# 審査報告書の修正表

[販 売 名] ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、同皮下注 160 mg オートインジェクター

[一般名] ビメキズマブ(遺伝子組換え)

[申 請 者] ユーシービージャパン株式会社

[申請年月日] 令和5年1月30日

令和5年11月13日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による 審査結果の変更はない。

記

頁	行		修	正後		修正前				
		評価	項目	評価時点	全体集団本剤群	評価項	目	評価時点	全体集団本剤群	
39	表 54	ASAS 反応 する各評価 する各評価	身体機能 評価 (BASFI)	52 週	2.5±2.0 <u>(196)</u>	ASAS 反応 基準を構成 を 基準を 基準を 基準を 基準を 基準を 基準を 基準を 基準を 基準を 基	身体機能 評価 (BASFI)	52 週	2.5±2.0	

(下線部変更)

以上

# 審議結果報告書

令和5年11月29日 医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ビンゼレックス皮下注160mgシリンジ、同皮下注160mgオー

トインジェクター

[一般名] ビメキズマブ(遺伝子組換え) [申請者名] ユーシービージャパン株式会社

[申請年月日] 令和5年1月30日

# 「審議結果]

令和5年11月27日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変 更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会 に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間(令和12年1月19日まで)とされた。

# 「承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

# 審査報告書

令和 5 年 11 月 13 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、同皮下注 160 mg オートインジェクター

[一般名] ビメキズマブ(遺伝子組換え)

[申 請 者] ユーシービージャパン株式会社

「申請年月日 令和5年1月30日

[剤形・含量] 1シリンジ (1.0 mL) 中にビメキズマブ (遺伝子組換え) 160 mg を含有する注射剤

[申請区分] 医療用医薬品(4)新効能医薬品、(6)新用量医薬品

「特記事項」 なし

[審查担当部] 新薬審査第四部

### 「審査結果」

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎、強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患

- ○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- ○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

(下線部追加)

## [用法及び用量] 〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回320mgを初回から16週までは4週間隔で皮下注射し、以降は8週間隔で皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて16週以降も4週間隔で皮下注射できる。

〈乾癬性関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回 160 mg を 4 週間隔で 皮下注射する。

# 〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回 160 mg を 4 週間隔で 皮下注射する。

(下線部追加)

# [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

# 審査報告(1)

令和5年10月12日

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

# 申請品目

[販売名] ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、同皮下注 160 mg オートインジェクター

[一般名] ビメキズマブ(遺伝子組換え)

「申 請 者] ユーシービージャパン株式会社

[申請年月日] 令和5年1月30日

[剤形・含量] 1シリンジ(1.0 mL)中にビメキズマブ(遺伝子組換え)160 mg を含有する注射剤

# [申請時の効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

- ○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- ○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

(下線部追加)

# 「申請時の用法・用量]

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回 320 mg を初回から 16週までは4週間隔で皮下注射し、以降は8週間隔で皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて16週以降も4週間隔で皮下注射できる。

# 〈乾癬性関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

<u>なお、中等度から重度の皮疹を有する</u>患者では、尋常性乾癬に対する用法及び用量が推奨される。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回 160 mg を 4 週間隔で皮下注射する。

(下線部追加)

# [目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	.3
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	.4
3.	非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	.4
4.	非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	.4
5.	毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	.5
6.	生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8.	機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	18
9.	審査報告(1)作成時における総合評価	18
10	. その他	49

# [略語等一覧]

別記のとおり。

# 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、同皮下注 160 mg オートインジェクター(以下、「本剤」)の有効成分であるビメキズマブ(遺伝子組換え)(以下、「本薬」)は、英国 UCB Celltech により創製されたヒト IL-17A 及び IL-17F に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、本邦では、2022 年 1月に「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」を効能・効果として承認されている。本申請では、体軸及び末梢の関節、付着部(腱や靱帯が骨に付着する部位)等に炎症を起こす慢性炎症性疾患の総称である脊椎関節炎(SpA)の亜型である乾癬性関節炎(関節症性乾癬、PsA)及び体軸性脊椎関節炎(強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、axSpA)の大別して 2 つの効能・効果が申請されており、本項及び 7 項については、申請時効能・効果ごとに、PsA、axSpA の順で記載する。

# 1.1 乾癬性関節炎(関節症性乾癬、PsA)

PsA は、末梢性に分類される SpA であり、末梢関節炎、体軸関節炎(脊椎炎や仙腸関節炎)、付着部炎、腱や靭帯が指趾骨とこすれることで指全体がソーセージ様に腫脹する指趾炎、爪乾癬及び乾癬皮疹が複雑に絡まって病像が形成される慢性の全身性炎症性疾患である。乾癬皮疹が関節炎に先行して発症する例が 70~80%を占め、関節炎が先行する例は 10%程度である。PsA の治療目的は関節の腫脹や圧痛、疼痛を緩和又は消失させ、身体機能障害の改善を通じて日常生活への弊害を取り除き、患者 QOL を向上させることであり、不可逆的な関節の破壊や変形を予防し、進行させないことも重要とされている(PsA 診療ガイドライン 2019、脊椎関節炎診療の手引き 2020、Ann Rheum Dis 2020; 79: 700-12 等)。国内の乾癬患者数は 2010 年度のレセプトデータベース研究では約 43 万人と推定され、うち 8,360 人(1.9%)が PsA であったと報告されており(BMJ Open 2015; 5: e006450)、2014 年度に日本乾癬学会が実施した調査では、新規に乾癬と診断された患者のうち 10.5%が PsA 患者であり、年々増加傾向にあるとされている(J Dermatol 2016; 43: 1193-6)。

PsA の発症機序は完全には解明されていないが、PsA の多様な臨床症状や重症度に応じて、NSAIDs、OCS、MTX を中心とする従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬 (csDMARDs) 等の薬物療法が段階的に使用され、これらで効果不十分な場合に腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬、IL-12/23 p40 阻害薬、IL-17A 阻害薬、IL-17 受容体 A 阻害薬、IL-23 p19 阻害薬の生物製剤及びヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬が PsA 治療に用いられている。

PsA 患者では変形性関節症患者等と比較して血液、滑液及び滑膜細胞において IL-17 産生 T 細胞 (Th17)、IL-17 又は IL-17 受容体 A の発現が亢進していることが報告されており (Mol Cell Biochem 2012; 359: 419-29)、本剤は、6 種類の IL-17 ファミリー (IL-17A~F) のうち、IL-17A 及び IL-17F に結合し、その生物活性を中和する薬剤であることから、PsA に対する治療効果が期待できるとして開発が進められた。本剤の PsA に対する臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。海外においては、2023 年 8 月時点で、PsA に対する治療薬として欧州の 31 の国又は地域で承認されている。

なお、本邦の既承認薬剤の効能・効果では「関節症性乾癬」と表記してきたところであるが、従来の「関節症性乾癬」を「乾癬性関節炎」と表記していくことが関連学会の間で合意されている(日皮会誌 2022; 132: 2271-96)ことから、本報告書では「乾癬性関節炎」としている。

# 1.2 体軸性脊椎関節炎(axSpA)

axSpA は、主に体軸関節(仙腸関節や脊椎)・四肢(大関節)の腱付着部に炎症を来たす慢性の炎症性疾患であり、仙腸関節の X 線基準 <sup>1)</sup>を満たす "強直性脊椎炎" (AS) と当該基準を満たさない "X 線基準を満たさない axSpA" (nr-axSpA) の 2 つに大別される。AS と nr-axSpA の病態は、X 線基準への該当/非該当以外に違いはなく、nr-axSpA 患者の 1~12%が 2 年までに、6~46%が 2~9 年以内に AS に移行するとの報告がある (Nat Rev Rheumatol 2021; 17: 109-18)。 nr-axSpA には AS の早期病態としての側面がある一方で、AS に進展しない nr-axSpA 患者も一定数存在するとされている(脊椎関節炎診療の手引き 2020)。2018 年に実施された全国調査では、本邦における axSpA 患者数は 4,000 人(AS: 3,200人、nr-axSpA: 800人)と推定されており(Mod Rheumatol 2022; 32: 960-7)、AS は指定難病(告示番号 271)に指定されている。

AS の治療目標は疼痛やこわばり等の症状のコントロール及び靭帯骨棘の進行による強直の抑制により機能を維持し QOL を最大限とすることとされ、nr-axSpA では現時点で治療に関する確立されたガイドライン等は存在していないものの、疾患概念を踏まえ、AS に準じた治療が行われる。薬物療法としては、欧米での推奨を踏まえ、第一選択薬として NSAIDs が使用され、NSAIDs で効果不十分な場合に TNF 阻害薬をはじめとした生物製剤及び JAK 阻害薬による治療を考慮することとされ、必要に応じて運動療法や理学療法、手術等の外科治療等が実施される(脊椎関節炎診療の手引き 2020)。本邦では、NSAIDs 等の既存治療薬で効果不十分な場合に使用可能な薬剤として、TNF 阻害薬であるアダリムマブ及びインフリキシマブが AS に対して、IL-17A 阻害薬であるイキセキズマブ及びセクキヌマブ、IL-17 受容体 A 阻害薬であるブロダルマブ、並びに JAK 阻害薬であるウパダシチニブが AS 及び nr-axSpA に対して承認されている。

AS 患者では、健康者と比較して末梢血の IL-17 産生 T 細胞 (Th17) や IL-17 の発現が亢進しているとの報告があり (Arthritis Rheum 2009; 60: 1647-56) 、本剤は、IL-17A 及び IL-17F に結合し、その生物活性を中和する薬剤であることから、axSpA に対する治療効果が期待できるとして開発が進められた。

本剤の axSpA に対する臨床開発は 2016 年 4 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。海外においては、2023 年 8 月時点で、axSpA に対する治療薬として欧州の 31 の国又は地域で承認されている。

# 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

# 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、本薬を用いた効力を裏付ける試験、本薬の作用機序を踏まえた副次的薬理試験及び安全性薬理試験に係る新たな成績は提出されていない。

# 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

<sup>1)</sup> 1984 年改訂ニューヨーク基準(Arthritis Rheum 1984; 27: 361-8)に基づき、単純 X 線画像所見で両側 Grade 2 以上又は片側 Grade 3 以上 の仙腸関節炎が認められる。

# 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

# 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は電気化学発光免疫法(定量下限: 150 又は 250 ng/mL)により、血漿中 ADA 及び中和抗体は電気化学発光法(検出下限:  $13.7\sim50$  ng/mL〔ADA〕、 $33.5\sim87.0$  ng/mL〔中和抗体〕)により測定された。

# 6.2 臨床薬理試験

評価資料として PsA 患者及び axSpA 患者を対象とした臨床試験等の成績、並びに母集団薬物動態/薬力学解析の結果が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の用量は本薬としての用量を記載する。

# 6.2.1 PsA 患者における検討

# 6.2.1.1 海外第Ⅱ相試験(CTD 5.3.5.1.1: PA0008 試験〔2016年 10月~2018年7月〕)

PsA 患者対象の海外第 II 相試験(7.1.1.1 参照)において、本剤 16、160 若しくは 320 mg を Q4W、又は 0 週時に本剤 320 mg を皮下に負荷投与(LD)後、本剤 160 mg を Q4W で皮下投与したときの血漿中本薬濃度推移は、表 1 のとおりであった。投与 48 週までに、ADA は本剤 16 mg 群 28.2%(11/39 例)、本剤 160 mg 群 25.6%(11/43 例)、本剤 320 mg LD+160 mg 群 9.8%(4/41 例)、本剤 320 mg 群 9.8%(4/41 例)、プラセボ群 2.4%(1/42 例)で認められた。なお、中和抗体は測定されなかった。

表 1 本剤反復皮下投与時の血漿中本薬濃度推移 (μg/mL、二重盲検期)

投与群	投与1週	投与2週	投与4週	投与8週	投与 12 週
本剤 16 mg 群	1.11±1.44 (39)	$1.03\pm1.42$ (39)	$0.749\pm1.061$ (38)	$1.02\pm1.20$ (39)	$1.22\pm1.96$ (39)
本剤 160 mg 群	11.9±4.5 (41)	$9.87 \pm 3.53$ (41)	$6.24\pm2.63$ (40)	$9.01\pm3.85$ (41)	$9.55\pm4.28$ (41)
本剤 320 mg LD+160 mg 群	$23.9 \pm 10.8$ (41)	19.7±9.1 (41)	$15.0\pm18.7$ (41)	$14.3 \pm 15.1 (39)$	$14.7\pm20.4$ (38)
本剤 320 mg 群	21.9±8.8 (41)	$18.1 \pm 6.5$ (41)	11.7±6.3 (41)	$18.3 \pm 8.2 (41)$	$21.8\pm10.2$ (41)

平均値±標準偏差(例数)

# 6.2.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1.2: PA0010 試験[2019 年 5 月~2022 年 7 月])

生物製剤未治療の PsA 患者対象の国際共同第Ⅲ相試験 (7.1.2.1 参照) において、本剤 160 mg を Q4W で皮下投与したときの血漿中本薬濃度推移は、表 2 のとおりであった。投与 52 週までに、ADA は本剤 群 46.6% (201/431 例) で認められ、中和抗体はこのうち 38.3% (77/201 例) で認められた。

表 2 本剤反復皮下投与時の血漿中本薬濃度推移 (μg/mL)

	ze = 17100 et 2001 for a 1 milet 1 2000 et 2000 (PB)											
集団	投与2週	投与4週	投与8週	投与 12 週	投与 16 週	投与 20 週	投与 24 週	投与 36 週	投与 52 週			
全体集団	$10.9 \pm 3.6$	$7.14 \pm 3.25$	$9.85 \pm 3.93$	$11.2 \pm 4.7$	$11.7 \pm 5.2$	11.9±5.3	$12.3 \pm 5.5$	$12.3 \pm 5.6$	$12.0 \pm 5.4$			
主件集団	(424)	(424)	(411)	(402)	(407)	(389)	(372)	(371)	(364)			
日本人	$10.6 \pm 2.4$	$6.20\pm1.67$	$8.63 \pm 3.20$	$9.86 \pm 3.90$	$9.97 \pm 4.44$	$9.82 \pm 5.24$	$10.0 \pm 5.8$	$10.2 \pm 5.6$	$10.3 \pm 5.4$			
部分集団	(14)	(14)	(14)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)			

平均値±標準偏差(例数)

# 6.2.1.3 国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.3: PA0011 試験〔2019 年 3 月~2022 年 2 月〕)

TNF 阻害薬で効果不十分な PsA 患者対象の国際共同第Ⅲ相試験 (7.1.2.2 参照) において、本剤 160 mg を Q4W で皮下投与したときの血漿中本薬濃度推移は、表 3 のとおりであった。投与 16 週までに、ADA

は本剤群 37.5% (100/267 例) で認められ、中和抗体はこのうち 37.0% (37/100 例) で認められた。

表 3 本	劉反復皮ヿ	「投与時の」	血漿中本薬濃	度推移	(ug/mL)
-------	-------	--------	--------	-----	---------

集団	投与4週	投与8週	投与 12 週	投与 16 週	
全体集団	$6.11\pm2.62$ (261)	$8.28\pm3.76$ (258)	9.43±4.53 (251)	$9.69 \pm 4.96$ (247)	
日本人部分集団	6.29±3.95 (8)	$7.84 \pm 5.04$ (8)	$8.88\pm5.17$ (8)	$9.62\pm6.23$ (8)	

平均値±標準偏差(例数)

# 6.2.2 axSpA 患者における検討

# 6.2.2.1 AS 患者対象の海外第Ⅱ相試験(CTD 5.3.5.1.4: AS0008 試験〔2016 年 4 月~2018 年 8 月〕)

NSAIDs 効果不十分な AS 患者対象の海外第 II 相試験(7.2.1.1 参照)において、本剤 16、64、160 又は 320 mg を Q4W で皮下投与したときの血漿中本薬濃度推移は、表 4 のとおりであった。投与 48 週まで に、ADA は本剤 16 mg 群 21.3%(13/61 例)、本剤 64 mg 群 24.1%(14/58 例)、本剤 160 mg 群 23.8%(15/63 例)、本剤 320 mg 群 23.0%(14/61 例)、プラセボ群 3.3%(2/60 例)で認められた。なお、中和抗体は測定されなかった。

表 4 本剤反復皮下投与時の血漿中本薬濃度推移 (μg/mL、二重盲検期)

投与群	投与1週	投与2週	投与4週	投与8週	投与 12 週
本剤 16 mg 群	$1.19\pm1.25$ (60)	$1.09\pm1.36$ (61)	$0.749\pm1.14$ (61)	$0.851\pm0.865$ (61)	$0.796\pm0.542$ (60)
本剤 64 mg 群	$5.14\pm2.56$ (57)	$3.91 \pm 1.59$ (57)	$2.42\pm1.10$ (57)	$3.48\pm1.58$ (56)	$3.95 \pm 1.90$ (56)
本剤 160 mg 群	12.6±4.7 (59)	$9.77 \pm 3.78 (59)$	$6.34\pm2.62$ (58)	$9.48\pm4.18$ (57)	11.2±4.8 (57)
本剤 320 mg 群	$25.9\pm10.1$ (61)	$20.4\pm8.3$ (60)	12.8 ± 4.8 (61)	19.7±8.7 (60)	23.0±10.1 (61)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

# 6.2.2.2 nr-axSpA 患者対象の国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.5: AS0010 試験〔2019 年 4 月~2022 年 7 月〕)

NSAIDs 効果不十分な nr-axSpA 患者対象の国際共同第Ⅲ相試験 (7.2.2.1 参照) において、本剤 160 mg を Q4W で皮下投与したときの血漿中本薬濃度推移は、表 5 のとおりであった。投与 52 週までに、ADA は本剤群 57.1% (68/119 例) で認められ、中和抗体はこのうち 44.1% (30/68 例) で認められた。

表 5 本剤反復皮下投与時の血漿中本薬濃度推移 (μg/mL)

集団	投与2週	投与4週	投与8週	投与 12 週	投与 16 週	投与 20 週	投与 24 週	投与 36 週	投与 52 週
全体集団	$10.9 \pm 3.0$	$7.58\pm3.22$	$10.3 \pm 3.3$	$11.8 \pm 4.1$	$12.5 \pm 5.3$	$12.4 \pm 4.8$	$12.8 \pm 4.8$	$13.2 \pm 5.3$	$14.2 \pm 5.5$
主件来回	(128)	(128)	(126)	(125)	(124)	(120)	(121)	(109)	(101)
日本人	$12.8\pm2.9$	$9.09 \pm 1.49$	$11.8 \pm 2.0$	$14.2 \pm 2.0$	$15.0\pm2.9$	$15.1 \pm 2.7$	$15.9 \pm 2.9$	$16.9\pm2.0$	$18.0 \pm 4.2$
部分集団	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)

平均値±標準偏差(例数)

# 6.2.2.3 AS 患者対象の国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.6 : AS0011 試験 [2019 年 4 月~2022 年 8 月] )

NSAIDs 効果不十分な AS 患者対象の国際共同第Ⅲ相試験 (7.2.2.2 参照) において、本剤 160 mg を Q4W で皮下投与したときの血漿中本薬濃度推移は、表 6 のとおりであった。投与 52 週までに、ADA は 本剤群 44.3% (86/194 例) で認められ、中和抗体はこのうち 44.2% (38/86 例) で認められた。

表 6 本剤反復皮下投与時の血漿中本薬濃度推移 (μg/mL)

集団	投与2週	投与4週	投与8週	投与 12 週	投与 16 週	投与 20 週	投与 24 週	投与 36 週	投与 52 週
全体集団	$11.0\pm3.7$	$6.94\pm2.69$	$10.2 \pm 4.4$	$11.6 \pm 5.3$	$12.2 \pm 5.4$	12.6±5.9	$12.6 \pm 5.7$	$12.7 \pm 6.3$	$13.4 \pm 6.8$
主件来凹	(209)	(216)	(204)	(200)	(206)	(202)	(194)	(189)	(174)
日本人	$10.9 \pm 2.9$	$7.07 \pm 1.80$	$10.6 \pm 3.6$	$10.6 \pm 4.9$	$11.8 \pm 4.7$	$11.6 \pm 5.0$	$12.9 \pm 6.6$	$13.4 \pm 5.1$	$12.1 \pm 6.5$
部分集団	(9)	(8)	(7)	(8)	(8)	(8)	(7)	(7)	(6)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

## 6.3 母集団薬物動態/薬力学解析(CTD 5.3.3.5.4~6)

尋常性乾癬、PsA、axSpA 患者を対象とした 15 の臨床試験 <sup>2)</sup>から得られた血漿中本薬濃度データ(尋常性乾癬患者 1,809 例、PsA 患者 1,274 例、axSpA 患者 927 例〔33,996 測定点〕)を用いて、母集団薬物動態解析(NONMEM version 7.4.4)が実施された。

本薬の薬物動態は、CL/F 及び V/F に対してベースライン時の体重を共変量とした 1 次吸収過程を有する 1-コンパートメントモデルにより記述され、さらなる共変量探索 <sup>3)</sup>の結果、CL/F に対して人種を共変量としたモデルが最終モデルとされた。

最終モデルにより推定した本剤 160 mg を Q4W で皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであり、既承認の乾癬患者における検討(令和 3 年 11 月 22 日付け審査報告書「ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ他」参照)と同様、高体重の患者で曝露が低くなることが推定されたものの、日本人と外国人の間で明らかに異なる傾向は認められなかった。

	27, 20, 1 - 3, 1 - 3, 1 - 3, 1 - 2	0,01,11	.00 6	3 0 10 0 0 17 17 17 17 17 17 17 17 17 17 17 17 17	294701 / /
_		例数	AUC <sub>ss</sub> (μg·day/mL)	$C_{max,ss}$ (µg/mL)	C <sub>trough,ss</sub> (µg/mL)
I	全体集団	4,010	922 [424, 2010]	22.0 [10.8, 45.3]	10.7 [4.09, 26.2]
	体重 120 kg 未満	3,769	946 [454, 2030]	22.5 [11.5, 45.7]	11.1 [4.42, 26.6]
	体重 120 kg 以上	241	591 [300, 1140]	14.5 [7.80, 26.4]	6.54 [2.68, 14.3]
	白人	3,723	923 [424, 2010]	22.0 [10.7, 45.3]	10.8 [4.13, 26.4]
	中国人及びその他のアジア人	145	926 [434, 1990]	22.6 [11.3, 46.0]	10.4 [3.96, 25.3]
	日本人	142	903 [417, 1920]	22.5 [11.1, 45.1]	9.72 [3.55, 24.0]

表7 最終モデルにより推定した本剤 160 mg を Q4W で皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

母集団薬物動態解析において得られた薬物動態パラメータの個別推定値と、PsA 患者を対象とした臨床試験 (PA0008、PA0010 及び PA0011 試験)の被験者から得られた有効性データ (PASI スコア:757 例 [5,079 測定点]、ACR 改善率:1,314 例 [7,124 測定点])、及び axSpA 患者を対象とした臨床試験 (AS0008、AS0010 及び AS0011 試験)の被験者から得られた有効性データ (ASAS 反応率:887 例 [5,816 測定点])を用いて、母集団薬物動態/薬力学解析が実施された。

薬物動態/薬力学モデルにより予測された用量ごとの投与 16 週時における有効性は、表 8 のとおりであり、PASI 改善率は本剤 320 mg Q4W まで用量の増加とともに上昇し、ACR 改善率及び ASAS 反応率は本剤 160 mg Q4W 付近でプラトーに達すると予測された。

対象	指標	プラセボ	16 mg Q4W	80 mg Q4W	160 mg Q4W	320 mg Q4W					
	ACR20 改善率	19 [18, 20]	42 [40, 44]	61 [59, 64]	66 [64, 68]	68 [66, 70]					
	ACR50 改善率	4 [3, 4]	15 [14, 17]	33 [31, 36]	38 [36, 41]	41 [39, 44]					
PsA	ACR70 改善率	0.8 [0.7, 0.9]	5 [4, 6]	15 [14, 17]	19 [18, 21]	22 [20, 24]					
	PASI75 改善率	0 [0, 3]	44 [19, 72]	77 [53, 93]	87 [66, 97]	93 [78, 99]					
	PASI90 改善率	0 [0, 0]	20 [3, 56]	52 [21, 85]	66 [33, 92]	78 [47, 96]					

表8 薬物動態/薬力学モデル かにより予測された用量ごとの投与16週時における有効性

中央値[2.5パーセンタイル,97.5パーセンタイル]

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> 尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅱ相試験 (PS0010、PS0011 及び PS0016 試験)、PsA 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (PA0008 試験)、axSpA 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (AS0008 及び AS0013 試験)、尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験 (PS0008、PS0009、PS0013 及び PS0015 試験)、PsA 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (PA0010、PA0011 及び PA0012 試験)、axSpA 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (AS0010 及び AS0011 試験)

<sup>3)</sup> 共変量として、CL/F に対してベースライン時の併用薬(MTX、OCS 及び csDMARDs)の使用の有無、TNF 阻害薬の使用歴の有無、 生物製剤の使用歴の有無、ADA/中和抗体の発現状況、ADA の抗体価、ベースライン時の hs-CRP、年齢、性別、人種、疾患、罹病期間及び肝機能検査値(ベースライン時の AST、ALT 及びビリルビン)が、V/F に対して ADA/中和抗体の発現状況、年齢、性別、人種 及び疾患が、相対的バイオアベイラビリティに対して年齢、性別、人種及び疾患が検討された。

対象	指標	プラセボ	16 mg Q4W	80 mg Q4W	160 mg Q4W	320 mg Q4W
C A	ASAS20 反応率	42 [40, 45]	55 [53, 58]	67 [64, 70]	72 [69, 75]	74 [71, 77]
axSpA	ASAS40 反応率	16 [14, 18]	27 [25, 30]	41 [38, 44]	48 [45, 51]	51 [48, 55]

中央値 [95%予測区間] (%)

# 6.4 安全性に係る曝露量-反応解析(CTD 5.3.5.3.3、5.3.5.3.6、5.3.5.3.8、5.3.5.3.10)

PsA 患者を対象とした 3 つの臨床試験 (PA0010、PA0011 及び PA0012 試験 4)) 及び axSpA 患者を対象とした 2 つの臨床試験 (AS0010 及び AS0011 試験) から得られたデータを用いて安全性に係る曝露量 一反応解析が実施された。全有害事象及び感染症に該当する有害事象の血漿中本薬トラフ濃度の四分位別の発現状況は表 9 のとおりであり、本薬の曝露量と安全性に明確な関連は認められなかった。

	次 9 血衆十年来下 / / 優及に床る四月世別が有音事家の先先代代									
	対象		Ps	A		axSpA				
	本薬トラフ濃 範囲(μg/mL)	7.71 以下	7.71 超 10.9 以下	10.9 超 14.8 以下	14.8 超	9.33 以下	9.33 超 13.1 以下	13.1 超 16.8 以下	16.8 超	
	例数	242	243	240	241	118	120	115	114	
総明	暴露期間 ♭)	458	465	435	468	103	106	102	101	
全有害	事象	204 (84.3) 133.3	204 (84.0) 130.8	202 (84.2) 149.4	201 (83.4) 135.2	91 (77.1) 212.5	89 (74.2) 185.1	76 (66.1) 148.1	88 (77.2) 202.2	
感染症	(SOC)	143 (59.1) 53.1	146 (60.1) 53.6	141 (58.8) 58.3	148 (61.4) 57.0	57 (48.3) 83.3	64 (53.3) 95.5	47 (40.9) 63.7	55 (48.2) 78.6	
1 1	ンジダ感染 HLT)	23 (9.5) 5.3	14 (5.8) 3.1	29 (12.1) 7.2	30 (12.4) 6.9	7 (5.9) 7.1	12 (10.0) 12.1	6 (5.2) 6.1	8 (7.0) 8.2	
	腔カンジダ症 PT)	18 (7.4) 4.1	14 (5.8) 3.1	20 (8.3) 4.8	22 (9.1) 5.0	6 (5.1) 6.0	7 (5.8) 6.9	5 (4.3) 5.0	7 (6.1) 7.2	

表 9 血漿中本薬トラフ濃度に係る四分位別の有害事象の発現状況

#### 6.R 機構における審査の概略

機構は、既承認の乾癬患者における本薬曝露量(令和3年11月22日付け審査報告書「ビンゼレックス皮下注160 mg シリンジ他」参照)と比較してPsA患者及びaxSpA患者で曝露量が高くなる傾向は示されていないことを確認し、臨床薬理の観点からPsA患者及びaxSpA患者に対する新たな懸念は示されていないと判断した。ただし、ADAの影響に係る判断については、6.R.1項に記載する。

### 6.R.1 ADA について

申請者は、ADA の発現状況 <sup>5)</sup>並びに ADA が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、PsA 患者対象の第Ⅲ相試験(PA0010、PA0011 及び PA0012 試験 <sup>4)</sup>)併合集団及び axSpA 患者対象の第Ⅲ相試験(AS0010 及び AS0011 試験)の併合集団成績に基づき、以下のように説明している。

PsA 患者に本剤 160 mg Q4W 投与時の ADA 発現有無別の血漿中本薬濃度、有効性及び有害事象の発現状況は、それぞれ表 10、表 11 及び表 12 のとおりであった。

4) PA0010 又は PA0011 試験を完了した患者を対象に非盲検下で本剤 160 mg を Q4W で最長 140 週間皮下投与した試験。投与 16 週時以降、トレーニングを受けた患者は自己投与可能とされた。

a) PASI スコアに係る薬物動態/薬力学モデルは、 $E_{max}$ モデルで表される薬剤効果により生成速度定数  $(k_{in})$  が低下する間接反応 モデルで記述された。また、ACR 改善率及び ASAS 反応率に係る薬物動態/薬力学モデルは、 $E_{max}$ モデルで表される薬剤効果 に投与期間の影響を考慮した比例オッズモデルで記述された。

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

a) PA0010、AS0010 及び AS0011 試験の被験者は投与 52 週時、PA0012 試験に参加した PA0011 試験の被験者は投与 24 週時、PA0012 試験に参加しなかった PA0011 試験の被験者は投与 16 週時の血漿中本薬濃度。

b) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった被験者については投与期間) の合計

<sup>5)</sup> ADA 陽性例は投与期間中に1回以上ADA が検出された被験者、ADA 陰性例は投与期間中にADA が検出されなかった被験者と定義された。中和抗体の測定は、ベースライン時を含む試験期間中にADA が検出された被験者に対して実施され、中和抗体陽性例は試験期間中に1回以上中和抗体が検出された被験者、中和抗体陰性例は試験期間中に中和抗体が検出されなかった被験者と定義された。

表 10 本剤 160 mg Q4W 群の ADA 発現有無別の血漿中本薬濃度推移(PA0010 及び PA0011 試験 <sup>3)</sup>、μg/mL)

	投与2週	投与4週	投与8週	投与 12 週	投与16週	投与 20 週	投与 24 週	投与36週	投与 52 週
ADA 陰性	$11.3 \pm 3.4$	$6.88 \pm 3.41$	$9.34 \pm 3.85$	$10.9 \pm 4.8$	$11.3 \pm 5.4$	$12.4 \pm 5.4$	$12.8 \pm 5.4$	$12.9 \pm 5.6$	$12.6 \pm 5.4$
ADA 長压	(201)	(362)	(361)	(351)	(348)	(192)	(188)	(187)	(183)
ADA 陽性/	$10.5 \pm 3.9$	$6.79 \pm 2.66$	$9.39 \pm 4.32$	$10.5 \pm 4.7$	11.2±4.9	$12.0 \pm 5.2$	$12.8 \pm 5.7$	12.6±5.7	$11.8 \pm 5.5$
中和抗体陰性	(111)	(172)	(169)	(171)	(171)	(111)	(104)	(106)	(107)
ADA 陽性/	$10.9 \pm 3.6$	$6.39 \pm 2.52$	$8.81 \pm 3.70$	$9.47 \pm 4.49$	9.50±4.88	$10.2 \pm 5.1$	$10.3 \pm 5.0$	10.6±4.9	11.2±5.5
中和抗体陽性	(76)	(113)	(109)	(109)	(109)	(73)	(69)	(72)	(68)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

表 11 本剤 160 mg Q4W 群の ADA 発現有無別の有効性(PA0010 及び PA0011 試験 a))

		投与2週	投与4週	投与8週	投与 12 週	投与 16 週	投与 20 週	投与 24 週	投与 36 週	投与 52 週
ACR50 改善率	ADA 陰性	6.4 (13/203)	17.0 (62/365)	31.5 (115/365)	34.8 (127/365)	45.8 (167/365)	48.8 (99/203)	48.3 (98/203)	52.7 (107/203)	58.1 (118/203)
	ADA 陽性/ 中和抗体陰性	10.7 (12/112)	19.5 (34/174)	37.9 (66/174)	43.7 (76/174)	44.8 (78/174)	56.3 (63/112)	52.7 (59/112)	55.4 (62/112)	60.7 (68/112)
	ADA 陽性/ 中和抗体陽性	6.5 (5/77)	14.9 (17/114)	28.1 (32/114)	39.5 (45/114)	40.4 (46/114)	46.8 (36/77)	45.5 (35/77)	57.1 (44/77)	57.1 (44/77)
	ADA 陰性	8.1 (7/86)	25.7 (48/187)	50.3 (94/187)	63.6 (119/187)	65.2 (122/187)	70.9 (61/86)	77.9 (67/86)	80.2 (69/86)	80.2 (69/86)
PASI90 改善率	ADA 陽性/ 中和抗体陰性	3.1 (2/64)	25.0 (27/108)	55.6 (60/108)	59.3 (64/108)	70.4 (76/108)	81.3 (52/64)	82.8 (53/64)	81.3 (52/64)	79.7 (51/64)
	ADA 陽性/ 中和抗体陽性	4.2 (2/48)	18.9 (14/74)	39.2 (29/74)	54.1 (40/74)	59.5 (44/74)	66.7 (32/48)	70.8 (34/48)	79.2 (38/48)	66.7 (32/48)

<sup>% (</sup>例数)

表 12 ADA 発現有無別の有害事象の発現状況 (PA0010、PA0011 及び PA0012 試験)

	ADA 陰性	ADA 陽性/ 中和抗体陰性	ADA 陽性/ 中和抗体陽性
例数	477	374	238
総曝露期間 a)	794	712	446
全有害事象	393 (82.4) 141.7	310 (82.9) 139.9	207 (87.0) 155.6
重篤な有害事象	58 (12.2) 7.8	38 (10.2) 5.6	26 (10.9) 6.2
過敏症反応(SMQ)	47 (9.9) 6.3	37 (9.9) 5.5	28 (11.8) 6.7
注射部位反応(HLT)	0	0	1 (0.4) 0.2

上段:例数(%)、下段:総曝露期間 3で調整した100人・年当たりの発現例数

また、axSpA 患者に本剤 160 mg Q4W 投与時の ADA 発現有無別の血漿中本薬濃度、有効性及び有害 事象の発現状況は、それぞれ表 13、表 14 及び表 15 のとおりであった。

表 13 本剤 160 mg Q4W 投与時の ADA 発現有無別の血漿中本薬濃度推移(AS0010 及び AS0011 試験、μg/mL)

	投与2週	投与4週	投与8週	投与 12 週	投与 16 週	投与 20 週	投与 24 週	投与 36 週	投与 52 週
ADA 陰性	$10.8 \pm 3.5$	$6.99 \pm 2.44$	$9.98 \pm 3.68$	$11.4 \pm 4.4$	$12.2 \pm 5.0$	$12.2 \pm 5.1$	$12.7 \pm 5.3$	$12.6 \pm 5.5$	$13.2 \pm 5.6$
	(134)	(141)	(140)	(140)	(138)	(135)	(137)	(136)	(128)
ADA 陽性/	$11.2\pm3.0$	$7.28\pm2.38$	$10.5 \pm 3.8$	$12.2 \pm 4.9$	$13.1 \pm 5.7$	$13.4 \pm 5.8$	$13.7 \pm 6.1$	$14.1 \pm 7.4$	$14.9 \pm 7.6$
中和抗体陰性	(83)	(86)	(78)	(76)	(81)	(78)	(75)	(72)	(69)
ADA 陽性/	$11.0\pm3.5$	$7.14\pm2.56$	$10.5 \pm 4.3$	$11.4 \pm 5.2$	$11.3 \pm 4.4$	$11.5 \pm 5.1$	$11.3 \pm 4.4$	$11.2 \pm 4.6$	$12.8 \pm 5.4$
中和抗体陽性	(66)	(68)	(67)	(65)	(64)	(65)	(62)	(55)	(50)

平均値 ±標準偏差(例数)

a) 投与 20 週以降は PA0010 試験の成績

a) 投与20週以降はPA0010試験の成績

いずれの群においてもアナフィラキシー反応 (SMQ) の発現は認められなかった。 a) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった被験者については投与期間) の合計

表 14 本剤 160 mg Q4W 投与時の ADA 発現有無別の有効性(AS0010 及び AS0011 試験)

		投与2週	投与4週	投与8週	投与12週	投与 16 週	投与 24 週	投与 36 週	投与 52 週
	ADA 陰性	18.4	34.0	38.3	48.9	51.8	67.4	68.8	70.2
		(26/141)	(48/141)	(54/141)	(69/141)	(73/141)	(95/141)	(97/141)	(99/141)
ASAS40 反応率	ADA 陽性/	16.3	27.9	39.5	46.5	45.3	40.7	54.7	59.3
	中和抗体陰性	(14/86)	(24/86)	(34/86)	(40/86)	(39/86)	(35/86)	(47/86)	(51/86)
	ADA 陽性/	17.6	30.9	36.8	39.7	42.6	48.5	50.0	57.4
	中和抗体陽性	(12/68)	(21/68)	(25/68)	(27/68)	(29/68)	(33/68)	(34/68)	(39/68)

% (例数)

表 15 ADA 発現有無別の有害事象の発現状況 (AS0010 及び AS0011 試験)

	ADA 陰性	ADA 陽性/ 中和抗体陰性	ADA 陽性/ 中和抗体陽性
例数	281	135	98
総曝露期間 a)	237	119	88
全有害事象	198 (70.5) 167.8	108 (80.0) 223.4	75 (76.5) 220.8
重篤な有害事象	12 (4.3) 5.2	9 (6.7) 7.8	6 (6.1) 6.9
過敏症反応(SMQ)	17 (6.0) 7.4	22 (16.3) 20.4	9 (9.2) 10.8
注射部位反応(HLT)	1 (0.4) 0.4	1 (0.7) 0.8	0

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

以上より、PsA 患者及び axSpA 患者ともに中和抗体陽性例では血漿中本薬濃度が低下する傾向が認められ、ADA 陽性例及び中和抗体陽性例では有効性の低下傾向が認められた一方、ADA 陽性例及び中和抗体陽性例においても投与 52 週にかけて反応率又は改善率が上昇し、ADA 及び中和抗体は本剤の有効性に対し臨床的に意義のある影響は及ぼさないと考えられる。また、ADA 及び中和抗体の安全性に対する臨床的に意義のある影響は認められなかった。

機構は、中和抗体陽性例では有効性の反応率又は改善率が陰性例に比べて低いことも考慮すると、ADA の発現が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できないことから、既承認効能・効果と同様に、本剤の臨床試験における ADA の発現状況並びに ADA 発現による本薬の薬物動態、有効性及び安全性に対する影響を添付文書等で適切に情報提供するとともに、製造販売後においても ADA の発現による影響について引き続き注視し、得られた情報を速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

### 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

#### 7.1 PsA

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 16 に示す試験成績が提出された。その他の資料として、国際共同第Ⅲ相試験である PA0012 試験 4の中間解析の成績が提出された。

表 16 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

相	試験名	実施 地域	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略 (すべて皮下投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
П	PA0008	海外	PsA 患者		①本剤 16 mg Q4W <sup>a)</sup> ②本剤 160 mg Q4W ③本剤 160 mg Q4W(初回のみ 320 mg) ④本剤 320 mg Q4W ⑤プラセボ <sup>a)</sup>	有効性・安全性 【投与 12 週時における ACR50 改善率】

いずれの群においてもアナフィラキシー反応(SMQ)の発現は認められなかった。

a) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった被験者については投与期間) の合計

相	試験名	実施 地域	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略 (すべて皮下投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
Ш	PA0010	国際共同	生物製剤未治療の PsA 患者	①431 ②281 ③140	①本剤 160 mg Q4W ②プラセボ <sup>b)</sup> ③アダリムマブ 40 mg Q2W	有効性・安全性 【投与 16 週時における ACR50 改善率】
III	PA0011	国際 共同	TNF 阻害薬で効果 不十分な PsA 患者	①267 ②133	①本剤 160 mg Q4W ②プラセボ	有効性・安全性 【投与 16 週時における ACR50 改善率】

a) 投与 12 週時以降は本剤 160 mg Q4W 又は本剤 320 mg Q4W

# 7.1.1 第Ⅱ相試験

# 7.1.1.1 PsA 患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1.1: PA0008 試験 [2016 年 10 月~2018 年 7 月])

PsA 患者(表 17) (目標例数 200 例〔各群 40 例〕)を対象に、本剤の PsA に対する有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、ポーランド、米国、チェコ等の 6 の国又は地域で実施された。

## 表 17 主な選択・除外基準

#### <主な選択基準>

- 1. 18 歳以上
- 2. スクリーニングの 6 カ月以上前から症状を有し、CASPAR 分類基準により成人発症の PsA と 診断されており、ベースライン時に圧痛関節数 3/78 以上及び腫脹関節数 3/76 以上を有する
- 3. リウマトイド因子陰性かつ抗 CCP 抗体陰性
- 4. 局面型皮疹を有する又は尋常性乾癬の既往歴を有する
- <主な除外基準>
- 1. 乾癬性紅皮症、滴状乾癬、膿疱性乾癬又は薬剤性乾癬を有する
- 2. PsA 又は尋常性乾癬以外の炎症性疾患を有する

本試験は、2期(二重盲検期:投与12週まで、用量盲検期:投与12週から投与48週まで)から構成された。用法・用量は、本剤16、160、320 mg 若しくはプラセボをQ4W、又は0週時に本剤320 mg を皮下投与(LD) した後、本剤160 mg をQ4W で皮下投与することと設定され、本剤16 mg 群及びプラセボ群の被験者は、用量盲検期は本剤160 又は320 mg をQ4W で皮下投与することと設定された。

無作為化のされた 206 例(本剤各群 41 例、プラセボ群 42 例)全例に治験薬が 1 回以上投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

二重盲検期における中止例は、本剤 160 mg 群 2.4%(1/41 例、有害事象)、本剤 320 mg LD+160 mg 群 4.9%(2/41 例、有害事象、その他各 1 例)であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時における ACR50 改善率(定義は 10 項参照)は表 18 のとおりであった。

表 18 投与 12 週時における ACR50 改善率 (FAS、NRI)

投与群	本剤 16 mg 群	本剤 160 mg 群	本剤 320 mg 群	プラセボ群	本剤 320 mg LD +160 mg 群
投与 12 週時における ACR50 改善率	26.8 (11/41 <sup>a)</sup> )	41.5 (17/41)	24.4 (10/41)	7.1 (3/42)	46.3 (19/41)
p 値 <sup>b)</sup> 0.031					

<sup>% (</sup>例数)

b) 投与 16 週時以降は本剤 160 mg Q4W

a) 初回投与時に誤って本剤160 mgの投与を受けた2例 (いずれも投与12週時におけるACR50改善) を含む

b) 有意水準両側5%、地域(北米/西欧/東欧)及びTNF阻害薬の使用歴の有無を層別因子として、全投与群を対象とした用量反応 関係の有無に対する修正リジットスコアを用いた一般化Mantel検定(検定統計量の計算に本剤320 mg LD+160 mg群の結果は含め ていない)

<sup>9</sup> 地域(北米/欧州)及びTNF阻害薬の使用歴の有無が層別因子とされ、TNF阻害薬の使用歴のある患者の組入れは、全体集団の約30%までとされた。

二重盲検期における有害事象は、本剤  $16 \,\mathrm{mg}$  群 33.3%(13/39 例  $^7$ )、本剤  $160 \,\mathrm{mg}$  群 44.2%(19/43 例  $^7$ )、本剤  $320 \,\mathrm{mg}$  LD+ $160 \,\mathrm{mg}$  群 39.0%(16/41 例)、本剤  $320 \,\mathrm{mg}$  群 48.8%(20/41 例)、プラセボ群 57.1%(24/42 例)に認められ、主な有害事象は表  $19 \,\mathrm{O}$ とおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 160 mg 群 2.3% (1/43 例、薬物性肝障害)、本剤 320 mg LD+160 mg 群 4.9% (2/41 例、蜂巣炎、E型肝炎各 1 例)、プラセボ群 2.4% (1/42 例、心房細動)に認められ、このうち本剤 160 mg 群 1 例 (薬物性肝障害)については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤  $160 \,\mathrm{mg}$  群 2.3%(1/43 例)、本剤  $320 \,\mathrm{mg}\,\mathrm{LD} + 160 \,\mathrm{mg}$  群 7.3%(3/41 例)、プラセボ群 4.8%(2/42 例)に認められた。

副作用は、本剤  $16 \,\mathrm{mg}$  群 7.7%(3/39 例)、本剤  $160 \,\mathrm{mg}$  群 14.0%(6/43 例)、本剤  $320 \,\mathrm{mg}$  LD+ $160 \,\mathrm{mg}$  群 19.5%(8/41 例)、本剤  $320 \,\mathrm{mg}$  群 19.5%(8/41 例)、プラセボ群 9.5%(4/42 例)に認められた。

	19 いすれかの群で	3%以上認められたる	月舌事家 (一里百使月	明、女生性解析对象的	長団)
事象名	本剤 16 mg 群 (39 例)	本剤 160 mg 群 (43 例)	本剤 320 mg LD +160 mg 群 (41 例)	本剤 320 mg 群 (41 例)	プラセボ群 (42 例)
鼻咽頭炎	3 (7.7)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.4)	0
気道感染	2 (5.1)	2 (4.7)	0	0	0
耳感染	2 (5.1)	1 (2.3)	0	0	0
乾癬性関節症	2 (5.1)	0	0	0	3 (7.1)
不眠症	2 (5.1)	0	0	2 (4.9)	0
口腔咽頭痛	2 (5.1)	0	0	0	0
血圧上昇	1 (2.6)	0	0	2 (4.9)	0
ALT 増加	0	2 (4.7)	2 (4.9)	0	0
リンパ球減少症	0	2 (4.7)	1 (2.4)	0	1 (2.4)
尿路感染	0	2 (4.7)	0	0	0
口内炎	0	0	2 (4.9)	0	0
副鼻腔炎	0	0	1 (2.4)	2 (4.9)	0
頭痛	0	0	1 (2.4)	0	2 (4.8)
咽頭炎	0	0	0	2 (4.9)	0
高血圧	0	0	0	1 (2.4)	4 (9.5)
心房細動	0	0	0	0	2 (4.8)

表 19 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (二重盲検期、安全性解析対象集団)

例数(%)

初回投与時に誤って本剤 160 mg の投与を受けた本剤 16 mg 群の 2 例は本剤 160 mg 群に含めて集計

全試験期間における有害事象は、本剤  $160 \,\mathrm{mg}$  投与例  $^{8)}$  74.6%(94/126 例)、本剤  $320 \,\mathrm{mg}$  投与例 71.3%(57/80 例)に認められ、主な有害事象は表  $20 \,\mathrm{の}$ とおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 160 mg 投与例 6.3%(8/126 例、薬物性肝障害、蜂巣炎、E型肝炎、甲状腺腫、慢性中耳炎、変形性関節症、表皮内悪性黒色腫、手根管症候群各 1 例)に認められ、このうち薬物性肝障害、慢性中耳炎及び表皮内悪性黒色腫については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 160 mg 投与例 4.8%(6/126 例)、本剤 320 mg 投与例 2.5%(2/80 例)に認められた。

副作用は、本剤  $160\,\mathrm{mg}$  投与例 34.1%  $(43/126\,\mathrm{M})$  、本剤  $320\,\mathrm{mg}$  投与例 36.3%  $(29/80\,\mathrm{M})$  に認められた。

<sup>&</sup>lt;sup>7)</sup> 初回投与時に誤って本剤 160 mg の投与を受けた本剤 16 mg 群の 2 例は本剤 160 mg 群に含めて集計された。

<sup>8)</sup> 二重盲検期に本剤 320 mg LD+160 mg 群に割り付けられた被験者 41 例及び治験薬投与中止のため本剤投与がなされていない被験者 2 例は本剤 160 mg 群に含めて集計された。

表 20 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (全試験期間、安全性解析対象集団)

事象名	本剤 160 mg 投与例 (126 例)	本剤 320 mg 投与例 (80 例)	事象名	本剤 160 mg 投与例 (126 例)	本剤 320 mg 投与例 (80 例)
鼻咽頭炎	12 (9.5)	11 (13.8)	鼻炎	5 (4.0)	2 (2.5)
上気道感染	12 (9.5)	8 (10.0)	咽頭炎	4 (3.2)	7 (8.8)
気道感染	8 (6.3)	2 (2.5)	AST 増加	4 (3.2)	2 (2.5)
気管支炎	7 (5.6)	3 (3.8)	尿路感染	4 (3.2)	1 (1.3)
口腔カンジダ症	6 (4.8)	4 (5.0)	リンパ球減少症	4 (3.2)	0
副鼻腔炎	6 (4.8)	4 (5.0)	口腔真菌感染	3 (2.4)	3 (3.8)
ALT 増加	6 (4.8)	3 (3.8)	インフルエンザ	2 (1.6)	3 (3.8)
口内炎	6 (4.8)	2 (2.5)	潜伏結核	1 (0.8)	3 (3.8)
扁桃炎	6 (4.8)	2 (2.5)	不眠症	0	3 (3.8)

例数 (%)

## 7.1.2 第Ⅲ相試験

# 7.1.2.1 生物製剤未治療の PsA 患者を対象とした国際共同試験 (5.3.5.1.2: PA0010 試験 [2019 年 5 月~2022 年 7 月])

生物製剤未治療の PsA 患者(表 21)(目標例数 840 例〔本剤群 420 例、アダリムマブ群 140 例、プラセボ群 280 例〕<sup>9)</sup>を対象に、本剤の PsA に対する有効性の検証及び安全性を検討するため、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、ポーランド、チェコ等の 14 の国又は地域で実施された。

#### 表 21 主な選択・除外基準

#### <主な選択基準>

- 1. 18 歳以上
- 2. 成人発症の PsA と診断されており、スクリーニングの 6 カ月以上前から CASPAR 分類基準に合致し、ベースライン時に圧痛関節痛 3/68 以上及び腫脹関節痛 3/66 以上を有する
- 3. リウマトイド因子陰性かつ抗 CCP 抗体陰性
- 4. 局面型皮疹を有する又は尋常性乾癬の既往歴を有する
- 5. 医師によりアダリムマブによる治療に対して適格であると判断された
- <主な除外基準>
- 1. PsA 又は尋常性乾癬治療のための生物製剤投与歴を有する
- 2. 慢性局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬(乾癬性紅皮症、滴状乾癬、膿疱性乾癬、薬剤性乾癬等)を有 する
- 3. PsA 又は尋常性乾癬以外の炎症性疾患を有する
- 4. PsA に対し、MTX、SSZ、アプレミラスト、HCQ、LEF、NSAIDs/COX-2 阻害薬及び OCS 以外の薬剤を使用している患者(一定用量・用量の鎮痛薬を除く)

本試験は、2期(二重盲検期:投与 16 週まで、実薬投与盲検期:投与 16 週から投与 52 週まで)から構成された。用法・用量は、本剤  $160 \, mg$  を  $Q4W^{10}$ 、又はアダリムマブ  $40 \, mg^{11}$  若しくはプラセボを Q2W で皮下投与することと設定され、プラセボ群の被験者は、実薬投与盲検期は本剤  $160 \, mg$  を Q4W で皮下投与 120 することと設定された。

無作為化 <sup>13)</sup>された 852 例(本剤群 431 例、アダリムマブ群 140 例、プラセボ群 281 例)が有効性解析 対象集団とされた。有効性解析対象集団のうち治験薬が 1 回以上投与された全例が安全性解析対象集団

二重盲検期に本剤 320 mg LD+160 mg 群に割り付けられた被験者 41 例及び治験薬投与中止のため本剤投与がなされていない被験者 2 例 は本剤 160 mg 群に含めて集計

<sup>9)</sup> 主要評価項目である投与 16 週時における ACR50 改善率について、本剤群とプラセボ群の期待値をそれぞれ 43.8%、16.0%と仮定し、 有意水準両側 5%の下、本剤群とプラセボ群の目標例数をそれぞれ 420 例、280 例とした場合、検出力は 99% 超であった。

<sup>10)</sup> 盲検性の維持のため、投与2週時及び以後Q4Wでプラセボが投与された。

<sup>11)</sup> 本邦での PsA に対する承認用法・用量は初回に 80 mg、以後 40 mg を Q2W で皮下投与、効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量可とされている。

<sup>12)</sup> 盲検性の維持のため、投与 18 週時及び以後 Q4W でプラセボが投与された。

<sup>13)</sup> 地域(北米/西欧/東欧/アジア)及び骨びらんの有無が層別因子とされ、スクリーニング時に hs-CRP が 6 mg/L 以上又は X 線画像で手又は足に骨びらんが認められる被験者を全被験者の 45%以上登録することとされた。

### とされた。

二重盲検期における中止例は、本剤群 3.7% (16/431 例)、アダリムマブ群 2.1% (3/140 例)、プラセ ボ群 3.6% (10/281 例) であり、主な中止理由は、有害事象(本剤群 1.9% [8/431 例] 、アダリムマブ群 1.4%〔2/140例〕、プラセボ群 0.7%〔2/281例〕)、同意撤回(本剤群 1.4%〔6/431 例〕、アダリムマブ 群 0.7% [1/140 例] 、プラセボ群 1.4% [4/281 例] )であった。

有効性解析対象集団のうち、日本人部分集団は23例(本剤群14例、アダリムマブ群4例、プラセボ 群5例)であり、二重盲検期における中止例は、本剤群で1例(有害事象)認められた。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における ACR50 改善率(定義は 10 項参照) は表 22 のとお りであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対す る本剤群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 22 のとおりであった。

次 22								
集団	全体集団			日本人部分集団				
投与群	本剤群	アダリムマブ群	プラセボ群	本剤群	アダリムマブ群	プラセボ群		
投与 16 週時における ACR50 改善率	43.9 (189/431)	45.7 (64/140)	10.0 (28/281)	50.0 (7/14)	75.0 (3/4)	0 (0/5)		
プラセボ群との差 [95%CI] p 値 <sup>a),b)</sup>	31.2 [25.2, 37.3] <sup>a)</sup> < 0.001			NE [NE, NE] —				

ま 22 投与 16 週時における ACD 50 改善家 (右効性解析対象集団 NDI)

二重盲検期における有害事象は、本剤群 59.6% (257/431 例)、アダリムマブ群 59.3% (83/140 例)、 プラセボ群 49.5% (139/281 例) に認められ、主な有害事象は表 23 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 1.9%(8/431 例、うっ血性心不全、便秘、薬物性肝障害、肺炎、関節損傷 /四肢損傷、半月板損傷、基底細胞癌、ALT 増加/血中ビリルビン増加各1例)、アダリムマブ群1.4% (2/140 例、帯状疱疹、内軟骨腫症各 1 例)、プラセボ群 1.1%(3/281 例、足関節部骨折、乳癌第 1 期、 IgA 腎症各 1 例)に認められ、このうち本剤群 2 例(薬剤性肝障害、肺炎)については、治験薬との因 果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 1.9%(8/431 例)、アダリムマブ群 2.1%(3/140 例)、プラセボ 群 1.1% (3/281 例) に認められた。

副作用は、本剤群 23.2%(100/431 例)、アダリムマブ群 24.3%(34/140 例)、プラセボ群 12.5%(35/281 例)に認められた。

表 23 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象(二重盲検期、安全性解析対象集団)								
事象名	本剤群 (431 例)	アダリムマブ群 (140 例)	プラセボ群 (281 例)	事象名	本剤群 (431 例)	アダリムマブ群 (140 例)	プラセボ群 (281 例)	
鼻咽頭炎	40 (9.3)	7 (5.0)	13 (4.6)	口腔ヘルペス	5 (1.2)	3 (2.1)	3 (1.1)	
上気道感染	22 (5.1)	3 (2.1)	18 (6.4)	リンパ球減少症	4 (0.9)	3 (2.1)	3 (1.1)	
頭痛	19 (4.4)	2 (1.4)	7 (2.5)	乾癬性関節症	4 (0.9)	1 (0.7)	7 (2.5)	
下痢	16 (3.7)	5 (3.6)	7 (2.5)	ALT 増加	3 (0.7)	7 (5.0)	2 (0.7)	
高血圧	12 (2.8)	4 (2.9)	11 (3.9)	浮動性めまい	3 (0.7)	3 (2.1)	3 (1.1)	
咽頭炎	11 (2.6)	2 (1.4)	4 (1.4)	高脂血症	2 (0.5)	4 (2.9)	1 (0.4)	
尿路感染	9 (2.1)	3 (2.1)	4 (1.4)	関節損傷	2 (0.5)	3 (2.1)	1 (0.4)	
口腔カンジダ症	9 (2.1)	0	0	AST 増加	1 (0.2)	4 (2.9)	2 (0.7)	
悪心	8 (1.9)	1 (0.7)	7 (2.5)	注射部位紅斑	1 (0.2)	4 (2.9)	0	
関節痛	6 (1.4)	1 (0.7)	8 (2.8)	例数 (%)		•	<u> </u>	

<sup>% (</sup>例数)

a) 投与群、地域(北米/西欧/東欧/アジア)及び骨びらんの有無を共変量としたロジスティック回帰モデル

b) 有意水準両側 5%

日本人部分集団の二重盲検期における有害事象は、本剤群 57.1% (8/14 例)、アダリムマブ群 50.0% (2/4 例)、プラセボ群 80.0% (4/5 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は肝機能検査値上昇(本剤群 2 例)であった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 7.1% (1/14 例、薬剤性肝障害)、プラセボ群 20.0% (1/5 例、IgA 腎症)に認められ、このうち本剤群 1 例 (薬剤性肝障害)については、治験薬との因果関係が否定されなかった。 投与中止に至った有害事象は、本剤群 7.1% (1/14 例)に認められた。

副作用は、本剤群 21.4% (3/14 例) に認められた。

全試験期間における有害事象は、本剤投与例 79.1% (555/702 例)、アダリムマブ群 80.7% (113/140 例) に認められ、主な有害事象は表 24 のとおりであった。

死亡は、本剤投与例 0.1% (1/702 例、外傷性ショック) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤投与例 6.6%(46/702 例)、アダリムマブ群 7.1%(10/140 例)に認められ、このうち本剤投与例 5 例(薬物性肝障害、肺炎、虚血性脳卒中、上気道感染、慢性リンパ性白血病第 0 期各 1 例)、アダリムマブ群 2 例(非アルコール性脂肪性肝炎、中耳炎各 1 例)については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤投与例 3.4% (24/702 例)、アダリムマブ群 5.7% (8/140 例) に認められた。

副作用は、本剤投与例 31.9% (224/702 例)、アダリムマブ群 38.6% (54/140 例) に認められた。

事象名	本剤投与例	アダリムマブ群	事象名	本剤投与例	アダリムマブ群
<b>学</b> 家石	(702 例)	(140 例)	<b>学</b> 家石	(702 例)	(140 例)
鼻咽頭炎	84 (12.0)	12 (8.6)	膀胱炎	11 (1.6)	3 (2.1)
上気道感染	50 (7.1)	8 (5.7)	肝酵素上昇	10 (1.4)	6 (4.3)
尿路感染	43 (6.1)	5 (3.6)	浮動性めまい	10 (1.4)	5 (3.6)
頭痛	41 (5.8)	6 (4.3)	発疹	10 (1.4)	3 (2.1)
口腔カンジダ症	38 (5.4)	1 (0.7)	口腔ヘルペス	9 (1.3)	6 (4.3)
下痢	36 (5.1)	7 (5.0)	乾癬	9 (1.3)	4 (2.9)
咽頭炎	32 (4.6)	3 (2.1)	リンパ球減少症	9 (1.3)	3 (2.1)
高血圧	29 (4.1)	9 (6.4)	四肢痛	9 (1.3)	3 (2.1)
背部痛	29 (4.1)	6 (4.3)	関節損傷	7 (1.0)	4 (2.9)
関節痛	25 (3.6)	4 (2.9)	中耳炎	7 (1.0)	3 (2.1)
悪心	24 (3.4)	6 (4.3)	気道感染	7 (1.0)	3 (2.1)
コロナウイルス感染	20 (2.8)	4 (2.9)	高コレステロール血症	7 (1.0)	3 (2.1)
乾癬性関節症	17 (2.4)	5 (3.6)	注射部位紅斑	6 (0.9)	7 (5.0)
気管支炎	17 (2.4)	3 (2.1)	高脂血症	5 (0.7)	5 (3.6)
副鼻腔炎	17 (2.4)	3 (2.1)	注射部位反応	4 (0.6)	4 (2.9)
ALT 増加	16 (2.3)	11 (7.9)	不眠症	4 (0.6)	4 (2.9)
疲労	16 (2.3)	2 (1.4)	坐骨神経痛	4 (0.6)	3 (2.1)
口腔咽頭痛	15 (2.1)	2 (1.4)	呼吸困難	4 (0.6)	3 (2.1)
脱毛症	15 (2.1)	2 (1.4)	帯状疱疹	2 (0.3)	3 (2.1)
咳嗽	15 (2.1)	1 (0.7)	注射部位そう痒感	1 (0.1)	3 (2.1)
AST 増加	14 (2.0)	7 (5.0)	足関節部骨折	0	3 (2.1)
白血球減少症	14 (2.0)	3 (2.1)	例数 (%)		

表 24 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象 (全試験期間、安全性解析対象集団)

日本人部分集団の全試験期間における有害事象は、本剤投与例 84.2% (16/19 例)、アダリムマブ群 75.0% (3/4 例) に認められ、2 例以上認められた有害事象は表 25 のとおりであった。

死亡は、本剤投与例 5.3% (1/19 例、外傷性ショック) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤投与例 15.8% (3/19 例、脳挫傷、薬剤性肝障害、外傷性ショック各 1 例) に認められ、このうち薬剤性肝障害については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤投与例 10.5% (2/19 例) に認められた。

副作用は、本剤投与例 26.3% (5/19 例) に認められた。

1	我 25 2 内约工能以540C有音争家(主的恢郑时、女主任胜机对家来语、日本八印万来语)									
事象名	本剤投与例	アダリムマブ群	事象名	本剤投与例	アダリムマブ群					
子のでロ	(19 例)	(4例)	子のでは	(19 例)	(4 例)					
湿疹	5 (26.3)	0	靱帯捻挫	2 (10.5)	0					
背部痛	2 (10.5)	1 (25.0)	肝機能検査値上昇	2 (10.5)	0					
発熱	2 (10.5)	0	頭痛	2 (10.5)	0					
咽頭炎	2 (10.5)	0	例数 (%)		•					

表 25 2 例以上認められた有害事象(全試験期間、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

# 7.1.2.2 TNF 阻害薬で効果不十分な PsA 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1.3: PA0011 試験 「2019 年 3 月~2022 年 2 月〕)

TNF 阻害薬で効果不十分な PsA 患者 (表 26) (目標例数 390 例 [本剤群 260 例、プラセボ群 130 例] <sup>14)</sup>) を対象に、本剤の PsA に対する有効性の検証及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二 重盲検並行群間比較試験が、日本、ポーランド、ロシア等の 11 の国又は地域で実施された。

#### 表 26 主な選択・除外基準

#### <主な選択基準>

- 1. 18 歳以上
- 2. 成人発症の PsA と診断されており、スクリーニングの 6 カ月以上前から CASPAR 分類基準 に合致し、ベースライン時にベースラインの圧痛関節痛 3/68 以上及び腫脹関節痛 3/66 以上 を有する
- 3. リウマトイド因子陰性かつ抗 CCP 抗体陰性
- 4. 局面型皮疹を有する又は尋常性乾癬の既往歴を有する
- 5. PsA 又は尋常性乾癬に対し、TNF 阻害薬を 3 カ月以上使用しても効果不十分又は不耐容 < 主な除外基準>
- 1. 慢性局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬(乾癬性紅皮症、滴状乾癬、膿疱性乾癬、薬剤性乾癬等)を有する
- 2. PsA 又は尋常性乾癬以外の炎症性性疾患を有する
- 3. TNF 阻害薬以外の生物製剤又は3剤以上のTNF 阻害薬の使用歴がある
- 4. PsA に対し、MTX、SSZ、アプレミラスト、HCQ、LEF、NSAIDs/COX-2 阻害薬及び OCS 以外の薬剤を使用している患者 (一定用量・用量の鎮痛薬を除く)

用法・用量は、本剤 160 mg 又はプラセボを Q4W で 16 週間、皮下投与することと設定された。

無作為化 <sup>15)</sup>された 400 例(本剤群 267 例、プラセボ群 133 例)が有効性解析対象集団とされた。有効性解析対象集団のうち治験薬が 1 回以上投与された 399 例(本剤群 267 例、プラセボ群 132 例)が安全性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤群 1.5%(4/267 例)、プラセボ群 6.0%(8/133 例)であり、主な中止理由は、同意撤回(本剤群 0.4%〔1/267 例〕、プラセボ群 3.0%〔4/133 例〕)、効果不十分(本剤群 0.4%〔1/267 例〕、プラセボ群 1.5%〔2/133 例〕)であった。

有効性解析対象集団のうち、日本人部分集団は12例(本剤群8例、プラセボ群4例)であり、中止例

<sup>&</sup>lt;sup>14)</sup> 主要評価項目である投与 16 週時における ACR50 改善率について、本剤群とプラセボ群の期待値をそれぞれ 26%、10%と仮定し、有意水準両側 5%の下、本剤群とプラセボ群の目標例数をそれぞれ 260 例、130 例とした場合、検出力は 96%であった。

<sup>15)</sup> 地域(北米/西欧/東欧/アジア)及び TNF 阻害薬の使用歴(1 剤/2 剤/不耐容)が層別因子とされた。

は認められなかった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における ACR50 改善率は表 27 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 27 のとおりであった。

表 27 授与 16 適時における ACR50 改善率(有効性解析対象集団、NRI)							
集団	全体集団		日本人部分集団				
投与群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群			
投与 16 週時における ACR50 改善率	43.4 (116/267) 6.8 (9/133)		25.0 (2/8)	25.0 (1/4)			
プラセボ群との差 [95%CI]	29.0 [21.9, 36.2] a)		0 [-60.2, 50.7]				
p 値 <sup>a),b)</sup>	< 0.001		_				

表 27 投与 16 週時における ACR50 改善率 (有効性解析対象集団、NRI)

有害事象は、本剤群 40.4% (108/267 例)、プラセボ群 33.3% (44/132 例) に認められ、主な有害事象は表 28 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 1.9%(5/267 例、腸閉塞、気管支炎、肺炎、関節損傷、中毒性脳症各 1 例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 0.7% (2/267 例) に認められた。

副作用は、本剤群 13.1%(35/267 例)、プラセボ群 3.0%(4/132 例)に認められた。

) V · 9 A D D 40 D ATT C Z 70 PY T PO	められた有音事家	(女主)工作的对象者
事象名	本剤群	プラセボ群
争豕石	(267 例)	(132 例)
鼻咽頭炎	10 (3.7)	1 (0.8)
口腔カンジダ症	7 (2.6)	0
上気道感染	6 (2.2)	2 (1.5)
コロナウイルス感染	5 (1.9)	6 (4.5)
尿路感染	5 (1.9)	3 (2.3)
高血圧	3 (1.1)	3 (2.3)

表 28 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

例数(%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 87.5% (7/8 例)、プラセボ群 50.0% (2/4 例) に認められたが、2 例以上認められた有害事象はなかった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 12.5% (1/8 例、腸閉塞) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 37.5% (3/8 例) に認められた。

# 7.1.R PsA に係る機構における審査の概略

### 7.1.R.1 開発計画について

申請者は、PsA に対する本剤の開発計画について、以下のように説明している。

PsA の病態及び疾患概念に国内外で大きな差異はなく、本邦における PsA の診断も、国際的に広く使用されている CASPAR 分類基準に基づき実施されている。PsA に対する薬物療法は、GRAPPA による治

<sup>% (</sup>例数)

a) 投与群、地域(北米/西欧・アジア/東欧)及び TNF 阻害薬の使用歴(1 剤/2 剤/不耐容)を共変量としたロジスティック回帰 モデル

b) 有意水準両側 5%

療ガイドラインが主に参照されており、PsA の治療体系に国内外で大きな違いはない(PsA 診療ガイドライン 2019、Nat Rev Rheumatol 2022; 18:465-79 等)。また、既承認効能・効果の患者において、本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていない(令和 3 年 11 月 22 日付け審査報告書「ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ他」参照)。

以上より、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験成績を中心に PsA に関する臨床データパッケージを構築し、日本人 PsA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

また、申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における「対象患者」、「用法・用量」及び「有効性の主要評価項目及び評価時期」について、以下のように説明している。

# ● 第Ⅲ相試験における対象患者について

PA0010 及び PA0011 試験の対象患者は、国際的に用いられている PsA の CASPAR 分類基準を満たし、 圧痛関節が 68 カ所中 3 カ所以上及び腫脹関節が 66 カ所中 3 カ所以上の疾患活動性を有する尋常性乾癬の診断又は既往歴がある PsA 患者を対象とした。また、先に述べた PsA の治療体系を踏まえ、本剤は既存治療によってもコントロール不十分な難治の PsA 患者に対して使用されるものと想定し、PA0010 試験ではアダリムマブの投与対象となる、つまり csDMARDs 等の全身療法で効果不十分な生物製剤による治療歴がない PsA 患者を、PA0011 試験では過去に PsA 又は尋常性乾癬に対する TNF 阻害薬(2 剤以下)による治療で効果不十分又は不耐容であった PsA 患者を対象とした。なお、PA0010 試験では本剤の関節損傷の進行の抑制の検討のため、関節構造の破壊進行のリスクが高いと考えられるスクリーニング時に hs-CRP が 6 mg/L 以上若しくは X 線画像で手若しくは足に 1 カ所以上の骨びらん又はその両方が認められる患者を 45%以上組み入れることとした。

# 第Ⅲ相試験における用法・用量について

PsA 患者を対象とした PA0008 試験において、主要評価項目である投与 12 週時における ACR50 改善率 (7.1.1.1 項参照)は、本剤 320 mg LD+160 mg 群が最も高く、次いで本剤 160 mg 群が高かったものの、本剤 160 mg 群に対する本剤 320 mg LD+160 mg 群のオッズ比 [95%CI] は 1.2 [0.49, 2.89] であり、初回負荷投与の有無による明確な差は認められなかった。安全性に用量間で明確な差異は認められなかった。以上より、第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量は  $160 \, \mathrm{mg}$  を Q4W で皮下投与することと設定した。

## 第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目及び評価時期について

PsA では関節症状に対する治療が中心となることから、腫脹・圧痛関節数、疼痛の症状、全般的な症状、機能障害の程度及び炎症に対する効果を複合的に評価できる ACR 改善率を使用した。PsA の治療薬開発に際し、これまでに実施された臨床試験では ACR20 改善率が汎用されてきたが、各国のガイドラインで可能な限り最も低いレベルの低疾患活動性の達成を目指すことが推奨されていることを踏まえて本剤の第Ⅱ相試験では ACR50 改善率を設定した。第Ⅱ相試験(PA0008 試験等)において、本剤の関節症状に対する有効性が期待できる結果が得られたことから、第Ⅲ相試験においても ACR50 改善率を有効性の主要評価項目に設定した。

主要評価項目の評価時期について、既承認効能・効果である尋常性乾癬では本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られることが示されており、プラセボ群に割り付けられた患者における不可逆的な関節損傷の可能性を最小限に抑えるため、第Ⅲ相試験における主要評価項目の評価時期は投与16 週時と設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、対象患者、用法・用量、有効性評価項目及び評価時期を以上のとお り設定した国際共同第Ⅲ相試験(PA0010 及び PA0011 試験)の成績に基づき、PsA に対する本剤の有効 性及び安全性を評価することは可能と考える。

# 7.1.R.2 有効性について

申請者は、PsA に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

臨床症状・徴候及び身体機能の改善効果について

PA0010 及び PA0011 試験のいずれにおいても、主要評価項目である投与 16 週時における ACR50 改善 率について、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた(表22及び表27)。 また、ACR コアセットの各項目並びにその他の臨床症状・徴候及び身体機能に関する評価項目の推移は 表 29、表 30 及び表 31 のとおりであり、いずれの評価項目においても投与 16 週時に本剤群においてプ ラセボ群を上回る改善傾向が認められ、投与期間を通じてその有効性は維持された。

PA0010 及び PA0011 試験の日本人部分集団における主要評価項目並びにその他の臨床症状・徴候及び 身体機能に関する評価項目の推移について、いずれの試験も日本人例数が限られているため結果の解釈 には注意を要するが、全体集団の成績を否定する成績ではないと考えている。

以上より、日本人 PsA 患者における本剤の臨床症状・徴候及び身体機能に対する有効性は示されたと 考える。

		表 29 臨床組	定状・徴候及び身体	機能に関する各評価	指標の推移(PA00	10 試験、有効性解析	「対象集団)	
				全体集団			日本人部分集団	
,	評価項目	評価時点	本剤群	アダリムマブ群	プラセボ→ 本剤群 <sup>a)</sup>	本剤群	アダリムマブ群	プラセボ→ 本剤群 <sup>a)</sup>
AC	R20 改善率	16 週	62.2 (268/431)	68.6 (96/140)	23.8 (67/281)	57.1 (8/14)	75.0 (3/4)	0 (0/5)
	(NRI)	52 週	71.2 (307/431)	72.9 (102/140)	68.0 (191/281)	64.3 (9/14)	75.0 (3/4)	60.0 (3/5)
AC	R50 改善率	16 週	43.9 (189/431)	45.7 (64/140)	10.0 (28/281)	50.0 (7/14)	75.0 (3/4)	0 (0/5)
	(NRI)	52 週	54.5 (235/431)	50.0 (70/140)	53.0 (149/281)	50.0 (7/14)	50.0 (2/4)	40.0 (2/5)
AC	R70 改善率	16 週	24.4 (105/431)	27.9 (39/140)	4.3 (12/281)	35.7 (5/14)	50.0 (2/4)	0 (0/5)
	(NRI)	52 週	39.2 (169/431)	37.9 (53/140)	35.9 (101/281)	42.9 (6/14)	50.0 (2/4)	20.0 (1/5)
MDA	達成率(NRI)	16 週	45.0 (194/431)	45.0 (63/140)	13.2 (37/281)	50.0 (7/14)	75.0 (3/4)	0 (0/5)
MDA :	運成学(NKI)	52 週	55.0 (237/431)	52.9 (74/140)	53.7 (151/281)	50.0 (7/14)	75.0 (3/4)	60.0 (3/5)
	圧痛関節数	ベースライン	16.8±11.8 (431)	$17.5 \pm 13.1 (140)$	$17.1 \pm 12.5 (281)$	$17.0 \pm 11.5 (14)$	9.0±1.4 (4)	8.8±5.8 (5)
	(TJC 68)	16 週	$6.6\pm9.4$ (416)	$6.1\pm10.5$ (135)	$13.7 \pm 13.6 (265)$	$6.6\pm8.1$ (13)	$3.3\pm4.0(4)$	$7.8\pm2.6(5)$
	(130 08)	52 週	$3.9\pm7.0$ (381)	4.4±7.7 (123)	4.8±9.0 (253)	$6.2\pm8.1$ (13)	$5.3\pm10.5$ (4)	$2.0\pm0.8$ (4)
	腫脹関節数	ベースライン	9.0 ± 6.2 (431)	9.7±7.1 (140)	9.5±7.3 (281)	$8.5\pm7.1$ (14)	8.0 ± 4.1 (4)	4.4±0.6 (5)
	(SJC 66)	16 週	$2.3\pm4.2$ (416)	$2.0\pm3.7$ (135)	6.3±7.8 (265)	$3.0\pm4.7(13)$	3.0±4.2 (4)	$3.4\pm2.3(5)$
ACR	(33C 00)	52 週	$1.2\pm3.1$ (381)	$1.3\pm2.6$ (123)	$1.6\pm4.0$ (253)	$2.1\pm4.7$ (13)	5.0±7.6 (6)	1.8±2.9 (4)
	患者による	ベースライン	$54.4\pm23.4$ (430)	$57.1\pm21.8(140)$	58.6±23.5 (281)	$58.0\pm18.2(14)$	58.8±32.8 (4)	58.8±22.2 (5)
コア	疾患活動性	16 週	$27.9\pm23.8$ (417)	29.9±24.2 (135)	$50.3\pm25.8$ (266)	$25.2\pm19.6$ (13)	15.0±15.6 (4)	$62.6\pm23.5(5)$
セ	の全般評価	52 週	$19.9 \pm 21.0 (382)$	22.9±22.1 (123)	22.7±23.1 (254)	$22.8\pm23.7$ (13)	$15.5 \pm 27.1$ (4)	$18.8 \pm 9.4$ (4)
ツ	医師による	ベースライン	$57.2 \pm 16.3 (426)$	57.3±17.5 (139)	$57.2 \pm 15.1 (280)$	47.6±23.3 (14)	$73.5\pm20.1$ (4)	57.4±20.7 (5)
ト構成	疾患活動性	16 週	$19.7 \pm 18.5 (417)$	$19.4 \pm 17.4 (135)$	$44.4 \pm 23.9$ (265)	$17.1 \pm 15.9 (13)$	$4.1\pm6.0(4)$	$54.6\pm27.7(5)$
成	の全般評価	52 週	$11.5 \pm 13.1 (379)$	$12.9 \pm 15.9$ (123)	$11.4 \pm 13.5 (251)$	$16.8\pm19.4(13)$	$2.1\pm1.5$ (4)	$7.0\pm4.7$ (4)
要素	患者による	ベースライン	$53.6 \pm 24.3 (430)$	$56.7 \pm 23.9  (140)$	$56.8\pm23.2$ (281)	$53.9\pm22.3$ (14)	41.3±19.3 (4)	$59.0 \pm 16.6 (5)$
	疼痛評価	16 週	$30.0\pm25.9$ (417)	$30.8\pm24.9$ (135)	49.8±26.1 (266)	$26.9\pm25.9$ (13)	$11.8 \pm 10.4$ (4)	$56.0\pm23.3(5)$
(OC)	/空州町 Щ	52 週	$21.9 \pm 22.6 (382)$	$22.9\pm23.8$ (123)	24.2±24.4 (254)	$21.8\pm22.4$ (13)	18.8±33.6 (4)	$15.5 \pm 6.6$ (4)
<u> </u>		ベースライン	$0.82\pm0.59$ (430)	$0.86\pm0.54$ (140)	$0.89\pm0.61$ (281)	$0.74\pm0.37$ (14)	$0.38\pm0.25$ (4)	$0.45\pm0.54(5)$
	HAQ-DI	16 週	$0.55\pm0.56$ (417)	$0.52\pm0.53$ (135)	$0.79\pm0.61$ (266)	$0.26\pm0.29$ (13)	$0.09\pm0.19$ (4)	$0.30\pm0.49(5)$
		52 週	$0.46\pm0.53$ (382)	$0.42\pm0.52$ (123)	$0.49\pm0.56$ (254)	$0.38\pm0.38$ (13)	0.19±0.38 (4)	$0.09\pm0.195$ (4)
	hs-CRP	ベースライン	$8.7 \pm 12.8$ (431)	$6.6\pm10.5$ (140)	11.4±22.3 (281)	4.0 ± 6.4 (14)	7.8±4.7 (4)	5.1 ± 8.4 (5)
	(mg/L)	16 週	$4.6\pm7.9$ (414)	2.7±4.5 (135)	$9.1 \pm 14.2$ (264)	1.0±0.9 (13)	$0.5\pm0.4$ (4)	4.4±5.0 (5)
	(IIIg/L)	52 週	$4.4\pm7.8$ (380)	$3.1\pm6.9(121)$	$4.6\pm8.4$ (254)	$1.2\pm1.1$ (13)	$0.3\pm0.1$ (4)	$0.8\pm0.4$ (4)

改善率及び達成率:%(例数)、各スコア:平均値±標準偏差(例数)

a) 16 週以降、本剤投与

表 30 末梢関節炎以外の臨床症状・徴候に関する各評価指標の推移 (PA0010 試験、有効性解析対象集団)

評価				全体集団			日本人部分集団	
対象	評価項目	評価時点	本剤群	アダリムマブ群	プラセボ→ 本剤群 <sup>a)</sup>	本剤群	アダリムマブ群	プラセボ→ 本剤群 <sup>a)</sup>
指趾炎	LDI 0 達成率	16 週	78.6 (44/56)	81.8 (9/11)	54.5 (18/33)	100 (2/2)	_	_
相風火	(NRI)	52 週	80.4 (45/56)	72.7 (8/11)	87.9 (29/33)	50.0 (1/2)	_	_
付着	LEI 0 達成率	16 週	50.3 (72/143)	50.0 (18/36)	41.4 (29/70)	42.9 (3/7)	50.0 (1/2)	0 (0/2)
部炎	(NRI)	52 週	60.8 (87/143)	58.3 (21/36)	62.9 (44/70)	57.1 (4/7)	100 (2/2)	50.0 (1/2)
体軸	BASDAI50 改善率	16 週	43.7 (136/311)	43.0 (46/107)	16.4 (35/213)	33.3 (3/9)	100 (3/3)	0 (0/3)
関節炎	(NRI)	52 週	53.4 (166/311)	48.6 (52/107)	47.4 (101/213)	55.6 (5/9)	100 (3/3)	66.7 (2/3)
	IGA(0,1)達成率	16 週	50.5 (103/204)	33.9 (21/62)	3.9 (5/129)	85.7 (6/7)	33.3 (1/3)	0 (0/4)
	(NRI)	52 週	55.4 (113/204)	51.6 (32/62)	53.5 (69/129)	71.4 (5/7)	100 (3/3)	0 (0/4)
	PASI75 改善率	16 週	77.4 (168/217)	66.2 (45/68)	12.9 (18/140)	57.1 (4/7)	100 (3/3)	0 (0/4)
乾癬	(NRI)	52 週	81.6 (177/217)	66.2 (45/68)	85.0 (119/140)	85.7 (6/7)	100 (3/3)	75.0 (3/4)
皮疹	PASI90 改善率	16 週	61.3 (133/217)	41.2 (28/68)	2.9 (4/140)	57.1 (4/7)	66.7 (2/3)	0 (0/4)
	(NRI)	52 週	71.4 (155/217)	60.3 (41/68)	75.7 (106/140)	85.7 (6/7)	100 (3/3)	50.0 (2/4)
	PASI100 改善率	16 週	47.5 (103/217)	20.6 (14/68)	2.1 (3/140)	42.9 (3/7)	0 (0/3)	0 (0/4)
	(NRI)	52 週	60.8 (132/217)	48.5 (33/68)	65.0 (91/140)	71.4 (5/7)	100 (3/3)	0 (0/4)
		ベースライン	$4.1\pm2.5$ (244)	3.7±0.3 (75)	$4.0\pm2.1$ (156)	$3.3\pm2.5(9)$	$3.3\pm1.2(3)$	$3.0\pm0.0(3)$
爪乾癬	mNAPSI (OC)	16 週時	$1.7\pm1.9$ (238)	1.6±0.2 (75)	$3.1\pm2.5$ (148)	1.1 ± 1.1 (8)	2.3±4.0 (3)	$2.3\pm0.6(3)$
		52 週時	$0.6\pm1.2$ (225)	1.0±0.2 (75)	$0.5\pm1.1$ (146)	$0.5\pm0.8$ (8)	$0.0\pm0.0(3)$	0.0, 2.0 (2)

改善率及び達成率:%(例数)、mNAPSI:平均値±標準偏差(例数)、一:該当なしa) 16 週以降、本剤投与

表 31 臨床症状・徴候及び身体機能に関する投与 16 週時における各評価指標の成績 (PA0011 試験、有効性解析対象集団)

評価 対象		評価項目		<b>∧</b> /+	1		
対象		三		全体集団		日本人部	部分集団
		пшлп	評価時点	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
	AC	R20 改善率(NRI)	16 週	67.0 (179/267)	15.8 (21/133)	75.0 (6/8)	25.0 (1/4)
	AC	R50 改善率(NRI)	16 週	43.4 (116/267)	6.8 (9/133)	25.0 (2/8)	25.0 (1/4)
	AC	R70 改善率(NRI)	16 週	26.6 (71/267)	0.8 (1/133)	12.5 (1/8)	0 (0/4)
	M	DA 達成率(NRI)	16 週	44.2 (118/267)	6.0 (8/133)	62.5 (5/8)	25.0 (1/4)
		圧痛関節数	ベースライン	$18.4 \pm 13.6 (267)$	$19.3 \pm 14.2 (133)$	$12.5 \pm 13.5$ (8)	21.5±26.6 (4)
		(TJC 68)	16 週	$7.5 \pm 10.0 (263)$	$16.3 \pm 14.7 (125)$	$6.3\pm6.7(8)$	21.6±27.5 (4)
	ACR	腫脹関節数	ベースライン	9.7±7.5 (267)	$10.36\pm8.2(133)$	9.9±11.4 (8)	12.8±16.9 (4)
		(SJC 66)	16 週	2.6±4.7 (263)	$7.7\pm8.2(125)$	3.3±5.0 (8)	12.4±18.5 (4)
	コア	患者による疾患活動	ベースライン	60.5±22.5 (267)	$63.0\pm22.0(133)$	49.3±28.2 (8)	47.8±27.0 (4)
<b>本</b> 相関即次	セ	性の全般評価	16 週	$28.4\pm24.3$ (263)	$57.0\pm25.8$ (125)	$18.0\pm20.4$ (8)	$40.8\pm43.7$ (4)
	ット	医師による疾患活動	ベースライン	$59.3 \pm 17.2 (267)$	$57.7 \pm 18.8  (132)$	54.0±14.8 (8)	$45.5\pm17.8$ (4)
1 1	構	性の全般評価	16 週	$19.7 \pm 17.8  (263)$	$50.7 \pm 24.0  (124)$	$19.5 \pm 19.4$ (8)	$40.0\pm32.3$ (4)
j.	構成要	患者による疼痛評価	ベースライン	$58.3 \pm 24.2 (267)$	61.7±24.6 (133)	$32.8\pm23.0$ (8)	38.0±38.5 (4)
5	安		16 週	$30.4\pm26.5$ (263)	$56.7\pm26.2$ (125)	15.3±16.81 (8)	44.3±43.0 (4)
	(OC)	IIAO DI	ベースライン	$0.97 \pm 0.59$ (267)	$1.04\pm0.69$ (133)	$0.25\pm0.30$ (8)	$1.22\pm0.93$ (4)
	(i)	HAQ-DI	16 週	$0.60\pm0.59$ (263)	$0.95\pm0.66$ (125)	$0.23\pm0.23$ (8)	$1.13\pm1.05$ (4)
		hs-CRP (mg/L)	ベースライン	$12.4 \pm 17.8 (267)$	11.6±18.5 (133)	8.3±5.6 (8)	3.4±4.8 (4)
		ns-CRP (mg/L)	16 週	$5.4\pm8.0$ (263)	$13.9 \pm 30.1 (125)$	$8.5\pm14.6(8)$	24.4±45.7 (4)
指趾炎	LD	DI 0 達成率(NRI)	16 週	70.6 (24/34)	42.9 (6/14)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)
付着部炎	LE	EI 0 達成率(NRI)	16 週	49.1 (52/106)	22.2 (8/36)	66.7 (4/6)	0 (0/2)
体軸関節炎 I	BASI	DAI50 改善率(NRI)	16 週	45.1 (92/204)	9.4 (9/96)	50.0 (1/2)	0 (0/1)
	IGA	A(0,1)達成率(NRI)	16 週	60.7 (99/163)	3.7(3/82)	66.7 (2/3)	0 (0/2)
乾癬皮疹	PAS	SI75 改善率(NRI)	16 週	82.4 (145/176)	10.2 (9/88)	100 (3/3)	0 (0/2)
平4/烘干/又7%	PAS	SI90 改善率(NRI)	16 週	68.8 (121/176)	6.8 (6/88)	66.7 (2/3)	0 (0/2)
	PAS	SI100 改善率(NRI)	16 週	58.5 (103/176)	4.5 (4/88)	33.3 (1/3)	0 (0/2)
爪乾癬		mNAPSI (OC)	ベースライン	4.3±2.8 (159)	4.5 ± 2.8 (83)	$4.5\pm2.9$ (4)	4.7±5.5 (3)
八八十七7無干		IIIINAFSI (UC)	16 週	$1.6\pm2.2$ (157)	4.0±3.2 (78)	$3.5\pm3.4(4)$	4.0±6.1 (3)

改善率及び達成率:%(例数)、各スコア:平均値±標準偏差(例数)

患者背景別の部分集団における投与 16 週時の ACR50 改善率は表 32 のとおりであり、例数が限られており結果の解釈には注意を要するものの、概ね本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

表 32 患者背景別の部分集団における投与 16 週時の ACR50 改善率 (PA0010 及び PA0011 試験、有効性解析対象集団、NRI)

		PA001	0 試験	PA001	1 試験
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
全体集団	Ī	43.9 (189/431)	10.0 (28/281)	43.4 (116/267)	6.8 (9/133)
年齢	中央値 <sup>a)</sup> 未満	52.1 (113/217)	6.7 (9/135)	43.4 (70/134)	3.1 (2/65)
十一個中	中央値 a)以上	35.5 (76/214)	13.0 (19/146)	34.6 (46/133)	10.3 (7/68)
性別	男性	55.7 (112/201)	7.1 (9/127)	46.2 (60/130)	1.7 (1/60)
生列	女性	33.5 (77/230)	12.3 (19/154)	40.9 (56/137)	11.0 (8/73)
ベースラインの体重	中央値 り以未満	44.0 (96/218)	11.4 (15/132)	39.2 (49/125)	8.1 (6/74)
ハースフィンの体重	中央値 🖔以上	43.7 (93/213)	8.7 (13/149)	47.2 (67/142)	5.1 (3/59)
人種	白人以外	50.0 (10/20)	0 (0/11)	18.2 (2/11)	20.0 (1/5)
八俚	白人	43.4 (178/410)	10.4 (28/270)	44.5 (114/256)	6.3 (8/128)
PsA の罹病期間	中央値®未満	44.3 (90/203)	8.5 (12/142)	43.1 (59/137)	4.9 (3/61)
PSA 77作州利间	中央値®以上	43.6 (96/220)	11.7 (16/137)	43.4 (56/129)	8.5 (6/71)
4	あり	62.5 (35/56)	6.1 (2/33)	47.1 (16/34)	7.1 (1/14)
付着部炎	なし	41.6 (153/368)	10.5 (26/248)	42.9 (100/233)	6.8 (8/118)
指趾炎	あり	37.1 (53/143)	7.1 (5/70)	39.6 (42/106)	5.6 (2/36)
拍此次	なし	48.2 (136/282)	10.9 (23/211)	46.0 (74/161)	7.3 (7/96)
ベースラインの	4 未満	47.9 (57/119)	5.9 (4/68)	46.0 (29/63)	8.1 (3/37)
BASDAI	4 以上	42.4 (132/311)	11.3 (24/213)	42.6 (87/204)	6.3 (6/96)
ベースラインの	3%未満	39.7 (85/214)	13.5 (19/141)	36.3 (33/91)	8.9 (4/45)
病変 BSA	3%以上 10%以下	47.9 (69/144)	5.4 (5/92)	49.5 (54/109)	7.9 (5/63)
州友 BSA	10%超	47.9 (35/73)	8.3 (4/48)	43.3 (29/67)	0 (0/25)
ベースラインの hs-CRP	6 mg/L 未満	41.0 (112/273)	10.6 (17/160)	43.0 (64/149)	10.8 (8/74)
77 200 lis-CRP	6 mg/L 以上	48.7 (77/158)	9.1 (11/121)	44.1 (52/118)	1.7 (1/59)
1 カ所以上の骨びらん	あり	45.9 (158/344)	11.5 (25/217)	_	_
1 カ州以上の目のらん	なし	35.6 (31/87)	4.7 (3/64)	_	_
NSAIDs の併用	あり	44.7 (114/255)	10.8 (18/166)	45.5 (65/143)	2.5 (2/80)
NSAIDS OF THE	なし	42.6 (75/176)	8.7 (10/115)	41.1 (51/124)	13.2 (7/53)
	あり	43.2 (130/301)	10.3 (20/194)	46.0 (64/139)	6.0 (4/67)
csDMARDs の併用	MTX	43.7 (110/252)	11.7 (19/163)	44.5 (53/119)	7.8 (4/51)
CODMIVIOS AND WILL	MTX 以外	40.8 (20/49)	3.2 (1/31)	55.0 (11/20)	0 (0/12)
	なし	45.4 (59/130)	9.2 (8/87)	40.6 (52/128)	7.1 (5/70)
OCS 併用	あり	35.6 (21/59)	10.4 (5/48)	52.6 (20/38)	4.8 (1/21)
OCS [/I]	なし	45.2 (168/372)	9.9 (23/233)	41.9 (96/229)	7.1 (8/112)
HLA-B27 発現状況	陽性	48.6 (34/70)	8.8 (5/57)	49.1 (27/55)	9.5 (2/21)
MLA-B2/ 无死仆儿	陰性	42.6 (149/350)	9.5 (20/211)	41.7 (86/206)	6.6 (7/106)

<sup>% (</sup>例数)

# ● 関節の構造的損傷の進展防止効果について

csDMARDs 等の全身療法で効果不十分な生物製剤による治療歴がない PsA 患者を対象とした PA0010 試験において、スクリーニング時に hs-CRP が 6 mg/L 以上若しくは X 線画像で手若しくは足に 1 カ所以上の骨びらん又はその両方が認められる患者は 84.2%(717/852 例)組み入れられた。関節構造の破壊進行のリスクが高いと考えられる当該患者集団における関節の構造的損傷に関する成績(各スコアの定義は 10 項参照)は、表 33 のとおりであり、いずれの評価項目についても、投与 16 週時において本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、投与 52 週時においてもその有効性は維持された。

以上より、PsA 患者における本剤の関節の構造的損傷の進展防止効果は期待できると考える。

表 33 X 線画像所見に基づく関節の構造的損傷に関する各評価指標の推移 (PA0010 試験、ベースラインに hs-CRP が 6 mg/L 若しくは 1 カ所以上の骨びらん又はその両方が認められる患者集団)

評価項目	評価時点	本剤群	アダリムマブ群	プラセボ群
vdHmTSS スコアのベースラインからの	16 週	$0.03\pm0.85$ (333)	$-0.19\pm0.95$ (98)	$0.28\pm1.30$ (214)
変化量(OC)	52 週	$0.08\pm1.43$ (314)	$-0.18\pm1.40$ (102)	
関節びらんスコアのベースライン	16 週	$0.02\pm0.66$ (333)	$-0.11\pm0.73$ (98)	$0.17\pm0.93$ (214)
からの変化量	52 週	$0.04\pm1.09$ (314)	$-0.20\pm1.04$ (102)	

a) PA0010 試験は49歳、PA0011 試験は51歳

b) PA0010 試験は82.2 kg、PA0011 試験は85.0 kg

c) PA0010 試験は 3.6 年、PA0011 試験は 6.8 年

評価項目	評価時点	本剤群	アダリムマブ群	プラセボ群
関節裂隙狭小化スコアのベー	スラ 16 週	$0.01\pm0.36$ (333)	$-0.08\pm0.57$ (98)	$0.07\pm0.53$ (214)
インからの変化量	52 週	$0.04\pm0.56$ (314)	$0.02\pm0.64$ (102)	
vdHmTSS スコアのベースラインか	らの 16週	74.8 (270/361)	71.4 (80/112)	67.4 (153/227)
変化量が 0 以下の患者割合 (NRI)	52 週	65.9 (238/361)	75.9 (85/112)	

患者割合:%(例数)、ベースラインからの変化量:平均値±標準偏差(例数)

機構は、以下のように考える。

生物製剤の投与対象となる PsA 患者を対象とした PA0010 及び PA0011 試験において、主要評価項目 である投与 16 週時の ACR50 改善率について本剤のプラセボに対する優越性が検証され、その他の臨床 症状・徴候及び身体機能に関する評価項目についても一貫してプラセボと比較し本剤の有効性が高い傾 向が認められたことから、PsA の臨床症状・徴候及び身体機能に対する本剤の有効性は示されている。 日本人部分集団においても、これらの試験における検討例数は限られているものの、全体集団の結果を 否定する成績ではないことから、本剤の日本人 PsA 患者における臨床症状・徴候及び身体機能に対する 改善効果は期待できると判断した。また、PA0010 試験において、X 線画像所見に基づく関節の構造的損 傷に関する評価について、本剤群でプラセボ群を上回る結果が認められたことから、PsA 患者における 本剤の関節の構造的損傷の進展防止効果についても一定程度、期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 7.1.R.3 安全性について

申請者は、PsA 患者における本剤の安全性について、PsA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PA0010、PA0011 及び PA0012 試験)、乾癬患者を対象とした国内外臨床試験の併合データ等に基づ き、以下のように説明している。

本剤の安全性の概要及び本剤の薬理作用、疾患特性等を踏まえた注目すべき有害事象の発現状況は 表 34 のとおりであった。PsA 患者における本剤投与時の有害事象の発現割合は、既承認効能・効果であ る乾癬患者と比べて、顕著な違いは認められなかった。また、注目すべき有害事象のうち、好中球減少 症及びGrade 3以上の好中球数低値の発現割合が乾癬患者と比べてPsA 患者で高い傾向が認められたが、 重篤な事象はなく、転帰は好中球減少症3例(いずれも治験薬との関連あり、未回復2例及び不明1例) 及び好中球数減少1例(治験薬との関連あり、未回復)を除き、いずれも回復であった。

PsA<sup>a)</sup> 乾癬 b) 重盲検期 全試験期間 プラセボ群 本剤投与例® 本剤投与例® 本剤群 例数 413 1,209 2,186 総曝露期間 (人・年) 2,094 219 128 5.461 有害事象の概要 365 (52.3) 999 (82.6) 183 (44.3) 2,012 (92.0) 全有害事象 245.9 198.0 144.4 174.4 12 (1.7) 3 (0.7) 126 (10.4) 286 (13.1) 重篤な有害事象 5.5 2.3 6.4 5.6 10 (1.4) 3(0.7)64 (5.3) 168 (7.7) 中止に至った有害事象 4.6 2.3 3.1 136 (19.5) 425 (35.2) 1,011 (46.2) 39 (9.4) 副作用 70.1 32.2 3 (0.2) 21 (1.0) 死亡 0 0.1 0.4

表 34 本剤の安全性の概要(安全性解析対象集団)

		乾癬b)			
	二重盲検期		全試験期間	早2/無手 5/	
	本剤群	プラセボ群	本剤投与例 <sup>c)</sup>	本剤投与例の	
注目すべき有害事象					
<b>感染症</b>	189 (27.1)	73 (17.7)	707 (58.5)	1,649 (75.4)	
· 总未证	100.7	62.8	58.5	79.3	
重篤な感染症	3 (0.4)	0	26 (2.2)	72 (3.3)	
至為 3 心 人 血	1.4		1.3	1.3	
日和見感染(結核を含む)	0	0	15 (1.2)	47 (2.2)	
F TENDER (MAIN E I S)			0.7	0.9	
真菌感染症	32 (4.6)	4 (1.0)	174 (14.4)	719 (32.9)	
7 E 7.5 N. M.	15.0	3.1	9.2	17.5	
悪性腫瘍	1 (0.1)	2 (0.5)	16 (1.3)	47 (2.2)	
70.112.127///	0.5	1.6	0.8	0.9	
MACE	0	0	10 (0.8)	28 (1.3)	
			0.5	0.5	
好中球減少症	9 (1.3)	1 (0.2)	29 (2.4)	27 (1.2)	
	4.1	0.8	1.4	0.5	
好中球数低値(Grade 3 以上)	5 (0.7)	1 (0.2)	31 (2.6)	37 (1.7)	
	2.3	0.8	1.5	0.7	
自殺念慮及び自殺行為	0	0	2 (0.2)	6 (0.3)	
	1 (0.1)	1 (0.0)	0.1	0.1	
うつ病	1 (0.1)	1 (0.2)	5 (0.4)	33 (1.5)	
	0.5	0.8	0.2	0.6	
炎症性腸疾患	0	0	6 (0.5) 0.3	8 (0.4)	
	25 (2.6)	7 (1.7)		0.1	
過敏症	25 (3.6) 11.7	7 (1.7) 5.5	120 (9.9)	416 (19.0) 8.7	
	11./	3.3	6.1		
重篤な過敏症	0	0	1 (<0.1)	5 (0.2) 0.1	
	0 (1.1)	2 (0.7)	0.0		
注射部位反応	8 (1.1)	3 (0.7)	30 (2.5)	102 (4.7)	
	3.7	2.3	1.5	1.9	
肝臓系事象	28 (4.0)	11 (2.7)	121 (10.0)	181 (8.3) 3.5	
	13.1	8.7	6.2		
肝機能検査値上昇	9 (1.3) 4.1	0	49 (4.1) 2.4	106 (4.8) 2.0	

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

いずれの群においても活動性肺結核、アナフィラキシー反応の発現は認められなかった。

- a) PA0010、PA0011 及び PA0012 試験
- b) PS0008、PS0009、PS0013、PS0014 及び PS0015 試験
- c) プラセボからの切替え例を含む
- d) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった被験者については投与期間) の合計

また、日本人部分集団の安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況は表 35 のとおりであり、全体集団における有害事象の発現状況と明らかな違いは認められなかった。また、注目すべき有害事象のうち、過敏症、肝臓系事象及び肝機能検査値上昇の発現割合が全体集団と比べて日本人部分集団で高かったが、過敏症は重篤なものはなく、全試験期間に認められた本剤投与例では既承認効能・効果である乾癬患者と比べて、顕著な違いは認められなかった。肝臓系事象及び肝機能検査値上昇は、薬剤性肝障害1件(治験薬との因果関係あり)を除き、いずれも非重篤であり、転帰はいずれも回復であった。

表 35 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団、日本人部分集団)

		乾癬 <sup>b)</sup>		
	二重軍	<b></b>	全試験期間	早乙/烘井 * /
	本剤群	プラセボ群	本剤投与例の	本剤投与例 <sup>c)</sup>
例数	22	9	35	166
総曝露期間 (人・年)	7	3	48	418
有害事象の概要				
全有害事象	16 (72.7) 399.2	6 (66.7) 401.4	32 (91.4) 273.3	158 (95.2) 235.5
重篤な有害事象	2 (9.1) 30.8	1 (11.1) 39.0	6 (17.1) 13.4	30 (18.1) 7.7
中止に至った有害事象	1 (4.5) 15.1	0	4 (11.4) 8.4	17 (10.2) 4.1
副作用	6 (27.3) 103.0	0	11 (31.4) 30.1	98 (59.0) 42.5

		#4-16女 h)		
	二重	盲検期	全試験期間	乾癬 b)
	本剤群	プラセボ群	本剤投与例®	本剤投与例®
死亡	0	0	1 (2.9) 2.1	0
注目すべき有害事象				
感染症	4 (18.2) 67.3	0	13 (37.1) 35.6	134 (80.7) 95.5
重篤な感染症	0	0	1 (2.9) 2.1	4 (2.4) 1.0
日和見感染(結核を含む)	0	0	0	5 (3.0) 1.2
真菌感染症	1 (4.5) 15.1	0	3 (8.6) 6.7	60 (36.1) 19.5
悪性腫瘍	0	0	1 (2.9) 2.1	2 (1.2) 0.5
MACE	0	0	1 (2.9) 2.1	0
好中球減少症	0	0	0	1 (0.6) 0.2
好中球数低值(Grade 3 以上)	0	0	0	5 (3.0) 1.2
自殺念慮及び自殺行為	0	0	0	1 (0.6) 0.2
うつ病	0	0	0	2 (1.2) 0.5
炎症性腸疾患	0	0	0	1 (0.6) 0.2
過敏症	5 (22.7) 86.1	1 (11.1) 36.9	12 (34.3) 32.7	77 (46.4) 27.1
注射部位反応	0	0	1 (2.9) 2.2	9 (5.4) 2.3
肝臓系事象	2 (9.1) 31.5	1 (11.1) 39.1	8 (22.9) 19.9	17 (10.2) 4.2
肝機能検査値上昇	1 (4.5) 15.2	0	3 (8.6) 6.5	11 (6.6) 2.7

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

いずれの群においても活動性肺結核、重篤な過敏症、アナフィラキシー反応の発現は認められなかった。

- a) PA0010、PA0011 及び PA0012 試験
- b) PS0009 及び PS0014 試験
- c) プラセボからの切替え例を含む
- d) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった被験者については投与期間) の合計

市販後に報告されている乾癬患者での有害事象の集積状況(集計期間: 2021 年 8 月 20 日~2023 年 2 月 19 日)を踏まえた安全性プロファイルとの比較においても、現時点において PsA 患者で新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上より、PsA 患者における本剤の安全性プロファイルに関して、既承認の乾癬患者における安全性プロファイルと比較して現時点で新たな懸念は示唆されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

PsA 患者における本剤の安全性プロファイルについて、各試験間で患者背景、併用薬等が異なるため 比較には限界があるものの、既承認効能・効果に対する本剤投与時の安全性プロファイルと比較して、 現時点で新たな懸念は示唆されていない。既知の副作用の発現に留意するとともに、PsA の治療に精通 している医師のもとで本剤を使用する旨の注意喚起を行う等、既承認効能・効果で実施されている内容 と同様の安全対策が必要と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

# 7.1.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、PsA 治療において想定される本剤の臨床的位置付け、並びに本剤と既存療法との併用が本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

# ● 既承認の PsA 治療薬に対する本剤の位置付けについて

PsA の治療体系を踏まえ、生物製剤の投与対象となる PsA 患者を対象とした PA0010 及び PA0011 試験において、本剤の臨床症状・徴候及び身体機能の改善並びに関節の構造的損傷の進展防止効果が認められ(7.1.R.2 項参照)、忍容性が確認された(7.1.R.3 項参照)。

以上より、本剤は、既承認の生物製剤と同様に、MTX を中心とする csDMARDs 等で効果不十分又は不耐容な PsA 患者に対して、生物製剤の治療歴を問わず使用される薬剤と想定され、PsA 治療の治療選択肢の一つになり得ると考えている。

## ● 既存の治療法との併用について

NSAIDs、csDMARDs 及び OCS との併用の有無別の有効性について、PA0010 及び PA0011 試験における部分集団解析結果は表 32 のとおりであり、投与 16 週時における ACR50 改善率はいずれの部分集団においても全体集団と概ね同様の傾向が示された。

また、NSAIDs、csDMARDs 及び OCS との併用の有無別の安全性に関して、PsA 患者を対象とした臨床試験の併合成績における本剤投与例での全有害事象並びに併用による免疫抑制作用の増強により発現割合の増加が懸念される感染症及び悪性腫瘍(定義は 10 項参照)の発現割合は表 36 のとおりであり、NSAIDs、csDMARDs 及び OCS 併用の有無にかかわらず安全性は概ね同様の傾向であった。

36	本剤技子例における研り	H楽月悪別の有・	音事家の発現状况 (タ	(主性脾析对象集団、	国际共同弗Ⅲ相武鞅併行
	併用薬		全有害事象	感染症	悪性腫瘍
	NSAIDs の併用	あり	82.5 (579/702)	58.7 (412/702)	0.6 (4/702)
	NSAIDS ジIT用	なし	82.8 (420/507)	58.2 (295/507)	2.4 (12/507)
		あり	83.9 (651/776)	57.5 (446/776)	1.4 (11/776)
	csDMARDs の併用	MTX	83.9 (546/651)	60.2 (392/651)	1.4 (9/651)
	CSDMARDSの行用	MTX 以外	84.0 (105/125)	59.2 (74/125)	1.6 (2/125)
		なし	80.4 (384/433)	55.7 (241/433)	1.2 (5/433)
	OCS の併用	あり	89.5 (162/181)	59.7 (108/181)	0 (0/181)
	UCS ////////////////////////////////////	なし	81.4 (837/1,028)	58.3 (599/1,028)	1.6 (16/1,028)

表 36 本剤投与例における併用薬有無別の有害事象の発現状況(安全性解析対象集団、国際共同第Ⅲ相試験併合)

以上より、現時点では本剤の既存療法との併用の有無にかかわらず、有効性及び安全性について、懸念を示唆する臨床試験成績は得られていないと考えている。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は、PsA に対して本邦で使用されている既承認の生物製剤と同様に、MTX を中心とする csDMARDs 等の既存治療で効果不十分な難治性の関節症状を有する PsA 患者に対して、既存治療薬と併用又は単独で使用される薬剤と想定でき、PsA 治療における治療選択肢の一つになり得る医薬品と判断した。

本剤の臨床試験における既存治療との併用有無別の有効性及び安全性について、現時点では新たな懸念を示唆する臨床試験成績は得られていないことから、既承認効能・効果である乾癬に対する使用時と同様に、添付文書等において他の治療法との併用に関する注意喚起を行うとともに、併用する場合には慎重に患者の状態を観察することが適切と判断した。また、他の生物製剤及びJAK 阻害薬と併用した場

<sup>% (</sup>例数)

合の安全性成績は得られていないことから、添付文書等で他の生物製剤及びJAK 阻害薬との併用を避ける旨の注意喚起を行うことが妥当と判断した。なお、製造販売後においても、本剤と他のPsA 治療との併用時の安全性情報の収集に努め、得られた情報を臨床現場に適切に提供すべきと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

# 7.1.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.1.R.2 項、7.1.R.3 項及び 7.1.R.4 項における検討、本邦での既承認薬剤の効能・効果における表記等を考慮し、本剤の効能・効果を「既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎(関節症性乾癬)」と設定することが適切と判断した。また、PsA に対して使用される生物製剤と同様に、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、csDMARDs 等の既存の全身療法で十分な効果が得られない難治性の関節症状を有する患者に本剤を使用する旨の注意喚起が必要と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

# 7.1.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の PsA における用法・用量について、以下のように説明している。

PsA 患者を対象とした PA0010 及び PA0011 試験の成績から、PsA の関節症状に対する本剤の推奨用法・用量は 160 mg Q4W とすることが適切と考えている (7.1.2.1 項、7.1.2.2 項、7.1.R.2 項参照)。また、PA0010 及び PA0011 試験において PsA 患者の皮膚症状についてプラセボ群を上回る改善傾向が認められたものの(表 30 及び表 31 参照)、尋常性乾癬等に対する承認用法・用量、PA0008、PA0010 及び PA0011 試験の成績を用いた母集団薬物動態/薬力学解析結果による PASI 改善率の予測(表 8 参照)も踏まえ、中等度から重度の皮疹を有する PsA 患者に対する治療開始時(投与 16 週まで)の推奨用法・用量は、尋常性乾癬に対する用法・用量と同様に 320 mg Q4W とすることが適切と考えている。また、投与 16 週以降については、既承認用法・用量の基本となる 320 mg Q8W では 160 mg Q4W と比較して血漿中トラフ濃度が低下し、ACR50 改善率が低下する可能性が考えられたため 160 mg Q4W も選択可能とすることが適切と考えている。

安全性については、PA0010 及び PA0011 試験において、本剤 160 mg Q4W の忍容性は許容可能であり、既承認の乾癬患者における安全性プロファイルと明らかに異なる傾向は認められていない。

以上を踏まえ、本剤の PsA に対する用法・用量は、申請用法・用量から変更し、「通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回 160 mg を 4 週間隔で皮下注射する。なお、中等度~重度の皮疹を有する患者では、尋常性乾癬に対する用法及び用量が推奨される。なお、患者の状態に応じて 16 週以降も1回 160 mg を 4 週間隔で皮下注射できる。」(下線部追加、取消線部削除)と設定することが適切と考えている。

機構は、以下のように考える。

以下の理由から、関節症状も有する PsA に対して局面型皮疹の重症度のみに注目して用法・用量を変更する申請者案は適切ではなく、本剤の PsA に対する用法・用量は「通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1 回 160 mg を 4 週間隔で皮下注射する。」と設定することが適切と判断した。なお、当該用法・用量は既承認の尋常性乾癬に対する用法・用量とは異なる用法・用量であることから、

PsA 患者の皮膚症状と関節症状それぞれに対する治療の必要性を考慮して、適切な診断に基づく治療を行う必要があり、適正使用に資する情報を適切に情報提供した上で PsA の治療に精通した医師により適切に使用されるべき医薬品であると判断した。

- PsA 患者対象の PA0010 及び PA0011 試験で検討され、有効性が検証された本剤の用法・用量は 160 mg Q4W のみであり、PsA 患者に 320 mg Q4W 又は 320 mg Q8W 投与したときの有効性は検証 されていない。
- PsA 患者を対象とした第Ⅱ相試験(PA0008 試験)において、本剤 160 mg Q4W 群及び本剤 320 mg Q4W 群の投与 12 週時における ACR50 改善率はそれぞれ 41.5%(17/41 例)、24.4%(10/41 例)であり、320 mg Q4W では 160 mg Q4W を大きく下回る成績であった(7.1.1.1 項参照)。
- PA0010 及び PA0011 試験における局面型皮疹の重症度別の有効性評価項目の結果は表 37 及び表 38 のとおりであり、局面型皮疹の重症度の違いによる皮膚症状に対する本剤の有効性への大きな影響は認められていない。
- PsA の臨床経過として乾癬皮疹が関節炎に先行して発症する例がほとんどであり、関節炎が先行する例は10%程度とされている(PsA 診療ガイドライン2019等)。実臨床においては関節症状に先立ち皮膚症状が発症している患者又は関節症状先行例若しくは同時発症例における中等度~重度の皮疹を有する患者では、皮膚症状に対する適切な治療を行うため、尋常性乾癬等の診断もなされていると考えられる。

		中等度~重度 a)			それ以外り		
評価項目	評価時点	本剤群	アダリムマブ 群	プラセボ→本 剤群 <sup>0</sup>	本剤群	アダリムマブ 群	プラセボ→本 剤群 <sup>©</sup>
ACR50 改善率	16 週	45.9 (17/37)	40.0 (4/10)	12.0 (3/25)	48.3 (87/180)	56.9 (33/58)	5.2 (6/115)
ACK30 以晋华	52 週	67.6 (25/37)	40.0 (4/10)	72.0 (18/25)	59.4 (107/180)	62.1 (36/58)	60.0 (69/115)
IGA(0,1)達成率	16 週	64.9 (24/37)	20.0 (2/10)	8.0 (2/25)	47.3 (79/167)	36.5 (19/52)	2.9 (3/104)
IGA(0,1))建成学	52 週	64.9 (24/37)	50.0 (5/10)	64.0 (16/25)	53.3 (89/167)	51.9 (27/52)	51.0 (51/104)
PASI75 改善率	16 週	89.2 (33/37)	60.0 (6/10)	4.0 (1/25)	75.0 (135/180)	67.2 (39/58)	14.8 (17/115)
PASI/3 以晋华	52 週	89.2 (33/37)	60.0 (6/10)	96.0 (24/25)	80.0 (144/180)	67.2 (39/58)	82.6 (95/115)
PASI90 改善率	16 週	73.0 (27/37)	40.0 (4/10)	0 (0/23)	58.9 (106/180)	41.4 (24/58)	3.5 (4/115)
	52 週	81.1 (30/37)	50.0 (5/10)	92.0 (23/25)	69.4 (125/180)	62.1 (36/58)	72.2 (83/115)
DAGI100 沙羊枣	16 週	37.8 (14/37)	0 (0/10)	0 (0/23)	49.4 (89/180)	24.1 (14/58)	2.6 (3/115)

60.0 (15/25)

表 37 局面型皮疹の重症度別の有効性評価項目の推移(PA0010試験、有効性解析対象集団、NRI)

 TASHOO 以告半
 52 週

 改善率及び達成率:%(例数)

a) ベースラインの BSA が 10%以上、IGA が 3 以上かつ PASI スコアが 12 以上を満たす患者

59.5 (22/37)

b) ベースラインの BSA が 3%以上 10%未満、IGA が 3 未満又は PASI スコアが 12 未満のいずれかを満たす患者

20.0 (2/10)

c) 16 週以降、本剤投与

PASI100 改善率

表 38 局面型皮疹の重症度別の投与 16 週時の有効性評価項目の成績 (PA0011 試験、有効性解析対象集団、NRI)

文 50 /// 加工人/ 50 至近人/ 51 10 包 1 5 17 // 17 // 17 // 17 // 17 // 17 // 17 // 17 // 17 // 17 // 17 // 17 // 17 //						
⇒ /π -	中等度~	~重度 a)	それ以外り			
評価項目	本剤群 プラセボ群		本剤群	プラセボ群		
ACR50 改善率	36.4 (16/44)	0 (0/12)	50.8 (67/132)	6.6 (5/76)		
IGA(0,1)達成率	65.9 (29/44)	0 (0/12)	58.8 (70/119)	4.3 (3/70)		
PASI75 改善率	81.8 (36/44)	0 (0/12)	82.6 (109/132)	11.8 (9/76)		
PASI90 改善率	65.9 (29/44)	0 (0/12)	69.7 (92/132)	7.9 (6/76)		
PASI100 改善率	54.5 (24/44)	0 (0/12)	59.8 (79/132)	5.3 (4/76)		

改善率及び達成率:% (例数)

- a) ベースラインの BSA が 10%以上、IGA が 3 以上かつ PASI スコアが 12 以上を満たす患者
- b) ベースラインの BSA が 3%以上 10%未満、IGA が 3 未満又は PASI スコアが 12 未満のいずれかを満たす患者

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

61.1 (110/180)

53.4 (31/58)

# 7.1.R.7 自己投与について

申請者は、日本人 PsA 患者における本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、PA0010 又は PA0011 試験を完了した PsA 患者を対象とした非盲検継続試験である PA0012 試験 4の日本人自己投与例の成績から、以下のように説明している。

PA0012 試験では、治験薬を自己投与する意思があり、かつ規定のトレーニングを受けた被験者又は介護者は、PA0012 試験における投与 16 週時以降に自己投与が可能とされ、日本人 PsA 患者 28 例  $^{16}$ のうち 12 例で、投与 24 週時までに 1 回以上の自己投与が行われた。

有効性について、PA0012 試験の日本人部分集団における投与 12 週時以降の有効性は表 39 のとおりであり、投与 12 週時に ACR50 を達成できた患者では概ね自己投与後も有効性の維持が認められていることから、自己投与による有効性への影響は認められなかった。

	衣 39 ACK30 连队认优少推移(PA0012 武鞅、日本八部万集团)					
	投与 12 週	投与 24 週	投与 36 週	投与 52 週	投与 60 週	投与 72 週
#1	達成	達成	達成	達成	達成	_
#2	達成	達成	達成	達成	_	_
#3	達成	達成	達成	_	_	_
#4	達成	達成	達成	_	_	_
#5	達成	達成	_	_	_	_
#6	達成	達成	非達成 a)	達成	_	_
#7	達成	達成	達成	_	_	_
#8	達成	達成	達成	_	_	_
#9	達成	達成	_	_	_	_
#10	達成	非達成 a)	達成	達成	達成	達成
#11	達成	非達成 a)	_	_	_	_
#12	達成	非達成	_	_		_
#13	非達成 a)	達成	達成	達成	達成	
#14	非達成	非達成	非達成	非達成	非達成	_
#15	非達成	非達成	非達成	非達成		_
#16	非達成	非達成	_	_		_
#17	非達成	非達成	非達成	非達成	_	_
#18	非達成	非達成	_	_	_	_

表 39 ACR50 達成状況の推移(PA0012 試験、日本人部分集団)

網掛け:自己投与中の成績、一:成績なし

a) ACR20 達成

安全性について、自己投与例における有害事象の発現割合は 33.3%(4/12 例)であり、非自己投与時の有害事象の発現割合 57.1%(16/28 例  $^{17}$ )を上回るものではなかった。また、自己投与例において 2 例以上に認められた有害事象はなく、重篤な有害事象や注射部位反応も認められなかった。

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

機構は、以下のように考える。

PsA 患者対象の臨床試験において、自己投与時の安全性及び有効性に関する特段の懸念は現時点で示されておらず、PsA 患者に対する自己投与に際しても既承認の乾癬患者に対して行われている注意喚起及び安全対策を実施することが適切と判断した。

<sup>16</sup> PA0010 試験の本剤群 8 例、アダリムマブ群 3 例及びプラセボ→本剤群 5 例、並びに PA0011 試験の本剤群 8 例及びプラセボ群 4 例 17 自己投与例において自己投与前に発現した事象を含む。

# 7.1.R.8 製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤投与時の安全性を確認することを目的とし、通常の 医薬品安全性監視活動に加え、既承認の乾癬患者を対象として実施を計画している製造販売後データベ ース調査(安全性検討事項:重篤な感染症及び悪性腫瘍)の対象に PsA 患者を追加することを計画して いる。

機構は、以下のように考える。

7.1.R.3 項における検討のとおり、現時点では既承認の乾癬患者における安全性リスクを明らかに上回る新たな懸念は示唆されておらず、乾癬患者に対して行われている安全対策と同様の安全対策が行われる前提で、PsA 患者における本剤の安全性は許容可能であり、計画中の製造販売後データベース調査の対象を乾癬患者及びPsA 患者として実施することは受入れ可能と判断した。また、PsA 患者への本剤の使用にあたっては、本剤についての十分な知識とPsA の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用されること等、既承認の乾癬患者への使用時と同様の安全対策を実施することが適切と判断した。

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

## 7.2 axSpA

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 40 に示す試験成績が提出された。その他の資料として、国際共同第Ⅲ相試験である AS0014 試験 <sup>18)</sup>の中間解析の成績が提出された。

相	試験名	実施 地域	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略 (すべて皮下投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
П	AS0008	海外	NSAIDs 効果不十分な AS 患者	①61 ②61 ③60 ④61 ⑤60	①本剤 16 mg Q4W <sup>a)</sup> ②本剤 64 mg Q4W <sup>a)</sup> ③本剤 160 mg Q4W ④本剤 320 mg Q4W ⑤プラセボ <sup>a)</sup>	有効性・安全性 【投与 12 週時における ASAS40 反応率】
Ш	AS0010	国際共同	NSAIDs 効果不十分な nr-axSpA 患者	①128 ②126	①本剤 160 mg Q4W ②プラセボ <sup>り</sup>	有効性・安全性 【投与 16 週時における ASAS40 反応率】
III	AS0011	国際 共同	NSAIDs 効果不十分な AS 患者	①221 ②111	①本剤 160 mg Q4W ②プラセボ <sup>b)</sup>	有効性・安全性 【投与 16 週時における ASAS40 反応率】

表 40 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

# 7.2.1 第Ⅱ相試験

7.2.1.1 NSAIDs 効果不十分な AS 患者を対象とした海外試験(CTD 5.3.5.1.4: AS0008 試験〔2016 年 4 月~2018 年 8 月〕)

NSAIDs 効果不十分な AS 患者 (表 41) (目標例数 285 例 [各群 57 例 ]) を対象に、本剤の AS に対する有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、ポーランド、チェコ、ロシア等の 10 の国又は地域で実施された。

a) 投与 12 週時以降は本剤 160 mg Q4W 又は本剤 320 mg Q4W

b) 投与 16 週時以降は本剤 160 mg Q4W

<sup>18)</sup> AS0010 又は AS0011 試験を完了した axSpA 患者を対象に本剤 160 mg を Q4W で最長 112 週間皮下投与する非盲検継続投与試験。

#### <主な選択基準>

- 1. 18 歳以上
- 2. 発症年齢が 45 歳未満であり、AS の 1984 年改訂ニューヨーク基準を満たす X 線所見の記録があり、スクリ -ニングの3カ月以上前から症状が持続している
- 3. ベースライン時の BASDAI が 4 以上かつ脊椎痛スコアが 4 以上
- 4. NSAIDs を最大耐用量で 4 週以上投与しても効果不十分、NSAIDs 禁忌又は少なくとも 1 種の NSAIDs に不
- 5. TNF 阻害薬の使用歴がない又は 1 種類の TNF 阻害薬を 12 週以上投与しても効果不十分若しくは不耐容 <主な除外基準>
- 1. 脊椎の全硬直を有する又は他の炎症性関節炎と診断されている

本試験は、2期(二重盲検期:投与12週まで、用量盲検期:投与12週から投与48週まで)から構成 された。用法・用量は、本剤 16、64、160、320 mg 又はプラセボを Q4W で皮下投与することと設定さ れ、本剤 16 若しくは 64 mg 群又はプラセボ群の被験者は、用量盲検期は本剤 160 又は 320 mg を Q4W で皮下投与することと設定された。

無作為化 <sup>19)</sup>された 303 例 (本剤 16 mg 群 61 例、本剤 64 mg 群 61 例、本剤 160 mg 群 60 例、本剤 320 mg 群 61 例、プラセボ群 60 例) のうち、治験薬が1回以上投与された全例が安全性解析対象集団とされた。 また、安全性解析対象集団のうち、ベースライン時の ASAS 反応基準に係る評価結果を有する全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

二重盲検期における中止例は、本剤 16 mg 群 3.3%(2/61 例、追跡不能、その他各 1 例)、本剤 64 mg 群 3.3% (2/61 例、有害事象、同意撤回各 1 例)、本剤 160 mg 群 3.3% (2/60 例、有害事象、同意撤回各 1例)であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時における ASAS40 反応率(定義は 10 項参照)は表 42 のと おりであった。

2 1 20 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 2 2 2 2 2 2 2								
投与群	本剤 16 mg 群	本剤 64 mg 群	本剤 160 mg 群	本剤 320 mg 群	プラセボ群			
投与 12 週時における ASAS40 反応率	29.5 (18/61)	42.6 (26/61)	46.7 (28/60)	45.9 (28/61)	13.3 (8/60)			
p 値 <sup>a)</sup>			< 0.001					

表 42 投与 12 週時における ASAS40 反応率 (FAS、NRI)

#### % (例数)

a) 有意水準両側 5%、地域(北米/西欧/東欧)及び TNF 阻害薬の使用歴の有無を層別因子として、全投与群を対象と した用量反応関係の有無に対する修正リジットスコアを用いた一般化 Mantel 検定

二重盲検期における有害事象は、本剤 16 mg 群 42.6%(26/61 例)、本剤 64 mg 群 29.3%(17/58 例)、 本剤 160 mg 群 31.7% (20/63 例)、本剤 320 mg 群 47.5% (29/61 例)、プラセボ群 43.3% (26/60 例)に 認められ、主な有害事象は表43のとおりであった。

死亡は、本剤 160 mg 群 1.6% (1/63 例、心停止) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。 重篤な有害事象は、本剤 64 mg 群 3.4%(2/58 例、腸出血/貧血/痔核/大腸腺腫、足骨折各 1 例)、 本剤 160 mg 群 1.6% (1/63 例、誤嚥性肺炎/心停止)、プラセボ群 3.3% (2/60 例、腹痛、術後創感染各 1例)に認められ、このうちプラセボ群1例(術後創感染)については、治験薬との因果関係が否定さ れなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 16 mg 群 3.3% (2/61 例)、本剤 64 mg 群 1.7% (1/58 例)、本剤  $160\,\mathrm{mg}$  群 1.6%( $1/63\,$ 例)、本剤  $320\,\mathrm{mg}$  群 3.3%( $2/61\,$ 例)、プラセボ群 1.7%( $1/60\,$ 例)に認められた。

<sup>19)</sup> 地域(北米/西欧/東欧)及び TNF 阻害薬の使用歴の有無が層別因子とされ、TNF 阻害薬の使用歴がある患者は全体集団の 30%ま でとすることとされた。

副作用は、本剤 16 mg 群 14.8%(9/61 例)、本剤 64 mg 群 10.3%(6/58 例)、本剤 160 mg 群 11.1%(7/63 例)、本剤 320 mg 群 19.7%(12/61 例)、プラセボ群 10.0%(6/60 例)に認められた。

衣 43 いり れがの群 で 3%以上認められた 有 音争家 (二里首 快 別、女 生 性 胜 忻 内 家 集 団 )							
事象名	本剤 16 mg 群	本剤 64 mg 群	本剤 160 mg 群	本剤 320 mg 群	プラセボ群		
尹豕石	(61 例)	(58 例)	(63 例)	(61 例)	(60 例)		
湿疹	3 (4.9)	0	0	2 (3.3)	0		
γ-GT 増加	2 (3.3)	2 (3.4)	0	0	1 (1.7)		
鼻咽頭炎	2 (3.3)	1 (1.7)	3 (4.8)	0	0		
頭痛	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.6)	3 (4.9)	3 (5.0)		
肝酵素上昇	2 (3.3)	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)		
高血圧	2 (3.3)	0	1 (1.6)	4 (6.6)	2 (3.3)		
高コレステロール血症	1 (1.6)	0	1 (1.6)	2 (3.3)	0		
失神	1 (1.6)	0	0	2 (3.3)	0		
うつ病	1 (1.6)	0	0	0	2 (3.3)		
気管支炎	0	2 (3.4)	0	0	1 (1.7)		
咽頭炎	0	0	2 (3.2)	1 (1.6)	0		
筋骨格痛	0	0	1 (1.6)	2 (3.3)	0		
靱帯捻挫	0	0	1 (1.6)	0	2 (3.3)		
口腔カンジダ症	0	0	0	3 (4.9)	0		
高カリウム血症	0	0	0	2 (3.3)	0		
口腔咽頭痛	0	0	0	2 (3.3)	0		
睡眠障害	0	0	0	1 (1.6)	2 (3.3)		

表 43 いずれかの群で3%以上認められた有害事象(二重盲検期、安全性解析対象集団)

例数 (%)

全試験期間における有害事象  $^{20}$ は、本剤  $^{160}$  mg 投与例  $^{69.1}$ % ( $^{103/149}$  例)、本剤  $^{320}$  mg 投与例  $^{81.3}$ % ( $^{122/150}$  例) に認められ、主な有害事象は表  $^{44}$  のとおりであった。

重篤な有害事象は、本剤 160 mg 投与例 3.4%(5/149 例、誤嚥性肺炎/心停止、丹毒/四肢膿瘍、尿路感染、急性心筋梗塞、毛巣嚢胞各 1 例)、本剤 320 mg 投与例 4.0%(6/150 例、感染性滑液包炎、内耳障害/浮動性めまい、変形性関節症、クローン病、裂傷、急性膵炎各 1 例)に認められ、このうち本剤 160 mg 投与例 1 例(丹毒/四肢膿瘍)については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤  $160 \,\mathrm{mg}$  投与例 4.7%(7/149 例)、本剤  $320 \,\mathrm{mg}$  投与例 6.7%(10/150 例)に認められた。

副作用は、本剤 160 mg 投与例 32.2%(48/149 例)、本剤 320 mg 投与例 36.0%(54/150 例)に認められた。

及44 「1940000件で300人工配の5400円音事家(主政教別刊、女主団作用内象条団)							
事象名	本剤 160 mg 投与例 (149 例)	本剤 320 mg 投与例 (150 例)	事象名	本剤 160 mg 投与例 (149 例)	本剤 320 mg 投与例 (150 例)		
鼻咽頭炎	13 (8.7)	19 (12.7)	ALT 増加	5 (3.4)	6 (4.0)		
咽頭炎	11 (7.4)	7 (4.7)	脊椎痛	5 (3.4)	1 (0.7)		
口腔カンジダ症	8 (5.4)	8 (5.3)	気管支炎	4 (2.7)	12 (8.0)		
口腔真菌感染	8 (5.4)	6 (4.0)	気道感染	4 (2.7)	6 (4.0)		
鼻炎	7 (4.7)	6 (4.0)	高血圧	4 (2.7)	5 (3.3)		
高コレステロール血症	6 (4.0)	6 (4.0)	結膜炎	3 (2.0)	7 (4.7)		
γ-GT 増加	6 (4.0)	4 (2.7)	AST 増加	3 (2.0)	5 (3.3)		
頭痛	6 (4.0)	4 (2.7)	関節痛	2 (1.3)	5 (3.3)		
上気道感染	5 (3.4)	11 (7.3)	皮膚真菌感染	0	5 (3.3)		
石(米)	•	•	<u> </u>	•	<u> </u>		

表 44 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (全試験期間、安全性解析対象集団)

例数 (%)

<sup>&</sup>lt;sup>20)</sup> 二重盲検期における本剤 16 mg 群、本剤 64 mg 群及びプラセボ群における試験中止例 4 例並びに本剤 16 mg 群の治験薬投与中止例 1 例は本剤 160 mg 又は 320 mg の投与を受けなかったため、集計に含めていない。また、本剤 160 mg 群の 1 例は、投与 24 週時に誤って本剤 320 mg の投与を受けたため、本剤 160 mg 投与例及び本剤 320 mg 投与例の両方に含め、当該被験者における本剤 320 mg 投与後の有害事象である悪心(中等度、回復、治験薬との関連なし)は本剤 320 mg 投与例の有害事象として集計された。

## 7.2.2 第Ⅲ相試験

# 7.2.2.1 NSAIDs 効果不十分な nr-axSpA 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1.5: AS0010 試験 [2019 年 4 月~2022 年 7 月] )

NSAIDs 効果不十分な nr-axSpA 患者(表 45) (目標例数 240 例 [各群 120 例 ] <sup>21)</sup>) を対象に、本剤の nr-axSpA に対する有効性の検証及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、ポーランド、チェコ等の 14 の国又は地域で実施された。

#### 表 45 主な選択・除外基準

#### <主な選択基準>

- 1. 18 歳以上
- 2. スクリーニングの 3 カ月以上前から炎症性背部痛があり、axSpA の 2009 年 ASAS 分類基準  $^{a)}$  を満たす成人発症 axSpA を 有する
- 3. スクリーニング前 6 カ月以内の前後骨盤又は仙腸関節の X 線画像の中央読影により AS の 1984 年改訂ニューヨーク基準に基づく X 線所見を満たす仙腸関節炎を有さないと判断された
- 4. スクリーニング時の MRI で ASAS/OMERACT 基準に該当する仙腸関節炎が認められる、又は MRI 所見が認められないが、スクリーニング時に CRP が  $0.6\,\mathrm{mg/dL}$  以上かつ HLA-B27 陽性であり、ほかに MRI 所見又は CRP 上昇を説明できる診断を有さない
- 5. スクリーニング時及びベースライン時に BASDAI が 4 以上かつ脊椎痛スコアが 4 以上
- 6. 2 種類以上の NSAIDs を合計 4 週間以上投与しても効果不十分又は NSAIDs 禁忌若しくは不耐容
- 7. 1 種類の TNF 阻害薬の使用歴がある場合は適切な用量で 12 週以上投与しても効果不十分又は不耐容
- <主な除外基準>
- 1. 脊椎の全強直を有する
- 2. axSpA 以外の炎症性疾患と診断されている
- 3. 2種類以上の TNF 阻害薬、3 種類以上の TNF 阻害薬以外の生物製剤又は1種類以上の IL-17 阻害薬の使用歴がある
- a) 画像所見は MRI のみ可。臨床徴候のうち、家族歴及び NSAIDs に対する良好な反応に係る規定を除く。また、炎症性腰背部痛にかかる発症時の年齢は 45 歳未満とする。

本試験は、2期(二重盲検期:投与 16 週まで、維持期:投与 16 週から投与 52 週まで)から構成された。用法・用量は、本剤 160 mg 又はプラセボを Q4W で皮下投与することと設定され、投与 16 週以降は全例が本剤 160 mg を Q4W で皮下投与することと設定された。

無作為化 <sup>22)</sup>された 254 例(本剤群 128 例、プラセボ群 126 例)が有効性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団のうち、治験薬が1回以上投与された全例が安全性解析対象集団とされた。

二重盲検期における中止例は、本剤群 1.6%(2/128 例)、プラセボ群 6.3%(8/126 例)であり、主な中止理由は、有害事象(本剤群 0.8%〔1/128 例〕、プラセボ群 2.4%〔3/126 例〕)、同意撤回(プラセボ群 3.2%〔4/126 例〕)であった。

有効性解析対象集団のうち、日本人部分集団は12例(各群6例)であり、二重盲検期における中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における ASAS40 反応率は表 46 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 46 のとおりであった。

<sup>&</sup>lt;sup>21)</sup> 主要評価項目である投与 16 週時における ASAS40 反応率について、本剤群とプラセボ群の期待値をそれぞれ 40.0%、20%と仮定し、有意水準両側 5%の下、各群の目標例数を 120 例とした場合、検出力は 90%であった。

<sup>22)</sup> MRI/CRP カテゴリー (MRI+かつ CRP+/MRI+かつ CRP-/MRI-かつ CRP+) 及び地域 (北米/西欧/東欧/アジア) が層別因子とされ、TNF 阻害薬の使用歴がある患者は全体集団の 30%までとすることとされた。

表 46 投与 16 週時における ASAS40 反応率 (有効性解析対象集団、NRI)

集団	全体集団		日本人部	邻分集団
投与群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
投与 16 週時における ASAS40 反応率	47.7 (61/128)	21.4 (27/126)	50.0 (3/6)	16.7 (1/6)
プラセボ群との差 [95%CI]	26.0 [14.8, 37.2] a)		33.3 [-16.9, 83.5]	
p 値 <sup>a),b)</sup>	< 0.001		Ī	

#### % (例数)

疲労

扁桃炎

- a) 投与群、MRI/CRP カテゴリー(MRI+かつ CRP+/MRI+かつ CRP-/MRI-かつ CRP+) 及び地域(北米/西欧/東欧/アジア)を 共変量としたロジスティック回帰モデル
- b) 有意水準両側 5%

二重盲検期における有害事象は、本剤群 62.5% (80/128 例)、プラセボ群 56.3% (71/126 例) に認められ、主な有害事象は表 47 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 0.8% (1/126 例、腹部癒着) に認められたが、治験薬との因果関係は 否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 1.6%(2/128 例)、プラセボ群 4.0%(5/126 例)に認められた。 副作用は、本剤群 25.8%(33/128 例)、プラセボ群 13.5%(17/126 例)に認められた。

プラヤボ群 プラセボ群 本剤群 本剤群 事象名 事象名 (128 例) (126 例) (128 例) (126 例) トランスアミナーゼ上昇 鼻咽頭炎 13 (10.2) 6 (4.8) 3(2.3)0 上気道感染 9 (7.0) 10 (7.9) 筋肉痛 3(2.3)0 筋骨格痛 0 頭痛 4 (3.1) 2(1.6)3(2.3)咽頭炎 4 (3.1) 1(0.8)咳嗽 3(2.3)0 口腔カンジダ症 悪心 4 (3.1) 0 2(1.6)3(2.4)ぶどう膜炎 下痢 2(1.6)3 (2.3) 1(0.8)4 (3.2) 尿路感染 **省**血 2(1.6)0 3(2.4)3 (2.3)

上腹部痛

例数 (%)

0

3 (2.4)

表 47 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象 (二重盲検期、安全性解析対象集団)

日本人部分集団の二重盲検期における有害事象は、本剤群 83.3% (5/6 例)、プラセボ群 83.3% (5/6 例) に認められたが、2 例以上認められた有害事象はなかった。

1 (0.8)

0

死亡及び重篤な有害事象は、認められなかった。

3(2.3)

3(2.3)

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 16.7% (1/6 例) に認められた。

副作用は、本剤群 33.3% (2/6 例) に認められた。

全試験期間における有害事象は、本剤投与例で75.0%(183/244 例)に認められ、主な有害事象は表 48 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、3.7% (9/244 例、虫垂炎 2 例、細菌性扁桃炎、故意の自傷行為、腎明細胞癌、丹毒、変形性関節症、片耳難聴、鼻痂皮各 1 例) に認められ、このうち 1 例(虫垂炎) については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、3.3%(8/244例)に認められた。

副作用は、33.2% (81/244 例) に認められた。

本剤投与例 本剤投与例 事象名 事象名 (244 例) (244 例) 扁桃炎 鼻咽頭炎 30 (12.3) 7 (2.9) 上気道感染 23 (9.4) 尿路感染 7(2.9)口腔カンジダ症 口腔咽頭痛 18 (7.4) 7(2.9)コロナウイルス感染 17 (7.0) 副鼻腔炎 6(2.5)頭痛 14 (5.7) 悪心 5 (2.0) 注射部位疼痛 咽頭炎 11 (4.5) 5 (2.0) 中耳炎 関節痛 5 (2.0) 11 (4.5) 結膜炎 下痢 9 (3.7) 5 (2.0) 疲労 9 (3.7) 気管支炎 5 (2.0) 背部痛 9 (3.7) ざ瘡 5 (2.0) 乾癬 鼻炎 8 (3.3) 5 (2.0) AST 増加 高血圧 5 (2.0) 8(3.3)

表 48 2%以上認められた有害事象 (全試験期間、安全性解析対象集団)

日本人部分集団の全試験期間における有害事象は、81.8%(9/11例)に認められたが、2例以上認めら れた有害事象はなかった。

例数 (%)

7(2.9)

死亡及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、9.1%(1/11例、虫垂炎)に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。 副作用は、27.3%(3/11例)に認められた。

# 7.2.2.2 NSAIDs 効果不十分な AS 患者を対象とした国際共同試験(CTD 5.3.5.1.6: AS0011 試験〔2019 年4月~2022年8月])

NSAIDs 効果不十分な AS 患者 (表 49) (目標例数 300 例 [本剤群 200 例、プラセボ群 100 例] <sup>23)</sup>) を対象に、本剤の AS に対する有効性の検証及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲 検並行群間比較試験が、日本、ポーランド、チェコ等の14の国又は地域で実施された。

#### 表 49 主な選択・除外基準

#### <主な選択基準>

腹痛

- 1. 18 歳以上
- 2. 発症年齢が45歳未満であり、X線所見の中央読影及びスクリーニングの3カ月以上前からの持続する臨床症状から、 AS の 1984 年改訂ニューヨーク基準を満たす
- 3. スクリーニング時及びベースライン時の BASDAI が 4 以上かつ脊椎痛スコアが 4 以上
- 4. 2種類以上の NSAIDs を最大耐用量で合計 4 週間以上投与しても効果不十分、NSAIDs 禁忌又は不耐容
- 5. 1種類の TNF 阻害薬の使用歴がある場合は、適切な用量で12 週以上投与しても効果不十分又は不耐容 <主な除外基準>
- 1. 脊椎の全強直を有する
- 2. AS 以外の炎症性疾患と診断されている
- 3. 2種類以上の TNF 阻害薬、3種類以上の TNF 阻害薬以外の生物製剤又は1種類以上の IL-17 阻害薬の使用歴がある

本試験は、2期(二重盲検期:投与16週まで、維持期:投与16週から投与52週まで)から構成され た。用法・用量は、本剤 160 mg 又はプラセボを Q4W で皮下投与することと設定され、投与 16 週以降 は全例が、本剤 160 mg を Q4W で皮下投与することと設定された。

無作為化<sup>24)</sup>された 332 例(本剤群 221 例、プラセボ群 111 例)が有効性解析対象集団とされ、有効性 解析対象集団のうち、治験薬が1回以上投与された全例が安全性解析対象集団とされた。

<sup>&</sup>lt;sup>23)</sup> 主要評価項目である投与 16 週時における ASAS40 反応率について、本剤群とプラセボ群の期待値をそれぞれ 40%、15%と仮定し、有 意水準両側5%の下、本剤群とプラセボ群の目標例数をそれぞれ200例、100例とした場合、検出力は99%超であった。

<sup>&</sup>lt;sup>24)</sup> 地域(北米/西欧/東欧/アジア)及び TNF 阻害薬の使用歴の有無が層別因子とされ、TNF 阻害薬の使用歴がある患者は全体集団の 30%までとすることとされた。

二重盲検期における中止例は、本剤群 3.6%(8/221 例)、プラセボ群 1.8%(2/111 例)であり、主な中止理由は、同意撤回(本剤群 1.4%〔3/221 例〕、プラセボ群 0.9%〔1/111 例〕)、有害事象(本剤群 1.4%〔3/221 例〕)であった。

有効性解析対象集団のうち、日本人部分集団は12例(本剤群9例、プラセボ群3例)であり、二重盲 検期における中止例は、本剤群で1例(有害事象)認められた。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における ASAS40 反応率は表 50 のとおりであり、本剤群と プラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が 検証された。また、日本人部分集団における成績は表 50 のとおりであった。

表 50 校子 10 週時における ASAS40 次心学(有効性脾切対象集団、NKI)								
集団	全体集団		日本人部分集団					
投与群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群				
投与 16 週時における ASAS40 反応率	44.8 (99/221)	22.5 (25/111)	33.3 (3/9)	100 (3/3)				
プラセボ群との差 [95%CI]	22.3 [11.7, 32.9] <sup>a)</sup>		-66.7[-120,-12.9]					
p 値 <sup>a),b)</sup>	< 0.001		_					

表 50 投与 16 週時における ASAS40 反応率 (有効性解析対象集団、NRI)

二重盲検期における有害事象は、本剤群 54.3%(120/221 例)、プラセボ群 43.2%(48/111 例)に認められ、主な有害事象は表 51 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 2.3%(5/221 例、甲状腺腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、A 型肝炎、胆石 症各 1 例)、プラセボ群 0.9%(1/111 例、ウイルス感染/うつ病)に認められ、このうち本剤群 2 例(潰瘍性大腸炎、クローン病)及びプラセボ群 1 例(ウイルス感染)については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 3.2% (7/221 例) に認められた。

副作用は、本剤群 29.9%(66/221 例)、プラセボ群 17.1%(19/111 例)に認められた。

事象名	本剤群 (221 例)	プラセボ群 (111 例)	事象名	本剤群 (221 例)	プラセボ群 (111 例)
鼻咽頭炎	17 (7.7)	4 (3.6)	外陰腟真菌感染	5 (2.3)	0
頭痛	9 (4.1)	5 (4.5)	咽頭炎	5 (2.3)	0
口腔カンジダ症	10 (4.5)	0	鼻炎	2 (0.9)	4 (3.6)
下痢	7 (3.2)	1 (0.9)	咳嗽	1 (0.5)	4 (3.6)
上気道感染	6 (2.7)	8 (7.2)	コロナウイルス感染	1 (0.5)	3 (2.7)
注射部位疼痛	6 (2.7)	1 (0.9)	ぶどう膜炎	0	4 (3.6)
発疹	6 (2.7)	1 (0.9)	例数 (%)	•	

表 51 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象 (二重盲検期、安全性解析対象集団)

日本人部分集団の二重盲検期における有害事象は、本剤群 55.6% (5/9 例)、プラセボ群 33.3% (1/3 例) に認められ、2 例以上認められた有害事象は発疹 (本剤群 2 例) であった。

死亡及び重篤な有害事象は、認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 22.2% (2/9 例) に認められた。

副作用は、本剤群 22.2% (2/9 例)、プラセボ群 33.3% (1/3 例) に認められた。

全試験期間における有害事象は、本剤投与例で75.8%(250/330例)に認められ、主な有害事象は表52

<sup>% (</sup>例数)

a) 投与群、地域(北米/西欧/東欧/アジア)及び TNF 阻害薬の使用歴の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル

b) 有意水準両側 5%

#### のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、6.1%(20/330例)に認められ、このうち8例(丹毒、ウイルス感染、蜂巣炎、中耳炎/失神、憩室炎、クローン病、自殺念慮、潰瘍性大腸炎)については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、4.8%(16/330例)に認められた。

副作用は、40.9%(135/330例)に認められた。

衣 52 2%以	上認められた有音事家	(主武駛期间、女主性脾忻对家集団)		
事象名	本剤投与例 (330 例)	事象名	本剤投与例 (330 例)	
鼻咽頭炎	30 (9.1)	そう痒症	8 (2.4)	
上気道感染	21 (6.4)	腹痛	7 (2.1)	
口腔カンジダ症	20 (6.1)	上腹部痛	7 (2.1)	
下痢	18 (5.5)	腹部不快感	7 (2.1)	
頭痛	18 (5.5)	嘔吐	7 (2.1)	
関節痛	12 (3.6)	外耳炎	7 (2.1)	
高血圧	12 (3.6)	外陰腟真菌感染	7 (2.1)	
咽頭炎	11 (3.3)	鼻炎	7 (2.1)	
発疹	11 (3.3)	副鼻腔炎	7 (2.1)	
悪心	10 (3.0)	コロナウイルス感染	7 (2.1)	
胃腸炎	9 (2.7)	背部痛	7 (2.1)	
胃食道逆流性疾患	8 (2.4)	強直性脊椎炎	7 (2.1)	
注射部位疼痛	8 (2.4)	咳嗽	7 (2.1)	
結膜炎	8 (2.4)	口腔咽頭痛	7 (2.1)	
湿疹	8 (2.4)	例数 (%)		

表 52 2%以上認められた有害事象(全試験期間、安全性解析対象集団)

日本人部分集団の全試験期間における有害事象は、91.7%(11/12 例)に認められ、2 例以上認められた有害事象はコロナウイルス感染(3 例)、胃食道逆流性疾患、爪囲炎、ざ瘡、発疹(各 2 例)であった。

死亡及び重篤な有害事象は、認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、16.7%(2/12例)に認められた。

副作用は、41.7% (5/12 例) に認められた。

## 7.2.R axSpA に係る機構における審査の概略

#### 7.2.R.1 開発計画について

申請者は、axSpA に対する本剤の開発計画について、以下のように説明している。

axSpA の病態及び疾患概念に国内外で大きな差異はなく、本邦における axSpA の診断も ASAS 分類基準が広く受け入れられている。axSpA に対する薬物療法は、2010 年改訂 ASAS/EULAR リコメンデーション(Ann Rheum Dis 2011; 70: 896-904)として、NSAIDs が治療の第一選択薬として推奨され、NSAIDs で効果不十分な場合に TNF 阻害薬をはじめとした生物製剤の治療を考慮することが国際的に周知されており、治療体系にも国内外で大きな差異は認められなかった。また、既承認効能・効果の患者において、本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていない(令和 3 年 11 月 22 日付け審査報告書「ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ他」参照)。

以上より、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験成績を中心に axSpA に関する臨床データパッケージを構築し、日本人 axSpA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えている。

また、申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における「対象患者」、「用法・用量」及び「有効性の主要評価項目及び評価時期」について、以下のように説明している。

## 第Ⅲ相試験における対象患者について

AS0010 試験では ASAS の axSpA 分類基準を満たし、かつ AS の 1984 年改訂ニューヨーク基準による X 線基準を満たさないものの、炎症性背部痛を有し、MRI 画像所見による仙腸関節炎又は CRP 値の上昇 が認められる nr-axSpA 患者を、AS0011 試験では AS の 1984 年改訂ニューヨーク基準を満たす AS 患者 を対象患者とした。また、先に述べた axSpA の治療体系を踏まえ、本剤は NSAIDs によって効果不十分 又は不耐容な AS 及び nr-axSpA 患者に対して使用されるものと想定し、AS0010 及び AS0011 試験では、2 種類以上の NSAIDs を最大耐用量で合計 4 週間以上投与しても効果不十分又は NSAIDs が禁忌若しく は不耐容であった axSpA 患者を対象とした。

## ● 第Ⅲ相試験における用法・用量について

AS 患者を対象とした AS0008 試験において、最高用量として設定した 320 mg までの用量で忍容性は良好で、主要評価項目である投与 12 週時における ASAS40 反応率は本剤 160 mg 群が最も高く、より高用量の本剤 320 mg 群において ASAS40 反応率の上昇は認められなかった。以上より、第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量は 160 mg を Q4W で皮下投与することと設定した。

#### 第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目及び評価時期について

axSpA の有効性評価項目として、疾患活動性、背部痛や朝のこわばり等の臨床症状、身体機能の改善を複合的に評価でき、EMA の axSpA 治療薬に関する評価ガイドラインでも推奨されている ASAS を選択した。また、既に複数の臨床試験で用いられ、臨床的に意義のある反応の評価のために適切と考えた ASAS40 反応率を設定した AS0008 試験において、AS 患者に対する本剤の有効性が確認できたことから、第Ⅲ相試験においても ASAS40 反応率を有効性の主要評価項目に設定した。

主要評価項目の評価時期については、前述の axSpA 治療薬に関する評価ガイドラインでは投与 12~24 週時が評価時点として推奨されている。AS0008 試験成績を用いた母集団薬物動態/薬力学解析 <sup>25)</sup>において、ASAS40 反応率は投与 12 週時にプラトーに達することが示唆されたが、BASFI、BASMI 等の評価項目では投与 12 週時に比べて投与 16 週時で改善する可能性が示唆されたことを踏まえ、投与 16 週時と設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、対象患者、用法・用量、有効性評価項目及び評価時期を以上のとおり設定した国際共同第Ⅲ相試験(AS0010 及び AS0011 試験)の成績に基づき、axSpA に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

#### 7.2.R.2 有効性について

申請者は、axSpA に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

## ● 臨床症状・徴候の改善効果について

nr-axSpA 患者対象の AS0010 試験及び AS 患者対象の AS0011 試験のいずれにおいても、主要評価項目(投与 16 週時における ASAS40 反応率) は、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意

<sup>&</sup>lt;sup>25)</sup> AS0008 試験から得られた ASAS 反応率 (303 例、1,799 測定点) が用いられた。

差が認められた(表 46 及び表 50)。また、ASAS 反応基準を構成する各評価項目及びその他の臨床症状・徴候についても、投与 16 週時にプラセボ群を上回る改善傾向が本剤群で認められ、投与期間を通じてその有効性は維持された(表 53 及び表 54)。日本人例数が限られているため結果の解釈には注意を要するが、日本人部分集団における主要評価項目及びその他の臨床症状・徴候に関する評価項目の推移について、AS0010 試験では全体集団と概ね同様の傾向が認められた。AS0011 試験では全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が示されたが、偶発的に日本人部分集団のプラセボ群に疾患活動性(ベースラインの患者による全般的評価、BASFI、hs-CRP等)が低い患者が組み入れられた可能性があり、また日本人部分集団の本剤群の成績は全体集団と同程度であったことから、日本人 AS 患者に対する本剤の有効性が全体集団と大きく異なるものではないと考えた。

また、関節外症状として知られるぶどう膜炎について有害事象の発現状況から検討を行った。国際共同第Ⅲ相試験併合データにおける投与 16 週時までのぶどう膜炎 <sup>26)</sup>の発現割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 0.6%(1.8/100 人・年)及び 4.6%(15.4/100 人・年)であった。

以上より、日本人 axSpA 患者における本剤の臨床症状・徴候に対する有効性は示されたと考える。

表 53 nr-axSpA 患者における臨床症状・徴候に関する各評価指標の推移(AS0010試験、有効性解析対象集団)

評価項目		The state of the s		集団		部分集団
		評価時点	本剤群	プラセボ→ 本剤群 <sup>a)</sup>	本剤群	プラセボ→ 本剤群 <sup>a)</sup>
ASAS40 反応率(NRI)		16 週	47.7 (61/128)	21.4 (27/126)	50.0 (3/6)	16.7 (1/6)
ASA	540 <u>火</u> 心争(NRI)	52 週	60.9 (78/128)	50.8 (64/126)	66.7 (4/6)	16.7 (1/6)
ACA	S20 反応率(NRI)	16 週	68.8 (88/128)	38.1 (48/126)	66.7 (4/6)	33.3 (2/6)
ASA	520 <u>火</u> 心争(NRI)	52 週	73.4 (94/128)	69.8 (88/126)	66.7 (4/6)	50.0 (3/6)
	虫 老 ルトフ	ベースライン	$7.1\pm1.9$ (128)	$6.9\pm1.9$ (126)	$7.3\pm2.0$ (6)	7.2±2.5 (6)
<b>~</b>	患者による 全般的評価	16 週	$3.9\pm2.6$ (128)	$5.5\pm2.6$ (118)	4.8±2.3 (6)	6.0±2.8 (6)
\SA	主双印记计侧	52 週	$2.8\pm2.4$ (111)	$3.1\pm2.2$ (108)	$3.0\pm1.7$ (6)	3.6±1.5 (5)
各 S	患者による	ベースライン	$7.3\pm1.5$ (128)	$7.1\pm1.6$ (126)	6.2±2.3 (6)	6.7±1.6 (6)
詳	おおったよる	16 週	$4.0\pm2.6$ (128)	$5.4\pm2.6$ (118)	4.3±3.0 (6)	5.5±2.9 (6)
ASAS 反応基準を構成す	自部/用部៕	52 週	2.9±2.3 (110)	$3.1\pm2.2$ (108)	3.0±2.0 (6)	3.6±2.1 (5)
目 準	白,什一般公司不	ベースライン	$5.5\pm2.2$ (128)	5.3±2.3 (126)	4.2±3.0 (6)	4.2±3.0 (6)
○横	身体機能評価 (BASFI)	16 週	3.0±2.3 (127)	4.3±2.6 (118)	2.3±1.9 (6)	4.6±3.0 (6)
0 嚴	(BASFI)	52 週	2.3±2.0 (110)	2.6±2.3 (108)	1.7±1.3 (6)	2.7±2.8 (5)
する	=k=+\t+\tau	ベースライン	$7.0\pm1.8$ (128)	6.9±1.6 (126)	6.8±2.4 (6)	7.9±1.7 (6)
3	脊椎の	16 週	3.3±2.6 (128)	$5.0\pm2.7$ (118)	4.3±2.0 (6)	5.8±2.3 (6)
	こわばり	52 週	2.4±2.0 (110)	$2.7\pm2.2$ (108)	1.8±1.3 (6)	2.3±1.6 (5)
		ベースライン	$6.9\pm1.2$ (128)	6.7±1.3 (126)	7.2±1.6 (6)	7.2±1.5 (6)
E	BASDAI (OC)	16 週	3.8±2.3 (127)	5.1±2.3 (118)	5.0±2.3 (6)	5.6±2.3 (6)
		52 週	2.9±2.1 (109)	$3.1\pm2.1\ (108)$	3.6±2.1 (6)	3.0±1.5 (5)
DAGD	AISO 北羊索(NDI)	16 週	46.9 (60/128)	21.4 (27/126)	33.3 (2/6)	33.3 (2/6)
BASD	AI50 改善率(NRI)	52 週	53.9 (69/128)	49.2 (62/126)	50.0 (3/6)	50.0 (3/6)
		ベースライン	$3.8\pm0.8$ (128)	$3.7\pm0.7$ (126)	$3.4\pm0.7$ (6)	3.6±0.8 (6)
AS	DAS-CRP (OC)	16 週	$2.3\pm1.0$ (127)	$3.0\pm1.1$ (116)	$2.3\pm0.8$ (6)	$2.9\pm0.8$ (6)
		52 週	$1.9\pm0.9$ (106)	$2.0\pm0.9$ (105)	1.8 ± 0.6 (6)	$1.9\pm0.3(5)$
ASDAS	S-CRP Inactive Disease	16 週	18.8 (24/128)	6.3 (8/126)	16.7 (1/6)	0 (0/6)
(<1.	3)達成割合(NRI)	52 週	22.7 (29/128)	25.4 (32/126)	33.3 (2/6)	0 (0/6)
4 辛力	水コーマ (MAGEC)	ベースライン	4.8±3.1 (94)	4.9±3.6 (92)	4.0±2.6 (3)	8.5±3.0 (4)
刊有部	炎スコア(MASES) (OC)	16 週	2.4±3.4 (93)	3.5±3.7 (87)	5.3±1.5 (3)	4.5 ± 4.4 (4)
	(OC)	52 週	1.0±1.9 (78)	1.8±2.8 (79)	2.7±3.1 (3)	3.0±2.2 (4)
		ベースライン	11.1±14.5 (125)	$10.2 \pm 12.1 (126)$	2.9±3.5 (6)	6.2±8.7 (6)
hs-CI	RP (mg/L) (OC)	16 週	4.4±6.7 (128)	10.3±18.9 (116)	0.8±0.6 (6)	3.8 ± 6.0 (6)
		52 週	3.64±4.9 (109)	4.0±5.9 (105)	0.9±0.5 (6)	2.7±3.4 (5)

反応率及び達成割合:%(例数)、各スコア:平均値±標準偏差(例数)

a) 16 週以降、本剤投与

\_

<sup>&</sup>lt;sup>26)</sup> 自己免疫性ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎及びぶどう膜炎(いずれも PT)について集計

表 54 AS 患者における臨床症状・徴候に関する各評価項目の推移 (AS0011 試験、有効性解析対象集団)

評価項目		評価時点		集団 (AS0011 章		部分集団
	計画項目	計価时息	本剤群	プラセボ→本剤群 ª)	本剤群	プラセボ→本剤群 a)
ACAC	40 E c 宏 (NDI)	16 週	44.8 (99/221)	22.5 (25/111)	33.3 (3/9)	100 (3/3)
ASAS40 反応率(NRI)		52 週	58.4 (129/221)	68.5 (76/111)	66.7 (6/9)	100 (3/3)
ACAC	20 反応率(NRI)	16 週	66.1 (146/221)	43.2 (48/111)	66.7 (6/9)	100 (3/3)
ASAS	20 <u>火</u> 心学 ( <b>NKI</b> )	52 週	71.5 (158/221)	80.2 (89/111)	77.8 (7/9)	100 (3/3)
	患者による	ベースライン	6.6±2.0 (221)	6.7±1.8 (111)	$7.2\pm1.7(9)$	5.3±3.1 (3)
<b>\</b>	金般的評価	16 週	$3.8\pm2.4$ (213)	5.2±2.3 (109)	4.4±2.1 (8)	$1.7\pm1.5(3)$
\SA	主加文中分百十八四	52 週	$3.0\pm2.3$ (196)	$2.5\pm2.0$ (103)	$3.6\pm2.2$ (7)	$1.3\pm1.2(3)$
各 S 1	中土にトフ	ベースライン	$7.1 \pm 1.6 (221)$	7.2±1.2 (111)	7.4±1.6 (9)	$7.7\pm0.6(3)$
群	患者による 背部痛評価	16 週	3.8±2.3 (213)	5.3±2.4 (109)	4.0±2.3 (8)	$1.7\pm1.5(3)$
ASAS 反応基準を構成する	月 司沙用 計1川	52 週	3.0±2.2 (196)	2.7±2.0 (103)	1.9±1.3 (7)	$1.7\pm1.5(3)$
目準	白.从松处还证在	ベースライン	5.3±2.2 (221)	5.2±2.0 (111)	5.6±2.5 (9)	2.2±1.3 (3)
( O 権	身体機能評価 (BASFI)	16 週	$3.1\pm2.3$ (210)	4.1±2.4 (109)	3.7±2.1 (8)	$0.8\pm0.9(3)$
○成	(DASFI)	52 週	$2.5 \pm 2.0$	$2.4\pm2.1$ (102)	$3.0\pm1.5(7)$	$1.0\pm0.9(3)$
する	脊椎の	ベースライン	$6.7\pm1.9$ (221)	6.8±1.6 (111)	$7.1\pm2.5$ (9)	6.5±2.3 (3)
3	こわばり	16 週	$3.4\pm2.3$ (213)	4.6±2.4 (109)	$3.8\pm1.9(8)$	$1.2\pm1.3(3)$
	こわはり	52 週	$2.7\pm2.1$ (196)	$2.3\pm2.1$ (103)	$2.4\pm0.9(7)$	$1.0\pm1.0(3)$
		ベースライン	$6.5\pm1.3$ (221)	6.5±1.3 (111)	$6.8\pm1.2(9)$	6.6±1.8 (3)
B	ASDAI (OC)	16 週	$3.5\pm2.1$ (210)	4.6±2.1 (109)	4.3±2.1 (8)	$1.7\pm1.5(3)$
		52 週	$2.8\pm1.9$ (196)	$2.5\pm1.9$ (102)	$2.8\pm1.2(7)$	1.3±1.2 (3)
DACDA	AI50 改善率(NRI)	16 週	46.6 (103/221)	26.1 (29/111)	33.3 (3/9)	66.7 (2/3)
DASDA	NIJU 以音华(NKI)	52 週	53.8 (119/221)	62.2 (69/111)	55.6 (5/9)	100 (3/3)
		ベースライン	$3.7\pm0.9$ (221)	3.7±0.8 (111)	4.2±0.8 (9)	3.0±0.5 (3)
ASE	DAS-CRP (OC)	16 週	$2.3\pm0.9$ (206)	$3.0\pm1.0$ (108)	$2.3\pm0.8$ (8)	$1.6\pm0.9(3)$
		52 週	$1.95\pm0.8$ (189)	1.7±0.8 (99)	$1.9\pm0.6(7)$	$1.2\pm0.5(3)$
ASDAS-	-CRP Inactive Disease	16 週	15.4 (34/221)	4.5 (5/111)	11.1 (1/9)	33.3 (1/3)
(<1.3	)達成割合(NRI)	52 週	20.4 (45/221)	35.1 (39/111)	11.1 (1/9)	33.3 (1/3)
<b>仕</b> 差郊。	炎スコア(MASES)	ベースライン	$4.2\pm2.9$ (132)	4.4±2.7 (67)	$3.5\pm2.1(6)$	1,6(2)
17 /目 可13	(OC)	16 週	$1.8\pm2.9$ (123)	3.0±3.2 (65)	$1.4\pm2.2(5)$	1,8(2)
	(00)	52 週	1.2±2.0 (111)	1.2±1.8 (60)	2.0±2.3 (4)	1, 5 (2)
		ベースライン	14.7±18.1 (220)	13.6±17.1 (111)	24.7±16.1 (9)	3.2±2.4 (3)
hs-CR	P (mg/L) (OC)	16 週	$5.7 \pm 11.9$ (209)	11.3±12.8 (108)	$2.1\pm1.7$ (8)	6.5±7.3 (3)
		52 週	4.5±6.1 (189)	5.8±16.9 (100)	2.3±2.2 (7)	2.2±2.7 (3)

反応率及び達成割合:% (例数)、各スコア:平均値±標準偏差(例数)、2例以下の場合は、個別値a)16週以降、本剤投与

患者背景別の部分集団における投与 16 週時の ASAS40 反応率は表 55 のとおりであり、例数が限られており結果の解釈には注意を要するものの、概ね本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

表 55 患者背景別の部分集団における投与 16 週時の ASAS40 反応率 (AS0010 及び AS0011 試験、有効性解析対象集団、NRI)

nr-axSpA (AS0010 試験)

AS (AS0011 試験)

		nr-axSpA(AS0010 試験)		AS(AS0011 試験)	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
全体集	<b>美団</b>	47.7 (61/128)	21.4 (27/126)	44.8 (99/221)	22.5 (25/111)
年齢	中央値 <sup>a)</sup> 以下	64.2 (43/67)	25.0 (17/68)	59.4 (63/106)	22.2 (14/63)
· <del>11</del> -图P	中央値 <sup>a)</sup> 超	29.5 (18/61)	17.2 (10/58)	31.3 (36/115)	22.9 (11/48)
性別	男性	57.5 (42/73)	21.5 (14/65)	46.3 (74/160)	21.3 (17/80)
1生为1	女性	34.5 (19/55)	21.3 (13/61)	41.0 (25/61)	25.8 (8/31)
ベースラインの体重	中央値 り以下	52.1 (37/71)	19.3 (11/57)	46.4 (52/112)	22.2 (12/54)
ハースノインの体里	中央値 り超	42.1 (24/57)	23.2 (16/69)	43.1 (47/109)	22.8 (13/57)
人種	白人以外	47.1 (8/17)	14.3 (2/14)	37.8 (14/37)	23.8 (5/21)
八性	白人	47.7 (52/109)	22.7 (25/110)	48.0 (85/177)	22.2 (20/90)
axSpA ∅	2 年未満	50.6 (41/81)	26.0 (19/73)	49.4 (42/85)	27.7 (13/47)
罹病期間	2 年以上	42.6 (20/47)	15.1 (8/53)	41.9 (57/136)	18.8 (12/64)
乾癬の合併	あり	22.2 (2/9)	14.3 (1/7)	37.5 (6/16)	20.0 (2/10)
又は既往歴	なし	49.6 (59/119)	21.8 (26/119)	45.4 (93/205)	22.8 (23/101)
炎症性腸疾患の	あり	33.3 (1/3)	0 (0/1)	33.3 (1/3)	0 (0/1)
合併又は既往歴	なし	48.0 (60/125)	21.6 (27/125)	45.0 (98/218)	22.7 (25/110)
ぶどう膜炎の	あり	57.9 (11/19)	14.3 (3/21)	45.5 (15/33)	33.3 (8/24)
合併又は既往歴	なし	45.9 (50/109)	22.9 (24/105)	44.7 (84/188)	19.5 (17/87)

		nr-axSpA (A	S0010 試験)	AS (AS00	011 試験)
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
軸外病変のの	あり	53.0 (35/66)	14.7 (11/75)	39.4 (43/109)	20.8 (11/53)
合併又は既往歴	なし	41.9 (26/62)	31.4 (16/51)	50.0 (56/112)	24.1 (14/58)
ベースラインの	MRI+かつ CRP+	59.0 (23/39)	33.3 (13/39)		
MRI/CRP カテゴリー	MRI+かつ CRPー	45.3 (24/53)	14.3 (8/56)		
MIKI/CKP // / a y —	MRIーかつ CRP+	38.9 (14/36)	19.4 (6/31)		
× 7=1\0	1.3 以上 2.1 以下	0 (0/1)	0 (0/3)	33.3 (1/3)	0 (0/0)
ベースラインの ASDAS-CRP	2.1 超 3.5 以下	45.3 (24/53)	22.4 (11/49)	41.7 (35/84)	36.2 (17/47)
ASDAS-CKF	3.5 超	50.0 (37/74)	21.6 (16/74)	46.6 (62/133)	12.5 (8/64)
NSAIDs の併用	あり	54.2 (52/96)	23.7 (22/93)	47.8 (86/180)	21.2 (18/85)
NSAIDS の所用	なし	28.1 (9/32)	15.2 (5/33)	31.7 (13/41)	26.9 (7/26)
鎮痛薬/オピオイド 🐧	あり	31.6 (6/19)	26.1 (6/23)	29.0 (9/31)	21.4 (3/14)
の併用	なし	50.5 (55/109)	20.4 (21/103)	47.4 (90/190)	22.7 (22/97)
	あり	44.8 (13/29)	21.9 (7/32)	46.8 (22/47)	21.1 (4/19)
csDMARDs	SSZ	33.3 (5/15)	25.0 (5/20)	46.2 (18/39)	21.4 (3/14)
の併用	SSZ 以外 e)	57.1 (8/14)	16.7 (2/12)	50.0 (4/8)	20.0 (1/5)
	なし	48.5 (48/99)	21.3 (20/94)	44.3 (77/174)	22.8 (21/92)
TNF 阻害薬	あり	60.0 (6/10)	11.8 (2/17)	40.5 (15/37)	17.6 (3/17)
の治療歴	なし	46.6 (55/118)	22.9 (25/109)	45.7 (84/184)	23.4 (22/94)
HLA-B27	陽性	46.6 (48/103)	22.3 (21/94)	47.1 (90/191)	22.6 (21/93)
発現状況	陰性	52.0 (13/25)	18.8 (6/32)	30.0 (9/30)	22.2 (4/18)

<sup>% (</sup>例数)

- a) AS0010 試験、AS0011 試験いずれも 39.0 歳
- b) AS0010 試験は80.2 kg、AS0011 試験は78.2 kg
- c) 末梢関節炎、指趾炎及び付着部炎
- d) アセトアミノフェン、トラマドール又はコデイン
- e) MTX(25 mg/週以下)、LEF(20 mg/目以下)、HCQ 又はアプレミラスト

# ● 身体機能及び QOL の改善効果について

身体機能及び QOL に関する評価項目の推移は表 56 及び表 57 のとおりであり、概ね投与 16 週時に本 剤群においてプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、投与期間を通じてその有効性は維持された。

表 56 nr-axSpA 患者における身体機能及び QOL に関する各評価項目の推移(AS0010 試験、有効性解析対象集団、OC)

評価項目	評価時点	全体红	集団	日本人部	分集団
計劃項目	計画好点	本剤群	プラセボ→本剤群 ª)	本剤群	プラセボ→本剤群 a)
	ベースライン	$2.9\pm1.3$ (128)	3.0±1.2 (126)	3.2±1.4 (6)	2.9±1.6 (6)
BASMI	16 週	$2.5\pm1.4$ (127)	$2.9\pm1.3$ (118)	$3.2\pm1.3$ (6)	$2.5\pm1.6$ (6)
	52 週	$2.3\pm1.3$ (106)	$2.6\pm1.2$ (106)	2.6±1.3 (6)	$2.8\pm1.7(5)$
	ベースライン	$9.5\pm4.6$ (128)	9.4±4.4 (126)	7.8±3.9 (6)	9.0±3.9 (6)
ASQoL	16 週	$4.3\pm4.5$ (127)	$6.8\pm5.0$ (118)	4.5±3.0 (6)	8.3±5.1 (6)
	52 週	$3.4\pm4.2$ (110)	$3.7 \pm 4.2 (108)$	$3.2\pm2.7$ (6)	$5.0\pm4.7(5)$
	ベースライン	$33.3\pm8.3$ (128)	$33.6 \pm 8.7 (126)$	39.4±5.7 (6)	34.6±6.6 (6)
SF-36 PCS	16 週	$42.9 \pm 10.0 (127)$	$39.1\pm9.3(118)$	45.8±6.4 (6)	38.7±7.6 (6)
	52 週	$45.9\pm9.7(110)$	$45.2\pm8.5$ (108)	48.0±4.5 (6)	$43.9\pm3.9(5)$
	ベースライン	$51.3\pm10.2$ (128)	$51.9 \pm 9.0 (126)$	53.1±7.0 (6)	46.0±11.5 (6)
SF-36 MCS	16 週	$53.5 \pm 8.4 (127)$	52.4±9.1 (118)	55.2±3.8 (6)	$46.2\pm13.2$ (6)
	52 週	$54.3 \pm 8.4 (110)$	$53.6 \pm 9.0 (108)$	53.2±7.6 (6)	51.2±9.5 (5)

平均值 ± 標準偏差 (例数) a) 16 週以降、本剤投与

表 57 AS 患者における身体機能及び QOL に関する各評価項目の推移(AS0011 試験、有効性解析対象集団、OC)

⇒ / □ r 云 口	冠/mn+.上	全体集団		日本人部分集団	
評価項目	評価時点	本剤群	プラセボ→本剤群 ª)	本剤群	プラセボ→本剤群 a)
	ベースライン	$3.9\pm1.6$ (220)	$3.8\pm1.68$ (108)	4.8±2.1 (9)	4.7±2.4 (3)
BASMI	16 週	$3.5\pm1.6$ (209)	$3.6\pm1.7$ (107)	4.2±2.1 (8)	$4.1\pm2.4$ (3)
	52 週	$3.2\pm1.6$ (187)	$3.0\pm1.6$ (98)	$4.3\pm2.2$ (7)	$3.9\pm3.1(3)$
	ベースライン	9.0±4.7 (221)	8.5±4.3 (111)	9.8±5.6 (9)	$7.7 \pm 1.2 (3)$
ASQoL	16 週	$4.0\pm4.5$ (210)	5.2±4.6 (109)	$3.0\pm3.5$ (8)	5.0±5.6 (3)
	52 週	$3.3\pm4.2$ (196)	$2.9\pm3.8(102)$	$2.0\pm2.5$ (7)	$4.3\pm4.5(3)$

評価項目	評価時点	全体集団		日本人部分集団	
許伽坦日	許伽时息	本剤群	プラセボ→本剤群 ª)	本剤群	プラセボ→本剤群 a)
	ベースライン	$34.3\pm8.4$ (220)	$34.6\pm8.7$ (111)	35.9±9.6 (9)	46.8±7.7 (3)
SF-36 PCS	16 週	43.8±9.06 (210)	$40.5\pm8.1\ (109)$	45.9±8.7 (8)	52.3±6.6 (3)
	52 週	$46.5\pm8.9(196)$	$47.1 \pm 8.2 (102)$	48.4±3.9 (7)	52.8±6.9 (3)
	ベースライン	50.8±9.2 (220)	51.9±9.2 (111)	47.5±15.0 (9)	52.7±9.9 (3)
SF-36 MCS	16 週	53.4±7.9 (210)	53.8 ± 9.1 (109)	57.5±5.2 (8)	48.6±14.9 (3)
	52 週	$53.1\pm8.0(196)$	$54.4 \pm 8.2 (102)$	57.0±6.4 (7)	49.8±14.7 (3)

平均值 ± 標準偏差 (例数) a) 16 週以降、本剤投与

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

体軸関節の炎症について、MRI 画像検査により脊椎及び仙腸関節の炎症を評価した成績は表 58 及び表 59 のとおりであり、いずれの評価項目においても投与 16 週時に本剤群においてプラセボ群を上回る 改善傾向が認められ、投与期間を通じてその有効性は維持された。

表 58 nr-axSpA 患者における MRI 画像検査による体軸関節の炎症に関する成績 (AS0010 試験、ベースライン前及び投与 16 週時来院の前後 3 週間以内に評価可能な MRI 検査結果を有する患者被験者集団、OC)

Note that a serie and the property of the prop							
評価項目	評価時点	全体	集団	日本人部分集団			
(評価部位)	計価时息	本剤群	プラセボ→本剤群 ª)	本剤群	プラセボ→本剤群 ª)		
MDIGDARGG	ベースライン	8.0±9.9 (82)	9.8±12.6 (70)	5.2±4.5 (5)	0.5, 5.0 (2)		
MRI SPARCC スコア (仙腸関節)	16 週	2.0±4.7 (78)	9.0±13.6 (62)	$3.0\pm4.4(5)$	1.5, 4.0 (2)		
(川川)/	52 週	$1.0\pm2.4$ (67)	$1.9\pm2.7$ (56)	$4.3\pm5.4(5)$	0.5, 7.0 (2)		
ASspiMRI-a (Berlin	ベースライン	1.6±2.6 (79)	1.6±2.9 (67)	$0.2\pm0.5$ (5)	0.0, 1.5 (2)		
改訂) スコア	16 週	$1.1\pm1.8$ (74)	$1.5\pm2.5$ (60)	$0.2\pm0.3(5)$	0.0, 0.5 (2)		
(脊椎)	52 週	$1.1\pm1.9$ (65)	$1.4\pm2.2$ (55)	$0.1\pm0.2(5)$	0.0, 0.5 (2)		

平均値 ± 標準偏差(例数)、2 例以下の場合は個別値

a) 16 週以降、本剤投与

表 59 AS 患者における MRI 画像検査による体軸関節の炎症に関する成績(AS0011 試験、ベースライン前及び投与 16 週時来院の前後 3 週間以内に評価可能な MRI 検査結果を有する患者被験者集団、OC)

Note that a second district in the second se					
評価項目	評価時点	全体集団		日本人部分集団	
(評価部位)	計劃时息	本剤群	プラセボ→本剤群 ª)	本剤群	プラセボ→本剤群 ª)
MRI SPARCC スコア	ベースライン	5.4±8.4 (90)	3.8 ± 6.1 (48)	4.3±8.5 (5)	2.5, 11.5 (2)
(仙腸関節)	16 週	$1.4\pm2.8$ (81)	$4.5\pm7.2$ (46)	$0.7\pm1.0(5)$	2.5, 9.5 (2)
(川山)物(美民山)	52 週	$0.8\pm2.2$ (78)	$0.9\pm1.7$ (41)	$0.7\pm0.7(5)$	0.0, 2.5 (2)
ASspiMRI-a (Berlin	ベースライン	3.3±4.5 (89)	3.2±4.1 (48)	$0.7\pm1.3(5)$	0.5, 5.5 (2)
改訂) スコア	16 週	$1.0\pm2.1$ (81)	$2.8\pm4.2$ (46)	$0.0\pm0.0$ (5)	0.0, 3.5 (2)
(脊椎)	52 週	$0.9\pm1.8(77)$	$0.9\pm1.9$ (42)	$0.1\pm0.2(5)$	0.0, 4.5 (2)

平均値 ± 標準偏差(例数)、2 例以下の場合は個別値

a) 16 週以降、本剤投与

また、体軸関節の構造的損傷の進行及び nr-axSpA から AS への進展は緩徐であるため、現時点で AS0010 及び AS0011 試験の成績から、本剤投与によるこれらに対する抑制効果を結論づけることは困難 である。しかしながら、AS0010 及び AS0011 試験において、全身性炎症の客観的指標である CRP が本 剤投与により低下し、また、MRI による評価の結果、投与 16 週時以降の脊椎及び仙腸関節の炎症の低下が認められたことを踏まえると、本剤投与により axSpA 患者における体軸関節の構造的損傷の進行抑制効果が期待できると考えられる。なお、実施中の AS0014 試験 18)において、今後、本剤初回投与から 2 年後の MRI 及び X 線検査を実施し、本剤長期投与時の体軸関節の炎症及び構造的損傷の進行抑制効果の検討が予定されている。

機構は、以下のように考える。

NSAIDs 効果不十分な nr-axSpA 患者対象の AS0010 試験及び AS 患者対象の AS0011 試験において、

プラセボに対して本剤は、主要評価項目(投与 16 週時の ASAS40 反応率)の優越性が検証され、その他の有効性評価項目についても一貫して本剤の有効性が高い傾向が認められたことから、本剤の nr-axSpA 及び AS に対する有効性は示されており、検討例数は限られているものの、日本人部分集団においても全体集団と概ね同様の傾向が認められていることから、本剤の日本人 nr-axSpA 及び AS 患者における本剤の有効性は期待できると判断した。

症状の進行速度を考慮すると、axSpA 患者における体軸関節の構造的損傷の進行抑制効果について、限られた期間で実施される臨床試験において結論づけることは困難であるが、現時点までに得られている MRI 画像検査による体軸関節の炎症抑制効果に係る成績等を踏まえると、一定の効果は期待できるとの申請者の説明は理解できる。ただし、体軸関節の構造変化の防止は axSpA 治療の最終目標の一つであり、axSpA に対する本剤長期投与時の予後や転帰は十分には明らかとなっていないこと、臨床試験における日本人被験者数が限られていることも踏まえると、体軸関節の炎症及び構造的損傷の進行抑制効果も含めた本剤長期投与時の有効性について、継続中の ASO014 試験 <sup>18)</sup>において今後得られる情報から引き続き検討し、得られた情報を臨床現場に適切に提供すべきと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.2.R.3 安全性について

申請者は、nr-axSpA 及び AS 患者における本剤の安全性について、nr-axSpA 及び AS 患者を対象とした国際共同第III相試験(AS0010、AS0011 及び AS0014 試験 <sup>18)</sup>)、乾癬患者を対象とした国内外臨床試験の併合データ等に基づき、以下のように説明している。

本剤の安全性の概要及び本剤の薬理作用、疾患特性等を踏まえた注目すべき有害事象の発現状況は表 60 のとおりであった。nr-axSpA 及び AS 患者における本剤投与時の有害事象の発現割合は、年齢、性別、合併症等の患者背景が異なるため比較には限界があるものの、炎症性腸疾患を除いて既承認効能・効果である乾癬患者と比べて、顕著な違いは認められなかった。

axSpA では関節外症状として炎症性腸疾患を呈することがあり(脊椎関節炎診療の手引き 2020)、炎症性腸疾患は axSpA において合併率が高いとの報告(Ann Rheum Dis 2015; 74: 65-73)がある。また、因果関係が証明はされていないものの、IL-17 阻害薬の投与を受けた患者で炎症性腸疾患の新規発症又は増悪が報告(Drugs Context 2020; 9: 2020-2-1)されており、第Ⅲ相試験では、活動性の炎症性腸疾患を有する患者は除外していた。乾癬に比べて nr-axSpA 及び AS 患者の炎症性腸疾患の発現割合が高い可能性が考えられるものの、nr-axSpA 及び AS 患者対象の国際共同第Ⅲ相試験での外部判定委員会により炎症性腸疾患と判定された事象の発現割合は、AS 患者で報告されている炎症性腸疾患の発現割合(6.05%<sup>27)</sup>、1.69/100 人・年 <sup>28)</sup>)を超えるものではなかった。

<sup>&</sup>lt;sup>28)</sup> US Truven MarketScan commercial insurance claims 及びメディケアのデータベースを用いて 2013 年に入院で1件以上又は外来診療で2件以上の AS に対する医療費請求を行った患者における経過観察期間中に新たに認められた炎症性腸疾患の発現率 (Clin Rheumatol 2018; 37: 1869-78)

表 60 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

		AS <sup>a)</sup>	ELL*/	122/11/01/01/01/01/01	nr-axSpA <sup>b)</sup>		to the X
	二重音	 i検期	全試験期間	二重	 盲検期	全試験期間	乾癬 <sup>c)</sup>
	本剤群	プラセボ群	本剤投与例 d)	本剤群	プラセボ群	本剤投与例 d)	本剤投与例 d)
例数	221	111	330	128	126	244	2,186
総曝露期間 (人・年)	68	35	605	40	38	398	5,461
有害事象の概要							
	120 (54.3)	48 (43.2)	286 (86.7)	80 (62.5)	71 (56.3)	209 (85.7)	2,012 (92.0)
全有害事象	284.5	195.8	152.0	338.7	277.5	160.9	174.4
重篤な有害事象	4 (1.8)	1 (0.9)	29 (8.8)	0	1 (0.8)	18 (7.4)	286 (13.1)
里馬な行音事家	5.9	2.90	5.1		2.6	4.7	5.6
中止に至った有害事象	6 (2.7)	0	19 (5.8)	2 (1.6)	5 (4.0)	7 (2.9)	168 (7.7)
1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1	8.8		3.2	5.0	13.2	1.8	3.1
副作用	65 (29.4) 119.1	19 (17.1) 63.2	166 (50.3) 41.6	32 (25.0) 94.2	18 (14.3) 50.8	99 (40.6) 34.0	1,011 (46.2) 28.9
							21 (1.0)
死亡	0	0	0	0	0	0	0.4
注目すべき有害事象			<u> </u>				, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
	60 (27.1)	25 (22.5)	204 (61.8)	46 (35.9)	31 (24.6)	165 (67.7)	1,649 (75.4)
感染症	105.9	83.7	58.8	144.8	94.4	78.0	79.3
重篤な感染症	1 (0.5)	1 (0.9)	9 (2.7)	0	0	4 (1.6)	72 (3.3)
里馬な恐呆症	1.5	2.9	1.5		U	1.0	1.3
日和見感染 (結核を含む)	0	0	4 (1.2) 0.7	1 (0.8) 2.5	0	5 (2.0) 1.3	47 (2.2) 0.9
真菌感染症	13 (5.9)	0	53 (16.1)	9 (7.0)	0	51 (20.9)	719 (32.9)
- 具国恐呆症	19.5	U	9.9	23.0	U	14.8	17.5
悪性腫瘍	0	0	2 (0.6) 0.3	0	0	1 (0.4) 0.3	47 (2.2) 0.9
MACE	0	0	0	0	0	0	28 (1.3) 0.5
t= 1 .655 b 1 .15	1 (0.5)		3 (0.9)	1 (0.8)		4 (1.6)	27 (1.2)
好中球減少症	1.5	0	0.5	2.5	0	1.0	0.5
好中球数低值(Grade 3 以上)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.8)	4 (1.6)	37 (1.7)
好中球数低恒(Grade 3 以上)	0	0	0.2	0	2.6	1.0	0.7
自殺念慮及び自殺行為	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	6 (0.3)
			0.2		-	0.3	0.1
うつ病	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (1.6)	3 (1.2)	33 (1.5)
	1.5 2 (0.9)	2.9	0.2 4 (1.2)		5.3	0.8 3 (1.2)	0.6 8 (0.4)
炎症性腸疾患	2 (0.9)	0	0.7	0	2.6	0.8	0.1
NR 64	17 (7.7)	2 (1.8)	60 (18.2)	4 (3.1)	3 (2.4)	31 (12.7)	416 (19.0)
過敏症	25.9	5.8	11.1	9.9	8.0	8.5	8.7
重篤な過敏症	0	0	0	0	0	0	5 (0.2) 0.1
>> 6 1 ±07 / ± 1 = 1 ± 1	9 (4.1)	1 (0.9)	14 (4.2)	3 (2.3)	3 (2.4)	9 (3.7)	102 (4.7)
注射部位反応	13.6	2.9	2.4	7.6	7.9	2.3	1.9
肝臓系事象	10 (4.5)	4 (3.6)	41 (12.4)	7 (5.5)	3 (2.4)	21 (8.6)	181 (8.3)
川嶼ボ肀豕	15.1	11.7	7.3	17.9	7.9	5.6	3.5
肝機能検査値上昇	3 (1.4)	2 (1.8)	17 (5.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	8 (3.3)	106 (4.8)
上郎・樹粉 (04) 下郎・松曜	4.5	5.8	2.9	5.0	2.8	2.1	2.0

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

いずれの群においても活動性肺結核、アナフィラキシー反応の発現は認められなかった。

- a) AS0011 及び AS0014 試験
- b) AS0010 及び AS0014 試験
- c) PS0008、PS0009、PS0013、PS0014 及び PS0015 試験
- d) プラセボからの切替え例を含む
- e) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった被験者については投与期間) の合計

また、日本人部分集団の安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況は表 61 のとおりであり、全体集団における有害事象の発現状況と明らかな違いは認められなかった。

以上より、axSpA 患者における本剤の安全性プロファイルは、既承認の乾癬患者における安全性プロファイルと比較して現時点で新たな懸念は示唆されていないと考えている。

表 61 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団、日本人部分集団)

	衣 61 平削の女主性の概要(女主性脾析的						
	AS <sup>a)</sup>			nr-axSpA <sup>b)</sup>			乾癬 c)
	二重	盲検期	全試験期間	二重	盲検期	全試験期間	平47/8F
	本剤群	プラセボ群	本剤投与例d)	本剤群	プラセボ群	本剤投与例d)	本剤投与例 d)
例数	9	3	12	6	6	11	166
総曝露期間(人・年)	3	1	18	2	2	16	418
有害事象の概要							
全有害事象	5 (55.6) 283.6	1 (33.3) 152.2	11 (91.7) 303.0	5 (83.3) 422.7	5 (83.3) 391.9	11 (100.0) 285.6	158 (95.2) 235.5
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	1 (9.1) 6.4	30 (18.1) 7.7
中止に至った有害事象	2 (22.2) 78.6	0	2 (16.7) 11.7	0	1 (16.7) 53.8	0	17 (10.2) 4.1
副作用	2 (22.2) 92.6	1 (33.3) 152.2	8 (66.7) 78.1	2 (33.3) 122.0	0	4 (36.4) 30.5	98 (59.0) 42.5
注目すべき有害事象							
感染症	3 (33.3) 144.0	0	9 (75.0) 129.4	0	1 (16.7) 63.6	5 (45.5) 41.5	134 (80.7) 95.5
重篤な感染症	0	0	0	0	0	1 (9.1) 6.4	4 (2.4) 1.0
日和見感染(結核を含む)	0	0	0	0	0	0	5 (3.0) 1.2
真菌感染症	1 (11.1) 41.5	0	3 (25.0) 18.9	0	0	1 (9.1) 7.0	60 (36.1) 19.5
悪性腫瘍	0	0	0	0	0	0	2 (1.2) 0.5
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6) 0.2
好中球数低值(Grade 3 以上)	0	0	0	0	0	1 (9.1) 6.2	5 (3.0) 1.2
自殺念慮及び自殺行為	0	0	0	0	0	0	1 (0.6) 0.2
うつ病	0	0	0	0	0	0	2 (1.2) 0.5
炎症性腸疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.6) 0.2
過敏症	2 (22.2) 87.9	1 (33.3) 149.7	3 (25.0) 21.6	1 (16.7) 53.9	0	4 (36.4) 33.8	77 (46.4) 27.1
注射部位反応	0	0	1 (8.3) 6.3	1 (16.7) 60.8	0	1 (9.1) 6.5	9 (5.4) 2.3
肝臟系事象	0	0	0	0	0	1 (9.1) 6.6	17 (10.2) 4.2
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0	1 (9.1) 6.3	11 (6.6) 2.7

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

いずれの群においても死亡、活動性肺結核、MACE、重篤な過敏症、アナフィラキシー反応の発現は認められなかった。

- a) AS0011 及び AS0014 試験
- b) AS0010 及び AS0014 試験
- c) PS0009 及び PS0014 試験
- d) プラセボからの切替え例を含む
- e) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった被験者については投与期間) の合計

機構は、以下のように考える。

axSpA 患者における本剤の安全性プロファイルについて、各試験間で患者背景、併用薬等が異なるため比較には限界があるものの、既承認効能・効果に対する本剤投与時の安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念は示唆されていない。既知の副作用の発現に留意するとともに、axSpA の治療に精通している医師のもとで本剤を使用する旨の注意喚起を行う等、既承認効能・効果で実施されている内容と同様の安全対策が必要と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 7.2.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、axSpA 治療において想定される本剤の臨床的位置付け、並びに本剤と既存療法との併用が 本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

## ● 既承認の axSpA 治療薬に対する本剤の位置付けについて

axSpA の治療体系を踏まえ、NSAIDs 効果不十分な axSpA 患者を対象とした AS0010 及び AS0011 試験において、本剤の臨床症状・徴候及び身体機能の改善が認められるとともに、体軸関節の炎症抑制効果が示唆され(7.2.R.2 項参照)、忍容性が確認された(7.2.R.3 項参照)。

以上より、本剤は、既承認の生物製剤と同様に、NSAIDs等の既存治療で効果不十分又は不耐容なaxSpA 患者に対して使用される薬剤と想定され、axSpA治療の選択肢の一つになり得ると考えている。

#### ● 既存の治療法との併用について

axSpA 患者における治療体系を踏まえ、AS0010 及び AS0011 試験では、ベースラインまでに一定期間一定用量で投与している場合は NSAIDs、鎮痛薬、SSZ、MTX 等の併用を可能とし、1 種類までの TNF 阻害薬による治療歴のある患者も試験の対象とした。AS0010 及び AS0011 試験の有効性に係る部分集団解析結果は表 55 のとおりであり、投与 16 週時における ASAS40 反応率は、既存治療との併用有無及びTNF 阻害薬の治療歴の有無を問わず全体集団と概ね同様の傾向が示された。

また、既存治療との併用有無及び TNF 阻害薬の治療歴の有無別の安全性に関して、axSpA 患者を対象とした臨床試験の併合成績における本剤投与例での全有害事象並びに併用による免疫抑制作用の増強により発現割合の増加が懸念される感染症及び悪性腫瘍(定義は 10 項参照)の発現割合は表 62 のとおりであり、各部分集団における安全性は概ね同様の傾向であったと考えられる。

表 62	本剤投与例における併用薬又は治療歴の有無別の有害事象の発現状況	(安全性解析対象集団、	国際共同第Ⅲ相試験併合)

		全有害事象	感染症	悪性腫瘍
NGAID OHH	あり	87.4 (390/446)	66.8 (298/446)	0.4 (2/446)
NSAIDs の併用	なし	82.0 (105/128)	55.5 (71/128)	0.8 (1/128)
鎮痛薬/オピオイ	あり	87.0 (60/69)	68.1 (47/69)	0 (0/69)
ド <sup>a)</sup> の併用	なし	86.1 (435/505)	63.8 (322/505)	0.6 (3/505)
	あり	81.0 (102/126)	61.1 (77/126)	0 (0/126)
csDMARDs の併	SSZ	79.5 (70/88)	58.0 (51/88)	0 (0/88)
用	SSZ 以外 <sup>b)</sup>	84.2 (32/38)	68.4 (26/38)	0 (0/38)
	なし	87.7 (393/448)	65.2 (292/448)	0.7 (3/448)
TNF 阻害薬の治	あり	88.6 (70/79)	72.2 (57/79)	0 (0/79)
療歴	なし	85.9 (425/495)	63.0 (312/495)	0.6 (3/495)

<sup>% (</sup>例数)

以上より、現時点では本剤の既存療法との併用の有無にかかわらず有効性及び安全性について懸念を 示唆する臨床試験成績は得られていないと考えている。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は、axSpA に対して本邦で使用されている既承認の生物製剤と同様に、NSAIDs 等の既存治療で効果不十分な AS 及び nr-axSpA 患者に対する治療選択肢の一つになり得る医薬品と判断した。

また、他の生物製剤及びJAK 阻害薬と併用した場合の安全性成績は得られていないことから、添付文書等で他の生物製剤及びJAK 阻害薬との併用を避ける旨の注意喚起を行うことが妥当であると判断し

a) アセトアミノフェン、トラマドール又はコデイン

b) MTX(25 mg/週以下)、LEF(20 mg/目以下)、HCQ 又はアプレミラスト

た。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 7.2.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.2.R.2 項、7.2.R.3 項及び7.2.R.4 項における検討から、本剤の効能・効果を申請のとおり「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」と設定することが適切と判断した。また、本剤の投与対象に関する注意喚起については、AS及びnr-axSpAに対する既承認の他の生物製剤と同様に、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症薬等)による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与する」旨を注意喚起し、加えてnr-axSpA患者に対しては炎症の客観的徴候が認められる場合に本剤を投与する旨の注意喚起を行うことが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.2.R.6 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.2.R.2 項及び7.2.R.3 項における検討から、AS0010 及びAS0011 試験で設定された用法・用量での本剤の AS 及びnr-axSpA 患者に対する有効性が確認され、安全性は許容可能と考えられたことから、本剤の用法・用量を申請のとおり「通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回 160 mg を 4 週間隔で皮下注射する。」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 7.2.R.7 自己投与について

申請者は、日本人 axSpA 患者における本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、AS0010 又は AS0011 試験を完了した axSpA 患者を対象とした非盲検継続試験である AS0014 試験 <sup>18)</sup>の日本人自己投与例の成績から、以下のように説明している。

AS0014 試験では、治験薬を自己投与する意思があり、かつ規定のトレーニングを受けた被験者又は介護者は、AS0014 試験における投与 20 週時以降に自己投与が可能とされ、日本人 axSpA 患者 21 例  $^{29)}$ の うち 11 例で、投与 28 週時までに 1 回以上の自己投与が行われた。

有効性について、AS0014 試験の日本人部分集団における投与 16 週時及び 28 週時の有効性は表 63 の とおりであり、例数が限られているため解釈には注意が必要であるが、投与 16 週時に ASAS40 を達成できた患者では概ね自己投与後も有効性の維持が認められていることから、自己投与による有効性への影響は認められなかった。

<sup>29)</sup> AS0010 試験の本剤群 6 例及びプラセボ→本剤群 5 例、並びに AS0011 試験の本剤群 7 例及びプラセボ→本剤群 3 例

46

表 63 ASAS40 達成状況の推移(AS0014 試験、日本人部分集団、OC)

		投与 16 週	投与 28 週
	#1	達成	達成
	#2	達成	達成
	#3	非達成 a)	達成
nr ov Sn A	#4	非達成 a)	非達成 a)
nr-axSpA	#5	非達成	非達成 a)
	#6	非達成	非達成
	#7	非達成 a)	非達成
	#8	非達成	非達成
	#9	達成	達成
	#10	達成	達成
	#11	達成	達成
	#12	達成	達成
AS	#13	達成	達成
AS	#14	達成	達成
	#15	達成	達成
	#16	達成	達成
	#17	達成	非達成 a)
	#18	達成	非達成

網掛け:自己投与中の成績

a) ASAS20 達成

安全性について、自己投与後における有害事象の発現割合は 36.4% (4/11 例) であり、非自己投与時の有害事象の発現割合 85.7% (18/21 例 <sup>17)</sup>) を上回るものではなかった。また、自己投与例において 2 例以上に認められた有害事象はなく、重篤な有害事象も認められなかった。なお、自己投与後に「注射に伴う反応 (PT) 」として、悪心、頻脈及び冷汗が 1 件認められたが、軽度であり、1 日で回復した。

以上に加え、axSpA 患者と比較して手指の動きに影響を及ぼす可能性が高い PsA 患者においても自己 投与による有効性及び安全性への影響は認められていない(7.1.R.7 参照)ことを踏まえると、日本人 axSpA 患者に本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について特段の問題はないと考えている。

機構は、以下のように考える。

axSpA 患者対象の臨床試験において、自己投与時の安全性及び有効性に関する特段の懸念は現時点で示されておらず、axSpA 患者に対する自己投与に際しても既承認の乾癬患者に対して行われている注意喚起及び安全対策を実施することが適切と判断した。

#### 7.2.R.8 製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、通常の医薬品安全性監視活動に加え、nr-axSpA 及び AS 患者を対象とした臨床試験において、炎症性腸疾患の発現割合が乾癬患者と比較して高い可能性が示唆された(7.2.R.3 項参照)ことを踏まえ、製造販売後の使用実態下において、本剤投与時の炎症性腸疾患の発現状況と、類薬及び疾患群全体における炎症性腸疾患の発現状況を比較することを目的とし、炎症性腸疾患を安全性検討事項とした製造販売後データベース調査の実施を計画している。

機構は、以下のように考える。

7.2.R.3 項における検討のとおり、現時点では既承認の乾癬患者における安全性リスクを明らかに上回る新たな懸念は示唆されておらず、乾癬患者に対して行われている安全対策と同様の安全対策が行われる前提において、axSpA 患者における本剤の安全性は許容可能である。また、申請者が計画している製造販売後データベース調査において本剤投与時の炎症性腸疾患の発現状況を検討することは妥当と考え

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

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

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

## 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1.2、5.3.5.1.5)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎、強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また、製造販売後の調査等において、使用実態下における本剤投与時の安全性等について、さらに検討する必要があると考える。

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

# 10. その他

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

本田日の臨外武器	
項目	に表 NTの ACD マスト しゅうし OT SPO N ON THE TOWN IN A DO CO THE
ACR20、50 又は 70 改善率	以下の ACR コアセット 7 項目のうち、①及び②が 20%、50%又は 70%以上減少し、かつ、③~⑦の項目のうち 3 項目以上で、20%、50%又は 70%以上改善した患者の割合 ① 68 関節 (第 II 相試験においては 78 関節) における圧痛関節数 (TJC) ② 66 関節 (第 II 相試験においては 76 関節) における腫脹関節数 (SJC) ③ 患者による NRS (0~10) を用いた疼痛評価 ④ 患者による NRS (0~10) を用いた疾患活動性の全般評価 ⑤ 医師による NRS (0~10) を用いた疾患活動性の全般評価 ⑥ 日常生活動作の評価 (HAQ-DI スコア) ⑦ hs-CRP (mg/L)
ASAS 反応基準	<ul> <li>① 患者による NRS [0~10] を用いた疾患活動性の全般評価</li> <li>② 患者による NRS [0~10] を用いた脊椎痛評価</li> <li>③ 身体機能評価 (BASFI)</li> <li>④ 炎症評価 (朝のこわばりの程度 [BASDAI の⑤] 及び朝のこわばりの継続時間 [BASDAI の⑥] の平均値)</li> </ul>
ASAS20 反応率	ASAS 反応基準の①~④のうち 3 項目以上でベースラインから 20%以上の改善及び 1 単位 $(0\sim10$ スケール の場合)以上の改善が認められ、かつ、残りの 1 項目で 20%以上の悪化及び 1 単位 $(0\sim10$ スケールの場合)以上の悪化が認められなかった患者の割合
ASAS40 反応率	ASAS 反応基準の①~④のうち 3 項目以上でベースラインから 40%以上の改善及び 2 単位 (0~10 スケールの場合)以上の改善が認められ、かつ、残りの 1 項目で悪化が認められなかった患者の割合
ASDAS-CRP	SpA の疾患活動性を評価する指標で、以下の計算式により算出されるスコア (高値ほど疾患活動性が高い)ASDAS-CRP=0.121× (脊椎痛の程度 [BASDAI の②]) +0.110× (患者による NRS (0~10) を用いた疾患活動性の全般評価 [ASAS 反応基準の①]) +0.073× (末梢関節炎の程度 [BASDAI の③]) +0.058× (朝のこわばりの継続時間 [BASDAI の⑥]) +0.579×ln (CRP [mg/L] +1)
ASDAS-CRP Inactive Disease(<1.3)達成割 合	ASDAS-CRP が 1.3 未満(非活動性疾患)であった患者の割合
ASQoL	axSpA 患者の QOL を評価する指標で、睡眠、気分、活力、対応能力、日常生活の活動、自立、人間関係及び社会生活に対する疼痛の影響についての 18 の設問から構成される患者が評価する質問票。各設問に対する回答は二者択一(はい:1、いいえ:0)であり、スコアが高値であるほど QOL の悪化を示す(範囲:0~18)。
ASspiMRI-a(Berlin 改	計 23 の脊椎単位 (第 2 及び第 3 頸椎間~第 5 腰椎及び仙骨間)の MRI 画像を用いて骨髄浮腫の程度を 0~
訂)スコア BASDAI	3の4段階でスコア化した合計値(範囲0~69:低値ほど骨髄浮腫の程度が低い)         前週の疾患活動性の指標で、SpAの5つの主要症状に関する6つの質問に対する患者によるNRS (0~10)         を用いた評価から、以下の計算式により算出されるスコア (範囲0~10:高値ほど疾患活動性が高い)         BASDAI=0.2×(①+②+③+④+0.5×〔⑤+⑥〕)         ① 疲労感の程度         ② 脊椎痛の程度         ③ 末梢関節炎の程度         ④ 付着部炎の程度         ⑤ 朝のこわばりの経続時間
BASDAI50 改善率	BASDAI がベースラインから 50%以上低下した患者の割合
BASFI	axSpA 患者の前週の日常生活における身体機能障害を評価する指標で、10 の設問に対する患者による NRS
	(0~10) を用いた評価の平均値(範囲0~10:低値ほど身体機能が良い)
BASMI	(0~10) を用いた評価の平均値(範囲0~10:低値ほど身体機能が良い) axSpA 患者の脊椎・股関節の可動性と肢位を評価する指標で、5つの項目(頚椎旋回、耳珠一壁距離、腰椎側屈、腰椎前屈、内顆間距離)を0~2点で評価し合計したスコア(範囲:0~10、低値ほど可動域制限が少ない)
BASMI IGA スコア	axSpA 患者の脊椎・股関節の可動性と肢位を評価する指標で、5 つの項目(頚椎旋回、耳珠一壁距離、腰椎側屈、腰椎前屈、内顆間距離)を 0~2 点で評価し合計したスコア(範囲: 0~10、低値ほど可動域制限が少
	axSpA 患者の脊椎・股関節の可動性と肢位を評価する指標で、5 つの項目(頚椎旋回、耳珠一壁距離、腰椎側屈、腰椎前屈、内顆間距離)を 0~2 点で評価し合計したスコア (範囲:0~10、低値ほど可動域制限が少ない)
IGA スコア	axSpA 患者の脊椎・股関節の可動性と肢位を評価する指標で、5つの項目(頚椎旋回、耳珠一壁距離、腰椎側屈、腰椎前屈、内顆間距離)を 0~2 点で評価し合計したスコア(範囲:0~10、低値ほど可動域制限が少ない) 乾癬の皮膚病変に関する医師の全般的評価で、0 (消失) ~4 (重度) の5 段階の評価スコア ベースラインに BSA が 3%以上かつ IGA スコアが 2 以上の患者における IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0 (消失) 又は1 (ほぼ消失) となった患者割合 指趾炎の疾患活動性を評価する指標であり、四肢の 20 本の指全てにおける、罹患指の周径 (A)、基準指の周径 (B) 及び罹患指の中手指節関節と近位指節関節の圧痛スコア (C) から以下のとおり算出される各指のスコアの合計値(高値ほど疾患活動性が高い)・影響を受けていない指のスコア:0・影響を受けている指のスコア:A/B が 1.1 未満の場合は 0
IGA スコア IGA(0,1)達成率	axSpA 患者の脊椎・股関節の可動性と肢位を評価する指標で、5つの項目(頚椎旋回、耳珠一壁距離、腰椎側屈、腰椎前屈、内顆間距離)を 0~2 点で評価し合計したスコア(範囲:0~10、低値ほど可動域制限が少ない) 乾癬の皮膚病変に関する医師の全般的評価で、0 (消失) ~4 (重度) の5 段階の評価スコア ベースラインに BSA が 3%以上かつ IGA スコアが 2 以上の患者における IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0 (消失) 又は1 (ほぼ消失) となった患者割合 指趾炎の疾患活動性を評価する指標であり、四肢の 20 本の指全てにおける、罹患指の周径 (A)、基準指の周径 (B) 及び罹患指の中手指節関節と近位指節関節の圧痛スコア (C) から以下のとおり算出される各指のスコアの合計値(高値ほど疾患活動性が高い)・影響を受けていない指のスコア:0
IGA スコア IGA(0,1)達成率 LDI スコア	axSpA 患者の脊椎・股関節の可動性と肢位を評価する指標で、5つの項目(頚椎旋回、耳珠一壁距離、腰椎側屈、腰椎前屈、内顆間距離)を 0~2 点で評価し合計したスコア(範囲:0~10、低値ほど可動域制限が少ない) 乾癬の皮膚病変に関する医師の全般的評価で、0 (消失) ~4 (重度) の5 段階の評価スコア ベースラインに BSA が 3%以上かつ IGA スコアが 2 以上の患者における IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0 (消失) 又は1 (ほぼ消失) となった患者割合 指趾炎の疾患活動性を評価する指標であり、四肢の 20 本の指全てにおける、罹患指の周径 (A)、基準指の周径 (B) 及び罹患指の中手指節関節と近位指節関節の圧痛スコア (C) から以下のとおり算出される各指のスコアの合計値 (高値ほど疾患活動性が高い)・影響を受けていない指のスコア:0・影響を受けている指のスコア:A/B が 1.1 未満の場合は 0 A/B が 1.1 以上の場合は (A/B-1) ×100×C

項目	定義
項目 MDA 達成率	定義         以下の MDA 基準を、7項目中5項目以上達成した患者の割合         ① TJC が1以下         ② SJC が1以下         ③ PASI スコア1以下又は体表面積に対する病変面積の割合が3%以下         ④ 患者による VAS (0~100 mm) を用いた疼痛評価が15 mm以下         ⑤ 患者による VAS (0~100 mm) を用いた疾患活動性の全般評価が20 mm以下         ⑥ HAQ-DI スコアが0.5以下
MRI SPARCC スコア (仙腸関節)	⑦ 付着部圧痛点が1以下 仙腸関節のMRI 画像を用いて骨髄浮腫の程度を数値化したスコア(範囲:0~72:低値ほど骨髄浮腫の程度 が低い)
PASI スコア	乾癬皮疹の重症度を評価する指標であり、全身を頭部、体幹、上肢、下肢の4部位に区分し、各部位について紅斑、浸潤・肥厚及び鱗屑の症状を0(なし)~4(非常に顕著)で評価したときの合計スコアに、BSAに対する病変面積の割合及び各部位の病変面積の占有割合(頭部10%、上肢20%、体幹30%、下肢40%)を乗じたスコア(範囲0~72.0:高値ほど重症)
PASI75、90 又は 100 改 善率	ベースラインの BSA が 3%以上の患者における PASI スコアがベースラインから 75%若しくは 90%以上又は 100%減少した患者の割合
SF-36 MCS	SF-36 の精神的 QOL に関する要約スコア (範囲 0~100:高値ほど健康状態が良い)
SF-36 PCS	SF-36 の身体的 QOL に関する要約スコア (範囲 0~100:高値ほど健康状態が良い)
mNAPSI	爪乾癬の重症度指標であり、最も重症度の高い爪1つを対象とし、爪甲剥離、爪板の崩壊及び点状陥凹を0~3で、油滴変色、爪甲白斑、爪床過角化、線状出血及び半月の赤色斑をあり(1)又はなし(0)として評価し合計したスコア(範囲0~14:高値ほど重症)
vdHmTSS スコア X 線画像より 64 関節の骨びらん及び 52 関節の関節裂隙狭小化の程度をそれぞれ数値化し、合質される関節の構造的損傷の評価スコア (範囲 0~528:高値ほど関節破壊が高度)	
脊椎痛スコア	BASDAI の②
付着部炎スコア (MASES)	13 部位における付着部炎の有無を評価する指標で、各部位について付着部炎があり(1) 又はなし(0) として評価したスコア(範囲0~13)

# 7.1.R.3~4 項及び 7.2.R.3~4 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
感染症	感染症および寄生虫症 (SOC)
重篤な感染症	感染症および寄生虫症(SOC)に属する重篤な有害事象
日和見感染(結核を含む)	生物製剤投与時の日和見感染と定義すべき病原体等に関する報告(Ann Rheum Dis 2015; 74: 2107-16)を参考に定義したリストに基づきスクリーニングされた後、医学的検討により日和見感染と判定された事象
活動性肺結核	日和見感染の定義に合致する事象のうち、医学的検討により活動性肺結核と判定された事象
真菌感染症	真菌感染症(HLGT)
悪性腫瘍	悪性腫瘍(SMQ)
重大な心血管系事象 (MACE)	外部判定委員会により MACE と判定された事象
好中球減少症	自己免疫性好中球減少症、杆状核好中球数減少、周期性好中球減少症、発熱性好中球減少症、特 発性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数減少(いずれも PT)
好中球数低值(Grade 3 以上)	CTCAE Grade 3 及び 4(好中球数が 1.0×10%L 未満)の好中球数低値
自殺念慮及び自殺行為	外部判定委員会により自殺念慮及び自殺行為(suicidal ideation and behavior)と判定された事象
うつ病	うつ病 (PT)
炎症性腸疾患	外部判定委員会により炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease)と判定された事象
過敏症	過敏症(SMQ、狭域)
重篤な過敏症	過敏症(SMQ、狭域)に属する重篤な有害事象
注射部位反応	投与部位反応 NEC(HLT)、注射部位反応(HLT)
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応 (SMQ)
肝臓系事象	薬剤に関連する肝障害-包括的検索 (SMQ)。ただし、悪性および詳細不明の肝新生物 (SMQ) 及び良性肝新生物 (嚢胞およびポリープを含む) (SMQ) を除く。
肝機能検査値上昇	基準値上限の3倍以上のAST 又はALT

以上

#### 申請品目

[販 売 名] ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、同皮下注 160 mg オートインジェクター

[一般名] ビメキズマブ(遺伝子組換え)

[申 請 者] ユーシービージャパン株式会社

[申請年月日] 令和5年1月30日

#### 「略語等一覧]

別記のとおり。

# 1. 審查内容

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

## 1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

#### 1.1.1 PsA

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤のPsAに係る有効性、臨床的位置付け及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、既に尋常性乾癬での使用経験もある医薬品であることも考慮すると、PsAに対する用法・用量が既承認の尋常性乾癬に対する用法・用量とは異なる点について、医療現場にて大きな混乱は想定されないであろうとの意見が出された。

また、効能・効果について、関連学会における「乾癬性関節炎」を適正な用語とする旨の合意(日皮会誌 2022;132:2271-96)後、一定の期間が経過し、現時点では「乾癬性関節炎」との用語が医療現場で十分に浸透していることから、申請のとおり「既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎」と設定しても医療現場の混乱は生じないと考えるとの意見が出された。

機構は、審査報告(1)に示した検討及び専門協議での議論を踏まえ、PsAに係る効能・効果は「既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎」とし、PsAに係る用法・用量は「通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回160 mgを4週間隔で皮下注射する。」とすることが適切と判断した。また、本剤はPsAに対する用法・用量と既承認の尋常性乾癬に対する用法・用量が異なることから、適正使用に資する情報としてPsA患者を対象として関節症状に対する有効性を複数用量で検討した第Ⅱ相試験(PA0008試験)の成績(審査報告(1)表18)及び局面型皮疹の重症度別の有効性の成績(審査報告(1)表37及び表38)を適切に情報提供する必要があると判断した。

以上の点について、機構は申請者に対応を指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

#### 1.1.2 axSpA

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の axSpA に係る有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

## 1.2 PsA 及び axSpA に係る安全性、製造販売後の検討事項及び安全対策について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の PsA 及び axSpA に係る安全性、製造販売後の検 計事項及び安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告(1)の「7.1.R.8 製造販売後の検討事項及び安全対策について」及び「7.2.R.8 製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討、専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表 64に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること(現行から変更なし)、並びに表 65に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

以上より、機構は、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示し、申請者はこれに対応する旨を回答した。

表 64 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

衣 04	(条)における女主は使的事項及び有効は	1に関する限別事件		
安全性検討事項				
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報		
• 重篤な感染症	• 重大な心血管系事象	該当なし		
• 好中球数減少	• 悪性腫瘍			
• 重篤な過敏症反応	• 免疫原性			
• 炎症性腸疾患 (クローン病及び潰瘍性大腸炎)				
有効性に関する検討事項				
該当なし				

(変更なし)

表 65 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動、 有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査(乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、X線基準を満た	該当なし	• 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作
さない体軸性脊椎関節炎)		成と提供
• 製造販売後データベース調査 [重篤な感染症] (適応症: 尋常性		• 患者向け資材 (ビンゼレックスによる乾癬治
乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 、乾癬性関節炎)		療を受けられる方へ、ビンゼレックスによる
• 製造販売後データベース調査〔悪性腫瘍〕(適応症:尋常性乾		<u>体軸性脊椎炎治療を受けられる方へ、</u> 自己注
癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 、乾癬性関節炎)		射ガイドブック)の作成と提供
• 製造販売後データベース調査〔炎症性腸疾患〕(適応症:強直		• 市販直後調査による情報提供
性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)		• 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

(下線部:今回追加)

#### 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間(令和12年1月19日まで)と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患

- ○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- ○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

(申請時より変更なし)

# [用法·用量] 〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1 回  $320\,\mathrm{mg}$  を初回から 16 週までは 4 週間隔で皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて16週以降も4週間隔で皮下注射できる。

## 〈乾癬性関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回 160 mg を 4 週間隔で皮下注射する。

なお、中等度から重度の皮疹を有する患者では、尋常性乾癬に対する用法及び用量が推奨される。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回 160 mg を 4 週間隔で皮下注射する。

(申請時より取消線部削除)

## [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

# 「略語等一覧]

「略語等一覧」 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	英語	日本語
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AS	Ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society	国際脊椎関節炎評価学会
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life	_
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC <sub>ss</sub>	Area under the concentration versus time curve at steady state	定常状態における濃度-時間曲線下面積
axSpA	Axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	_
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index	_
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index	
BSA	Body surface area	体表面積
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis	乾癬性関節炎の分類基準
CCP	Cyclic citrullinated peptide	環状シトルリン化ペプチド
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
$C_{\text{max,ss}}$	Maximum concentration at steady state	定常状態における最高薬物濃度
COX-2	Cyclooxygenase-2	シクロオキシゲナーゼ 2
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
csDMARDs	Conventional synthetic disease- modifying antirheumatic drugs	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
$C_{trough,ss}$	Trough concentration at steady state	定常状態におけるトラフ時点の濃度
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology	欧州リウマチ学会
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GRAPPA	Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis	_
γ-GT	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire- Disability Index	健康評価質問票を用いた機能障害指数
HCQ	Hydroxychloroquine	ヒドロキシクロロキン
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HLT	High level term	高位語
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein	高感度C反応性蛋白
IGA	Investigator's Global Assessment	医師による全般的評価
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IL	Interleukin	インターロイキン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LD	Loading dose	負荷用量

略語	英語	日本語
LDI	Leeds Dactylitis Index	_
LEF	Leflunomide	レフルノミド
LEI	Leeds Enthesitis Index	_
MACE	Major adverse cardiovascular event	重大な心血管系事象
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index	_
MCS	Mental component summary	精神的側面サマリー
MDA	Minimal Disease Activity	最小疾患活動性
mNAPSI	Modified Nail Psoriasis Severity Index	修正爪乾癬重症度指数
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NE	Not evaluable	_
nr-axSpA	nonradiographic axial spondyloarthritis	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
NRI	Non-responder imputation	
NRS	Numerical rating scale	数値評価スケール
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OC	Observed case	欠測値の補完を行わないデータ
OCS	Oral corticosteroid	経口コルチコステロイド
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬面積・重症度指標
PCS	Physical Component Summary	身体的側面サマリー
PsA	Psoriatic arthritis	乾癬性関節炎 (関節症性乾癬)
PsA 診療ガイド	1 soriatic artifitis	中心無日本民民中人
ライン 2019	_	日皮会誌 2019; 129: 2675-733
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
Q2W	Every 2 weeks	2週間隔
	Every 4 weeks	4 週間隔
Q4W SJC	Swollen joint count	推展関節数
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SpA	Spondyloarthritis	脊椎関節炎
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	カナダ脊椎関節炎研究協議会
SSZ	Salazosulfapyridine (Sulfasalazine)	サラゾスルファピリジン(スルファサラジ ン)
TJC	Tender joint count	圧痛関節数
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
vdHmTSS	van der Heijde modified total sharp score	_
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
機構	-	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
脊椎関節炎診療 の手引き 2020		脊椎関節炎診療の手引き 2020 診断と治療 社; 2020
本剤	-	ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、同 皮下注 160 mg オートインジェクター
本薬	_	ビメキズマブ(遺伝子組換え)
1 1 1/10		

<sup>※</sup>生物製剤の一般名については、「(遺伝子組換え)」を省略して記載した。