2.5　臨床に関する概括評価

目次

目次 2
表一覧 4
図一覧 5
略号一覧 7
用語の定義一覧 9
臨床試験一覧表 10
1 製品開発の根拠 11
1.1 目標適応症及び開発の根拠 11
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 11
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 12
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 14
1.2 臨床開発計画 15
1.2.1 臨床開発計画の概略 15
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 17
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 18
2 生物薬剤学に関する概括評価 19
3 臨床薬理に関する概括評価 20
4 有効性の概括評価 22
4.1 有効性評価の計画 22
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 22
4.1.2 有効性の評価方法 28
4.2 小児乾癬患者を対象とした試験の用法・用量設定の根拠 31
4.3 目標適応症に対する有効性 32
4.3.1 被験者の内訳 32
4.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性 33
4.3.3 重症の小児 PsO 及び PsA 患者における有効性（A2310 試験） 33
4.3.4 中等症又は重症の小児 PsO 及び PsA 患者における有効性（A2311 試験） 38
4.3.5 小児併合集団及び成人併合集団におけるベースライン時の重症度別の有効性 41
4.3.6 成人データの外挿可能性の検討 43
4.4 特別な患者集団での有効性 44
4.4.1 小児併合集団での部分集団解析 44
4.4.2 PsA 患者での有効性 45
4.4.3 日本人被験者での有効性 48

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 49
4.5.1 効果の持続 49
4.5.2 耐薬性又は反跳現象 50
4.6 曝露-反応関係 51
4.7 有効性の結論 55
5 安全性の概括評価 57
5.1 安全性評価の計画 57
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 57
5.1.2 安全性の評価方法 58
5.2 曝露状況 60
5.2.1 導入投与期 61
5.2.2 Week 52 まで 61
5.2.3 全投与期 62
5.3 人口統計学的特性及びその他の特性 62
5.4 有害事象 63
5.4.1 比較的よくみられる有害事象 63
5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 71
5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 72
5.5 臨床検査 82
5.5.1 小児併合集団 82
5.5.2 小児併合集団及び成人併合集団の比較 83
5.6 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目（小児患者） 84
5.6.1 バイタルサイン 84
5.6.2 心電図 85
5.6.3 身体的発達 85
5.6.4 思春期発達 85
5.6.5 免疫原性 85
5.7 特別な患者集団での安全性 85
5.7.1 部分集団での検討 85
5.8 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 88
5.8.1 安全性の理由により取られた措置 88
5.8.2 参照安全性情報の変更 88
5.8.3 推定曝露量 89
5.8.4 外国の RMP で定められているリスク 89
5.8.5 PSUR の結論 89
5.8.6 最新の安全性定期報告の要約 90
5.9 安全性に関するその他の事項 90

5.9.1 過量投与 90
5.9.2 乱用を誘発する可能性 90
5.9.3 離脱症状及び反跳現象 90
5.9.4 妊娠，出産，及び授乳 90
5.9.5 A2311 試験の Week 52 までの安全性 91
5.10 安全性の結論 91
6 ベネフィットとリスクに関する結論 92
6.1 治療の背景 92
6.1.1 疾患又は症状 92
6.1.2 現行の治療 92
6.2 ベネフィット 93
6.3 リスク 94
6.4 ベネフィット・リスク評価 96
7 参考文献 98

表一覧

Table 1-1 臨床データパッケージ 16
Table 1-2 評価資料（A2310 試験，A2311 試験）の概略 17
Table 3-1 小児乾癬患者にセクキヌマブを SC 投与したときの体重カテゴリー及び投与量ごとの血清中セクキヌマブ濃度（FAS） 21
Table 3-2 小児乾癬患者にセクキヌマブを SC 投与したときの血清中セクキヌマブ濃度 21
Table 4-1 有効性及び安全性の併合解析集団に含まれる試験のデザインと被験者数 27
Table 4-2 本書で提示した有効性評価項目 28
Table 4-3 Week 12 の PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率（ロジスティック回帰分析）（多重補完）（A2310 試験，FAS） 34
Table 4-4 Week 12 のヒストリカルプラセボに対する PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率の予測対数オッズ比（A2311 試験，FAS）（ノンレスポンダー補完） 38
Table 4-5 ベースライン時の重症度別の，Week 12 の PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率（小児併合集団及び成人併合集団，FAS）（ノンレスポンダー補完） 42
Table 4-6 疾患再燃までの期間（第 2 治療期）（F2304 試験，FAS2，全体集団） 47
Table 4-7 疾患再燃までの期間（第 2 治療期）（F2304 試験，FAS2，PsA 集団） 48
Table 5-1 投与群の定義 58
Table 5-2 治験薬投与期間の概要（小児併合集団，SAF） 60

Table 5-3 PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 4.0%以上）（小児併合集団，SAF，導入投与期） 63
Table 5-4 PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 4.0%以上）（小児併合集団，SAF，Week 52 まで） 66
Table 5-5 注目すべき有害事象の発現率（小児併合集団，SAF，導入投与期） 74
Table 5-6 注目すべき有害事象の発現率（小児併合集団及び成人併合集団，重症度別，SAF，導入投与期） 75
Table 5-7 注目すべき有害事象の発現率（小児併合集団，SAF，Week 24 まで） 77
Table 5-8 注目すべき有害事象の発現率（小児併合集団及び成人併合集団，重症度別，SAF，Week 24 まで） 78
Table 5-9 注目すべき有害事象の発現率（小児併合集団，SAF，Week 52 まで） 80
Table 5-10 注目すべき有害事象の発現率（小児併合集団及び成人併合集団，重症度別，SAF，Week 52 まで） 81
Table 5-11 EU-RMP の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの報告頻度 89

図一覧

Figure 4-1 試験デザイン（A2310 試験） 24
Figure 4-2 低用量群及び高用量群で予測される体重別の平均血清中セクキヌマブ濃度 31
Figure 4-3 Week 52 までの PASI 75/90/100 反応率及び IGA スコア 0 又は 1 への改善率の経時推移（A2310 試験，Week 52，FAS）（多重補完） 36
Figure 4-4 Week 52 までの CDLQI 総スコアの 0 又は 1 への改善率の経時推移（A2310 試験，Week 52，FAS）（LOCF） 37
Figure 4-5 Week 24 までの PASI 75/90/100 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率の経時推移（A2311 試験，Week 24，FAS）（ノンレスポンダー補完） 40
Figure 4-6 Week 24 までの CDLQI 総スコアの 0 又は 1 への改善率の経時推移（A2311 試験，Week 24，FAS）（LOCF） 41
Figure 4-7 Forest plot：ベースライン時の重症度別の，Week 12 の PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率（小児併合集団及び成人併合集団，FAS）（ノンレスポンダー補完） 43
Figure 4-8 中等症の小児 PsO 及び PsA 患者における Week 12 の反応率（FAS）（ノンレスポンダー補完） 44
Figure 4-9 疾患再燃までの期間（第 2 治療期）（F2304 試験，FAS2，全体集団） 46
Figure 4-10 疾患再燃までの期間（第 2 治療期）（F2304 試験，FAS2，JIA 分類別） 47

Figure 4-11 Week 52 までの PASI 75/90/100 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率の経時推移（A2311 試験，Week 52，FAS）（ノンレスポンダー補完） 50
Figure 4-12 成人及び小児の PASI スコアのベースラインからの改善率とセクキヌマブのトラフ濃度（重症度別，Week 12，24，52） 51
Figure 4-13 成人及び小児の PASI 75 反応率とセクキヌマブのトラフ濃度（重症度別，Week 12，24，52） 52
Figure 4-14 成人及び小児の PASI 90 反応率とセクキヌマブのトラフ濃度（重症度別，Week 12，24，52） 53
Figure 4-15 小児及び成人の PsO 及び PsA 患者におけるセクキヌマブのトラフ濃度の実測値（重症度別，Week 12，24，52） 54

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
AAD	American Academy of Dermatology	米国皮膚科学会
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
AE	adverse event	有害事象
AI	autoinjector	オートインジェクター
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUCinf	area under the drug serum concentration-time curve (time 0 to infinity)	血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug serum concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg/(身長 m)^2］
BSA	body surface area	体表面積
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index	―
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
CL	clearance	クリアランス
Cmax	maximal drug serum concentration	最高血清中薬物濃度
CMQ	customised MedDRA queries	―
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products	欧州医薬品委員会
CrI	credible interval	信用区間
CRP	c-reactive protein	C 反応性蛋白
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
DMARD	disease modifying anti-rheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
EAIR	exposure-adjusted incident rate	総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現率
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EMEA	European Medicines Evaluation Agency	欧州医薬品審査庁
ERA	enthesitis-related arthritis	付着部炎関連関節炎
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
γ-GTP (GGT)	gamma-glutamyl-transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
GPP	generalized pustular psoriasis	膿疱性乾癬
HA	hemagglutinin	赤血球凝集素，ヘムアグルチニン
HLGT	high level group term	高位グループ用語
HLT	high level term	高位用語
HR	hazard ratio	ハザード比
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IGA	Investigator's Global Assessment	治験責任医師の総合評価
IGA mod 2011	Novartis Investigator's Global Assessment modified 2011	治験責任医師の総合評価（治験依頼者による 2011 年改訂版）
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	interleukin	インターロイキン
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
IVR	interactive voice response	双方向電話自動応答
JADAS	juvenile arthritis disease activity score	若年性関節炎疾患活動性スコア
JIA	juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
JSpADA	juvenile spondyloarthritis disease activity (index)	若年性脊椎関節炎疾患活動性（指数）
LLN	lower limit normal	基準値下限
LOCF	last observation carried forward	―
MACE	major adverse cardiovascular event	主要な心血管系イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NMQ	Novartis MedDRA queries	―
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
nr-axSpA	non-radiographic axial spondyloarthritis	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
OR	odds ratio	オッズ比
PASI	psoriasis area and severity index	―
PDCO	EMA's scientific Pediatric Committee	EMA の小児委員会
PFS	pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PGA	physician's global assessment	―
PIP	Pediatric Investigational Plan	―
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PsA	psoriatic arthritis	関節症性乾癬
PsO	psoriasis vulgaris	尋常性乾癬
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RAN	randomized set	ランダム化された対象集団
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SAF	safety set	安全性解析対象集団
SC	subcutaneous(ly)	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
Tmax	time to reach the maximum drug serum concentration following drug administration	最高血清中薬物濃度到達時間
TNF-α	tumor necrosis factor-alpha	腫瘍壊死因子アルファ
TP1	treatment period 1	第 1 治療期
TP2	treatment period 2	第 2 治療期
TP3	treatment period 3	第 3 治療期
ULN	upper limit normal	基準値上限
VAS	visual analogue scale	ビジュアルアナログスケール

用語の定義一覧

用語	定義
投与群の表記	本文中（及び表中）では投与群を以下のように表記した。 AIN 低用量群（AIN457 Low dose）：ランダム化時にセクキヌマブ低用量群に割り付けられた被験者 AIN 高用量群（AIN457 High dose）：ランダム化時にセクキヌマブ高用量群に割り付けられた被験者 プラセボ-AIN 低用量群（Placebo - AIN457 Low dose）：Week 12 にプラセボからセクキヌマブ低用量に切り替えた被験者 プラセボ-AIN 高用量群（Placebo - AIN457 High dose）：Week 12 にプラセボからセクキヌマブ高用量に切り替えた被験者 Any AIN 低用量群（Any AIN457 Low dose）：ランダム化時に AIN 低用量群に割り付けられた被験者及び Week 12 にプラセボからセクキヌマブ低用量に切り替えた被験者 Any AIN 高用量群（Any AIN457 High dose）：ランダム化時に AIN 高用量群に割り付けられた被験者及び Week 12 にプラセボからセクキヌマブ高用量に切り替えた被験者 Any AIN 群（Any AIN457 dose）：ランダム化時に AIN 低用量群又は AIN 高用量群に割り付けられた被験者，及び Week 12 にプラセボからセクキヌマブ低用量又はセクキヌマブ高用量に切り替えた被験者 エタネルセプト群（Etanercept）：エタネルセプト群に割り付けられた被験者 プラセボ群（Placebo）：プラセボ群に割り付けられた被験者
試験の表記	各臨床試験は治験実施計画書番号の下 5 字で示した。 例）CAIN457A2310 試験→A2310 試験

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数(目標/登録)	対象	投与期間	資料区分	添付資料番号
有効性及び安全性試験										
比較対照試験	A2310	国際共同	有効性, 安全性, 忍容性, PK	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 エタネルセプト対照 並行群間比較	セクキヌマブ 75 mg, 150 mg, 300 mg プラセボ /4 週間隔皮下投与 エタネルセプト /1 週間隔皮下投与	160/162	重症の小児尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者	導入投与期: 12 週間 維持投与期: 40 週間 継続投与期: 184 週間	評価	5.3.5.1-1
	A2311	外国	有効性, 安全性, 忍容性, PK	ランダム化 オープンラベル 2 群並行	セクキヌマブ 75 mg, 150 mg, 300 mg /4 週間隔皮下投与	80/84	中等症又は重症の小児尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者	投与期: 208 週間	評価	5.3.5.1-2
	F2304	外国	有効性, 安全性, 忍容性, PK	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	セクキヌマブ 75 mg, 150 mg, プラセボ /4 週間隔皮下投与	80/86	小児付着部炎関連関節炎及び関節症性乾癬患者	第 1 治療期: 12 週間 第 2/3 治療期: 最長 92 週間	参考	5.3.5.1-3

1 製品開発の根拠

セクキヌマブ（コセンティクス）はヒトインターロイキン（IL）-17A に対するヒト型モノクローナル抗体であり，国内では成人における尋常性乾癬及び関節症性乾癬（2014 年 12 月），膿疱性乾癬（2015 年 12 月），強直性脊椎炎（2018 年 12 月），及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（2020 年 8 月）の治療薬として承認を取得している。外国でも，成人の尋常性乾癬や乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，及び小児の尋常性乾癬に対して欧米を含む 100 ヵ国以上で承認を取得している（2021 年 5 月時点）。

今般，既承認の 150 mg シリンジ及びペン製剤について小児に対する尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬の用法及び用量の追加を目的とした承認事項一部変更承認申請，並びに 75 mg シリンジ製剤の承認申請を行うこととした。

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

乾癬は，多様な臨床像を呈する慢性・再発性の炎症性皮膚疾患である。皮膚病変は鱗屑を伴う角化性紅斑であり，毛細血管拡張による紅斑，表皮の肥厚及び過剰な鱗屑形成（角化），時に明瞭な境界（局面）を呈することが特徴である。乾癬は，その症状により，尋常性乾癬（PsO），関節症性乾癬（PsA），膿疱性乾癬（GPP），乾癬性紅皮症，滴状乾癬の 5 つに分類される。PsO は皮膚症状以外の症状を伴わない最も高頻度にみられる病型である。PsA は関節炎を伴う病型で，疾患進行とともに関節症状がみられる関節が増え，不可逆性の関節の変形や破壊をもたらして患者の QOL を損なう。また，発症年齢が 16 歳未満の PsA は若年性特発性関節炎の 7 病型の 1 つに分類される（朝比奈 他 2019）。GPP は，臨床分類に基づく乾癬の一病型であり，乾癬に共通する皮膚病変である乾癬性紅斑の上に，無菌性膿疱が急性又は慢性に発現し，再発を繰り返すことを特徴とする。しばしば粘膜症状，関節炎を合併するほか，まれに眼症状，呼吸器不全，二次性アミロイドーシスを合併することがある（Griffiths and Barker 2010，Fujita et al. 2018）。GPP は，さらに 2 種類に分類され，乾癬性紅斑上の無菌性膿疱が一部に局在する限局型と，全身に生じる汎発型がある。一般に GPP という場合は汎発型を指す。

乾癬の病因はいまだ解明されておらず，発症には多くの遺伝子が関与しており，さらに，環境因子も関与していると考えられている（Griffiths and Barker 2007）。

小児では，成人と比較し鱗屑が少ないことが多く，顔面及び屈曲領域の病変が多いが，臨床徴候及び組織学的所見は成人と類似している（Burden 1999，Farber and Nall 1999，Benoit and Hamm 2007）。小児 GPP は，成人に比べ誘発・悪化因子として感染症が約半数を占め，発熱・膿海形成・地図状舌を示すことが多く，膿疱の汎発化を繰り返す（松浦, 岩月 2004）が，膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン（Fujita et al. 2018）では小児汎発性 GPP を GPP（汎発型）に包括し得る疾患としており，成人と小児での病態は大きく異ならないと考えられる。生命を脅かす疾患

で，長期にわたり生活面で支障をきたすため，小児慢性特定疾病に指定され（小児慢性特定疾病情報センター 2019），原因の究明や治療法の確立が望まれている。小児も病因は解明されていないが，家族歴及び双生児の研究によりさまざまな遺伝子が関与していることが知られている（Morris et al. 2001，Seyhan et al. 2006，Grjibovski et al. 2007，Li and Begovich 2009）。

外国の乾癬の有病率は全人口の 2%～3%で，PsO 及び PsA は，それぞれ乾癬患者の約 80%～90%及び 5%～40%を占める（Griffiths and Barker 2007，Pariser et al. 2007，Ciocon and Kimball 2007）。日本の乾癬の有病率は人口の 0.34%であり，外国と比較し低い（Kubota et al. 2015）。PsO が外国と同様多くを占め，PsA が占める割合は約 3%～15%と外国と比較し低い（Takahashi et al. 2011，Yamamoto et al. 2016，山本 他 2018）。

外国の小児乾癬の有病率は概して 1%程度とされている（Eichenfield et al. 2018）。成人と同様，大部分が PsO であり，PsA は小児乾癬患者の 1%～10%程度である（Mercy et al. 2013，Burden-Teh et al. 2016）。PsO の有病率は年齢とともに増加し，10 歳以上 19 歳未満の有病率は 10 歳未満の約 2.5～4.6 倍と青少年によくみられる（Bronckers et al. 2015）。日本における小児 PsO の有病率は，約 0.07%と推計されており（朝比奈 他 2019），外国と比較して低い。日本の小児 PsA の有病率は不明であるが，若年性特発性関節炎患者の 0.5%が小児 PsA であるとする報告もある（岡本 2017）。日本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 人とされており（朝比奈 他 2019），小児 PsA 患者数は非常に少ないと考えられる。日本皮膚科学会の調査によると，日本国内の乾癬患者に占める GPP 患者の割合は 2.3%であり（Ito et al. 2018），GPP 患者の医療受給者証交付件数は約 1800 人と少なく，19 歳以下の小児 GPP 患者の医療受給者証交付件数は 14 人と極めて少ない（難病情報センター 2018）。

小児乾癬では，成人の場合と同様に，糖尿病，肥満，高血圧等の重大な合併症が高頻度にみられる（Augustin et al. 2010，Kimball et al. 2012，Paller et al. 2013，Augustin et al. 2015）。また，精神的負担，身体的負担，及び社会的活動の制限等により，小児乾癬患者の QOL は低い。乾癬患者は，自身の外見，特に顔面や手足等の露出部分の皮膚症状に苦悩し，社会からの偏見により患者個人が孤立することもあり，小児では特に大きな精神的障害を受ける。さらに，小児乾癬患者をケアする親にも不安や抑うつが多く認められている（Kimball et al. 2012，Manzoni et al. 2013）。なお，日本の小児の PsA の多く（80%～100%）に乾癬皮疹を認める（朝比奈 他 2019）。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

成人の乾癬の治療

乾癬の根治療法は確立されておらず，対症療法のみである。外国での成人乾癬の治療は，米国皮膚科学会（American Academy of Dermatology，AAD）が作成した乾癬の診療ガイドライン（AAD ガイドライン）が広く受け入れられている（Menter et al. 2008，American Academy of Dermatology Work Group 2011）。治療法は大別して，外用療法（副腎皮質ステロイドの外用薬，活性型ビタミン D3 外用薬），光線療法，及び全身療法があり，外用療法から開始し，十分コン

トロールできない場合は，外用療法に加えて光線療法又は全身療法（内服剤及び生物学的製剤による治療）が行われる。国内の乾癬治療も外国と概ね共通している（小宮根 2009，大槻 2012，大槻 他 2019）。治療抵抗性の中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬の治療では，外用療法又は光線療法で十分な効果が得られない場合に全身療法の適用となる。近年，乾癬の治療目標は，ほぼ寛解又は寛解とする傾向にあり，早期に寛解が得られる薬剤が求められている（Koek et al. 2009，Menter and Stoff 2010）。

PsA の治療では，関節破壊が不可逆的な経過をたどるため，早期に全身療法（内服メトトレキサート又は生物学的製剤による治療）を行うことが推奨されている（Menter et al. 2008，American Academy of Dermatology Work Group 2011，朝比奈 他 2019，大槻 他 2019）。

GPP の治療では，日本皮膚科学会により診療ガイドライン（Fujita et al. 2018）が策定されており，全身療法が推奨されている。その他，外用療法及び光線療法が補助的に使用される。急性期に症状が急激に悪化した場合には，全身管理やステロイドの内服が行われる。

小児の乾癬の治療

外国の小児乾癬の治療は，AAD と米国乾癬協会（National Psoriasis Foundation）が共同で作成した小児乾癬の診療ガイドラインが用いられており，概ね成人と同様である。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，内服剤及び生物学的製剤による全身療法の追加が検討される。メトトレキサートやシクロスポリン等の非生物学的製剤の全身療法を使用する場合は，忍容性が不良であるか，十分な効果が得られないことがある（Menter et al. 2020）。外用療法の使用が大部分（57%～92%）を占めるのに対し，全身療法の使用は少なく（4%），生物学的製剤の使用はまれである（0.4%）（Wu et al. 2011，Kimball et al. 2012）。

国内の小児の PsO の治療ガイドラインは作成されていない。複数の専門医に調査した結果，外国と同様に，外用療法の使用が大部分を占め，光線療法及び全身療法の使用は少ないが，既存の治療法で十分な効果が得られない患者がおり，インフリキシマブやウステキヌマブ等の生物学的製剤を適応外で使用せざるを得ない場合があるとの見解を得た。この調査結果から，国内での小児乾癬治療の実態は，外国の小児及び成人に対する乾癬治療とほぼ同様であると考えられる。

小児 PsA の治療では，若年性特発性関節炎の治療に準ずる。非ステロイド系抗炎症薬から開始し，無効の場合は，従来型抗リウマチ薬（承認薬はメトトレキサートのみ）にステップアップする。メトトレキサート無効又は不耐の場合は，生物学的製剤にステップアップする。予後に関する詳細なデータは国内外ともにないが，発症 5 年後に約 70%の患者で疾患活動性が高く，約 30%に運動制限があることや，15 年後も約 30%が従来型抗リウマチ薬の治療を受けていることが報告されている（朝比奈 他 2019）。

小児 GPP の治療では，成人の場合と同様に，診療ガイドライン（Fujita et al. 2018）に基づき全身療法の使用が推奨される。その他に，外用療法及び光線療法が補助的に使用される。

小児の乾癬のアンメットニーズ

国内で成人の PsO に対して承認されている生物学的製剤には，インフリキシマブ，アダリムマブ（抗 TNF-α 抗体），セルトリズマブ ペゴル（抗 TNF-α 抗体断片），グセルクマブ，リサンキズマブ，チルドラキズマブ（抗 IL-23 抗体），ウステキヌマブ（抗 IL-12/23 抗体），セクキヌマブ，イキセキズマブ（抗 IL-17A 抗体），ブロダルマブ（抗 IL-17 受容体 A 抗体）があるが，いずれも小児には適用されていない。外用療法，光線療法及び非生物学的製剤の全身療法で十分な効果が得られない小児の PsO 患者に対しては，小児の PsO に適用されている生物学的製剤がないために，治療目標の寛解を達成できない場合や，小児に対する適切な用法・用量が不明なまま薬剤を使用せざるを得ない場合も少なくない。また，若年性特発性関節炎（小児の PsA が含まれる）に対してトシリズマブ，アバタセプト，アダリムマブ，エタネルセプトが承認されている。先に述べたように，日本の小児 PsA 患者の多くに乾癬皮疹がみられるが，これらの PsA を含む若年性特発性関節炎に対して承認されている生物学的製剤のうち，乾癬皮疹に関する有効性（有効性指標；PASI）が確認され，PsO に対して承認されているのはアダリムマブのみである。しかし，アダリムマブでは若年性特発性関節炎において，免疫原性発現率が 21.5%と高いことが報告されており（Doeleman et al. 2019），長期の治療に伴う免疫原性による治療反応低下のリスクが考えられる。さらに，成人の GPP に対して承認されている生物学的製剤は，セクキヌマブを含め 8 薬剤あるが，いずれも小児の GPP に適用されていない。したがって，小児乾癬に対し安全に長期使用可能で，早期に皮膚症状の寛解が得られ，またその改善効果が長期に持続する薬剤が望まれている。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

セクキヌマブは，IL-17A に対する遺伝子組換えヒト型 IgG1/κ モノクローナル抗体であり，炎症性サイトカインである IL-17A に結合し，IL-17A の IL-17 受容体への結合を阻害することにより，その活性を中和する。PsO，PsA 及び GPP の病態形成において，IL-17A が重要な役割を担っている。PsO では，IL-17A はケラチノサイト等を活性化し，病変部位へ好中球遊走を誘導し，炎症を維持及び増幅させることにより乾癬性紅斑を形成させる（Menter et al. 2020）。PsA では，IL-17A は付着部炎を惹起及び慢性化させることにより関節炎及び関節破壊を進行させる（朝比奈 他 2019）。GPP では，同様に乾癬性紅斑が認められるが，紅斑皮膚上に無菌性膿疱の形成がみられ，Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする好中球集簇に伴う角層下膿疱が形成する（Naik and Cowen 2013，照井 他 2015）。GPP では，PsO と同様に IL-17A が乾癬性紅斑の形成に関与することに加え，病変への好中球遊走を誘導することにより膿疱形成にも寄与する（Iwakura et al. 2011，Lowes et al. 2013）。セクキヌマブは IL-17A 活性を中和することで，IL-17A の炎症誘導作用を無効化させ，PsO，PsA 及び GPP において皮膚及び付着部における炎症を軽減，抑制することにより皮膚及び関節病変の形成及び悪化を抑制して治療効果を示すと考えられる。

PsO，PsA 及び GPP の成人患者を対象とした臨床試験成績において，セクキヌマブの安全性及び有効性が示されており（1.13.1-1-PsO，PsA 承認時資料-CTD 2.5，1.13.1-2-GPP 承認時資料-CTD 2.5），成人での乾癬治療におけるセクキヌマブの有用性は既に十分に確立されている。小児においても成人と同様に，IL-17A 及びそのシグナル上流で働く IL-23 が PsO，PsA 及び GPP の病態形成に関与することが示唆されており（朝比奈 他 2019，Menter et al. 2020），局面型皮疹を有する小児 PsO（6 歳以上）を適応症としてイキセキズマブ（ヒト化抗 IL-17A 抗体）が米国で（Taltz FDA label 2020），ウステキヌマブ（ヒト型抗 IL-12 / 23 抗体）が欧米で承認され（Stelara EPAR 2020，Stelara FDA label 2020），IL-23 / IL-17 シグナル阻害の有効性が示されている。したがって，ヒト型抗 IL-17A 抗体のセクキヌマブは小児の PsO，PsA 及び GPP においても，治療効果を示すと期待される。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

外国での開発計画

ノバルティス社は，セクキヌマブの小児調査計画（PIP）に基づき，セクキヌマブの小児に対する開発を検討し，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）を 2015 年から，中等症又は重症の局面型皮疹を有する小児乾癬患者を対象とした外国試験（A2311 試験）を 2018 年から開始した。ノバルティス社は，当初中等症又は重症の小児乾癬患者を対象とした試験を提案したが，小児乾癬に対して幅広く使用されているエタネルセプトを対照薬として用いることを EMA の小児委員会（PDCO）より勧告され，欧州におけるエタネルセプトの小児乾癬の適応は重症に限られていること，及び医療ニーズの高さを考慮し，重症の小児乾癬患者を対象とした試験（A2310 試験）を先に実施することとした。A2310 試験結果からベネフィットがリスクを上回ることが確認された後，中等症の小児乾癬患者に対する臨床試験（A2311 試験）を開始すべきとの EMA PDCO からの見解を踏まえ，A2310 試験の中間解析結果が得られた後に A2311 試験を開始した。A2310 試験及び A2311 試験のデザインは EMA PDCO 及び FDA と合意済みである。なお，これらの小児を対象とした臨床試験（A2310 試験及び A2311 試験）では，ランダム化時に膿疱性乾癬を有する患者は試験対象から除外されていた。

欧州においては，A2310 試験の 24 週解析結果及び A2311 試験の予備的結果に基づき，小児乾癬患者に対するセクキヌマブの有効性及び安全性が確認されたことから，2019 年 11 月に中等症又は重症の小児 PsO を効能・効果として承認申請を行い，2020 年 7 月に承認を取得した。米国においては，A2310 試験の 52 週解析及び A2311 試験の 24 週解析の結果に基づき，2020 年 7 月に中等症又は重症の小児 PsO を効能・効果として承認申請を行い，2021 年 5 月に承認を取得した。

また，欧州及び米国では，若年性特発性関節炎の分類のうち小児付着部炎関連関節炎（ERA）患者及び PsA 患者を対象とした外国試験（F2304 試験），及び A2310 試験，A2311 試験の結果に基づき，「若年性特発性関節炎（小児 ERA 及び PsA）」を効能・効果として 2021 年 6 月に承認申請を行った。

日本での開発計画

これまでに，成人乾癬患者での臨床試験でセクキヌマブの有効性，安全性及び PK に日本人と外国人で大きな差はみられなかったこと，小児乾癬の疾患特性及び標準治療に国内外で大きな違いはないこと，さらに小児乾癬の自然経過，臨床兆候及び組織学的所見は成人と類似しており，セクキヌマブ等の IgG 製剤は小児と成人で同一の作用機序を有すると予測されることから，内因性及び外因性の民族的要因による影響は少ないと考え，日本も国際共同試験（A2310 試験）に参画する計画とした。

A2310 試験への参加に先立ち，[redacted]相談［実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日（受付番号[redacted]）］を実施し，[redacted]受け入れ可能との見解を得た[redacted]。なお，[redacted]を対象とした[redacted]も検討したものの，[redacted]に至らなかった。

A2310 試験の 52 週解析及び A2311 試験の 24 週解析の結果，成人と同様に中等症又は重症の小児乾癬患者においても優れた有効性及び安全性が確認された。また，セクキヌマブの有効性，安全性及び PK に人種の影響はみられなかったことから，今般小児 PsO，PsA，GPP 患者に対する承認事項一部変更承認申請を実施することとした。

A2310 試験及び A2311 試験は本承認申請時点で進行中であり，審査期間中に A2311 試験の 52 週解析結果を追加提出した。

また，本承認申請後に，外国で実施した小児 ERA 及び PsA 患者を対象としたプラセボ対照比較試験（F2304 試験）の結果が得られたため，主に小児 PsA 患者の関節症状に対する有効性を補完する目的で，参考資料として本試験成績の概要を本文書に含めた。

Table 1-1　　臨床データパッケージ

資料区分	試験番号	対象	試験デザイン	治験薬/投与量/投与経路	投与期間	有効性の主要評価項目	被験者数 (RAN/FAS/SAF)
評価	A2310 (国際共同)	重症の小児 PsO 及び PsA 患者	第 III 相 多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 エタネルセプト対照 並行群間比較	セクキヌマブ 75 mg 150 mg 300 mg プラセボ /4 週間隔皮下投与 エタネルセプト /1 週間隔皮下投与	導入投与期: 12 週間 維持投与期: 40 週間 継続投与期: 184 週間	• Week 12 の PASI 75 反応率 • Week 12 の IGA スコアの 0 又は 1 への改善率 (co-primary endpoint)	162 名 (うち日本人 5 名)

資料区分	試験番号	対象	試験デザイン	治験薬/投与量/投与経路	投与期間	有効性の主要評価項目	被験者数 (RAN/FAS/SAF)
評価	A2311 (外国)	中等症又は重症の小児 PsO 及び PsA 患者	第 III 相 多施設共同 ランダム化 オープンラベル 2 群並行	セクキヌマブ 75 mg 150 mg 300 mg /4 週間隔皮下投与	投与期: 208 週間	• Week 12 の PASI 75 反応率 • Week 12 の IGA スコアの 0 又は 1 への改善率 (co-primary endpoint)	84 名
参考	F2304 (外国)	小児 ERA 及び PsA 患者	第 III 相 多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	セクキヌマブ 75 mg 150 mg プラセボ /4 週間隔皮下投与	第 1 治療期: 12 週間 第 2/3 治療期: 最長 92 週間	第 2 治療期での疾患再燃までの期間	75/86/86 名 a)

4 週間隔皮下投与：セクキヌマブ又はセクキヌマブプラセボ（A2310 試験，F2304 試験）を，週 1 回の頻度で 5 回（Day 1，Week 1，2，3，4）皮下投与後，4 週間隔で Week 8 から最大 Week 232（A2310 試験），Week 204（A2311 試験），又は Week 100（F2304 試験）まで皮下投与した。
A2311 試験では，有効性の主要評価をヒストリカルプラセボとの比較とした。
a) 第 1 治療期終了時に治療反応が得られた被験者を第 2 治療期開始時にランダム化した。

1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

評価資料 2 試験（A2310 試験，A2311 試験）の概略を Table 1-2 に，各試験デザインの詳細は 4.1.1 項に示した。いずれの試験デザインもガイドライン［FDA ガイダンス E10（FDA 2001），及び EMEA/CPMP の Position Statement（EMEA 2001）］を踏まえて設定しており，主要評価項目，対象患者等の重要な点は EMA PDCO 及び FDA との協議の上決定した。試験デザイン（対象患者，有効性評価項目，対照薬）の設定根拠及び解析方法は 4.1 項に，用量設定根拠は 4.2 項に示した。

Table 1-2 評価資料（A2310 試験，A2311 試験）の概略

	A2310	A2311
試験デザイン	多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬及びプラセボ対照，並行群間比較	多施設共同，ランダム化，オープンラベル，2 群並行
投与群	セクキヌマブ低用量群 セクキヌマブ高用量群 プラセボ群 エタネルセプト群	セクキヌマブ低用量群 セクキヌマブ高用量群
割付比	1：1：1：1	1：1
投与期間	236 週間	208 週間
乾癬の重症度	重症	中等症又は重症
主な選択基準	ランダム化時に 6 歳以上 18 歳未満 全身療法の対象となる 局面型皮疹を有する乾癬の病歴が 3 ヵ月以上	
	ランダム化時の PASI スコアが 20 以上，かつ IGA mod 2011 スコアが 4，かつ病変面積が BSA の 10%以上	ランダム化時の PASI スコアが 12 以上，かつ IGA mod 2011 スコアが 3 以上，かつ病変面積が BSA の 10%以上
主要評価項目	Week 12 の PASI 75 反応率及び IGA mod 2011 スコアの 0 又は 1 への改善率	
主要な副次評価項目	Week 12 の PASI 90 反応率	

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

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点における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請にあたり，新たな生物薬剤学試験は実施しておらず，分析方法の変更はない。評価試験における PK 及び免疫原性の測定の詳細は，各試験の測定レポート（5.3.5.1-1，5.3.5.1-2，5.3.5.1-3）に示した。

成人乾癬を対象とした申請において，すべての第 I 相及び第 II 相試験，並びに主要な第 III 相試験（A2302 試験，A2303 試験，A2304 試験，及び A2307 試験）ではセクキヌマブの凍結乾燥製剤を使用した。第 III 相試験ではセクキヌマブの液剤も使用されており，プレフィルドシリンジ（PFS）が A1302 試験及び A2308 試験，オートインジェクター用ペン（AI）が A2309 試験で使用された。

A2106 試験では，PFS 入り液剤が凍結乾燥製剤と生物学的に同等であることが示された。AUCinf，AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間は（0.80，1.25）に含まれ，凍結乾燥製剤として製造したセクキヌマブ 300 mg と PFS 入り液剤として製造したセクキヌマブ 300 mg との間で生物学的同等性が確認された（1.13.1-1-PsO，PsA 承認時資料）。また，凍結乾燥製剤及び PFS の物理的及び化学的性質の特性解析により，同等性/同質性が示されている（1.13.1-1-PsO，PsA 承認時資料）。さらに，A2308 試験（PFS）及び A2309 試験（AI）から得られた安全性及び有効性データから，PFS と AI の製剤間に大きな違いはないと考えられた（1.13.1-1-PsO，PsA 承認時資料）。

小児を対象とした A2310 試験，A2311 試験，及び F2304 試験では，150 mg を 1 mL に溶解した PFS 及び 75 mg を 0.5 mL に溶解した PFS を用いた（M3.2.P.2）。

3 臨床薬理に関する概括評価

小児を対象とした本申請に際して，新たな臨床薬理試験は実施していない。

セクキヌマブは，IL-17A のような可溶性標的に作用する IgG 抗体に典型的な薬物動態（PK）を示す。静脈内投与後の分布容積及びクリアランス（CL）は低く，消失半減期は 25～27 日の範囲であった。皮下投与後の Tmax（中央値）は 5～8.5 日であった。成人 PsO，PsA，及び AS 患者を対象とした母集団 PK 解析に基づき，皮下投与後の絶対バイオアベイラビリティは 73%～85%の範囲であった（1.13.1-4-AS 承認時資料）。

中等症から重症の成人 PsO 及び PsA 患者のデータに基づく母集団 PK モデルより，小児患者の曝露を外挿し，小児 PsO 及び PsA 患者を対象とした臨床試験（A2310 試験，A2311 試験）の用量を設定した（4.2 項）。A2310 試験及び A2311 試験において小児患者の PK を評価しており，小児における血清中セクキヌマブ濃度はいずれの体重カテゴリーにおいても，ほぼ成人データからの予測どおりであった（2.7.3-4.2 項）。

A2310 試験で得られた血清中セクキヌマブ濃度を Table 3-1 及び Table 3-2 に示す。同じ体重カテゴリーでセクキヌマブの投与量を 2 倍にすると（たとえば，25 kg 以上 50 kg 未満の体重カテゴリーで投与量を 75 mg から 150 mg に，体重 50 kg 以上のカテゴリーで投与量を 150 mg から 300 mg にしたとき），血清中セクキヌマブ濃度は，すべての時点で用量に依存して増加した。低用量群及び高用量群のほとんどの時点で，体重 25 kg 以上 50 kg 未満の患者では，体重 50 kg 以上の患者と比較して用量を 2 分の 1 にすることで同程度の曝露が認められた。また，Week 12 以降において，体重 25 kg 未満の患者に 75 mg を投与したときの血清中濃度は，より高い体重カテゴリーにおける低用量群で得られた濃度と同程度であった。Week 4，12，24，及び 52 におけるセクキヌマブの血清中トラフ濃度から，セクキヌマブの PK は Week 24 でほぼ定常に達していると考えられた。

一方，小児 PsA 及び ERA 患者を対象とした F2304 試験においてもセクキヌマブの PK を評価した。ほとんどの時点で，2 つの投与群間（体重 50 kg 未満の患者に 75 mg を投与した群，又は 50 kg 以上の患者に 150 mg を投与した群）でセクキヌマブの血清中濃度は類似していた（2.7.6-F2304 試験-4.1.3 項-Table 4-21）。

これまで，健康成人被験者，成人 PsO 患者，成人 AS 患者，及び成人 nr-axSpA 患者におけるセクキヌマブの PK に日本人と外国人の間で民族差は認められていない（1.13.1-4-AS 承認時資料-CTD 2.7.2-3 項，1.13.1-5-nr-axSpA 承認時資料-CTD 2.5-3 項）。また，日本人及び中国人を含む母集団 PK 解析において民族的影響を検討しており，アジア人患者において CL の 17%増加が推定されたが，非アジア人に対するアジア人の CL 推定値の比の 90% CI は［1.15，1.19］であり，標準的な生物学的同等性の基準［0.8，1.25］内に含まれるため，この差は臨床的に重要ではないと考えられる（5.3.3.5-2-モデリング報告書 2）。以上より，小児日本人 PsO 患者の例数は少ないものの，小児患者におけるセクキヌマブの PK に人種の影響はないと考えられる（Table 3-2）。

Table 3-1 小児乾癬患者にセクキヌマブを SC 投与したときの体重カテゴリー及び投与量ごとの血清中セクキヌマブ濃度（FAS）

Week	Stats	AIN457 75 mg < 25 kg	AIN457 75 mg 25 - < 50 kg	AIN457 150 mg 25 - < 50 kg	AIN457 150 mg ≥ 50 kg	AIN457 300 mg ≥ 50 kg
4	n	4	14	7	4	5
	Mean	105	52.0	127	77.2	147
	%CV	16.1	20.7	39.8	24.2	20.2
12	n	5	13	6	4	6
	Mean	31.6	27.4	52.4	32.6	96.4
	%CV	33.4	36.4	67.3	30.6	34.5
24	n	2	14	10	7	6
	Mean	29.4	20.4	30.6	24.7	71.8
	%CV	25.3	36.5	53.6	32.5	34.3
52	n	1	14	5	8	9
	Mean	22.2	18.7	41.9	26.1	47.7
	%CV	-	43.7	36.8	34.0	38.9

Source：5.3.5.1-1-A2310 試験 W52-Table 14.2-6.2.1
単位：μg/mL，Mean = 平均値，CV = coefficient of variation.
IRT（双方向自動応答技術）のシステムエラーにより，計画と異なる投与を受けた患者はすべての時点で集計に含まれない。

Table 3-2 小児乾癬患者にセクキヌマブを SC 投与したときの血清中セクキヌマブ濃度

時点		AIN457 低用量		AIN457 高用量		プラセボ - AIN457 低用量		プラセボ - AIN457 高用量	
Week		全体集団	日本人患者*	全体集団	日本人患者	全体集団	日本人患者	全体集団	日本人患者
Baseline	n	39	1	38	1	-	-	-	-
	Mean (CV)	0	0	0	0	-	-	-	-
4	n	35	1	33	1	-	-	-	-
	Mean (CV)	66.7(34.4)	105	139.0(26.8)	122	-	-	-	-
12	n	35	1	35	1	16	1	18	-
	Mean (CV)	33.0(46.1)	81.0	70.4(46.2)	62.8	2.6(400.0)	0	0.561	-
24	n	22	0	17	1	13	1	16	-
	Mean (CV)	22.4(35.8)	-	44.7(62.0)	66.1	34.1(38.7)	16.8	53.6	-
52	n	22	0	15	1	14	1	15	-
	Mean (CV)	21.4(42.0)	-	44.1(39.9)	56.0	22.7(40.6)	14.9	33.4	-

Source：5.3.5.1-1-A2310 試験 W52-Table 11-6，Listing 16.2.5-1.1
低用量；25 kg 未満の 75 mg，25 kg 以上 50 kg 未満の 75 mg，50 kg 以上の 150 mg，高用量；25 kg 未満の 75 mg，25 kg 以上 50 kg 未満の 150 mg，50 kg 以上の 300 mg
単位：μg/mL，Mean = 平均値，CV = coefficient of variation.
*：AIN457 低用量群の日本人患者は IRT エラーにより Week 13，14，15 に計画と異なる投与を受けたため，Week 24 及び 52 のデータは除外した。
全体集団：日本人含む。ただし，IRT エラーを受けた患者の Week 24 及び 52 のデータは集計に含まれない。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

本承認申請時点で，小児乾癬（PsO 及び PsA）患者に対するセクキヌマブの有効性は，2 つの第 III 相試験（A2310 試験，A2311 試験）を評価資料として評価した。また，A2310 試験の PsA の罹患歴を有する患者（PsA 患者）の結果に基づき，PsA の関節症状を含む全身状態に対するセクキヌマブの有効性を評価した。A2310 試験及び A2311 試験はいずれも進行中であり，承認申請時は A2310 試験は Week 52 まで［データカットオフ日：2019 年 9 月 18 日（最終被験者の Week 52 評価時点）］，A2311 試験は Week 24 まで［データカットオフ日：2019 年 11 月 14 日（最終被験者の Week 24 評価時点）］のデータを本書に提示した。このほか，成人と小児の有効性を比較評価するため，A2310 試験及び A2311 試験の有効性データを併合し（以下，小児併合解析），成人 PsO 及び PsA 患者を対象とした検証試験（A2302 試験，A2303 試験，A2308 試験，A2309 試験）の併合解析結果（以下，成人併合解析）と比較した。また，A2310 試験及び成人併合解析結果を用いて中等症の小児患者の有効性を予測するモデルを構築し，A2311 試験で得られた中等症の小児患者のデータからモデルの予測性を確認した。なお，審査中に A2311 試験の Week 52 までのデータ［データカットオフ日：2020 年 5 月 28 日（最終被験者の Week 52 評価時点）］を追加提出し，当該結果は 4.5.1.1 項に要約した。

また，本承認申請後に，小児 ERA 及び PsA 患者を対象に外国で実施した第 III 相試験（F2304 試験）の結果が得られたため，主に小児 PsA 患者の関節症状に対する有効性を補完する目的で参考資料として含め，その有効性成績を 4.4.2 項に示した。

評価資料とした A2310 試験及び A2311 試験の試験デザインの概略を以下に示す。各試験の試験デザインの詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

A2310 試験

A2310 試験は，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（PsO 及び PsA）患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ及び実薬（エタネルセプト）対照，並行群間比較試験である。A2310 試験は国際共同試験であり，日本も参加した。主要目的は，Week 12 の PASI 75 反応及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善を指標に，セクキヌマブ（低用量及び高用量）のプラセボに対する優越性の検証とした。

A2310 試験は，スクリーニング期（最長 4 週間），導入投与期（12 週間），維持投与期（40 週間），継続投与期（184 週間の非盲検投与），及び投与終了後の追跡調査期（16 週間）の 5 つの期間から構成される。導入投与期の開始時に，適格被験者をセクキヌマブ低用量群（以下，AIN 低用量群），セクキヌマブ高用量群（以下，AIN 高用量群），プラセボ群，又はエタネルセ

プト群のいずれかに 1：1：1：1 の比でランダム化した。ランダム化の層別因子は年齢（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）とした。

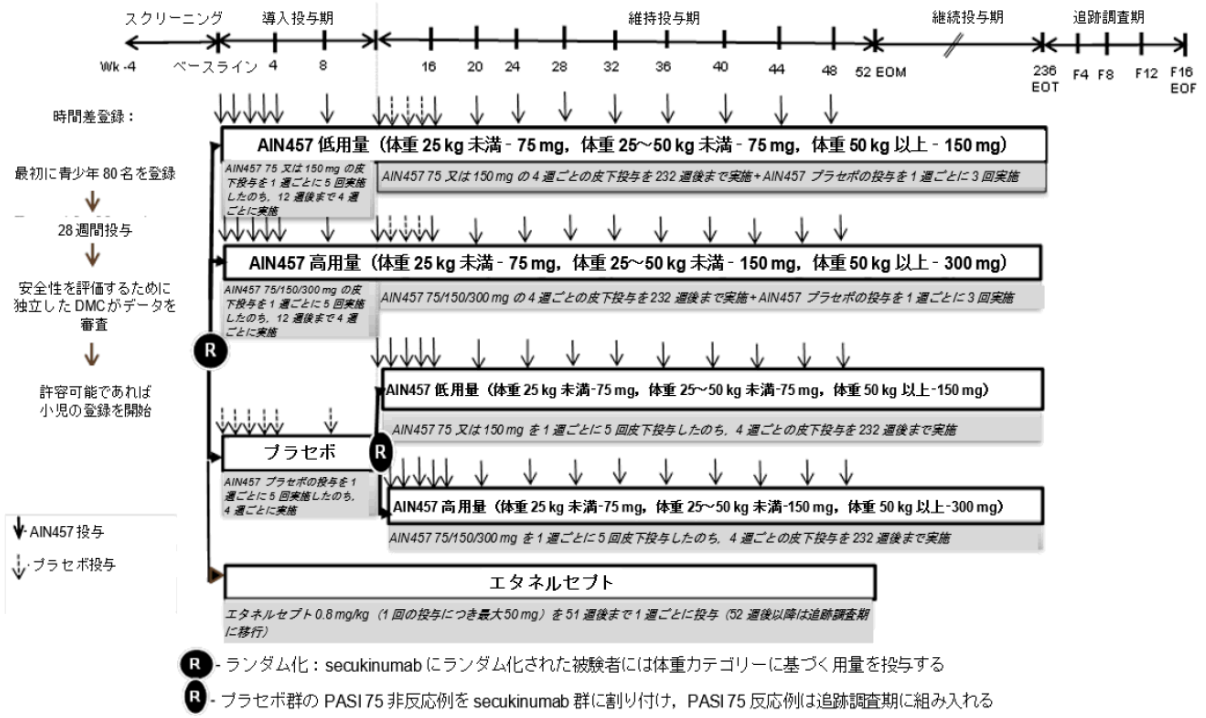
導入投与期の投与は，以下のとおりとした。

- AIN 低用量群：セクキヌマブ 75 mg（体重 25 kg 未満，及び 25 kg 以上 50 kg 未満）又は 150 mg（体重 50 kg 以上）を Day 1，Week 1，2，3，4，8 に皮下投与した。
- AIN 高用量群：セクキヌマブ 75 mg （体重 25 kg 未満），150 mg（体重 25 kg 以上 50 kg 未満）又は 300 mg（体重 50 kg 以上）を Day 1，Week 1，2，3，4，8 に皮下投与した。
- プラセボ群：セクキヌマブプラセボを Day 1，Week 1，2，3，4，8 に皮下投与した。
- エタネルセプト群：エタネルセプト 0.8 mg/kg（最大 50 mg）を週 1 回皮下投与した。エタネルセプト群は単盲検（評価者を盲検化）とした。

維持投与期では，Week 12 の PASI 75 反応の有無に基づき，プラセボ群の反応例は治験薬の投与を中止して追跡調査期に移行した。プラセボ群の非反応例はランダム化時にあらかじめ割り当てられた投与内容に従ってセクキヌマブ群に再割り付けされ，Week 12，13，14，15，16，以降 4 週ごとに AIN 低用量又は AIN 高用量を投与された。ランダム化時の割付け（セクキヌマブ群又はプラセボ群）の盲検性を維持するため，セクキヌマブ群の被験者は，Week 12 にセクキヌマブ投与後，Week 13，14，15 はプラセボが投与され，Week 16 以降 4 週ごとにセクキヌマブを投与された。エタネルセプト群は導入投与期と同じ投与内容を Week 52 まで継続した。

本試験は段階的に実施した。最初に青少年（12～18 歳未満）の被験者 107 名を登録し，その安全性データ（大部分の被験者の治験薬投与期間が 6 ヵ月以上）を外部の独立したデータモニタリング委員会（DMC）が審査し，DMC による推奨が得られた後に 6～12 歳未満の小児の被験者登録を開始した。

Figure 4-1　　試験デザイン（A2310 試験）



EOM（End of Maintenance）：維持投与期終了，EOT（End of Treatment）：投与終了，EOF（End of Follow up）：追跡調査期終了

A2310 試験では，IRT（双方向自動応答技術）システムを用いて被験者のランダム化及び治験薬の払い出しを行った。セクキヌマブ投与群に割り付けられた 36 名（AIN 低用量群 16 名，AIN 高用量群 20 名）に対して，Week 13，14，15 にセクキヌマブプラセボ製剤が払い出されるべきところを，IRT のシステムエラーにより誤ってセクキヌマブ実薬製剤が払い出され，投与された。この誤投与による有効性及び安全性への影響を検討するため，IRT エラーの影響を受けた集団及び IRT エラーの影響を受けなかった集団別に追加解析を実施した。

A2311 試験

A2311 試験は，中等症又は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（PsO 及び PsA）患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，オープンラベル，2 群並行試験である。主要目的は，Week 12 の PASI 75 反応及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善を指標に，セクキヌマブのヒストリカルプラセボに対する優越性の検証とした。

A2311 試験は，スクリーニング期（最長 4 週間），投与期（208 週間），及び投与終了後の追跡調査期（16 週間）の 3 つの期間から構成される。投与期の開始時に，適格被験者を AIN 低用量群又は AIN 高用量群に 1：1 の比でランダム化した。ランダム化の層別因子は体重（25 kg 未満，25 kg 以上 50 kg 未満，50 kg 以上）及び乾癬の重症度（中等症又は重症）とした。体重カテゴリ

ーに基づき，以下の用量のセクキヌマブを Day 1，Week 1，2，3，4，以降 4 週ごとに Week 204 まで皮下投与した。

- AIN 低用量群：セクキヌマブ 75 mg（体重 25 kg 未満，及び 25 kg 以上 50 kg 未満）又は 150 mg（体重 50 kg 以上）
- AIN 高用量群：セクキヌマブ 75 mg（体重 25 kg 未満），150 mg（体重 25 kg 以上 50 kg 未満）又は 300 mg（体重 50 kg 以上）

試験デザインの妥当性

A2310 試験及び A2311 試験の対象患者，有効性評価項目，及び対照薬の設定根拠を以下に示す。

- 対象患者

6 歳未満の小児における局面型皮疹を有する乾癬（PsO 及び PsA）の有病率は非常に低いことから，いずれの試験でも対象年齢は 6 歳以上とした。セクキヌマブは，中等症又は重症の成人乾癬患者（18 歳以上）の治療薬として承認されており，乾癬の病態，臨床症状は成人患者と小児患者で類似していること（Burden 1999，Farber and Nall 1999，Benoit and Hamm 2007），ヒト型モノクローナル抗体の作用機序は成人と小児で同様であると考えられていることから，小児の中等症又は重症の PsO 及び PsA 患者を対象とした。

- 有効性評価項目

いずれの試験も，EMA の CHMP ガイドライン（EMEA 2004）に準拠し，主要評価項目は Week 12 の PASI 75 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率（co-primary endpoint）とした。成人の局面型皮疹を有する乾癬（PsO 及び PsA）患者を対象とした臨床試験でも同じ主要評価項目及び主要評価時点を設定した。

- 対照薬

A2310 試験では，プラセボ及びエタネルセプトを対照薬として設定した。プラセボは，規制当局のガイドライン（FDA 2001，EMEA 2001）及びヘルシンキ宣言第 33 項に従い設定した。プラセボ投与期間は主要評価時点である Week 12 までとし，Week 12 で PASI 75 反応が得られなかったプラセボ群の被験者は，Week 12 以降セクキヌマブ投与へ切り替えることとした。

エタネルセプトは，欧州他で小児の重症 PsO に対し承認された最初の生物学的製剤である。小児 PsO 及び PsA に対し幅広く使用されており，EMA PDCO による勧告に従い対照薬として設定した。日本では，成人及び小児ともに乾癬に対する適応はないものの，「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」の適応があり，日本人小児に対する使用経験があることから，エタネルセプトを対照群とする A2310 試験に日本が参加することが妥当と考えた。

A2311 試験では，対照薬は設定せず，ヒストリカルプラセボを比較対象として主要な解析を実施した。これは FDA 及び EMA PDCO との協議及びガイダンス（EMA 2012）に基づき，外挿ア

プローチを用いて被験者のプラセボへの曝露を最小限にすることを目的とした。ヒストリカルプラセボデータには，A2310 試験及び成人乾癬患者を対象としたセクキヌマブのプラセボ対照試験，その他の生物学的製剤（エタネルセプト，ウステキヌマブ）の小児を対象としたプラセボ対照試験のデータを利用した（Paller et al. 2008，Landells et al. 2015）。

4.1.1.1 併合解析に使用した試験の要約

主要評価項目の解析の推定精度を高め，セクキヌマブの有効性を包括的に評価するため，A2310 試験と A2311 試験の併合解析（小児併合解析）を実施した。小児併合解析は，A2310 試験では Week 52，A2311 試験では Week 24 のカットオフデータを含めた。小児併合集団で人口統計学的特性及び疾患特性の要因別に部分集団解析を行ったほか，成人と小児の有効性を比較評価するため，成人の PsO 及び PsA 患者を対象とした検証試験（A2302 試験，A2303 試験，A2308 試験，A2309 試験）の有効性データを併合し（成人併合解析），ベースライン時の重症度別に主要な小児併合解析結果と比較した。また，A2310 試験及び成人併合解析結果を用いて中等症の小児患者の有効性を予測するモデルを構築し，A2311 試験で得られた中等症の小児患者のデータからモデルの予測性を確認した。

なお，成人の PsO 及び PsA 患者を対象とした 4 試験の成績は，成人の PsO 及び PsA を効能又は効果とした承認申請時に提出済みである（1.13.1-1-PsO，PsA 承認時資料）。

Table 4-1 有効性及び安全性の併合解析集団に含まれる試験のデザインと被験者数

併合解析集団	試験番号	対象	デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	ランダム化された被験者数
小児併合解析集団	A2310 [a)]	重症の PsO 及び PsA 患者	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 エタネルセプト対照 並行群間比較	セクキヌマブ(プレフィルドシリンジ) 75 mg, 150 mg, 300 mg プラセボ /4 週間隔皮下投与 エタネルセプト /1 週間隔皮下投与	低用量：40 名 [1 名] 高用量：40 名 [b)] [1 名] プラセボ：41 名 [1 名] エタネルセプト：41 名 [2 名]
	A2311	中等症又は重症の PsO 及び PsA 患者	ランダム化 オープンラベル 2 群並行	セクキヌマブ(プレフィルドシリンジ) 75 mg, 150 mg, 300 mg /4 週間隔皮下投与	低用量：42 名 高用量：42 名
成人併合解析集団	A2302[a)]	中等症又は重症の PsO 及び PsA 患者	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	セクキヌマブ(凍結乾燥製剤) 150 mg, 300 mg プラセボ /4 週間隔皮下投与	150 mg：245 名 [29 名] 300 mg：245 名 [29 名] プラセボ：248 名 [29 名]
	A2303	中等症又は重症の PsO 及び PsA 患者	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 エタネルセプト対照 並行群間比較	セクキヌマブ(凍結乾燥製剤) 150 mg, 300 mg /4 週間隔皮下投与 エタネルセプト /1 週間隔皮下投与 プラセボ	150 mg：327 名 300 mg：327 名 プラセボ：326 名 エタネルセプト：326 名
	A2308	中等症又は重症の PsO 及び PsA 患者	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	セクキヌマブ(プレフィルドシリンジ) 150 mg, 300 mg プラセボ /4 週間隔皮下投与	150 mg：59 名 300 mg：59 名 プラセボ：59 名
	A2309	中等症又は重症の PsO 及び PsA 患者	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	セクキヌマブ(オートインジェクター) 150 mg, 300 mg プラセボ /4 週間隔皮下投与	150 mg：61 名 300 mg：60 名 プラセボ：61 名

a) 日本が参加した試験。[ ] 内は日本人被験者数
b) A2310 試験の 1 名（被験者番号 1280008）は体重が 50 kg 以上であったが，ランダム化時の IRT 入力ミスにより「25 kg 以上 50 kg 未満」の体重カテゴリーに登録された。本被験者は高用量群に割り付けられ，セクキヌマブ 150 mg を投与された。解析では，本被験者は AIN 高用量群に含まれ，投与量は AIN 150 mg，体重は 50 kg 以上として取り扱った。

4.1.2 有効性の評価方法

本項では，A2310 試験及び A2311 試験の解析対象集団，有効性評価項目，及び解析方法の概略を示す。評価方法の詳細は 2.7.3-1.2 項及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4.1.2.1 解析対象集団

ランダム化され，いずれかの投与群に割り付けられたすべての被験者を最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）と定義し，有効性評価項目の解析に用いた。

4.1.2.2 評価項目

本書に提示した有効性評価項目を以下に示す。各評価項目の評価方法は，2.7.3-1.2 項に示した。

Table 4-2 本書で提示した有効性評価項目

	A2310	A2311	小児併合集団と成人併合集団の比較
皮膚症状に関する評価項目			
PASI			
PASI 75 反応率	○	○	○
PASI 90 反応率	○	○	○
PASI 100 反応率	○	○	—
IGA			
IGA スコアの 0 又は 1 への改善率	○	○	○
CDLQI			
CDLQI 総スコアの 0 又は 1 への改善率	○	○	—
再発及びリバウンド	○	○	—
関節症状を含む全身状態に関する評価項目（PsA 患者のみ）			
CHAQ			
CHAQ スコア	○	—	—

○: 本書に結果を示した評価項目

4.1.2.3 解析方法

本項では，主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析方法の概要を示す。その他の解析方法は 2.7.3-1.2.3 項に，部分集団解析は 2.7.3-1.2.4 項に示した。

4.1.2.3.1 A2310 試験

主要評価変数

主要評価変数（co-primary）は，Week 12 の PASI 75 反応率，及び Week 12 の IGA スコアの 0 又は 1 への改善率とした。これらの変数を指標として，セクキヌマブ群（AIN 低用量群又は AIN 高用量群）はプラセボ群より優れていない」という帰無仮説を検定した。投与群，ベースライン

時の体重カテゴリー，及び年齢カテゴリーを説明変数とした正確なロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

主要な副次評価変数

主要な副次評価変数は Week 12 の PASI 90 反応率とした。主要評価項目と同様に，投与群，ベースライン時の体重カテゴリー，及び年齢カテゴリーを説明変数とした正確なロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

検定ストラテジー

主要評価変数及び主要な副次評価変数に関する仮説検定において，Bretz の遂次棄却検定手順により全体の第一種の過誤率を $\alpha = 2.5\%$（片側）と設定し，多重性を調整した。主要評価変数について優越性が検証された場合に主要な副次評価変数について検証できるとし，各仮説検定の有意水準は $\alpha/2$ とした。

欠測値の取扱い

PASI 反応及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善を導出する PASI スコア又は IGA スコアの欠測は，多重補完法で補完した。主要評価項目については，感度分析としてノンレスポンダー補完法を用いて補完した。

Week 12 の来院許容期間を延長した追加解析

一部の被験者が規定された来院許容期間（Day 72～88）後に来院したことにより Week 12 の欠測データが生じたため，Week 12 の来院許容期間を Day 72～102 に延長し，欠測値をノンレスポンダーとして補完した追加解析を実施した。

4.1.2.3.2 A2311 試験

主要評価変数

主要評価変数（co-primary）は，Week 12 の PASI 75 反応率，及び Week 12 の IGA スコアの 0 又は 1 への改善率とした。他試験のプラセボデータを用い，ベイズ流混合効果ロジスティック回帰モデルにより，小児患者におけるプラセボの反応率を予測し，本試験のセクキヌマブ投与群と比較した。モデルには試験及び集団（成人又は小児）を因子に含み，試験間における反応率の不均質性を考慮した。メタアナリシス予測アプローチによりプラセボの事前対数オッズを導出し，セクキヌマブ投与群の事前対数オッズは無情報とし，Week 12 の PASI 75 反応及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善におけるセクキヌマブとプラセボの反応率のベイズ流事後対数オッズ比を求めた。

主要な副次評価変数

主要な副次評価変数は Week 12 の PASI 90 反応率とし，主要評価項目と同様にベイズ流混合効果ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

欠測値の取扱い

PASI 反応及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善を導出する PASI スコア又は IGA スコアの欠測は，ノンレスポンダー補完法を用いて補完した。

4.1.2.3.3 併合解析

小児併合解析集団及び成人併合解析集団を対象に，重症度別に Week 12 の PASI 75/90 反応及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善の要約統計量を示した。また，小児併合集団での人口統計学的特性及び疾患特性の要因（体重，年齢，性別，人種，全身療法の治療歴の有無）別に，Week 12 の PASI 75/90 反応率，IGA スコアの 0 又は 1 への改善率の部分集団解析を実施した。

4.1.2.4 成人データの外挿可能性の検討

乾癬の病理学的特徴及び疾患の進行は，成人と小児間で類似していると考えられていることから，セクキヌマブに対する治療反応も同様であることが推定され，成人患者の有効性データを小児患者に外挿することは可能と考えた。以下に示す 4 つのステップに従い，成人患者のデータと重症の小児患者のデータ（A2310 試験）を用いて，中等症の小児患者の有効性を予測するモデル（ベイズ流混合効果ロジスティック回帰モデル）を構築し，A2311 試験で得られた中等症の小児患者のデータを用いてモデルの予測性を確認した。

- Step 1：A2310 試験において，重症の小児 PsO 及び PsA 患者でセクキヌマブのプラセボに対する優越性を検証する。
- Step 2：重症の成人 PsO 及び PsA 患者のデータを用いて重症の小児 PsO 及び PsA 患者での有効性を予測し，A2310 試験で得られたデータから，成人と小児における治療効果の類似性を確認する。
- Step 3：成人 PsO 及び PsA 患者において，中等症患者と重症患者のプラセボに対するセクキヌマブの有効性を比較する。
- Step 4：A2310 試験の重症の小児 PsO 及び PsA 患者，並びに中等症又は重症の成人 PsO 及び PsA 患者のデータから中等症の小児 PsO 及び PsA 患者の有効性を予測するモデルを構築し，A2311 試験で得られたデータを用いて，モデルの予測性を確認する。

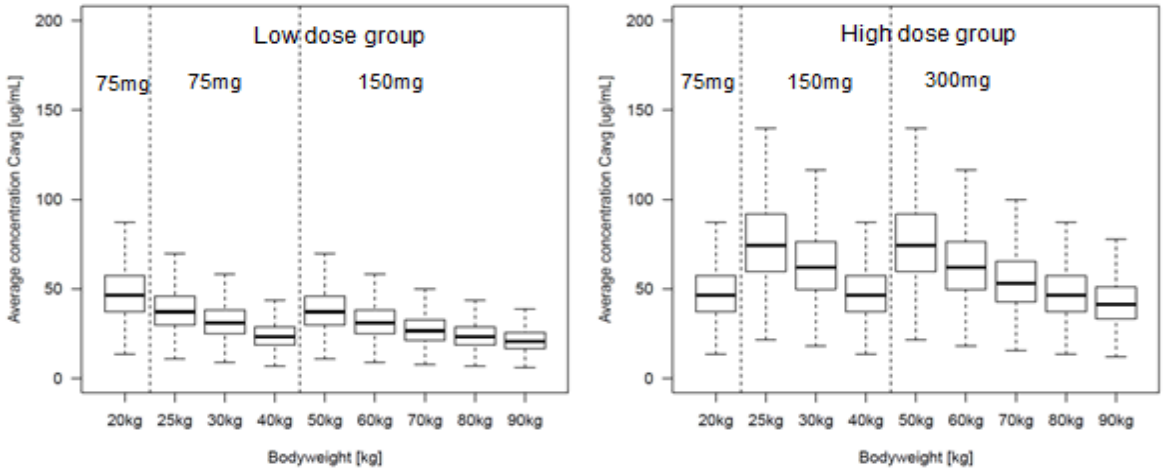
この外挿アプローチは，EMA 及び FDA のガイダンスに基づいており，ICH E11（R1）ガイドラインに準ずる（EMA 2017，EMA 2018，FDA 2014）。

4.2 小児乾癬患者を対象とした試験の用法・用量設定の根拠

小児乾癬患者を対象としたセクキヌマブの用量設定試験は実施しなかった。中等症又は重症の成人乾癬の治療薬として，現在承認されているセクキヌマブの推奨用量は 300 mg である。成人 PsO 及び PsA 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 PK モデルを用いて（Bruin et al. 2017），体重に応じた小児患者でのセクキヌマブの曝露量を予測し，低用量及び高用量のセクキヌマブの用量を設定した（Figure 4-2，5.3.5.1-1-A2310 試験 W24-9.4.4 項）。

この用量設定は，小児におけるセクキヌマブの濃度-反応関係，及び疾患特性（発現，重症度，進行）が成人と類似しており，セクキヌマブの標的である IL-17A の発現に小児と成人間で大きな差がないという仮定に基づいている。すなわち，小児集団で成人集団と同程度の曝露が得られれば，同様の反応が得られると考えられた。

Figure 4-2 低用量群及び高用量群で予測される体重別の平均血清中セクキヌマブ濃度



Source: 5.3.5.1-1-A2310 試験 W24-Figure 9-2

成人の承認用量である 150 mg 又は 300 mg を体重 50 kg の成人患者に投与したときと同程度の曝露を維持できるように各体重別に小児の PK を外挿した。その結果，75 mg，150 mg，又は 300 mg の用量を以下の体重カテゴリーでそれぞれ投与することにより，成人と同様の曝露を実現できると仮定し，設定した。

- 25 kg 未満：75 mg（1 用量）
- 25 kg 以上 50 kg 未満：75 mg（低用量）又は 150 mg（高用量）
- 50 kg 以上：150 mg（低用量）又は 300 mg（高用量）

4.3 目標適応症に対する有効性

本項では，A2310 試験及び A2311 試験の成績に基づく中等症又は重症の小児の PsO 及び PsA 患者に対する本剤の皮膚症状及び QOL の改善の結果を示す。PsA 患者に対する有効性は，4.4.2 項に示した。

4.3.1 被験者の内訳

A2310 試験

ランダム化された 162 名（AIN 低用量群 40 名，AIN 高用量群 40 名，プラセボ群 41 名，エタネルセプト群 41 名）のうち 156 名（各群 95.0～97.6%）が導入投与期を完了し，6 名（各群 2.4～5.0%）が投与を中止した。中止理由は有害事象（2 名），被験者又は代諾者の判断（2 名），効果不十分（1 名），及び治験実施計画書からの逸脱（1 名）であり，導入投与期に中止した被験者の割合に群間で不均衡はなかった。導入投与期を完了した 156 名のうち 151 名が維持投与期に移行し，プラセボ群の 5 名は Week 12 に PASI 75 反応が得られたため，治験実施計画書に従い維持投与期に移行しなかった。導入投与期を完了し，Week 12 に PASI 75 反応が得られなかったプラセボ群の被験者 34 名のうち 16 名が AIN 低用量群，18 名が AIN 高用量群に再割り付けされた。維持投与期に移行した 151 名のうち 140 名（90.3%）が維持投与期を完了した（2.7.3-3.1.2.1 項）。

A2311 試験

ランダム化された 84 名（AIN 低用量群，AIN 高用量群，各 42 名）のうち 81 名（96.4%）が Week 24 の評価を完了した。Week 24 までに投与を中止した 3 名はいずれも AIN 高用量群であり，中止理由は有害事象（2 名）及び効果不十分（1 名）であった（2.7.3-3.1.2.2 項）。

成人 PsO 及び PsA 患者を対象とした試験

成人併合集団では，ランダム化された合計 2401 名（セクキヌマブ 150 mg 群 692 名，セクキヌマブ 300 mg 群 691 名，プラセボ群 692 名，エタネルセプト群 326 名）のうち 2278 名（各群 93.4%～96.4%）が 12 週間の導入投与期を完了した。導入投与期に中止した被験者の割合は，セクキヌマブ 150 mg 群で 4.5%，セクキヌマブ 300 mg 群で 3.6%，プラセボ群で 6.6%，エタネルセプト群で 6.4%であり，プラセボ群及びエタネルセプト群と比較し，セクキヌマブ群（150 mg 群及び 300 mg）で低かった。主な中止理由は，有害事象及び同意撤回であった。同意撤回による中止の割合はセクキヌマブ 150 mg 群及びプラセボ群で高かったが，有害事象による中止の割合は各群で同程度であった（2.7.3-3.1.2.3 項）。

4.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性

本項では，小児併合集団及び成人併合集団の主な人口統計学的特性及び疾患特性を示す。小児併合集団に含まれる試験（A2310 試験，A2311 試験）別の主な人口統計学的特性及びその他の特性は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

小児併合集団の人口統計学的特性に群間で不均衡はなく，平均年齢は 13.0～13.7 歳，平均体重は 52.0～55.7 kg であった。成人併合集団の平均年齢は 43.7～45.1 歳，平均体重は 84.6～86.6 kg であった。いずれの併合集団でも，大部分は白人であった。小児併合集団では，やや女性の割合が高かった（約 60%）が，成人併合集団では男性の割合が高かった（約 70%）。

小児併合集団におけるベースライン時の疾患特性に群間で不均衡はなく，中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬（PsO 及び PsA）患者集団の疾患特性と一致していた。Any AIN 群では，ベースライン時の PASI スコア（平均値）は 23.2 であり，68.3%が PASI スコア 20 超であった。小児併合集団の Any AIN 群の 61.0%が重症であった。

4.3.3 重症の小児 PsO 及び PsA 患者における有効性（A2310 試験）

4.3.3.1 皮膚症状の改善

主要評価項目及び主要な副次評価項目で，プラセボに対するセクキヌマブの優越性が検証された。Week 12 の PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率を Figure 4-3 に示す。

Week 12 の PASI 75 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率（主要評価項目：co-primary）

Week 12 の PASI 75 反応率は，AIN 低用量群で 80.1%，AIN 高用量群で 80.2%，プラセボ群で 14.9%であり，IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は，AIN 低用量群で 69.8%，AIN 高用量群で 62.6%，プラセボ群で 6.3%であった。いずれもプラセボ群に比べて AIN 低用量群，AIN 高用量群で有意に高く（片側 $p < 0.0001$），プラセボに対するセクキヌマブの優越性が示された。また，エタネルセプト群の Week 12 の PASI 75 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率はそれぞれ 65.7%，36.3%であり，エタネルセプト群に比べて AIN 低用量群，AIN 高用量群で高かった（2.7.3-3.2.1.1 項）。

Week 12 の PASI 90 反応率（主要な副次評価項目）

Week 12 の PASI 90 反応率は，AIN 低用量群で 71.1%，AIN 高用量群で 69.3%，プラセボ群で 2.5%であり，プラセボ群に比べて AIN 低用量群，AIN 高用量群で有意に高かった（片側 $p < 0.0001$）。また，エタネルセプト群の Week 12 の PASI 90 反応率は 31.4%であり，エタネルセプト群に比べて AIN 低用量群，AIN 高用量群で高かった（2.7.3-3.2.1.1 項）。

Table 4-3 Week 12 の PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率（ロジスティック回帰分析）（多重補完）（A2310 試験，FAS）

Response criterion	Treatment comparison 'test' vs. 'control'	'test' n*/m (%)	'control' n*/m (%)	odds ratio estimate (95% CI)	p-value
IGA 0/1	AIN457 Low dose vs. Placebo	28/40(69.8)	3/41(6.3)	40.39 (8.37, 194.87)	<.0001
	AIN457 High dose vs. Placebo	25/40(62.6)	3/41(6.3)	28.35 (6.00, 133.92)	<.0001
	AIN457 Low dose vs. Etanercept	28/40(69.8)	15/41(36.3)	4.04 (1.51, 10.79)	0.0053
	AIN457 High dose vs. Etanercept	25/40(62.6)	15/41(36.3)	2.89 (1.12, 7.41)	0.0276
PASI 75	AIN457 Low dose vs. Placebo	32/40(80.1)	6/41(14.9)	25.97 (7.31, 92.22)	<.0001
	AIN457 High dose vs. Placebo	32/40(80.2)	6/41(14.9)	26.55 (7.57, 93.09)	<.0001
	AIN457 Low dose vs. Etanercept	32/40(80.1)	27/41(65.7)	2.05 (0.69, 6.13)	0.1989
	AIN457 High dose vs. Etanercept	32/40(80.2)	27/41(65.7)	2.04 (0.69, 6.01)	0.1942
PASI 90	AIN457 Low dose vs. Placebo	28/40(71.1)	1/41(2.5)	121.86 (14.23, 1043.28)	<.0001
	AIN457 High dose vs. Placebo	28/40(69.3)	1/41(2.5)	110.14 (12.98, 934.72)	<.0001
	AIN457 Low dose vs. Etanercept	28/40(71.1)	13/41(31.4)	5.78 (2.06, 16.25)	0.0009
	AIN457 High dose vs. Etanercept	28/40(69.3)	13/41(31.4)	5.16 (1.88, 14.15)	0.0014

Source: 5.3.5.1-1-A2310 試験 W24-Table 14.2-2.1
n*：欠測値を異なる値で 100 回補完し，反応が得られた被験者数の平均を四捨五入した値，m：評価被験者数
オッズ比，95%信頼区間及び p 値は，投与群，ベースライン時の体重カテゴリー及び年齢カテゴリーを説明変数とした正確なロジスティック回帰モデルに基づく。
本試験はエタネルセプトに対するセクキヌマブの統計学的優越性の検証を目的として計画されていない。

感度分析

主要評価項目及び主要な副次評価項目について，ノンレスポンダー補完法を用いて欠測値を補完した感度分析を行った結果，Week 12 の PASI 75 反応率は，AIN 低用量群で 70.0%，AIN 高用量群で 75.0%，プラセボ群で 14.6%であり，IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は，AIN 低用量群で 60.0%，AIN 高用量群で 57.5%，プラセボ群で 4.9%であった。感度分析の結果は多重補完法を用いて得られた主解析の結果と一致しており，主解析の頑健性が確認された（2.7.3-3.2.1.1.1 項）。

Week 12 の来院許容期間を延長した追加解析

一部の被験者が規定された来院許容期間（Day 72～88）後に来院したことにより Week 12 の欠測データが生じたため，Week 12 の来院許容期間を Day 72～102 に延長し，欠測値をノンレスポンダーとして補完した追加解析を実施した。その結果，Week 12 の PASI 75 反応率は，AIN 低用量群で 80.0%，AIN 高用量群で 77.5%，プラセボ群で 14.6%であり，IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は，AIN 低用量群で 70.0%，AIN 高用量群で 60.0%，プラセボ群で 4.9%であった。追加解析の結果もプラセボ群と比べて AIN 低用量群，AIN 高用量群で高く，主解析の結果と同様であった（2.7.3-3.2.1.1.1 項）。

Week 12 の PASI 100 反応率

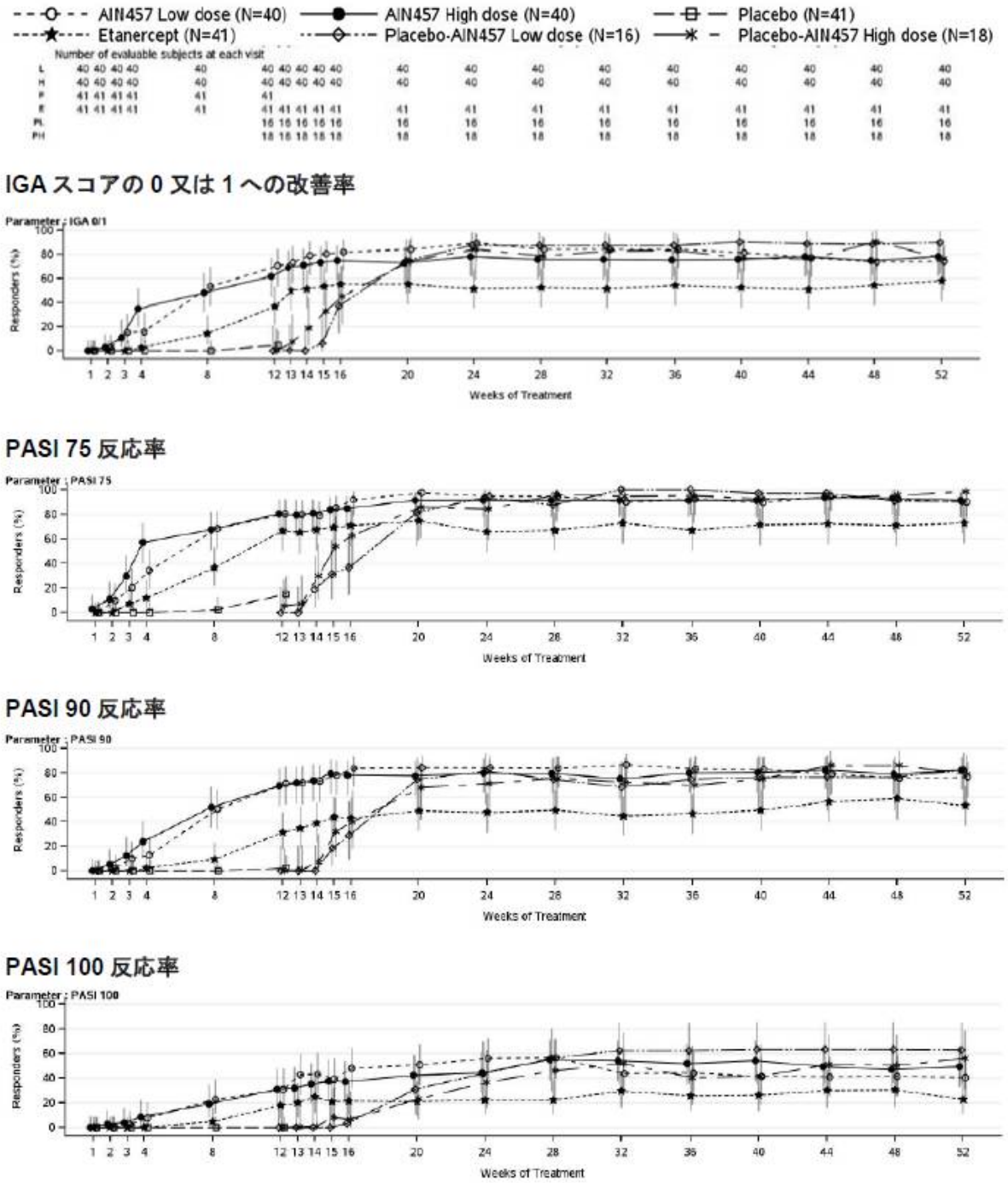
Week 12 の PASI 100 反応率は AIN 低用量群で 30.8%，AIN 高用量群で 30.5%，プラセボ群で 0%，エタネルセプト群で 18.2%であり，皮膚症状の完全消失を示す PASI 100 反応においても，セクキヌマブはプラセボ又はエタネルセプトと比べて優れていることが示された（2.7.3-3.2.1.1 項）。

Week 52 までの反応率の推移

AIN 低用量群及び AIN 高用量群では，セクキヌマブ投与後早期（Week 2）から効果が発現し，PASI 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は Week 12 まで経時的に上昇した。これらの反応率は Week 12 以降もさらに上昇し，Week 24 前後で最大に達した後，AIN 低用量群ではわずかに低下がみられたものの AIN 両群で Week 52 まで維持された。維持投与期を通して，これらの反応率はエタネルセプト群と比べて AIN 両群で高かった。

AIN 低用量群と AIN 高用量群の比較では，Week 4 では PASI 75 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は AIN 高用量群で高かったものの，Week 8 以降は大きな差はなく，Week 52 では同程度であった。体重カテゴリーが 50 kg 以上の被験者では，Week 52 の PASI 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は，AIN 低用量群と比べて AIN 高用量群で高かった（2.7.3-5.1.1 項）。

Figure 4-3　Week 52 までの PASI 75/90/100 反応率及び IGA スコア 0 又は 1 への改善率の経時推移（A2310 試験，Week 52，FAS）（多重補完）



Source: 5.3.5.3-1-A2310 試験 W52-Figure 14.2-1.2
反応率及び 95% CI を図中に示した。
プラセボ群にランダム化された 41 名のうち，Week 12 に AIN 低用量群に 16 名，AIN 高用量群に 18 名が再割り付けされた。Week 12 で PASI 75 反応が得られた 5 名は治験実施計画書に従い投与を完了し，2 名は Week 12 までに投与を中止した。

IRT エラーの影響

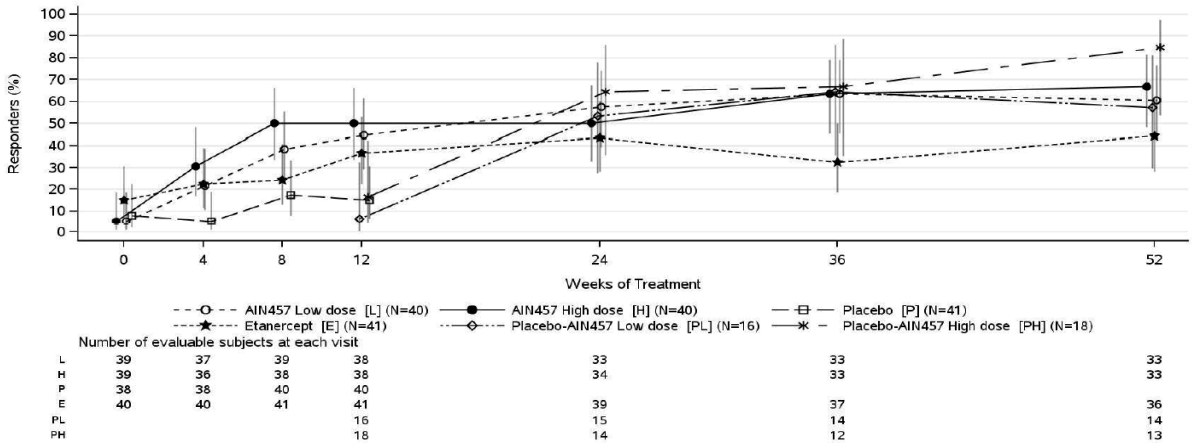
A2310 試験では，IRT（双方向自動応答技術）システムを用いて被験者のランダム化及び治験薬の払い出しを行った。セクキヌマブ投与群に割り付けられた 36 名（AIN 低用量群 16 名，AIN 高用量群 20 名）に対して，Week 13，14，15 にセクキヌマブプラセボ製剤が払い出されるべきところを，IRT のシステムエラーにより誤ってセクキヌマブ実薬製剤が払い出され，投与された。この誤投与による有効性への影響を検討するため，IRT エラーの影響を受けた集団及び IRT エラーの影響を受けなかった集団別に解析を実施した。その結果，IRT エラーの影響を受けた集団と影響を受けなかった集団で反応率の差に一貫した傾向はみられず，また，各集団の被験者数が限られることから臨床的に意味のある結論は得られなかった。IRT エラーの影響を受けた被験者の Week 13 から Week 52 までのデータを欠測とした感度分析の結果，Week 52 までエタネルセプト群に比べて AIN 低用量群及び AIN 高用量群で高い反応率が示され，全体集団の結果と一致していた（2.7.3-5.1.1 項）。

4.3.3.2 QOL の改善

導入投与期を通して，CDLQI 総スコアの 0 又は 1 への改善率は，プラセボ群又はエタネルセプト群と比べて AIN 低用量群，AIN 高用量群で高く，Week 12 では AIN 低用量群で 44.7%，AIN 高用量群で 50.0%，プラセボ群で 15.0%，エタネルセプト群で 36.6%であった。当該割合は，Week 12 までのすべての評価時点で AIN 低用量群と比べて AIN 高用量群で高かった。維持投与期においても，導入投与期と同様に，CDLQI 総スコアの 0 又は 1 への改善率は，エタネルセプト群と比べて AIN 低用量群，AIN 高用量群で高く，Week 52 では AIN 低用量群で 60.6%，AIN 高用量群で 66.7%，エタネルセプト群で 44.4%であった（2.7.3-3.2.1.2 項）。

Week 52 までの CDLQI 総スコアの 0 又は 1 への改善率の経時推移を Figure 4-4 に示す。

Figure 4-4 Week 52 までの CDLQI 総スコアの 0 又は 1 への改善率の経時推移（A2310 試験，Week 52，FAS）（LOCF）



Source: 5.3.5.1-1-A2310 試験 W52-Figure 14.2-3.1
反応率及び 95% 信頼区間を図中に示した。

4.3.4 中等症又は重症の小児 PsO 及び PsA 患者における有効性（A2311 試験）

4.3.4.1 皮膚症状の改善

主要評価項目及び主要な副次評価項目で，ヒストリカルプラセボに対するセクキヌマブの優越性が示された。Week 12 のヒストリカルプラセボに対する PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率の予測対数オッズ比を Table 4-4 に示す。

Week 12 の PASI 75 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率（主要評価項目：co-primary）

Week 12 の PASI 75 反応率は，AIN 低用量群，AIN 高用量群のいずれも 92.9%（39/42 名）であり，IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は AIN 低用量群で 78.6%（33/42 名），AIN 高用量群で 83.3%（35/42 名）であった。AIN 低用量又は AIN 高用量がヒストリカルプラセボより優れた治療効果を示す確率（事後対数オッズ比 > 0）は 100%であり，本試験は主要目的を達成した（2.7.3-3.2.2.1 項）。

Week 12 の PASI 90 反応率（主要な副次評価項目）

Week 12 の PASI 90 反応率は，AIN 低用量群で 69.0%，AIN 高用量群で 76.2%であり，AIN 低用量又は AIN 高用量がヒストリカルプラセボより優れた治療効果を示す確率（事後対数オッズ比 > 0）は 100%であった（2.7.3-3.2.2.1 項）。

Table 4-4 Week 12 のヒストリカルプラセボに対する PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率の予測対数オッズ比（A2311 試験，FAS）（ノンレスポンダー補完）

Criterion	AIN457 Low dose N = 42	AIN457 High dose N = 42
IGA 0/1		
Predicted log-OR (95% Crl)	4.292 (2.638, 6.513)	4.606 (2.919, 6.780)
Probability of (log-OR > 0) *	1.0000	1.0000
PASI 75		
Predicted log-OR (95% Crl)	4.862 (3.422, 6.782)	4.836 (3.422, 6.772)
Probability of (log-OR > 0) *	1.0000	1.0000
PASI 90		
Predicted log-OR (95% Crl)	4.367 (2.916, 6.202)	4.709 (3.201, 6.580)
Probability of (log-OR > 0) *	1.0000	1.0000

Source: 5.3.5.1-2-A2311 試験 W24-Table 14.2-2.1
OR = オッズ比，95% Crl = 95% 信用区間
*AIN 低用量又は AIN 高用量がヒストリカルプラセボよりも優れた治療効果を示す事後確率。1 = 100%。

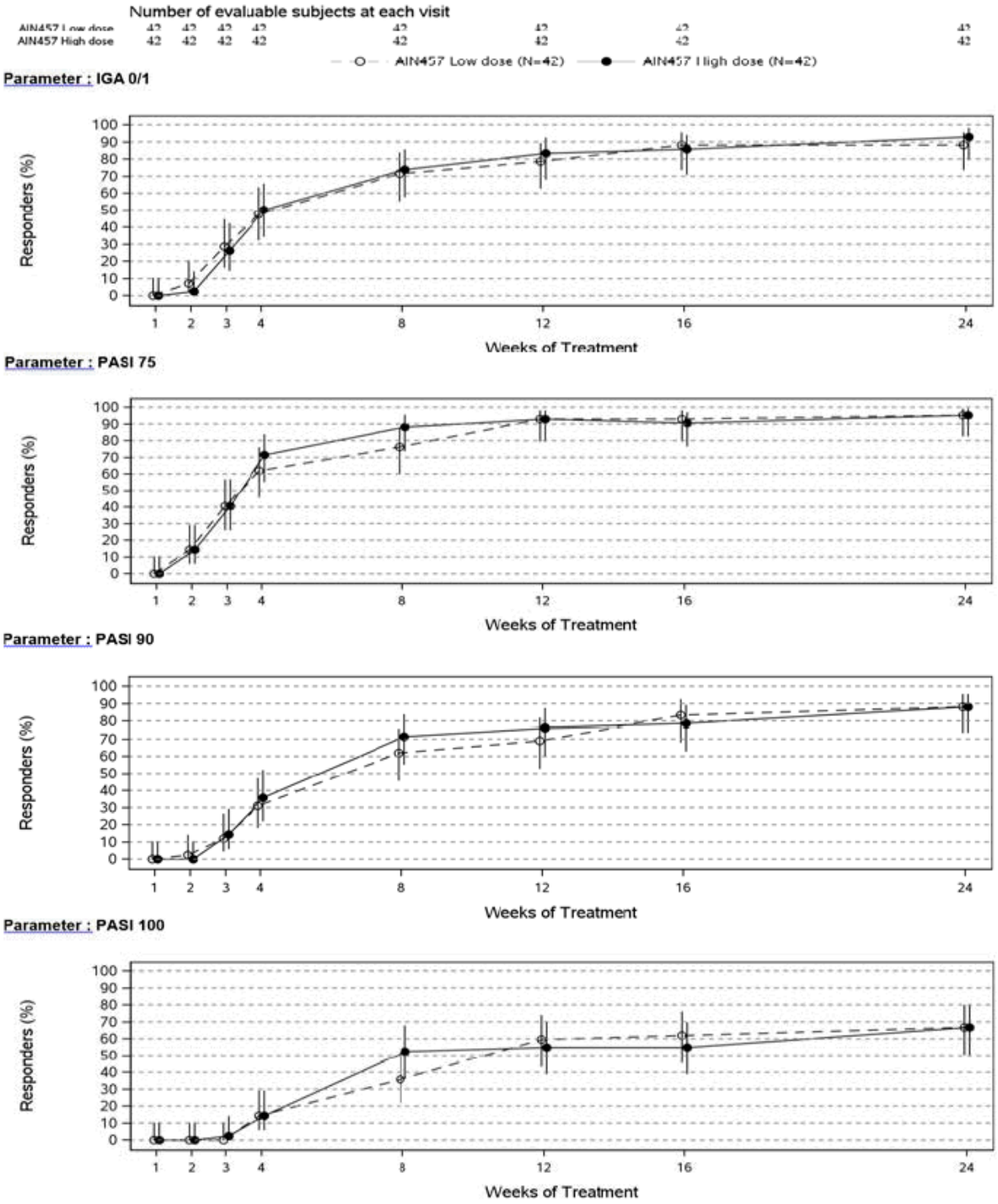
Week 12 の PASI 100 反応率

Week 12 の PASI 100 反応率は，AIN 低用量群で 59.5%，AIN 高用量群で 54.8%であった。また，Week 12 以降も経時的に上昇し，Week 24 の PASI 100 反応率は AIN 低用量群，AIN 高用量群のいずれも 66.7%であった（2.7.3-3.2.2.1 項，5.3.5.1-2-A2311 試験 W24-Table 14.2-1.1）。

Week 24 までの反応率の推移

AIN 低用量群及び AIN 高用量群のいずれも，セクキヌマブ投与後早期（Week 2）から効果が発現し，PASI 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は Week 24 まで経時的に上昇した。これらの反応率は Week 8 まで AIN 低用量群に比べて AIN 高用量群でわずかに高かったが，Week 12 以降は AIN 低用量群及び AIN 高用量群で同程度であった（2.7.3-5.1.2 項）。

Figure 4-5 **Week 24 までの PASI 75/90/100 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率の経時推移（A2311 試験，Week 24，FAS）（ノンレスポンダー補完）**



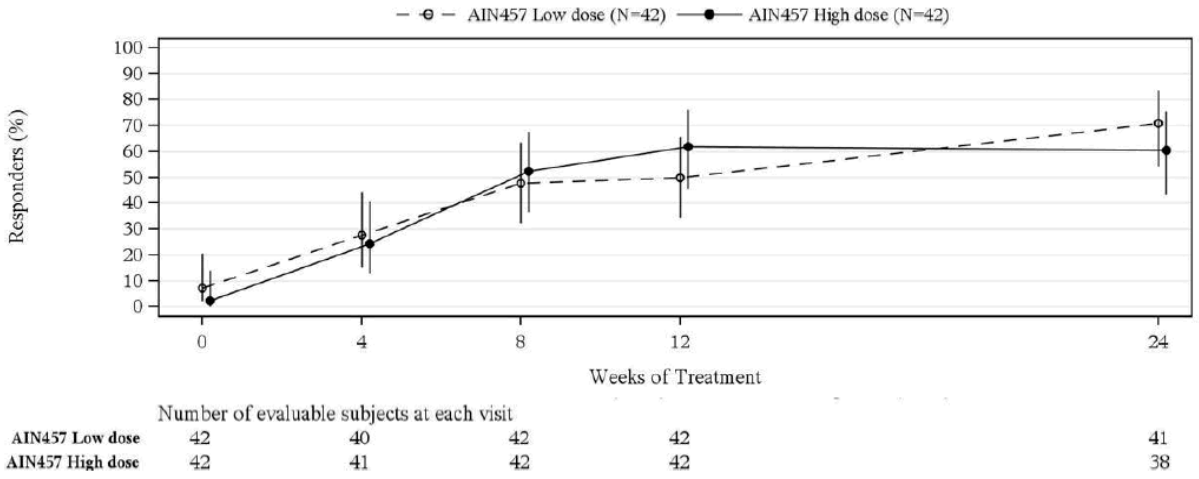
Source: 5.3.5.1-2-A2311 試験 W24-Figure 14.2-1.2
反応率及び 95% CI を図中に示した。

4.3.4.2 QOL の改善

Week 24 までの CDLQI 総スコアの 0 又は 1 への改善率の経時推移を Figure 4-6 に示す。

CDLQI 総スコアの 0 又は 1 への改善率は，AIN 低用量群，AIN 高用量群ともに投与後から Week 12 まで上昇し，その後 Week 24 まで維持された。当該割合は，Week 24 まで AIN 低用量群と AIN 高用量群で同程度であった（2.7.3-3.2.2.2 項）。

Figure 4-6 Week 24 までの CDLQI 総スコアの 0 又は 1 への改善率の経時推移（A2311 試験，Week 24，FAS）（LOCF）



Source: 5.3.5.1-2-A2311 試験 W24-Figure 14.2-3.1
反応率及び 95% CI を図中に示した。

4.3.5 小児併合集団及び成人併合集団におけるベースライン時の重症度別の有効性

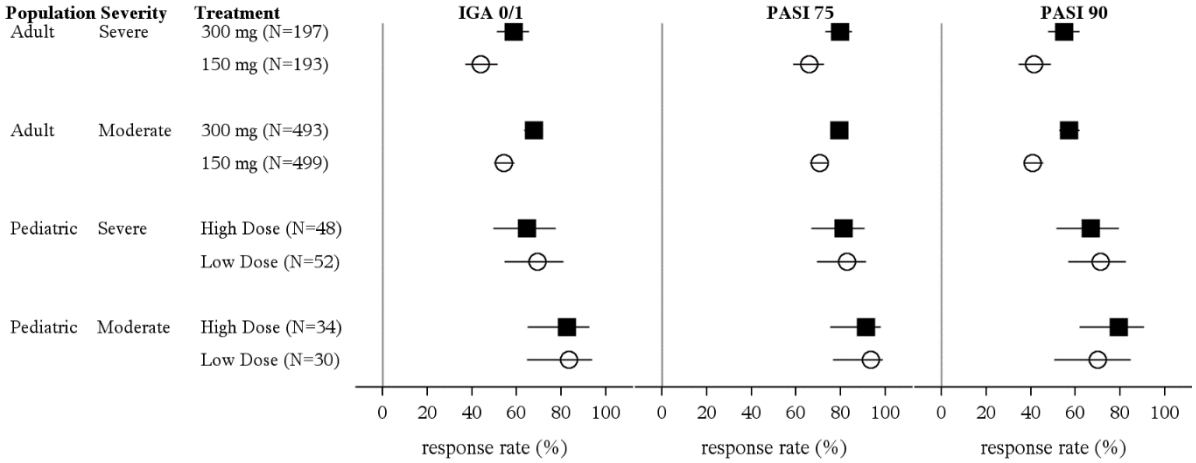
ベースライン時の重症度別に，小児併合集団（A2310 試験及び A2311 試験）及び成人併合集団（A2302 試験，A2303 試験，A2308 試験，及び A2309 試験）の Week 12 における有効性を比較した。小児併合集団における PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は，プラセボ群又はエタネルセプト群に比べて AIN 低用量群，AIN 高用量群で高かった。また，小児併合集団における重症度別及び用量別の反応率は，それぞれ対応する成人併合集団の結果と比べて同等以上であった（2.7.3-3.2.3 項）。

Table 4-5 ベースライン時の重症度別の，Week 12 の PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率（小児併合集団及び成人併合集団，FAS）（ノンレスポンダー補完）

	Pediatric pool		Adult pool		Pediatric pool	Adult pool
	Moderate psoriasis	Severe psoriasis	Moderate psoriasis	Severe psoriasis	Overall	Overall
Response	n/m (%) 95%CI	n/m (%) 95%CI	n/m (%) 95%CI	n/m (%) 95%CI	n/m (%) 95%CI	n/m (%) 95%CI
AIN457 Low dose (pediatric) / 150 mg (adult)						
	N = 30	N = 52	N = 499	N = 193	N = 82	N = 692
IGA 0/1	25/30 (83.3) 64.5,93.7	36/52 (69.2) 54.7,80.9	270/497 (54.3) 49.8,58.8	85/193 (44.0) 37.0,51.4	61/82 (74.4) 63.4,83.1	355/690 (51.4) 47.7,55.2
PASI 75	28/30 (93.3) 76.5,98.8	43/52 (82.7) 69.2,91.3	349/496 (70.4) 66.1,74.3	127/193 (65.8) 58.6,72.4	71/82 (86.6) 76.8,92.8	476/689 (69.1) 65.5,72.5
PASI 90	21/30 (70.0) 50.4,84.6	37/52 (71.2) 56.7,82.5	203/496 (40.9) 36.6,45.4	80/193 (41.5) 34.5,48.8	58/82 (70.7) 59.5,80.0	283/689 (41.1) 37.4,44.9
AIN457 High dose (pediatric) / 300 mg (adult)						
	N = 34	N = 48	N = 493	N = 197	N = 82	N = 690
IGA 0/1	28/34 (82.4) 64.8,92.6	31/48 (64.6) 49.4,77.4	331/490 (67.6) 63.2,71.6	114/195 (58.5) 51.2,65.4	59/82 (72.0) 60.8,81.0	445/685 (65.0) 61.2,68.5
PASI 75	31/34 (91.2) 75.2,97.7	39/48 (81.3) 66.9,90.6	389/490 (79.4) 75.5,82.8	155/195 (79.5) 73.0,84.8	70/82 (85.4) 75.4,91.9	544/685 (79.4) 76.2,82.3
PASI 90	27/34 (79.4) 61.6,90.7	32/48 (66.7) 51.5,79.2	280/490 (57.1) 52.6,61.6	107/195 (54.9) 47.6,61.9	59/82 (72.0) 60.8,81.0	387/685 (56.5) 52.7,60.2
Placebo						
	-	N = 41	N = 490	N = 201	N = 41	N = 691
IGA 0/1	-	2/41 (4.9) 0.8,17.8	12/489 (2.5) 1.3,4.4	3/200 (1.5) 0.4,4.7	2/41 (4.9) 0.8,17.8	15/689 (2.2) 1.3,3.6
PASI 75	-	6/41 (14.6) 6.1,29.9	22/489 (4.5) 2.9,6.8	7/200 (3.5) 1.5,7.4	6/41 (14.6) 6.1,29.9	29/689 (4.2) 2.9,6.1
PASI 90	-	1/41 (2.4) 0.1,14.4	4/489 (0.8) 0.3,2.2	4/200 (2.0) 0.6,5.4	1/41 (2.4) 0.1,14.4	8/689 (1.2) 0.5,2.4
Etanercept						
	-	N = 41	N = 226	N = 100	N = 41	N = 326
IGA 0/1	-	14/41 (34.1) 20.6,50.7	62/224 (27.7) 22.0,34.1	26/99 (26.3) 18.2,36.2	14/41 (34.1) 20.6,50.7	88/323 (27.2) 22.5,32.5
PASI 75	-	26/41 (63.4) 46.9,77.4	93/224 (41.5) 35.0,48.3	49/99 (49.5) 39.4,59.7	26/41 (63.4) 46.9,77.4	142/323 (44.0) 38.5,49.6
PASI 90	-	12/41 (29.3) 16.6,45.7	42/224 (18.8) 14.0,24.6	25/99 (25.3) 17.3,35.2	12/41 (29.3) 16.6,45.7	67/323 (20.7) 16.5,25.7

Source: 5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-FDA-Table E4.2
Pediatric pool：A2310 試験，A2311 試験
Adult pool：A2302 試験，A2303 試験，A2308 試験，A2309 試験
n：反応が得られた被験者数，m：評価被験者数

Figure 4-7 Forest plot：ベースライン時の重症度別の，Week 12 の PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率（小児併合集団及び成人併合集団，FAS）（ノンレスポンダー補完）

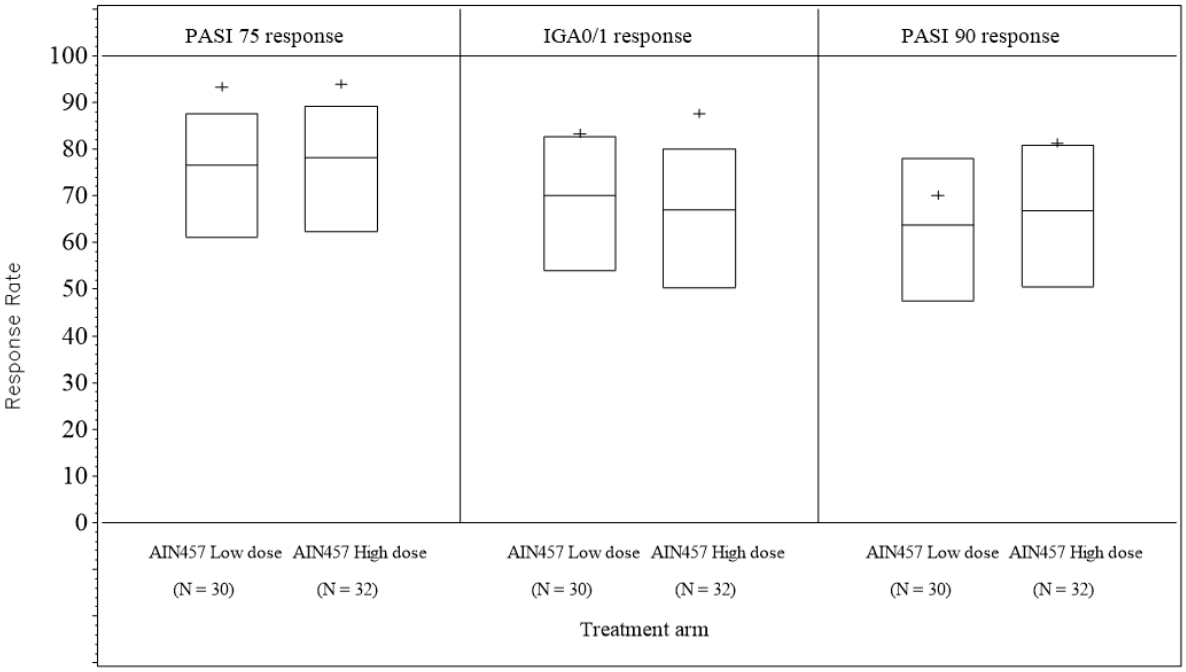


Source: 5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-FDA-Figure E1.6
A2310 試験の結果は，Week 12 の来院許容期間を Day 72～102 に延長した解析結果に基づく。

4.3.6 成人データの外挿可能性の検討

4.1.2.4 項に示した 4 つのステップで，重症の小児 PsO 及び PsA 患者でセクキヌマブのプラセボに対する優越性が検証され，重症の小児と成人で同様のセクキヌマブの治療効果が確認され，また成人の重症患者と中等症患者でも同様の治療効果が確認されたことから，成人 PsO 及び PsA 患者のデータと重症の小児 PsO 及び PsA 患者のデータ（A2310 試験）を用いて中等症の小児 PsO 及び PsA 患者の有効性を予測するモデルを構築し，A2311 試験で得られた中等症の小児 PsO 及び PsA 患者のデータからモデルの予測性を確認した。その結果，A2311 試験の AIN 低用量群，AIN 高用量群のいずれにおいても，PASI 75/90 反応率，IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は予測モデルで得られた反応率を上回り，セクキヌマブは中等症の小児 PsO 及び PsA 患者に対して中等症又は重症の成人 PsO 及び PsA 患者，又は重症の小児 PsO 及び PsA 患者と同等以上の治療効果を示すことが確認された（2.7.3-3.2.4 項）。成人患者のデータ及び A2310 試験の結果から予測した中等症の小児 PsO 及び PsA 患者での反応率，及び A2311 試験で得られた反応率を Figure 4-8 に示す。

Figure 4-8　　中等症の小児 PsO 及び PsA 患者における Week 12 の反応率（FAS）（ノンレスポンダー補完）



Source: 5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-FDA-Figure E1.7
Box（箱）は中等症の小児 PsO 及び PsA 患者での予測反応率の 95%信用区間の範囲及び中央値を，「+」は A2311 試験で得られた反応率を示す。

4.4　　特別な患者集団での有効性

本項では，小児併合集団での部分集団解析，A2310 試験及び A2311 試験に組み入れられた PsA 患者での有効性，及び A2310 試験の日本人患者での有効性を評価した。小児併合集団において，人口統計学的特性及び疾患特性別のいずれの部分集団でも，セクキヌマブの有効性は全体集団と一致していた。PsA 患者及び日本人患者においても，セクキヌマブの有効性が示された。

4.4.1　　小児併合集団での部分集団解析

小児併合集団を対象に，Week 12 の PASI 75/90 反応率，IGA スコアの 0 又は 1 への改善率に対する被験者背景要因別の部分集団解析を行った。要因として体重（25 kg 未満，25 kg 以上 50 kg 未満，50 kg 以上），年齢（6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満），性別，人種，全身療法の治療歴の有無を評価した。いずれの部分集団でも，PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率はプラセボ群又はエタネルセプト群と比べて AIN 低用量群，AIN 高用量群で高く，全体集団の結果と同様であった（2.7.3-3.3.1 項）。

4.4.2 PsA 患者での有効性

4.4.2.1 A2310 試験及び A2311 試験

A2310 試験及び A2311 試験に組み入れられた PsA 患者の皮膚症状の改善を評価した。加えて，A2310 試験では PsA 患者での関節症状を含む全身状態を CHAQ を指標として評価した。

PsA 患者は，A2310 試験では 14 名（AIN 低用量群 5 名，AIN 高用量群 3 名，プラセボ群 3 名，エタネルセプト群 3 名），A2311 試験では 1 名（AIN 低用量群）であった。A2310 試験で Week 12 の PASI 75 反応及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善を達成した被験者は，AIN 低用量群で 3/5 名，AIN 高用量群で 2/3 名，プラセボ群で 0/3 名，エタネルセプト群で 2/3 名であった。A2311 試験の 1 名では，Week 2 に PASI 75 反応は達成したものの，IGA スコアの 0 又は 1 への改善は達成しなかった。

A2310 試験に組み入れられた PsA 患者で，CHAQ 質問票の回答を完了した 11 名（AIN 低用量群 4 名，AIN 高用量群 1 名，プラセボ群 3 名，エタネルセプト群 3 名）のうち，Week 12 でベースラインと比べて CHAQ スコアが低下（改善）した被験者は 5 名（AIN 低用量群 2 名，エタネルセプト群 3 名）であった（プラセボ群を除く）。これらの 5 名は，Week 52 までベースラインからの低下（改善）が持続した。また，Week 12 でプラセボから AIN 低用量群に再割り付けされた 1 名も，Week 52 でスコアの低下（改善）が認められた（2.7.3-3.3.2 項）。

4.4.2.2 F2304 試験

F2304 試験は，小児 ERA 及び PsA を対象とした，多施設共同，ランダム化，プラセボ対照試験であり，投与期間は第 1 治療期，第 2 治療期，第 3 治療期から構成された。第 1 治療期及び第 3 治療期はオープンラベル，単群，実薬投与，第 2 治療期はランダム化，二重盲検，プラセボ対照，event-driven 中止デザインであり，第 1 治療期終了時に治療反応が認められた被験者は第 2 治療期に移行することとした。治験薬の用量は，体重 50 kg 未満では 75 mg，体重 50 kg 以上では 150 mg とした。本項では，F2304 試験に組み入れられた PsA 患者集団の有効性成績の概要を主に示す。全体集団の結果及びその他の結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示した。

被験者の内訳，人口統計学的特性及びその他の特性

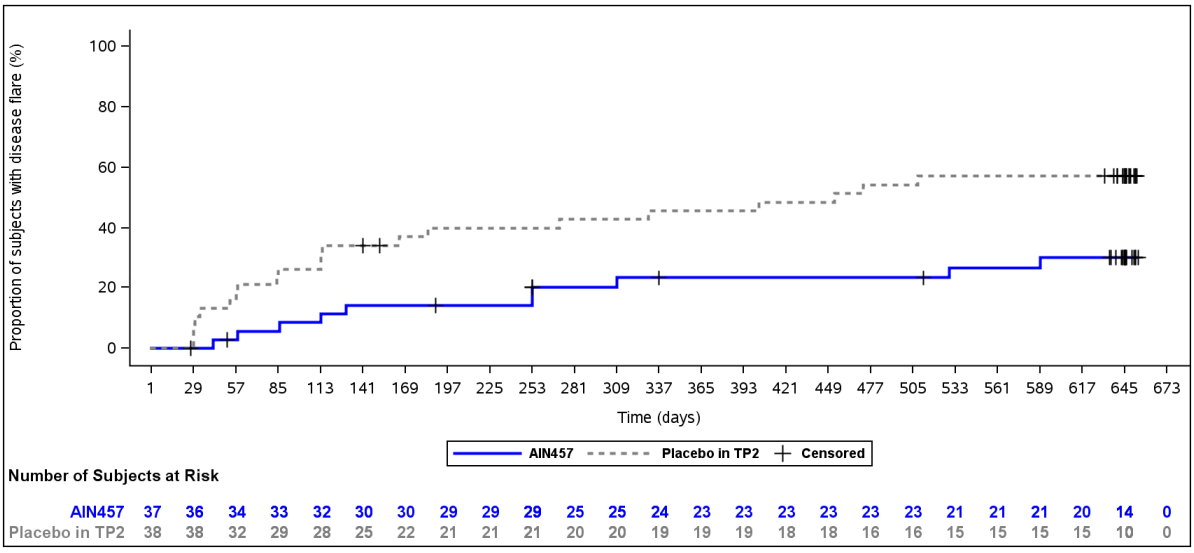
第 1 治療期に組み入れられた全体集団の 86 名のうち 75 名が Week 12 に ACR 30 反応を達成して第 2 治療期に移行し，セクキヌマブ群又はプラセボ群に 1 : 1 の比でランダム化された（セクキヌマブ群 37 名，プラセボ群 38 名）。全体集団 86 名のうち PsA 患者は 34 名であり，そのうち 31 名が第 2 治療期に移行し，セクキヌマブ群 15 名，プラセボ群 16 名であった。第 2 治療期でランダム化された PsA 患者 31 名の平均年齢（範囲）は 11.8（2～17）歳，平均体重（範囲）は 51.7（16.5～103.0） kg であり，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に投与群間で不均衡はなかった。

有効性の結果

主要評価項目である第 2 治療期での再燃までの期間（全体集団）は，プラセボ群と比べてセクキヌマブ群で有意に長く，本試験は主要目的を達成した（HR = 0.28，95% CI：0.13～0.63，片側 $p < 0.001$）（Figure 4-9，Table 4-6）。PsA 集団でも，全体集団と同様に，第 2 治療期での再燃までの期間はプラセボ群に比べてセクキヌマブ群で長く，セクキヌマブ群での再燃のリスクはプラセボ群と比べて 85%低かった（HR = 0.15，95% CI：0.04～0.57，片側 $p < 0.001$）。PsA 集団で第 2 治療期に再燃が認められた被験者の割合は，セクキヌマブ群で 27%（4/15 名），プラセボ群で 69%（11/16 名）であり，プラセボ群での再燃までの期間の中央値は 271 日であったが，セクキヌマブ群では中央値に達しなかった（Figure 4-10，Table 4-7）。

その他，副次評価項目とした第 1 治療期での ACR 30/50/70/90/100 反応率及び非疾患活動性を達成した被験者の割合，ACR Pediatric コアセット，JADAS-27 スコア，全腱付着部炎数，総指趾炎数の評価についても，PsA 集団に対してセクキヌマブ投与による改善が認められた（5.3.5.1-3-F2304 試験-11 項）。

Figure 4-9　　疾患再燃までの期間（第 2 治療期）（F2304 試験，FAS2，全体集団）



Source: 5.3.5.1-3-F2304 試験-Figure 14.2-1.1，Table 14.2-1.2

AIN457：プラセボを投与されなかったすべての被験者。
Placebo in TP 2：第 2 治療期にプラセボを投与され，その他の治療期間にセクキヌマブを投与されたすべての被験者。
Day 1：ランダム化された日。
再燃は第 1 治療期の終了時点（Week 12 来院日）と比較した。第 2 治療期で再燃が認められなかった被験者は，第 2 治療期の非欠測の最終再燃評価日で打ち切りとした。
Subjects at risk：第 2 治療期で再燃が認められず，評価時点までに打ち切りとならなかった被験者

Table 4-6 疾患再燃までの期間（第 2 治療期）（F2304 試験，FAS2，全体集団）

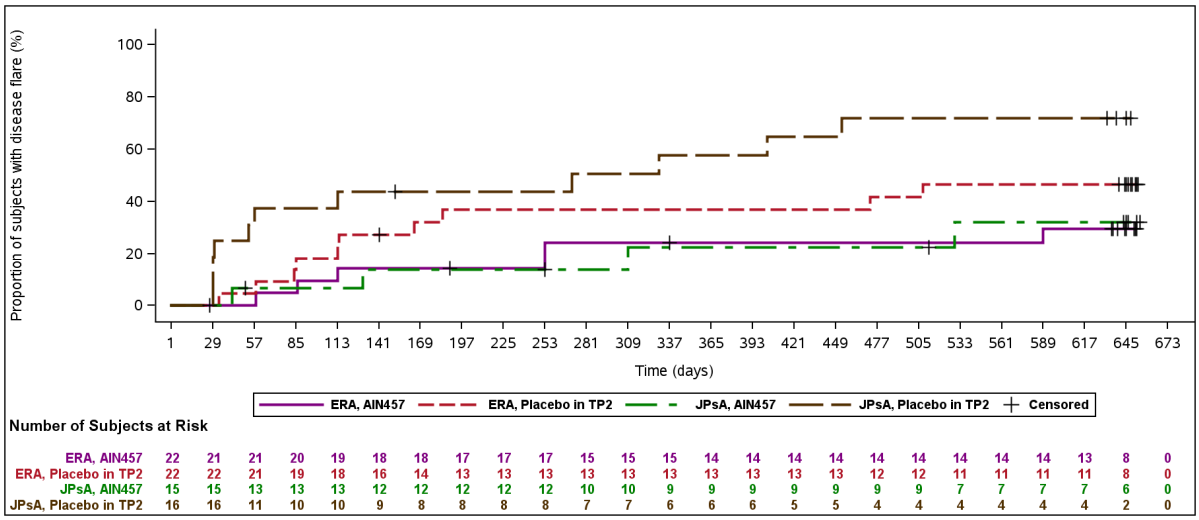
Treatment	Number of Subjects n	Number of Events m*	m/n	Kaplan-Meier estimate Median (days)	95% CI	Hazard ratio to Placebo Estimate	95% CI	Stratified log-rank test One-sided p-value
AIN457	37	10	0.27	NC	(NC, NC)	0.28	(0.13, 0.63)	< 0.001 **
Placebo in TP2	38	21	0.55	453.0	(114.0, NC)			

Source: 5.3.5.1-3-F2304 試験-Table 14.2-1.1

AIN457：プラセボを投与されなかったすべての被験者
Placebo in TP 2：第 2 治療期にプラセボを投与され，その他の治療期にセクキヌマブを投与されたすべての被験者。
m*：第 2 治療期終了時の再燃件数。
m/n：第 2 治療期に再燃が認められた被験者の割合。NC：算出不可。
ハザード比及びその 95%信頼区間は投与群及び JIA 分類（ERA 又は PsA）並びにベースライン時の MTX 使用の有無を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
Log-rank 検定は，JIA 分類（ERA 又は PsA）及びベースライン時の MTX 使用の有無を層別因子とした。

**：片側有意水準 0.025 で統計的に有意。
疾患再燃は第 1 治療期の終了時点（Week 12）と比較した。第 2 治療期で再燃が認められなかった被験者は，第 2 治療期の非欠測の最終再燃評価日で打ち切りとした（再燃以外の理由で早期中止した被験者，誤って第 3 治療期に切り替えた被験者，再燃を認めずに第 2 治療期を完了した被験者を含む）。

Figure 4-10 疾患再燃までの期間（第 2 治療期）（F2304 試験，FAS2，JIA 分類別）



Source: 5.3.5.1-3-F2304 試験-Figure 14.2-1.3，Table 14.2-1.5

AIN457：プラセボを投与されなかったすべての被験者。
Placebo in TP2：第 2 治療期にプラセボを投与され，その他の治療期にセクキヌマブを投与されたすべての被験者。
Day 1：ランダム化された日。
再燃は第 1 治療期の終了時点（Week 12 来院日）と比較した。第 2 治療期で再燃が認められなかった被験者は，第 2 治療期の非欠測の最終再燃評価日で打ち切りとした。

Subjects at risk：第 2 治療期で再燃が認められず，評価時点までに打ち切りとならなかった被験者

Table 4-7 疾患再燃までの期間（第 2 治療期）（F2304 試験，FAS2，PsA 集団）

Treatment	Number of Subjects n	Number of Events m*	m/n	Kaplan-Meier estimate Median (days)	95% CI	Hazard ratio to Placebo Estimate	95% CI	Stratified log-rank test One-sided p-value
AIN457	15	4	0.27	NC	(309.0 NC)	0.15	(0.04, 0.57)	< 0.001 **
Placebo in TP2	16	11	0.69	271.0	(30.0, NC)			

Source: 5.3.5.1-3-F2304 試験-Table 14.2-1.3

AIN457：プラセボを投与されなかったすべての被験者。

Placebo in TP 2：第 2 治療期にプラセボを投与され，その他の治療期にセクキヌマブを投与されたすべての被験者。

m*：第 2 治療期終了時の再燃件数。

m/n：第 2 治療期に再燃が認められた被験者の割合。NC：算出不可。

ハザード比及びその 95%信頼区間は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に基づく。

Log-rank 検定は，ベースライン時の MTX 使用の有無を層別因子とした。

**：片側有意水準 0.025 で統計的に有意。

疾患再燃は第 1 治療期の終了時点（Week 12）と比較した。第 2 治療期で再燃が認められなかった被験者は，第 2 治療期の非欠測の最終再燃評価日で打ち切りとした（再燃以外の理由で早期中止した被験者，誤って第 3 治療期に切り替えた被験者，再燃を認めずに第 2 治療期を完了した被験者を含む）。

以上より，小児 PsA 患者における，皮膚症状に対するセクキヌマブの有効性及び関節症状を含む全身状態の改善が示された。

4.4.3 日本人被験者での有効性

A2310 試験に 5 名の日本人被験者が組み入れられた（AIN 低用量群 1 名，AIN 高用量群 1 名，プラセボ群 1 名，エタネルセプト群 2 名）。Week 12 に PASI 75 反応を達成した被験者は，AIN 低用量群で 1/1 名，AIN 高用量群で 1/1 名，プラセボ群で 0/1 名，エタネルセプト群で 1/2 名であり，IGA スコアの 0 又は 1 への改善を達成した被験者は，AIN 低用量群で 1/1 名，AIN 高用量群で 1/1 名，プラセボ群で 0/1 名，エタネルセプト群で 0/2 名であった。Week 12 で PASI 75 及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善を達成した AIN 低用量群の 1 名は，Week 12 以降も反応が持続し，Week 52 でも PASI 75 反応及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善を達成した。AIN 高用量群の 1 名は，Week 24 以降 IGA スコアの 0 又は 1 への改善は得られなかったものの，PASI 75 反応は Week 52 まで持続した。また，プラセボ群の 1 名は Week 12 に AIN 低用量群に再割り付けされ，Week 16 以降 Week 52 まで PASI 75 反応を達成し，Week 52 では IGA スコアの 0 又は 1 への改善も達成した。

以上より，重症の日本人小児 PsO 患者に対するセクキヌマブの有効性が示された（2.7.3-3.3.3 項）。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

4.5.1 効果の持続

A2310 試験の Week 52 までの有効性成績は 4.3.3 項に示す。セクキヌマブによる皮膚症状及び QOL 改善は，AIN 低用量群及び AIN 高用量群のいずれも Week 52 まで維持された。

以下に，2020 年 5 月 28 日をデータカットオフとした A2311 試験の Week 52 解析結果の概要を示す。

4.5.1.1 A2311 試験の Week 52 解析結果

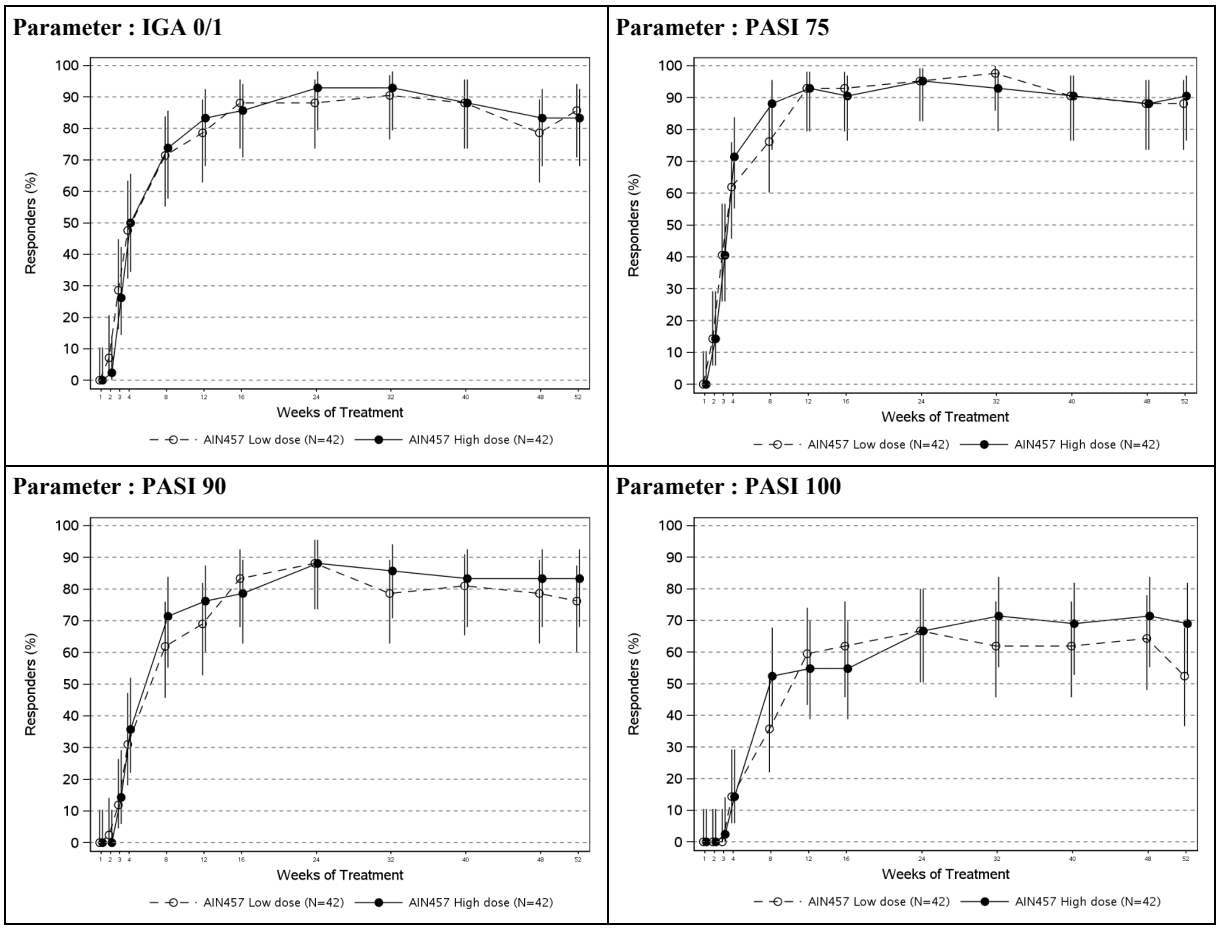
被験者の内訳

ランダム化された 84 名（AIN 低用量群，AIN 高用量群，各 42 名）のうち 78 名（92.9%）が Week 52 の評価を完了した。Week 52 までに投与を中止した被験者は AIN 低用量群，AIN 高用量群各 3 名であり，中止理由は，AIN 低用量群で被験者の判断（2 名）及び効果不十分（1 名），AIN 高用量群で有害事象（2 名）及び効果不十分（1 名）であった。

有効性の結果

Week 12 で得られた PASI 75/90/100 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は，AIN 低用量群，AIN 高用量群のいずれも Week 24 まで上昇し，Week 52 まで維持された（Figure 4-11）。CDLQI 総スコアの 0 又は 1 への改善率は，両群で Week 12 まで上昇し，AIN 低用量群ではさらに Week 24 まで上昇した。Week 24 以降，AIN 低用量群ではさらなる上昇はみられなかったが，AIN 高用量群では Week 52 まで上昇し，Week 52 の改善率は両群で同程度であった（2.7.3-5.1.3 項）。

Figure 4-11 Week 52 までの PASI 75/90/100 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率の経時推移（A2311 試験，Week 52，FAS）（ノンレスポンダー補完）



Source: 5.3.5.1-2-A2311 試験 W52-Figure 14.2-1.2
反応率及び 95% CI を図中に示した。

4.5.2 耐薬性又は反跳現象

再発は「PASI スコアがベースライン時からの最大改善幅の 50%超失われた場合」，リバウンドは「治験薬の最終投与後 8 週間以内に発現した，ベースライン時の PASI スコアから 125%超のスコアの悪化，あるいは，新たな膿疱性乾癬，新たな乾癬性紅皮症，又はさらに炎症が強い乾癬の発症」と定義し，これらを評価した。A2310 試験，A2311 試験は本承認申請時点で進行中であり，再発又はリバウンドを評価可能であった例数が少ないため，臨床的に意味のある結論は得られなかった（2.7.3-5.2 項）。

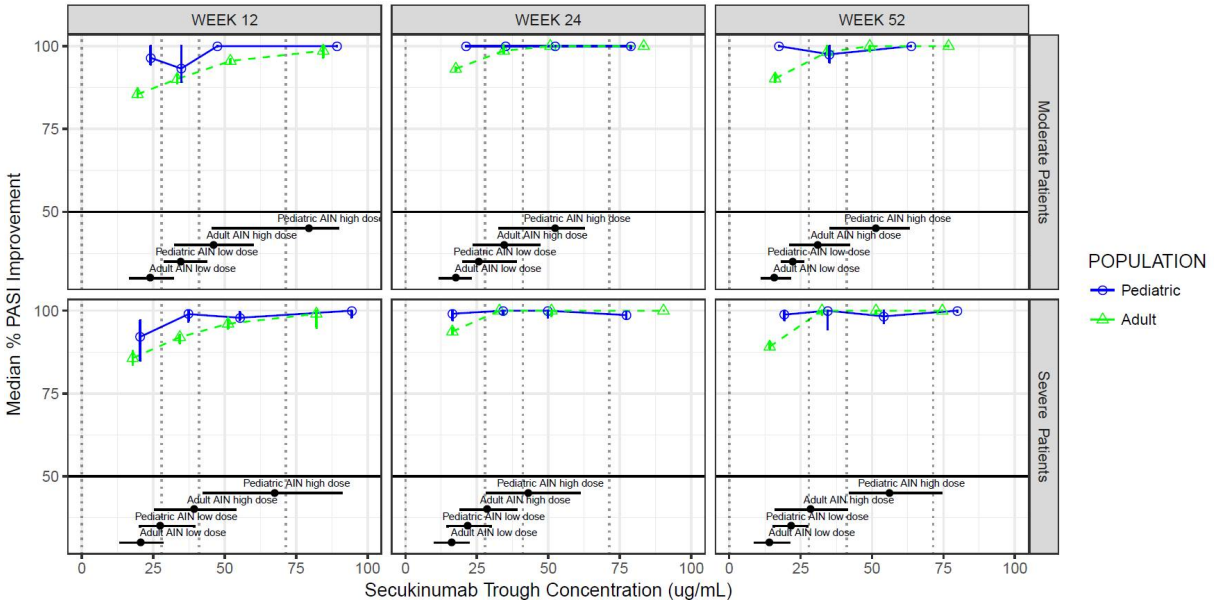
- A2310 試験：Week 52 のデータカットオフ日までに，再発が 6 名（AIN 高用量群 1 名，プラセボ-AIN 低用量群 1 名，プラセボ群 1 名，エタネルセプト群 3 名）に，リバウンドが 3 名（AIN 高用量群 1 名，プラセボ群 1 名，エタネルセプト群 1 名）に認められた。

- A2311 試験：Week 52 のデータカットオフ日までに投与を中止した 7 名（AIN 低用量群 3 名，AIN 高用量群 4 名）のうち，再発及びリバウンドが報告された被験者はいなかった。

4.6 曝露-反応関係

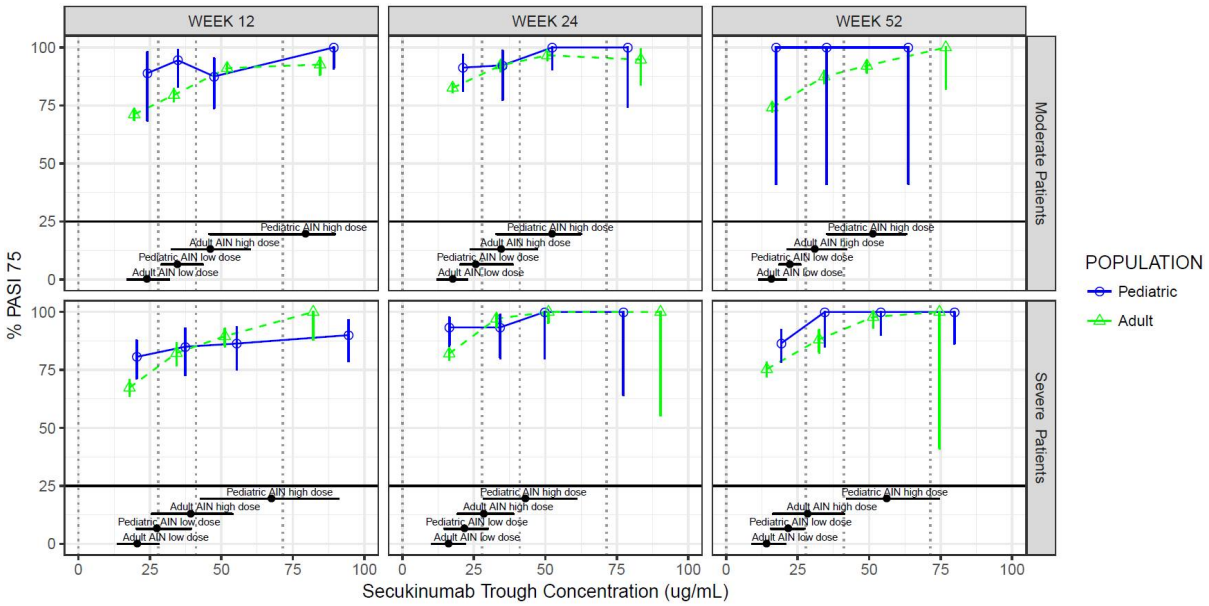
小児及び成人 PsO 及び PsA 患者の臨床試験データに基づく曝露-反応解析を実施した（5.3.3.5-1-モデリング報告書 1）。セクキヌマブのトラフ濃度と有効性反応（PASI スコアのベースラインからの改善率，PASI 75 反応率，PASI 90 反応率）について，小児と成人の PsO 及び PsA 患者を比較した結果，曝露-反応関係は小児と成人で同様であった。ただし，小児では成人と比べてより低濃度で PASI スコアの改善がプラトーになる傾向であった。また，曝露が最も低いカテゴリー（25 パーセンタイル未満）の患者では，曝露がより高いカテゴリー（25 以上 50 未満，50 以上 75 未満，又は 75 パーセンタイル以上）の患者と比較して有効性反応が低い傾向であった（2.7.3-4.2 項）。

Figure 4-12 成人及び小児の PASI スコアのベースラインからの改善率とセクキヌマブのトラフ濃度（重症度別，Week 12，24，52）



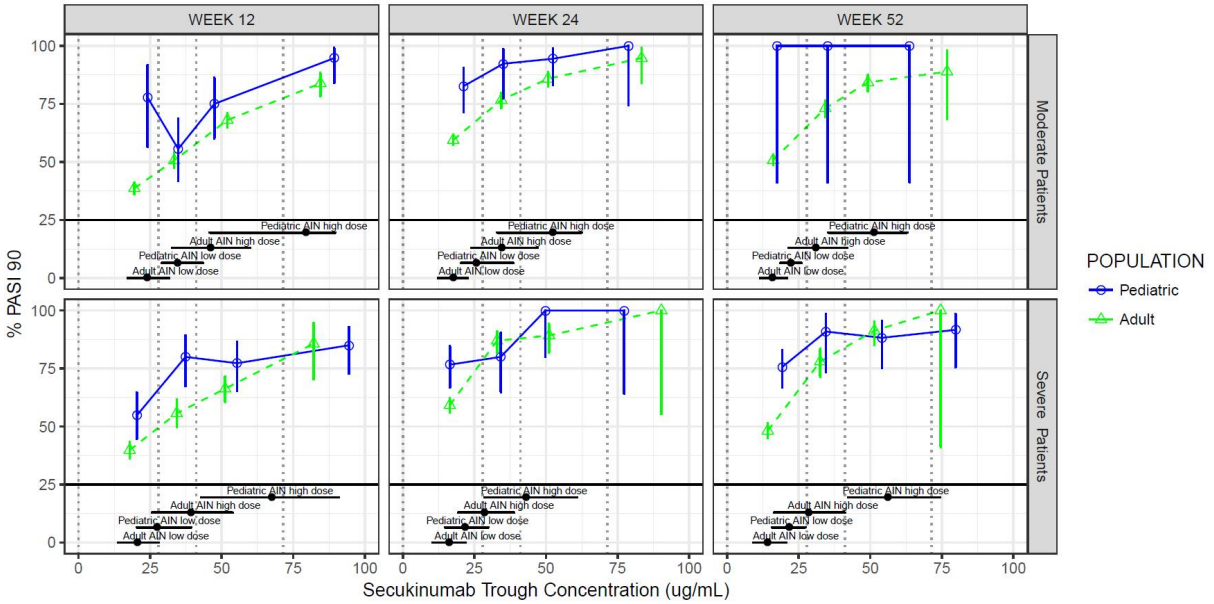
Source: 5.3.3.5-1-モデリング報告書 1-Figure 6-13

Figure 4-13　成人及び小児の PASI 75 反応率とセクキヌマブのトラフ濃度（重症度別，Week 12，24，52）



Source: 5.3.3.5-1-モデリング報告書 1-Figure 6-14

Figure 4-14　成人及び小児の PASI 90 反応率とセクキヌマブのトラフ濃度（重症度別，Week 12，24，52）

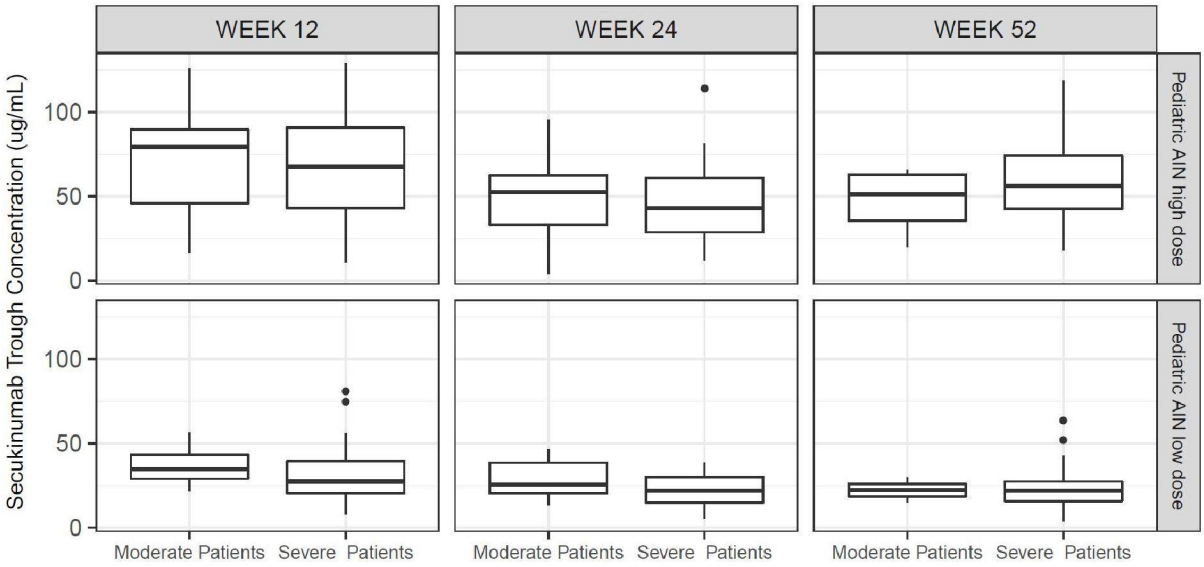


Source: 5.3.3.5-1-モデリング報告書 1-Figure 6-15
点及び縦線は，PASI スコアのベースラインからの改善率（中央値）（Figure 4-12），及び Exact method により得られた PASI 75/90 反応率（Figure 4-13，Figure 4-14）とその 66% CI を示し，セクキヌマブ濃度を bin で分けて中央値でプロットした。データが限られているために CI が大きい場合がある。
垂直の破線は，Week 12 の小児セクキヌマブトラフ濃度の四分位点（0.01，28，41，71 µg/mL）を示す。
プロット下部の水平線は，患者集団別及び用量別のセクキヌマブ濃度の四分位範囲（すなわちデータの 50%）を示す。点は対応する中央値を示す。
Week 24 のパネルには IRT エラーの影響を受けた患者（A2310 試験で Week 13，14，15 に計画と異なる投与を受けた患者）を含まない。

また，ベースラインの重症度別に小児併合集団及び成人併合集団の Week 12，Week 24，Week 52 におけるセクキヌマブのトラフ濃度を比較したとき，小児併合集団における重症度別及び用量別のトラフ濃度は，それぞれ対応する成人併合集団の結果と同様であった（Figure 4-15）。

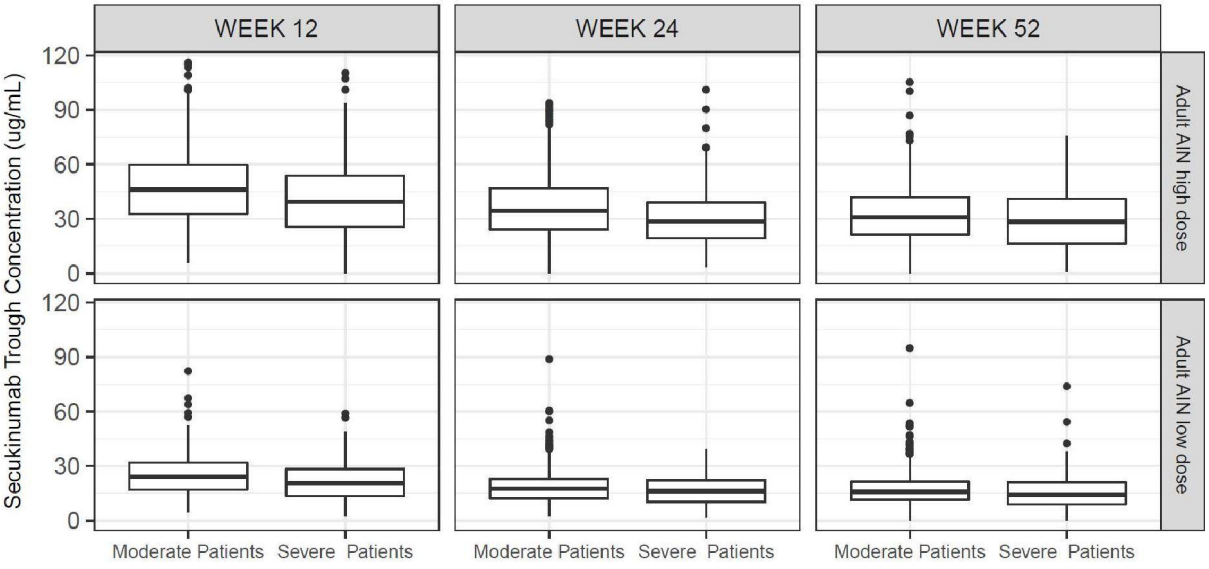
Figure 4-15 小児及び成人の PsO 及び PsA 患者におけるセクキヌマブのトラフ濃度の実測値（重症度別，Week 12，24，52）

中等症又は重症の小児 PsO 及び PsA 患者



Source: 5.3.3.5-1-モデリング報告書 1-Figure 9-2
A2310 試験及び A2311 試験の実測値。Box（箱）の下線及び上線はそれぞれ分布の 25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイルを示し，Box（箱）中の太線は中央値を示す。箱からのびるひげは箱の下端及び上端から四分位範囲の 1.5 倍又は最小値及び最大値のうち Box（箱）に近い方とした。点は外れ値を示す。

中等症又は重症の成人 PsO 及び PsA 患者



Source: 5.3.3.5-1-モデリング報告書 1-Figure 9-1
A2302 試験，A2303 試験，A2308 試験，A2309 試験の実測値。Box（箱）の下線及び上線はそれぞれ分布の 25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイルを示し，Box（箱）中の太線は中央値を示す。箱からのびるひげは箱の下端及び上端から四分位範囲の 1.5 倍又は最小値及び最大値のうち Box（箱）に近い方とした。点は外れ値を示す。

4.7 有効性の結論

重症の小児 PsO 及び PsA 患者を対象とした A2310 試験，及び中等症又は重症の小児 PsO 及び PsA 患者を対象とした A2311 試験の結果より，セクキヌマブは，中等症又は重症の小児 PsO 及び PsA 患者の皮膚症状及び QOL を改善することが示された。セクキヌマブ低用量又は高用量の投与により，皮膚症状の改善は早期（Week 2）からみられ，エタネルセプトより高い改善が長期投与においても維持された。以下に，有効性に関する結論を記載する。

皮膚症状の改善

- A2310 試験で，Week 12 の PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は，プラセボ群と比べて，AIN 低用量群及び AIN 高用量群で有意に高かった（いずれも片側 $p < 0.0001$）。
- A2310 試験で，Week 12 の PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は，エタネルセプト群に比べて AIN 低用量群及び AIN 高用量群で高かった。
- A2310 試験で，セクキヌマブ投与後早期に PASI 75/90 反応及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善がみられた。これらの反応率は Week 12 以降も Week 24 までさらに上昇し，Week 52 まで維持された。
- A2311 試験で，Week 12 の PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は，ヒストリカルプラセボと比べて AIN 低用量群及び AIN 高用量群で優れていた。
- A2311 試験で，セクキヌマブ投与後早期に PASI 75/90 反応及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善がみられた。これらの反応率は Week 24 まで経時的に上昇し，Week 52 まで維持された。
- 小児併合集団において，いずれの部分集団でも，Week 12 の PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は，プラセボ群と比べて AIN 低用量群及び AIN 高用量群で高く，全体集団との結果と一致していた。
- 成人から小児への外挿アプローチを用いて中等症の小児 PsO 及び PsA 患者の有効性を予測・確認した結果，A2311 試験で AIN 低用量群，AIN 高用量群のいずれにおいても，PASI 75/90 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は予測モデルで得られた反応率を上回り，セクキヌマブは中等症の小児 PsO 及び PsA 患者に対して中等症又は重症の成人 PsO 及び PsA 患者，又は重症の小児 PsO 及び PsA 患者と同等以上の治療効果を示すことが確認された。

QOL の改善

- A2310 試験で，CDLQI 総スコアの 0 又は 1 への改善率は Week 52 までのいずれの評価時点でもプラセボ群又はエタネルセプト群と比べて AIN 低用量群及び AIN 高用量群で高かった。
- A2311 試験で，CDLQI 総スコアの 0 又は 1 への改善率は，AIN 低用量群及び AIN 高用量群で投与後経時的に上昇し，Week 52 では両群で同程度であった。

成人 PsO 及び PsA 患者と小児 PsO 及び PsA 患者との一貫した有効性

- 小児及び成人 PsO 及び PsA 患者の臨床試験データに基づく PK 解析の結果，セクキヌマブのトラフ濃度，及び曝露量と PASI 反応率の関係は成人と小児で概ね同様であった。
- 小児と成人の PsO 及び PsA 患者の PASI 75/90 反応率，IGA スコアの 0 又は 1 への改善率を比較したとき，いずれの患者集団でもこれらの反応率はプラセボ群又はエタネルセプト群に比べてセクキヌマブ投与群で高く，小児におけるこれらの反応率は，成人と同等以上であった。

PsA 患者に対する有効性

- A2310 試験の PsA 罹患歴のある重症小児 PsO 患者で，皮膚に対する有効性に加えて，CHAQ の結果から関節症状を含む全身状態の改善も示された。また，A2311 試験の PsA 罹患歴のある中等症の小児 PsO 患者においても，皮膚に対する有効性が示された。
- F2304 試験で，第 2 治療期での疾患再燃までの期間（全体集団）はプラセボ群と比べてセクキヌマブ群で有意に長く，本試験は主要目的を達成した。PsA 患者集団でも，第 2 治療期での疾患再燃までの期間はプラセボ群と比べてセクキヌマブ群で長く，その他，第 1 治療期での ACR 反応率，ACR Pediatric コアセット等の評価でも，セクキヌマブ投与による関節症状の改善が示された。

日本人部分集団における有効性

- A2310 試験において，重症の日本人小児 PsO 患者に対するセクキヌマブの有効性が示された。
- A2310 試験及び A2311 試験の結果より，外国人の小児 PsA 患者，並びに外国人の中等症の小児 PsO 及び PsA 患者における有効性が示された。成人と同様に小児患者においてもセクキヌマブの PK に人種間で差はないと考えられることから，中等症の日本人小児 PsO 患者及び日本人 PsA 患者における有効性が期待できる。

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

本承認申請時は，小児の乾癬患者に対するセクキヌマブの安全性は，国際共同試験として実施した重症の PsO 及び PsA 患者を対象としたプラセボ及び実薬（エタネルセプト）との比較対照試験（A2310 試験），及び外国で実施した中等症又は重症の PsO 及び PsA 患者を対象としたヒストリカルプラセボとの外部比較対照試験（A2311 試験）の結果より評価した。本申請資料では，これらの 2 試験を安全性の「評価資料」とした。また，PsA に対するセクキヌマブの安全性は，これらの試験で PsA の罹患歴を有する患者の結果に基づき評価した。A2310 試験及び A2311 試験はいずれも進行中であり，承認申請時は，A2310 試験は Week 52 まで［データカットオフ日：2019 年 9 月 18 日（最終被験者の Week 52 評価時点）］，A2311 試験は Week 24 まで［データカットオフ日：2019 年 11 月 14 日（最終被験者の Week 24 評価時点）］のデータを本書に提示した。A2310 試験及び A2311 試験に含まれる被験者数（安全性解析対象集団）は 246 名（うち日本人 5 名，以下同じ），このうちセクキヌマブ投与は 164 名（3 名），セクキヌマブの投与期間は最長約 3.7 年（約 3 年）である。なお，審査中に A2311 試験の Week 52 までのデータ［データカットオフ日：2020 年 5 月 28 日（最終被験者の Week 52 評価時点）］を追加提出し，当該結果は 5.9.5 項に要約した。

また，本承認申請後に，小児 ERA 及び PsA 患者を対象に外国で実施した第 III 相試験（F2304 試験）の結果が得られたため，主に小児 PsA 患者の関節症状に対する有効性を補完する目的で参考資料として含め，その安全性成績を 5.7.1.3 項に示した。

本剤は日本を含め 100 ヵ国以上で市販されている。そのため，臨床試験に加えて他の適応症に対するセクキヌマブの市販後データも評価した。

5.1.1.1 安全性データの併合

小児の PsO 及び PsA 患者に対するセクキヌマブの安全性を評価する上で，試験ごとの検討では傾向が評価しにくい有害事象及び副作用（たとえば発現率が低い事象）を包括的に検討すること，並びに部分集団別の有害事象を評価することが必要であると考え，A2310 試験と A2311 試験の併合解析を行った（以下，小児併合解析）。小児併合解析は A2310 試験では Week 52，A2311 試験では Week 24 のカットオフデータを含めた。

また，セクキヌマブ投与時の成人と小児の安全性を比較評価するため，成人の PsO 及び PsA 患者を対象とした検証試験（A2302 試験，A2303 試験，A2308 試験，A2309 試験）の Week 52 までの安全性データを併合し（以下，成人併合解析），乾癬の重症度別に主要な小児併合解析結果と比較した。安全性データを併合した試験の概要は Table 4-1 に示した。なお，成人の PsO 及び

PsA 患者を対象とした 4 試験の成績は，成人の PsO 及び PsA を効能又は効果とした承認申請時に提出済みである（1.13.1-1-PsO，PsA 承認時資料）。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，評価資料とした A2310 試験及び A2311 試験の評価方法を示し，F2304 試験は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

5.1.2.1 評価項目

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），バイタルサイン，心電図，身体的発達（身長，体重及び BMI），思春期発達（Tanner ステージ），及び免疫原性とした。有害事象の定義，収集方法，判定規準，及び臨床検査の評価項目等の詳細は 2.7.4-1.1.2 項に示す。

5.1.2.2 安全性の解析方法

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団（safety set，SAF）は，「投与期間中に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者」とし，実際の投与に基づいて解析した。試験期間全体を通して，被験者が誤った群の投与を受けた場合，その誤った投与群に基づいて解析した。被験者が一時的に誤った群の投与を受けた場合，ランダム化された投与に基づいて解析した。

解析期間及び投与群

セクキヌマブの安全性は，導入投与期（Week 12 まで），Week 24 まで，Week 52 まで，及び全投与期に分けて解析し，投与群ごとに比較評価した。

本書に提示した各試験及び各併合集団の投与群の定義を Table 5-1 に示す。

Table 5-1 投与群の定義

試験又は併合解析	投与群	定義
A2310 試験， A2311 試験， 小児併合集団	AIN 低用量群	ランダム化時にセクキヌマブ低用量群に割り付けられた被験者
	AIN 高用量群	ランダム化時にセクキヌマブ高用量群に割り付けられた被験者
	Any AIN 低用量群	ランダム化時に AIN 低用量群に割り付けられた被験者及び Week 12 にプラセボからセクキヌマブ低用量に切り替えた被験者
	Any AIN 高用量群	ランダム化時に AIN 高用量群に割り付けられた被験者及び Week 12 にプラセボからセクキヌマブ高用量に切り替えた被験者
	Any AIN 群	ランダム化時に AIN 低用量群又は AIN 高用量群に割り付けられた被験者，及び Week 12 にプラセボからセクキヌマブ低用量又はセクキヌマブ高用量に切り替えた被験者
	プラセボ群	プラセボ群に割り付けられた被験者
	エタネルセプト群	エタネルセプト群に割り付けられた被験者

試験又は併合解析	投与群	定義
成人併合集団	Any AIN 群	ランダム化時に AIN150 mg 群又は 300 mg 群に割り付けられた被験者，及び Week 12 にプラセボからセクキヌマブ 150 mg 又は 300 mg に切り替えた被験者

A2311 試験ではプラセボ群及びエタネルセプト群は設定しなかった。

有害事象

有害事象の集計では，「治験薬の初回投与後に発現した事象又は初回投与前に比べて重症度が悪化した合併症」を集計対象とし，初回投与後から最終投与 84 日後（追跡調査時）までに発現した有害事象を，発現被験者数及び発現率を器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に示した。発現率（%）は，安全性解析対象被験者数（N）に対する発現被験者数（n）の割合とした。同一の被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合，該当する SOC 及び PT は 1 名と集計した。重症度は，最も悪い重症度で集計した。

全投与期に発現した有害事象及び重篤な有害事象は，発現被験者数を治験薬の総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現率（EAIR）も算出した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/J）を使用した。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。各臨床試験及び併合解析で用いた MedDRA version は 2.7.4-Table 1-9 に示した。

臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学的検査は，有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0 版に基づき，投与後に新たに発現又はベースライン時に比べて悪化した異常値の発現率を要約した（2.7.4-Table 1-10）。

バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図は，ベースライン後に新たに発現又は悪化した臨床的に注目すべき異常値の発現率を要約した（2.7.4-Table 1-11，Table 1-12）。

身長，体重及び BMI

身長，体重及び BMI を要約し，それらの成長パーセンタイル（5%未満：低成長，5%以上 95%未満：正常成長，95%以上：高成長）を年齢カテゴリー別に要約した。

Tanner ステージ

Tanner ステージは，性別及び投与群別の各ステージの被験者の割合を要約した。

免疫原性

免疫原性が認められた被験者の一覧を示した。

部分集団解析

小児併合集団を対象に，部分集団［年齢（12 歳未満，12 歳以上），体重（25 kg 未満，25 kg 以上 50 kg 未満，50 kg 以上），乾癬の重症度（中等症，重症），性別（男性，女性），人種（White，Black or African American，Asian，Native/American Indian or Alaskan Native，Other），民族（Hispanic or Latino，Not Hispanic or Latino，Mixed Ethnicity，Unknown，Not Reported），全身療法の治療歴の有無］別に，有害事象及び重篤な有害事象を指標に検討した。

PsA 患者，及び日本人部分集団の安全性を評価した。

5.2 曝露状況

治験薬投与期間は，投与開始日を起点として投与期（例：維持投与期）の最終日までとした。最終日は，最終投与から 84 日後又は最終来院日のうち早い方とした［投与期間＝投与期の最終日又は最終投与から 84 日後のうち早い方－投与開始日＋1 日］。すなわち，投与を中止した被験者又は最終投与から 84 日後より早く最終の来院を実施した被験者では，投与期間の最終日は，その被験者が属する投与期の最終来院日とした。Any AIN 低用量群，Any AIN 高用量群，及び Any AIN 群のうち，Week 12 にプラセボからセクキヌマブに切り替えた被験者では，プラセボの投与は集計に含めず，セクキヌマブの投与を集計した。

小児併合集団の導入投与期，Week 52 まで，及び全投与期の治験薬投与期間の概要を Table 5-2 に示す。

Table 5-2 治験薬投与期間の概要（小児併合集団，SAF）

	AIN457 Low Dose	AIN457 High Dose	Any AIN457 Low Dose	Any AIN457 High dose	Any AIN457 Dose	Placebo	Etanercept
導入投与期							
Any exposure	82 (100.0)	82 (100.0)	-	-	164 (100.0)	41 (100.0)	41 (100.0)
Median（日）	84.0	84.0			84.0	84.0	84.0
総曝露期間（人年）	19.0	18.8			37.8	9.5	9.7
Week 52 まで							
Any exposure	-	-	98 (100.0)	100 (100.0)	198 (100.0)	-	41 (100.0)
Median（日）			344.0	319.5	335.0		364.0
総曝露期間（人年）			83.5	82.0	165.5		38.0
全投与期							
Any exposure	-	-	98 (100.0)	100 (100.0)	198 (100.0)	-	41 (100.0)
Median（日）			365.0	365.0	365.0		380.0
総曝露期間（人年）			139.9	147.4	287.4		41.4

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-FDA-Table S2.1.1upd，Table S2.1.2upd，Table S9.2
総曝露期間（人年）：各被験者の投与期間を 365.25 日で除した期間の総計

5.2.1 導入投与期

小児併合集団及び成人併合集団に含まれる試験の導入投与期の被験者の内訳は 4.3.1 項に示した。

小児併合集団

小児併合集団に含まれる A2310 試験及び A2311 試験では，計 246 名（AIN 低用量群 82 名，AIN 高用量群 82 名，Any AIN 群 164 名，プラセボ群 41 名，エタネルセプト群 41 名）がランダム化された。ランダム化された 246 名に治験薬が投与され，SAF に含まれた。

導入投与期の治験薬投与期間（中央値）は，いずれの投与群も 84 日であった。いずれの投与群も 95%以上の被験者が 8 週間以上治験薬を投与された（2.7.4-1.2.2.1 項）。

小児併合集団及び成人併合集団の比較

小児併合集団及び成人併合集団の Any AIN 群の重症度別の被験者数（SAF）は，中等症の PsO 及び PsA の小児併合集団（以下，中等症小児）64 名，中等症の PsO 及び PsA の成人併合集団（以下，中等症成人）991 名，重症の PsO 及び PsA の小児併合集団（以下，重症小児）100 名，重症の PsO 及び PsA の成人併合集団（以下，重症成人）390 名であった。

導入投与期の治験薬投与期間（中央値）は，いずれの併合集団でも 84 日であった。いずれの併合集団も 97%以上の被験者が 8 週間以上治験薬を投与された（2.7.4-1.2.2.1 項）。

5.2.2 Week 52 まで

小児併合集団及び成人併合集団に含まれる試験の Week 52 までの被験者の内訳はそれぞれ 4.3.1 項及び 2.7.4-1.2.1.2 項に示した。

小児併合集団

Week 52 まで（Any AIN 低用量群 98 名，Any AIN 高用量群 100 名，Any AIN 群 198 名，エタネルセプト群 41 名）の治験薬投与期間（中央値）は，Any AIN 低用量群 344 日，Any AIN 高用量群 319.5 日，Any AIN 群 335 日，エタネルセプト群 364 日であり，セクキヌマブ投与群（Any AIN 低用量群，Any AIN 高用量群及び Any AIN 群）の投与期間はエタネルセプト群に比べて短かった。これは，Week 52 までの治験薬投与期間の集計には，A2310 試験で導入投与期（Week 12）終了後にプラセボ群からセクキヌマブ投与群（AIN 低用量群又は AIN 高用量群）に再割り付けされた被験者も含まれることに起因している（2.7.4-1.2.2.2 項）。

小児併合集団及び成人併合集団の比較

Week 52 まで（中等症小児 64 名，中等症成人 1429 名，重症小児 134 名，重症成人 558 名）は，中等症又は重症の小児患者対象の A2311 試験では，Week 24 のデータカットオフ時点で，多くの被験者が 52 週間の投与を受けていなかったため，Week 52 までの治験薬投与期間（中央値）は，

中等症成人と比べて中等症小児で短かった（中等症小児 254 日，中等症成人 363 日）（2.7.4-1.2.2.2 項）。

5.2.3 全投与期

小児併合集団

52 週間以上治験薬を投与された被験者の割合は，Any AIN 低用量群が 59.2%，Any AIN 高用量群が 55.0%，Any AIN 群が 57.1%，エタネルセプト群が 82.9%であった。全投与期の治験薬投与期間の集計には，A2310 試験で導入投与期（Week 12）終了後にプラセボ群からセクキヌマブ投与群（AIN 低用量群又は AIN 高用量群）に再割り付けされた被験者も含まれるため，52 週間以上治験薬を投与された被験者の割合は，エタネルセプト群と比較してセクキヌマブ投与群（Any AIN 低用量群，Any AIN 高用量群及び Any AIN 群）で低い。Any AIN 群の約 3 割の被験者がセクキヌマブを 2 年以上投与された。

全投与期の治験薬投与期間（中央値）は，Any AIN 低用量群，Any AIN 高用量群及び Any AIN 群が 365 日，エタネルセプト群が 380 日であった。

エタネルセプト群は Week 52 で投与終了する計画であったため，総曝露期間はエタネルセプト群（41.4 人年）に比べて Any AIN 群（287.4 人年）で長かった（2.7.4-1.2.2.3 項）。

5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

小児併合集団

人口統計学的特性及び疾患特性は 4.3.2 項に示した。

小児併合集団及び成人併合集団の比較

平均年齢は小児併合集団で約 13.0 歳，成人併合集団で約 45 歳であった。人種はいずれの集団でも主に白人であった。小児併合集団では約 6 割が女性であったのに対し，成人併合集団では約 7 割が男性であった。平均体重は，小児併合集団が約 53～56 kg，成人併合集団が約 86～87 kg であった。小児併合集団内及び成人併合集団内で背景因子に不均衡はみられなかった（2.7.4-1.3.1 項）。

PsO と診断されてからの期間（中央値）は小児併合集団が 2.5～3.5 年，成人併合集団が 14～15 年であり，成人併合集団と比べて小児併合集団で短かった。生物学的製剤及び全身療法の治療歴がある被験者の割合は，成人併合集団と比べて小児併合集団で低かった。その他のベースラインの疾患特性は，小児併合集団と成人併合集団で大きな違いはみられず，中等症又は重症の PsO 患者の疾患特性と一致していた（2.7.4-1.3.2 項）。

5.4 有害事象

5.4.1 比較的よくみられる有害事象

5.4.1.1 導入投与期

小児併合集団

導入投与期の有害事象発現率は，AIN 低用量群で 51.2%（42/82 名），AIN 高用量群で 53.7%（44/82 名），Any AIN 群で 52.4%（86/164 名），プラセボ群で 53.7%（22/41 名），エタネルセプト群で 61.0%（25/41 名）であった。Any AIN 群の発現率はプラセボ群と同程度で，エタネルセプト群と比べてやや低かった。AIN 高用量群の発現率は AIN 低用量群と同程度であった（Table 5-3）。

SOC 別で，Any AIN 群で最もよくみられたものは，「感染症および寄生虫症」（AIN 低用量群 31.7%，AIN 高用量群 35.4%，Any AIN 群 33.5%，プラセボ群 39.0%，エタネルセプト群 26.8%，以下同順）であり，次いで「胃腸障害」（8.5%，14.6%，11.6%，17.1%，24.4%），「皮膚および皮下組織障害」（9.8%，8.5%，9.1%，7.3%，2.4%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（7.3%，8.5%，7.9%，7.3%，12.2%）であった。このうち，「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」の発現率は，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや高かったが，プラセボ群と比べてやや低いか同程度であった。また，「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」の発現率は AIN 高用量群で AIN 低用量群と比べてやや高かった（2.7.4-2.1.1.1.1 項）。

PT 別で，Any AIN 群で最もよくみられた事象は，上咽頭炎（14.0%）であり，次いで咽頭炎（3.7%），腹痛（3.0%），上気道感染（3.0%），頭痛（3.0%）であった。このうち，上咽頭炎の発現率は，Any AIN 群でプラセボ群及びエタネルセプト群と比べて高かったが，AIN 高用量群で AIN 低用量群と比べてやや低かった（15.9%，12.2%，14.0%，2.4%，9.8%）（Table 5-3）。

Table 5-3 PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 4.0%以上）（小児併合集団，SAF，導入投与期）

	AIN457 Low Dose N = 82		AIN457 High Dose N = 82		Any AIN457 Dose N = 164		Placebo N = 41		Etanercept N = 41	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	42	(51.2)	44	(53.7)	86	(52.4)	22	(53.7)	25	(61.0)
上咽頭炎	13	(15.9)	10	(12.2)	23	(14.0)	1	(2.4)	4	(9.8)
咽頭炎	3	(3.7)	3	(3.7)	6	(3.7)	4	(9.8)	0	(0.0)
腹痛	3	(3.7)	2	(2.4)	5	(3.0)	0	(0.0)	3	(7.3)
上気道感染	2	(2.4)	3	(3.7)	5	(3.0)	3	(7.3)	1	(2.4)
頭痛	2	(2.4)	3	(3.7)	5	(3.0)	4	(9.8)	1	(2.4)
上腹部痛	0	(0.0)	4	(4.9)	4	(2.4)	2	(4.9)	2	(4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	2	(2.4)	3	(1.8)	0	(0.0)	2	(4.9)

	AIN457 Low Dose N = 82		AIN457 High Dose N = 82		Any AIN457 Dose N = 164		Placebo N = 41		Etanercept N = 41	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
悪心	0	(0.0)	2	(2.4)	2	(1.2)	2	(4.9)	3	(7.3)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	2	(2.4)	2	(1.2)	1	(2.4)	2	(4.9)
鼻炎	0	(0.0)	2	(2.4)	2	(1.2)	4	(9.8)	1	(2.4)
消化管感染	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(4.9)	0	(0.0)
インフルエンザ	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(7.3)	1	(2.4)
関節痛	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(2.4)	2	(4.9)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	0	(0.0)

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-FDA-Table S10.1.1
Any AIN457 Dose の発現率の降順
MedDRA version 22.1 を使用

小児併合集団及び成人併合集団の比較

導入投与期の有害事象発現率は，中等症小児で 43.8%（28/64 名），中等症成人で 60.1%（596/991 名），重症小児で 58.0%（58/100 名），重症成人で 53.6%（209/390 名）であり，中等症小児で中等症成人と比べて低く，重症小児で重症成人と比べてやや高かった。

SOC 別で，導入投与期の Any AIN 群でよくみられた「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」のうち，「感染症および寄生虫症」（中等症小児 34.4%，中等症成人 30.0%，重症小児 33.0%，重症成人 26.9%，以下同順）の発現率が中等症小児及び重症小児でそれぞれ中等症成人及び重症成人に比べてやや高く，「一般・全身障害および投与部位の状態」（4.7%，6.5%，10.0%，6.7%）の発現率が重症小児で重症成人に比べてやや高かった。

PT 別で，導入投与期の Any AIN 群でよくみられた上咽頭炎，咽頭炎，腹痛，上気道感染，頭痛のうち，咽頭炎及び腹痛の発現率が重症小児で重症成人と比べてやや高かった（咽頭炎：1.6%，0.9%，5.0%，1.5%，腹痛：1.6%，0.5%，4.0%，0.5%）（2.7.4-2.1.1.1.1 項）。

5.4.1.2 Week 24 まで

小児併合集団

Week 24 までの有害事象発現率は，Any AIN 低用量群で 62.2%（61/98 名），Any AIN 高用量群で 65.0%（65/100 名），Any AIN 群で 63.6%（126/198 名），エタネルセプト群で 73.2%（30/41 名）であり，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低く，Any AIN 低用量群と Any AIN 高用量群で同程度であった。

SOC 別で，Any AIN 群で最もよくみられたものは，「感染症および寄生虫症」であり，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低く，Any AIN 低用量群と Any AIN 高用量群で同程度で

あった（Any AIN 低用量群 44.9%，Any AIN 高用量群 45.0%，Any AIN 群 44.9%，エタネルセプト群 48.8%，以下同順）。

PT 別で，Any AIN 群で最もよくみられた事象は，上咽頭炎（16.7%）であり，次いで頭痛（6.6%），咽頭炎（5.1%）であった。このうち，頭痛の発現率は Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや高かったが，Any AIN 低用量群と Any AIN 高用量群で同程度であった（7.1%，6.0%，6.6%，2.4%）（2.7.4-2.1.1.1.2 項）。

小児併合集団及び成人併合集団の比較

Week 24 までの有害事象発現率は，中等症小児で 57.8%（37/64 名），中等症成人で 68.4%（978/1429 名），重症小児で 66.4%（89/134 名），重症成人で 62.0%（346/558 名）であり，中等症小児で中等症成人と比べて低く，重症小児で重症成人と比べてやや高かった。

SOC 別で，Week 24 までの Any AIN 群でよくみられた「感染症および寄生虫症」，「皮膚および皮下組織障害」，「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」のうち，「感染症および寄生虫症」（中等症小児 43.8%，中等症成人 39.8%，重症小児 45.5%，重症成人 34.1%，以下同順）の発現率が中等症小児で中等症成人と比べてやや高く，重症小児で重症成人と比べて高かったが，エタネルセプト群の重症小児と重症成人でも同様の傾向がみられた［エタネルセプト群の重症小児 48.8%（20/41 名），重症成人 38.0%（38/100 名）］。また，「皮膚および皮下組織障害」（9.4%，14.6%，19.4%，14.2%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（7.8%，8.0%，14.2%，7.9%）の発現率が重症小児で重症成人と比べてやや高かった。

PT 別で，Week 24 までの Any AIN 群でよくみられた上咽頭炎（14.1%，14.9%，17.9%，13.1%），頭痛（1.6%，7.9%，9.0%，5.9%），咽頭炎（1.6%，1.2%，6.7%，2.5%）は，いずれの事象も重症小児で重症成人と比べてやや高かった（2.7.4-2.1.1.1.2 項）。

5.4.1.3 Week 52 まで

小児併合集団

Week 52 までの有害事象発現率は，Any AIN 低用量群で 74.5%（73/98 名），Any AIN 高用量群で 72.0%（72/100 名）Any AIN 群で 73.2%（145/198 名），エタネルセプト群で 82.9%（34/41 名）であり，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低く，Any AIN 低用量群と Any AIN 高用量群で同程度であった（Table 5-4）。

SOC 別で，Any AIN 群で最もよくみられたものは，「感染症および寄生虫症」であり，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低く，Any AIN 高用量群で Any AIN 低用量群と比べてやや低かった（Any AIN 低用量群 59.2%，Any AIN 高用量群 54.0%，Any AIN 群 56.6%，エタネルセプト群 65.9%）（2.7.4-2.1.1.1.3 項）。

PT 別で，Any AIN 群で最もよくみられた事象は，上咽頭炎（23.2%）であり，次いで頭痛（9.6%），咽頭炎（7.6%）であった。いずれの事象も発現率は Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低いか同程度であった（Table 5-4）。

Table 5-4 PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 4.0%以上）（小児併合集団，SAF，Week 52 まで）

	AIN457 Low Dose		AIN457 High Dose		Any AIN457 Low Dose		Any AIN457 High Dose		Any AIN457 Dose		Etanercept	
	N = 82		N = 82		N = 98		N = 100		N = 198		N = 41	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	62	(75.6)	59	(72.0)	73	(74.5)	72	(72.0)	145	(73.2)	34	(82.9)
上咽頭炎	19	(23.2)	21	(25.6)	21	(21.4)	25	(25.0)	46	(23.2)	11	(26.8)
頭痛	6	(7.3)	7	(8.5)	9	(9.2)	10	(10.0)	19	(9.6)	4	(9.8)
咽頭炎	6	(7.3)	5	(6.1)	8	(8.2)	7	(7.0)	15	(7.6)	3	(7.3)
下痢	4	(4.9)	7	(8.5)	4	(4.1)	7	(7.0)	11	(5.6)	1	(2.4)
鼻炎	2	(2.4)	5	(6.1)	3	(3.1)	8	(8.0)	11	(5.6)	1	(2.4)
上気道感染	3	(3.7)	4	(4.9)	6	(6.1)	5	(5.0)	11	(5.6)	3	(7.3)
腹痛	4	(4.9)	5	(6.1)	4	(4.1)	6	(6.0)	10	(5.1)	5	(12.2)
上腹部痛	4	(4.9)	5	(6.1)	4	(4.1)	6	(6.0)	10	(5.1)	4	(9.8)
咳嗽	3	(3.7)	5	(6.1)	4	(4.1)	6	(6.0)	10	(5.1)	2	(4.9)
ざ瘡	7	(8.5)	2	(2.4)	7	(7.1)	3	(3.0)	10	(5.1)	0	(0.0)
発熱	6	(7.3)	3	(3.7)	6	(6.1)	3	(3.0)	9	(4.5)	2	(4.9)
扁桃炎	4	(4.9)	5	(6.1)	4	(4.1)	5	(5.0)	9	(4.5)	1	(2.4)
口腔咽頭痛	3	(3.7)	5	(6.1)	3	(3.1)	6	(6.0)	9	(4.5)	1	(2.4)
嘔吐	3	(3.7)	5	(6.1)	3	(3.1)	5	(5.0)	8	(4.0)	1	(2.4)
胃腸炎	7	(8.5)	0	(0.0)	7	(7.1)	1	(1.0)	8	(4.0)	1	(2.4)
月経困難症	2	(2.4)	5	(6.1)	2	(2.0)	5	(5.0)	7	(3.5)	2	(4.9)
湿疹	2	(2.4)	4	(4.9)	2	(2.0)	5	(5.0)	7	(3.5)	1	(2.4)
好中球減少症	4	(4.9)	2	(2.4)	4	(4.1)	2	(2.0)	6	(3.0)	1	(2.4)
毛包炎	3	(3.7)	2	(2.4)	4	(4.1)	2	(2.0)	6	(3.0)	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	1	(1.2)	4	(4.9)	1	(1.0)	5	(5.0)	6	(3.0)	2	(4.9)
関節痛	1	(1.2)	1	(1.2)	3	(3.1)	3	(3.0)	6	(3.0)	2	(4.9)
そう痒症	3	(3.7)	1	(1.2)	3	(3.1)	3	(3.0)	6	(3.0)	2	(4.9)
好酸球増加症	4	(4.9)	1	(1.2)	4	(4.1)	1	(1.0)	5	(2.5)	0	(0.0)
悪心	2	(2.4)	3	(3.7)	2	(2.0)	3	(3.0)	5	(2.5)	4	(9.8)
ウイルス性胃腸炎	3	(3.7)	0	(0.0)	4	(4.1)	1	(1.0)	5	(2.5)	2	(4.9)
咽頭扁桃炎	3	(3.7)	1	(1.2)	4	(4.1)	1	(1.0)	5	(2.5)	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	1	(1.2)	2	(2.4)	1	(1.0)	4	(4.0)	5	(2.5)	1	(2.4)
インフルエンザ	4	(4.9)	0	(0.0)	4	(4.1)	0	(0.0)	4	(2.0)	3	(7.3)
副鼻腔炎	3	(3.7)	0	(0.0)	4	(4.1)	0	(0.0)	4	(2.0)	1	(2.4)
気管支炎	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(2.0)	1	(1.0)	3	(1.5)	3	(7.3)
口腔ヘルペス	1	(1.2)	2	(2.4)	1	(1.0)	2	(2.0)	3	(1.5)	4	(9.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	2	(2.4)	1	(1.0)	2	(2.0)	3	(1.5)	2	(4.9)
乾癬	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(2.0)	1	(1.0)	3	(1.5)	3	(7.3)
胃炎	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.0)	2	(4.9)

	AIN457 Low Dose N = 82		AIN457 High Dose N = 82		Any AIN457 Low Dose N = 98		Any AIN457 High Dose N = 100		Any AIN457 Dose N = 198		Etanercept N = 41	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)	2	(4.9)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-FDA-Table S10.1.3
Any AIN457 Dose の発現率の降順
MedDRA version 22.1 を使用

小児併合集団及び成人併合集団の比較

Week 52 までの有害事象発現率は，中等症小児で 62.5%（40/64 名），中等症成人で 82.0%（1172/1429 名），重症小児で 78.4%（105/134 名），重症成人で 78.0%（435/558 名）であり，中等症小児で中等症成人と比べて低く，重症小児と重症成人で同程度であった。

SOC 別で，Week 52 までの Any AIN 群でよくみられた「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」のうち，「感染症および寄生虫症」（中等症小児 46.9%，中等症成人 57.7%，重症小児 61.2%，重症成人 49.6%，以下同順）の発現率は重症小児で重症成人と比べて高かったが，エタネルセプト群の重症小児でも重症成人と比べて発現率が高かった（エタネルセプト群の重症小児 65.9%，重症成人 50.0%）。「胃腸障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現率は，重症小児で重症成人と比べてやや高かった。

PT 別で，Week 52 までの Any AIN 群でよくみられた上咽頭炎（17.2%，23.3%，26.1%，19.4%），頭痛（1.6%，10.2%，13.4%，7.9%），咽頭炎（3.1%，2.1%，9.7%，3.4%）は，いずれの事象も重症小児で重症成人と比べてやや高かったが，エタネルセプト群の重症小児でも重症成人と比べて上咽頭炎及び咽頭炎の発現率はやや高かった（上咽頭炎：エタネルセプト群の重症小児 26.8%，重症成人 22.0%，以下同順，咽頭炎：7.3%，2.0%）（2.7.4-2.1.1.1.3 項）。

5.4.1.4 全投与期

小児併合集団

全投与期の有害事象の EAIR は，Any AIN 低用量群で 177.8，Any AIN 高用量群で 175.7，Any AIN 群で 176.7，エタネルセプト群で 253.4 であり，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べて低く，Any AIN 低用量群と Any AIN 高用量群で同程度であった。

SOC 別で，Any AIN 群で最もよくみられたものは，「感染症および寄生虫症」（Any AIN 低用量群 100.7，Any AIN 高用量群 90.0，Any AIN 群 95.1，エタネルセプト群 118.5，以下同順）であり，次いで「胃腸障害」（19.3，27.5，23.3，45.2），「皮膚および皮下組織障害」（24.3，21.3，22.8，33.2）であった。いずれの事象も発現率は，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低かった。

PT 別で，Any AIN 群で最もよくみられた事象は，上咽頭炎（25.1）であり，次いで頭痛（9.6），咽頭炎（7.1），下痢（5.6），扁桃炎（5.6）であった。いずれの事象も発現率は Any AIN 群とエタネルセプト群，及び Any AIN 低用量群と Any AIN 高用量群で同程度であった（2.7.4-2.1.1.1.4 項）。

5.4.1.5 IRT エラーの影響を除いた追加解析（A2310 試験）

A2310 試験では，IRT エラーにより，Week 13，14 及び 15 に，セクキヌマブ群に割り付けられた 36 名（AIN 低用量群 16 名，AIN 高用量群 20 名）に対して，プラセボが払い出されるべきところを，誤ってセクキヌマブ実薬が払い出され，投与された。この追加投与による安全性上の懸念を検討するため，IRT エラーを受けた被験者及び IRT エラーの影響を受けなかった被験者別に，有害事象の解析を行った。

Week 12 以降 Week 52 までの有害事象の発現率は，AIN 低用量群では IRT エラーの影響を受けた集団で影響を受けなかった集団と比べて高く，AIN 高用量群でも IRT エラーの影響を受けた集団で影響を受けなかった集団と比べてやや高かった［AIN 低用量群：影響あり 87.5%（14/16 名），影響なし 70.8%（17/24 名），以下同順，AIN 高用量群：85.0%（17/20 名），80.0%（16/20 名）］。しかしながら，IRT エラーの影響を受けた集団において，新たな安全性上の懸念事項はなかった。

Week 52 までの全体集団の Any AIN 群で最もよくみられた SOC「感染症および寄生虫症」の発現率は，AIN 低用量群及び AIN 高用量群ともにいずれの集団も同程度であった［AIN 低用量群：68.8%（11/16 名），66.7%（16/24 名），AIN 高用量群：60.0%（12/20 名），60.0%（12/20 名）］。

Week 52 までの全体集団の Any AIN 群でよくみられた有害事象の上咽頭炎及び頭痛の発現率は以下のとおりであった（2.7.4-2.1.1.1.5 項）。

- 上咽頭炎
  - AIN 低用量群：影響あり 37.5%（6/16 名），影響なし 12.5%（3/24 名）
  - AIN 高用量群：影響あり 40.0%（8/20 名），影響なし 30.0%（6/20 名）
- 頭痛
  - AIN 低用量群：影響あり 18.8%（3/16 名），影響なし 8.3%（2/24 名）
  - AIN 高用量群：影響あり 15.0%（3/20 名），影響なし 10.0%（2/20 名）

5.4.1.6 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

導入投与期

副作用発現率は，AIN 低用量群で 15.9%（13/82 名），AIN 高用量群で 15.9%（13/82 名），Any AIN 群で 15.9%（26/164 名），プラセボ群で 14.6%（6/41 名），エタネルセプト群で 14.6%（6/41 名）であり，いずれの投与群も同程度であった。

SOC 別で，Any AIN 群で最もよくみられたものは，「感染症および寄生虫症」であり，発現率は Any AIN 群でプラセボ群と比べてやや低く，エタネルセプト群と比べてやや高かった。AIN 高用量群の発現率は AIN 低用量群と比べてやや高かった（AIN 低用量群 4.9%，AIN 高用量群 9.8%，Any AIN 群 7.3%，プラセボ群 12.2%，エタネルセプト群 2.4%）。

「感染症および寄生虫症」のうち，Any AIN 群でよくみられた副作用は，上咽頭炎（2.4%）及び上気道感染（2.4%）であり，発現率はいずれの投与群も同程度であった（2.7.4-2.1.1.2.1 項）。

Week 24 まで

副作用発現率は，Any AIN 低用量群で 16.3%（16/98 名），Any AIN 高用量群で 22.0%（22/100 名），Any AIN 群で 19.2%（38/198 名），エタネルセプト群で 24.4%（10/41 名）であり，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低く，Any AIN 高用量群で Any AIN 低用量群と比べてやや高かった。

SOC 別で，Any AIN 群で最もよくみられたものは，「感染症および寄生虫症」であり，発現率は Any AIN 群とエタネルセプト群で同程度であり，Any AIN 高用量群で Any AIN 低用量群と比べてやや高かった（Any AIN 低用量群 7.1%，Any AIN 高用量群 13.0%，Any AIN 群 10.1%，エタネルセプト群 12.2%）。

「感染症および寄生虫症」のうち，Any AIN 群でよくみられた副作用は，上咽頭炎（3.5%）及び上気道感染（3.0%）であり，発現率はいずれの投与群も同程度であった（2.7.4-2.1.1.2.2 項）。

Week 52 まで

副作用発現率は，Any AIN 低用量群で 18.4%（18/98 名），Any AIN 高用量群で 27.0%（27/100 名），Any AIN 群で 22.7%（45/198 名），エタネルセプト群で 39.0%（16/41 名）であり，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べて低く，Any AIN 高用量群で Any AIN 低用量群と比べてやや高かった。

SOC 別で，Any AIN 群で最もよくみられたものは，「感染症および寄生虫症」であり，発現率は，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低く，Any AIN 高用量群で Any AIN 低用量群と比べてやや高かった（Any AIN 低用量群 9.2%，Any AIN 高用量群 15.0%，Any AIN 群 12.1%，エタネルセプト群 19.5%）。

「感染症および寄生虫症」のうち，Any AIN 群でよくみられた副作用は，上咽頭炎（4.5%）及び上気道感染（3.5%）であり，発現率は Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低いか同程度であった（2.7.4-2.1.1.2.3 項）。

全投与期

副作用の EAIR は，Any AIN 低用量群で 18.7，Any AIN 高用量群で 32.1，Any AIN 群で 25.0，エタネルセプト群で 50.0 であり，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低く，Any AIN 高用量群で Any AIN 低用量群と比べてやや高かった。

SOC 別で，Any AIN 群で最もよくみられたものは，「感染症および寄生虫症」であり，発現率は Any AIN 群とエタネルセプト群，及び Any AIN 低用量群と Any AIN 高用量群で同程度であった（Any AIN 低用量群 9.9，Any AIN 高用量群 15.2，Any AIN 群 12.5，エタネルセプト群 21.6）。

「感染症および寄生虫症」のうち，Any AIN 群でよくみられた副作用は，上咽頭炎（4.9）及び上気道感染（3.3）であった。いずれの事象も Any AIN 群とエタネルセプト群，及び Any AIN 低用量群と Any AIN 高用量群で発現率は同程度であった（2.7.4-2.1.1.2.4 項）。

5.4.1.7 有害事象の重症度

A2310 試験，A2311 試験ともに，有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。A2310 試験の Week 52 までの高度の有害事象発現率は，Any AIN 群で 7.0%（8/114 名），エタネルセプト群で 9.8%（4/41 名）であり，同程度であった。高度の有害事象で，いずれの投与群にも 2 名以上に認められた事象はなく，Any AIN 低用量群の 3 名 4 件（気管支炎，消化管感染，鼻中隔弯曲，咽頭炎），Any AIN 高用量群の 5 名 10 件（リンパ節症，細菌性腸炎，足部白癬，中毒性ショック症候群，治療ノンレスポンダー，肺膿瘍，肺炎，血栓性静脈炎，感染性胸水，四肢静脈血栓症），エタネルセプト群の 4 名 7 件（腹痛，嘔吐，自己免疫性膵炎，胆嚢ポリープ，咽頭炎，異所性妊娠，乾癬性紅皮症）であった。エタネルセプト群の乾癬性紅皮症を除き，いずれの事象も治験薬の休薬，投与中止，又は加療により消失又は軽快した。Week 52 以降に新たに報告された高度の有害事象は，Any AIN 低用量群の 1 名（多発性外傷），Any AIN 高用量群の 2 名（電気性結膜炎，腹部ヘルニア）であり，いずれの事象も治験薬の投与継続中に無処置又は加療により消失した。

A2311 試験の Week 24 までの高度の有害事象は，AIN 高用量群の 1 名（上咽頭炎）のみで，当該事象は治験薬の投与継続中に加療により消失した（2.7.4-2.1.1.3 項）。

5.4.1.8 用量，投与期間，又はその他の因子との関係

5.4.1.8.1 体重及び用量別の検討

小児併合集団の体重別（25 kg 未満，25 kg 以上 50 kg 未満，50 kg 以上）及びセクキヌマブの用量別（75 mg，150 mg，300 mg）で導入投与期の有害事象を評価した。本剤投与群の特定の体重カテゴリー及び用量カテゴリーでプラセボ群及びエタネルセプト群の両投与群よりも有害事象発現率が高くなる傾向はなかった（2.7.4-2.1.1.4.1 項）。

5.4.1.8.2 セクキヌマブの血清中トラフ濃度別の検討

セクキヌマブの血清中の Week 4 時点のトラフ濃度に基づき，曝露のカテゴリー別（25 未満，25 以上 50 未満，50 以上 75 未満，又は 75 パーセンタイル以上）に Week 4，8，12 までの有害事象を評価した。

有害事象発現率は，Week 4，8，12 までのいずれの時点でも 50 以上 75 未満のカテゴリーで他のカテゴリーに比べて高い傾向がみられた。同様の傾向が SOC「感染症および寄生虫症」及び

「胃腸障害」でみられた。しかしながら，各カテゴリーに含まれる被験者数が少ないため，結果の解釈には留意が必要である（2.7.4-2.1.1.4.2 項）。

5.4.1.8.3 発現時期別の検討

A2310 試験の Week 52 までの有害事象発現率を，発現時期別（3 ヵ月間隔）に評価した。有害事象発現率は，いずれの投与群も投与開始から 3 ヵ月以内が最も高く，それ以降は低下する傾向がみられた。また，遅発性の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は，Any AIN 群では発現時期に一定の傾向はみられなかった（2.7.4-2.1.1.4.3 項）。

5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.4.2.1 死亡

A2310 試験及び A2311 試験では，2020 年 7 月 10 日までに死亡の報告はなかった（2.7.4-2.1.2 項及び 2.7.4-6.1 項）。

5.4.2.2 その他の重篤な有害事象

小児併合集団

導入投与期，Week 24 まで，Week 52 まで，全投与期のいずれの集計においても，Any AIN 群の重篤な有害事象発現率は，エタネルセプト群と比べてやや低く，Any AIN 低用量群と Any AIN 高用量群で同程度であった（全投与期の重篤な有害事象の EAIR：Any AIN 低用量群 4.4，Any AIN 高用量群 4.3，Any AIN 群 4.4，エタネルセプト群 16.1）。

全投与期を通じて，PT 別で，いずれの投与群にも 2 名以上に認められた重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象のうち，治験薬と関連ありと判定された事象は，Any AIN 低用量群の大うつ病，自殺念慮，気管支炎，反応性関節炎，Any AIN 高用量群のリンパ節症であった。また，治験薬の休薬又は中止を要した重篤な有害事象は，Any AIN 低用量群の大うつ病，自殺念慮，反応性関節炎，Any AIN 高用量群のリンパ節症，中毒性ショック症候群，脳振盪，エタネルセプト群の自己免疫性膵炎，胆嚢ポリープであった。重篤な有害事象は，いずれの事象も加療又は無処置により消失又は後遺症を残して消失した（2.7.4-2.1.3 項）。

小児併合集団及び成人併合集団の比較

導入投与期，Week 24 まで，Week 52 までの集計において，重篤な有害事象発現率は，中等症小児で中等症成人に比べてやや低く，重症小児と重症成人で同程度であった［導入投与期：中等症小児 0.0%（0/64 名），中等症成人 2.1%（21/991 名），重症小児 2.0%（2/100 名），重症成人 2.3%（9/390 名），以下同順，Week 24 まで：1.6%（1/64 名），3.4%（48/1429 名），4.5%（6/134 名），3.2%（18/558 名），Week 52 まで：1.6%（1/64 名），7.1%（101/1429 名），7.5%（10/134 名），5.6%（31/558 名）］（2.7.4-2.1.3 項）。

5.4.2.3 投与中止に至った有害事象

A2310 試験で Week 52 までの投与中止に至った有害事象の発現率は，Any AIN 群で 2.6%（3/114 名），エタネルセプト群で 2.4%（1/41 名）であり，投与群間で同程度であった。投与中止に至った事象は，Any AIN 低用量群 2 名 5 件（行動障害，精神障害，大うつ病，自殺念慮，及び反応性関節炎），Any AIN 高用量群 1 名 1 件（中毒性ショック症候群），エタネルセプト群 1 名 1 件（肝酵素上昇）に発現した。Any AIN 高用量群の中毒性ショック症候群を除き治験薬と関連ありと判定された。いずれの事象も無処置又は加療により消失した。全投与期の投与中止に至った有害事象の EAIR は，Any AIN 群（1.3）とエタネルセプト群（2.4）で同程度であった。Week 52 以降に新たに認められた投与中止に至った有害事象はなかった（2.7.4-2.1.4.1.1 項）。

A2311 試験で Week 24 までの投与中止に至った有害事象は，AIN 高用量群の 2 名（血性下痢，及び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）に発現した。血性下痢を除き治験薬と関連なしと判定された。いずれの事象も無処置又は加療により消失した（2.7.4-2.1.4.1.2 項）。

5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

小児乾癬患者におけるセクキヌマブの安全性上の問題やリスクを検討するため，セクキヌマブの EU-RMP 及び J-RMP の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて評価した。また，乾癬の重症度別に小児併合集団結果と成人併合集団結果を比較評価した。本剤のリスクとして評価した事象の定義は 2.7.4-1.1.2 項に示した。

- 重要な特定されたリスク：感染症（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
- 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍，MACE，心血管・脳血管系事象，自殺念慮／行為，B 型肝炎再活性化，生ワクチンとの相互作用，免疫原性，結核

全体として，感染症の発現率がセクキヌマブを投与した小児集団で成人集団と比べて高い傾向がみられたが，エタネルセプト群でも小児集団で成人集団と比べて高い傾向がみられており，Any AIN 群の感染症の発現率はエタネルセプト群よりも低く，かつ用量依存的な発現率の増加はみられなかった。重篤な感染症の発現率は小児集団と成人集団で同程度であった。

好中球数減少の発現率は重症小児で重症成人と比べてやや高かったが，Any AIN 群とエタネルセプト群で同程度であった。好中球数減少が認められた 9 名の Any AIN 群の被験者はいずれも治験薬投与を継続し，1 名を除いて無処置で回復又は軽快した。

その他のリスクの発現率は，小児集団で成人集団と比べて特に高くなる傾向はみられなかった。

5.4.3.1 導入投与期

小児併合集団

導入投与期では，「感染症」，「好中球数減少」及び「過敏症反応」が認められた（Table 5-5）。

「感染症」の発現率は，Any AIN 群でプラセボ群と比べてやや低く，エタネルセプト群と比べてやや高かった。AIN 高用量群の発現率は AIN 低用量群と比べてやや高かった（AIN 低用量群 31.7%，AIN 高用量群 35.4%，Any AIN 群 33.5%，プラセボ群 39.0%，エタネルセプト群 26.8%，以下同順）。Any AIN 群で発現した事象は主に上咽頭炎，咽頭炎，上気道感染であった。このうち，上咽頭炎（15.9%，12.2%，14.0%，2.4%，9.8%）は，発現率が Any AIN 群でプラセボ群及びエタネルセプト群と比べて高かったが，AIN 高用量群で AIN 低用量群と比べてやや低かった。重篤な「感染症」は，AIN 高用量群 1 名で認められた中毒性ショック症候群であった。本事象は，治験薬と関連なしと判定され，治験薬の投与中止及び加療後に消失した。

「好中球数減少」は，Any AIN 群 5 名（3.0%）に認められ，プラセボ群及びエタネルセプト群には認められなかった。PT 別の事象は，好中球減少症（3 名），白血球減少症（3 名）であった。いずれの事象も治験薬と関連ありと判定されたが，治験薬の投与は継続され，かつ無処置で好中球減少症の 1 名を除き回復した。また，臨床検査で，いずれの投与群にも Grade 3 以上の好中球数低値はみられず，Grade 1 及び Grade 2 の好中球数低値の発現率は，Any AIN 群とエタネルセプト群で同程度であった。

「過敏症反応」は，Any AIN 群 5 名（3.0%），プラセボ群 1 名（2.4%），エタネルセプト群 2 名（4.9%）に認められ，いずれの投与群も発現率は同程度であった。PT 別の事象は，Any AIN 群で湿疹（2 名），注射部位過敏反応，蕁麻疹，アレルギー性鼻炎（各 1 名），エタネルセプト群でアレルギー性結膜炎（2 名）であった。Any AIN 群の注射部位過敏反応を除き，治験薬と関連なしと判定された。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり，治験薬の投与継続中に無処置又は加療により消失した（2.7.4-2.1.5.1 項）。

Table 5-5 注目すべき有害事象の発現率（小児併合集団，SAF，導入投与期）

Risk Name	AIN457 Low Dose N = 82 n (%)	AIN457 High Dose N = 82 n (%)	Any AIN457 Dose N = 164 n (%)	Placebo N = 41 n (%)	Etanercept N = 41 n (%)
感染症	26 (31.7)	29 (35.4)	55 (33.5)	16 (39.0)	11 (26.8)
重篤な感染症	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	3 (3.7)	2 (2.4)	5 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症反応	3 (3.7)	2 (2.4)	5 (3.0)	1 (2.4)	2 (4.9)
炎症性腸疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅皮症 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
MACE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管・脳血管系事象 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮／行為	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
B 型肝炎再活性化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生ワクチンとの相互作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫原性 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結核 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-FDA-Table S10.3.1，Table S10.2.1，5.3.5.3-4-SCS Appendix 1-JP-Table S10.3.1j
MedDRA version 22.1 を使用
a) MedDRA version 23.0 を使用

小児併合集団及び成人併合集団の比較

「感染症」の発現率は，中等症，重症いずれも小児併合集団で成人併合集団と比べてやや高かった（中等症小児 34.4%，中等症成人 30.2%，重症小児 33.0%，重症成人 26.9%）。重篤な「感染症」は，中等症小児では発現せず，重症小児（1.0%）と重症成人（0.3%）で発現率は同程度であった（Table 5-6）。

「好中球数減少」の発現率は，中等症小児（3.1%），中等症成人（0.4%），重症小児（3.0%），重症成人（0.5%）であった。

「過敏症反応」は，中等症小児では発現せず，重症成人（5.0%）と重症小児（4.9%）で発現率は同程度であった。

「炎症性腸疾患」，「悪性腫瘍」，「MACE」，「心血管・脳血管事象」，「自殺念慮／行為」が成人併合集団でみられたが，小児併合集団ではみられなかった。

Table 5-6　注目すべき有害事象の発現率（小児併合集団及び成人併合集団，重症度別，SAF，導入投与期）

	Any AIN457 dose			
	Pediatric (Moderate psoriasis) N = 64	Adult (Moderate psoriasis) N = 991	Pediatric (Severe psoriasis) N = 100	Adult (Severe psoriasis) N = 390
Risk Name	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
感染症	22 (34.4)	299 (30.2)	33 (33.0)	105 (26.9)
重篤な感染症	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (1.0)	1 (0.3)
好中球数減少	2 (3.1)	4 (0.4)	3 (3.0)	2 (0.5)
過敏症反応	0 (0.0)	44 (4.4)	5 (5.0)	19 (4.9)
炎症性腸疾患	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
紅皮症 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性腫瘍	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
MACE	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
心血管・脳血管系事象 a)	0 (0.0)	8 (0.8)	0 (0.0)	6 (1.5)
自殺念慮／行為	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
B 型肝炎再活性化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生ワクチンとの相互作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫原性 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結核 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-FDA-Table S2.4.1upd，Table S2.3.1upd，5.3.5.3-4-SCS Appendix 1-JP-Table S2.4.1updj
MedDRA version 22.1 を使用
a) MedDRA version 23.0 を使用

5.4.3.2　Week 24 まで

小児併合集団

導入投与期と同様に，Week 24 までに主に認められたリスクは「感染症」，「好中球数減少」及び「過敏症反応」であった。また，導入投与期以降に新たに「炎症性腸疾患」及び「心血管・脳血管系事象」が認められた（Table 5-7）。

「感染症」の発現率は，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低く，Any AIN 低用量群と Any AIN 高用量群で同程度であった（Any AIN 低用量群 44.9%，Any AIN 高用量群 45.0%，Any AIN 群 44.9%，エタネルセプト群 48.8%）。「感染症」の多くは非重篤であり，重症度は軽度又は中等度であった。Any AIN 群で発現した事象は主に上咽頭炎，咽頭炎，上気道感染であった。いずれの事象も，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低いか同程度であった。重篤な「感染症」はエタネルセプト群ではみられず，Any AIN 低用量群と Any AIN 高用量群の発現率は同程度（いずれも 2.0%）であった。導入投与期以降に新たに Any AIN 群に認められた重篤な「感染症」は，Any AIN 低用量群の気管支炎，伝染性単核症，Any AIN 高用量群の肺炎であり，

2 名以上に認められた事象はなかった。気管支炎を除き，治験薬と関連なしと判定された。いずれの事象も治験薬の投与を継続し，加療を受けた。肺炎は後遺症を残して消失し，その他の事象は消失した。

「好中球数減少」は，Any AIN 群 8 名（4.0%）に認められ，エタネルセプト群には認められなかった。PT 別の事象は，好中球減少症（6 名），白血球減少症（3 名）であった。導入投与期以降に新たに認められた事象（好中球減少症 3 名）は，1 名を除き，治験薬と関連ありと判定されたが，いずれの事象も治験薬の投与継続中に無処置で消失した。また，臨床検査で，Any AIN 群の 1 名に Grade 3 の好中球数低値がみられたが，治験薬の投与継続中に無処置で消失した。Grade 1 及び Grade 2 の好中球数低値の発現率は，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低いか同程度であった。

「過敏症反応」は，Any AIN 群 14 名（7.1%），エタネルセプト群 3 名（7.3%）に認められ，いずれの投与群も発現率は同程度であった。導入投与期以降に発現した事象（Any AIN 群の湿疹 4 名，蕁麻疹，循環虚脱，アレルギー性結膜炎，皮膚炎，薬物過敏症，発疹各 1 名，エタネルセプト群のアトピー性皮膚炎 1 名）のうち，エタネルセプト群のアトピー性皮膚炎を除き，治験薬と関連なしと判定された。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり，治験薬の投与継続中に無処置又は加療により，Any AIN 群の湿疹を除き消失した。

「炎症性腸疾患」は Any AIN 群の 1 名に血性下痢が認められた。本事象は非重篤であり，重症度は軽度，治験薬と関連ありと判定され，治験薬投与中止及び加療後に消失した。

「心血管・脳血管系事象」は，Any AIN 群 4 名（2.0%，第一度房室ブロック，心室内伝導障害各 2 名），エタネルセプト群 1 名（2.4%，第一度房室ブロック）に認められた。いずれの事象も非重篤であり，重症度は軽度であった。Any AIN 群の心室内伝導障害 1 名を除き，治験薬と関連なしと判定された。いずれの事象も治験薬の投与は継続され，無処置であった。データカットオフ時点で Any AIN 群の第一度房室ブロックの 1 名は未回復，第一度房室ブロック 1 名及び心室内伝導障害 1 名は転帰不明であった（2.7.4-2.1.5.2 項）。

Table 5-7 注目すべき有害事象の発現率（小児併合集団，SAF，Week 24 まで）

Risk Name	AIN457 Low Dose N = 82 n (%)	AIN457 High Dose N = 82 n (%)	Any AIN457 Low Dose N = 98 n (%)	Any AIN457 High Dose N = 100 n (%)	Any AIN457 Dose N = 198 n (%)	Etanercept N = 41 n (%)
感染症	39 (47.6)	39 (47.6)	44 (44.9)	45 (45.0)	89 (44.9)	20 (48.8)
重篤な感染症	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)	0 (0.0)
好中球数減少	5 (6.1)	3 (3.7)	5 (5.1)	3 (3.0)	8 (4.0)	0 (0.0)
過敏症反応	4 (4.9)	8 (9.8)	5 (5.1)	9 (9.0)	14 (7.1)	3 (7.3)
炎症性腸疾患	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
紅皮症 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
MACE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管・脳血管系事象 a)	3 (3.7)	1 (1.2)	3 (3.1)	1 (1.0)	4 (2.0)	1 (2.4)
自殺念慮／行為	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
B 型肝炎再活性化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生ワクチンとの相互作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫原性 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結核 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-FDA-Table S10.3.2，Table S10.2.2，5.3.5.3-4-SCS Appendix 1-JP-Table S10.3.2j
MedDRA version 22.1 を使用
a) MedDRA version 23.0 を使用

小児併合集団及び成人併合集団の比較

導入投与期と同様に，「感染症」の発現率は，中等症小児（43.8%）で中等症成人（40.1%）に比べてやや高く，重症小児（45.5%）で重症成人（34.1%）に比べて高かった。なお，エタネルセプト群においても「感染症」の発現率が重症小児（48.8%）で重症成人（39.0%）に比べて高かった。重篤な「感染症」の発現率は，中等症小児（1.6%）と中等症成人（0.5%），重症小児（2.2%）と重症成人（0.2%）で同程度であった（Table 5-8）。

「好中球数減少」の発現率は，重症小児（4.5%）で重症成人（0.5%）と比べてやや高かった。

「過敏症反応」は，中等症小児ではみられず，重症小児（10.4%）で重症成人（6.6%）と比べて発現率がやや高かった。

「炎症性腸疾患」の発現率は，中等症小児（1.6%）と中等症成人（0.2%）で同程度であり，重症小児で発現はなかった。

「心血管・脳血管事象」は，中等症小児ではみられず，重症小児（3.0%）と重症成人（2.3%）で発現率は同程度であった。

「悪性腫瘍」，「MACE」，「自殺念慮／行為」，「結核」が成人併合集団でみられたが，小児併合集団ではみられなかった。

Table 5-8　注目すべき有害事象の発現率（小児併合集団及び成人併合集団，重症度別，SAF，Week 24 まで）

	Any AIN457 dose			
	Pediatric (Moderate psoriasis) N = 64	Adult (Moderate psoriasis) N = 1429	Pediatric (Severe psoriasis) N = 134	Adult (Severe psoriasis) N = 558
Risk Name	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
感染症	28 (43.8)	573 (40.1)	61 (45.5)	190 (34.1)
重篤な感染症	1 (1.6)	7 (0.5)	3 (2.2)	1 (0.2)
好中球数減少	2 (3.1)	12 (0.8)	6 (4.5)	3 (0.5)
過敏症反応	0 (0.0)	92 (6.4)	14 (10.4)	37 (6.6)
炎症性腸疾患	1 (1.6)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.5)
紅皮症 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性腫瘍	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.4)
MACE	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
心血管・脳血管系事象 a)	0 (0.0)	20 (1.4)	4 (3.0)	13 (2.3)
自殺念慮／行為	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
B 型肝炎再活性化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生ワクチンとの相互作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫原性 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結核 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-FDA-Table S2.4.4，Table S2.3.4，5.3.5.3-4-SCS Appendix 1-JP-Table S2.4.4j
MedDRA version 22.1 を使用
a) MedDRA version 23.0 を使用

5.4.3.3　Week 52 まで

小児併合集団

Week 24 までと同様に，Week 52 までに認められたリスクは「感染症」，「好中球数減少」，「過敏症反応」，「炎症性腸疾患」及び「心血管・脳血管系事象」であった。また，Week 24 以降に新たに「自殺念慮／行為」が認められた（Table 5-9）。

「感染症」の発現率は，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低く，Any AIN 高用量群で Any AIN 低用量群と比べてやや低かった（Any AIN 低用量群 59.2%，Any AIN 高用量群 55.0%，Any AIN 群 57.1%，エタネルセプト群 65.9%）。「感染症」の多くは非重篤であり，重症度は軽度又は中等度であった。Any AIN 群で発現した事象は主に上咽頭炎，咽頭炎，鼻炎，上気道感染であった。いずれの事象も，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低いか同程度であった。重篤な「感染症」はエタネルセプト群ではみられず，Any AIN 低用量群と Any AIN 高用量群の発現率は同程度であった（Any AIN 低用量群 2.0%，Any AIN 高用量群 3.0%）。Week 24 以降に新たに Any AIN 群に認められた重篤な「感染症」は，Any AIN 高用量群の肺炎（2 回目の発現），

細菌性腸炎，肺膿瘍，感染性胸水であり，2 名以上に認められた事象はなかった。いずれも治験薬と関連なしと判定され，治験薬の投与継続及び加療を受けた。肺炎，肺膿瘍及び感染性胸水は後遺症を残して消失し，細菌性腸炎は消失した。

「好中球数減少」は，Any AIN 群 8 名（4.0%），エタネルセプト群 1 名（2.4%）に認められた。PT 別の事象は，Any AIN 群は好中球減少症（6 名），白血球減少症（4 名），エタネルセプト群は好中球減少症（1 名）であった。Week 24 以降に新たに認められた事象（Any AIN 群の好中球減少症 2 名，白血球減少症 1 名，エタネルセプト群の好中球減少症 1 名）はいずれも治験薬と関連ありと判定されたが，治験薬の投与継続中に加療又は無処置で消失した。また，臨床検査で，Week 24 以降にエタネルセプト群の 1 名に Grade 3 の好中球数低値がみられた。Grade 1 及び Grade 2 の好中球数低値の発現率は，Any AIN 群とエタネルセプト群で同程度であった。

「過敏症反応」は，Any AIN 群 18 名（9.1%），エタネルセプト群 5 名（12.2%）に認められ，Any AIN 群でエタネルセプト群に比べて発現率がやや低かった。Week 24 以降に新たに発現した事象（Any AIN 群の結節性紅斑 2 名，湿疹，蕁麻疹，接触皮膚炎各 1 名，エタネルセプト群の湿疹，アレルギー性鼻炎各 1 名）のうち，エタネルセプト群のアレルギー性鼻炎を除き，治験薬と関連なしと判定された。重症度はいずれも軽度又は中等度であった。Any AIN 群 1 名の結節性紅斑が治験薬の休薬を要したが，その他の事象は治験薬の投与は継続された。Any AIN 群の蕁麻疹を除き，加療を受けた。Any AIN 群の接触皮膚炎，エタネルセプト群の湿疹，アレルギー性鼻炎を除き，いずれの事象も消失した。

「炎症性腸疾患」及び「心血管・脳血管系事象」は，Week 24 以降，新たな発現は認められなかった。

「自殺念慮／行為」は Any AIN 群の 1 名に自殺念慮が認められた。本被験者（A2310 試験，被験者番号 1353002）は，12 歳女性で，行動障害，大うつ病，精神障害等，治験薬の投与中止に至った複数の有害事象が認められた。大うつ病及び自殺念慮は重篤であり，いずれも治験薬と関連ありと判定されたが，治験薬の投与中止後に加療により消失した（2.7.4-2.1.5.3 項）。

Table 5-9 注目すべき有害事象の発現率（小児併合集団，SAF，Week 52 まで）

Risk Name	AIN457 Low Dose N = 82 n(%)	AIN457 High Dose N = 82 n(%)	Any AIN457 Low Dose N = 98 n(%)	Any AIN457 High Dose N = 100 n(%)	Any AIN457 Dose N = 198 n(%)	Etanercept N = 41 n(%)
感染症	49 (59.8)	46 (56.1)	58 (59.2)	55 (55.0)	113 (57.1)	27 (65.9)
重篤な感染症	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.0)	3 (3.0)	5 (2.5)	0 (0.0)
好中球数減少	5 (6.1)	3 (3.7)	5 (5.1)	3 (3.0)	8 (4.0)	1 (2.4)
過敏症反応	5 (6.1)	10 (12.2)	6 (6.1)	12 (12.0)	18 (9.1)	5 (12.2)
炎症性腸疾患	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
紅皮症 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
MACE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管・脳血管系事象 a)	3 (3.7)	1 (1.2)	3 (3.1)	1 (1.0)	4 (2.0)	1 (2.4)
自殺念慮／行為	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
B 型肝炎再活性化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生ワクチンとの相互作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫原性 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結核 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-FDA-Table S10.3.3，Table S10.2.3，5.3.5.3-4-SCS Appendix 1-JP-Table S10.3.3j
MedDRA version 22.1 を使用
a) MedDRA version 23.0 を使用

小児併合集団及び成人併合集団の比較

導入投与期及び Week 24 までと同様に，「感染症」の発現率が重症小児（61.9%）で重症成人（50.4%）に比べて高かった。なお，エタネルセプト群においても同様に，「感染症」の発現率が重症小児（65.9%）で重症成人（50.0%）に比べて高かった。重篤な「感染症」の発現率は，中等症小児（1.6%），中等症成人（1.2%），重症小児（3.0%），重症成人（0.7%）であった（Table 5-10）。

「好中球数減少」の発現率は，重症小児（4.5%）で重症成人（0.9%）と比べてやや高かった。

「過敏症反応」の発現率は，小児併合集団で成人併合集団と比べてやや低いか同程度であった（中等症小児 3.1%，中等症成人 9.5%，重症小児 11.9%，重症成人 9.5%）。

「炎症性腸疾患」の発現率は，中等症小児（1.6%）と中等症成人（0.3%）で同程度であり，重症小児で発現はなかった。

「心血管・脳血管事象」は，中等症小児ではみられず，重症小児（3.0%）と重症成人（2.9%）で発現率は同程度であった。

「自殺念慮／行為」は，重症小児 1 名（0.7%）と中等症成人 2 名（0.1%）で，発現率は同程度であった。

「悪性腫瘍」，「MACE」，「B 型肝炎再活性化」，「結核」が成人併合集団でみられたが，小児併合集団ではみられなかった。

Table 5-10　注目すべき有害事象の発現率（小児併合集団及び成人併合集団，重症度別，SAF，Week 52 まで）

	Any AIN457 Dose			
	Pediatric (Moderate psoriasis) N = 64	Adult (Moderate psoriasis) N = 1429	Pediatric (Severe psoriasis) N = 134	Adult (Severe psoriasis) N = 558
Risk Name	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
感染症	30 (46.9)	829 (58.0)	83 (61.9)	281 (50.4)
重篤な感染症	1 (1.6)	17 (1.2)	4 (3.0)	4 (0.7)
好中球数減少	2 (3.1)	17 (1.2)	6 (4.5)	5 (0.9)
過敏症反応	2 (3.1)	136 (9.5)	16 (11.9)	53 (9.5)
炎症性腸疾患	1 (1.6)	4 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
紅皮症 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性腫瘍	0 (0.0)	13 (0.9)	0 (0.0)	4 (0.7)
MACE	0 (0.0)	8 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.5)
心血管・脳血管系事象 a)	0 (0.0)	43 (3.0)	4 (3.0)	16 (2.9)
自殺念慮／行為	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
B 型肝炎再活性化	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
生ワクチンとの相互作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫原性 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結核 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-FDA-Table S2.4.2upd，Table S2.3.2upd，5.3.5.3-4-SCS Appendix 1-JP-Table S2.4.2updj
MedDRA version 22.1 を使用
a) MedDRA version 23.0 を使用

5.4.3.4　全投与期

小児併合集団

全投与期を通して認められたリスクは，「感染症」，「好中球数減少」，「過敏症反応」，「炎症性腸疾患」，「心血管・脳血管系事象」及び「自殺念慮／行為」であった。

「感染症」の EAIR は，エタネルセプト群（118.5）と比べて Any AIN 群（95.9）でやや低く，Any AIN 低用量群（100.8）と比べて Any AIN 高用量群（91.3）で同程度であった。重篤な「感染症」の EAIR は投与群間で同程度であった（Any AIN 低用量群 1.4，Any AIN 高用量群 2.1，Any AIN 群 1.8，エタネルセプト群 2.4）。Week 52 以降に新たに Any AIN 群に認められた重篤な「感染症」はなかった。

「好中球数減少」の EAIR は，Any AIN 群（3.2）とエタネルセプト群（2.5），Any AIN 低用量群（4.4）と Any AIN 高用量群（2.1）で同程度であった。Any AIN 群で「好中球数減少」が認め

られた被験者は A2310 試験で 4 名，A2311 試験で 5 名であったが，それぞれ 2 名，4 名が同一の治験実施施設の被験者であった。これら Any AIN 群の 9 名の被験者は，いずれも治験薬投与を継続し，1 名を除いて無処置で回復又は軽快した。Grade 3 の好中球数低値に該当した被験者が 1 名認められたが（A2310 試験，被験者番号 1613001），重症度は中等度であった。また，臨床検査で，Week 52 以降に新たにみられた Grade 3 の好中球数低値はなかった。Grade 1 及び Grade 2 の好中球数低値の発現率は，Grade 1 は Any AIN 群とエタネルセプト群で同程度であり，Grade 2 は Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低かった。

「過敏症反応」の EAIR は，Any AIN 群（7.8）とエタネルセプト群（13.4），及び Any AIN 低用量群（5.4）と Any AIN 高用量群（10.1）で同程度であった。全投与期で認められた「過敏症反応」は，いずれも非重篤で，軽度又は中等度であった。Week 52 以降に新たに発現した事象（Any AIN 群の皮膚炎，湿疹，蕁麻疹各 1 名）は，いずれも治験薬と関連なしと判定され，治験薬の投与は継続された。データカットオフ時点で，皮膚炎は消失した。

「炎症性腸疾患」及び「自殺念慮／行為」の EAIR は，Any AIN 群で 0.3 であり，エタネルセプト群では発現は認められなかった。

「心血管・脳血管系事象」の EAIR は，投与群間で同程度であった（Any AIN 低用量群 2.2，Any AIN 高用量群 0.7，Any AIN 群 1.4，エタネルセプト群 2.5）（2.7.4-2.1.5.4 項）。

5.5 臨床検査

5.5.1 小児併合集団

全投与期を通して，新たに発現又は悪化した血液学的検査及び血液生化学的検査異常値の多くが Grade 1 又は Grade 2 であった。異常値の発現率において，Any AIN 群でプラセボ群又はエタネルセプト群と比べて著しく高い検査項目はなく，また，Any AIN 低用量群よりも Any AIN 高用量群の方が著しく高い検査項目はなかった。

血液学的検査

導入投与期で新たに発現又は悪化した異常値は，いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。Any AIN 群で主に認められた異常値は，Grade 1 の白血球数低値 9.0%及び Grade 2 の好中球数低値 6.3%であった。Grade 1 の白血球数低値の発現率は Any AIN 群（9.0%）がエタネルセプト群（5.1%）及びプラセボ群（2.5%）と比べてやや高かったが，AIN 高用量群（6.4%）が AIN 低用量群（11.5%）よりもやや低く，用量依存的な発現率の増加はみられなかった。Grade 2 の好中球数低値の発現率は，Any AIN 群（6.3%）とエタネルセプト群（4.9%）で同程度であった。

導入投与期以降に新たに発現又は悪化した異常値は，Grade 3 の好中球数低値（Any AIN 低用量群 1 名，エタネルセプト群 1 名），Grade 3 のリンパ球数低値（Any AIN 高用量群 1 名），Grade 4 の血小板数低値（エタネルセプト 2 名）を除きいずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。

このうち，セクキヌマブを投与した被験者に認められた Grade 3 の好中球数低値及び Grade 3 のリンパ球数低値は有害事象としても報告されたが，いずれも治験薬の投与継続中に無処置で消失した。

全投与期を通して，異常値の多くが Grade 1 又は Grade 2 であった。Any AIN 群で主に認められた異常値は，Grade 1 の白血球数低値 20.0%及び Grade 1 のヘモグロビン低値 12.3%であった。Grade 1 のヘモグロビン低値の発現率が Any AIN 群（12.3%）でエタネルセプト群（4.9%）と比べてやや高く，Any AIN 高用量群（13.8%）で Any AIN 低用量群（10.8%）と比べてやや高かったが，その他は，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べて高く，かつ Any AIN 高用量群で Any AIN 低用量群と比べて高い検査項目はなかった（2.7.4-3.1 項）。

血液生化学的検査

導入投与期で新たに発現又は悪化した異常値は，AIN 低用量群 1 名の Grade 3 の AST 高値を除きいずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。Any AIN 群で主に認められた異常値は，Grade 1 の ALT 高値（5.5%）及び Grade 1 の AST 高値（4.5%）であった。Any AIN 群のみで認められた Grade 3 の AST 高値を除き，その他の項目の異常値発現率は，Any AIN 群でプラセボ群又はエタネルセプト群と比べてやや低いか同程度であった。

導入投与期以降に新たに発現又は悪化した異常値は，Grade 3 の AST 高値（Any AIN 高用量群，エタネルセプト群各 1 名），Grade 3 の ALT 高値（エタネルセプト群 1 名），Grade 3 の ALP 高値（エタネルセプト群 1 名）を除きいずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。

セクキヌマブを投与した被験者 2 名に認められた Grade 3 の AST 高値は，いずれも治験薬の投与継続中に正常範囲内に回復した。また，導入投与期に Any AIN 低用量群の 1 名にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の重篤な有害事象が認められたが，治験薬と関連なしと判定され，治験薬の投与継続中に正常範囲内に回復した。

全投与期を通して，異常値の多くが Grade 1 又は Grade 2 であった。全投与期で Any AIN 群で主に認められた異常値は，Grade 1 の ALT 高値 13.6%及び Grade 1 の ALP 高値 12.4%であった。いずれの検査項目も異常値の発現率は，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや低いか同程度であった（2.7.4-3.2 項）。

5.5.2 小児併合集団及び成人併合集団の比較

血液学的検査

導入投与期で新たに発現又は悪化した異常値の発現率が成人併合集団と比べて小児併合集団で高かったものは，Grade 2 の好中球数低値が中等症小児で中等症成人よりもやや高く（中等症小児 8.1%，中等症成人 1.6%），Grade 1 のヘモグロビン低値，Grade 1 及び Grade 2 の白血球数低値，Grade 2 の好中球数低値が重症小児で重症成人よりもやや高かった（Grade 1 のヘモグロビン低

値：重症小児 7.5%，重症成人 4.3%，以下同順，Grade 1 の白血球数低値：11.6%，6.3%，Grade 2 の白血球数低値：4.1%，0.3%，Grade 2 の好中球数低値：5.2%，1.8%）。

Week 52 までに新たに発現又は悪化した異常値の発現率が成人併合集団と比べて小児併合集団で高かったものは，Grade 2 の好中球数低値が中等症小児で中等症成人と比べてやや高く（中等症小児 9.7%，中等症成人 2.7%），Grade 1 の白血球数低値及び Grade 1 及び Grade 2 の好中球数低値が重症小児で重症成人と比べてやや高かった（Grade 1 の白血球数低値：重症小児 20.9%，重症成人 11.6%，以下同順，Grade 1 の好中球数低値：14.1%，9.9%，Grade 2 の好中球数低値：11.5%，3.8%）。Grade 2 の好中球数低値の発現率が小児集団で高い傾向がみられたものの，Grade 3 の 1 名を除き，いずれも Grade 1 又は Grade 2 であり，投与中止に至った異常値はなかった。なお，Grade 1 の白血球数低値については，エタネルセプト群でも同様に重症小児（23.1%）で重症成人（8.5%）と比べて発現率が高かった（2.7.4-3.1 項）。

血液生化学的検査

導入投与期で新たに発現又は悪化した異常値の発現率は，いずれの項目も成人併合集団と比べて小児併合集団で低いか同程度であった。

Week 52 までに新たに発現又は悪化した異常値の発現率が成人併合集団と比べて小児併合集団で高かったものは，Grade 1 の ALP 高値が小児集団で成人集団と比べてやや高かったが（中等症小児 12.5%，中等症成人 4.5%，重症小児 12.4%，重症成人 4.9%），エタネルセプト群でも同様に Grade 1 の ALP 高値の発現率は，重症小児（17.1%）で重症成人（5.4%）と比べて高かった。また，Grade 1 のクレアチニン高値の発現率が重度小児で重症成人と比べてやや高かった（重症小児 10.9%，重症成人 7.6%）。いずれの集団も，異常値の多くが Grade 1 又は Grade 2 であり，小児併合集団に特有の検査値異常はみられなかった（2.7.4-3.2.項）。

5.6 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目（小児患者）

5.6.1 バイタルサイン

全体として，バイタルサインの新たに発現した臨床的に注目すべき異常値の発現率は，Any AIN 群でプラセボ群又はエタネルセプト群と比べて著しく高い検査項目はなく，また，Any AIN 低用量群よりも Any AIN 高用量群の方が著しく高い検査項目はなかった。

導入投与期で最も多く認められたバイタルサインの異常は，脈拍数の高値であり，発現率は Any AIN 群，プラセボ群及びエタネルセプト群で同程度であった（Any AIN 群 15.2%，プラセボ群 15.4%，エタネルセプト群 17.9%，以下同順）。拡張期血圧の低値の発現率が Any AIN 群でプラセボ群及びエタネルセプト群と比べてやや高く，AIN 高用量群で AIN 低用量群と比べてやや高

かった（AIN 低用量群 8.8%，AIN 高用量群 14.1%，Any AIN 群 11.4%，プラセボ群 5.0%，エタネルセプト群 7.5%）。

Week 52 まで及び全投与期で，バイタルサインの異常値の発現率は，脈拍数の低値，拡張期血圧の高値及び低値の発現率は，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べてやや高く，Any AIN 高用量群で Any AIN 低用量群と比べてやや高かった（2.7.4-4.1 項）。

5.6.2 心電図

全体として，心電図の新たに発現した臨床的に注目すべき異常値の発現率は，プラセボ群又はエタネルセプト群と比べて Any AIN 群で著しく高い項目はなかった。また，Any AIN 群で QTcF が 480 msec 超を示した被験者，又は QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec 超を示した被験者はいなかった（2.7.4-4.2 項）。

5.6.3 身体的発達

全体として，成長及び発達への影響に関する有害事象の報告はなかった。身長，体重及び BMI のデータからは，身体的発達に対するセクキヌマブの有害な影響は認められなかった。試験期間を通して，大部分の被験者が，身長，体重及び BMI が正常成長パーセンタイル（5%以上 95%未満）のカテゴリーにあった（2.7.4-4.3 項）。

5.6.4 思春期発達

セクキヌマブ投与群（Any AIN 低用量群及び Any AIN 高用量群）及びエタネルセプト群ともに，時間の経過とともに Tanner ステージの上昇がみられ，思春期発達に影響を及ぼさないことが示された（2.7.4-4.4 項）。

5.6.5 免疫原性

A2310 試験，A2311 試験では，セクキヌマブ群のいずれの被験者にも，治験薬投与後に抗セクキヌマブ抗体は検出されなかった（2.7.4-3.3 項）。

5.7 特別な患者集団での安全性

5.7.1 部分集団での検討

5.7.1.1 内因性要因

小児併合集団を対象に，部分集団（年齢，体重，乾癬の重症度，性別，人種，民族）別に，有害事象及び重篤な有害事象を指標に検討した。

部分集団別の安全性は，被験者数が少ないカテゴリーがあるため，結果の解釈には留意が必要であるものの，概ね全体集団と同様であった（2.7.4-5.1 項）。

5.7.1.2 外因性要因

小児併合集団を対象に，全身療法の治療歴の有無別に，有害事象及び重篤な有害事象を指標に検討した。Any AIN 群では，全身療法の治療歴の有無で発現率に大きな違いは見られなかった（2.7.4-5.2 項）。

5.7.1.3 PsA 患者での安全性

A2310 試験及び A2311 試験

PsA 患者は，A2310 試験では 14 名（AIN 低用量群 5 名，AIN 高用量群 3 名，プラセボ群 3 名，エタネルセプト群 3 名），A2311 試験では 1 名（AIN 低用量群）であった。

最も多く見られた有害事象は，咽頭炎及び頭痛（それぞれ 4 名）であり，次いで上咽頭炎（3 名）であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象はエタネルセプト群のみに認められた［異所性妊娠 1 名（A2310 試験，被験者番号 1401002），胆嚢ポリープ及び咽頭炎 1 名（A2310 試験，被験者番号 1450014）］。

重篤な有害事象は，エタネルセプト群 2 名に認められた胃腸毒性及び異所性妊娠（A2310 試験，被験者番号 1401002），胆嚢ポリープ（A2310 試験，被験者番号 1450014）及びプラセボ-AIN 低用量群 1 名に認められた精巣捻転（A2310 試験，被験者番号 1610001）であった。いずれの事象も治験薬と関連なしと判定された。胆嚢ポリープは治験薬の休薬を要したが，いずれの事象も加療により消失した。

治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

治験薬投与後に新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液学的検査値異常は，全体集団と同様，いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。治験薬投与後に新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液生化学的検査値異常の多くは，全体集団と同様，Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の異常値は，A2310 試験で AST 高値が AIN 低用量群の 1 名，ALP 高値がエタネルセプト群の 1 名に認められたが，いずれも治験薬の投与継続中に無処置で正常範囲に回復した。

バイタルサイン，心電図，身体的発達，思春期発達に特筆すべき所見はなかった（2.7.4-5.3 項）。

以上より，PsA 罹患歴のある小児乾癬患者において，安全性は全体集団と同様であり，懸念すべき事象はなかった。

F2304 試験

F2304 試験で計 86 名（PsA 患者 34 名，ERA 患者 52 名）にセクキヌマブが投与された。86 名全体での全投与期の安全性の結果（第 2 治療期のプラセボ投与時の結果も含む）を以下に述べる。

全投与期の治験薬投与期間［平均値（SD）］は 601.0（232.67）日，総曝露期間は 141.5 人年であった。

有害事象発現率は 91.9%（79/86 名）であった。最も多くみられた有害事象は，上咽頭炎（31.4%，27 名）であり，次いで悪心（22.1%，19 名），上気道感染（22.1%，19 名），下痢（19.8%，17 名），咳嗽（15.1%，13 名）であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の事象は高度の有害事象が関節滲出液 1 名，アフタ性潰瘍 1 名に認められたが，いずれも治験薬の投与継続中又は中止後に消失した。

本試験では死亡の報告はなかった。重篤な有害事象の発現率は 12.8%（11 名）であり，いずれの事象も 1 名のみに認められ，重症度は軽度又は中等度であった。このうち，クローン病 1 名は治験薬の投与を中止した。いずれの事象も加療により軽快又は消失した。

全投与期の投与中止に至った有害事象の発現率は 9.3%（8 名）であった。関節滲出液（高度）を除き，重症度はいずれも軽度又は中等度であった。加療又は無処置により，腱付着部症 2 名及びてんかんを除き軽快又は消失した。

全投与期に全体で最もよくみられたリスクは「感染症」（79.1%，68 名）であった。重篤な「感染症」として，毛包炎，毛巣嚢胞，虫垂炎，肺炎，扁桃炎，急性副鼻腔炎及び術後創感染（各 1 名）が認められたが，重症度はいずれも軽度又は中等度であった。いずれの事象も治験薬の投与は継続され，加療により消失した。「過敏症反応」は 20.9%（18 名）に認められたが，重篤な事象はなく，重症度はいずれも軽度又は中等度であった。蕁麻疹 1 名を除き治験薬の投与は継続された。加療又は無処置により，アレルギー性結膜炎 1 名を除き消失した。「好中球数減少」は 7.0%（6 名）に認められたが，重篤な事象はなく，重症度はいずれも軽度又は中等度であった。いずれの事象も治験薬の投与は継続され，無処置であった。3 名（好中球減少症 2 名，好中球数減少，白血球減少症及び白血球数減少各 1 名）を除き消失した。「炎症性腸疾患」のクローン病が 1 名に認められた。重症度は軽度であり，治験薬の投与中止及び加療により軽快した。「自殺念慮／行為」の故意の自傷行為が 1 名に認められた。重症度は軽度であり，治験薬の投与継続中に無処置で消失した。

血液学的検査，血液生化学的検査，バイタルサイン及び心電図に特筆すべき所見はなかった。試験終了時まで被験者の体重及び身長は増加し続け，身体的発達に対するセクキヌマブの有害な影響は認められなかった。

いずれの被験者においても治験薬投与後に抗セクキヌマブ抗体は認められなかった。

以上より，小児 PsA 及び ERA 患者の安全性プロファイルは，セクキヌマブの既知の安全性プロファイルと同様であり，特筆すべき所見はなかった。

5.7.1.4　日本人被験者での安全性

A2310 試験の日本人被験者は，5 名（AIN 低用量群 1 名，AIN 高用量群 1 名，プラセボ群 1 名，エタネルセプト群 2 名）であった。

治験薬投与期間は，AIN 低用量群の 1 名は 1093 日，AIN 高用量群の 1 名は 607 日，エタネルセプト群の 2 名は 374 日及び 442 日，プラセボ-AIN 低用量群の 1 名は 1016 日であった。

日本人の有害事象はすべて軽度の事象で，AIN 高用量群の外耳炎及びエタネルセプト群の湿疹を除き，すべて消失した。また，AIN 高用量群の過換気を除き，すべて治験薬と関連なしと判定された。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

治験薬投与後に新たに発現又は投与前に比べて悪化した血液学的検査値異常及び血液生化学的検査値異常は，いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。

バイタルサイン，心電図，身体的発達，思春期発達に特筆すべき所見はなかった（2.7.4-5.4 項）。

以上より，日本人の小児乾癬患者において，安全性は全体集団と同様であり，懸念すべき事象はなかった。

5.8 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

セクキヌマブは，既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬の治療薬として，2014 年 12 月 26 日（国際誕生日）に日本で初めて承認され，2020 年 12 月現在，成人の尋常性乾癬，関節症性乾癬／乾癬性関節炎，膿疱性乾癬（日本のみ），強直性脊椎炎，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，及び小児の尋常性乾癬の治療薬として世界 100 ヵ国以上で承認されている。本項では，最新の PSUR（調査期間：2019 年 12 月 26 日から 2020 年 12 月 25 日）（5.3.6-3-PSUR）の内容及び最新の安全性定期報告を要約する。

5.8.1 安全性の理由により取られた措置

最新の PSUR の調査期間中，安全性の理由により規制当局又は製造販売業者が取った措置で，販売承認の取り下げ，臨床試験の中止等に至ったものはなかった。

5.8.2 参照安全性情報の変更

最新の PSUR の調査期間中，以下の内容を含み，本剤の CCDS が改訂された。

1. Ver 2.4（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から Ver 2.5（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の改訂
   - 中等症から重症の小児尋常性乾癬患者に対する適応追加
2. Ver 2.5（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から Ver 2.6（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の改訂
   - 中等症から重症の小児尋常性乾癬患者に関して，CAIN457A2311 試験の有効性データ追加
   - 75 mg/0.5 mL プレフィルドシリンジ製剤の追加
3. Ver 2.6（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から Ver 2.7（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の改訂
   - 300 mg/2 mL のプレフィルドペン製剤及びプレフィルドシリンジ製剤の追加
   - 乾癬性関節炎の体軸症状に対する有効性確認を目的とした CAIN457F3302 試験結果の追加

5.8.3 推定曝露量

臨床試験で本剤に曝露された被験者数及び市販後の曝露数を以下に示す。

5.8.3.1 臨床試験

開発国際誕生日から PSUR のデータベースロック日（2020 年 12 月 25 日）までにノバルティス社が実施した臨床試験で，21,159 名（うち小児 198 名）の被験者にセクキヌマブが投与された。内訳は尋常性乾癬が 12,114 名，関節症性乾癬／乾癬性関節炎が 4,072 名，強直性脊椎炎が 2,597 名，関節リウマチが 1,874 名，その他の適応症が 502 名であった。

5.8.3.2 市販後

本剤の 1 日の標準投与量を 10 mg と仮定した場合，PSUR の調査期間の販売総量は 776.1 kg（活性物質）で，累積曝露（直近 1 年間）は約 212,636 人年と推定された。国際誕生日からの累積曝露は約 680,470 人年と推定された。

5.8.4 外国の RMP で定められているリスク

最新の EU-RMP（Version 7.1，2020 年 9 月 4 日付）で定められている重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて，最新の PSUR 調査期間中及び累積の報告頻度を下記に示す。

Table 5-11 EU-RMP の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの報告頻度

	最新の PSUR 調査期間中の報告件数	累積報告件数	最新の PSUR 調査期間中の報告頻度 (per 100 患者人年)	累積報告頻度 (per 100 患者人年)
重要な特定されたリスク				
感染症および寄生虫症	5,828	28,529	2.74	4.19
好中球減少症	82	381	0.04	0.06
過敏症反応	2,412	10,911	1.13	1.60
重要な潜在的リスク				
悪性腫瘍または詳細不明の腫瘍	573	1,896	0.27	0.28
MACE	287	1,031	0.13	0.15
自殺念慮／行為	39	186	0.02	0.03
炎症性腸疾患 a)	261	1,291	0.12	0.19
生ワクチンとの相互作用	0	0	0	0
B 型肝炎再活性化	1	9	0.001	0.001

Source: 5.3.6-3-PSUR-Table 16-14，Table 16-17，Table 16-20，Table 16-45，Table 16-52，Table 16-56，Table 16-59，Table 16-63
a) J-RMP では，「炎症性腸疾患」は重要な特定されたリスクである。

5.8.5 PSUR の結論

最新の PSUR での検討の結果，承認されている適応症の範囲において本剤のベネフィットリスクバランスは良好のまま維持されており，前回の PSUR 検討時から変更はなかった。

5.8.6 最新の安全性定期報告の要約

国内における安全性情報，文献・学会情報並びに最新の PSUR 及び CCDS について総合的に評価した結果，添付文書改訂等の安全対策は不要と考えられた。

5.9 安全性に関するその他の事項

5.9.1 過量投与

A2310 試験で，IRT エラーにより Week 13，14 及び 15 に 36 名にセクキヌマブが追加投与された。IRT エラーの影響を受けた被験者の Week 12 以降 Week 52 までの有害事象の発現率は，AIN 低用量群，AIN 高用量群ともに IRT エラーの影響を受けなかった集団と比べて高かったが，Week 12 以降 Week 52 までの 3 週間のセクキヌマブの追加投与による懸念は認められなかった（5.4.1.5 項）。

過量投与した場合は患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合は適切な対症療法を直ちに実施することが推奨される。

5.9.2 乱用を誘発する可能性

セクキヌマブの薬理作用から乱用の可能性は予想されず，薬物乱用に関する特別な臨床試験は実施していない。なお，本承認申請でデータパッケージに含めた小児乾癬患者を対象とした臨床試験で，セクキヌマブの薬物乱用例は報告されていない。

5.9.3 離脱症状及び反跳現象

再発を「PASI スコアがベースライン時からの最大改善幅の 50%超失われた場合」，リバウンドを「治験薬の最終投与後 8 週間以内に発現した，ベースライン時の PASI スコアから 125%超のスコアの悪化，あるいは，新たな膿疱性乾癬，新たな乾癬性紅皮症，又はさらに炎症が強い乾癬の発症」と定義し，評価した結果を 4.5.2 項に示した。

5.9.4 妊娠，出産，及び授乳

非臨床試験で胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていないが，妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また，セクキヌマブのヒトにおける乳汁への移行は不明であるが，動物実験で乳汁への移行が確認されている。そのため，既承認の適応症に対する添付文書では，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するよう，並びに投与中の授乳は避けるよう，注意喚起している。

A2310 試験で 3 名（AIN 低用量群 2 名及びエタネルセプト群 1 名），A2311 試験で AIN 高用量群の 1 名に妊娠が報告された。いずれの被験者も治験薬の投与を中止した。A2310 試験の AIN 低用量群の 2 名のうち，1 名は正常な経腟分娩に至り，1 名は人工妊娠中絶を選択した。エタネル

セプト群の 1 名は，異所性妊娠のため，腹腔鏡下卵管切除術を受けた。A2311 試験の AIN 高用量群の 1 名は正常な経腟分娩に至った。

臨床試験及び市販後の自発報告を含む最新の PSUR の調査期間終了時（2019 年 12 月 25 日）までの報告で，本注意喚起の変更を要する新たな情報はなかった。

5.9.5 A2311 試験の Week 52 までの安全性

本項では，A2311 試験の Week 52 データカットオフ日（2020 年 5 月 28 日）までの全体集団及び PsA 患者での安全性の結果を要約する。本試験で中等症又は重症の小児 PsO 及び PsA 患者にセクキヌマブを長期投与した結果，低用量群及び高用量群ともに忍容性は良好であり，新たな安全性の問題は認められず，本剤の安全性プロファイルは既知の成人の安全性プロファイルと同様であった。

全体

有害事象，副作用，重症度別の有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスク，臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図を評価した結果，長期投与による新たな安全性の問題は認められなかった。Week 52 のデータカットオフ時点で死亡の報告はなく，身体的発達及び思春期発達に対してセクキヌマブの有害な影響は認められなかった。また，いずれの被験者においても治験薬投与後に抗セクキヌマブ抗体は認められなかった（2.7.4-5.11.1 項）。

PsA 患者

AIN 低用量群の 1 名は，被験者の判断で Day 348 に試験を中止した。最終の治験薬投与は Day 313（Week 44）であった。Week 24 のデータカットオフ以降に新たに発現した有害事象及び臨床検査値異常はなく，バイタルサインに顕著な異常は認められなかった。心電図及び Tanner ステージは Week 24 のデータカットオフ以降に新たな利用可能なデータはなかった（2.7.4-5.11.2 項）。

5.10 安全性の結論

中等症又は重症の小児乾癬患者の安全性プロファイルは，成人患者と同様であり，セクキヌマブの新たなリスクは特定されなかった。

PsA の罹患歴のある中等症又は重症の小児乾癬患者及び小児 PsA 及び ERA 患者において，セクキヌマブの新たな安全性のリスクは認められなかった。

日本人の重症の小児乾癬患者において，セクキヌマブの新たな安全性のリスクは認められなかった。

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

乾癬は，多様な臨床像を呈する慢性・再発性の炎症性皮膚疾患である。小児乾癬では，糖尿病，肥満，高血圧等の重大な合併症が高頻度にみられる上に，精神的負担，身体的負担，及び社会的活動の制限等により，小児乾癬患者の QOL は低い。乾癬患者は，自身の外見，特に顔面や手足等の露出部分の皮膚症状に苦悩し，社会からの偏見により患者個人が孤立することもあり，小児では特に大きな精神的障害を受ける。さらに，小児乾癬患者をケアする親にも不安や抑うつが多く認められている。なお，PsO，PsA 及び GPP の病態形成において，IL-17A が重要な役割を担っており，日本の小児の PsA の多くに乾癬皮疹がみられ，PsO と GPP には乾癬性紅斑が共通してみられる（1.1.1 項）。

6.1.2 現行の治療

国内で成人の PsO に対して承認されている生物学的製剤には，セクキヌマブを含め 10 薬剤があるが，いずれも小児には適用されていない。小児の PsO 患者のなかには，外用療法，光線療法及び非生物学的製剤の全身療法で十分な効果が得られない患者がいるものの，小児の PsO に適用されている生物学的製剤がないために，治療目標の寛解を達成できない場合や，小児に対する適切な用法・用量が不明なまま薬剤を使用せざるを得ない場合も少なくない。また，小児 PsA 患者の多くに乾癬皮疹がみられるが，これらの PsA を含む若年性特発性関節炎に対して承認されている生物学的製剤のうち，皮疹に対する有効性を評価され，PsO に対して承認されている生物学的製剤は，アダリムマブのみである。しかし，アダリムマブでは若年性特発性関節炎において，長期の治療に伴う免疫原性による治療反応低下のリスクが考えられる。成人の GPP に対して承認されている生物学的製剤は，セクキヌマブを含め 8 薬剤あるが，いずれも小児には適用されていない。したがって，小児乾癬に対し安全に長期使用可能で，早期に皮膚症状の寛解が得られ，またその改善効果が長期に持続する薬剤が望まれている（1.1.2 項）。

6.2 ベネフィット

A2310 試験及び A2311 試験の成績に基づき，小児の中等症又は重症の乾癬に対する本剤の臨床的ベネフィットを以下に要約する。

セクキヌマブは小児 PsO 及び PsA 患者の皮膚症状を改善する

A2310 試験，A2311 試験で，主要評価項目（co-primary）とした PASI 75 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は，プラセボ又はヒストリカルプラセボと比較して AIN 低用量及び AIN 高用量で優れており，セクキヌマブの優越性が検証された。また，A2310 試験では，エタネルセプトと比べて AIN 低用量及び AIN 高用量で高い有効性が認められ，セクキヌマブの優れた皮膚症状改善効果が示された。

セクキヌマブは小児の PsO 及び PsA 患者において早期に皮膚症状を改善し，その効果は長期にわたり持続する

A2310 試験で，セクキヌマブ投与後早期（Week 2）から効果発現が認められ，PASI 75/90/100 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率は，その後 Week 24 まで経時的に上昇し，Week 52 まで長期にわたり持続した。A2311 試験でも同様にセクキヌマブの投与開始後早期（Week 2）から効果発現が認められ，Week 52 まで持続した。

セクキヌマブは小児の PsO 及び PsA 患者で成人と一貫した皮膚改善効果を示す

成人及び小児の PsO 及び PsA 患者の臨床試験データに基づく PK 解析の結果，セクキヌマブのトラフ濃度，及び曝露量と PASI 反応率の関係は成人と小児で概ね同様であった。また，小児と成人患者の PASI 75/90 反応率，IGA スコアの 0 又は 1 への改善率を比較したとき，両集団の反応率は一貫してプラセボ群又はエタネルセプト群に比べてセクキヌマブ投与群で高く，小児におけるこれらの反応率は，成人と同等以上であった。

セクキヌマブは小児 PsO 及び PsA 患者の QOL を改善する

A2310 試験では，CDLQI 総スコアの 0 又は 1 への改善率は，導入投与期を通してプラセボ群及びエタネルセプト群と比べて AIN 低用量群，AIN 高用量群で高かった。Week 52 まで，CDLQI 総スコアの 0 又は 1 への改善率はエタネルセプト群と比べて AIN 低用量群，AIN 高用量群で高く，QOL の改善は長期にわたり維持された。

A2311 試験では，CDLQI 総スコアの 0 又は 1 への改善率は，AIN 低用量群，AIN 高用量群ともに投与後経時的に上昇し，Week 52 では両群で同程度であった。

セクキヌマブは PsA 罹患歴を有する小児患者の関節症状を含む全身状態を改善する

A2310 試験に組み入れられた PsA 患者を対象に，CHAQ スコアを用いて関節症状を含む全身状態を評価した結果，AIN 低用量群の被験者で CHAQ スコアのベースラインから低下（改善）がみられ，Week 52 まで維持された。

また，F2304 試験の小児 PsA 患者を対象に，疾患再燃までの期間，ACR 反応率，及び ACR Pediatric コアセット等を評価した結果，セクキヌマブ投与による関節症状の改善が認められた。

セクキヌマブは小児 GPP 患者の皮膚症状を改善すると期待される

成人の GPP 患者を対象とした国内試験（A1302 試験）の血清中セクキヌマブ濃度を，日本人及び外国人の PsO 患者を対象とした試験（A2302 試験）で得られたセクキヌマブ 150 mg 日本人投与群の血清中セクキヌマブ濃度と比較したところ，大きな違いは認められなかった（1.13.1-2-GPP 承認時資料-CTD 2.5-Table 3-1）。よって，GPP 及び PsO の成人患者間で PK に違いはないと考えられる。また，小児及び成人の PsO 及び PsA 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。

なお，GPP は乾癬性紅斑を伴うが，乾癬性紅斑は PsO にも共通して認められる皮膚病変で，PASI により評価される。A1302 試験の結果，PASI スコアの減少はセクキヌマブ投与開始後早期（Week 3～4）に認められ，その後，Week 16 で効果がほぼ最大となり，臨床的に意味のある改善を示す PASI 75 反応を 83.3%（10/12 名）が，ほぼ寛解を示す PASI 90 反応を 41.7%（5/12 名）が達成し，Week 52 でも反応率は大きな変化なく維持されていた。また，A1302 試験と PsO 患者を対象とした臨床試験（A2302 試験，A2303 試験，及び A2304 試験）の長期投与併合集団の日本人及び全体集団の PASI75 反応率の推移は類似していた（1.13.1-2-GPP 承認時資料-CTD 2.5）。

したがって，小児の GPP 患者においても成人と概ね同様の有効性が期待できると考える。

6.3 リスク

全体として，中等症又は重症の小児 PsO 及び PsA 患者の安全性プロファイルは，成人患者と同様であり，セクキヌマブの新たなリスクは特定されなかった。

小児併合集団の有害事象発現率は，試験期間を通してエタネルセプト群と比べて Any AIN 群で低かった。主にみられた有害事象の上咽頭炎，頭痛，咽頭炎は，用量依存的な発現率の増加はみられなかった。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり，重篤又は投与中止を要する事象は少なく，本剤投与の忍容性は良好であった。また，投与期間の延長に伴い発現率が上昇する事象はみられなかった。

Week 52 までの小児併合集団と成人併合集団の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，中等症小児で中等症成人に比べて低く，重症小児と重症成人で同程度であった。

さらに，セクキヌマブの EU-RMP 及び J-RMP に基づき重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて，小児併合集団と成人併合集団で比較した結果及び F2304 試験の結果を以下に示す。

感染症

「感染症」の発現率は，重症成人と比べて重症小児で高い傾向が認められた。しかしながら，エタネルセプト群の重症小児と重症成人でも同様の傾向が認められており，重篤な「感染症」の発現率は中等症小児と中等症成人，重症小児と重症成人で同程度であった。Any AIN 群で認められた重篤な「感染症」のうち，投与中止に至った事象は中毒性ショック症候群のみであり，いずれの事象も加療により消失又は後遺症を残して消失した。F2304 試験で認められた重篤な「感染症」は，投与中止に至った事象はなく，いずれの事象も加療により消失した。

好中球数減少

「好中球数減少」の発現率は，重症成人と比べて重症小児でやや高い傾向が認められた。しかしながら，「好中球数減少」の全投与期の EAIR は，Any AIN 群（3.2）とエタネルセプト群（2.5）で同程度であり，CTCAE に基づく臨床検査値異常の好中球数低値の発現率では，Any AIN 群でエタネルセプト群と比べて低いか同程度であった。Any AIN 群で「好中球数減少」が認められた被験者 9 名は，いずれも治験薬投与を継続し，データカットオフ時点で 1 名を除いて無処置で回復又は軽快した。F2304 試験で「好中球数減少」が認められた 6 名は，いずれも治験薬の投与を継続し，無処置であった。試験総括報告書のデータカットオフ時点で 3 名（好中球減少症 2 名，好中球数減少，白血球減少症及び白血球数減少各 1 名）は未回復であった。

過敏症反応

「過敏症反応」の発現率は，中等症小児又は重症小児で中等症成人又は重症成人に比べて，明らかに高くなる傾向はみられず，いずれの事象も非重篤かつ軽度又は中等度であった。Any AIN 群 1 名の結節性紅斑が治験薬の休薬を要したが，その他の事象は投与継続可能であった。F2304 試験で「過敏症反応」が認められた 18 名は，蕁麻疹 1 名を除き治験薬の投与を継続した。加療又は無処置により，アレルギー性結膜炎 1 名を除き回復した。

その他の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク

小児併合集団で Any AIN 群に炎症性腸疾患，心血管・脳血管系事象，自殺念慮／行為が認められたが，成人併合集団に比べて小児併合集団で発現率が高くなる傾向はみられなかった。F2304 試験で炎症性腸疾患（クローン病），自殺念慮／行為（故意の自傷行為）が各 1 名に認められたが，炎症性腸疾患は治験薬の投与中止及び加療により軽快し，自殺念慮／行為は治験薬の投与継続中に無処置で消失した。

小児併合集団において，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図は，エタネルセプトと比べてセクキヌマブ投与で発現率が著しく高いものはなかった。また，身体的発達及び思春期発達に対するセクキヌマブの有害な影響はみられなかった。

被験者数が異なるため，小児患者と成人患者の安全性を厳密に比較することは困難であるが，中等症又は重症の小児 PsO 及び PsA 患者の安全性プロファイルは，成人 PsO 及び PsA 患者と概ね一致していた。小児の臨床試験で，セクキヌマブの新たなリスクは特定されなかった。小児に特有なリスクはなく，成人と同様の対応でリスクは管理可能と考えられる。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

本剤の目標適応症は小児の尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬であり，推奨用法用量は「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。」とした。以下の開始用量は各体重カテゴリーに基づくセクキヌマブの低用量である。

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。）

これらは，A2310 試験及び A2311 試験の結果を主な根拠とし，小児及び成人乾癬患者を対象に実施した母集団 PK 解析及び曝露-反応解析によって裏付けられている。

A2310 試験及び A2311 試験でセクキヌマブの低用量，高用量はいずれもプラセボ又はエタネルセプトと比べて優れた有効性を示した。成人の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした試験では，低用量（150 mg）と比べて高用量（300 mg）で有効性が優れていたのに対し，小児を対象とした試験では，PASI 75/90 反応率，IGA スコアの 0 又は 1 への改善率の経時推移は，低用量と高用量で同様であった。このことは，セクキヌマブのトラフ濃度が成人より小児でわずかに高いこと，及び疾患の重症度にかかわらず，成人と比べて小児においてより低濃度で PASI スコアの改善（曝露-反応関係）がプラトーに達していることからも裏付けられる（2.7.3-4 項）。したがって，セクキヌマブ低用量は小児患者に対して十分な有効性を示すと考えられる。一方，曝露-反応関係の解析から，曝露が最も低いカテゴリー（25 パーセンタイル未満）の患者では，曝露がより高いカテゴリー（25 以上 50 未満，50 以上 75 未満，又は 75 パーセンタイル以上）の患者と比較して有効性反応（PASI スコアの改善）が低い傾向であった（4.6 項，5.3.3.5-1-モデリング報告書 1）。なお，F2304 試験では，小児関節症性乾癬患者に対して体重 50 kg 未満では 75 mg，

50 kg 以上では 150 mg を 1 回用量として投与し，セクキヌマブはプラセボと比べて優れた有効性を示した。

成人の膿疱性乾癬患者の用法・用量は，成人の尋常性乾癬と同じ用法・用量で承認されている。また，日本人の成人膿疱性乾癬患者と日本人及び外国人の尋常性乾癬患者の患者間で PK に違いはないと考えられ（1.13.1-2-GPP 承認時資料-CTD 2.5-3.2 項），小児及び成人の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者の曝露量と PASI 反応率の関係は概ね同様であった（4.6 項）。さらに，セクキヌマブの曝露が高いほど PASI を指標とした皮疹の改善効果が高いことは膿疱性乾癬でも尋常性乾癬と同様であると考えられる（1.13.1-2-GPP 承認時資料-CTD 2.5-4.6 項）。これらのことから，上記の推奨用量を投与したときの小児膿疱性乾癬患者での有効性は，小児の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者と同様となると期待できる。また，A2310 試験及び A2311 試験の安全性成績から，小児の乾癬患者にセクキヌマブの低用量及び高用量を投与したときの忍容性は良好であり，低用量と高用量の安全性プロファイルは同様であることが示された。

以上より，セクキヌマブの低用量と高用量を投与したときの有効性及び安全性は同様であり，セクキヌマブ低用量は中等症又は重症の小児乾癬患者に対し臨床的なベネフィットを示すと考えられる。ただし，体重 25 kg 以上の患者では低用量（75 mg 又は 150 mg）で治療を開始し，個々の患者で十分な臨床的改善が認められない場合は，高用量（150 mg 又は 300 mg）に増量することが推奨される。

総合的なベネフィットとリスク

セクキヌマブは IL-17A の生物活性を中和することにより効果を発揮する薬剤であり，国内では成人の尋常性乾癬，関節症性乾癬，及び膿疱性乾癬に対する治療薬として承認を得ている。臨床試験の結果より，既存治療で十分なコントロールが得られない小児の尋常性乾癬又は関節症性乾癬の患者に対し，皮膚症状の改善，QOL の改善，関節症性乾癬の関節症状を含む全身状態の改善等，臨床的なベネフィットが示された。本剤は投与後速やかに効果を発揮し，長期に効果が持続する。本剤の小児の尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者における忍容性は良好であり，安全性プロファイルは，既承認の適応症である成人の乾癬及び他の適応症でみられたものと同様で，新たなリスクは特定されなかった。重篤な感染症，好中球数減少，過敏症反応等の重要な特定されたリスクは，既承認の適応症と同じ注意喚起をすることで，リスクを最小化することができ，安全に長期投与することが可能であると考える。また，小児膿疱性乾癬は患者数が極めて少ないため臨床試験の実施に至らなかったものの，成人では疾患間（膿疱性乾癬と尋常性乾癬）及び人種間で有効性・安全性は大きく異ならず，また，成人と小児の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者で同様の有効性・安全性が示されたことから，小児の膿疱性乾癬を含む小児乾癬に対するベネフィットが期待できると考えた。したがって，既存治療で効果不十分な小児の尋常性乾癬，関節症性乾癬，及び膿疱性乾癬の患者に対して，本剤のベネフィットはリスクを上回り，新たな治療を必要とする小児患者の治療選択肢となり得る。

7 参考文献

[American Academy of Dermatology Work Group (2011)] Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. J Am Acad Dermatol; 65(1):137-74.

[Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, et al. (2015)] Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. Dermatology; 231(1):35-40.

[Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al. (2010)] Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. Acta Derm Venereol; 90(2):147-51.

[Benoit S and Hamm H (2007)] Childhood psoriasis. Clin Dermatol; 25(6):555-62.

[Bronckers IM, Paller AS, van Geel MJ, et al. (2015)] Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. Paediatr Drugs; 17(5):373-84.

[Bruin G, Loesche C, Nyirady J, et al. (2017)] Population Pharmacokinetic Modeling of Secukinumab in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. J Clin Pharmacol; 57(7):876-85.

[Burden AD (1999)] Management of psoriasis in childhood. Clin Exp Dermatol; 24(5):341-5.

[Burden-Teh E, Thomas KS, Ratib S, et al. (2016)] The epidemiology of childhood psoriasis: a scoping review. Br J Dermatol; 174(6):1242-57.

[Ciocon DH and Kimball AB (2007)] Psoriasis and psoriatic arthritis: separate or one and the same? Br J Dermatol; 157:850-60.

[Doeleman MJH, van Maarseveen EM, Swart JF (2019)] Immunogenicity of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford); 58(10):1839-49.

[EMA (2012)] Ethical considerations for paediatric trials. EMA/146065/2012.

[EMA (2017)] ICH E11 (R1) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. EMA/CPMP/ICH/2711/1999.

[EMA (2018)] Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. EMA/189724/2018. Final version.

[EMEA (2001)] EMEA/CPMP Position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised declaration of Helsinki. EMEA/17424/01.

[EMEA (2004)] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on clinical Investigation of Medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. CHMP/EWP/2454/02 corr.

[Eichenfield LF, Paller AS, Tom WL, et al. (2018)] Pediatric psoriasis: Evolving perspectives. Pediatr Dermatol; 35(2):170-81.

[Farber EM and Nall L (1999)] Childhood psoriasis. Cutis; 64(5):309-14.

[FDA (2001)] Guidance for Industry. E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials.

[FDA (2014)] General clinical pharmacology considerations for pediatric studies for drugs and biological products: guidance for industry (draft guidance).

[Fujita H, Terui T, Hayama K, et al. (2018)] Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. J Dermatol; 45(11):1235-70.

[Griffiths CE and Barker JN (2007)] Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet; 370(9583):263-71.

[Griffiths CEM and Barker JNWN (2010)] Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, et al. (eds). Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed; Oxford:Wiley-Blackwell.

[Grjibovski AM, Olsen AO, Magnus P, et al. (2007)] Psoriasis in Norwegian twins: contribution of genetic and environmental effects. J Eur Acad Dermatol Venereol; 21(10):1337-43.

[Ito T, Takahashi H, Kawada A, et al. (2018)]Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research. J Dermatol; 45(3):293-301.

[Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al. (2011)] Functional specialization of interleukin-17 family members. Immunity; 34(2):149-62.

[Kimball AB, Wu EQ, Guérin A, et al. (2012)] Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol; 67(4):651-7.

[Koek MB, Buskens E, van Weelden H, et al. (2009)] Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicentre randomised controlled non-inferiority trial (PLUTO study). BMJ; 338:b1542.

[Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al. (2015)] Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open; 5(1):e006450.

[Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. (2015)] Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. J Am Acad Dermatol; 73(4):594-603.

[Li Y and Begovich AB (2009)] Unraveling the genetics of complex diseases: susceptibility genes for rheumatoid arthritis and psoriasis. Semin Immunol; 21(6):318-27.

[Lowes MA, Russell CB, Martin DA, et al. (2013)] The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. Trends Immunol; 34(4):174-81.

[Manzoni AP, Weber MB, Nagatomi AR, et al. (2013)] Assessing depression and anxiety in the caregivers of pediatric patients with chronic skin disorders. An Bras Dermatol; 88(6):894-9.

[Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, et al. (2020)] Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. J Am Acad Dermatol; 82(1):161-201.

[Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. (2008)] Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol; 58(5):826-50.

Menter MA and Stoff B (2010) Psoriasis. London, UK: Manson Publishing; p. 28. (available upon request)

[Mercy K, Kwasny M, Cordoro KM, et al. (2013)] Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. Pediatr Dermatol; 30(4):424-8.

[Morris A, Rogers M, Fischer G, et al. (2001)] Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. Pediatr Dermatol; 18(3):188-98.

[Naik HB and Cowen EW (2013)] Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. Dermatol Clin; 31(3):405-25.

[Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. (2008)] Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. N Engl J Med; 358(3):241-51.

[Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, et al. (2013)] Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. JAMA Dermatol; 149(2):166-76.

[Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, et al. (2007)] National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. Arch Dermatol; 143(2):239-42.

[Seyhan M, Coşkun BK, Sağlam H, et al. (2006)] Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. Pediatr Int; 48(6):525-30.

Stelara EPAR (2020) Human medicine european public assessment report (EPAR):Stelara (Internet) Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara> (Accessed 13 Novemver 2020) (available upon request)

Stelara FDA label (2020) Prescribing information: STELARA. revised: 07/2020 (Internet) Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125261s150lbl.pdf> (Accessed 13 Novemver 2020) (available upon request)

Taltz FDA label (2020) Prescribing information: TALTZ. revised: 05/2020 (Internet) Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125521s019lbl.pdf> (Accessed 13 Novemver 2020) (available upon request)

[Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, et al. (2011)] Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. J Dermatol; 38:1125-9.

[Wu JJ, Black MH, Smith N, et al. (2011)] Low prevalence of psoriasis among children and adolescents in a large multiethnic cohort in southern California. J Am Acad Dermatol; 65(5):957-64.

[Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al. (2016)] Epidemiological analysis of psoriatic arthritis patients in Japan. J Dermatol; 43(10):1193-6.

[朝比奈昭彦，梅澤慶紀，大槻マミ太郎，他 (2019)] 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. 日本皮膚科学会雑誌; 129(13):2675-733.

大槻マミ太郎 (2012) 45. 治療方針の組み立て方. In:大槻マミ太郎(編). 診る・わかる・治す皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療; 東京: 中山書店, p.208-17. (available upon request)

[大槻マミ太郎，佐伯秀久，照井正，他 (2019)] 日本皮膚科学会マニュアル　乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019 年版). 日本皮膚科学会雑誌; 129(9):1845-64.

[岡本奈美 (2017)] 若年性特発性関節炎（JIA）の診療ガイドライン作成に関する研究. 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いた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.

[小宮根真弓 (2009)] 皮膚科セミナリウム　炎症性角化症　乾癬の病態と治療 2008. 日本皮膚科学会雑誌; 119(5):863-71.

小児慢性特定疾病情報センター (2019) 小児慢性特定疾病の対象疾病リスト（令和元年 7 月 5 日版）(Internet) Available from: <https://www.shouman.jp/disease/html/contents/disease_list_w_kokuji.pdf> (Accessed 13 Novemver 2020) (available upon request)

[照井正，秋山真志，池田志斈，他 (2015)] 日本皮膚科学会ガイドライン　膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2014 年度版. 日本皮膚科学会雑誌; 125(12):2211-57.

難病情報センター (2018) 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（平成 30 年度末現在） (Internet) Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/koufu20191.pdf> (Accessed 13 Novemver 2020) (available upon request)

松浦浩徳，岩月啓氏 (2004) 1. 膿疱性乾癬. 皮膚科診療プラクティス 16 乾癬にせまる; 東京:文光堂, p. 186-91. (available upon request)

[山本俊幸，大槻マミ太郎，佐野栄紀，他 (2018)] 本邦乾癬性関節炎患者の疫学調査　日本乾癬学会による 3 年間の集計結果. 日本皮膚科学会雑誌; 128(13):2835-41.