	66.7（2/3）	100（1/1）	100（2/2）
52週	80.0（4/5）	66.7（2/3）	100（1/1）	100（2/2）
PASI 90 達成率				
12週	60.0（3/5）	66.7（2/3）	0	0
24週	80.0（4/5）	66.7（2/3）	100（1/1）	100（2/2）
36週	60.0（3/5）	66.7（2/3）	100（1/1）	100（2/2）
52週	60.0（3/5）	33.3（1/3）	100（1/1）	100（2/2）
PASI 100 達成率				
12週	0	33.3（1/3）	0	0
24週	20.0（1/5）	66.7（2/3）	100（1/1）	50（1/2）
36週	20.0（1/5）	66.7（2/3）	100（1/1）	100（2/2）
52週	20.0（1/5）	33.3（1/3）	100（1/1）	100（2/2）

%（例数）、※主要評価項目

● 関節症性乾癬患者の関節症状に対する有効性について

A2310試験において関節症性乾癬患者14例¹⁵⁾（低用量群5例、高用量群3例、プラセボ群3例、エタネルセプト群3例）が組み入れられた。関節症状に対する有効性の評価はCHAQスコアを用いて行われ、評価が可能であった10例（低用量群4例、高用量群1例、プラセボ群2例、エタネルセプト群3名）のうち、ベースラインと比較して投与12週時に臨床的に意義のある変化（ベースラインと比べて0.188以上¹⁶⁾のCHAQスコアの低下）が認められた患者は4例（低用量群2例、エタネルセプト群2例）であり、本剤投与により一定の臨床的に意義のある改善が認められた。

¹⁵⁾ 日本人の関節症性乾癬患者は結果的には組み入れられなかった。

¹⁶⁾ CHAQスコアの0.13～0.188の減少が臨床的意義のある変化であると報告されている（Arthritis Rheum 2001; 44: 1768-74、J Rheumatol 2005; 32: 150-61）。

さらに、2歳以上18歳未満の付着部炎関連関節炎患者又は関節症性乾癬患者を対象とした海外臨床試験（F2304試験）の第1治療期（非盲検投与期）において、体重50kg未満には本剤75mgを、体重50kg以上には本剤150mgを4週後まで1週間隔、以降4週間隔で12週後まで皮下投与したとき、投与12週時のACR改善率は表19のとおりであった。また、JIA分類別の第2治療期（治療中止期）における疾患再燃までの期間は表20及び図5のとおりであり、関節症性乾癬患者における疾患再燃までの期間は、全体集団の結果（表13及び図4）と同様の傾向が認められた。

表19 第1治療期（投与12週時）のACR改善率（第1治療期における有効性解析対象集団、NRI）

対象集団	ACR 30改善率	ACR 50改善率	ACR 70改善率	ACR 90改善率	ACR 100改善率
全体集団	90.4 (75/83)	86.7 (72/83)	69.9 (58/83)	39.8 (33/83)	25.3 (21/83)
関節症性乾癬	96.9 (31/32)	96.9 (31/32)	75.0 (24/32)	50.0 (16/32)	21.9 (7/32)
付着部炎関連関節炎	86.3 (44/51)	80.4 (41/51)	66.7 (34/51)	33.3 (17/51)	27.5 (14/51)

%（例数）

表20 第2治療期（治療中止期）における疾患再燃までの期間（JIA分類別、FAS）

	関節症性乾癬		付着部炎関連関節炎	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数	15例	16例	22例	22例
疾患再燃が認められた患者数（%）	4例（26.7%）	11例（68.8%）	6例（27.3%）	10例（45.5%）
疾患再燃までの期間の中央値 [95%CI]（日）	NC [309.0, NC]	271.0 [30.0, NC]	NC [589.0, NC]	NC [114.0, NC]
ハザード比 [95%CI] ^{a)}	0.15 [0.04, 0.57]		0.45 [0.16, 1.28]	

NC：算出不可

a) 投与群及びベースライン時のMTX使用の有無を説明変数としたCox比例ハザードモデル

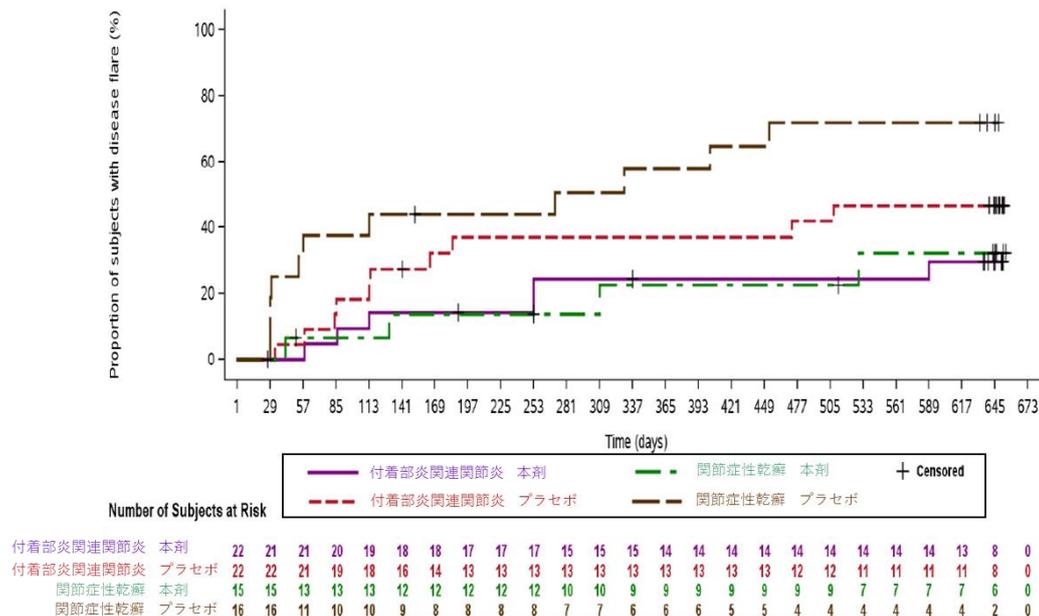


図5 疾患再燃までの期間のKaplan-Meier曲線（第2治療期〔治療中止期〕、JIA分類別、FAS）

以上の成績に加えて、成人の関節症性乾癬患者における本剤の有効性に明確な国内外差は示唆されておらず、本剤の薬物動態に明確な国内外差は認められていないこと（平成26年11月14日付け審査報告書「コセンティクス皮下注150mgシリンジ他」参照）を踏まえると、日本人小児関節症性乾癬患者に投与した成績は得られていないものの、当該日本人患者に対しても本剤の有効性は期待できると考える。

● 膿疱性乾癬患者に対する有効性について

本剤の膿疱性乾癬患者を対象とした特定使用成績調査（A1402）及び公表文献において、18歳未満の日本人小児膿疱性乾癬患者に対する本剤投与時の有効性及び安全性が報告されている（表21）。本報告や成人と小児の膿疱性乾癬における病態生理に大きな違いはなく（膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン（J Dermatol 2018; 45: 1235-70）、Br J Dermatol 2012; 167: 699-701）、以下の点を考慮すると、日本人の小児膿疱性乾癬患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

- 成人において、膿疱性乾癬と尋常性乾癬の承認用法・用量は同一であり、それぞれの疾患間で薬物動態に明確な差異は認められていない（平成26年11月14日付け審査報告書「コセンティクス皮下注150mgシリンジ他」及び平成27年11月12日付け審査報告書「コセンティクス皮下注150mgシリンジ他」参照）。
- A2310試験において、成人の乾癬患者の承認用法・用量と同様の曝露量となるように設定された二つの用量群のいずれも、主要評価項目についてプラセボ群に対する優越性が示された。
- 小児及び成人の局面型皮疹を有する乾癬患者の臨床試験データに基づく曝露-反応解析の結果、曝露量とPASI反応率の関係は成人と小児で概ね同様であった（6.2.3項、図1参照）。

表21 本剤を投与された18歳未満の日本人小児膿疱性乾癬患者の一覧

患者情報	投与量 (mg)	投与期間	前治療	併用薬	有効性	安全性
16 ¹ 歳、女性、 52.1 kg	300	2年以上	TNF-α阻害剤、外用ビタミンD3剤	外用ステロイド剤	<ul style="list-style-type: none"> ● 重症度判定基準*のうち、投与開始時のスコアが1以上であった発熱（スコア2）及びCRP（スコア1）について、本剤投与1週時点でスコア0への改善がみられた（PASIは未評価）。 ● 本剤投与36週時点で重症度判定基準のすべての項目（発熱、白血球、CRP、Alb、PASI）のスコアは0であった。 	有害事象の発現は認められなかった
9 ² 歳、男性、 43 kg	150	不明	TNF-α阻害剤、シクロスポリン、外用ステロイド剤	なし	<ul style="list-style-type: none"> ● 皮膚症状に対して本剤投与開始2日後に著効を示し、投与開始7カ月後も完全寛解が保たれた。 	有害事象の発現は認められなかった

※：膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン2014年度版 日皮会誌 2014; 125: 2211-57

*1：膿疱性乾癬患者対象の特定使用成績調査（A1402調査）

*2：J Dermatol 2020; 47: e77-8

以上より、日本人小児尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者及び膿疱性乾癬患者のいずれに対しても本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

A2310試験において、皮膚症状の評価項目であるPASI75達成率及びIGA（0/1）達成率について、プラセボ群に対する低用量群及び高用量群の優越性が検証され、その他の有効性評価項目においても低用量群及び高用量群の有効性を支持する成績が得られており、長期投与時においても有効性が維持されていることから、小児尋常性乾癬患者に対して、いずれの本剤用量でも有効性は示されている。日本人小児乾癬患者の症例数は非常に限られているものの、全体集団の結果と矛盾しない成績が得られていることから、日本人小児尋常性乾癬患者においても本剤の有効性は期待できる。また、局面型皮疹は尋常性乾癬及び関節症性乾癬に共通する皮膚症状であることから、日本人小児関節症性乾癬患者の局面型皮疹に対する有効性も期待できる。小児関節症性乾癬患者の関節症状に対する有効性について、A2310試験及びF2304試験に組み入れられた外国人小児関節症性乾癬患者において、関節症状に対する一定の有効性が確認されており、成人の日本人関節症性乾癬患者の関節症状に対する本剤の有効性に明確な国内外差

は認められていないこと(平成26年11月14日付け審査報告書「コセンティクス皮下注150mgシリンジ他」参照)等を踏まえると、日本人小児関節症性患者の成績は得られていないものの、関節症状に対する有効性も期待できる。小児膿疱性乾癬患者に対する有効性について、局面型皮疹を有する小児乾癬患者を対象としたA2310試験及びA2311試験の成績に加え、症例報告や、小児及び成人の膿疱性乾癬の病態生理に係る知見、並びに成人の膿疱性乾癬の臨床試験成績等を踏まえると、臨床試験では検討されていないものの、日本人の小児膿疱性乾癬患者に対する本剤の一定の有効性は期待できる。

ただし、日本人の小児乾癬患者の成績は非常に限られていることから、製造販売後の調査等において日本人小児乾癬患者に対する有効性についても、可能な限り情報収集に努めることは重要である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の6歳以上18歳未満の小児乾癬患者に対する安全性について、国内外の小児乾癬患者を対象とした臨床試験(A2310試験及びA2311試験[52週データ])の併合データ(以下、「小児併合集団」)、並びに成人の乾癬患者を対象とした臨床試験(A2302試験、A2303試験、A2308試験及びA2309試験[52週データ])の併合データ(以下、「成人併合集団」)等に基づき、以下のように説明している。

各併合集団における安全性の概要は表22のとおりであった。被験者数が異なるため比較には限界があるが、成人患者における本剤の安全性プロファイルと比較して、小児患者では重篤な感染症、好中球数減少及び投与部位反応又は免疫反応の発現頻度がわずかに高い傾向が認められたものの、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

小児併合集団の日本人小児患者における安全性について、導入投与期では有害事象は認められなかった。投与52週まででは、5例中4例(低用量群[プラセボからの切替例を含む]1例、高用量群1例、エタネルセプト群2例)に有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった(7.1.1項参照)。日本人小児乾癬患者数は限られているものの、日本人小児乾癬患者で特有の安全性上の懸念は認められていない。

また、定期的安全性最新報告(PSUR、2019年12月26日～2020年12月25日)を踏まえた本剤投与時の安全性情報においても、新たな安全性上の懸念は認められていない。

表 22 各併合集団における安全性の概要（全体集団）

対象集団	小児併合集団							成人併合集団
	導入投与期				全試験期間			全試験期間
試験期間								
投与群	低用量群	高用量群	プラセボ群	エタネルセプト群	低用量群	高用量群	本剤投与例	本剤投与例
全体集団								
例数	82	82	41	41	98	100	198	1,989
総曝露期間（人・年）	19.0	18.8	9.5	9.7	92.7	92.0	184.6	1,749.5
全有害事象	42 (51.2) 336.5	44 (53.7) 394.7	22 (53.7) 391.0	25 (61.0) 464.9	73 (74.5) 190.3	74 (74.0) 207.5	147 (74.2) 198.5	1,601 (80.5) 256.1
死亡	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1) 0.1
重篤な有害事象	1 (1.2) 5.3	1 (1.2) 5.4	0	4 (9.8) 42.9	7 (7.1) 7.8	6 (6.0) 6.7	13 (6.6) 7.3	128 (6.4) 7.5
中止に至った有害事象	0	2 (2.4) 10.9	1 (2.4) 10.6	1 (2.4) 10.4	2 (2.0) 2.2	3 (3.0) 3.3	5 (2.5) 2.7	61 (3.1) 3.5
副作用	13 (15.9) 77.6	13 (15.9) 78.6	6 (14.6) 69.2	6 (14.6) 69.4	19 (19.4) 24.4	29 (29.0) 40.2	48 (24.2) 32.0	560 (28.2) 40.6
注目すべき有害事象								
感染症 ^{a)}	26 (31.7) 165.0	29 (35.4) 202.1	16 (39.0) 227.5	11 (26.8) 136.9	58 (59.2) 107.1	58 (58.0) 113.8	116 (58.6) 110.4	1,110 (55.8) 102.6
重篤な感染症 ^{b)}	0	1 (1.2) 5.4	0	0	3 (3.1) 3.3	4 (4.0) 4.4	7 (3.5) 3.9	20 (1.0) 1.1
真菌感染症（HLGT）	0	3 (3.7) 16.4	1 (2.4) 10.6	0	2 (2.0) 2.2	8 (8.0) 9.1	10 (5.1) 5.6	139 (7.0) 8.3
カンジダ感染（HLT）	0	2 (2.4) 10.9	0	0	2 (2.0) 2.2	2 (2.0) 2.2	4 (2.0) 2.2	55 (2.8) 3.2
結核 ^{c)}	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.1
日和見感染 ^{d)}	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.3) 0.3
好中球数減少 ^{d)}	3 (3.7) 16.2	2 (2.4) 10.8	0	0	5 (5.1) 5.6	3 (3.0) 3.3	8 (4.0) 4.5	22 (1.1) 1.3
悪性腫瘍 ^{e)}	0	0	0	0	0	0	0	17 (0.9) 1.0
NMSC を除く悪性腫瘍 ^{d)}	0	0	0	0	0	0	0	8 (0.4) 0.5
NMSC ^{d)}	0	0	0	0	0	0	0	9 (0.5) 0.5
心血管・脳血管関連事象 ^{d)}	0	0	0	0	3 (3.1) 3.3	1 (1.0) 1.1	4 (2.0) 2.2	59 (3.0) 3.4
投与部位反応又は免疫反応 ^{f)}	3 (3.7) 16.4	0	2 (4.9) 21.9	3 (7.3) 32.7	4 (4.1) 4.5	3 (3.0) 3.3	7 (3.5) 3.9	29 (1.5) 1.7
過敏症（SMQ〔狭域〕）	3 (3.7) 16.2	2 (2.4) 10.8	1 (2.4) 10.8	2 (4.9) 21.4	7 (7.1) 8.0	12 (12.0) 14.2	19 (9.6) 11.0	189 (9.5) 11.5
アナフィラキシー反応（PT）	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1) 0.1
クローン病の悪化又は発現を含む炎症性腸疾患 ^{d)}	0	0	0	0	0	1 (1.0) 1.1	1 (0.5) 0.5	7 (0.4) 0.4
うつ病及び自殺／自傷関連事象 ^{g)}	0	0	0	0	3 (3.1) 3.3	1 (1.0) 1.1	4 (2.0) 2.2	35 (1.8) 2.0
薬剤性肝障害 ^{h)}	1 (1.2) 5.3	2 (2.4) 10.9	1 (2.4) 10.7	3 (7.3) 32.8	3 (3.1) 3.3	3 (3.0) 3.3	6 (3.0) 3.3	82 (4.1) 4.8

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

小児併合集団：小児乾癬患者を対象とした臨床試験（A2310 試験及び A2311 試験〔52 週データ〕）

成人併合集団：成人乾癬患者を対象とした臨床試験（A2302 試験、A2303 試験、A2308 試験及び A2309 試験〔52 週データ〕）

a) 感染症及び寄生虫症（SOC）、b) 感染症及び寄生虫症（SOC）のうち重篤と判定された事象、c) 潜伏結核（PT）、d) 申請者が作成した MedDRA 検索式に基づく事象、e) 全身性剥脱性皮膚炎（PT）及び剥脱性皮膚炎（PT）、f) 悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ）、g) うつ病および自殺／自傷（SMQ）、h) 薬剤に関連する肝障害（SMQ）

以上より、小児乾癬患者における本剤の安全性プロファイルは成人患者と同様であり、日本人小児乾癬患者においても本剤投与により新たな安全性の懸念は認められなかった。

機構は以下のように考える。

6 歳以上 18 歳未満の小児乾癬患者における本剤の安全性は、既承認の成人乾癬患者と比較して、現時

点で新たな懸念を示唆する成績は示されていないことから、既知の副作用の発現に留意するとともに、既承認効能・効果で実施されている安全対策を引き続き実施することにより、本剤のリスクは管理可能である。なお、A2310 試験における日本人小児乾癬患者の検討例数は非常に限られていることから、製造販売後の調査等において、日本人小児乾癬患者に対する本剤投与時の安全性情報を収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置づけについて

申請者は、想定される本剤の臨床的位置づけについて、小児乾癬の病型ごとに以下のように説明している。

小児尋常性乾癬の治療は、成人同様に外用療法（副腎皮質ステロイド外用剤及び活性型ビタミン D3 外用剤）が第一選択であり、外用療法で効果が十分ではない場合は紫外線（ナローバンド UVB）療法、さらに治療効果が不十分な場合には、短期間のシクロスポリン投与等の全身療法が選択される（小児科診療 2015; 78: 1497-500、日小皮会誌 2014; 33: 205-11、乾癬の光線療法ガイドライン（日皮会誌 2016; 126: 1239-62））。本剤は、局所治療や紫外線療法等を含む既存治療で効果不十分であって、全身療法の施行が考慮される小児乾癬患者を対象とした国際共同試験（A2310 試験）及び海外臨床試験（A2311 試験）において局面型皮疹に対する本剤の有効性が示されたことから、当該小児尋常性乾癬患者に対する新たな治療選択肢となる。

また、小児関節症性乾癬の治療は若年性特発性関節炎の治療に準じた治療が行われ、NSAIDs 内服が第一選択とされ、無効の場合の第二選択として MTX、第三選択として TNF- α 阻害剤を含む生物製剤が選択されるが（乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019（日皮会誌 2019; 129: 2675-733）、若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015. 大阪：メディカルレビュー社）、本邦において、小児関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験成績に基づき、小児の用法・用量が承認されている生物製剤はない。本剤は、前述した国際共同試験（A2310 試験）及び海外臨床試験（A2311 試験）成績に加え、NSAIDs 及び MTX を含む抗リウマチ薬による既存治療で効果不十分な小児関節症性乾癬及び付着部炎関連関節炎患者を対象とした F2304 試験において、関節症状に対する本剤の一定の有効性が示されたことから、NSAIDs や MTX 等の既存治療で効果不十分な小児関節症性乾癬患者に対する新たな治療選択肢となる。

さらに、小児膿疱性乾癬の治療について、国内診療ガイドラインでは、症例報告及び症例集積報告に基づき、シクロスポリン、TNF- α 阻害剤等の全身療法を考慮してもよい旨が記載されている（J Dermatol 2018; 45: 1235-70）。臨床試験において小児膿疱性乾癬に対する本剤を投与した成績は得られていないものの、国際共同試験（A2310 試験）及び海外臨床試験（A2311 試験）の成績、症例報告、成人における膿疱性乾癬の臨床試験成績等を踏まえ、小児膿疱性乾癬患者に対する有効性は期待できると考えることから、既存治療で効果不十分な小児膿疱性乾癬患者に対する新たな治療選択肢となる。

機構は、以下のように考える。

最新の小児乾癬に対する治療体系、提出された臨床試験成績等（7.R.2 項及び 7.R.3 項参照）を踏まえると、本剤は既存治療で効果不十分な小児尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者に対する新たな治療選択肢になり得るものである。ただし、成人の乾癬患者への投与時と同様に、本剤治療開始前に、

既存治療の適用を勘案するとともに、本剤治療開始時には、臨床試験の対象となった患者背景を踏まえて、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に検討した上で、投与の可否を判断する必要があり、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤投与を行うことが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量について、以下のように説明している。

6歳以上18歳未満の小児乾癬患者における本剤の有効性について、7.R.2項のとおり、低用量群及び高用量群のいずれの用量についても局面型皮疹に対する有効性が認められるとともに、小児関節症性乾癬の関節症状及び小児膿疱性乾癬に対しても、同一の用法・用量で有効性が期待できると考えた。また、安全性について、7.R.3項のとおり、既承認の成人の乾癬患者と比較して、現時点で新たな懸念を示唆する成績は示されておらず、また、用量間で明らかな違いは認められなかった。

以上のとおり、本剤低用量群により、小児乾癬患者に対して臨床的ベネフィットが得られると考えられたことから、体重25kg未満及び25kg以上50kg未満は75mg、体重50kg以上は150mgから投与を開始することが適切と考える。ただし、PASI 90達成率に関する曝露-反応解析において、曝露量が低いカテゴリー（25パーセントイル未満）の患者では曝露量がより高いカテゴリーの患者と比較して低い傾向があったことから（6.2.3項参照）、体重25kg以上50kg未満では150mg、体重50kg以上では300mgの投与について、選択可能とすることには意義があると考えられる。

また、A2310試験では、投与開始後52週以降に保護者又は被験者による投与が可能となる規定とされており、A2310試験において本剤を投与した日本人小児乾癬患者3例全例（低用量群〔プラセボからの切替例を含む〕：2例、高用量群：1例）に対し投与52週以降に保護者による投与が行われ、うち高用量群1例は被験者本人による投与も実施された。有効性について、保護者による投与又は自己投与に切り替えた3例全例で76週時までPASI 75及びPASI 90が維持され、さらに低用量群及び高用量群各1例では投与104週時まで維持された。安全性について、52週以降に認められた有害事象は、低用量群2例では緊張性頭痛、熱傷各1例、高用量群1例では靭帯損傷／上気道の炎症／副鼻腔炎／剥離骨折／過換気であり、投与部位疼痛や皮膚障害等の自己投与に関連すると考えられる有害事象は認められなかった。

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

機構は、以下のように考える。

以上の申請者の説明、並びに提出された資料、7.R.2項及び7.R.3項における検討を踏まえ、6歳以上18歳未満の小児尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者における用法・用量として、低用量に当たる体重25kg未満及び25kg以上50kg未満は75mg、並びに50kg以上は150mgを通常用量と設定することは適切と判断した。一方、体重50kg以上の小児患者については、体重の上限が設定されていないことを踏まえ、曝露量が低くなることが想定される場合には高用量に当たる300mgを患者の状態に応じて選択可能とすることは許容可能と判断した。

また、現時点では小児乾癬患者における自己投与に特段の問題は示唆されておらず、適切な資材によ

る患者及び保護者への教育、並びに医師による自己投与可能と判断された場合には、小児乾癬患者においても、成人乾癬患者同様、自己投与は可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、日本人小児乾癬患者の使用実態下における本剤の長期安全性等を確認するため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査（目標例数：30例、観察期間52週間）の実施を計画している。

機構は以下のように考える。

7.R.2項及び7.R.3項における検討を踏まえ、小児尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者及び膿疱性乾癬患者における有効性は期待でき、安全性について、既承認の成人の乾癬患者と比較して、現時点で新たな懸念を示唆する成績は示されておらず、小児尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者及び膿疱性乾癬患者における本剤の安全性は許容可能と考える。しかしながら、日本人小児患者における検討例数は限られていることから、製造販売後の調査等において、本剤投与時の安全性及び有効性について、引き続き検討することは適切である。また、小児乾癬患者への本剤の使用にあたっては、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤投与を行う等、既承認の成人乾癬患者における使用時と同様の安全対策を講じる必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の6歳以上18歳未満の小児乾癬患者に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は6歳以上18歳未満の小児乾癬患者における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。また、製造販売後の調査等において、日本人小児乾癬患者における安全性等について、さらに検討が必要と考える。

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

10. その他

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

項目	定義
ACR pediatric 反応基準	① 医師による疾患活動性の全般的評価 (0~100 mm VAS により評価) ② 保護者又は被験者 (適切な年齢) による被験者の健康状態の全般的評価 (0~100 mm VAS により評価) ③ CHAQ を用いた Disability score ④ 活動性関節炎を認める関節数 ⑤ 動作制限を認める関節数 ⑥ CRP 値 VAS : visual analog scale
ACR 30、50、70、90 又は 100 改善率	上記の基準①~⑥のうち、3 項目以上でベースラインから 30%、50%、70%、90%又は 100%改善し、かつ基準①~⑥のうち 30%を超えて悪化した項目が 1 項目以下である。
JIA の疾患再燃	以下の①及び②に該当する場合、再燃とされた。 ① ACR pediatric 反応基準のうち、30%以上悪化した項目が、少なくとも 3 項目以上である。 ② ACR pediatric 反応基準のうち、30%以上改善した項目が 1 項目以下である。
PASI スコア	全身を頭部、上肢、体幹、下肢の 4 部位に区分し、各部位について発赤、肥厚、落屑の症状をそれぞれ 0 (なし)、1 (軽度)、2 (中等度)、3 (高度)、4 (非常に高度) の 5 段階で評価し合計した症状スコアに、病変 BSA 割合のスコア (0 [病変 BSA0%]、1 [病変 BSA10%未満]、2 [病変 BSA が 10 以上 30%未満]、3 [病変 BSA30%以上 50%未満]、4 [病変 BSA50%以上 70%未満]、5 [病変 BSA が 70%以上 90%未満]、6 [病変 BSA90%以上 100%以下]) 及び各部位の病変面積の占有割合 (頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%) を乗じたスコア (最大値 72.0)
PASI 50、75、90、100 達成率	PASI スコアがベースラインから 50%、75%若しくは 90%以上、又は 100%の改善を達成した被験者の割合
IGA スコア	医師による乾癬の全般的重症度を評価したスコア ・ 0 : 消失 (乾癬の徴候なし、炎症後色素過剰がみられることがある) ・ 1 : ほぼ消失 (肥厚なし、正常~ピンク色、落屑なし~軽微) ・ 2 : 軽度 (かろうじて検出可能~軽度の肥厚、ピンク色~赤色、主に細かい落屑) ・ 3 : 中等度 (明らかに識別可能~中等度の肥厚、暗赤色~鮮紅色、中等度の落屑) ・ 4 : 重度 (固い輪郭を伴う重度の肥厚、鮮赤色~暗赤色、すべて又はほぼすべての病変を覆う重度の粗い落屑)
IGA (0/1) 達成率	IGA スコアが 0 又は 1、かつベースラインから 3 (A2310 試験) / 2 (A2311 試験) 以上改善した被験者の割合
CHAQ	小児の健康評価に関する指標であり、8 機能分類 30 項目 (更衣及び整容 (4 項目)、起床動作 (2 項目)、食事 (摂食) (3 項目)、歩行 (2 項目)、衛生 (5 項目)、とどく範囲 (リーチ) (4 項目)、把持 (5 項目) 及び活動 (5 項目)) の設問からなる。各設問は 0 (何の困難もない) ~3 (できない) の 4 段階で評価し、各機能分類のスコアは、自助具又は他者の手助けが必要な機能分類に該当した場合は「2:かなり困難である」とし、項目中の設問の最も高いスコアといずれか高い方とする。CHAQ スコアは、8 機能分類の各スコアの平均値とする (範囲 0~3 : 高値ほど状態が悪い)。

以上

審査報告 (2)

令和3年7月14日

申請品目

- [販売名] ①コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、②同皮下注 75 mg シリンジ、
③同皮下注 150 mg ペン
- [一般名] セクキヌマブ (遺伝子組換え)
- [申請者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和2年12月11日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、安全性及び臨床的位置づけについて

専門協議において、審査報告(1)に記載した有効性、安全性、臨床的位置づけに関する機構の判断は専門委員から支持され、6歳以上18歳未満の小児尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者に対する本剤の有用性は認められるとの意見が出された。

1.2 用法・用量について

専門協議において、6歳以上18歳未満の小児尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者に対する通常用量を、臨床試験における低用量に当たる体重25kg未満及び25kg以上50kg未満は75mg、並びに50kg以上は150mgと設定するとの機構の判断は支持された。また、高用量に当たる用量の用法・用量への設定について、以下の意見が出された。

- 体重50kg以上の小児乾癬患者に、高用量に当たる本剤1回300mgを設定する根拠として、曝露一反応解析の結果(6.2.3項参照)に加え、臨床試験における体重区別の成績も考慮したほうがよい。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、低用量群と高用量群で有効性に明確な用量間差は認められていないことに加え、各体重区別の検討においても各区分の例数が限られ、高用量に相当する用量の投与が積極的に推奨される集団を特定することは困難であった。しかしながら、7.R.5項における議論のとおり、50kg以上の小児乾癬患者については体重上限の設定がなく、また、母集団薬物動態解析から小児乾癬患者においても本剤の曝露量に影響する共変量として体重が特定されていること(6.2.3項参照)、通常用量が1回300

mg である成人乾癬患者の体重と同程度の小児患者も一定数存在すること等を踏まえると、50 kg 以上の小児乾癬患者を対象に、曝露量が低くなることが想定される場合等に、高用量に相当する用量を選択可能とすることには意義があると考える。

1.3 製造販売後の検討事項及び安全対策について

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

- 臨床試験における日本人小児乾癬患者の検討例数が限られていることから、製造販売後の調査等では、安全性に加えて、有効性に係る情報についても可能な限り収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供することが重要である。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表23に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表24に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表23 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 好中球数減少 過敏症反応 炎症性腸疾患 紅皮症(剥脱性皮膚炎) 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 心血管・脳血管系事象 免疫原性 結核 自殺/自傷行為に関連する事象 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬における有効性(成人) 		

(変更なし)

表24 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〔小児〕) 特定使用成績調査(尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕) 特定使用成績調査(膿疱性乾癬〔成人〕) 一般使用成績調査(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) 特定使用成績調査(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〔小児〕) 製造販売後臨床試験(尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔小児〕)(A2310試験)^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査(尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕、膿疱性乾癬〔成人〕) 	<ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向け資材(適正使用ガイド)の作成と配布 自己投与に関する医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 市販直後調査による情報提供(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〔小児〕)

a) 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬の小児の用法・用量に係る承認取得後にA2310試験を製造販売後臨床試験に切り替えて実施。

(下線部:今回追加)

申請者は以下のとおり説明した。

表25のとおり、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬の6歳以上18歳未満の小児患者を対象に、観察期間52週間、目標例数30例とする特定使用成績調査を実施し、使用実

態下における本剤投与時の安全性及び有効性について検討する。また、小児関節症性乾癬患者及び膿疱性乾癬患者について、可能な限り情報収集するよう努める。

表 25 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報の収集及び評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬の6歳以上18歳未満の小児患者
観察期間	52週間
予定症例数	30例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：重篤な感染症、好中球数減少、過敏症反応、炎症性腸疾患、悪性腫瘍、心血管・脳血管系事象、結核 ・患者背景（性別、年齢、乾癬の病型分類、重症度、罹病期間、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況 ・前治療歴 ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象、重篤な有害事象、副作用 ・成長への影響（身長、体重） ・有効性評価（IGA mod 2011、PASI、CHAQ スコア、膿疱性乾癬の重症度判定及び全般改善度等）

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

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・治験薬割付けシステムの設定ミスにより、一部の被験者に対し治験実施計画書の規定に従った治験薬投与が実施されなかった

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本申請は新用量医薬品としての申請で

あることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年、コセンティクス皮下注75mgシリンジは生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

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

(変更なし)

[用法・用量]

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

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

通常、6歳以上の小児にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として下記の体重別用量表に従い、体重50kg未満の患者には1回75mgを、体重50kg以上の患者には1回150mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。なお、体重50kg以上の患者では、状態に応じて1回300mgを投与することができる。

体重	1回用量
25kg未満	75mg
25kg以上50kg未満	75mg (150mgまで増量できる。)
50kg以上	150mg (300mgまで増量できる。)

強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

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

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BSA	Body surface area	体表面積
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire	—
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
DMARD	Disease modifying anti-rheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IGA	Investigator's Global Assessment	治験責任医師の総合評価
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-17	Interleukin-17	インターロイキン-17
ILAR	International League of Associations for Rheumatology	国際リウマチ学会
IRT	Interactive response technology	双方向自動応答技術
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NMSC	Non-melanoma skin cancer	悪性黒色腫を除く皮膚癌
NRI	Non responder imputation	ノンレスポonder補完法
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
PASI	Psoriasis area and severity index	—
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TNF- α	Tumor necrosis factor alfa	腫瘍壊死因子- α
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 75 mg シリンジ、同皮下注 150 mg ペン
本薬	—	セクキヌマブ（遺伝子組換え）
エタネルセプト	—	エタネルセプト（遺伝子組換え）