



Novartis Pharma K.K.

国際共同治験WG 技術的検討チーム ノバルティス ファーマ 株式会社 発表

金子周平（グローバル医薬品開発本部 生物統計）

藤重綾子（グローバル医薬品開発本部 Japan CD management & 再審査）

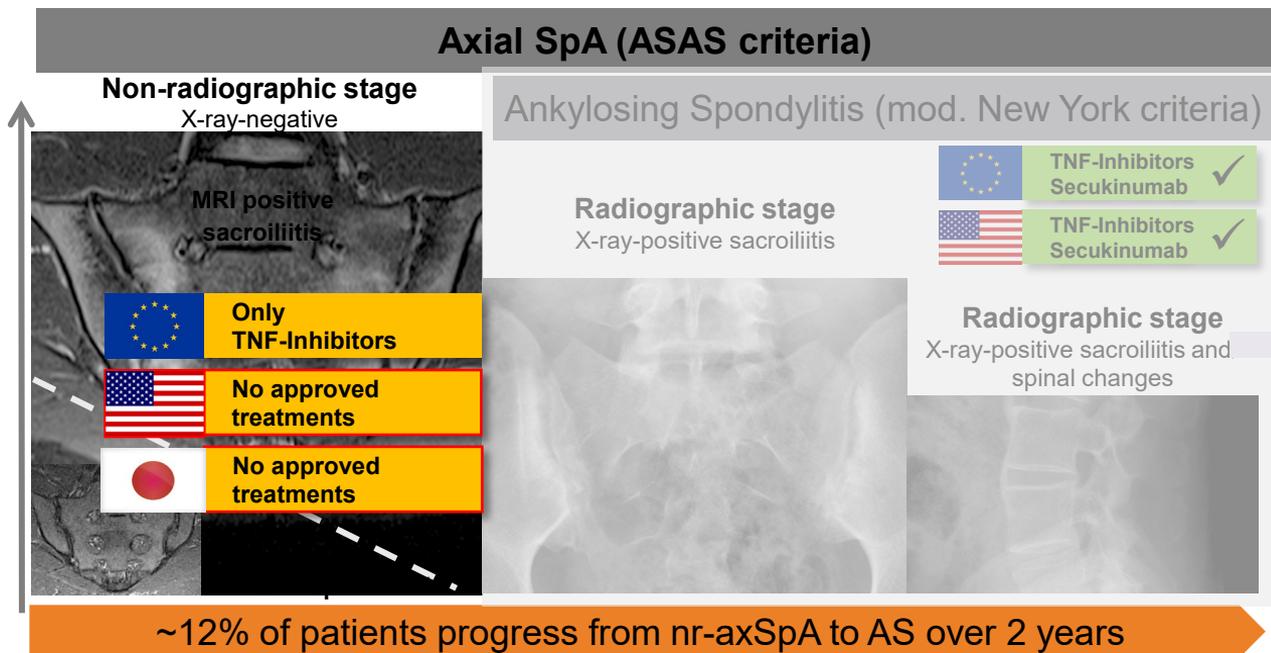
2022/8/8

概要

- セクキヌマブ（商品名：コセンティクス®）
 - ヒトインターロイキン（IL）-17Aに対するヒト型モノクローナル抗体
 - 適応症
 - 成人及び小児の尋常性乾癬・関節症性乾癬・膿疱性乾癬
 - 成人の強直性脊椎炎(Ankylosing Spondylitis: AS)
 - **成人のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: nr-axSpA)**
- セクキヌマブはnr-axSpA適応を日本で初めて取得した薬剤で、希少疾病用医薬品に指定されている

nr-axSpAはX線所見を伴わない体軸性脊椎関節炎である

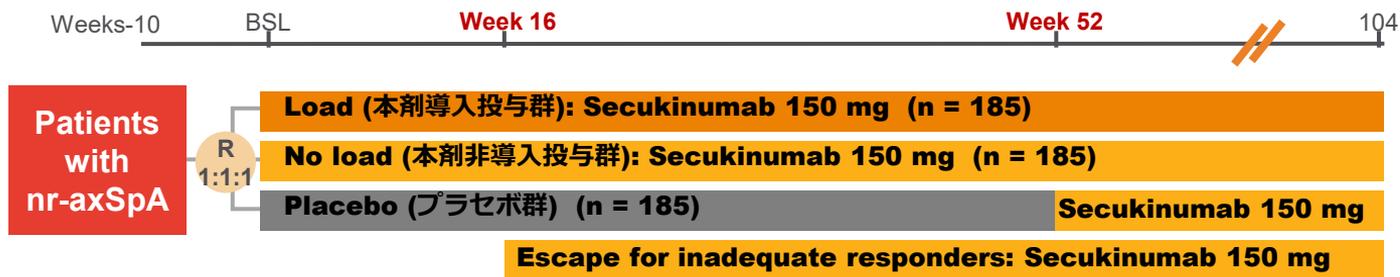
治療選択肢が非常に限られており，アンメットメディカルニーズが高い



※治験開始時の情報

Source: Sieper & van der Heijde; Arthritis Rheum. 2013 Mar;65(3):543-51
Podubnyy et al. Ann Rheum Dis 2011;70:1369-1374

治験の概要



Primary efficacy endpoint
at Weeks 16 (Non-US)

ASAS40 response rate with
Load vs. placebo

※治験開始時の情報

結果（審査報告書より）

表3 投与16週後のASAS 40反応率（FAS、NRI）

解析対象集団	TNF 阻害薬未治療集団			全体集団		
	本剤 導入投与群	本剤 非導入投与群	プラセボ群	本剤 導入投与群	本剤 非導入投与群	プラセボ群
ASAS 40 反応率	41.5 (68/164)	42.2 (70/166)	29.2 (50/171)	40.0 (74/185)	40.8 (75/184)	28.0 (52/186)
プラセボ群に対するオッズ比 ^{a)} [95%信頼区間] 調整後 p 値 ^{b)}	1.72 [1.09, 2.70] p=0.0197	1.76 [1.12, 2.76]		1.77 [1.14, 2.74] p=0.0197	1.80 [1.16, 2.78]	

% (例数)

a) 投与群、層別因子（CRP+/MRI+、CRP+/MRI-又はCRP-/MRI+）、体重及びTNF阻害薬の使用歴の有無（全体集団のみ）を説明変数としたロジスティック回帰モデル

b) 有意水準は両側5%。仮設検定の多重性を調整するため、初めにTNF阻害薬未治療集団に対して本剤導入投与群とプラセボ群との比較が実施され、当該比較で統計学的に有意であった場合に、全体集団において本剤導入投与群とプラセボ群の比較が実施される計画とされた

● 日本人における有効性について

H2315試験の日本人部分集団における投与16週後のASAS 40反応率は、本剤投与全例33.3%（2/6例、本剤導入投与群0% [0/2例]、本剤非導入投与群50.0% [2/4例]）、プラセボ群14.3%（1/7例）であり（7.1参照）、日本人部分集団の本剤投与全例及び本剤非導入投与群では全体集団と同様の傾向が認められた（表7及び表9）。日本人部分集団の本剤導入投与群における有効性は明らかではないものの、日本人例数が極めて限られており、本剤導入投与群への割付が2例のみとなったことに起因する偶発的な結果と考えられた。

日本人部分集団におけるH2315試験のその他の臨床症状・徴候、身体機能、QOL並びに仙腸関節及び脊椎の炎症に関する評価項目の結果は表9及び表10のとおりであり、日本人部分集団の本剤投与全例及び本剤非導入投与群では全体集団の成績と概ね類似した傾向が認められた。

■ 全体集団

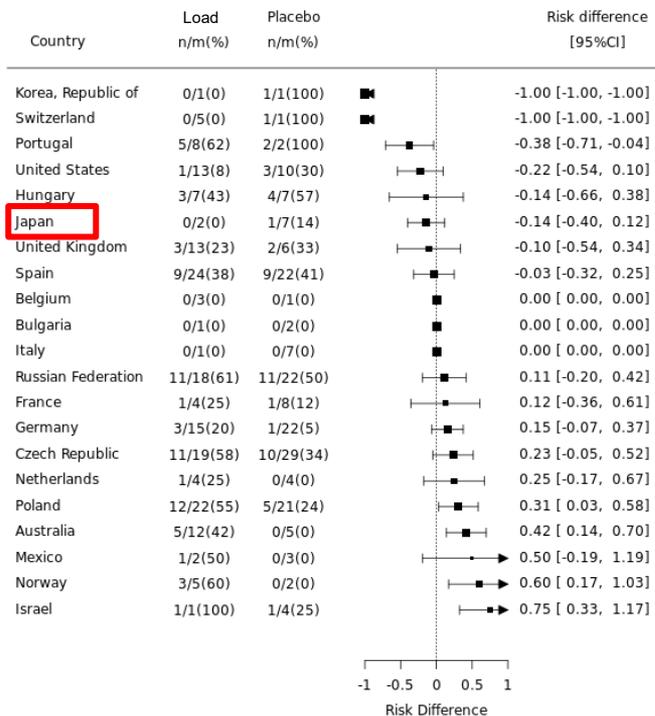
- 本剤導入投与群(Load)及び本剤非導入投与群(No Load)でプラセボ群に対する優越性を示した

■ 日本人集団

- 本剤投与全例とプラセボ群の比較では全体集団と同様の傾向
- 本剤導入投与群(Load)の有効性は明らかではない

国別の結果

Risk difference in the ASAS40 response between Load and placebo at week 16



n: ASAS40反応例数. m: 各国の投与群例数.

- 反応率の差が0を下回る国は8か国
- 地域間のバラつきを示す指標 (I^2 値)
 - 15.4%と小さい (範囲: 0%-100%)
- 国間の交互作用の検定
 - 有意差なし ($p = 0.2408$)
- EU地域から多くの被験者 (80%以上) が登録されている
- 大部分が白人被験者(91.5%)

E17の考え方を踏まえた評価

- 国，地理的地域，人種間の一貫性評価は難しい
- 効果修飾因子の類似性に基づく地域間一貫性評価を検討
 1. 効果修飾因子の検討
 - 本試験のサブグループ解析結果 (Braun J et al., 2021)
 2. 併合地域・属性別集団に基づく評価
 3. 効果修飾因子を通じた日本集団の評価

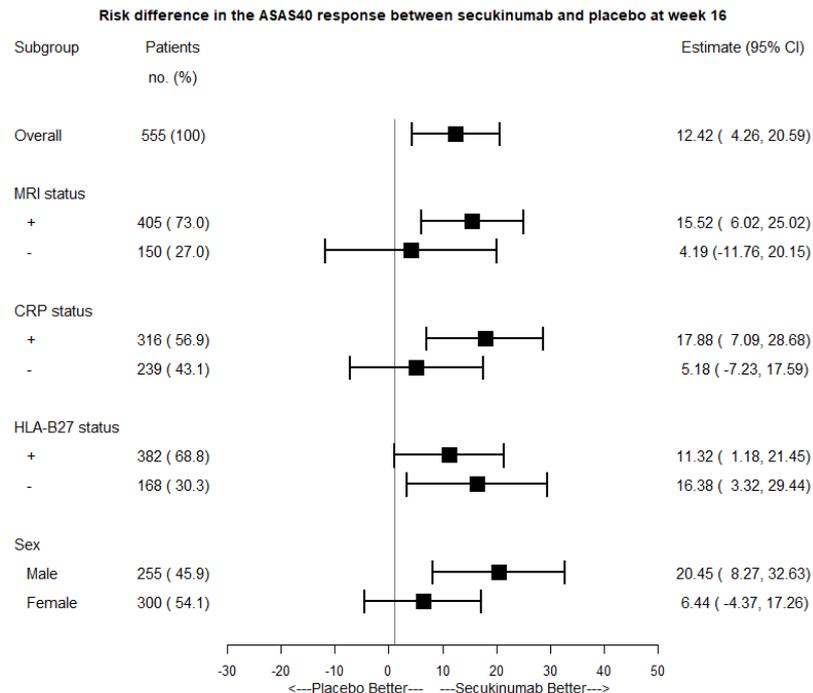
Braun, J., et al. Arthritis Res Ther 23, 231 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02613-9>

効果修飾因子の候補

詳細は, Braun, J., et al. Arthritis Res Ther 23, 231 (2021). を参照する。

- C-reactive protein (CRP)値及び/又はmagnetic resonance imaging (MRI)による炎症徴候に関する異常有無 (+/-)
 - nr-axSpAの重要な予後因子であり, ランダム化時の層別因子に設定された。
 - 抗TNF製剤のnr-axSpA患者対象試験及び本剤のAS患者対象試験において, 治療反応に影響を及ぼしたことが示されている。
- HLA-B27遺伝子型 陽性/陰性 (+/-)
 - nr-axSpAのX線画像的進行の予後因子とされている。
 - axSpA患者における生物学的製剤の予測因子であることが報告されている。
- 性別 (男性/女性)
 - 男性患者の方が疾患進行しやすいとの報告がある。
 - axSpA女性患者は, 男性に比べて疾患活動性が高いが, 生物学的製剤の有効性が低いことが示唆されている。

サブグループ解析



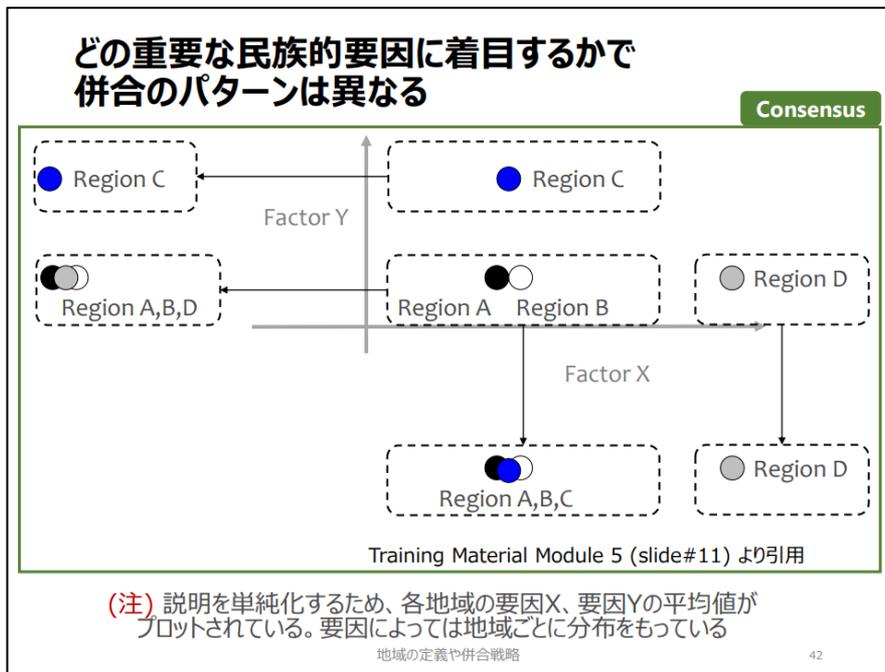
- MRI, CRP値の異常有(+)でリスク差が大きい
- HLA-B27サブグループ間で, リスク差に大きな違いはない
- 男性でリスク差が大きい

ASAS, Assessment of SpondyloArthritis international Society; CRP, C-reactive protein;
HLA, human leukocyte antigen; MRI, magnetic resonance imaging.
Braun, J., et al. Arthritis Res Ther 23, 231 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02613-9>

その他に検討した効果修飾因子

- 体重
 - 薬物動態に影響を及ぼす因子
- 抗TNF製剤での治療歴の有無
 - nr-axSpAの重要な前治療薬
- 重症度
 - ベースライン時の疼痛の程度

併合地域，併合属性別集団のイメージ



複数の効果修飾因子の候補
(CRP, MRI, 性別, HLA-B27, 体重,
前治療歴, 重症度)

被験者レベル
類似した被験者で
グループ分け

併合属性別集団

国レベル
要約統計量の類似
した国でグループ
分け

併合地域

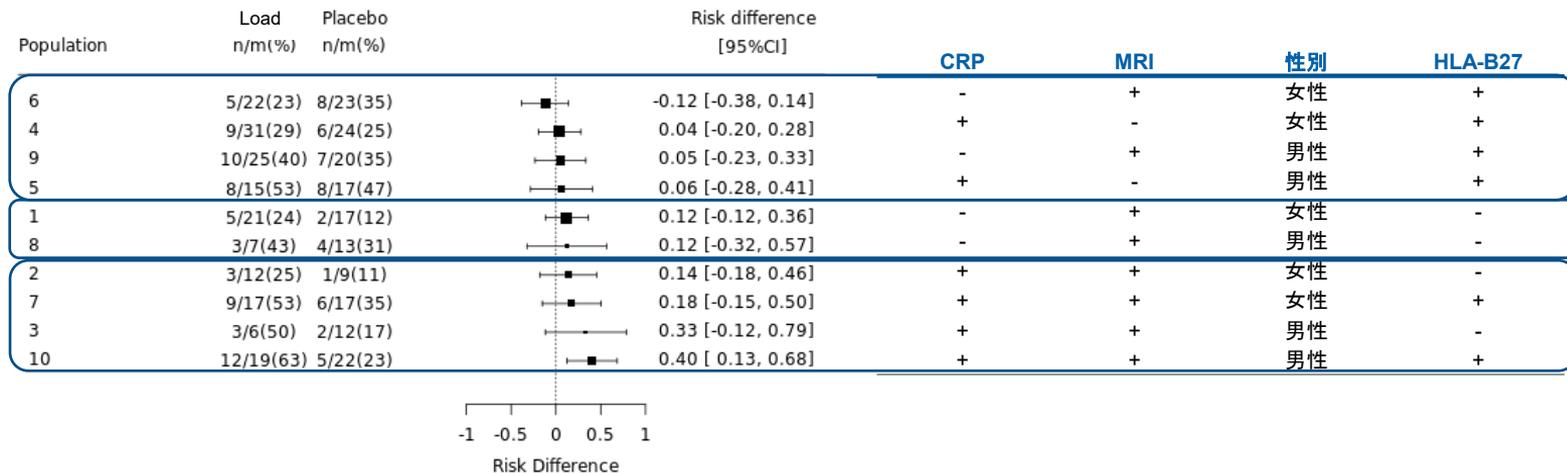
ワークショップ「ICH E17ガイドライン：国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則」の考え方」より

併合属性別集団別サブグループ解析

被験者数とグループ分けの良さを考慮し、10集団にグループ分け

CRP値, MRI (両方+ > どちらか+)
次いで性別 (男性 > 女性)
HLA-B27?

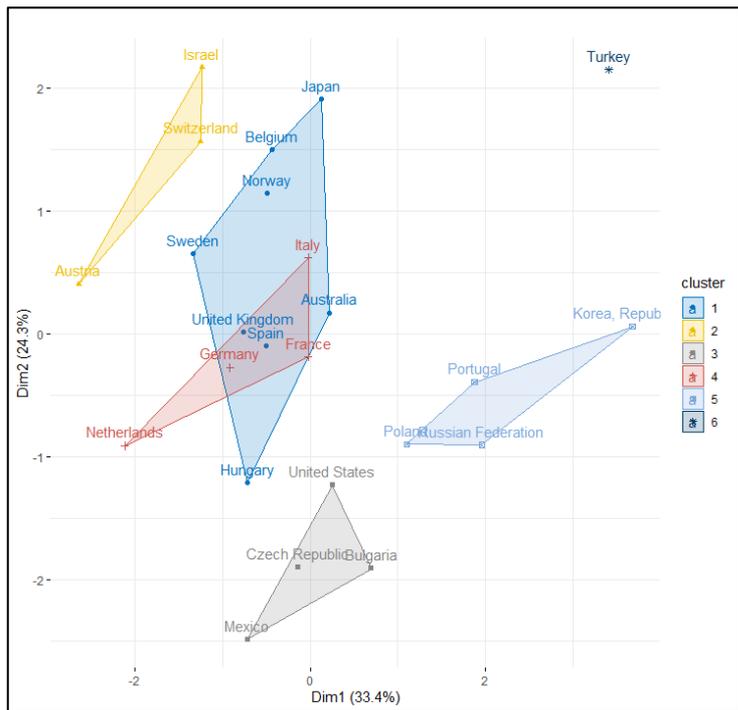
Risk difference in the ASAS40 response between Load and placebo at week 16



n: ASAS40反応例数. m: 各集団の投与群例数.

併合地域のグループ分け

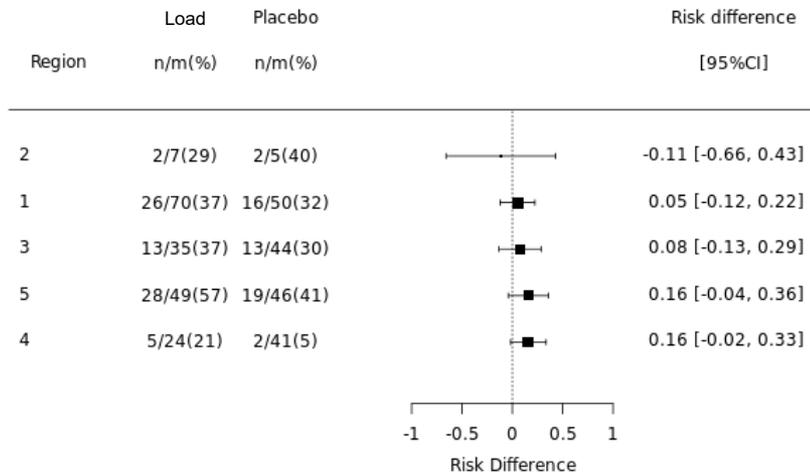
効果修飾因子の国別要約統計量の第1及び2主成分のプロット



- 被験者数とグループ分けの良さを考慮し, 5地域にグループ分け
 - トルコは少被験者数のため除外
- 日本は, 地域1に含まれる

併合地域別サブグループ解析

Risk difference in the ASAS40 response between Load and placebo at week 16



n: ASAS40反応例数. m: 各地域の投与群例数.

CRP+/MRI+ (%)	男性 (%)	HLA-B27+ (%)
36.4	63.6	26.3
30.8	51.6	60.6
21.7	39.2	81.9
39.3	47.4	85.0
22.3	38.3	54.4

赤：全体集団より高い
青：全体集団より低い

地域5：CRP値及びMRI両方異常の割合が地域2, 1, 3より高く、リスク差も大きい

地域4：効果修飾因子の分布から想定される結果から外れている。構成国はイタリア、フランス、ドイツ、オランダであり、地理的地域特有の要因の存在が示唆される

効果修飾因子を通じた日本集団の評価

ASAS40 response of Load and placebo at week 16 in Japanese

Population	Load n/m (%)	Placebo n/m (%)
リスク差が逆転した集団(集団6)	0/0	0/1 (0)
その他	0/2 (0)	1/4 (25)
リスク差が最大の集団(集団10)	0/0	0/2 (0)

n: ASAS40反応例数. m:各集団の投与群例数.

リスク差が最大の集団（集団10）にLoadの割当がなかったことが、Loadで反応が得られなかった一因になった可能性

一方、リスク差が逆転した集団（集団6）の影響によるものではない

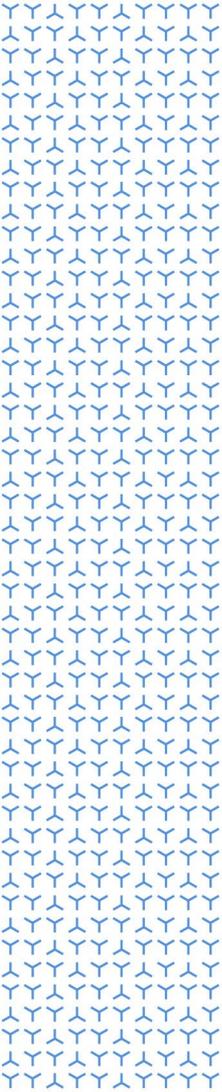
Loadが2例となったことに起因する偶発的な結果？

5つの視点から

- 生物学的合理性
 - CRP値, MRI, 性別は重要な予後因子
- 外的一貫性
 - CRP値, MRI及び性別の部分集団の結果は, 外部試験の結果と一貫している
- 内的一貫性
 - 群間差の併合地域間差はCRP値, MRI異常割合と一部関連がある
 - 一方, 一部地域で, 効果修飾因子で説明できない地理的地域特有の影響が示唆
- 臨床的意義
 - CRP値, MRI, 性別の影響は臨床的説明が可能
- 統計学的不確実性
 - 一部の国, 併合地域・属性別集団の症例数が少なく, 推定値のばらつきが大きい

まとめ

- 効果修飾因子
 - CRP/MRI異常有無, 性別, HLA-B27?
- 地域間一貫性
 - CRP値及びMRI異常の被験者が多い併合地域で群間差が大きくなる傾向が見られた一方, 地理的地域特有の影響が示唆されたが, 概ね併合地域間の群間差は一貫していた
- 日本集団の評価
 - 効果修飾因子の影響でなく, Loadが2例となったことに起因する偶発的な結果
- 全体集団の結果は, 日本を含むいずれの地域でも適用可能



Thank you