

再審査報告書

令和6年5月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① コセンティクス皮下注 150 mg ペン ② コセンティクス皮下注 300 mg ペン
有効成分名	セクキヌマブ（遺伝子組換え）
申請者名	ノバルティスファーマ株式会社
承認の 効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎 ^注 、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 ^注 (^注 ：コセンティクス皮下注 150 mg ペンのみの効能・効果)
承認の 用法・用量	<p><尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬> 通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回 300 mg を、初回、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に皮下投与し、以降、4 週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、1 回 150 mg を投与することができる。 通常、6 歳以上の小児にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、体重 50 kg 未満の患者には 1 回 75 mg を、体重 50 kg 以上の患者には 1 回 150 mg を、初回、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に皮下投与し、以降、4 週間の間隔で皮下投与する。なお、体重 50 kg 以上の患者では、状態に応じて 1 回 300 mg を投与することができる。</p> <p><強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎> 通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1 回 150 mg を、初回、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に皮下投与し、以降、4 週間の間隔で皮下投与する。</p>
承認年月日	<p>1. 平成 26 年 12 月 26 日（尋常性乾癬、関節症性乾癬：コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ^{*1}、同皮下注用 150 mg^{*1}として）</p> <p>1a. 平成 27 年 12 月 21 日（効能・効果の追加：膿疱性乾癬）</p> <p>① 平成 28 年 9 月 13 日（剤形追加）</p> <p>1b. 平成 30 年 12 月 21 日（効能・効果の追加：強直性脊椎炎）</p> <p>1c. 令和 2 年 8 月 21 日（効能・効果の追加：X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）</p> <p>1d. 令和 3 年 9 月 27 日（小児の用法・用量の追加（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬）及びコセンティクス皮下注 75 mg シリンジの剤形追加）</p> <p>② 令和 4 年 9 月 9 日（剤形追加）</p>
再審査期間	<p>1. 8 年</p> <p>1a. 1.の残余期間（平成 27 年 12 月 21 日～令和 4 年 12 月 25 日）</p> <p>① 1.の残余期間（平成 28 年 9 月 13 日～令和 4 年 12 月 25 日）^{*2}</p> <p>1b. 1.の残余期間（平成 30 年 12 月 21 日～令和 4 年 12 月 25 日）</p> <p>1c. 1.の残余期間（令和 2 年 8 月 21 日～令和 4 年 12 月 25 日）</p> <p>1d. 4 年</p> <p>② 1.の残余期間（令和 4 年 9 月 9 日～令和 4 年 12 月 25 日）及び 1d.の残余期間（令和 4 年 9 月 9 日～令和 7 年 9 月 26 日）</p>
承認条件	<p>・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p><尋常性乾癬、関節症性乾癬></p> <p>・感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分な検討が必要であることから、適切な製造販売後調査を実施すること。</p>

備 考	<p>※1 平成 26 年 12 月 26 日付け承認のコセンティクス皮下注用 150 mg は平成 29 年 4 月 3 日付けで、同皮下注 150 mg シリンジは令和 4 年 4 月 1 日付けで承認整理された。</p> <p>※2 平成 26 年 12 月 26 日付け承認のコセンティクス皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注用 150 mg（効能・効果：尋常性乾癬、関節症性乾癬）の残余期間とされた。</p>
--------	---

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果については、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の尋常性乾癬及び関節症性乾癬に係る承認条件については、製造販売後の調査等が適切に実施され、本剤の安全性及び有効性に関して検討されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

なお、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査に係る部分については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

コセンティクス皮下注 150 mg ペン及び同皮下注 300 mg ペン（以下、「本剤¹⁾」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、紅皮症（剥脱性皮膚炎）が重要な特定されたリスクとして、自殺／自傷行為に関連する事象及び間質性肺炎が重要な潜在的リスクとして新たに追加され、炎症性腸疾患は重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更された。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：A1401 調査） 特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：AJPO2 調査） 製造販売後臨床試験（尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：A2302E1 試験） 製造販売後臨床試験（尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：A2304E1 試験） 製造販売後臨床試験（尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：AJPO1 試験） 特定使用成績調査（膿疱性乾癬〔成人〕：A1402 調査） 製造販売後臨床試験（膿疱性乾癬〔成人〕：A1302 試験） 一般使用成績調査（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎：H1401 調査） 製造販売後臨床試験（尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔小児〕：A2310 試験）※ 特定使用成績調査（尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬〔小児〕：L1401 調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：A1401 調査） 特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：AJPO2 調査） 製造販売後臨床試験（尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：A2302E1 試験） 製造販売後臨床試験（尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：A2304E1 試験） 製造販売後臨床試験（尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：AJPO1 試験） 特定使用成績調査（膿疱性乾癬〔成人〕：A1402 調査） 製造販売後臨床試験（膿疱性乾癬〔成人〕：A1302 試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布 自己投与に関する、医療関係者向け及び患者向け資料の作成と配布 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

下線部：今回の再審査対象

※「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）の一部改訂について」（令和 4 年 9 月 30 日付け事務連絡）に基づき、令和 5 年 11 月に削除されている。

¹⁾ 本報告書に示す本剤の成績には、既に承認整理されたコセンティクス皮下注用 150 mg（凍結乾燥製剤）及びコセンティクス皮下注 150 mg シリンジの成績も含まれる。

2. 製造販売後調査等の概要

表3～表6に示す使用成績調査、表7～表10に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表3 使用成績調査Ⅰの概要

使用成績調査Ⅰ（尋常性乾癬及び関節症性乾癬に関する特定使用成績調査：A1401 調査）	
目的	尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者における本剤投与時の使用実態下における長期安全性及び有効性を評価する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：重篤な感染症、好中球数減少、過敏症反応、炎症性腸疾患 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍、心血管・脳血管系事象、結核
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与された、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者
実施期間	平成27年11月から令和4年6月
目標症例数	900例（安全性解析対象症例として）
観察期間	観察期間：本剤投与開始日より52週間 追跡調査期間：観察期間終了後、2年間（本剤投与開始156週後まで）
実施施設数	221施設
収集症例数	997例
安全性解析対象症例数	976例
有効性解析対象症例数	729例
備考	本剤投与期間（平均値±標準偏差）は288.1±106.5日、中央値は344日。 48週以上の投与症例（安全性解析対象症例に占める割合）は603例（61.8%）

表4 使用成績調査Ⅱの概要

使用成績調査Ⅱ（膿疱性乾癬に関する特定使用成績調査：A1402 調査）	
目的	膿疱性乾癬患者における本剤投与時の使用実態下における長期安全性及び有効性を評価する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：重篤な感染症、好中球数減少、過敏症反応、炎症性腸疾患 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍、心血管・脳血管系事象、結核
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与された既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬患者
実施期間	平成28年1月から令和4年4月
目標症例数	100例（安全性解析対象症例として）
観察期間	観察期間：本剤投与開始日より52週間 追跡調査期間：観察期間終了後、2年間（本剤投与開始156週後まで）
実施施設数	71施設
収集症例数	96例
安全性解析対象症例数	95例
有効性解析対象症例数	82例
備考	本剤投与期間（平均値±標準偏差）は278.1±120.4日、中央値は344日。 48週以上の投与症例（安全性解析対象症例に占める割合）は58例（61.1%）

表5 使用成績調査Ⅲの概要

使用成績調査Ⅲ（尋常性乾癬及び関節症性乾癬に関する特定使用成績調査：AJPO2 調査）	
目的	A1401 調査の調査契約締結前に本剤が投与開始された尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象に、使用実態下の一部後向きデータを含む長期安全性及び有効性データを収集する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：重篤な感染症、好中球数減少、過敏症反応、炎症性腸疾患 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍、心血管・脳血管系事象、結核
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	A1401 調査契約締結前、かつ平成28年4月30日までに本剤を初めて投与開始さ

	れた、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者
実施期間	平成 27 年 11 月から令和元年 7 月
目標症例数	300 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	観察期間：本剤投与開始日より 52 週間
実施施設数	100 施設
収集症例数	311 例
安全性解析対象症例数	306 例
有効性解析対象症例数	250 例
備考	本剤投与期間（平均値±標準偏差）は 316.0±80.8 日、中央値は 345 日。 48 週以上の投与症例（安全性解析対象症例に占める割合）は 217 例（70.9%）

表 6 使用成績調査Ⅳの概要

使用成績調査Ⅳ（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関する一般使用成績調査：H1401 調査）	
目的	強直性脊椎炎（以下、「AS」）及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（以下、「nr-axSpA」）患者を対象に、使用実態下で本剤を 52 週間投与した際の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：重篤な感染症、好中球数減少、過敏症反応、炎症性腸疾患 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍、心血管・脳血管系事象、結核
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与された既存治療で効果不十分な AS 患者及び nr-axSpA 患者※
実施期間	平成 31 年 1 月から令和 4 年 6 月
目標症例数	75 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	観察期間：本剤投与開始日より 52 週間。ただし、観察期間終了前に本剤の投与を中止・終了し本調査を終了する症例については、本剤投与開始日から本剤最終投与日以降 30 日後まで
実施施設数	43 施設
収集症例数	86 例
安全性解析対象症例数	83 例（うち、nr-axSpA 患者は 5 例）
有効性解析対象症例数	70 例（うち、nr-axSpA 患者は 4 例）
備考	本剤投与期間（平均値±標準偏差）は 258.2±125.9 日、中央値は 344 日。 48 週以上の投与症例（安全性解析対象症例に占める割合）は 46 例（55.4%）、nr-axSpA 患者は 5 例全例が 48 週以上。 ※：nr-axSpA の適応追加承認に伴い、令和 2 年 8 月に本調査の対象に nr-axSpA 患者を追加した。

表 7 製造販売後臨床試験Ⅰの概要

製造販売後臨床試験Ⅰ：中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象としたコア試験を完了した被験者対象の長期の有効性、安全性及び忍容性に関する継続投与試験（A2302E1 試験）	
目的	コア試験（A2302 試験又は A2303 試験）の本剤投与 52 週後に PASI ²⁾ 50 反応例であった被験者を対象に、本剤投与継続又は中断にランダム化した際の長期の有効性、安全性及び忍容性を評価する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：重篤な感染症、好中球数減少、過敏症反応、炎症性腸疾患 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍、心血管・脳血管系事象、結核
有効性に関する検討事項	中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者における有効性
試験デザイン	2 年間の二重盲検期（コア試験後の 52 週～156 週）及び 2 年間の非盲検期（156 週～260 週）からなる多施設共同、継続投与試験
対象患者	コア試験の 52 週後評価において少なくとも部分反応が得られた（少なくとも PASI 50 反応が得られた）、中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者

²⁾PASI（Psoriasis Area and Severity Index）：身体を頭部、上肢、体幹及び下肢の 4 部位に区分し、それぞれについて紅斑、浸潤及び落屑の症状を 5 段階でスコア化した後、症状スコアに乾癬の面積スコア及び各部位の体表面積の占有割合を乗じて総和した、最小値 0、最大値 72.0 のスコア。ベースラインの PASI スコアから x%以上の減少が見られた場合を PASI x 反応と言ひ、当該反応を示した患者を PASI x 反応例と言ふ。

実施期間	平成 26 年 12 月から平成 29 年 6 月																										
用法・用量	<p>コア試験 52 週時点の PASI 75 反応例が二重盲検期に移行し、コア試験と同用量（本剤 150 mg 若しくは 300 mg）又はプラセボ投与にランダム化される（群構成及び用法・用量は表 A のとおり）。コア試験で PASI 75 反応例に該当しない PASI 50 反応例は、ランダム化されず盲検下でコア試験と同じ用法・用量を継続し、156 週後に非盲検期に移行する。</p> <p style="text-align: center;">表 A 各群における用法・用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">コア試験 52 週まで の用量</th> <th rowspan="2">二重盲検期 の割付</th> <th colspan="2">二重盲検期</th> <th>非盲検期</th> </tr> <tr> <th>本剤 150 mg PFS (本)</th> <th>プラセボ (本)</th> <th>本剤 150 mg PFS (本)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">150 mg</td> <td>本剤群</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>1 (4 週までは週 1 回投与)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">300 mg</td> <td>本剤群</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>2 (4 週までは週 1 回投与)</td> </tr> </tbody> </table> <p>PFS：プレフィルドシリンジ</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与間隔は特に記載のない限り 4 週に 1 回投与とする。 コア試験後の 152 週までに 2 回目の再発*が生じた場合、負荷投与は行わず、以降は盲検下で各用量の本剤群と同じ用法・用量で投与し、156 週後に非盲検期に移行する。 非盲検期で本剤 150 mg を投与している患者は試験担当医師の判断により 300 mg へ変更可能。 <p>* コア試験中に認められた PASI スコアのベースラインからの最大改善幅の 50% 超を失った場合</p>	コア試験 52 週まで の用量	二重盲検期 の割付	二重盲検期		非盲検期	本剤 150 mg PFS (本)	プラセボ (本)	本剤 150 mg PFS (本)	150 mg	本剤群	1	1	1	プラセボ群	0	2	1 (4 週までは週 1 回投与)	300 mg	本剤群	2	0	2	プラセボ群	0	2	2 (4 週までは週 1 回投与)
コア試験 52 週まで の用量	二重盲検期 の割付			二重盲検期		非盲検期																					
		本剤 150 mg PFS (本)	プラセボ (本)	本剤 150 mg PFS (本)																							
150 mg	本剤群	1	1	1																							
	プラセボ群	0	2	1 (4 週までは週 1 回投与)																							
300 mg	本剤群	2	0	2																							
	プラセボ群	0	2	2 (4 週までは週 1 回投与)																							
観察期間	4 年間（2 年間の二重盲検期及び 2 年間の非盲検期）とし、最終投与から 12 週間後まで追跡調査する。なお、治験薬の投与を早期に中止した被験者は本試験に登録された時点から 4 年間、3 カ月ごとに追跡調査する。																										
予定症例数	1,220 例（日本人 75 例）																										
評価項目	【有効性】 IGA ³⁾ 、PASI、リバウンド現象の評価 【安全性】 注射部位反応を含むすべての有害事象（以下、「AE」）及び重篤な有害事象（以下、「SAE」）																										
投与症例数	1,146 例（日本人 58 例：A2302E1 試験で本剤が投与された日本人症例のうち、承認後に製造販売後臨床試験に移行した症例数）																										
安全性解析対象症例数	日本人 58 例																										
備考																											

表 8 製造販売後臨床試験 II の概要

製造販売後臨床試験 II：本剤の固定間隔投与（以下、「FI」）又は再発開始時投与（以下、「SoR」）を受けた中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象としたコア試験を完了した被験者対象の長期の安全性、忍容性及び有効性を評価する継続投与試験（A2304E1 試験）	
目的	コア試験（A2304 試験又は A2307 試験）において治験薬の投与を完了した被験者を対象に、本剤の長期の安全性、忍容性及び有効性を評価する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：重篤な感染症、好中球数減少、過敏症反応、炎症性腸疾患 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍、心血管・脳血管系事象、結核
有効性に関する検討事項	中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者における有効性
試験デザイン	2 年間の二重盲検期（52 週 ^{*1} ～156 週）及び 2 年間の非盲検期（156 週～260 週）からなる多施設共同、継続投与試験 ※1 A2307 試験における本剤の投与終了は 40 週後とされているが、実際には A2304 試験の 12 週間の本剤導入期間後に A2307 試験に参加することから、A2304E1 試験への参加は本剤投与開始から 52 週の時点となる。
対象患者	コア試験において治験薬の投与を完了した、中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者
実施期間	平成 26 年 12 月から平成 29 年 5 月
用法・用量	A2304 試験から参加する二重盲検グループにおいては、52 週後から 156 週後まで以下のとおり FI 又は SoR を行い、156 週後からの非盲検期では SoR は FI へ切り替える。

³⁾ IGA (Investigator's Global Assessment) mod 2011：試験担当医師が乾癬の全般的重症度を、0：異常なし、1：ほぼ異常なし、2：軽度、3：中等度、4：高度（判断基準となる症状の目安あり）、の 5 段階で評価したスコア。

	<ul style="list-style-type: none"> • FI：A2304 試験の維持投与期と同じ用量（本剤 150 mg 又は 300 mg）を 4 週ごとに投与する。 • SoR：被験者が SoR 基準*2を満たす場合は、A2304 試験の維持投与期と同じ用量（本剤 150 mg 又は 300 mg）を 4 週ごとに投与し、PASI 75 反応が得られた後はプラセボを投与する。被験者が SoR 基準を満たさない場合は、プラセボを投与する。 <p>A2307 試験から参加する被験者グループにおいては、52 週後から 260 週後まで A2307 試験での用法・用量（本剤 300 mg を 4 週に 1 回投与）を継続する。 *2 A2304 試験又は A2304E1 試験中に、A2304 試験中に認められた PASI スコアのベースラインからの最大改善幅の 20%以上が失われ、かつ PASI 75 反応が消失する。</p>
観察期間	4 年間（2 年間の二重盲検期及び 2 年間の非盲検期）とし、最終投与から 8 週間後まで追跡調査する。
予定症例数	740 例（日本人 57 例）
評価項目	【有効性】 IGA、PASI、リバウンド現象の評価 【安全性】 注射部位反応を含むすべての AE 及び SAE
投与症例数	675 例（日本人 44 例：A2304E1 試験で本剤が投与された日本人症例のうち、承認後に製造販売後臨床試験に移行した症例数）
安全性解析対象症例数	日本人 44 例
備考	

表 9 製造販売後臨床試験Ⅲの概要

製造販売後臨床試験Ⅲ：日本人汎発型膿疱性乾癬患者を対象に、本剤単独又は併用療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、非盲検試験（A1302 試験）からの移行試験	
目的	日本人汎発型膿疱性乾癬患者を対象に本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する。
安全性検討事項	<p>重要な特定されたリスク：重篤な感染症、好中球数減少、過敏症反応、炎症性腸疾患</p> <p>重要な潜在的リスク：悪性腫瘍、心血管・脳血管系事象、結核</p>
有効性に関する検討事項	汎発性膿疱性乾癬患者における有効性
試験デザイン	スクリーニング期（最長 4 週間）、導入期（16 週間）、維持投与期（36 週間）、第 3 投与期（最長 88 週間）及び投与終了後の追跡調査期（8 週間）からなる多施設共同、単群、非盲検試験
対象患者	汎発性膿疱性乾癬を有する外来患者又は入院患者（18 歳以上）
実施期間	平成 27 年 12 月から平成 28 年 3 月
用法・用量	<p>ベースライン時並びに 1、2、3 及び 4 週後に本剤 150 mg を投与し、8 週後の全般改善度の評価結果に基づき、8 週後以降の投与量を決定する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 増量不要な場合：本剤 150 mg を継続し、8 週後から 136 週後まで 4 週ごとに投与する。 • 増量する場合：本剤 300 mg を 8、9 及び 12 週後に投与し、その後は 136 週後まで 4 週ごとに投与する。 <p>また、16 週後から 48 週後までの来院において増量が必要と判断された場合（悪化、不変、軽度改善と評価された場合）、又は 52 週後から 132 週後までの来院において効果不十分と判断された場合は、本剤 300 mg に増量できる。増量した場合、136 週後まで本剤 300 mg を 4 週ごとに投与する。</p>
観察期間	52 週間（導入期 16 週間及び維持投与期 36 週間）。 なお、52 週後から最終投与の 4 週後までを第 3 投与期とした（最長 88 週間）。追跡調査期は投与終了後 8 週間とした。
予定症例数	15 例
評価項目	【有効性】 全般改善度、膿疱性乾癬の重症度判定、皮膚症状の評価（膿疱を伴う紅斑面積、紅斑面積 [全体] 及び浮腫の面積）、全身症状・検査所見の評価（発熱、白血球数、C-反応性タンパク及び血清アルブミン）、PASI 【安全性】 注射部位反応を含むすべての AE 及び SAE
投与症例数	9 例（A1302 試験で本剤が投与された症例のうち、承認後に製造販売後臨床試験に移行した症例数）
安全性解析対象症例数	9 例
備考	

表 10 製造販売後臨床試験Ⅳの概要

製造販売後臨床試験Ⅳ：シクロスポリン A で効果不十分であった局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する、非盲検試験（AJP01 試験）	
目的	シクロスポリン A で効果不十分であった局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：重篤な感染症、好中球数減少、過敏症反応、炎症性腸疾患 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍、心血管・脳血管系事象、結核
有効性に関する検討事項	シクロスポリン A で効果不十分であった局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者における有効性
試験デザイン	スクリーニング期（最長 4 週間）、導入期（4 週間）及び維持投与期（12 週間）からなる多施設共同、単群、非盲検試験
対象患者	シクロスポリン A の投与を実施中かつ効果不十分と判定された、局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者（18 歳以上）
実施期間	平成 27 年 4 月から平成 28 年 5 月
用法・用量	ベースライン時並びに 1、2、3、4、8 及び 12 週後に本剤 300 mg を投与する。
観察期間	16 週間
予定症例数	30 例
評価項目	【有効性】PASI50/75/90/100 反応割合、IGA、Dermatology Life Quality Index (DLQI) 【安全性】シクロスポリン A から本剤投与への切替え時の AE 及び SAE
投与症例数	34 例
安全性解析対象症例数	34 例
有効性解析対象症例数	34 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 11～表 13 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 11 医療関係者向けの適正使用ガイドの概要

医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	重篤な感染症、好中球数減少、過敏症反応、炎症性腸疾患、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、悪性腫瘍、免疫原性、結核、自殺/自傷行為に関連する事象、間質性肺炎
具体的な方法	・本剤の納入時及び適正使用ガイドの改訂時に医薬情報担当者（以下、「MR」）が医療関係者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 27 年 1 月 19 日より継続中
備考	

表 12 自己投与に関する医療関係者向け及び患者向け資材の概要

自己投与に関する医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布	
目的	医療関係者及び患者に対し、自己投与についての適切な理解を促す。
安全性検討事項	重篤な感染症、好中球数減少、過敏症反応、炎症性腸疾患、紅皮症（剥脱性皮膚炎）
具体的な方法	MR が医療関係者に提供、説明し、本剤の自己投与に関し注意喚起を行う。また患者向け資材については、患者への情報提供資材としての活用を依頼する。
実施期間	平成 28 年 4 月 1 日より継続中
備考	

表 13 適正使用に関する納入前の確実な情報提供の概要

適正使用に関する納入前の確実な情報提供	
目的	本剤の作用機序から懸念される安全性について、各施設での本剤使用前に情報提供を行い、有害事象の発現又は重篤化回避のための理解を促す。また、適正使用情報として本剤の投与対象に関する注意についても情報提供を行う。
安全性検討事項	重篤な感染症、好中球数減少、過敏症反応、炎症性腸疾患、紅皮症（剥脱性皮膚炎）
具体的な方法	本剤は、処方医と重篤な感染症の診断・治療が可能な専門科との協力の下で、重篤な

	<p>感染症の予防・早期発見等が図れるよう、徹底した対策を講じることが重要であることから、以下の対応を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本剤の納入前に納入予定施設を訪問し、処方予定医師に対し、本剤の使用にあたっては、各適応症の治療及び本剤の安全性プロファイルや副作用発現時の対応について、十分な知識を持つことの重要性を説明し、理解を得る。 • 重篤な感染症等に対する迅速な対応や定期的な検査が可能な施設で使用すること又は前記を満たす施設と協力体制を構築した上で使用することの重要性を説明し、理解を得る。 • 協力体制を構築する場合は、具体的な協力先や医師名を確認し、協力先医師に対しても訪問し、本剤の安全性情報と副作用時の対処法を説明し、理解を得る。
実施期間	平成 27 年 1 月 19 日より継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

各使用成績調査の安全性解析対象症例における副作用発現割合は表 14 のとおりであり、承認時までの国内外の臨床試験⁴⁾での発現割合（尋常性乾癬・関節症性乾癬：26.74%（377/1,410 例）、膿疱性乾癬：33.3%（4/12 例）、AS：46.7%（14/30 例）、nr-axSpA：38.5%（5/13 例））を大きく上回るものではなかった。

表 14 使用成績調査における副作用発現状況

調査名	使用成績調査 I (尋常性乾癬・ 関節症性乾癬)		使用成績調査 II (膿疱性乾癬)		使用成績調査 III (尋常性乾癬・ 関節症性乾癬)		使用成績調査 IV (AS・ nr-axSpA)	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
安全性解析対象症例数	976 例		95 例		306 例		83 例	
副作用発現例数 (発現割合%)	195 (20.0)		35 (36.8)		74 (24.2)		9 (10.8)	
安全性検討事項	発現症数 (発現割合%)		発現例数 (発現割合%)		発現例数 (発現割合%)		発現例数 (発現割合%)	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
重要な特定されたリスク								
重篤な感染症	12 (1.2)	0	3 (3.2)	0	5 (1.6)	0	1 (1.2)	0
好中球数減少	0	3 (0.3)	0	2 (2.1)	0	2 (0.7)	0	0
過敏症反応	1 (0.1)	13 (1.3)	0	5 (5.3)	2 (0.7)	7 (2.3)	0	1 (1.2)
炎症性腸疾患	2 (0.2)	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)	0	1 (1.2)	1 (1.2)
重要な潜在的リスク								
悪性腫瘍	6 (0.6)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
心血管・脳血管系事象	3 (0.3)	2 (0.2)	0	2 (2.1)	2 (0.7)	0	0	0
結核	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
調査中又は調査後に追加されたリスク								
紅皮症（剥脱性皮膚炎）	0	0	0	0	0	0	0	0
自殺／自傷行為に関連する事象	0	0	0	0	0	0	0	0
間質性肺炎	3 (0.3)	2 (0.2)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0
MedDRA/J version	24.1		24.1		22.0		24.1	

⁴⁾ 尋常性乾癬・関節症性乾癬：本剤 300 mg が投与された 10 試験（A2220、A2211、A2211E1、A2212、A2302、A2304、A2307、A2303、A2308 及び A2309 試験）の併合解析、膿疱性乾癬：1302 試験、AS：1301 試験、nr-axSpA：2315 試験

重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、使用成績調査における副作用発現状況は表 14 のとおり（各安全性検討事項の定義は別添参照）であった。承認時までの国内外の臨床試験における副作用発現状況と比較して大きな違いは認められず、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事象も認められなかった。また、使用成績調査中又は終了後に重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクとされた「紅皮症（剥脱性皮膚炎）」、「自殺／自傷行為に関連する事象」及び「間質性肺疾患」について、「紅皮症（剥脱性皮膚炎）」及び「自殺／自傷行為に関連する事象」はいずれの調査でも認められず、「間質性肺疾患」の使用成績調査における発現頻度及び重篤度は承認時までと比較して大きく異なるものではなかった。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験において安全性検討事項に設定しなかった重要な潜在的リスクである「免疫原性」について、関連する副作用の報告は再審査期間中に認められなかった。

また、使用成績調査Ⅰ～Ⅲにおいて重点調査項目とされた真菌感染症の発現割合は、使用成績調査Ⅰで 4.2% (41/976 例、うち 1 例は重篤)、使用成績調査Ⅱで 6.3% (6/95 例、うち 1 例は重篤)、使用成績調査Ⅲで 5.9% (18/306 例、いずれも非重篤) であり、承認時までの臨床試験⁵⁾での発現割合 2.1% (尋常性乾癬・関節症性乾癬：29/1,410 例 [いずれも非重篤] 及び膿疱性乾癬 0/9 例) と比較して高かった。使用成績調査で真菌感染症の発現割合が高くなった理由として、加齢に伴い易感染性リスクが高まるとされており⁵⁾、使用成績調査の登録患者年齢が臨床試験と比較して高かった（使用成績調査Ⅰ：平均年齢 54.1±14.9 歳 [65 歳以上の割合 27.5%]、同調査Ⅱ：56.9±16.0 歳 [35.8%]、同調査Ⅲ：55.9±13.9 歳 [30.7%]、臨床試験：45.6±13.1 歳 [7.1%]）ことが考えられた。なお、真菌感染症については「警告」及び「副作用（重大な副作用及びその他の副作用）」の項で注意喚起を行っている。

以上の検討から、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクを含む本剤の安全性について、現時点で特段の対応は不要と判断した。

4.2. 製造販売後臨床試験における副作用発現状況

4.2.1. 製造販売後臨床試験Ⅰ（A2302E1 試験からの移行試験）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 19.0% (11/58 例) であり、主な副作用（2 例以上）は帯状疱疹 3.4% (2 例) であった。

4.2.2. 製造販売後臨床試験Ⅱ（A2304E1 試験からの移行試験）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 22.7% (10/44 例) であり、主な副作用（2 例以上）は上咽頭炎 6.8% (3 例) であった。

4.2.3. 製造販売後臨床試験Ⅲ（A1302 試験からの移行試験）

安全性解析対象症例 9 例において副作用発現はなかった。

4.2.4. 製造販売後臨床試験Ⅳ（AJP01 試験）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 44.1% (15/34 例) であり、主な副作用（2 例以上）は、上咽頭炎 11.8% (4 例)、発疹 5.9% (2 例) であった。安全性検討事項とされているリス

⁵⁾ Lancet Infect Dis 2002; 11: 659-66

ク（定義は別添参照）については、過敏症反応及び心血管・脳血管系事象がそれぞれ 5.9%（2 例）に認められたが、いずれも非重篤であった。承認時までの国内外の第Ⅲ相試験（2302、2303、2304、2307、2308 及び 2309 試験）の結果から予測できない副作用の発現は認められなかった。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 278 例 320 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 428 例 581 件、未知の非重篤な副作用は 1,407 例 1,893 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 15 件以上の副作用の発現状況は表 15 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも、原疾患、併用薬等本剤以外の複数の要因が考えられる、又は情報不足により評価が困難等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表 15 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,730	2,474	428	581	1,407	1,893
代謝および栄養障害	85	90	30	31	57	59
体重変動	59	59	19	19	40	40
精神障害	388	393	6	7	383	386
気分動揺	358	358	0	0	358	358
神経系障害	75	84	28	30	47	54
浮動性めまい	15	15	0	0	15	15
呼吸器、胸郭および縦隔障害	98	109	49	54	49	55
間質性肺疾患	31	31	31	31	0	0
皮膚および皮下組織障害	398	469	31	33	371	436
脱毛症	18	18	0	0	18	18
薬疹	15	15	2	2	13	13
湿疹	23	23	2	2	21	21
紅斑	38	39	3	3	35	36
そう痒症	72	74	1	1	71	73
乾癬	35	35	3	3	32	32
発疹	103	104	1	1	102	103
筋骨格系および結合組織障害	151	173	39	40	112	133
関節痛	55	56	2	2	53	54
乾癬性関節症	17	17	16	16	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	246	293	27	29	222	264
異常感	22	23	0	0	22	23
倦怠感	48	57	2	2	46	55
疼痛	16	16	0	0	16	16
発熱	60	62	7	7	54	55
臨床検査	238	281	30	34	211	247
C-反応性蛋白増加	27	27	2	2	25	25
好酸球数増加	19	19	2	2	17	17
白血球数減少	19	20	6	6	13	14
体温変動	31	31	1	1	30	30
KL-6 [※] 増加	27	27	2	2	25	25

※：シアル化糖鎖抗原

MedDRA/J version 25.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査 I (A1401 調査：尋常性乾癬・関節症性乾癬)

有効性解析対象症例 729 例のうち、本剤投与開始時及び最終評価時の PASI スコアが得られた症例を対象に評価した PASI 反応割合の推移は表 16 のとおりであった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、当該調査の結果は、承認時までの臨床試験を併合解析した長期投与集団の結果と大きく異ならなかった。また、A1401 調査において関節症性乾癬患者を対象とした関節症状の全般改善度による有効割合⁶⁾は、投与 4 週後に 80.3%となり、52 週後まで同程度の有効割合 (77.3%~85.7%) が維持された。

表 16 PASI 75/90/100 反応割合の推移

評価時期	症例数	PASI 75/90/100 反応例数 (反応割合)		
		PASI 75	PASI 90	PASI 100
2 週後	302	51 (16.9)	19 (6.3)	10 (3.3)
3 週後	223	56 (25.1)	23 (10.3)	11 (4.9)
4 週後	396	176 (44.4)	80 (20.2)	33 (8.3)
12 週後	351	258 (73.5)	188 (53.6)	112 (31.9)
16 週後	321	237 (73.8)	177 (55.1)	121 (37.7)
24 週後	368	280 (76.1)	232 (63.0)	171 (46.5)
36 週後	293	232 (79.2)	182 (62.1)	129 (44.0)
52 週後	235	184 (78.3)	151 (64.3)	110 (46.8)
最終評価時	588	419 (71.3)	337 (57.3)	237 (40.3)
承認時までの臨床試験 (A2302、A2303 及び A2304 試験の併合)				
52 週後	784	605 (77.2)	486 (62.0)	292 (37.2)

5.2. 使用成績調査 II (A1402 調査：膿疱性乾癬)

有効性解析対象症例 82 例における膿疱性乾癬症状の全般改善度による有効割合⁷⁾は、投与 16 週後で 94.4% (51/54 例)、52 週後で 90.0% (36/40 例) であった。患者背景、有効性の判定方法等が異なるため、直接比較は困難なものの、承認時までの国内第 III 相試験 (A1302 試験) における有効割合⁸⁾は投与 16 週後及び 52 週後ともに 83.3% (10/12 例) であり、当該調査結果はこれを下回るものではなかった。

5.3. 使用成績調査 III (AJP02 調査：尋常性乾癬・関節症性乾癬)

有効性解析対象症例 250 例のうち、本剤投与開始時及び最終評価時の PASI スコアが得られた症例を対象に評価した PASI 反応割合の推移は表 17 のとおりであった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、当該調査結果は、承認時までの臨床試験 (A2302 試験) と比較して大きな違いはなかった。また、AJP02 調査において関節症性乾癬患者を対象とした関節症状の全般改善度による有効割合⁶⁾は、投与 4 週後に 86.5%となり、24 週後まで同程度の有効割合 (80.8%~

⁶⁾ 関節症状の全般改善度は、調査担当医師により、著効、有効、無効、悪化、判定不能で評価された。全般改善度による有効割合は、著効及び有効の症例が解析対象症例 (判定不能を含む) に占める割合とした。

⁷⁾ 膿疱性乾癬症状の全般改善度は、調査担当医師により、著効、有効、無効、悪化、判定不能で評価された。全般改善度による有効割合は、著効及び有効の症例が解析対象症例 (判定不能を除く) に占める割合とした。

⁸⁾ 臨床試験における全般改善度は、治験担当医師により、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化で評価された。全般改善度による有効割合は、著明改善、中等度改善及び軽度改善の症例が解析対象症例に占める割合とした。

90.7%) が維持された。

表 17 PASI 75/90/100 反応割合の推移

評価時期	症例数	PASI 75/90/100 反応例数 (反応割合)			
		PASI 75	PASI 90	PASI 100	
2 週後	125	29 (23.2)	9 (7.2)	3 (2.4)	
3 週後	111	53 (47.8)	24 (21.6)	8 (7.2)	
4 週後	143	78 (54.6)	53 (37.1)	27 (18.9)	
12 週後	146	115 (78.8)	90 (61.6)	61 (41.8)	
16 週後	137	110 (80.3)	90 (65.7)	61 (44.5)	
24 週後	145	115 (79.3)	87 (60.0)	60 (41.4)	
最終評価時	198	148 (74.8)	115 (58.1)	81 (40.9)	
承認時までの臨床試験 (A2302 試験)					
12 週後	150 mg 群	243	174 (71.6)	95 (39.1)	31 (12.8)
	300 mg 群	245	200 (81.6)	145 (59.2)	70 (28.6)

5.4. 使用成績調査IV (H1401 調査 : AS・nr-axSpA)

有効性解析対象症例 70 例 (AS 患者 66 例、nr-axSpA 患者 4 例) のうち、医師による全般改善度⁹⁾及び BASDAI¹⁰⁾の測定値が得られた症例における BASDAI 総スコアの推移は表 18 のとおりであった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、承認時までの国内第Ⅲ相試験 (H1301 試験) における BASDAI 総スコアの推移と比較し、ベースライン値に差があることから本調査での変化量は小さかったが、本調査の投与 16 週後及び 52 週後における BASDAI 総スコアは臨床試験と比較して低く、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。なお、nr-axSpA 患者は症例数が少ないため評価が困難であったが、BASDAI の測定値が得られた症例におけるスコアはいずれも本剤投与後に改善していた。

表 18 全般改善度及び BASDAI 総スコアの推移

評価時期	全般改善度		BASDAI (平均値±標準偏差)			
	症例数	有効例数 (有効割合)	症例数	開始時測定値	投与後測定値	変化量
開始時	—	—	44	4.49±2.06	—	—
8 週後	40	24 (60.0)	26	4.88±1.99	4.12±2.21	-0.76±2.02
16 週後	33	21 (63.6)	27	4.65±2.03	3.42±2.18	-1.23±2.43
36 週後	—	—	23	3.74±1.68	2.69±2.03	-1.05±1.58
52 週後	25	16 (64.0)	13	4.29±1.89	2.62±1.93	-1.68±2.19
最終評価時	58	31 (53.4)	44	4.49±2.06	3.49±2.44	-1.00±2.11
承認時までの臨床試験 (H1301 試験)						
16 週後	—	—	28	7.04±1.56	3.95±2.24	-3.09±2.07
52 週後	—	—	22	7.17±1.43	3.48±2.92	-3.69±2.54

— : 未取得

⁹⁾ 下記 a~f の項目について、患者の主観的評価を調査担当医師が 0~10 (0 : 全くない、10 : 非常に強い) の段階で評価した。

a : 疲労感の程度、b : 頸部や背部~腰部又は臀部の疼痛の程度、c : b.以外の関節の疼痛・腫脹の程度、d : 触れたり押したりしたときに感じる疼痛の程度、e : 朝のこわばりの程度、f : 朝のこわばりの継続時間 (0~120 分)

¹⁰⁾ 主要症状に関する A~F の質問に対する患者による Visual Analog Scale (0~10 cm) を用いた評価から、以下の計算式により算出される、AS の疾患活動性を評価するスコア (範囲 0~10 : 低値ほど疾患活動性が低い)。

$$\text{BASDAI 総スコア} = 0.2 \times (A + B + C + D + 0.5 \times [E + F])$$

A) 疲労感の程度、B) 脊椎痛 (頸部や背部~腰部または臀部の疼痛) の程度、C) 末梢関節炎 (上記 B 以外の関節の疼痛・腫脹) の程度、D) 腱付着部炎 (触れたり押したりした時に感じる疼痛) の程度、E) 朝のこわばりの程度、F) 朝のこわばりの継続時間 (0~120 分)

5.5. 製造販売後臨床試験 I (A2302E1 試験からの移行試験)

コア試験 (A2302 試験及び A2303 試験) 投与 52 週後の PASI 75 反応例 (有効性解析対象症例 990 例) における、68 週後 (承認審査時における最終評価) 以降の PASI 75 反応割合は、表 19 のとおりであった。

表 19 PASI 75 反応割合の推移

評価時期	PASI 75 反応例数 (反応割合)			
	本剤 150 mg	本剤 300 mg	本剤 150 mg プラセボ	本剤 300 mg プラセボ
症例数	297	363	150	180
68 週後	228 (76.8)	324 (89.3)	63 (42.0)	99 (55.0)
104 週後	209 (70.4)	299 (82.4)	15 (10.0)	21 (11.7)
156 週後	183 (61.6)	287 (79.1)	6 (4.0)	13 (7.2)
	PASI 75 反応割合 (反応例数/症例数)			
208 週後	94.6 (53/56)	87.3 (255/292)		
260 週後	95.9 (47/49)	85.1 (223/262)		

投与 156 週後までは二重盲検下、それ以降は非盲検下で行われた。156 週後までは脱落した症例のデータは非反応例として補完した。156 週以降は本剤 150 mg から 300 mg への切替えを可能としていたため、該当する用量を継続した症例についてのみ評価した。

5.6. 製造販売後臨床試験 II (A2304E1 試験からの移行試験)

有効性解析対象症例 675 例におけるコア試験 (A2304 試験及び A2307 試験) 投与 76 週後 (承認審査時における最終評価) 以降の PASI 75 反応割合は、表 20 のとおりであり、FI 群の PASI 75 反応割合は各用量の SoR 群における反応割合を上回った。

表 20 PASI 75 反応割合の推移

評価時期	PASI 75 反応割合 (反応例数/症例数)			
	本剤 150 mg FI	本剤 300 mg FI	本剤 150 mg SoR	本剤 300 mg SoR
76 週後	70.4 (50/71)	83.0 (132/159)	59.5 (25/42)	53.5 (23/43)
104 週後	63.3 (38/60)	80.9 (123/152)	40.0 (12/30)	55.9 (19/34)
156 週後	85.0 (34/40)	78.4 (109/134)	62.5 (10/16)	65.0 (13/20)
208 週後	80.0 (28/35)	87.9 (116/132)	63.6 (7/11)	41.7 (5/12)
260 週後	89.7 (26/29)	88.5 (108/122)	50.0 (5/10)	53.8 (7/13)

投与 156 週後までは二重盲検下、それ以降は非盲検下で行われた。

5.7. 製造販売後臨床試験 III (A1302 試験からの移行試験)

有効性解析対象症例 12 例における 16 週後及び 52 週後の奏効¹⁾割合はいずれも 83.3% (10/12 例) であった。

5.8. 製造販売後臨床試験 IV (AJP01 試験)

有効性解析対象症例 34 例における主要評価項目である 16 週後の PASI 75 反応割合は 82.4% (28/34 例) であり、IGA スコアが 16 週後に 2 未満へ改善した症例割合は 70.6% (24/34 例) で

¹⁾ 日本皮膚科学会の重症度判定基準に基づく総スコア (0~17) の各来院時におけるベースライン (BL) からの変化及びその他の基準に基づき、「著明改善 a)」、「中等度改善 b)」、「軽度改善 c)」、「不変 d)」、「悪化 e)」で評価し、「著明改善」及び「中等度改善」を奏効例とした。a): 「3 ポイント以上減少」又は「汎発型膿疱性乾癬の症状なし又はほとんどない」 b): 「1 又は 2 ポイント減少」又は「BL と比較した膿疱を伴う紅斑面積が 30%以上減少」若しくは「重症度判定基準の他の項目 (紅斑面積、浮腫の面積、発熱、白血球数、C-反応性タンパク、アルブミン) の 2 つ以上で臨床的に意味のある改善がみられる」 c): 「0 ポイント」及び「BL と比較した膿疱を伴う紅斑面積が 20%以上減少」又は「重症度判定基準の他の項目の 1 つ以上で臨床的に意味のある改善がみられる」 d): 「0 ポイント」及び「c)のその他の基準を満たさない」 e): 1 ポイント以上増加

あった。

以上の検討から、本剤の有効性について、現時点で新たな懸念は認められていないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 8 件、研究報告は 1 件であった。その概要は表 21 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 21 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none">① 海外での適応追加に伴う中核医薬品リスク管理計画書 (Core RMP) の改訂 (スイス、平成 27 年 4 月)。② 英国ヒト用医薬品委員会 (CHMP) からの指摘に基づく、欧州製品概要 (SmPC) へのアナフィラキシー反応が稀に見られる旨の追記 (英国、2 件：平成 27 年 11 月、平成 28 年 4 月)。③ 欧州医薬品庁のファーマコビジランスリスク評価委員会 (PRAC) の SmPC 改訂指示に基づく、企業中核データシート (CCDS) への炎症性腸疾患に関する記載の追記 (スイス、2 件：令和 2 年 5 月、令和 3 年 4 月)。④ PRAC の勧告に基づく SmPC への過敏性血管炎の追記 (オランダ・スイス、2 件：令和 3 年 6 月、同年 9 月)。⑤ 米国添付文書 (USPI) への市販後に重篤な感染症及び死亡に至る症例が報告されている旨の追記 (米国、令和 3 年 6 月)。
研究報告	リウマチ性疾患患者を対象とした、インターロイキン阻害薬に関するプラセボ対照ランダム化試験のシステムティックレビュー及びメタ解析に基づく重篤な感染症、日和見感染症及びがんのリスクに関する報告 (令和元年 11 月)

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果、申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本品目の尋常性乾癬及び関節症性乾癬に係る承認条件については、製造販売後調査等が適切に実施され、本剤の安全性及び有効性に関して検討されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

なお、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査に係る部分については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項等の定義

安全性検討事項等	該当する MedDRA PT
重篤な感染症	SOC「感染症および寄生虫症」に包含される PT かつ重篤な事象
好中球数減少	PT：無顆粒球症、自己免疫性好中球減少症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少、発熱性好中球減少症、顆粒球数減少、顆粒球成熟停止、顆粒球減少症、新生児顆粒球減少症、特発性好中球減少症、白血球減少症、後骨髄球数減少、骨髄芽球数減少、骨髄球数減少、好中球減少症、新生児好中球減少症、好中球減少性大腸炎、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数減少、好中球百分率減少、真性白血球系無形成、放射線性好中球減少症、白血球数減少
過敏症反応	「過敏症 (SMQ)」（狭域）に包含される PT
炎症性腸疾患	PT：急性出血性潰瘍性大腸炎、痔瘻、痔瘻感染、肛門外陰部瘻、腸炎性関節炎、硬化性胆管炎、びらん性大腸炎、潰瘍性大腸炎、結腸瘻修復、結腸膿瘍、結腸瘻、クローン病、血性下痢、小腸結腸瘻、腸管皮膚瘻、腸炎性脊椎炎、腸膀胱瘻、便中カルプロテクチン異常、便中カルプロテクチン増加、小腸瘻、胃腸管瘻、胃腸管瘻修復、感染性大腸潰瘍、炎症性腸疾患、腸管瘻、腸管瘻感染、腸管瘻修復、偽性腸閉塞、直腸周囲膿瘍、嚢炎、潰瘍性直腸炎、直腸結腸切除、増殖性化膿性口内炎、直腸瘻修復、直腸尿道瘻、末端回腸炎
紅皮症（剥脱性皮膚炎）	PT：剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎
悪性腫瘍	「悪性または詳細不明の腫瘍 (SMQ)」（狭域）に包含される PT
心血管・脳血管系事象	「心不全 (SMQ)」（広域）、SOC「心臓障害」、「血管障害」に含まれる PT 又は PT：死戦期あがき、脳死、死亡、末梢動脈形成、末梢動脈バイパス、末梢動脈ステント挿入、末梢動脈内膜剥離術
免疫原性	PT：薬物特異性抗体陽性
結核	HLT「結核」に包含される PT
自殺／自傷行為に関連する事象	「自殺／自傷 (SMQ)」に包含される PT
間質性肺炎	PT：間質性肺疾患
真菌感染症	HLGT「真菌感染症」に包含される PT

SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、HLGT：高位グループ語、HLT：高位語、PT：基本語