

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

<p>ヒト化抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体製剤</p> <p>イクセキズマブ(遺伝子組換え)注射液</p> <p>トルツ[®]皮下注 80 mg オートインジェクター</p> <p>トルツ[®]皮下注 80 mg シリンジ</p> <p>Taltz[®] Subcutaneous Injection Autoinjectors</p> <p>Taltz[®] Subcutaneous Injection Syringes</p>

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター: 1 シリンジ中にイクセキズマブ(遺伝子組換え)として 80 mg 含有 トルツ皮下注 80 mg シリンジ: 1 シリンジ中にイクセキズマブ(遺伝子組換え)として 80 mg 含有
一般名	和名: イクセキズマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Ixekizumab (Genetical Recombination)(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2016 年 7 月 4 日 薬価基準収載年月日: 2016 年 11 月 18 日 販売開始年月日: 2016 年 11 月 21 日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 日本イーライリリー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 医療関係者向けホームページ: www.lillymedical.jp

本 IF は 2022 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領 2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	14
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	14
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 製品の製剤学的特性	3	3. 用法及び用量	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4	4. 用法及び用量に関連する注意	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	5. 臨床成績	19
6. RMPの概要	5		
II. 名称に関する項目	6	VI. 薬効薬理に関する項目	82
1. 販売名	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	82
2. 一般名	6	2. 薬理作用	82
3. 構造式又は示性式	7		
4. 分子式及び分子量	7	VII. 薬物動態に関する項目	85
5. 化学名(命名法)又は本質	8	1. 血中濃度の推移	85
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8	2. 薬物速度論的パラメータ	93
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	93
III. 有効成分に関する項目	9	4. 吸収	96
1. 物理化学的性質	9	5. 分布	96
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	6. 代謝	97
3. 有効成分の確認試験法、定量法	10	7. 排泄	97
		8. トランスポーターに関する情報	97
IV. 製剤に関する項目	11	9. 透析等による除去率	97
1. 剤形	11	10. 特定の背景を有する患者	98
2. 製剤の組成	11	11. その他	98
3. 添付溶解液の組成及び容量	12		
4. 力価	12	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	99
5. 混入する可能性のある夾雑物	12	1. 警告内容とその理由	99
6. 製剤の各種条件下における安定性	12	2. 禁忌内容とその理由	100
7. 調製法及び溶解後の安定性	12	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	100
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	100
9. 溶出性	12	5. 重要な基本的注意とその理由	100
10. 容器・包装	13	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	102
11. 別途提供される資材類	13	7. 相互作用	104
12. その他	13	8. 副作用	104
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	115
		10. 過量投与	115

11. 適用上の注意	115
12. その他の注意	116
IX. 非臨床試験に関する項目	119
1. 薬理試験	119
2. 毒性試験	119
X. 管理的事項に関する項目	123
1. 規制区分	123
2. 有効期間	123
3. 包装状態での貯法	123
4. 取扱い上の注意	123
5. 患者向け資材	124
6. 同一成分・同効薬	124
7. 国際誕生年月日	124
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収 載年月日、販売開始年月日	124
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	124
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容	125
11. 再審査期間	125
12. 投薬期間制限に関する情報	125
13. 各種コード	125
14. 保険給付上の注意	125
XI. 文献	126
1. 引用文献	126
2. その他の参考文献	128
XII. 参考資料	129
1. 主な外国での発売状況	129
2. 海外における臨床支援情報	131
XIII. 備考	133
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報	133
2. その他の関連資料	133

略語表

略語	略語内容
ADA	抗イキセキズマブ抗体
ANCOVA	共分散分析
AS	強直性脊椎炎
ASAS	国際脊椎関節炎評価学会
ASAS20	ASAS20%改善基準
ASAS40	ASAS40%改善基準
ASAS HI	ASAS Health Index
ASDAS	強直性脊椎炎疾患活動性スコア
ASDAS IN	ASDAS inactive disease
AUC	血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	0時間からt時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _(0-14日)	0時間から14日目までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _(0-tlast)	0時間から最終測定時までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _(tlast-∞)	最終測定時から無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積
axSpA	体軸性脊椎関節炎
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
bDMARD	生物学的製剤
bDMARD-naïve	bDMARDによる治療経験のない患者
BSA	体表面積
cDMARD	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
C _{max}	最高血清中濃度
C _{max,ss}	定常状態における最高血清中濃度
C _{trough}	トラフ濃度
CMH	Cochran Mantel Haenszel
CRP	C反応性蛋白
CYP	チトクロームP450
DAS28-CRP	28関節における疾患活動性-CRPスコア
DLQI	皮膚の状態に関するアンケート
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬
ESR	赤血球沈降速度
FAS	最大の解析対象集団
FDA	米国食品医薬品局
HAQ-DI	健康評価質問票機能障害指数
HLA-B27	human leukocyte antigen B27
hs-CRP	高感度C反応性蛋白
IBD	炎症性腸疾患
IgG4	免疫グロブリンGサブクラス4
IL	インターロイキン
ISRs	紅斑/発赤、浮腫、硬結、そう痒、及び疼痛を含む、注射部位反応として評価された事象
Itch NRS	かゆみの点数評価スケール
ITT	intent-to-treat
IXE	イキセキズマブ
IXEQ2W	イキセキズマブ2週間隔投与
IXEQ4W	イキセキズマブ4週間隔投与
K _D	解離定数
LDI-B	Leeds Dactylitis Index-Basic
LEI	腱附着部炎スコア

略語	略語内容
LOCF	最終観測値の代入による欠測値の補完
mBOCF	ベースライン値による欠測値の補完
MedDRA	ICH国際医薬用語集
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル
MRI	磁気共鳴画像
MRI SIJ SPARCC	SPARCC の仙腸関節のMRI スコア
MRI Spine SPARCC	SPARCCの脊椎のMRIスコア
mTSS	van der Heijde modified Total Sharp Score
NAPSI	爪乾癬重症度指数
nr-axSpA	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (non-radiographic axial spondyloarthritis)
NRI	ノンレスポonderとしての欠測値補完法
NRS	点数評価スケール
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
OMERCT	Outcome Measures in Rheumatology
PASI	乾癬の面積と重症度の指標
PASI50	PASIにおけるベースラインから50%以上の改善
PASI75	PASIにおけるベースラインから75%以上の改善
PASI90	PASIにおけるベースラインから90%以上の改善
PASI100	PASIにおけるベースラインから100%の改善
PCS	身体的健康度のサマリースコア
PPASI	掌蹠の乾癬の面積と重症度の指標
PSSI	頭皮乾癬重症度指数
PT	基本語
Q1W	1週間隔投与
Q2W	2週間隔投与
Q4W	4週間隔投与
Q12W	12週間隔投与
Q2W/Q4W	導入投与期間2週間隔投与/維持投与期間4週間隔投与
QOL	クオリティ・オブ・ライフ
QTc	心拍数で補正したQT間隔
QTcF	Fridericia補正式で補正したQT間隔
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey
SpA	脊椎関節炎
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
sPGA	医師による静的総合評価
sPGA (0又は1)	sPGAスコアが0(無症状)又は1(ごく軽度)
sPGA (0又は1)達成率	sPGA (0又は1)かつベースラインから2ポイント以上改善した被験者の割合
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血清中濃度到達時間
TE-ADA	治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体
TEAE	治験薬投与後で、かつ投与期間の最終来院時までには発現又は悪化した有害事象
Th	ヘルパーT細胞
TNF	腫瘍壊死因子
TNF α	腫瘍壊死因子 α
TNFi	腫瘍壊死因子阻害剤
TNF-IR	腫瘍壊死因子阻害剤で効果不十分

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トルツ®[一般名:イキセキズマブ(遺伝子組換え)]は、炎症性サイトカインであるヒトインターロイキン-17A(IL-17A)に対して高い親和性(解離定数:3 pM 未満)¹⁾で結合するヒト化免疫グロブリン G サブクラス 4(IgG4)モノクローナル抗体である。IL-17A の過剰な産生は、乾癬を含む種々の自己免疫疾患において重要な役割を果たすと考えられている。トルツ®は IL-17A の活性を中和することで、乾癬による表皮角化細胞の過剰な増殖及び活性化を、また関節症性乾癬(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関節の炎症を抑制する。

海外では、中等症から重症の尋常性乾癬を主な対象として 2008 年 9 月よりトルツ®の臨床開発を開始した。外国第 I 相臨床試験(RHAG 試験)²⁾で安全性及び忍容性を確認し、用量設定試験として外国第 II 相臨床試験(RHAJ 試験)^{3,4)}を実施し、次に第 III 相試験として国際共同又は外国プラセボ又は実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 3 試験(UNCOVER-1^{5,6)}、UNCOVER-2^{6,7)}、UNCOVER-3^{6,7)})を実施した。その結果、中等症から重症の尋常性乾癬に対する有効性と安全性が認められたことから、米国では 2015 年 3 月に尋常性乾癬を適応症として承認申請し、2016 年 3 月に世界で初めて承認された。

日本では、中等症から重症の尋常性乾癬を主な対象とした臨床開発に関して日米欧規制当局との協議を行った上でトルツ®の国際共同プラセボ対照第 III 相比較試験(UNCOVER-1)に参加し、有効性及び安全性について評価を行った(UNCOVER-1、UNCOVER-2、UNCOVER-3)。また、日本人の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を組み入れた国内第 III 相非盲検臨床試験(UNCOVER-J)^{8,9)}を実施し、当該疾患に対するイキセキズマブの有効性及び安全性の評価も行った。さらに、国際共同プラセボ対照第 III 相比較試験(SPIRIT-P1)¹⁰⁾において、活動性関節症性乾癬患者における有効性及び安全性を評価した。日本では、上記試験の結果に基づき、2015 年 7 月に製造販売承認申請を行い、2016 年 7 月に「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、乾癬性紅皮症」の効能又は効果で承認された。

自己投与については、2017 年 12 月 1 日より在宅自己注射指導管理料の対象薬剤に追加された。

また、初回申請時の臨床試験において 12 週以降の 4 週間隔投与で有効性が維持できなかった患者が一部認められていたことから、12 週以降の 2 週間隔投与を継続した際の有効性及び安全性を評価することを目的として、国際共同第 III 相比較試験(IXORA-P)^{11,12)}を実施した。その結果、2018 年 8 月に用法及び用量の一部変更が承認され、「なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。」が追加された。さらに、2 種類以上の NSAIDs による治療効果不十分又は NSAIDs 忍容の強直性脊椎炎患者を対象とした 2 つの第 III 相試験(COAST-V¹³⁾、COAST-W¹⁴⁾)を実施し、強直性脊椎炎に対するイキセキズマブの有効性及び安全性が確認された。この結果に基づき、2019 年 11 月に承認事項一部変更が承認され、「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎」の適応、並びに「通常、成人にはイキセキズマブ(遺伝子組換え)として 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。」の用法及び用量が追加された。また、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第 III 相試験(COAST-X¹⁵⁾)を実施し、有効性及び安全性が確認されたことから、2020 年 9 月に承認事項一部変更が承認され、「既存治療で効果不十分な X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」の適応が追加された。

トルツ®の臨床開発プログラムでは、中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人患者の 2.4%、関節症性乾癬を有する成人患者の 1.5%、体軸性脊椎関節炎を有する成人患者の 1.9%で注射部位疼痛が認められており、大部分の

注射部位疼痛は投与直後に発現し、その後の発現割合は低下した。市販直後調査では、一部の患者で注射部位疼痛が明らかな懸念事項であり、問題となることが示されたことから、注射部位疼痛の発現割合及び重症度を減少させることにより、製剤の忍容性を改善し、患者の苦痛を軽減することを目的として、処方を変更した製剤（添加剤変更）の開発を行った。皮下注射治療に伴う疼痛には、注射液中の有効成分、pH、緩衝液組成、等張化剤等の要因が寄与する可能性がある¹⁶⁾。これらの要因のうち、クエン酸緩衝液が注射部位疼痛の主要因である可能性があることから¹⁷⁾、クエン酸塩を含まない添加剤変更製剤の評価をした。添加剤変更製剤と変更前製剤との生物学的同等性が示されたことから、変更前製剤の臨床的有効性及び安全性データを、添加剤変更製剤で予想される有効性及び安全性プロファイルに適用可能であると考えられた。その結果に基づき、2022年9月に承認事項一部変更が承認され、添加剤変更製剤に変更された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 乾癬、関節症性乾癬、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の病態に深く関与しているIL-17Aに結合し、その活性を中和するモノクローナル抗体である(*in vitro*)。(「I. 1. 開発の経緯」、「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)
- (2) 既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する効果が認められた[※]。
 - ・ 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者の投与12週時のPASI75達成率において、優越性が検証された(主要評価項目)。
 - ・ 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者における投与52週時のPASI75/90/100は、それぞれ92.3%、80.8%、48.7%であった(副次評価項目)。
 - ・ 膿疱性乾癬患者5例における投与12週時のPASI75達成患者数は4例、全般改善度が改善又は消失(寛解)は5例であった(副次評価項目)。
 - ・ 乾癬性紅皮症患者8例における投与12週時のPASI75達成患者数は8例、全般改善度が改善又は消失(寛解)は8例であった(副次評価項目)。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (3) 既存治療で効果不十分な関節症性乾癬に対する効果が認められた[※]。
 - ・ 関節症性乾癬患者の投与24週時のACR20改善率において、優越性が検証された(主要評価項目)。
 - ・ 関節症性乾癬患者において、投与24週時の関節の構造的損傷の進展(mTSS)が抑制された(副次評価項目)。
 - ・ 関節症性乾癬患者において、初回投与1週から身体機能障害の指標(HAQ-DI)並びに痛みの指標(VASスコア)が改善された(副次評価項目)。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (4) 既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する効果が認められた[※]。
 - ・ 生物学的製剤による治療歴がない強直性脊椎炎患者の投与16週時のASAS40反応率において、優越性が検証された(主要評価項目)。
 - ・ 抗TNF製剤による治療歴がある強直性脊椎炎患者の投与16週時のASAS40反応率において、優越性が検証された(主要評価項目)。

- ・ 生物学的製剤による治療歴のない、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者の投与 16 週時の ASAS40 反応率において、優越性が検証された(主要評価項目)。

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

- (5) 乾癬治療薬[※]として国内初のオートインジェクターを採用した。

オートインジェクター又はシリンジの 2 種類のデバイスから選択、使用可能である。

(「IV. 1. 剤形」の項参照)

- (6) 安全性

重大な副作用として、重篤な感染症、重篤な過敏症反応、好中球数減少、炎症性腸疾患が報告されている。主な副作用として、注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位疼痛等)が 10%以上に、上気道感染(鼻咽頭炎、上気道感染)、白癬感染が 1~10%未満に、口腔カンジダ症、鼻炎、結膜炎、インフルエンザ、口腔咽頭痛、悪心、蕁麻疹が 1%未満に認められた。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

※本剤の承認された効能又は効果は「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」であり、「〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者、難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者、のいずれかを満たす患者に投与すること。」「〈強直性脊椎炎〉過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)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こと」及び「〈X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)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及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。」が効能又は効果に関連する注意として設定されている。

3. 製品の製剤学的特性

オートインジェクターとシリンジの 2 種の注入器から選択が可能である。(「IV. 1. 剤形」の項参照)

いずれも 1 mL 中にイキシキズマブ 80 mg を含有する。2022 年 9 月に一部変更承認された添加剤変更製剤の形態は変更前製剤と同一であり、原薬の製造に用いる細胞(チャイニーズハムスター卵巣細胞)にも変更はなく、濃度、含量、並びに用法及び用量も変更前製剤と同一である。両製剤の違いは添加剤のみである。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料: 適正使用ガイド (「X III. 備考」の項参照) ・患者向け資料: 「トルツ®皮下注80 mgオートインジェクター 使い方クイックガイド」、「トルツ®皮下注80 mgシリンジ使い 方クイックガイド」 (「X III. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	有	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意 事項の一部改正等について(平成30年8月21日 保医発 0821第1号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画(RMP)の概要

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 重篤な過敏症反応 好中球数減少 炎症性腸疾患(クローン病及び潰瘍性大腸炎) 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 免疫原性 間質性肺炎 	該当無し								
有効性に関する検討事項										
<ul style="list-style-type: none"> 日常診療下での長期使用実態における有効性(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) Q2W投与継続における有効性(膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) 										
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動								
<table border="1"> <tr> <th>医薬品安全性監視計画</th> </tr> <tr> <td> 通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告 </td> </tr> <tr> <td> 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査(長期)(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) 市販直後調査(強直性脊椎炎) 製造販売後臨床試験(RHBY試験)(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎) 特定使用成績調査(長期)(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎) </td> </tr> <tr> <th>有効性に関する調査・試験の計画</th> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査(長期)(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) 製造販売後臨床試験(RHCV試験)(膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) </td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画	通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告 	追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査(長期)(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) 市販直後調査(強直性脊椎炎) 製造販売後臨床試験(RHBY試験)(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎) 特定使用成績調査(長期)(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎) 	有効性に関する調査・試験の計画	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査(長期)(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) 製造販売後臨床試験(RHCV試験)(膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) 	<table border="1"> <tr> <th>リスク最小化計画</th> </tr> <tr> <td> 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 </td> </tr> <tr> <td> 追加のリスク最小化活動 <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 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 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 市販直後調査による情報提供(強直性脊椎炎) </td> </tr> </table>	リスク最小化計画	通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 	追加のリスク最小化活動 <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 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 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 市販直後調査による情報提供(強直性脊椎炎)
医薬品安全性監視計画										
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告 										
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査(長期)(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) 市販直後調査(強直性脊椎炎) 製造販売後臨床試験(RHBY試験)(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎) 特定使用成績調査(長期)(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎) 										
有効性に関する調査・試験の計画										
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査(長期)(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) 製造販売後臨床試験(RHCV試験)(膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) 										
リスク最小化計画										
通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 										
追加のリスク最小化活動 <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 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 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 市販直後調査による情報提供(強直性脊椎炎) 										

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トルツ®皮下注 80 mg オートインジェクター

トルツ®皮下注 80 mg シリンジ

(2) 洋名

Taltz® Subcutaneous Injection Autoinjectors

Taltz® Subcutaneous Injection Syringes

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

イクセキズマブ(遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Ixekizumab (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体:-zumab

3. 構造式又は示性式

構造式:

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

L 鎖

DIVMTQTPLS	LSVTPGQPAS	ISCRSSRSLV	HSRGNTYLHW	YLQKPGQSPQ
LLIYKVSNR	IGVPDRFSGS	GSGTDFTLKI	SRVEAEDVGV	YYCSQSTHLP
FTFGQGKLE	IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ	SGNSQESVTE	QDSKDSTYSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV	TKSFNRGEC			

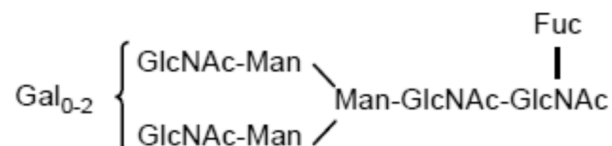
H 鎖

QVQLVQSGAE	VKKPGSSVKV	SCKASGYSFT	DYHIHWVRQA	PGQGLEWMGV
INPMYGTDDY	NQRFKGRVTI	TADESTSTAY	MELSSLRSED	TAVYYCARYD
YFTGTGVYWG	QGTLVTVSSA	STKGPSVFPL	APCSRSTSES	TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW	NSGALTSQVH	TFPAVLQSSG	LYSLSSVTV	PSSSLGTKTY
TCNVDHKPSN	TKVDKRVESK	YGPPCPPCPA	PEFLGGPSVF	LFPPKPKDTL
MISRTPEVTC	VVVDVSQEDP	EVQFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQFNSTYR
VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	KVSNKGLPSS	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL
PPSQEEMTKN	QVSLTCLVKG	FYPSDIAVEW	ESNGQPENNY	KTTTPVLDS
GSFFLYSRLT	VDKSRWQEGN	VFSCSVMHEA	LHNHYTQKSL	SLSLG

H 鎖 Q1: 部分的ピログルタミン酸; H 鎖 N296: 糖鎖結合; H 鎖 G445: 部分的プロセシング

L 鎖 C219-H 鎖 C133, H 鎖 C225-H 鎖 C225, H 鎖 C228-H 鎖 C228: ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{C}_{6492}\text{H}_{10012}\text{N}_{1728}\text{O}_{2028}\text{S}_{46}$ (タンパク質部分、4本鎖)

H 鎖: $\text{C}_{2182}\text{H}_{3349}\text{N}_{573}\text{O}_{678}\text{S}_{17}$

L 鎖: $\text{C}_{1064}\text{H}_{1661}\text{N}_{291}\text{O}_{336}\text{S}_6$

分子量: 約 149,000

5. 化学名(命名法)又は本質

和名:

イクセキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-17 抗体の相補鎖決定部、並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり、H 鎖の 227 番目の Ser 残基が Pro に置換され、C 末端の Lys は除去されている。イクセキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イクセキズマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 4 鎖)2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質(分子量: 約 149,000)である。

洋名:

Ixekizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-17 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG4, and Ser residue at position 227 is substituted by Pro residue and C-terminus Lys residue is deleted in the H-chains. Ixekizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ixekizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.149,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号): LY2439821

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
無色～微黄色～微褐色の澄明～わずかに濁った液
- (2) 溶解性
該当しない
- (3) 吸湿性
該当しない
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
該当しない
- (5) 酸塩基解離定数
該当しない
- (6) 分配係数
該当しない
- (7) その他の主な示性値
pH: 5.4～6.0

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-65℃以下	高密度ポリエチレン容器	24ヵ月	規格内
加速試験	5℃	高密度ポリエチレン容器	6ヵ月	規格内

測定項目：純度試験、力価等

強制分解による生成物：凝集体等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：陽イオン交換クロマトグラフィー法、中和活性測定法、ペプチドマップ法

定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

販売名	トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター	トルツ皮下注 80 mg シリンジ
区別	注射剤(オートインジェクター製剤)	注射剤(シリンジ製剤)
	本剤は注射剤で、固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたコンビネーション製品(キット製品)	本剤は注射剤で、固定注射針付きシリンジにシリンジ構成部品を付けたコンビネーション製品(キット製品)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター	トルツ皮下注 80 mg シリンジ
外観		
性状	無色～微黄色の澄明な液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター	トルツ皮下注 80 mg シリンジ
pH	5.2～6.2	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1	

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター	トルツ皮下注 80 mg シリンジ
有効成分	1 シリンジ中 イキセキズマブ(遺伝子組換え) 80 mg	
添加剤	精製白糖	80 mg
	ポリソルベート 80	0.3 mg
	水酸化ナトリウム	適量

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	温度:5°C	ガラス製シリンジ	24ヵ月	規格内
加速試験	温度:25°C 湿度:60%RH	ガラス製シリンジ	6ヵ月	電荷バリエーションの変動が認められた

測定項目: 純度試験、力価等

保存条件	保存形態	保存期間*	結果
温度:30°C 湿度:75%RH	ガラス製シリンジ	2週間	規格内

*2~8°Cで23.5ヵ月間保存した検体を、この保存条件で2週間まで保存した。

測定項目: 純度試験、力価等

2~8°Cで遮光保存するとき、トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター及びトルツ皮下注 80 mg シリンジの有効期間は2年と設定した。ただし、室温(30°C以下)で遮光保存するときには、5日以内に使用することとした。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター〉

1 mL [1 オートインジェクター]

〈トルツ皮下注 80 mg シリンジ〉

1 mL [1 シリンジ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター〉

シリンジ : ガラス

ゴムピストン : ハロブチルゴム

注射針 : ステンレス鋼

構成部品 (注入器やキャップ等) : アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン (ABS)、ポリカーボネート (PC)、熱可塑性エラストマー

〈トルツ皮下注 80 mg シリンジ〉

シリンジ : ガラス

ゴムピストン : ハロブチルゴム

注射針 : ステンレス鋼

構成部品 (外筒やキャップ等) : アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン (ABS)、ポリカーボネート (PC)、熱可塑性エラストマー

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

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

(設定理由)

プラセボ対照第 III 相比較試験(UNCOVER-1、UNCOVER-2、UNCOVER-3)の併合解析の結果、中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者において、臨床的に意義のある皮膚症状の改善が確認された。膿疱性乾癬(汎発性)及び乾癬性紅皮症患者については国内第 III 相非盲検臨床試験(UNCOVER-J)で検討し、全般改善度及び皮膚症状の評価(膿疱性乾癬患者のみ)の改善が確認された。また、UNCOVER-1(3例)とUNCOVER-J(11例)の CASPAR 基準を満たす関節症性乾癬患者で関節症状の改善が認められ、活動性関節症性乾癬患者を対象としたプラセボ対照第 III 相比較試験(SPIRIT-P1)では、関節症状及び身体機能障害の改善、並びに関節の構造的損傷進展の抑制効果が確認された。

また、2種類以上の NSAIDs による治療効果が不十分又は NSAIDs 不耐容の既往歴を有する強直性脊椎炎患者を対象とした2つの第 III 相試験(COAST-V、COAST-W)において臨床的に意義のある改善が認められた。

さらに、生物学的製剤による治療歴がない、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第 III 相試験(COAST-X)において臨床的に意義のある改善が認められた。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

- ・光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
- ・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者

[1.3 参照]

〈強直性脊椎炎〉

5.2 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)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こと。[1.3 参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.3 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)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及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3 参照]

(解説)

5.1 初回承認申請時において、「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル(2011 年版)」では、生物学的製剤の対象患者となる尋常性乾癬及び関節症性乾癬は、「紫外線療法を含む既存の全身療法で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積(Body Surface Area:BSA)の 10%以上に及ぶ患者」、もしくは「既存治療抵抗性の難治性皮疹又は関節症状を有し、QOL が高度に障害されている患者」と示されている。

欧州皮膚科学会(European Academy of Dermatology and Venereology: EADV)(EU 皮膚科学会 2012)及び米国皮膚科学会(American Academy of Dermatology: AAD)¹⁸⁾が作成した乾癬の診療ガイドラインでは、いずれも全身療法の対象は中等症から重症の乾癬患者となっており日本でも同様となる。

プラセボ対照第 III 相比較試験(UNCOVER-1、UNCOVER-2、UNCOVER-3)の対象は、6 ヶ月以上にわたって局面型皮疹を有する乾癬と診断され、光線療法又は乾癬の全身療法の対象であり、sPGA スコアが 3 以上かつ PASI スコアが 12 以上であり、体表面積の 10%以上を占める乾癬病変を有する患者とした。国内第 III 相非盲検臨床試験(UNCOVER-J)では、局面型皮疹を有する乾癬患者に加え、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者も組み入れられた。また、UNCOVER-1 及び UNCOVER-J では、CASPAR 基準を満たす関節症性乾癬を組み入れ、プラセボ対照第 III 相比較試験(SPIRIT-P1)では、活動性関節症性乾癬患者を対象とした。これらの対象は上述の「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル(2011 年版)」に記載された患者集団と一致する。

5.2 強直性脊椎炎患者を対象とした臨床試験において設定した選択基準等を考慮して、「過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)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こと。」を設定した。

5.3 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした臨床試験において設定した選択基準等を考慮して、「過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)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及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。」を設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。

〈強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

(解説)

本剤はキット製品であるので、希釈及び溶解はしないこと。本剤の取扱説明書に従い、注射部位(大腿部、腹部又は上腕部)の皮下に投与すること。注射場所は毎回変更すること。(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

局面型皮疹を有する乾癬(尋常性乾癬及び関節症性乾癬)の推奨用量の検討

第 III 相試験では、開始用量として 160 mg を投与することで、血清中イキセキズマブ濃度がより早く定常状態に達することが示され、1 週時から乾癬の重症度に改善が認められた。そのため、開始用量として 160 mg (80 mg を 2 回投与)を選択した。また、局面型皮疹を有する乾癬(尋常性乾癬及び関節症性乾癬)患者を対象としたプラセボ対照第 III 相比較試験(UNCOVER-1、UNCOVER-2、UNCOVER-3)の併合解析では、導入期(12 週まで)における乾癬の皮膚病変に対する有効性は 80 mg を 2 週間隔で投与した群で 80 mg を 4 週間隔で投与した群と比較して高かった。この 80 mg を 2 週間隔で投与した群の 4 週間隔投与群を上回る有効性は、患者背景(年齢、体重及び人種)、ベースラインでの疾患特性及び前治療歴などのすべての部分集団で一貫して確認された。80 mg を 2 週間隔で投与した群と 80 mg を 4 週間隔で投与した群の安全性プロファイルは類似していた。さらに、長期治療時の投与方法を決定するため、導入期に 2 週間隔、維持期に 4 週間隔で投与した群と導入期に 4 週間隔、維持期に 4 週間隔で投与した群の有効性及び安全性を比較した。その結果、導入期に 80 mg を 2 週間隔で投与した場合、80 mg を 4 週間隔で投与した場合と比べて維持期の有効性達成率は高いが、安全性への影響は認められないことが示された。

関節症性乾癬の推奨用量の検討

日本人関節症性乾癬患者が組み入れられた第 III 相試験(UNCOVER-1、UNCOVER-J)において、初回 160 mg、2 週以降は 80 mg を 2 週間隔で投与した群で、投与 12 週時にほとんどの患者で関節症状に対する有効性が認められた。また、活動性関節症性乾癬患者を対象としたプラセボ対照第 III 相比較試験(SPIRIT-P1)では、初回 160 mg、2 週以降 80 mg の 2 週間隔及び 4 週間隔で投与した群は共に 24 週時の関節症状及び身体機能障害の改善、並びに関節の構造的損傷進展の抑制が確認された。安全性プロファイルは、乾癬患者を対象とした臨床試験で認められている結果とおおむね同様であり、日本人集団における安全性プロファイルに、全体集団との明確な差は認められなかった。以上より、局面性皮疹に対して設定された用法及び用量であるイキセキズマブ 80 mg 2 週間隔及び 4 週間隔投与で、皮膚症状の改善に加えて関節症性乾癬患者における関節症状及び身体機能障害の改善、並びに関節の構造的損傷進展の抑制が期待できるものと考えられた。そのため、関節症性乾癬に対する用法及び用量を、局面型皮疹を有する乾癬(尋常性乾癬及び関節症性乾癬)に対して設定した用法及び用量と同じとした。

膿疱性乾癬(汎発性)及び乾癬性紅皮症の推奨用量の検討

膿疱性乾癬(汎発性)及び乾癬性紅皮症患者が組み入れられた第 III 相試験(UNCOVER-J)において、初回 160 mg、2 週以降 80 mg の 2 週間隔投与によって投与 12 週時にすべての膿疱性乾癬(汎発性)及び乾癬性紅皮症患者で全般改善度の改善が認められ、その後 40 週間の 80 mg の 4 週間隔投与により投与 52 週時に全般改善度及び皮膚症状の評価(膿疱性乾癬患者のみ)の改善も認められた。膿疱性乾癬(汎発性)及び乾癬性紅皮症患者における安全性プロファイルは、局面型皮疹を有する乾癬患者と比較して明らかな差は認められなかった。以上より、膿疱性乾癬(汎発性)及び乾癬性紅皮症に対する用法及び用量を、局面型皮疹を有する乾癬(尋常性乾癬及び関節症性乾癬)に対して設定された用法及び用量と同じとした。

12 週時点で効果が不十分な場合の推奨用量の検討

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者が組み入れられた第 III 相試験 (IXORA-P) において、2 週間隔投与、4 週間隔投与、4 週間隔投与/2 週間隔投与により、52 週投与時の有効性について 2 週間隔投与の 4 週間隔投与に対する優越性が示された。また、12 週時でノンレスポナー (sPGA スコアが 2 以上の被験者) と判断された患者に 2 週間隔投与を継続することにより、16 週時より有効性が認められ、その効果は 52 週時まで維持された。さらに、関節症性乾癬と診断された被験者集団における皮膚症状に対する有効性は、全体集団とおおむね同様と考えられ、局面型皮疹を有する乾癬患者と同様に 2 週間隔投与の効果が期待できるものと考えられた。また、活動性関節症性乾癬患者を対象としたプラセボ対照第 III 相比較試験 (SPIRIT-P1) の部分集団解析の結果、12 週時のノンレスポナー (ACR20 を達成しなかった被験者) と判断された患者に 2 週間隔投与を継続することにより、関節症状の改善がみられた。

IXORA-P 及び SPIRIT-P1 から得られた安全性プロファイルは、これまでに得られているものと類似していた。また、12 週以降で 2 週間隔投与したときの安全性プロファイルは 4 週間隔投与したときと同様であり、新たな安全性への懸念は認められなかった。

なお、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に対し、12 週以降に本剤を 2 週間隔で長期投与した経験はないが、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症は再発を繰り返し、時に致死的であり、治療選択肢も限られていること等の理由から 12 週時点で効果が不十分な場合に、2 週間隔で継続投与できる機会を提供すべきと考えた。

強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の推奨用量の検討

既存治療 (NSAIDs 等) 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患者を対象とした第 III 相試験 (COAST-V、COAST-W、COAST-X) において、80 mg を 4 週間隔で投与した群、2 週間隔で投与した群のいずれも、16 週時に有効性評価項目の改善が認められた。また、16 週時に認められた効果は 52 週時まで維持された。各群の安全性プロファイルは全般的に同様であり、これまでに局面型皮疹を有する乾癬患者及び活動性関節症性乾癬患者で得られている安全性プロファイルと比較しても、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者に対する新たな安全性上の懸念は認められなかった。

初回投与量 (80 mg 又は 160 mg) の影響を検討したところ、初回投与量にかかわらず、16 週時の臨床効果に明らかな差は認められなかった。また、初回投与量の違いによる、イクセキズマブの安全性プロファイルへの影響も認められなかった。

以上より、1 回 80 mg の 4 週間隔投与とする用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から 20 週以内に得られる。20 週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.3 投与開始から 12 週以降に 2 週間隔投与で治療反応が得られた場合は、4 週間隔投与への変更を検討すること。なお、4 週間隔投与へ変更後に効果不十分となった患者に対する投与間隔短縮の有効性は確立していない。

(解説)

7.1 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬に対する臨床試験(UNCOVER-1、UNCOVER-2、UNCOVER-3)では、12 週時に sPGA(0 又は 1)を達成しなかった被験者でもイクセキズマブ 80 mg 4 週間隔投与を継続した場合の有効性は 12 週後に向上し、PASI75 達成時期(中央値)は試験開始から 16 週、sPGA(0 又は 1)達成時期(中央値)は 24 週であったことから、両因子を勘案して、投与継続の可否の判断時期は 20 週が適切であると考えられた。

また、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臨床試験(COAST-V、COAST-W、COAST-X)の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率の経時的变化は、イクセキズマブ 80 mg 4 週間隔で投与開始 20 週頃にプラトーに達した。主要目的を評価した 16 週の時点で十分な有効性が認められなかった患者で、その後 4 週間隔投与を継続した場合も、20 週より後に効果が現れるケースは多くないと考えられる。したがって、本剤による治療反応が得られない場合の投与継続を判断するにあたっての正確な情報を医療関係者に対して提供するため、設定した。20 週以内に治療反応が認められない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考し、他の薬剤への切り替えや中止も含めて検討することが適切である。

7.2 他の生物製剤との併用の経験がなく、また他の生物製剤からウォッシュアウト期間を置かない切り替えを行った際の安全性及び有効性は確立していないことから設定した。

7.3 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症の治療において、本剤は投与開始から 12 週以降に効果不十分な場合には、2 週間隔投与が可能である。ただし、治療反応が認められた場合は、4 週間隔投与への移行を検討するよう、注意喚起を設定した。

現段階において、12 週時点では治療反応が得られ、4 週間隔投与に変更した後に効果不十分となった患者に対しては、2 週間隔投与への投与間隔短縮の有効性を検討した成績は得られていないため、「なお、4 週間隔投与へ変更後に効果不十分となった患者に対する投与間隔短縮の有効性は確立していない。」を注意喚起として追加した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜初回承認時＞

本剤初回承認時のデータパッケージを下表に示す。

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人) 例数	評価/ 参考	概要
患者における薬物動態及び初期忍容性試験	RHAL	I	関節リウマチ患者 ^{*1} (日本人) 32例 (Ixe: 24例、P: 8例)	◎	安全性、忍容性、PK及びPDを検討した12週間の反復投与試験
	RHAM	I	RHAL試験を完了した関節リウマチ患者 ^{*1} (日本人) 28例 (Ixe: 28例)	○	RHAL試験を完了した患者を対象とした48週間の反復投与試験
	RHAG	I	尋常性乾癬患者 (外国人) 46例 (Ixe: 37例、P: 9例)	○	反復投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較検討した試験
外因性要因を検討した薬物動態試験	RHBL UNCOVER-A	III	中等症又は重症の局面型 皮疹を有する乾癬患者 (外国人) 204例 (Ixe: 204例)	○	オートインジェクター又はシリンジの薬物動態に与える影響を検討
プラセボ対照 二重盲検比較試験	RHAJ	II	中等症又は重症の局面型 皮疹を有する乾癬患者 (外国人) Part A: 142例 (Ixe: 115例、P: 27例) Part B: 120例 (Ixe: 120例)	◎	適切な投与量及び投与方法を検討した 国際共同試験
	RHAZ UNCOVER-1	III	中等症又は重症の局面型 皮疹を有する乾癬患者 (尋常性乾癬及び関節症性乾癬) (日本人33例/外国人) 導入投与期間: 1296例 (Ixe: 865例、P: 431例)	◎	プラセボに対する優越性を 検討した国際共同試験
プラセボ及び実薬対照 二重盲検比較試験	RHBA UNCOVER-2	III	中等症又は重症の局面型 皮疹を有する乾癬患者 (外国人) 導入投与期間: 1224例 (Ixe: 698例、エタネルセプト ^{*2} : 358 例、P: 168例)	◎	プラセボに対する優越性、 エタネルセプトに対する非 劣性、優越性を検討した国 際共同試験
	RHBC UNCOVER-3	III	中等症又は重症の局面型 皮疹を有する乾癬患者 (外国人) 導入投与期間: 1346例 (Ixe: 771例、エタネルセプト ^{*2} : 382 例、P: 193例)	◎	プラセボに対する優越性、 エタネルセプトに対する非 劣性、優越性を検討した国 際共同試験
	RHAP SPIRIT-P1	III	bDMARD-naïve 活動性関節症性乾癬患者 (日本人12例/外国人) 二重盲検投与期間: 417例 (Ixe: 210例、アダリムマブ: 101例、P: 106例)	◎	プラセボに対する優越性を 検討した国際共同試験

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人) 例数	評価/ 参考	概要
長期投与試験	RHAT UNCOVER-J	III	中等症又は重症の局面型 皮疹を有する乾癬患者 (尋常性乾癬、関節症性乾癬)、膿疱 性乾癬(汎発性) 患者及び乾癬性紅皮症患者 (日本人) 91例 (Ixe:91例)	◎	非盲検長期投与試験
その他の臨床試験	RHAF	I	1剤以上の経口型のDMARDsを 使用しており、必要に応じてNSAID 又はグルココルチコイドを 併用している関節リウマチ患者 ^{※1} (外国人) Part A:20例 (Ixe:16例、P:4例) Part B:77例 (Ixe:59例、P:18例)	○	単回又は反復静脈内投与 時の安全性及び忍容性を 検討した試験
	RHAK	II	bDMARD-naïve又はTNF-IRの 関節リウマチ患者 ^{※1} (外国人) Part A:448例 (Ixe:330例、P:118例) Part B:390例 (Ixe:390例)	◎	従来DMARD併用下での 用量反応性を検討した試 験

Ixe: イキセキズマブ(遺伝子組換え) P: プラセボ投与 ◎: 評価資料 ○: 参考資料

※1 関節リウマチ患者: 関節リウマチへの使用は本邦では承認されていない。

※2 本邦でのエタネルセプトの効能又は効果は「既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」である。

<用法及び用量の一部変更承認時>

12週時点で効果不十分な場合の用法及び用量追加時のデータパッケージを下表に示す。

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人) 例数	評価/ 参考	概要
異なる投与間隔を検討した二重盲検比較試験	RHBP IXORA-P	III	中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 (尋常性乾癬、関節症性乾癬) (日本人16例/外国人) 二重盲検投与期間:1227例 (Ixe:1227例)	◎	異なる投与間隔における有効性及び安全性を検討した国際共同試験
プラセボ及び実薬対照二重盲検比較試験	RHAP SPIRIT-P1	III	bDMARD-naïve 活動性関節症性乾癬患者 (日本人12例/外国人) 二重盲検投与期間:417例 (Ixe:210例、アダリムマブ: 101例、P:106例)	○	プラセボに対する優越性を検討した国際共同試験
プラセボ対照二重盲検比較試験	RHBE SPIRIT-P2	III	bDMARDIによる治療歴のある活動性関節症性乾癬患者 (外国人) 二重盲検投与期間:363例 (Ixe:245例、P:118例)	○	プラセボに対する有効性、安全性及び忍容性を検討した試験

Ixe: イキセキズマブ(遺伝子組換え) P: プラセボ投与 ◎: 評価資料 ○: 参考資料

<効能又は効果(強直性脊椎炎)、並びに用法及び用量の一部変更承認時>

強直性脊椎炎の効能又は効果、並びに用法及び用量追加時のデータパッケージを下表に示す。

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人) 例数	評価/ 参考	概要
プラセボ及び実薬対照二重盲検比較試験	RHBV COAST-V	III	NSAIDs治療で効果不十分又は不耐容であったbDMARD-naïve 活動性のAS患者 (日本人7例/外国人) 二重盲検投与期間:341例 (Ixe:164例、アダリムマブ: 90例、P:87例)	◎	異なる用法及び用量における有効性及び安全性をプラセボと比較した国際共同試験
プラセボ対照二重盲検比較試験	RHBW COAST-W	III	NSAIDs及びTNFi治療で効果不十分又は不耐容であった活動性のAS患者 (外国人) 二重盲検投与期間:316例 (Ixe:212例、P:104例)	◎	異なる用法及び用量における有効性及び安全性をプラセボと比較した国際共同試験

Ixe: イキセキズマブ(遺伝子組換え) P: プラセボ投与 ◎: 評価資料 ○: 参考資料

＜効能又は効果（X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）の適応、用法及び用量の一部変更承認時＞
 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の効能又は効果追加時のデータパッケージを下表に示す。

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人) 例数	評価/ 参考	概要
プラセボ対照 二重盲検比較試験	RHBX COAST-X	III	NSAIDs治療で効果不十分又は 不寛容であったbDMARD-naïve 活動性のnr-axSpA患者 (日本人16例/外国人) 二重盲検投与期間:303例 (Ixe:198例、P:105例)	◎	異なる用法及び用量にお ける有効性及び安全性を プラセボと比較した国際 共同試験

◎:評価資料

＜処方変更の一部変更承認時＞

添加剤変更製剤のデータパッケージを下表に示す。

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人) 例数	評価/ 参考	概要
臨床薬理試験	RHCS	I	健康な、又は安定した慢性疾患 を有する男性又は女性 (日本人4例/外国人66例) 70例	◎	異なる製剤(変更前製剤、 試験製剤1 [※] 、及び試験製 剤2)を皮下投与したとき の疼痛度を評価した試験
臨床薬理試験	RHCT	I	健康な男性又は女性 (外国人) 99例(対照製剤群:33例、 試験製剤1 [※] 群:33例、 試験製剤2群:33例)	◎	変更前製剤(対照製剤)に 対する試験製剤1 [※] 及び試 験製剤2の相対的バイオ アベイラビリティを評価した 試験
生物学的同等性試験	RHCU	I	健康な男性又は女性 (外国人) 245例(対照製剤群:126例 試験製剤 [※] 群:119例)	◎	試験製剤 [※] と変更前製剤 (対照製剤)との生物学的 同等性を評価した試験

◎:評価資料

※生物学的同等性試験(RHCU試験)で使用された添加剤変更製剤

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相用量漸増試験 (RHAL 試験)¹⁹⁾

目的: 日本人関節リウマチ患者にイクセキズマブを反復投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、用量漸増試験
対象	メトトレキサートを使用している日本人関節リウマチ患者 ^{※1} 32例 (イクセキズマブ投与24例、プラセボ投与8例)
試験方法	イクセキズマブ30、80、180又は240 mgのいずれかの用量又はプラセボを反復皮下投与 ^{※2} [30、80及び180 mgを0、1、2、4、6、8及び10週時にQ2W投与、又は初回投与量として240 mgを0週時に、その後維持用量のイクセキズマブ120 mgを10週時までQ1W投与]
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・イクセキズマブを反復皮下投与したときの$C_{max,ss}$は、Q2W投与では投与後2日目、Q1W投与では投与後4日目に認められた。血清中イクセキズマブ濃度は、その後一相性の消失を示し、$t_{1/2}$は、Q2W投与及びQ1W投与ともに13～17日であった。トラフ濃度の経時的推移から、30～180 mgのイクセキズマブをQ2W投与したときの血清中イクセキズマブ濃度は、投与2週目までに定常状態に達することが示唆された。 ・TEAE発現数は、67件であり、21例(プラセボ投与群6例、イクセキズマブ投与群15例)で認められた。そのうち、治験薬との因果関係が否定できないTEAEは35件であり、14例(プラセボ投与群5例、イクセキズマブ投与群9例)で発現した。治験薬との因果関係が否定できないTEAEで最も多く発現したものは投与部位反応及び注射部位紅斑であった。ほとんどのTEAE(59/67件)は軽度であった。 ・本試験中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。 ・イクセキズマブ30、80、120及び180 mgを反復投与したとき、QTcF間隔が480 msecを超えた被験者又はベースラインから60 msec以上延長した被験者はいなかった。また、QTcF間隔のベースラインからの変化量に、イクセキズマブ投与群とプラセボ投与群との間で統計学的に有意な差は認められなかった^{注1)}。 ・CRP及びESRは、試験期間中、イクセキズマブ投与群でベースライン値から減少したものの、その減少にイクセキズマブの投与量との関連は認められなかった。 <p>注1) イクセキズマブに関するQT/QTc評価試験は、他の高分子生物学的製剤と同様に実施していない。 イクセキズマブのQTcに与える影響は、本試験 (RHAL試験) 及び非臨床薬理試験の結果から評価した。</p>

※1 本剤の承認された効能又は効果は、「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」である。

関節リウマチ患者及び乾癬患者において、本剤の曝露量は類似している(関節リウマチへの使用は本邦では承認されていない)。

※2 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。」であり、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

2) 外国第 I 相用量漸増試験 (RHAG 試験)²⁾

目的: 尋常性乾癬患者にイクセキズマブを反復投与した際の安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、用量漸増試験
対 象	尋常性乾癬患者46例(イクセキズマブ投与37例、プラセボ投与9例)
試験方法	2週間隔で、0、2、4週時にイクセキズマブ5、15、50、150 mgを皮下投与又はイクセキズマブ15 mgを静脈内投与した [※] 。 各コホートは10例(静注群は5例)とし、イクセキズマブ投与群又はプラセボ投与群へ4:1の割合で無作為に割り付けた。試験期間は、4週間のスクリーニング期間、4週間の投与期間及び16週間の後観察期間からなり、安全性は試験期間を通じて評価し、2、6、12、16、20週時に薬力学の評価を行った。
結 果	<ul style="list-style-type: none"> ・PASIスコアの平均値及びベースラインからの達成率の平均値の経時的推移から、イクセキズマブの用量反応性が示され、50 mg及び150 mg皮下投与群において、臨床的に重要かつプラセボに対して統計学的に有意なPASIの改善が認められ、その改善は試験完了まで維持された。PGAスコアの平均値も、PASIと同様にイクセキズマブの高い投与量ほど大きな改善が得られた。 ・皮膚病理組織学的評価では、イクセキズマブ投与開始後42日まで、表皮の厚さ、K16の発現が認められた被験者の割合、CD3⁺細胞数、CD11c⁺細胞数は用量依存的に減少し、病態の改善が示された。特に、50及び150 mg投与時に表皮の厚さ、CD3⁺細胞数、CD11c⁺細胞数のベースラインからの減少が大きかった。 ・TEAEの発現数は62件であり、46例中25例(54%)で認められた。そのうち48件(77%)は、イクセキズマブ投与群37例中19例(51%)で発現し、14件(23%)は、プラセボ投与群9例中6例(67%)で発現した。最も多く発現したTEAEは、頭痛(4例5件)、悪心、疲労、鼻咽頭炎(それぞれ3例3件)であり、いずれもイクセキズマブ投与群のみで認められた。 ・本試験中に死亡例はなく、重篤な有害事象が3例(5件)で認められた。 ・イクセキズマブ投与群の57%(21/37例)及びプラセボ投与群の22%(2/9例)で抗イクセキズマブ抗体陽性が認められた。抗イクセキズマブ抗体陽性であった被験者の大多数は抗体価が低く(1:80未満)、一部はベースライン時点で陽性であった。また、抗イクセキズマブ抗体発現による安全性、薬物動態及び薬力学パラメータへの影響は認められなかった。

※本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。」であり、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

3) 外国第 I 相臨床薬理試験 (RHCS 試験)^{20, 21)}

目的: 異なる製剤 (変更前製剤、試験製剤 1^{*}、及び試験製剤 2) のイキセキズマブを単回皮下投与したときの疼痛度を評価する。

試験デザイン	多施設共同、被験者盲検、3剤3期、無作為化、完全クロスオーバー試験			
対 象	健康な、又は安定した慢性疾患を有する男性又は女性被験者 70例			
試験方法	Day-1に治験実施施設に入院し、以下のいずれかの投与シーケンスに1:1:1の比で無作為に割り付けた。			
	投与シーケンス1	対照製剤 (変更前製剤)	試験製剤1 [*]	試験製剤2
	投与シーケンス2	試験製剤1 [*]	試験製剤2	対照製剤 (変更前製剤)
	投与シーケンス3	試験製剤2	対照製剤 (変更前製剤)	試験製剤1 [*]
	無作為化された投与シーケンスのスケジュールに従い、上記のいずれかの治療薬1 mL (イキセキズマブとして80 mg) をDay1、8、及び15に単回皮下投与した。 投与部位は右上腹部、左上腹部、右下腹部又は左下腹部のいずれかとし、投与間で異なる部位を選択することとした。			
結 果	<ul style="list-style-type: none"> 試験製剤1[*]及び試験製剤2の投与直後の注射部位疼痛 (VASスコア) の疼痛度は、変更前製剤 (対照製剤) と比較していずれの試験製剤も統計学的に有意に低く (試験製剤1[*]: LS mean VASスコアの差: -21.69、試験製剤2: LS mean VASスコアの差: -21.14)、臨床的に重要な差が認められ、投与後10分にも変更前製剤 (対照製剤) と比較していずれの試験製剤も統計学的に有意な低下が認められた (試験製剤1[*]: LS mean VASスコアの差: -4.47、試験製剤2: LS mean VASスコアの差: -3.97)。投与後60分までの他の時点では、試験製剤1[*]及び試験製剤2の注射部位の疼痛度に、変更前製剤 (対照製剤) と比較して統計学的に有意な差はなかった。 試験製剤1[*]、試験製剤2、及び変更前製剤 (対照製剤) で認められた因果関係を問わない TEAEの重症度は、ほとんどが軽度であった。TEAEの発現割合は製剤間で同程度であり、高度の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。最も多く認められたTEAEは注射部位反応であった。臨床検査、心電図、バイタルサイン、コロンビア自殺評価スケール、HADS (hospital anxiety and depression scale)、及び出血/内出血評価を含む安全性データにより、いずれの製剤も忍容性が良好であることが確認された。 紅斑/発赤、浮腫、硬結、そう痒、及び疼痛を含む、注射部位反応として評価された事象 (ISRs) が認められた被験者の例数は、試験製剤1[*]の34例 (54.0%) と試験製剤2の37例 (60.7%) で同程度であり、いずれも変更前製剤 (対照製剤) の50例 (82.0%) と比較して低かった。この差は主に疼痛のISRsが認められた例数が試験製剤1[*]と試験製剤2で変更前製剤 (対照製剤) より少なかったことによるものであった。 			

※生物学的同源性試験 (RHCU 試験) で使用された添加剤変更製剤

4) 外国第 I 相臨床薬理試験 (RHCT 試験)²²⁾

目的: イキセキズマブを 80 mg の用量で単回皮下投与したときの、変更前製剤 (対照製剤) に対する試験製剤 1^{*} 及び試験製剤 2 の相対的バイオアベイラビリティを評価する。

試験デザイン	単施設試験、被験者盲検、3群、無作為化、並行群間試験
対 象	健康な男性又は女性被験者 99例
試験方法	Day-1に治験実施施設に入院し、3つの製剤群のいずれかに1:1:1の比で無作為に割り付けた。無作為化された各群のスケジュールに従い、Day1に以下のいずれかのイキセキズマブ製剤を単回皮下投与した。 ・80 mgイキセキズマブ変更前製剤 (対照製剤) ・80 mgイキセキズマブ試験製剤1 [*] ・80 mgイキセキズマブ試験製剤2 投与部位は腹部とした。
結 果	<ul style="list-style-type: none"> ・変更前製剤 (対照製剤) に対する試験製剤1[*] 及び試験製剤2のAUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比の90%信頼区間は1を含んでおり、変更前製剤 (対照製剤) と試験製剤1[*] 又は試験製剤2の間でイキセキズマブの曝露量に統計学的な差は認められなかった。 ・変更前製剤 (対照製剤) の投与直後に2例 (6.1%) で高度の注射部位疼痛が認められた。試験製剤1[*] 及び試験製剤2では高度の注射部位疼痛は認められなかった。中等度の注射部位疼痛は、変更前製剤 (対照製剤) で投与直後に17例 (51.5%)、投与後10分に2例 (6.1%)、及び投与後20分に1例 (3.0%) 認められ、試験製剤1[*] (投与直後に3例 [9.1%]) 及び試験製剤2 (投与直後に2例 [6.1%]) と比較して多かった。 ・試験製剤1[*] 及び変更前製剤 (対照製剤) で認められた因果関係を問わないTEAEの重症度は、いずれも軽度であった。TEAEの発現割合は両製剤で同程度であり、重篤な有害事象は認められなかった。最も多く認められたTEAEは注射部位反応であった。試験製剤2に割り付けられた1例で4件の高度のTEAEが発現し、重篤な有害事象と判定された。被験者は、脳に浸潤し脳血管発作に至った副鼻腔真菌感染のため死亡したと報告され、治験薬との因果関係はないと判断された。 ・ISRsが認められた被験者の例数は、試験製剤1[*] の23例 (69.7%) と試験製剤2の23例 (69.7%) で同数であり、いずれも変更前製剤 (対照製剤) の29例 (87.9%) と比較して低かった。この差は主に疼痛のISRsが認められた例数が試験製剤1[*] と試験製剤2で変更前製剤 (対照製剤) より少なかったことによるものであった。

※生物学的同等性試験 (RHCU 試験) で使用された添加剤変更製剤

5) 外国第 I 相生物学的同等性試験 (RHCU 試験)^{20, 23)}

目的: イキセキズマブ 80 mg の用量で単回皮下投与したときの、変更前製剤 (対照製剤) と試験製剤[※]との生物学的同等性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、被験者盲検、2群、無作為化、並行群間試験
対 象	健康な男性又は女性被験者 245例
試験方法	3種の体重カテゴリ (70.0 kg未満、70.0~80.0 kg、及び80.0 kg超) に層別化し、イキセキズマブ変更前製剤 (対照製剤) 80 mg又はイキセキズマブ試験製剤 [※] 80 mgのいずれかに1:1の比で無作為に割り付けた。さらに、被験者は3つの注射部位 (腕、大腿部、又は腹部) のいずれかに1:1:1の比で無作為化された。無作為化された製剤及び注射部位に従い、Day1にイキセキズマブを単回皮下投与した。
結 果	<ul style="list-style-type: none"> ・健康被験者にオートインジェクターでイキセキズマブ80 mgを単回皮下投与したときの試験製剤[※]と変更前製剤 (対照製剤) の生物学的同等性が確認された。変更前製剤 (対照製剤) に対する試験製剤[※]のAUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比の90%信頼区間はすべて0.80から1.25の範囲内であった。 ・試験期間中に14例 (5.7%) で注射部位疼痛が認められ、試験製剤[※]では3例 (2.5%)、変更前製剤 (対照製剤) では11例 (8.7%) であった。このうち11例で、疼痛発現中の疼痛VASスコアが得られた。試験製剤[※] (疼痛VASスコアの平均値25) と比較して変更前製剤 (対照製剤) (疼痛VASスコアの平均値40) で重症度が高い傾向が認められた。 ・試験製剤[※]及び変更前製剤 (対照製剤) で認められた因果関係を問わないTEAEの重症度は、ほとんどが軽度であった。TEAEが認められた被験者の例数は、試験製剤[※]で変更前製剤 (対照製剤) と比較して少なかった。この差は主にISRが認められた例数が試験製剤[※]で変更前製剤 (対照製剤) より少なかったことによるものであった。最も多く認められたTEAEは注射部位反応であった。臨床検査値及びバイタルサインを含む安全性データは両製剤で同様であり、いずれの製剤も忍容性は良好であることが確認された。 ・最も多く認められたISRは、注射部位紅斑であった。ISRが認められた例数及び発現割合は、試験製剤[※] (11例 [9.2%]) で変更前製剤 (対照製剤) (30例 [23.8%]) と比較して低かった。

※添加剤変更製剤

(3) 用量反応探索試験

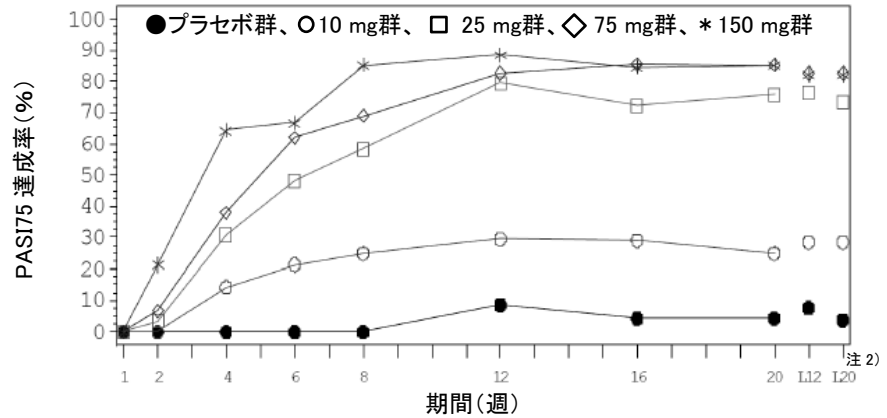
1) 国際共同第II相用量反応試験(RHAJ試験)^{3,4)}

目的: 中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、12週後のPASI75達成率を指標として、イクセキズマブのプラセボに対する優越性を検討する。各投与群におけるPASI達成率について回帰分析を用いて推定する。

試験デザイン	2つのPartからなる多施設共同、国際共同試験 Part A: 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量反応試験 Part B: Part Aを完了した患者が任意参加、長期継続、非盲検試験		
対象	Part A: 中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者142例 (イクセキズマブ投与115例、プラセボ投与27例) Part B: Part Aを完了した120例		
主な選択基準	18歳以上の中等症又は重症の乾癬患者 ・ 無作為化の前6ヵ月以上にわたって慢性の局面型皮疹を有する乾癬と診断された患者 ・ スクリーニング及びベースラインでPASIスコアが12以上、sPGAスコアが3以上の患者 ・ BSAの10%以上を占める乾癬病変を有する患者 ・ 乾癬の全身療法の対象となる患者 ・ 妊娠の可能性がない女性 ・ 確実な避妊法を用いることに同意した男性及び女性		
主な除外基準	・ 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症又は滴状乾癬を有する患者 ・ ベースライン前の規定の期間内に - 全身性の乾癬治療法、光線療法、又は外用乾癬療法を受けた患者 - bDMARDを使用した患者 - 生ワクチンの接種を受けた患者 ・ B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスもしくはヒト免疫不全ウイルス(HIV)抗体陽性、又はこれらのウイルスを有すると診断された患者 ・ 易感染状態の患者 ・ 活動性又は潜在性の結核と診断された患者		
試験方法	Part A 治験薬投与期間: 20週間 イクセキズマブ10、25、75、150 mg又はプラセボを0、2、4、8、12、16週時に皮下投与 [*] Part B 治験薬投与期間: 最長240週間 イクセキズマブ120 mgを4週間隔で皮下投与 [*]		
評価項目	有効性 12週後のPASI75達成率		等
	安全性 有害事象、注目すべき重要な有害事象、重篤な有害事象、免疫原性(抗イクセキズマブ抗体産生)		等
結果	有効性 ・ 12週後のPASI75達成率は、イクセキズマブ25 mg群で76.7%、75 mg群で82.8%、150 mg群で82.1%であり、プラセボ投与群の7.7%よりも統計学的に有意に高かった(いずれも $p < 0.001$)。		
	12週後のPASI75達成率 (mITT ^{注1)} 解析対象集団、LOCF ^{注2)}		
	投与群	PASI75達成率	p値 ^{注3)}
	イクセキズマブ	10 mg(28例)	8例(28.6%)
		25 mg(30例)	23例(76.7%)
		75 mg(29例)	24例(82.8%)
		150 mg(28例)	23例(82.1%)
	プラセボ(26例)	2例(7.7%)	
	注1) 無作為化されたすべての被験者集団のうち、治験薬の投与を受け、ベースライン後にPASIの評価を1回以上受けた被験者集団 注2) 欠測値の補完にはLOCFを用いた。 注3) プラセボとの対比較に対するp値、Fisherの直接確率検定		

結 果
(続き)

・PASI75達成率の経時的变化では、イクセキズマブの投与量が高いほど早期に効果が認められた。



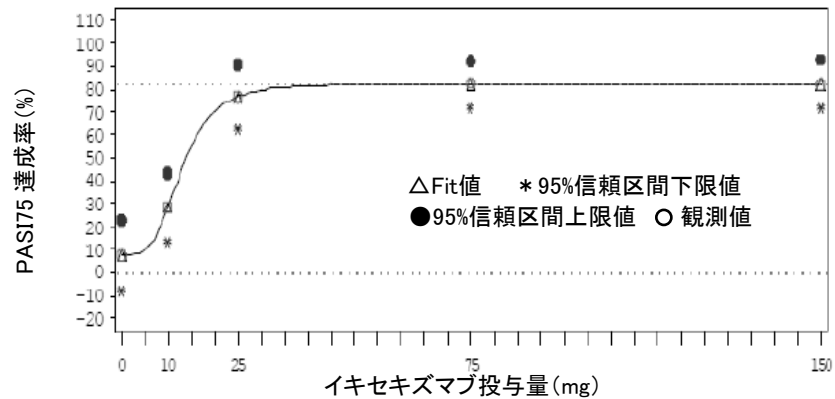
PASI75達成率の経時的变化(mITT^{注1}解析対象集団、LOCF)

注1)無作為化されたすべての被験者集団のうち、治験薬の投与を受け、ベースライン後にPASIの評価を1回以上受けた被験者集団

注2)欠測値の補完にはLOCFを用いた。

L12=投与12週LOCF、L20=投与20週LOCF

・12週後のPASI75達成率の非線形ロジスティック回帰分析では、統計学的に有意な用量反応性が確認された($p < 0.001$)。



12週後のPASI75達成率における用量反応性^{注1} (mITT解析対象集団^{注2}、LOCF^{注3})

注1)非線形ロジスティック回帰分析

注2)無作為化されたすべての被験者集団のうち、治験薬の投与を受け、ベースライン後にPASIの評価を1回以上受けた被験者集団

注3)欠測値の補完にはLOCFを用いた。

・イクセキズマブ投与群で12週後に認められた効果は20週後まで維持された。また、20週後にPASI75を達成した被験者の64.9%(LOCF^{注1})が、32週時までPASI75以上を維持した。

注1)欠測値の補完にはLOCFを用いた。

・PASIスコアの変化を指標とした曝露量-反応関係が示され、第Ⅲ相試験での投与量及び投与法の設定に用いた。

<p>結 果 (続き)</p>	<p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・Part Aにおいて、安全性解析対象集団142例中89例(62.7%)にTEAEが認められ、そのうち4例が試験中止に至った。治験薬との因果関係が否定できないTEAEは142例中11例(7.7%)で認められた。 ・TEAEの発現割合及び重症度にイクセキズマブの投与量と関連性は認められなかった。 ・抗イクセキズマブ抗体の発現に、イクセキズマブの投与量との関連性は認められなかった。抗イクセキズマブ抗体発現による安全性、薬物動態及び薬力学に対する明確な影響及び関連性は認められなかった。
---------------------	--

※本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。」であり、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

2) 外国第Ⅱ相用量反応試験(RHAK 試験)²⁴⁾

目的: 生物学的製剤による治療経験のない患者、又は腫瘍壊死因子阻害剤に効果不十分の関節リウマチ患者^{※1}を対象に、従来型疾患修飾性抗リウマチ薬併用下で12週後のACR20改善率を指標として、イキシズマブの用量反応性を検討する。

試験デザイン	2つのPartからなる多施設共同、第Ⅱ相試験 Part A: 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量反応試験 Part B: Part Aを完了した患者が任意参加、非盲検、長期継続試験
対 象	bDMARD-naïve患者又はTNF-IR患者 ^{※1} 448例 Part A: イキシズマブ投与330例、プラセボ投与118例 Part B: イキシズマブ投与390例
主な選択基準	18～75歳のbDMARD-naïve患者又はTNF-IR患者 ・ 米国リウマチ学会関節リウマチ分類基準(1987年)により関節リウマチと診断され、ACRの機能分類がClass I、II又はIIIの患者 ・ 28関節数に基づき、腫脹及び圧痛関節数がいずれも6以上と定義される活動性関節リウマチを有する患者 ・ CRPが基準値上限を超える、又はウェスターグレン法によるESRが28 mm/h以上の患者 ・ 妊娠の可能性がない女性 ・ 確実な避妊法を用いることに同意した男性及び女性 等
主な除外基準	・ ベースライン前の規定の期間内に - NSAIDの使用を新たに開始、又は用量を変更した患者 - 副腎皮質ステロイドの関節内、筋肉内又は静脈内投与を受けた患者 - 平均1日投与量がprednisone換算で10mgを超える経口副腎皮質ステロイドを使用した患者 - 生ワクチンの接種を受けた患者 等
試験方法	Part A: 治験薬投与期間は12週間 ・ bDMARD-naïve患者をイキシズマブ3、10、30、80、180 mg ^{※2} 又はプラセボ群に無作為に割り付け、0、1、2、4、6、8、10週時に計7回反復皮下投与 ・ TNF-IR患者をイキシズマブ80、180 mg ^{※2} 又はプラセボ群に無作為に割り付け、0、1、2、4、6、8、10週時に皮下投与 Part B: 治験薬投与期間は48週間、最終投与は60週時 ・ イキシズマブ160 mg ^{※2} を16、18、20週時に皮下投与、以降60週時まで4週間隔で皮下投与
評価項目	<u>有効性</u> bDMARD-naïve患者における12週後のACR20改善率を指標としたイキシズマブの用量反応性 等 <u>安全性</u> 有害事象、死亡、注目すべき有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、免疫原性(抗イキシズマブ抗体産生) 等
結 果	<u>有効性</u> ・ bDMARD-naïve患者の12週後のACR20改善率について、イキシズマブ投与群において統計学的に有意な用量反応関係が認められ(p=0.031、有意水準を10%とした尤度比検定[両側])、イキシズマブの用量反応性が示された。 ・ bDMARD-naïve患者の12週後のACR20改善率は、イキシズマブ3 mg群で46.2%、10 mg群で52.2%、30 mg群で55.0%、80 mg群で55.3%、180 mg群で54.0%、プラセボ投与群では34.1%であり、すべてのイキシズマブ投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な改善が認められた(p=0.003～0.027)。

結 果 (続き)	対数変換した投与量を用いたロジスティック回帰モデルにおける12週後のACR20改善率 ^{注1)} (FAS ^{注2)} 、bDMARD-naïve患者、Part A)			
	投与群	ACR20改善率	p値 ^{注3)}	p値 ^{注4)}
	3 mg(40例)	46.2%	0.027	0.031
	10 mg(35例)	52.2%	0.015	
	30 mg(37例)	55.0%	0.006	
	80 mg(57例)	55.3%	0.003	
	180 mg(37例)	54.0%	0.010	
プラセボ(54例)	34.1%			
<p>注1) 欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。</p> <p>注2) 無作為化され、治験薬の投与を受けたすべての症例</p> <p>注3) プラセボ投与群との比較、ロジスティック回帰モデル(デルタ法)、片側検定</p> <p>注4) 投与量及び投与量の二乗を連続値の予測変数とし、プラセボの投与量を0 mgと仮定したロジスティック回帰モデルを用いた。イクセキズマブの用量反応性を有意水準10%の尤度比検定(両側)で評価した。(主要解析)</p> <p>・ACR20改善率を指標とした曝露量-反応関係が示され、第III相試験での投与量及び投与方法の設定に用いた。</p> <p>安全性</p> <p>・抗イクセキズマブ抗体の発現に、イクセキズマブの投与量との関連性は認められなかった。</p> <p>・bDMARD-naïve及びTNF-IRの活動性関節リウマチ患者にイクセキズマブを皮下投与した結果、イクセキズマブの忍容性が確認された。</p> <p>・安全性プロファイルは他のbDMARDと類似し、予期しない安全性所見は認められなかった。</p> <p>・有害事象の発現割合及び重症度にイクセキズマブの投与量との関連性は認められなかった。</p>				

※1 本剤の承認された効能又は効果は、「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」である。
関節リウマチ患者及び乾癬患者において、本剤の曝露量は類似している(関節リウマチへの使用は本邦では承認されていない)。

※2 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。」であり、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験(RHAZ試験、UNCOVER-1)^{5,6)}

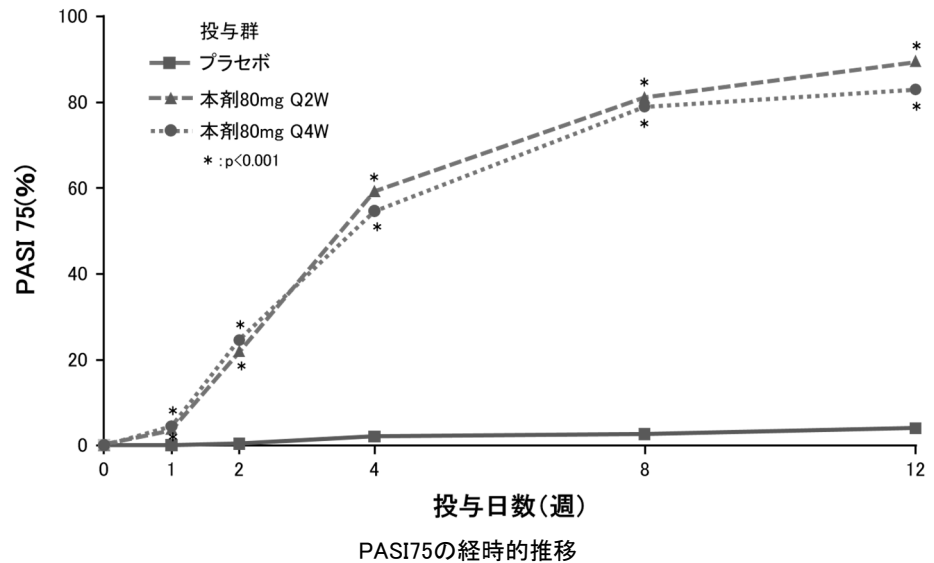
目的:中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者(尋常性乾癬及び関節症性乾癬)を対象に、イキセキズマブ 80 mg を2週間隔又は4週間隔で皮下投与し、12週後のsPGAスコアのベースラインから2ポイント以上かつ0又は1への改善、PASI75達成率を指標として、イキセキズマブのプラセボに対する優越性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1296例 (日本人33例、うち尋常性乾癬30例、関節症性乾癬3例を含む) (イキセキズマブ投与865例、プラセボ投与431例)
主な選択基準	18歳以上の中等症又は重症の乾癬患者 ・ ベースライン(0週時)の前6か月以上にわたって慢性の局面型皮疹を有する乾癬と診断された患者 ・ スクリーニング及びベースラインで - sPGAスコアが3以上かつPASIスコアが12以上の患者 - BSAの10%以上を占める乾癬病変を有する患者 - 光線療法又は乾癬の全身療法の対象となる患者
主な除外基準	・ 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症又は滴状乾癬の患者 ・ ベースライン前の規定の期間内に - 臨床的に重要な乾癬の急性増悪が認められた患者 - bDMARD以外の乾癬の全身療法、光線療法を受けた患者 - 乾癬の外用療法を受けた患者 - 過度の日光照射又は日焼けブースの使用を避けられない患者 - bDMARDを併用又は使用した患者 - 生ワクチンの接種を受けた患者 ・ B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスもしくはヒト免疫不全ウイルス(HIV)抗体陽性、又はこれらのウイルスを有すると診断された患者 ・ 易感染状態の患者
試験方法	<p style="text-align: right;">n数は計画症例数</p> <p>導入投与期間:0~12週時 イキセキズマブを初回に160 mg投与し、その後は80 mg Q2W又はQ4Wで皮下投与した。プラセボは初回に2回、その後はQ2Wで1回皮下投与※</p> <p>維持投与期間(12~60週時)及び継続投与期間(61~264週時) イキセキズマブは80 mg Q4W又はQ12Wで、プラセボはQ4Wで皮下投与※</p>

<p>評価項目</p>	<p>有効性 主要評価項目：sPGA(0又は1)達成率、PASI75達成率 副次評価項目：sPGA(0)、PASI90、PASI100、NAPSI、PSSI、PPASI50、PPASI75、PPASI100、BSAに占める乾癬病変の割合、再発(sPGA≥3) 等</p> <p>ヘルスアウトカム Itch NRS、DLQI 等</p> <p>安全性 有害事象、重篤な有害事象、注目すべき重要な有害事象、免疫原性(抗イクセキズマブ抗体産生) 等</p>																				
<p>結 果</p>	<p>有効性(全体集団)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析では、多重性を調整し、全体での第一種の過誤確率を有意水準両側5%にコントロールするため、Gate-keeping法を用いて、各イクセキズマブ投与群のプラセボ投与群に対する優越性を評価するために群間比較を行った。Gate-keeping法は、Bonferroni検定に基づき、段階的な検定手順を用いた。前段階の検定結果に応じて、以降の各段階における主要解析及び主な副次解析のp値に対する有意水準を定めた。 ・主要評価項目について、事前に規定したGate-keeping法に基づく検定で、12週時のsPGA(0又は1)達成率及びPASI75達成率のいずれにおいても、イクセキズマブQ2W投与群及びQ4W投与群ではプラセボ投与群と比較し統計学的に有意な改善が認められ(いずれも$p<0.001$)、本試験の主要目的であるイクセキズマブのプラセボに対する優越性が示された。主な副次評価項目についても、事前に規定したGate-keeping法に基づく検定で、12週間の導入投与期間及び12~60週時までの維持投与期間において、イクセキズマブのプラセボに対する優越性が示された(いずれも$p<0.001$)。 <p>導入投与期間</p> <p><12週後のsPGA(0又は1)達成率及びPASI75達成率：主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・イクセキズマブ投与群における12週後のsPGA(0又は1)達成率は、Q2W投与群で81.8%、Q4W投与群で76.4%とプラセボ投与群の3.2%に比べて統計学的に有意に高かった(いずれも$p<0.001$)。 ・イクセキズマブ投与群における12週後のPASI75達成率は、Q2W投与群で89.1%、Q4W投与群で82.6%とプラセボ投与群の3.9%に比べて統計学的に有意に高かった(いずれも$p<0.001$)。 <p style="text-align: center;">12週後のsPGA(0又は1)達成率及びPASI75達成率^{注1)}(ITT解析対象集団^{注2)})</p> <table border="1" data-bbox="518 1294 1426 1518"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">本剤2週間隔投与</th> <th rowspan="2">本剤4週間隔投与</th> <th rowspan="2">プラセボ</th> <th colspan="2">p値^{注3)}</th> </tr> <tr> <th>2週間隔投与</th> <th>4週間隔投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sPGA(0又は1)</td> <td>81.8% (354/433例)</td> <td>76.4% (330/432例)</td> <td>3.2% (14/431例)</td> <td><0.001</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>PASI75</td> <td>89.1% (386/433例)</td> <td>82.6% (357/432例)</td> <td>3.9% (17/431例)</td> <td><0.001</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。 注2) 無作為化されたすべての症例 注3) プラセボとの対比較に対するp値、ロジスティック回帰分析(全体集団のみ)</p>		本剤2週間隔投与	本剤4週間隔投与	プラセボ	p値 ^{注3)}		2週間隔投与	4週間隔投与	sPGA(0又は1)	81.8% (354/433例)	76.4% (330/432例)	3.2% (14/431例)	<0.001	<0.001	PASI75	89.1% (386/433例)	82.6% (357/432例)	3.9% (17/431例)	<0.001	<0.001
	本剤2週間隔投与					本剤4週間隔投与	プラセボ	p値 ^{注3)}													
		2週間隔投与	4週間隔投与																		
sPGA(0又は1)	81.8% (354/433例)	76.4% (330/432例)	3.2% (14/431例)	<0.001	<0.001																
PASI75	89.1% (386/433例)	82.6% (357/432例)	3.9% (17/431例)	<0.001	<0.001																

結 果
(続き)

・導入投与期間におけるPASI75は、1週時点からいずれのイクセキズマブ投与群でもプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった(p<0.001、ロジスティック回帰分析)。



<12週後のsPGA(0)達成率及びPASI90、100達成率:副次評価項目>

- ・イクセキズマブ投与群における12週後のsPGA(0)達成率は、Q2W投与群で37.0%、Q4W投与群で34.5%と、プラセボ投与群の0%に比べ統計学的に有意に高かった(いずれもp<0.001)。
- ・イクセキズマブ投与群における12週後のPASI90は、Q2W投与群で70.9%、Q4W投与群で64.6%と、プラセボ投与群の0.5%に比べ統計学的に有意に高かった(いずれもp<0.001)。
- ・イクセキズマブ投与群における12週後のPASI100は、Q2W投与群で35.3%、Q4W投与群で33.6%と、プラセボ投与群の0%に比べ統計学的に有意に高かった(いずれもp<0.001)。

12週後のsPGA(0)達成率及びPASI90、100達成率^{注1)}(ITT解析対象集団^{注2)})

	本剤2週間隔投与	本剤4週間隔投与	プラセボ	p値 ^{注3)}	
				2週間隔投与	4週間隔投与
sPGA(0)	37.0% (160/433例)	34.5% (149/432例)	0% (0/431例)	<0.001 ^{注4)}	<0.001 ^{注4)}
PASI90	70.9% (307/433例)	64.6% (279/432例)	0.5% (2/431例)	<0.001	<0.001
PASI100	35.3% (153/433例)	33.6% (145/432例)	0% (0/431例)	<0.001 ^{注4)}	<0.001 ^{注4)}

注1) 欠測値は、ノンレスポonder (Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

注2) 無作為化されたすべての症例

注3) プラセボとの対比較に対するp値、ロジスティック回帰分析(全体集団のみ)

注4) ロジスティック回帰分析でp値が計算不能であったため、Fisherの直接確率検定を用いた。

結 果
(続き)

<12週後のBSAIに占める乾癬病変の割合の変化量:副次評価項目>

・イキシキズマブ投与群における12週後のBSAIに占める乾癬病変の割合のベースラインからの変化量は、Q2W投与群で-22.4%、Q4W投与群で-21.4%と、プラセボ投与群の1.3%に比べ統計学的に有意な改善が認められた(いずれも $p < 0.001$)。

12週後のBSAIに占める乾癬病変の割合のベースラインからの変化量
(ITT解析対象集団^{注1)})

	ベースライン 平均値±標準 偏差	変化量 最小二乗平均値 ±標準誤差	p値 ^{注2)}	プラセボとの差 [95%信頼区間]、p値 ^{注3)}
本剤2週 間隔投与	28.2±17.83 (433例)	-22.4±0.66 (418例)	<0.001	-23.7 [-25.5, -21.9]、<0.001
本剤4週 間隔投与	27.4±16.20 (432例)	-21.4±0.67 (409例)	<0.001	-22.7 [-24.5, -20.9]、<0.001
プラセボ	27.4±17.77 (431例)	1.3±0.67 (407例)	0.053	

注1)無作為化されたすべての症例

注2)*t*-検定

注3)プラセボとの対比較に対するp値、繰り返し測定値に関する混合効果モデル(MMRM : mixed effects model for repeated measures analysis)

<12週後のNAPSIスコアの変化量:

ベースライン時に爪に病変を認める847例:副次評価項目>

・イキシキズマブ投与群における12週後のNAPSIスコアのベースラインからの変化量は、Q2W投与群で-7.24、Q4W投与群で-7.19と、プラセボ投与群の2.17に比べ統計学的に有意な改善が認められた(いずれも $p < 0.001$)。

12週後のNAPSIスコアのベースラインからの変化量
(ITT解析対象集団^{注1)}のうちベースライン時に爪に病変を認める被験者)

	ベースライン 平均値±標準 偏差	変化量 最小二乗平均値 ±標準誤差	p値 ^{注2)}	プラセボとの差 [95%信頼区間]、p値 ^{注3)}
本剤2週 間隔投与	24.6±18.92 (283例)	-7.24±0.657 (275例)	<0.001	-9.41 [-11.2, -7.6]、<0.001
本剤4週 間隔投与	24.1±18.24 (281例)	-7.19±0.671 (266例)	<0.001	-9.36 [-11.2, -7.6]、<0.001
プラセボ	26.1±20.49 (283例)	2.17±0.672 (267例)	0.001	

注1)無作為化されたすべての症例

注2)*t*-検定

注3)プラセボとの対比較に対するp値、繰り返し測定値に関する混合効果モデル(MMRM : mixed effects model for repeated measures analysis)

結 果
(続き)

<12週後のPSSIスコアの変化量:頭皮に病変を認める1199例:副次評価項目>
 ・イキセキズマブ投与群における12週後のPSSIスコアのベースラインからの変化量は、Q2W投与群で-19.2、Q4W投与群で-18.3と、プラセボ投与群の-1.8に比べ統計学的に有意な改善が認められた(いずれも $p < 0.001$)。

12週後のPSSIスコアのベースラインからの変化量
 (ITT解析対象集団^{注1)}のうち頭皮に病変を認める被験者)

	ベースライン 平均値±標準 偏差	変化量 最小二乗平均値 ±標準誤差	p値 ^{注2)}	プラセボとの差 [95%信頼区間]、p値 ^{注3)}
本剤2週 間隔投与	21.1±14.69 (393例)	-19.2±0.52 (381例)	<0.001	-17.4 [-18.7, -16.1]、<0.001
本剤4週 間隔投与	19.9±14.83 (413例)	-18.3±0.52 (394例)	<0.001	-16.5 [-17.8, -15.2]、<0.001
プラセボ	21.8±15.70 (393例)	-1.8±0.53 (370例)	<0.001	

注1)無作為化されたすべての症例

注2)t-検定

注3)プラセボとの対比較に対するp値、繰り返し測定値に関する混合効果モデル(MMRM : mixed effects model for repeated measures analysis)

<12週後のPPASI:掌蹠に病変を認める404例:副次評価項目>
 ・イキセキズマブ投与群における12週後のPPASI50、75、100達成率は、いずれもプラセボ投与群に比べ統計学的に有意な改善が認められた($p < 0.001$)。

12週後のPPASI50、75、100達成率^{注1)}
 (ITT解析対象集団^{注2)}のうち掌蹠に病変を認める被験者)

	本剤2週 間隔投与	本剤4週 間隔投与	プラセボ	p値 ^{注3)}	
				2週間隔投与	4週間隔投与
PPASI50	82.9% (116/140例)	84.0% (110/131例)	35.3% (47/133例)	<0.001	<0.001
PPASI75	77.1% (108/140例)	74.8% (98/131例)	26.3% (35/133例)	<0.001	<0.001
PPASI100	70.0% (98/140例)	65.6% (86/131例)	20.3% (27/133例)	<0.001	<0.001

注1)欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation:NRI)として取り扱った。

注2)無作為化されたすべての症例

注3)プラセボとの対比較に対するp値、ロジスティック回帰分析(全体集団のみ)

ヘルスアウトカム

<12週後のItch NRSスコアが4ポイント以上減少した割合>
 ・イキセキズマブ投与群における12週後のItch NRSスコアが4ポイント以上減少した割合(NRI^{注1)})は、Q2W投与群で85.9%、Q4W投与群で80.5%と、プラセボ投与群の15.5%に比べ統計学的に有意な改善が認められた($p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。

注1)欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation:NRI)として取り扱った。

<12週後のDLQI変化量:副次評価項目>
 ・イキセキズマブ投与群における12週後のDLQI総スコアのベースラインからの平均変化量(最小二乗平均値)は、Q2W投与群で-11.1、Q4W投与群で-10.7と、プラセボ投与群の-1.0に比べ統計学的に有意に減少した(いずれも $p < 0.001$ 、MMRM^{注1)})。

注1)プラセボとの対比較に対するp値、繰り返し測定値に関する混合効果モデル(MMRM : mixed effects model for repeated measures analysis)

結 果
(続き)

維持投与期間

<60週後のsPGA(0又は1)、sPGA(0)達成率、PASI75、PASI90、PASI100達成率>

- ・再割り付け群の60週後のsPGA(0又は1)、sPGA(0)達成率は、Q4W投与群及びQ12W投与群のいずれもプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった(p<0.001)。
- ・再割り付け群の60週後のPASI75、PASI90、PASI100達成率は、Q4W投与群及びQ12W投与群のいずれもプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった(p<0.001)。

60週後のsPGA達成率及びPASI達成率^{注1)} (維持投与期間主要解析集団)

	本剤4週間隔投与 (229例)	本剤12週間隔投与 (227例)	プラセボ (226例)	p値 ^{注2)}	
				4週間隔投与	12週間隔投与
sPGA (0又は1)	72.9% (167例)	37.4% (85例)	7.5% (17例)	<0.001	<0.001
sPGA (0)	53.3% (122例)	20.3% (46例)	2.7% (6例)	<0.001	<0.001
PASI75	77.7% (178例)	45.8% (104例)	8.8% (20例)	<0.001	<0.001
PASI90	70.7% (162例)	36.6% (83例)	4.4% (10例)	<0.001	<0.001
PASI100	52.0% (119例)	20.3% (46例)	2.7% (6例)	<0.001	<0.001

注1) 欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

注2) プラセボとの対比較に対するp値、ロジスティック回帰分析(全体集団のみ)

<維持投与期間における再発(sPGA≥3)までの期間: 副次評価項目>

- ・再無作為化後の再発患者の割合は、Q4W投与群で17.0%(39/229例)、Q12W投与群で48.9%(111/227例)、プラセボ投与群で81.9%(185/226例)であった。再発が認められるまでの期間は、維持投与期間のQ4W投与群及びQ12W投与群のいずれも、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に長かった(いずれもp<0.001)。再発が認められるまでの期間の中央値(95%信頼区間)は、Q12W投与群では339.0日(309.0日、not applicable)、プラセボ投与群では148.0日(141.0~169.0日)であった。Q4W投与群では再発が認められた被験者が十分でなかったため、中央値は算出できなかった。

<再無作為化後8週以内のリバウンド>

- ・維持投与期間主要解析集団のうち、プラセボ投与群に再無作為化された被験者226例において、1例(0.4%)にリバウンド(ベースラインのsPGAスコアからの乾癬の重症度の悪化、ベースラインのPASIスコアと比較して125%を超える乾癬の重症度の悪化、又は乾癬の病型の変化)が認められた。

<再発患者に対するイクセキズマブ再投与12週以内のsPGA達成率及びPASI達成率>

- ・維持投与期間に再発した被験者にイクセキズマブ80 mgをQ4Wで投与したときの12週以内のsPGA達成率及びPASI達成率は以下のとおりであった。

結 果
(続き)

再発患者にイキセキズマブ80 mgをQ4Wで投与したときの12週以内の
sPGA達成率及びPASI達成率(維持投与期間再発集団、維持投与期間)

導入期	本剤2週間隔投与			本剤4週間隔投与			プラセボ
	4週 (18例)	12週 (48例)	プラセボ (94例)	4週 (16例)	12週 (50例)	プラセボ (87例)	
維持期							プラセボ (9例)
sPGA (0又は1)	38.9% (7例)	64.6% (31例)	66.0% (62例)	31.3% (5例)	52.0% (26例)	74.7% (65例)	88.9% (8例)
sPGA (0)	5.6% (1例)	12.5% (6例)	31.9% (30例)	18.8% (3例)	10.0% (5例)	36.8% (32例)	55.6% (5例)
PASI75	77.8% (14例)	89.6% (43例)	84.0% (79例)	87.5% (14例)	84.0% (42例)	88.5% (77例)	100.0% (9例)
PASI90	44.4% (8例)	45.8% (22例)	53.2% (50例)	43.8% (7例)	58.0% (29例)	60.9% (53例)	88.9% (8例)
PASI100	5.6% (1例)	12.5% (6例)	31.9% (30例)	18.8% (3例)	10.0% (5例)	35.6% (31例)	55.6% (5例)

有効性(日本人集団)

<12週後のsPGA(0又は1)達成率及びPASI75達成率: 主要評価項目>

・日本人集団の12週後のPASI75を達成した被験者数は、Q2W投与群で8/8例、Q4W投与群で9/12例、プラセボ投与群で0/13例であった。

12週後のsPGA(0又は1)達成率及びPASI75達成率^{注1)}(ITT解析対象集団^{注2)})

	本剤2週間隔投与 (8例)	本剤4週間隔投与 (12例)	プラセボ (13例)
sPGA(0又は1)	100%(8例)	66.7%(8例)	0%(0例)
PASI75	100%(8例)	75.0%(9例)	0%(0例)

注1) 欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

注2) 無作為化されたすべての症例

<12週後のsPGA(0)達成率及びPASI90、PASI100達成率: 副次評価項目>

・日本人集団の12週後のPASI100を達成した被験者数は、Q2W投与群で3/8例、Q4W投与群で4/12例、プラセボ投与群で0/13例であった。

12週後のsPGA(0)達成率及びPASI90、100達成率^{注1)}(ITT解析対象集団^{注2)})

	本剤2週間隔投与 (8例)	本剤4週間隔投与 (12例)	プラセボ (13例)
sPGA(0)	62.5%(5例)	33.3%(4例)	0%(0例)
PASI90	75.0%(6例)	58.3%(7例)	0%(0例)
PASI100	37.5%(3例)	33.3%(4例)	0%(0例)

注1) 欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

注2) 無作為化されたすべての症例

結 果
(続き)

<60週後のsPGA(0又は1)、sPGA(0)達成率、PASI75、PASI90、PASI100達成率>
 ・日本人集団の60週後のPGA(0又は1)、sPGA(0)達成率、PASI75、PASI90、PASI100達成率は、以下のとおりであった。

60週後のPGA(0又は1)、sPGA(0)達成率、PASI75、90、100達成率^{注1)}
 (維持投与期間主要解析集団)

	本剤4週間隔投与 (5例)	本剤12週間隔投与 (5例)	プラセボ (6例)
sPGA(0)	60.0%(3例)	40.0%(2例)	0%(0例)
sPGA(0又は1)	100%(5例)	40.0%(2例)	16.7%(1例)
PASI75	100%(5例)	40.0%(2例)	16.7%(1例)
PASI90	100%(5例)	40.0%(2例)	16.7%(1例)
PASI100	60.0%(3例)	40.0%(2例)	0%(0例)

注1) 欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

安全性

<導入投与期間>

- ・TEAEはイクセキズマブのQ2W投与群で59.4%(257/433例)、Q4W投与群で61.1%(264/432例)、プラセボ投与群で48.7%(210/431例)に認められた。
- ・イクセキズマブのQ2W投与群における主な副作用は、注射部位反応9.2%(40例/433例)、注射部位紅斑6.2%(27例)であった。
- ・イクセキズマブ投与併合群でみられた主なTEAEは、鼻咽頭炎11.1%(96/865例)、注射部位反応7.9%(68例)、上気道感染5.2%(45例)であった。
- ・死亡例はなく、重篤な有害事象はQ2W投与群で1.4%(6/433例)、Q4W投与群で2.8%(12/432例)、プラセボ投与群で1.2%(5/431例)に認められた。2例以上にみられた重篤な有害事象は蜂巣炎のみであった(イクセキズマブQ2W投与群1例、Q4W投与群2例)。
- ・治験薬投与中止に至った有害事象はQ2W投与群で2.3%(10/433例)、Q4W投与群で2.3%(10/432例)、プラセボ投与群で1.4%(6/431例)に認められた。
- ・最も多く認められた治験薬投与中止に至った有害事象は、イクセキズマブ投与併合群で注射部位反応0.3%(3/865例)、次いでアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加0.2%(2例)、蜂巣炎0.2%(2例)であった。

<維持投与期間>

- ・TEAEは維持投与期間Q4W投与群で79.5%(182/229例)、維持投与期間Q12W投与群で74.0%(168/227例)、維持投与期間プラセボ投与群で54.4%(123/226例)に認められた。
- ・TEAEは維持投与期間Q4W投与群のうち、導入投与期間にQ2W投与されていた群(Q2W/Q4W投与群)では79.8%(95/119例)であった。
- ・導入及び維持投与期間でイクセキズマブが投与された群でみられた主なTEAEは、鼻咽頭炎20.0%(91/456例)、上気道感染8.1%(37例)、関節痛5.7%(26例)、頭痛5.7%(26例)であった。
- ・維持投与期間Q4W投与群で229例中2例(0.9%)の死亡が報告された。1例の死因は心筋梗塞であり、この被験者は高血圧、冠疾患及び糖尿病の病歴を有していた。もう1例の被験者の死因は不明であった。
- ・重篤な有害事象は維持投与期間Q4W投与群で6.6%(15/229例)、維持投与期間Q12W投与群で4.0%(9/227例)、維持投与期間プラセボ投与群で3.1%(7/226例)に認められた。Q2W/Q4W投与群では5.9%(7/119例)であった。2例以上にみられた重篤な有害事象は転倒であった。
- ・治験薬投与中止に至った有害事象は維持投与期間Q4W投与群で3.9%(9/229例)、維持投与期間Q12W投与群で0.9%(2/227例)、維持投与期間プラセボ投与群で1.8%(4/226例)に認められた。Q2W/Q4W投与群では3.4%(4/119例)であった。2例以上にみられた治験薬投与中止に至った有害事象は妊娠及びツベルクリン反応陽性であった(各2例)。
- ・Q2W/Q4W投与群の主な副作用は、鼻咽頭炎5.9%(7/119例)、注射部位反応3.4%(4/119例)であった。

<p>結 果 (続き)</p>	<p><継続投与期間></p> <ul style="list-style-type: none"> ・TEAEはイクセキズマブのQ4W投与群で52.1%(431/827例)、Q12W投与群で43.8%(42/96例)、プラセボ投与群で30.8%(8/26例)に認められた。 ・イクセキズマブ投与併合群でみられた主なTEAEは、鼻咽頭炎7.3%(67/923例)、上気道感染4.8%(44例)、注射部位反応3.1%(29例)であった。 ・死亡はなく、重篤な有害事象はイクセキズマブのQ4W投与群で5.4%(45/827例)、Q12W投与群で3.1%(3/96例)に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。 ・最も多く認められた重篤な有害事象は心筋梗塞で、イクセキズマブQ4W投与群で0.4%(3/827例)、Q12W投与群で1.0%(1/96例)に認められた。蜂巣炎、転倒、膀胱炎、呼吸困難及び鼻中隔彎曲が、いずれもイクセキズマブQ4W投与群で2例(0.2%)に認められた。 ・治験薬投与中止に至った有害事象はイクセキズマブのQ4W投与群で1.1%(9/827例)、Q12W投与群で1.0%(1/96例)に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。 <p><免疫原性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・いずれかの時点で治験薬投与開始後の抗イクセキズマブ抗体発現が認められた被験者の割合は、導入投与期間のイクセキズマブ投与群で11.4%(97/851例)、維持投与期間のイクセキズマブ投与群で20.8%(90/432例)であった。 ・TEAEの発現頻度と免疫原性に明らかな関連性は認められなかった。
---------------------	--

※本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。」であり、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

② 国際共同第 III 相二重盲検比較試験 (RHBA 試験、UNCOVER-2)^{6,7)}

目的: 中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、12 週後の sPGA スコアのベースラインから 2 ポイント以上かつ 0 又は 1 への改善、PASI75 達成率を指標として、イクセキズマブのプラセボ又はエタネルセプトに対する優越性、及びエタネルセプトに対する非劣性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験
対 象	中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1224例 (イクセキズマブ投与698例、エタネルセプト ^{※1} 投与358例、プラセボ投与168例)
主な選択基準	18歳以上の中等症又は重症の乾癬患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン(0週時)の前6か月以上にわたって慢性の局面型皮疹を有する患者 ・ スクリーニング及びベースラインで <ul style="list-style-type: none"> - sPGAスコアが3以上かつPASIスコアが12以上の患者 - BSAの10%以上を占める乾癬病変を有する患者 ・ 光線療法又は乾癬の全身療法の対象となる患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症又は滴状乾癬の患者 ・ ベースライン前の規定の期間内に <ul style="list-style-type: none"> - 臨床的に重要な乾癬の急性増悪が認められた患者 - エタネルセプトによる治療歴がある患者 - bDMARD以外の乾癬の全身療法、光線療法を受けた患者 - 乾癬の外用療法を受けた患者 - 過度の日光照射又は日焼けベースの使用を避けられない患者 - bDMARDを併用又は使用した患者 - 生ワクチンの接種を受けた患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p style="text-align: right;">n数は計画症例数</p> <p>導入投与期間: 0~12週 (第2期) <ul style="list-style-type: none"> ・ イクセキズマブ160 mgを初回に投与し、その後は80 mgをQ2W又はQ4Wで皮下投与^{※2} ・ エタネルセプト50 mgを初回から週2回皮下投与、プラセボを初回からQ2Wで皮下投与^{※1} 維持投与期間: 12~60週 (第3期) <ul style="list-style-type: none"> ・ イクセキズマブ80 mgをQ4W又はQ12Wで皮下投与、プラセボをQ4Wで皮下投与^{※2} 継続投与期間: 61~264週 (第4期) <ul style="list-style-type: none"> ・ イクセキズマブ80 mgをQ4W又はQ12Wで皮下投与、プラセボをQ4Wで皮下投与^{※2} </p>

<p>評価項目</p>	<p>有効性 主要評価項目 : sPGA (0又は1)達成率、PASI75達成率 副次評価項目 : sPGA (0)、PASI90、PASI100、NAPSI、PSSI、PPASI 等</p> <p>安全性 有害事象、免疫原性(抗イクセキズマブ抗体産生) 等</p>																																														
<p>結 果</p>	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析では、多重性を調整し、全体での第一種の過誤確率を有意水準両側5%にコントロールするため、Gate-keeping法を用いて、各イクセキズマブ投与群のプラセボ投与群に対する優越性及びエタネルセプト投与群に対する非劣性並びに優越性を評価するために群間比較を行った。Gate-keeping法は、Bonferroni検定に基づき、段階的な検定手順を用いた。前段階の検定結果に応じて、以降の各段階における主要解析及び主な副次解析のp値に対する有意水準を定めた。 ・主要評価項目について、事前に規定したGate-keeping法に基づく検定で、12週時のsPGA (0又は1)達成率及びPASI75達成率のいずれにおいても、イクセキズマブQ2W投与群及びQ4W投与群ではプラセボ群及びエタネルセプト群と比較して統計学的に有意な改善が認められ(いずれも$p < 0.001$)、本試験の主要目的であるイクセキズマブのプラセボ及びエタネルセプトに対する優越性が示された。主な副次評価項目についても、事前に規定したGate-keeping法に基づく検定で、12週間の導入投与期間において、イクセキズマブのプラセボ及びエタネルセプトに対する優越性が示された。また12~60週時までの維持投与期間において、イクセキズマブのプラセボに対する優越性が示された(いずれも$p < 0.001$)。 <p>導入投与期間</p> <p><12週後のsPGA達成率及びPASI達成率^{注1)}: 主要及び副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・イクセキズマブ投与群における12週後のsPGA (0又は1)達成率は、Q2W投与群で83.2%、Q4W投与群で72.9%と、プラセボ投与群の2.4%に比べて統計学的に有意な改善を示した(いずれも$p < 0.001$)。 ・イクセキズマブ投与群における12週後のPASI75は、Q2W投与群で89.7%、Q4W投与群で77.5%と、プラセボ投与群の2.4%に比べて統計学的に有意な改善を示した(いずれも$p < 0.001$)。 ・イクセキズマブ投与群における12週後のsPGA (0)達成率、PASI90、PASI100は、下表のとおりであった。 <p style="text-align: center;">12週後のsPGA達成率及びPASI達成率^{注1)} (ITT解析対象集団^{注2)})</p> <table border="1" data-bbox="518 1294 1433 1823"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th rowspan="3">本剤2週間隔投与 (351例)</th> <th rowspan="3">本剤4週間隔投与 (347例)</th> <th rowspan="3">エタネルセプト (358例)</th> <th rowspan="3">プラセボ (168例)</th> <th colspan="2">p値^{注3)}</th> </tr> <tr> <th colspan="2">上段 vs プラセボ 下段 vs エタネルセプト</th> </tr> <tr> <th>2週間隔投与</th> <th>4週間隔投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sPGA (0又は1)</td> <td>83.2% (292例)</td> <td>72.9% (253例)</td> <td>36.0% (129例)</td> <td>2.4% (4例)</td> <td><0.001 <0.001</td> <td><0.001 <0.001</td> </tr> <tr> <td>sPGA (0)</td> <td>41.9% (147例)</td> <td>32.3% (112例)</td> <td>5.9% (21例)</td> <td>0.6% (1例)</td> <td><0.001 <0.001</td> <td><0.001 <0.001</td> </tr> <tr> <td>PASI75</td> <td>89.7% (315例)</td> <td>77.5% (269例)</td> <td>41.6% (149例)</td> <td>2.4% (4例)</td> <td><0.001 <0.001</td> <td><0.001 <0.001</td> </tr> <tr> <td>PASI90</td> <td>70.7% (248例)</td> <td>59.7% (207例)</td> <td>18.7% (67例)</td> <td>0.6% (1例)</td> <td><0.001 <0.001</td> <td><0.001 <0.001</td> </tr> <tr> <td>PASI100</td> <td>40.5% (142例)</td> <td>30.8% (107例)</td> <td>5.3% (19例)</td> <td>0.6% (1例)</td> <td><0.001 <0.001</td> <td><0.001 <0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 欠測値は、ノンレスポンドー(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。 注2) 無作為化されたすべての症例 注3) CMH検定</p>		本剤2週間隔投与 (351例)	本剤4週間隔投与 (347例)	エタネルセプト (358例)	プラセボ (168例)	p値 ^{注3)}		上段 vs プラセボ 下段 vs エタネルセプト		2週間隔投与	4週間隔投与	sPGA (0又は1)	83.2% (292例)	72.9% (253例)	36.0% (129例)	2.4% (4例)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001	sPGA (0)	41.9% (147例)	32.3% (112例)	5.9% (21例)	0.6% (1例)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001	PASI75	89.7% (315例)	77.5% (269例)	41.6% (149例)	2.4% (4例)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001	PASI90	70.7% (248例)	59.7% (207例)	18.7% (67例)	0.6% (1例)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001	PASI100	40.5% (142例)	30.8% (107例)	5.3% (19例)	0.6% (1例)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001
	本剤2週間隔投与 (351例)						本剤4週間隔投与 (347例)	エタネルセプト (358例)	プラセボ (168例)	p値 ^{注3)}																																					
										上段 vs プラセボ 下段 vs エタネルセプト																																					
		2週間隔投与	4週間隔投与																																												
sPGA (0又は1)	83.2% (292例)	72.9% (253例)	36.0% (129例)	2.4% (4例)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001																																									
sPGA (0)	41.9% (147例)	32.3% (112例)	5.9% (21例)	0.6% (1例)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001																																									
PASI75	89.7% (315例)	77.5% (269例)	41.6% (149例)	2.4% (4例)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001																																									
PASI90	70.7% (248例)	59.7% (207例)	18.7% (67例)	0.6% (1例)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001																																									
PASI100	40.5% (142例)	30.8% (107例)	5.3% (19例)	0.6% (1例)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001																																									

結 果
(続き)

<12週後のsPGA(0又は1)達成率及びPASI75達成率^{注1)}のエタネルセプトに対する非劣性及び優越性:主要評価項目>

- ・12週後のsPGA(0又は1)達成率及び12週後のPASI75達成率において、いずれのイクセキズマブ投与群でもエタネルセプト投与群に対する非劣性が示された。
- ・12週後のsPGA(0又は1)達成率及び12週後のPASI75達成率において、いずれのイクセキズマブ投与群でもエタネルセプト投与群に対する優越性が示された。

注1)欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation:NRI)として取り扱った。

エタネルセプトに対する非劣性の検討(Fixed-margin approach)^{注1)}

対エタネルセプト		本剤2週間隔投与 (351例)	本剤4週間隔投与 (347例)
sPGA(0又は1)	投与群間の差 [97.5%信頼区間]	47.16% [39.92%, 54.39%]	36.88% [29.07%, 44.68%]
PASI75	投与群間の差 [97.5%信頼区間]	48.12% [41.25%, 55.00%]	35.90% [28.20%, 43.60%]

注1)Fixed-margin approachを用いたイクセキズマブ各投与群のエタネルセプトに対する非劣性の検討では、投与群間の差(イクセキズマブ各投与群-エタネルセプト投与群)の97.5%信頼区間(両側)の下限值における非劣性マージンを-12.0%とした。

なお、非劣性が示された場合に、エタネルセプトに対するイクセキズマブ各投与群の優越性を検討することとし、投与群間の差(イクセキズマブ各投与群-エタネルセプト投与群)の97.5%信頼区間(両側)の下限值が0%を超えた場合に優越性が示されると判断した。

維持投与期間

<60週後のsPGA(0又は1)達成率及びPASI75達成率^{注1)}:副次評価項目>

- ・再割り付け群の60週後のsPGA(0又は1)達成率は、Q4W投与群で68.1%、Q12W投与群で32.0%であり、プラセボ投与群の5.7%に比べて統計学的に有意に高かった(p<0.001)。
- ・再割り付け群の60週後のPASI75達成率は、Q4W投与群で75.6%、Q12W投与群で36.7%であり、プラセボ投与群の5.1%に比べて統計学的に有意に高かった(p<0.001)。

注1)欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation:NRI)として取り扱った。

60週後のsPGA達成率及びPASI75達成率^{注1)}(維持投与期間主要解析集団)

維持投与期間	本剤4週間隔投与(119例)	本剤12週間隔投与(128例)	プラセボ(158例)	p値 ^{注2)}	
				4週間隔投与	12週間隔投与
sPGA(0又は1)	68.1% (81例)	32.0% (41例)	5.7% (9例)	<0.001	<0.001
PASI75	75.6% (90例)	36.7% (47例)	5.1% (8例)	<0.001	<0.001

注1)欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation:NRI)として取り扱った。

注2)プラセボとの対比較に対するp値、Fisherの直接確率検定

<ノンレスポonderにおける60週時のsPGA(0又は1)達成率^{注1)}:副次評価項目>

- ・導入投与期間にエタネルセプト又はプラセボ投与群で、12週時にノンレスポonderと判定された被験者に対して維持投与期間にイクセキズマブ80 mgをQ4Wで投与したところ、24及び28週時のsPGA(0又は1)達成率は、プラセボ投与群81.3%(126/155例)、及びエタネルセプト投与群73.0%(146/200例)であった。

注1)欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation:NRI)として取り扱った。

<p>結 果 (続き)</p>	<p>安全性</p> <p><導入投与期間></p> <ul style="list-style-type: none"> ・TEAEはイクセキズマブのQ2W投与群で61.7% (216/350例)、Q4W投与群で58.8% (204/347例)、エタネルセプト投与群で59.1% (211/357例)、プラセボ投与群で53.3% (89/167例)に認められた。 ・イクセキズマブ投与併合群で最も多く発現したTEAEは鼻咽頭炎9.2% (64/697例)で、次いで注射部位反応8.3% (58例)、上気道感染5.0% (35例)、頭痛5.0% (35例)であった。 ・重篤な有害事象の発現割合は、イクセキズマブのQ2W投与群で1.4% (5/350例)、Q4W投与群で2.3% (8/347例)、エタネルセプト投与群で2.2% (8/357例)、プラセボ投与群で1.2% (2/167例)であった。 ・治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合はQ2W投与群で1.7% (6/350例)、Q4W投与群で1.4% (5/347例)、エタネルセプト投与群で1.4% (5/357例)、プラセボ投与群で0.6% (1/167例)であった。 ・導入投与期間に死亡例はなかった。 <p><維持投与期間></p> <ul style="list-style-type: none"> ・導入投与期間Q4W/維持投与期間プラセボ投与群のTEAEの発現割合は61.0% (50/82例)であったのに対し、導入投与期間Q4W/維持投与期間Q4W投与群及び導入投与期間Q4W/維持投与期間Q12W投与群では、それぞれ77.6% (66/85例)、70.9% (61/86例)であった。 ・導入投与期間Q2W/維持投与期間プラセボ投与群のTEAEの発現割合は、61.7% (58/94例)であったのに対し、導入投与期間Q2W/維持投与期間Q4W投与群及び導入投与期間Q2W/維持投与期間Q12W投与群では、それぞれ70.6% (72/102例)、68.4% (65/95例)であった。 ・イクセキズマブ投与併合群で最も多く発現したTEAEは鼻咽頭炎15.5% (57/368例)で、次いで上気道感染10.6% (39例)、注射部位反応5.2% (19例)、頭痛4.6% (17例)、関節痛4.1% (15例)、気管支炎4.1% (15例)であった。 ・ほとんどのTEAEの重症度は軽度又は中等度であり、高度のTEAEの発現割合は、導入投与期間Q2W/維持投与期間プラセボ投与群で10.6% (10/94例)と、最も高かった。 ・重篤な有害事象の発現割合は、導入投与期間Q2W/維持投与期間Q12W投与群で9.5% (9/95例)と最も高く、導入投与期間Q2W/維持投与期間Q4W投与群で2.0% (2/102例)と最も低かった。 ・治験薬との因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、導入投与期間Q4W/維持投与期間Q4W投与群で32.9% (28/85例)、導入投与期間Q4W/維持投与期間プラセボ投与群で22.0% (18/82例)であった。 ・治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、導入投与期間Q4W/維持投与期間プラセボ投与群で2.4% (2/82例)、導入投与期間Q4W/維持投与期間Q12W投与群で3.5% (3/86例)、導入投与期間Q4W/維持投与期間Q4W投与群で2.4% (2/85例)、導入投与期間Q2W/維持投与期間プラセボ投与群で2.1% (2/94例)、導入投与期間Q2W/維持投与期間Q12W投与群で4.2% (4/95例)、導入投与期間Q2W/維持投与期間Q4W投与群で1.0% (1/102例)だった。 ・維持投与期間主要解析集団で死亡例はなかった。
---------------------	---

- ※1 本邦でのエタネルセプトの効能又は効果は「既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」である。
- ※2 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。」であり、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

③ 国際共同第 III 相二重盲検比較試験 (RHBC 試験、UNCOVER-3)^{6,7)}

目的: 中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、12 週後の sPGA スコアのベースラインから 2 ポイント以上かつ 0 又は 1 への改善、PASI75 達成率を指標として、イクセキズマブのプラセボ又はエタネルセプトに対する優越性、及びエタネルセプトに対する非劣性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験
対 象	中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1346例 (イクセキズマブ投与771例、エタネルセプト ^{※1} 投与382例、プラセボ投与193例)
主な選択基準	18歳以上の中等症又は重症の乾癬患者 <ul style="list-style-type: none"> ベースライン(0週時)の前6か月以上にわたって慢性の局面型皮疹を有する乾癬患者 スクリーニング及びベースラインで <ul style="list-style-type: none"> 局面型皮疹の病変がBSAの10%以上の患者 sPGAスコアが3以上かつPASIスコアが12以上の患者 光線療法又は乾癬の全身療法の対象となる患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症又は滴状乾癬の患者 ベースライン前の規定の期間内に <ul style="list-style-type: none"> 臨床的に重要な乾癬の急性増悪が認められた患者 エタネルセプトによる治療歴がある患者 bDMARD以外の乾癬の全身療法、光線療法を受けた患者 乾癬の外用療法を受けた患者 過度の日光照射又は日焼けブースの使用を避けられない患者 bDMARDを併用又は使用した患者 生ワクチンの接種を受けた患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>The diagram illustrates the study timeline. It is divided into four main phases: 1. スクリーニング期間 (第1期) from Baseline 1 (-30 days) to Baseline 2 (-3 days). 2. 導入投与期間 (第2期) from Baseline 2 to Week 12. 3. 継続投与期間 (第3期) from Week 12 to Week 264. 4. 後観察期間 (第4期) from Week 264 to Week 303. Three groups are shown: Ixekizumab (80 mg Q2W, n=350; 80 mg Q4W, n=350), Etanercept (50 mg Q2W, n=175), and Placebo (Q2W, n=175). All groups receive 80 mg Q4W from Week 12 onwards. Key events include Baseline 1, Baseline 2 (baseline normalization), and follow-up assessments at weeks 264, 301, 302, and 303. A break in the timeline is shown between Week 12 and Week 264. The number of patients (n) is the planned number of cases.</p> <p style="text-align: right;">n数は計画症例数</p> <p><u>導入投与期間: 0~12週</u> <ul style="list-style-type: none"> イクセキズマブ160 mgを初回に投与し、その後は80 mgをQ2W又はQ4Wで皮下投与^{※2} エタネルセプト50 mgを初回から週2回皮下投与^{※1} プラセボを初回からQ2Wで皮下投与 <u>継続投与期間: 12~264週</u> <ul style="list-style-type: none"> イクセキズマブ80 mgをQ4Wで皮下投与^{※2} </p>
評価項目	<p><u>有効性</u> 主要評価項目: 12週時のsPGA(0又は1)、PASI75達成率 副次評価項目: sPGA(0)、PASI90、PASI100、NAPSI、PSSI、PPASI</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、免疫原性(抗イクセキズマブ抗体産生)</p> <p style="text-align: right;">等 等</p>

結 果

有効性

・主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析では、多重性を調整し、全体での第一種の過誤確率を有意水準両側5%にコントロールするため、Gate-keeping法を用いて、各イキセキズマブ投与群のプラセボ投与群に対する優越性及びエタネルセプト投与群に対する非劣性並びに優越性を評価するために群間比較を行った。Gate-keeping法は、Bonferroni検定に基づき、段階的な検定手順を用いた。前段階の検定結果に応じて、以降の各段階における主要解析及び主な副次解析のp値に対する有意水準を定めた。

・主要評価項目について、事前に規定したGate-keeping法に基づく検定で、12週時のsPGA(0又は1)達成率及びPASI75達成率のいずれにおいても、イキセキズマブQ2W投与群及びQ4W投与群ではプラセボ投与群及びエタネルセプト投与群と比較して統計学的に有意な改善が認められ(いずれも $p < 0.001$)、本試験の主要目的であるイキセキズマブのプラセボ及びエタネルセプトに対する優越性が示された。主な副次評価項目についても、事前に規定したGate-keeping法に基づく検定で、12週間の導入投与期間において、イキセキズマブのプラセボ及びエタネルセプトに対する優越性が示された。また12~60週時までの維持投与期間において、イキセキズマブのプラセボに対する優越性が示された(いずれも $p < 0.001$)。

<12週後のsPGA(0又は1)達成率及びPASI75達成率: 主要評価項目>

- ・イキセキズマブ投与群における12週後のsPGA(0又は1)達成率は、Q2W投与群で80.5%、Q4W投与群で75.4%とプラセボ投与群の6.7%に比べ統計学的に有意に高かった(いずれも $p < 0.001$)。
- ・イキセキズマブ投与群における12週後のPASI75達成率は、Q2W投与群で87.3%、Q4W投与群で84.2%とプラセボ投与群の7.3%に比べ統計学的に有意に高かった(いずれも $p < 0.001$)。

12週後のsPGA(0又は1)達成率及びPASI75達成率^{注1)}(ITT解析対象集団^{注2)})

	本剤 2週間隔 投与 (385例)	本剤 4週間隔 投与 (386例)	エタネル セプト (382例)	プラセボ (193例)	p値 ^{注3)}	
					上段 対プラセボ 下段 対エタネルセプト	
					2週間隔 投与	4週間隔 投与
sPGA(0又は1)	80.5% (310例)	75.4% (291例)	41.6% (159例)	6.7% (13例)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001
PASI75	87.3% (336例)	84.2% (325例)	53.4% (204例)	7.3% (14例)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001

注1) 欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

注2) 無作為化されたすべての症例

注3) CMH検定

<12週後のsPGA(0又は1)達成率及びPASI75達成率^{注1)}のエタネルセプトに対する非劣性及び優越性: 主要評価項目>

- ・12週後のsPGA(0又は1)達成率及びPASI75達成率において、いずれのイキセキズマブ投与群でもエタネルセプト投与群に対する非劣性が示された(fixed-margin approach)。
- ・12週後のsPGA(0又は1)達成率及びPASI75達成率において、いずれのイキセキズマブ投与群でもエタネルセプト投与群に対する優越性が示された(fixed-margin approach)。

注1) 欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

結 果
(続き)

エタネルセプトに対する非劣性の検討 (Fixed-margin approach) 注1)

対エタネルセプト		本剤2週間隔投与 (385例)	本剤4週間隔投与 (386例)
sPGA(0又は1)	投与群間の差 [97.5%信頼区間]	38.90% [31.66%, 46.14%]	33.77% [26.28%, 41.26%]
PASI75	投与群間の差 [97.5%信頼区間]	33.87% [27.00%, 40.74%]	30.79% [23.72%, 37.87%]

注1) Fixed-margin approachを用いたイクセキズマブ各投与群のエタネルセプトに対する非劣性の検討では、投与群間の差(イクセキズマブ各投与群-エタネルセプト投与群)の97.5%信頼区間(両側)の下限值における非劣性マージンを-12.0%とした。

なお、非劣性が示された場合に、エタネルセプトに対するイクセキズマブ各投与群の優越性を検討することとし、投与群間の差(イクセキズマブ各投与群-エタネルセプト投与群)の97.5%信頼区間(両側)の下限值が0%を超えた場合に優越性が示されると判断した。

安全性

<導入投与期間>

- ・導入投与期間のTEAEの発現割合は、イクセキズマブQ4W投与群で56.3%(215/382例)、Q2W投与群で53.4%(205/384例)、エタネルセプト投与群で49.0%(187/382例)、プラセボ投与群で36.3%(70/193例)であった。
- ・イクセキズマブ投与併合群で3%以上に発現したTEAEは、注射部位反応10.4%(80/766例)、鼻咽頭炎7.2%(55/766例)、頭痛4.2%(32/766例)、関節痛3.0%(23/766例)であった。
- ・TEAEの重症度はほとんどが軽度又は中等度で、高度のTEAEの発現割合は3.4%(46/1341例)であった。
- ・重篤な有害事象の発現割合は、イクセキズマブQ4W投与群で1.6%(6/382例)、Q2W投与群で2.3%(9/384例)、エタネルセプト投与群で1.3%(5/382例)、プラセボ投与群で2.6%(5/193例)であった。
- ・高度のTEAE、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合に、イクセキズマブQ4W投与群、Q2W投与群、エタネルセプト投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。
- ・治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、イクセキズマブQ4W投与群で2.1%(8/382例)、Q2W投与群で2.3%(9/384例)、エタネルセプト投与群で1.0%(4/382例)、プラセボ投与群で1.0%(2/193例)であった。
- ・導入投与期間に死亡例はなかった。

<継続投与期間>

- ・継続投与期間のTEAEの発現割合は55.2%(703/1274例)であった。3%以上に発現したTEAEは、鼻咽頭炎11.1%(141/1274例)、注射部位反応4.8%(61/1274例)、上気道感染3.5%(44/1274例)であった。
- ・TEAEの重症度はほとんどが軽度又は中等度で、高度のTEAEの発現割合は4.9%(63/1274例)であった。
- ・重篤な有害事象の発現割合は、3.5%(44/1274例)であった。
- ・治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、1.5%(19/1274例)であった。
- ・継続投与期間に1274例中1例(0.1%)で、心血管イベント(脳血管発作)による死亡が報告された。脳血管発作は虚血性脳卒中と判定された。本被験者は、脳血管発作(脳卒中)、貧血、胃食道逆流性疾患、高血圧及び高脂血症などの病歴を有していた。

- ※1 本邦でのエタネルセプトの効能又は効果は「既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」である。
- ※2 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。」であり、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

④ 国際共同第 III 相二重盲検比較試験 (RHAP 試験、SPIRIT-P1)¹⁰⁾

目的: 生物学的製剤による治療歴のない活動性関節症性乾癬患者を対象に、イクセキズマブ 80 mg を 2 週間隔又は 4 週間隔で皮下投与し、24 週後の ACR20 改善率を指標として、イクセキズマブのプラセボに対する優越性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験
対象	bDMARD-naïve 活動性関節症性乾癬患者 417 例 (日本人 12 例を含む) (イクセキズマブ投与 210 例、アダリムマブ投与 101 例、プラセボ投与 106 例)
主な選択基準	18 歳以上の活動性関節症性乾癬患者 <ul style="list-style-type: none"> 関節症性乾癬の確定診断から少なくとも 6 か月経過しており、スクリーニングで classification criteria for psoriatic arthritis (CASPAR) 基準に適合している患者 活動性関節症性乾癬 [圧痛関節数 (68 関節) 少なくとも 3 関節、腫脹関節数 (66 関節) 少なくとも 3 関節と定義] を有すると圧痛及び腫脹関節数評価により判定された患者 スクリーニング時に、手又は足の X 線画像上で原疾患関連の明らかな関節びらんが少なくとも 1 つあると中央読影担当者が判定した患者、又は CRP が 6 mg/L を上回る患者 局面型皮疹を有する乾癬患者、又は局面型皮疹を有する乾癬の病歴のある患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 関節症性乾癬に対する何らかの bDMARD 療法又は乾癬に対する bDMARD による治療を以前に受けたことがある、又は現在受けている患者 過去にイクセキズマブを用いた他の試験に参加した患者、又は他のインターロイキン-17 拮抗薬を用いた試験に参加したことのある患者 薬剤性乾癬の既往歴のある患者 3 か月以上の単剤又は併用での、4 剤以上の cDMARDs 又は免疫療法剤の治療に対し、効果不十分であったと治験担当医師が判断した患者 ベースライン前の規定の期間内に <ul style="list-style-type: none"> メトトレキサート又はコルチコステロイドを除く、bDMARD 以外の乾癬の全身療法、光線療法を受けた患者 乾癬の外用療法を受けた患者 過度の日光照射又は日焼けブースの使用を避けられない患者 生ワクチンの接種を受けた患者
試験方法	<p>The flowchart illustrates the trial design across five phases. Phase 1 (Screening) includes baseline visits (1, 1A, 2) and randomization. Phase 2 (Double-blind treatment) shows three groups: 80 mg Q2W (n=103), 80 mg Q4W (n=107), and Adalimumab 40 mg Q2W (n=101). Phase 3 (Continuation) shows continuation of the assigned treatment. Phase 4 (Long-term continuation) shows continuation of the assigned treatment. Phase 5 (Post-treatment) includes visits 801, 802, and 803. A box indicates that patients who were not effective in Phase 2 were switched to the other treatment group. A note at the bottom states that baseline was achieved.</p> <p>二重盲検投与期間: 0~24週 イクセキズマブ 160 mg を初回に投与し、その後は 80 mg を Q2W 又は Q4W で皮下投与^{※1} プラセボを初回から Q2W で皮下投与 アダリムマブ 40 mg^{※2} を初回から Q2W で皮下投与 なお、16 週時点で効果不十分例は、上記図に示すように投与薬を変更した。</p> <p>継続投与期間: 25~52週、長期継続投与期間: 52~156週 イクセキズマブ 80 mg を Q2W 又は Q4W で皮下投与^{※1}</p>

<p>評価項目</p>	<p>有効性 主要評価項目：24週後のACR20改善率 副次評価項目：ACR50及びACR70改善率、12週後のACR20改善率、ACRコアセットの各項目〔圧痛関節数（関節数68）、腫脹関節数（関節数66）、被験者による疼痛度の評価（関節炎）、被験者による疾患活動性の全般的評価、医師による疾患活動性の全般的評価、CRP、HAQ-DI、DAS28-CRP、mTSS、LEI、LDI-B、BASDAI、PASI75・PASI90及びPASI100達成率、sPGA〔sPGA(0又は1)及びsPGA(0)達成率〕、BSAIに占める乾癬病変の割合並びにNAPSI</p> <p>ヘルスアウトカム Itch NRS</p> <p>安全性 有害事象、免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）</p> <p style="text-align: right;">等</p>																														
<p>結果</p>	<p>有効性(全体集団)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目及び主な副次評価項目の解析では、全体での第一種の過誤確率を有意水準両側5%にコントロールするため、Bonferroni型の多重調整法に基づくGraphical approachを用いた。まず、主要評価項目である24週時のACR20改善率について、イキセキズマブQ4W投与群及びQ2W投与群のそれぞれで、両側$\alpha=0.025$（全体で両側$\alpha=0.05$）として、プラセボ投与群に対する検定を実施した。この検定の結果、統計学的に有意な差が認められた投与群でのみ、24週時のHAQ-DIスコアのベースラインからの変化量について、両側$\alpha=0.025$でプラセボ投与群に対する検定を実施した。同様に、同じ投与群の前の検定の結果、統計学的に有意な差が認められた場合のみ、24週時のmTSSのベースラインからの変化量、12週時のACR20改善率、12週時のPASI75達成率、12週時のLEIスコアのベースラインからの変化量、12週時のItch NRSスコアのベースラインからの変化量の順に、両側$\alpha=0.025$で検定を行った。 ・事前に規定したGraphical approachに基づく検定の結果、主要評価項目である24週時のACR20改善率は、イキセキズマブQ4W投与群及びQ2W投与群のいずれでも、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった。また主な副次評価項目のうち、12週時のLEIスコア及びItch NRSスコアのベースラインからの変化量を除く項目について、イキセキズマブQ4W投与群及びQ2W投与群のいずれでも、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。12週時のLEIスコアのベースラインからの変化量には、イキセキズマブQ4W投与群及びQ2W投与群のいずれでも、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な減少は認められなかった（それぞれ$p=0.884$、$p=0.038$）。なお、Graphical approachに基づく検定手順に則って、続く12週時のItch NRSスコアのベースラインからの変化量については検定を実施しなかった。 <p><24週後のACR20改善率：主要評価項目及びACR50、70改善率：副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目である24週後のACR20改善率は、イキセキズマブのQ2W投与群で62.1%、Q4W投与群で57.9%であり、プラセボ投与群の30.2%と比較して統計学的に有意な改善が認められた。 <p style="text-align: center;">24週後のACR20、50、70改善率^{注1)} (ITT解析対象集団^{注2)})</p> <table border="1" data-bbox="496 1451 1434 1774"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">本剤2週間隔投与 (103例)</th> <th rowspan="2">本剤4週間隔投与 (107例)</th> <th rowspan="2">アダリムマブ (101例)</th> <th rowspan="2">プラセボ (106例)</th> <th colspan="2">p値^{注3)}</th> </tr> <tr> <th>2週間隔投与</th> <th>4週間隔投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20 主要評価項目</td> <td>62.1% (64例)</td> <td>57.9% (62例)</td> <td>57.4% (58例)</td> <td>30.2% (32例)</td> <td><0.001</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>ACR50 副次評価項目</td> <td>46.6% (48例)</td> <td>40.2% (43例)</td> <td>38.6% (39例)</td> <td>15.1% (16例)</td> <td><0.001</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>ACR70 副次評価項目</td> <td>34.0% (35例)</td> <td>23.4% (25例)</td> <td>25.7% (26例)</td> <td>5.7% (6例)</td> <td><0.001</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 欠測値は、ノンレスポonder (Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。 注2) 無作為化されたすべての症例 注3) プラセボとの対比較に対するp値、ロジスティック回帰分析</p>		本剤2週間隔投与 (103例)	本剤4週間隔投与 (107例)	アダリムマブ (101例)	プラセボ (106例)	p値 ^{注3)}		2週間隔投与	4週間隔投与	ACR20 主要評価項目	62.1% (64例)	57.9% (62例)	57.4% (58例)	30.2% (32例)	<0.001	<0.001	ACR50 副次評価項目	46.6% (48例)	40.2% (43例)	38.6% (39例)	15.1% (16例)	<0.001	<0.001	ACR70 副次評価項目	34.0% (35例)	23.4% (25例)	25.7% (26例)	5.7% (6例)	<0.001	<0.001
	本剤2週間隔投与 (103例)						本剤4週間隔投与 (107例)	アダリムマブ (101例)	プラセボ (106例)	p値 ^{注3)}																					
		2週間隔投与	4週間隔投与																												
ACR20 主要評価項目	62.1% (64例)	57.9% (62例)	57.4% (58例)	30.2% (32例)	<0.001	<0.001																									
ACR50 副次評価項目	46.6% (48例)	40.2% (43例)	38.6% (39例)	15.1% (16例)	<0.001	<0.001																									
ACR70 副次評価項目	34.0% (35例)	23.4% (25例)	25.7% (26例)	5.7% (6例)	<0.001	<0.001																									

結果
(続き)

<12週後のACR20改善率: 副次評価項目>

12週後のACR20改善率^{注1)}(ITT解析対象集団^{注2)})

	本剤2週間隔投与 (103例)	本剤4週間隔投与 (107例)	プラセボ (106例)	p値 ^{注3)}	
				2週間隔投与	4週間隔投与
ACR20	60.2% (62例)	57.0% (61例)	31.1% (33例)	<0.001	<0.001

注1) 欠測値は、ノンレスポonder (Non-responder imputation: NRI) として取り扱った。

注2) 無作為化されたすべての症例

注3) プラセボとの対比較に対するp値、ロジスティック回帰分析

<24週後のHAQ-DIIにおけるベースラインからの変化量: 副次評価項目>

・24週後のHAQ-DIIにおけるベースラインからの平均変化量(最小二乗平均値)は、イキセキズマブのQ2W投与群で-0.50及びQ4W投与群で-0.44であり、プラセボ投与群の-0.18と比べて、統計学的に有意な減少が認められた(いずれも $p < 0.001$)。

24週後のHAQ-DIIにおけるベースラインからの変化量

	本剤2週間隔投与 (103例)	本剤4週間隔投与 (107例)	プラセボ (106例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	1.17±0.57 (99例)	1.24±0.54 (103例)	1.15±0.60 (105例)
変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)	-0.50±0.051 (84例)	-0.44±0.050 (83例)	-0.18±0.052 (63例)
プラセボ投与群との差 [95%信頼区間] p値 ^{注1)}	-0.32 [-0.456, -0.177] <0.001	-0.26 [-0.402, -0.125] <0.001	—

注1) 混合効果モデル

<24週後のmTSSにおけるベースラインからの変化量: 副次評価項目>

・24週後のmTSSにおけるベースラインからの平均変化量(最小二乗平均値)は、イキセキズマブのQ2W投与群で0.08及びQ4W投与群で0.17であり、プラセボ投与群の0.49と比べて、統計学的に有意に高い関節の構造的損傷の進展抑制が認められた(それぞれ $p < 0.001$ 、 $p = 0.004$)。

24週後のmTSSにおけるベースラインからの変化量

	本剤2週間隔投与 (103例)	本剤4週間隔投与 (107例)	プラセボ (106例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	15.2±28.85 (98例)	19.2±32.68 (100例)	17.6±28.62 (94例)
24週 (平均値±標準偏差)	14.4±30.71 (80例)	16.7±28.65 (76例)	17.2±24.53 (59例)
変化量 (平均値±標準偏差) ^{注1)}	0.1±0.57 (85例)	0.1±0.85 (82例)	0.5±1.10 (61例)
プラセボ投与群との差 [95%信頼区間] p値 ^{注1)}	-0.41 [-0.63, -0.19] <0.001	-0.33 [-0.55, -0.10] 0.004	—

注1) 投与群、地域、cDMARDの治療歴(治療歴なし・過去に使用・現在使用中)、来院及び来院と投与群の交互作用及びベースラインスコアを説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

結 果
(続き)

<12週後のPASI75達成率^{注1)}: 副次評価項目>
 ・ベースライン時にBSAに占める乾癬病変の割合が3%以上の被験者集団における12週後のPASI75達成率は、イクセキズマブQ2W投与群で69.5%及びQ4W投与群で75.3%であり、プラセボ投与群の7.5%に比べて、統計学的に有意に高かった(それぞれ $p < 0.001$)。

注1) 欠測値は、ノンレスポonder (Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

12週後のPASI75、PASI90及びPASI100達成率^{注1)}
 (ITT解析対象集団^{注2)}のうち、ベースライン時にBSAに占める乾癬病変の割合が3%以上の被験者集団)

	本剤2週間隔投与 (59例)	本剤4週間隔投与 (73例)	プラセボ (67例)	p値 ^{注3)}	
				2週間隔投与	4週間隔投与
PASI75	69.5% (41例)	75.3% (55例)	7.5% (5例)	<0.001	<0.001
PASI90	57.6% (34例)	52.1% (38例)	1.5% (1例)	<0.001	<0.001
PASI100	40.7% (24例)	31.5% (23例)	1.5% (1例)	<0.001	0.001

注1) 欠測値は、ノンレスポonder (Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

注2) 無作為化されたすべての症例

注3) プラセボとの対比較に対するp値、ロジスティック回帰分析

<12週後のLEIIにおけるベースラインからの変化量: 副次評価項目>

・ベースライン時に腱付着部炎を認めた被験者集団の12週後のLEIIスコアにおけるベースラインからの平均変化量(最小二乗平均値)には、プラセボ投与群と比べてイクセキズマブQ2W投与群で減少が認められたものの、いずれのイクセキズマブ投与群でも統計学的に有意な減少は認められなかった。

<12週後のItch NRS: 副次評価項目>

・主要評価項目及び主な副次評価項目の解析では、全体での第一種の過誤確率を有意水準両側5%にコントロールするため、Bonferroni型の多重調整法に基づくGraphical approachを用いた。

多重性を調整したGraphical approachに基づく検定では、一つ前の検定である12週後のLEIIスコアのベースラインからの変化量において、いずれのイクセキズマブ投与群でもプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差が認められなかったことから、12週後のItch NRSの検定は実施しなかった。

<p>結 果 (続き)</p>	<p><ACRコアセットの各項目・副次評価項目> ・ITT解析対象集団^{注1)}を対象とした12週後及び24週後のACRコアセット[圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疼痛度の評価(関節炎)、被験者による疾患活動性の全般的評価、医師による疾患活動性の全般的評価、CRP]のベースラインからの変化量に基づいて検討した。</p>	
	<p>注1)無作為化されたすべての症例</p>	
	<p>ACRコアセットのベースラインからの変化量(要約)</p>	
	<p>圧痛関節数のベースラインからの変化量^{注1)}</p>	<p>1週時から24週時まで、イクセキズマブQ4W投与群及びQ2W投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な減少が認められた(それぞれ$p<0.001$~$p=0.035$、$p<0.001$~$p=0.001$)。</p>
	<p>腫脹関節数のベースラインからの変化量^{注1)}</p>	<p>イクセキズマブQ4W投与群で2週時から24週時まで、Q2W投与群で1週時から24週時まで、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な減少が認められた(それぞれ$p<0.001$~$p=0.011$、$p<0.001$~$p=0.013$)。</p>
	<p>被験者による疼痛度の評価(関節炎)のベースラインからの変化量^{注1)}</p>	<p>1週時から24週時まで、イクセキズマブQ4W投与群及びQ2W投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な減少が認められた(それぞれ$p<0.001$~$p=0.001$、$p<0.001$)。</p>
	<p>被験者による疾患活動性の全般的評価のベースラインからの変化量^{注1)}</p>	<p>1週時から24週時まで、イクセキズマブQ4W投与群及びQ2W投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な減少が認められた(それぞれ$p<0.001$~$p=0.001$、$p<0.001$)。</p>
	<p>医師による疾患活動性の全般的評価のベースラインからの変化量^{注1)}</p>	<p>1週時から24週時まで、イクセキズマブQ4W投与群及びQ2W投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な減少が認められた(それぞれ$p<0.001$、$p<0.001$~$p=0.002$)。</p>
<p>CRPのベースラインからの変化量^{注1)}</p>	<p>1週時から24週時まで、イクセキズマブQ4W投与群及びQ2W投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な減少が認められた(それぞれ$p<0.001$~$p=0.009$、$p<0.001$~$p=0.007$)。</p>	
<p>注1)混合効果モデル</p>		
<p><u>有効性(日本人集団)</u></p>		
<p><ACR20、ACR50及びACR70改善率></p>		
<p>・日本人解析集団において、24週時のACR20改善率^{注1)}は、イクセキズマブQ4W投与群で50.0%(1/2例)及びQ2W投与群で75.0%(3/4例)であった。プラセボ投与群(4例)ではACR20を達成した被験者はいなかった。</p>		
<p>24週時のACR50及びACR70改善率^{注1)}は、それぞれイクセキズマブQ4W投与群で50.0%(1/2例)及び50.0%(1/2例)、Q2W投与群で75.0%(3/4例)及び50.0%(2/4例)であった。プラセボ投与群(4例)にACR50又はACR70を達成した被験者はいなかった。</p>		
<p>注1)欠測値は、ノンレスポンドー(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。</p>		

<p>結 果 (続き)</p>	<p><u>安全性</u> <二重盲検投与期間> ・安全性解析対象集団のTEAE発現割合は、イクセキズマブのQ2W投与群で65.7% (67/102例)、Q4W投与群で66.4% (71/107例)であり、プラセボ投与群の47.2% (50/106例)と比較して、統計学的に有意に高かった(それぞれ$p=0.006$、$p=0.008$)。 ・イクセキズマブ投与併合群の4%以上で発現したTEAEは、注射部位反応13.9%(29/209例)、注射部位紅斑9.6%(20例)、鼻咽頭炎4.8%(10例)であった。 ・TEAEの重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、高度のTEAEの発現割合はすべての投与群で5%以下であった。 ・重篤な有害事象の発現割合は、イクセキズマブQ2W投与群で2.9%(3/102例)、Q4W投与群で5.6%(6/107例)、プラセボ投与群で1.9%(2/106例)であった。 ・イクセキズマブ投与群で認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、イクセキズマブQ2W投与群の帯状疱疹1例、1件に認められた。 ・治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は全体的に低く、イクセキズマブQ2W投与群で3.9%(4/102例)、Q4W投与群で1.9%(2/107例)、プラセボ投与群で1.9%(2/106例)であった。 ・イクセキズマブ投与併合群で発現した治験薬投与中止に至った有害事象のうち、最も発現割合が高かったのはインターフェロンγ応答測定陽性1.0%(2/209例)であった。 ・主な副作用は、イクセキズマブQ2W投与群では注射部位反応14.7%(15/102例)、注射部位紅斑12.7%(13/102例)、Q4W投与群では注射部位反応11.2%(12/107例)、注射部位紅斑6.5%(7/107例)であった。 ・死亡例はなかった。</p>
---------------------	--

※1 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。」であり、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

※2 分析感度を検討するため、プラセボと比較する実薬対照としてアダリムマブ投与群を設定した。アダリムマブ投与群では多重性の調整は行っておらず、イクセキズマブとの比較は実施していない。

⑤ 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (RHBP 試験、IXORA-P)^{11、12)}

目的: 中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 (尋常性乾癬及び関節症性乾癬) を対象に、イキセキズマブ 2 週間隔投与と 4 週間隔投与の有効性を比較検討する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対 象	中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1227例 (うち、日本人16例、関節症性乾癬210例を含む) (Q2W投与611例、Q4W/Q2W投与306例、Q4W投与310例)
主な選択基準	18歳以上の中等症又は重症の乾癬患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン(0週時)の前6か月以上にわたって乾癬と診断された患者 ・ スクリーニングとベースラインで、 <ul style="list-style-type: none"> - 局面型皮疹の病変がBSAの10%以上の患者 - sPGAスコアが3以上かつPASIスコアが12以上の患者 ・ 光線療法又は乾癬の全身療法の対象となる患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、又は滴状乾癬の患者 ・ 薬剤誘発性乾癬の既往を有する患者 ・ ベースライン前の規定の期間内に <ul style="list-style-type: none"> - bDMARD以外の乾癬の全身療法、光線療法を受けた患者 - 乾癬の外用療法を受けた患者 - 過度の日光照射又は日焼けブースの使用を避けられない患者 - bDMARDを併用又は使用した患者 - 生ワクチンの接種を受けた患者 ・ B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスもしくはヒト免疫不全ウイルス(HIV)抗体陽性、又はこれらのウイルスを有すると診断された患者 ・ 易感染状態の患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p style="text-align: center;">* : Q2Wへ投与間隔を短縮 Q2Wへの投与間隔短縮は、連続2回の来院でsPGA2以上が認められた場合に16週時から40週時までの期間に行うこととする。</p> <p>二重盲検期間: 0～52週</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ イキセキズマブを初回に160 mg投与し、その後は80 mgをQ2Wで皮下投与[※] ・ イキセキズマブを初回に160 mg投与し、その後は80 mgをQ4Wで皮下投与し、投与間隔の短縮基準に合致した場合に80 mgをQ2W皮下投与に変更[※] 投与間隔をQ4WからQ2Wに短縮するかどうかを判定するための基準は、「12週時以降にsPGAスコアが2回連続して2以上」とした。合致した被験者は、16週時から40週時の間に、Q4W投与からQ2W投与に投与間隔を短縮し、その後は80 mg Q2W投与を継続した。 ・ イキセキズマブを初回に160 mg投与し、その後は80 mgをQ4Wで皮下投与[※]

<p>評価項目</p>	<p>有効性 主要評価項目：52週時のsPGA(0又は1)達成率、PASI75達成率 副次評価項目：52週時のsPGA(0)達成率、PASI90/100達成率、PASIスコア、BSAに占める乾癬病変の割合、NAPSI、PSSI、PPASI50/75/100達成率、PPASIスコア</p> <p>ヘルスアウトカム Itch NRS、DLQI、European Quality of Life-5 Dimensions 5 Level(EQ-5D-5L)+Bolt on、皮膚疼痛に対するVAS</p> <p>生体試料分析 本剤の血清中トラフ濃度、免疫原性(抗イクセキズマブ抗体産生)</p> <p>安全性 有害事象、免疫原性(抗イクセキズマブ抗体産生) 等</p>																				
<p>結 果</p>	<p>有効性(全体集団)</p> <p>・主要評価項目及び主な副次評価項目の解析では、全体での第一種の過誤確率を有意水準両側5%にコントロールするため、Graphical approachに基づく多重検定を用いた。Graphical approach法では段階的な検定手順を用いた。検定では前段階の帰無仮説の検定結果に応じて、有意水準の再割り当てを行い、各段階における帰無仮説を検定した。カテゴリー変数(二値)の投与群間の比較には、ロジスティック回帰分析を用いた。投与群、国、体重カテゴリー(80 kg未満・80 kg以上100 kg未満・100 kg以上)をモデルに含めた。カテゴリー変数の解析では臨床的反応基準を満たさない被験者又は欠測値はノンレスポンドーとして取り扱った。</p> <p>・事前に規定したGraphical approachに基づき多重性を調整した検定の結果、主要評価項目である52週時のsPGA(0又は1)達成率及びPASI75達成率について、いずれもイクセキズマブQ2W投与群はイクセキズマブQ4W投与群と比較して統計学的に有意に高かった(それぞれ$p=0.005$ 及び$p=0.006$)。これらの結果から、主要目的である52週時のsPGA(0又は1)達成率及びPASI75達成率についてQ2W投与のQ4W投与に対する優越性が示された。主な副次評価項目である52週時のsPGA(0)達成率について、イクセキズマブQ2W投与群はイクセキズマブQ4W投与群と比較して統計学的に有意に高かった($p<0.001$、両側有意水準:0.0175)。52週時のsPGA(0又は1)達成率について、イクセキズマブQ4W/Q2W投与群はイクセキズマブQ4W投与群と比較して統計学的に有意な差が認められなかった($p=0.522$、最終的な両側有意水準:0.05)。続く52週時のPASI75達成率についてはp値は算出したが、多重性を調整したGraphical approachに基づく検定手順に従い統計学的有意性の判定対象とはしなかった。</p> <p><52週時のsPGA(0又は1)達成率、PASI75達成率:主要評価項目> 52週時のsPGA(0又は1)達成率^{注1)}、PASI75達成率^{注1)} (ITT解析対象集団^{注2)}、二重盲検期間) Q2W投与群とQ4W投与群の比較:主要目的 Q4W投与群とQ4W/Q2W投与群の比較:副次目的</p> <table border="1" data-bbox="518 1451 1396 1825"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">本剤2週間隔投与</th> <th rowspan="2">本剤4週/2週間隔投与</th> <th rowspan="2">本剤4週間隔投与</th> <th colspan="2">4週間隔投与群との差 [95%信頼区間] p値^{注3)}</th> </tr> <tr> <th>2週間隔投与</th> <th>4週/2週間隔投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sPGA (0又は1)</td> <td>78.6% (480/611例)</td> <td>72.5% (222/306例)</td> <td>70.6% (219/310例)</td> <td>7.9% [1.9%, 13.9%] 0.005</td> <td>1.9% [-5.2%, 9.0%] 0.522</td> </tr> <tr> <td>PASI75</td> <td>85.9% (525/611例)</td> <td>83.7% (256/306例)</td> <td>79.0% (245/310例)</td> <td>6.9% [1.6%, 12.2%] 0.006</td> <td>4.6% [-1.5%, 10.8%] 0.118</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 欠測値は、ノンレスポンドー(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。 注2) 無作為化されたすべての症例 注3) 投与群、国及び体重(80 kg未満・80 kg以上100 kg未満・100 kg以上)を説明変数としたロジスティック回帰分析</p>		本剤2週間隔投与	本剤4週/2週間隔投与	本剤4週間隔投与	4週間隔投与群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{注3)}		2週間隔投与	4週/2週間隔投与	sPGA (0又は1)	78.6% (480/611例)	72.5% (222/306例)	70.6% (219/310例)	7.9% [1.9%, 13.9%] 0.005	1.9% [-5.2%, 9.0%] 0.522	PASI75	85.9% (525/611例)	83.7% (256/306例)	79.0% (245/310例)	6.9% [1.6%, 12.2%] 0.006	4.6% [-1.5%, 10.8%] 0.118
	本剤2週間隔投与					本剤4週/2週間隔投与	本剤4週間隔投与	4週間隔投与群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{注3)}													
		2週間隔投与	4週/2週間隔投与																		
sPGA (0又は1)	78.6% (480/611例)	72.5% (222/306例)	70.6% (219/310例)	7.9% [1.9%, 13.9%] 0.005	1.9% [-5.2%, 9.0%] 0.522																
PASI75	85.9% (525/611例)	83.7% (256/306例)	79.0% (245/310例)	6.9% [1.6%, 12.2%] 0.006	4.6% [-1.5%, 10.8%] 0.118																

結 果
(続き)

<52週時のsPGA(0)達成率:副次評価項目>

・52週時のsPGA(0)達成率について、イクセキズマブQ2W投与群はイクセキズマブQ4W投与群と比較して統計学的に有意に高かった(p<0.001)。

52週時のsPGA(0)達成率^{注1)}(ITT解析対象集団^{注2)}、二重盲検期間)

	本剤2週間隔投与	本剤4週/2週間隔投与	本剤4週間隔投与	4週間隔投与群との差 [95%信頼区間] p値 ^{注3)}	
				副次目的 2週間隔投与	副次目的 4週/2週間隔投与
sPGA(0)	60.1% (367/611例)	48.7% (149/306例)	44.8% (139/310例)	15.2% [8.5%, 22.0%] <0.001	3.9% [-4.0%, 11.7%] 0.317

注1) 欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

注2) 無作為化されたすべての症例

注3) 投与群、国及び体重(80 kg未満・80 kg以上100 kg未満・100 kg以上)を説明変数としたロジスティック回帰分析

<52週時のPASI90及びPASI100達成率:副次評価項目>

・52週時のPASI90達成率について、Q2W投与群及びQ4W/Q2W投与群はQ4W投与群と比較して統計学的に有意に高かった(それぞれp<0.001及びp=0.013)。52週時のPASI100達成率について、Q2W投与群はQ4W投与群と比較して統計学的に有意に高かった(p<0.001)。

52週時のPASI90及びPASI100達成率^{注1)}(ITT解析対象集団^{注2)}、二重盲検期間)

	本剤2週間隔投与	本剤4週/2週間隔投与	本剤4週間隔投与	4週間隔投与群との差 [95%信頼区間] p値 ^{注3)}	
				副次目的 2週間隔投与	副次目的 4週/2週間隔投与
PASI90	79.5% (486/611例)	73.9% (226/306例)	65.2% (202/310例)	14.4% [8.2%, 20.6%] <0.001	8.7% [1.5%, 15.9%] 0.013
PASI100	59.7% (365/611例)	49.3% (151/306例)	43.5% (135/310例)	16.2% [9.4%, 22.9%] <0.001	5.8% [-2.1%, 13.7%] 0.136

注1) 欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

注2) 無作為化されたすべての症例

注3) 投与群、国及び体重(80 kg未満・80 kg以上100 kg未満・100 kg以上)を説明変数としたロジスティック回帰分析

<12週時でノンレスポonderと判断された患者の各評価指標の達成率(本剤2週間隔投与)>

・sPGA(0又は1)達成率は、12週時以降、イクセキズマブQ4W投与群に比べて、イクセキズマブQ2W投与群及びイクセキズマブQ4W/Q2W投与群で一貫して数値的に高かった。また、イクセキズマブQ2W投与群及びイクセキズマブQ4W/Q2W投与群で、sPGA(0又は1)達成率はおおむね28週時まで改善を続けた。

結 果
(続き)

12週時でノンレスポonderと判断された患者の各評価指標の達成率
(本剤2週間隔投与)^{注1)}

	sPGA (0又は1)	PASI75	PASI90	PASI100
12週	0% (0/96例)	61.5% (59/96例)	15.6% (15/96例)	0% (0/96例)
16週	43.8% (42/96例)	75.0% (72/96例)	41.7% (40/96例)	4.2% (4/96例)
52週	63.5% (61/96例)	81.3% (78/96例)	63.5% (61/96例)	31.3% (30/96例)

注1) 欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

有効性(日本人集団)

<52週時のPASI75達成率及びsPGA(0又は1)達成率>

・日本人乾癬患者(16例、1.3%)における52週時のPASI75達成率及びsPGA(0又は1)達成率は、イクセキズマブQ4W投与群でいずれも100.0%(5/5例)、イクセキズマブQ4W/Q2W投与群でいずれも50.0%(1/2例)、及びイクセキズマブQ2W投与群でいずれも100.0%(9/9例)であった。日本人乾癬患者でのイクセキズマブQ4W投与群及びイクセキズマブQ2W投与群との有効性評価指標の達成率は高い値を示し、全体集団と同様に、皮膚症状に対する有効性を示した。

安全性

<二重盲検期間>

- ・安全性解析対象集団のTEAE発現割合は、全体で75.8%(929/1225例)であった。イクセキズマブQ2W投与群で74.2%(452/609例)、イクセキズマブQ4W/Q2W投与群で75.2%(230/306例)及びイクセキズマブQ4W投与群で79.7%(247/310例)であった。
- ・全体の4%以上で認められたTEAEは、鼻咽頭炎13.8%(169/1225例)、上気道感染12.5%(153/1225例)、注射部位反応5.9%(72/1225例)、頭痛4.7%(57/1225例)であった。
- ・TEAEの重症度は、多くが軽度又は中等度であり、高度のTEAEの発現割合は全体で5.9%(72/1225例)であった。
- ・死亡は全体の0.2%(3/1225例)で報告されたが、いずれも治験担当医師によりイクセキズマブとの因果関係は否定された。その内訳は、イクセキズマブQ2W投与群で0.3%(2/609例、損傷及び心不全)、イクセキズマブQ4W投与群で0.3%(1/310例、急性心筋梗塞)であった。
- ・重篤な有害事象の発現割合は、全体で5.2%(64/1225例)、イクセキズマブQ2W投与群で5.3%(32/609例)であった。
- ・治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、全体で3.1%(38/1225例)、イクセキズマブQ2W投与群で3.1%(19/609例)であった。
- ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、全体で23.7%(290/1225例)であった。
- ・イクセキズマブQ2W投与群の主な副作用は、注射部位反応7.6%(46/609例)、注射部位紅斑3.0%(18/609例)であった。

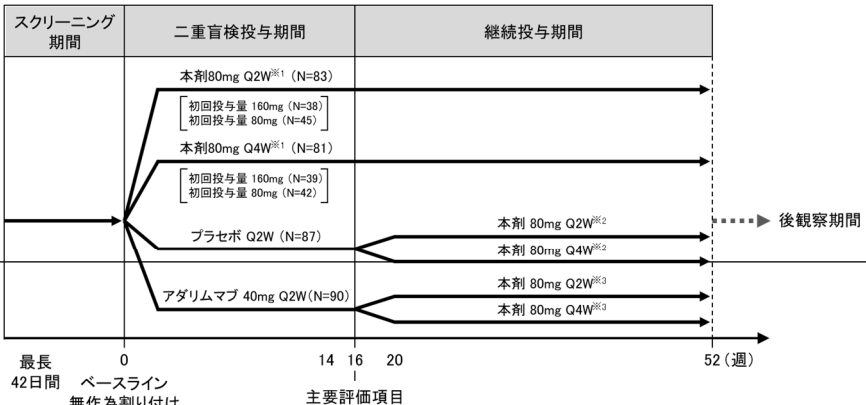
<免疫原性>

- ・いずれかの時点で治験薬投与開始後の抗イクセキズマブ抗体発現が認められた被験者の割合は、導入投与期間のイクセキズマブQ4W投与群で23.1%(71/307例)、Q4W/Q2W投与群で21.0%(64/305例)及びQ2W投与群で13.9%(84/606例)であった。
- ・抗イクセキズマブ抗体陽性例のうち、アレルギー/過敏症に関連するTEAE及び注射部位反応(高位語)に関連するTEAEの発現割合は、全体の発現割合と比べて大きな差は認められなかった。しかしながら、これらの結果は、限られた被験者数でのデータであるため、解釈には注意を要する。

※本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。」であり、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

⑥ 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（RHBV試験、COAST-V）¹³⁾

目的:強直性脊椎炎患者を対象とし、16週時にASAS40反応率を評価することにより、イクセキズマブの2種類の用法及び用量(80mgを2週間隔投与又は80mgを4週間隔投与)とプラセボ投与を比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ及び実薬対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	NSAIDs治療で効果不十分又は不耐容であったbDMARD-naïve AS患者341例（日本人7例） （イクセキズマブ80mg Q2W投与83例、イクセキズマブ80mg Q4W投与81例、アダリムマブ投与90例、プラセボ投与87例）
主な選択基準	18歳以上のbDMARD-naïve AS患者 <ul style="list-style-type: none"> 改訂ニューヨーク基準に従って中央判定機関のX線画像読影による仙腸関節炎を伴うASの確定診断を受けており、かつASAS基準に準じたSpA所見が1つ以上ある患者 3か月以上の背部痛の既往歴があり、発症時の年齢が45歳未満の患者 スクリーニング時及びベースラインのBASDAIが4以上でかつNRSの全般背部痛が4以上の基準で定義される活動性AS患者 少なくとも合計4週間にわたり治療用量での2種類以上のNSAIDs治療を受けて効果不十分であると治験担当医師により判断された患者又はNSAIDs不耐容の既往歴がある患者等
主な除外基準	病状及び既往歴: <ul style="list-style-type: none"> 頸部及び腰椎のX線側面写真に基づき脊椎の完全強直があると実施医療機関で評価された患者 その他の全身性の炎症性疾患（ループス、血管炎、関節性リウマチ等）の既往歴がある又は慢性疼痛の状態（線維筋痛など）がある患者 活動性のクローン病又は活動性の潰瘍性大腸炎の患者 リンパ増殖性疾患又はその既往歴がある患者、活動性悪性腫瘍のある患者 ベースライン前の規定の期間内に <ul style="list-style-type: none"> 活動性の急性前部ぶどう膜炎の所見が認められた患者 リンパ増殖性疾患の徴候及び症状が認められた患者 悪性腫瘍の既往歴がある患者 薬剤/治療: <ul style="list-style-type: none"> ベースラインの無作為化前4週間以内にcDMARD又は金製剤、シクロスポリン、アザチオプリン、dapsons（ジアフェニルスルホン）、6-メルカプトプリン又はミコフェノール酸モフェチルなどのその他の薬剤、もしくはその他の免疫抑制剤を投与された患者 prednisone又は同等品10mg/日を超える用量で経口副腎皮質ステロイド薬を使用している患者 開発中の薬剤を含むbDMARD又は免疫調整剤の投与を過去に受けた患者、もしくはこれらの薬剤を現在投与されている患者 ベースライン前の規定の期間内に生ワクチンの接種を受けた患者等
試験方法	 <p>スクリーニング期間 二重盲検投与期間 継続投与期間</p> <p>0 14 16 20 52 (週)</p> <p>最長42日間 ベースライン 無作為割り付け 主要評価項目</p> <p>※1 本剤投与群は、各投与群内で初回投与量160mg又は80mgに1:1の比で無作為に割り付け ※2 継続投与期間開始時に本剤80mg Q2W群又はQ4W群に1:1の比で無作為に割り付け、本剤160mgを投与後、Q2W又はQ4Wで本剤80mgを投与 ※3 14週時にアダリムマブの最終投与を行った後、継続投与期間開始時に本剤80mg Q2W群又はQ4W群に1:1の比で無作為に割り付け、ウォッシュアウト期間(6週)の後、20週時に本剤80mgを投与後、Q2W又はQ4Wで本剤80mgを投与</p>
試験方法	二重盲検投与期間:0~16週時

(続き)	<ul style="list-style-type: none"> ・ IXEQ2W投与群: イキセキズマブ80 mg又は160 mgを初回に投与し、その後は80 mgをQ2Wで皮下投与^{※1} ・ IXEQ4W投与群: イキセキズマブ80 mg又は160 mgを初回に投与し、その後は80 mgをQ4Wで皮下投与^{※1} ・ アダリムマブ群^{※2}: アダリムマブ40 mgを初回からQ2Wで皮下投与 ・ プラセボ群: プラセボを初回からQ2Wで皮下投与 <p><u>継続投与期間: 16～52週時</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ IXEQ2W継続群: 二重盲検期間及び継続投与期間にイキセキズマブ80 mgをQ2Wで皮下投与^{※1} ・ IXEQ4W継続群: 二重盲検期間及び継続投与期間にイキセキズマブ80 mgをQ4Wで皮下投与^{※1} ・ アダリムマブ群^{※2}: 16週時にIXEQ2W群とIXEQ4W群に再無作為化し、20週時にイキセキズマブ80 mg皮下投与、その後はQ2W又はQ4Wでイキセキズマブ80 mgを投与 ・ プラセボ/IXEQ2W投与群: 二重盲検投与期間にプラセボを投与、16週時にイキセキズマブ160 mg皮下投与、継続投与期間にイキセキズマブ80 mgをQ2Wで皮下投与 ・ プラセボ/IXEQ4W投与群: 二重盲検投与期間にプラセボを投与、16週時にイキセキズマブ160 mg皮下投与、継続投与期間にイキセキズマブ80 mgをQ4Wで皮下投与 ・ IXEQ2W併合群: 継続投与期間にIXE80mgをQ2Wで投与された群 ・ IXEQ4W併合群: 継続投与期間にIXE80mgをQ4Wで投与された群
評価項目	<p><u>有効性及びヘルスアウトカム</u> 主要評価項目: 16週時のASAS40反応率 主な副次評価項目: 16週時のASAS20、ASDAS、BASDAI50、BASFI、MRI Spine SPARCC、ASDAS IN、SF-36 PCS、ASAS HI</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、免疫原性(ADA産生) 等</p>
結 果	<p><u>有効性及びヘルスアウトカム</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Family-wiseの第1種の過誤確率を両側有意水準5%に制御するため、主要目的及び主な副次的目的に対して、多重検定にはGraphical approachを用いた。 ・ 有効性の評価項目のカテゴリー変数の投与群間比較では、ロジスティック回帰分析を用いた。本試験では、投与群、地域(欧州及び欧州以外)及びベースラインのCRP[正常又は上昇(>5.00 mg/L)]を説明変数としてモデルに含めた。臨床反応性の評価基準を満たさなかった被験者、又は解析時点で臨床反応性のデータがない被験者を、NRI解析でのノンレスポンドとみなした。 ・ MRI endpoints以外のすべての有効性及びヘルスアウトカムの評価項目の連続データでの主要解析は、繰り返し測定値に関する混合効果モデル(MMRM)を用いて実施した。このモデルには、投与群、地域、ベースラインのCRP(正常又は上昇)、CRP以外のベースライン値、評価時点、投与群－評価時点の交互作用、及びCRP以外のベースライン値－評価時点の交互作用を固定効果として含めた。 ・ MRI endpointsの主要解析は、観測値データを使用した共分散分析(ANCOVA)モデルを用いて実施した。 ・ 継続投与期間において、欠測値は、カテゴリー変数の解析ではNRI解析でのノンレスポンドとみなし、連続データの解析ではベースライン値によって補完するmBOCF法を用いた。
結 果	<u>二重盲検投与期間</u>

(続き)

<16週時のASAS40反応率:主要評価項目>

16週時のASAS40反応率^{注1)}(ITT解析対象集団^{注2)})

	本剤2週間隔投与 (83例)	本剤4週間隔投与 (81例)	アダリム マブ (90例)	プラセボ (87例)	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値 ^{注3)}	
					2週間隔投与	4週間隔投与
ASAS40	51.8% (43例)	48.1% (39例)	35.6% (32例)	18.4% (16例)	33.4% [19.9%, 46.9%] <0.001	29.8% [16.2%, 43.3%] <0.001

注1) 欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

注2) 無作為化されたすべての症例

注3) 投与群、地域及びベースラインのCRP(正常・上昇)を説明変数としたロジスティック回帰モデル

<16週時の主な副次評価項目>

16週時のASAS20反応率、BASDAI50反応率及びASDAS IN達成率^{注1)}

(ITT解析対象集団^{注2)})

	本剤2週間隔投与 (83例)	本剤4週間隔投与 (81例)	プラセボ (87例)	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値 ^{注3)}	
				2週間隔投与	4週間隔投与
ASAS20	68.7% (57例)	64.2% (52例)	40.2% (35例)	28.4% [14.1%, 42.8%] <0.001	24.0% [9.3%, 38.6%] 0.001
BASDAI50	43.4% (36例)	42.0% (34例)	17.2% (15例)	26.1% [12.8%, 39.4%] <0.001	24.7% [11.4%, 38.1%] <0.001
ASDAS IN	10.8% (9例)	16.0% (13例)	2.3% (2例)	8.5% [1.2%, 15.9%] 0.041	13.8% [5.2%, 22.3%] 0.007

注1) 欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

注2) 無作為化されたすべての症例

注3) 投与群、地域及びベースラインのCRP(正常・上昇)を説明変数としたロジスティック回帰モデル

結 果

16週時のASDAS、BASFI、MRI Spine SPARCC、SF-36 PCS及びASAS HIの

(続き)

ベースラインからの変化量 (ITT解析対象集団^{注1)})

	本剤2週 間隔投与 (83例)	本剤4週 間隔投与 (81例)	プラセボ (87例)	p値 ^{注2)}	
				2週間隔 投与	4週間隔 投与
ASDAS					
最小二乗平均値 (標準誤差)	-1.37 (0.101)	-1.43 (0.102)	-0.46 (0.099)	<0.001	<0.001
Nx	80	78	84		
BASFI					
最小二乗平均値 (標準誤差)	-2.43 (0.219)	-2.39 (0.222)	-1.16 (0.215)	<0.001	<0.001
Nx	81	78	86		
MRI Spine SPARCC					
最小二乗平均値 (標準誤差)	-9.58 (1.168)	-11.02 (1.160)	-1.51 (1.147)	<0.001 ^{注3)}	<0.001 ^{注3)}
Nx	76	78	81		
SF-36 PCS					
最小二乗平均値 (標準誤差)	7.9686 (0.7665)	7.6952 (0.7768)	3.6432 (0.7530)	<0.001	<0.001
Nx	81	78	86		
ASAS HI					
最小二乗平均値 (標準誤差)	-2.74 (0.306)	-2.36 (0.311)	-1.25 (0.300)	<0.001	0.010
Nx	81	78	86		

注1) 無作為化されたすべての症例

注2) プラセボとの対比較に対するp値、繰り返し測定値に関する混合効果モデル (MMRM)

注3) 共分散分析 (ANCOVA)

継続投与期間

・継続投与期間 (16~52週) では、ASAS40反応率を含む複数の評価項目 (徴候及び症状の評価、身体機能、健康関連のQOL、疾患活動性、並びに炎症の客観的測定を含む) において、IXEQ2W継続群及びIXEQ4W継続群における長期投与による有効性の維持が示された。アダリムマブからIXEQ2W又はIXEQ4Wへの移行群及びプラセボからIXEQ2W又はIXEQ4Wへの移行群については、52週時の有効性はIXE継続群と同様であった。

52週時のASAS40反応率、ASAS20反応率、BASDAI50反応率及びASDAS IN達成率^{注1)}
(継続投与期間解析対象集団)

	本剤 2週間隔/ 本剤 2週間隔 (79例)	アダリムマブ [®] 2週間隔/ 本剤 2週間隔 (42例)	プラセボ 2週間隔/ 本剤 2週間隔 (44例)	本剤 4週間隔/ 本剤 4週間隔 (78例)	アダリムマブ [®] 2週間隔/ 本剤 4週間隔 (44例)	プラセボ 2週間隔/ 本剤 4週間隔 (42例)
ASAS40	53.2% (42例)	47.6% (20例)	45.5% (20例)	55.1% (43例)	54.5% (24例)	47.6% (20例)
ASAS20	74.7% (59例)	59.5% (25例)	68.2% (30例)	67.9% (53例)	75.0% (33例)	66.7% (28例)
BASDAI50	48.1% (38例)	42.9% (18例)	45.5% (20例)	55.1% (43例)	47.7% (21例)	47.6% (20例)
ASDAS IN	20.3% (16例)	11.9% (5例)	18.2% (8例)	23.1% (18例)	22.7% (10例)	14.3% (6例)

注1) 欠測値は、ノンレスポンダー (Non-responder imputation: NRI) として取り扱った。

結 果

52週時のASDAS、BASFI、MRI Spine SPARCC、SF-36 PCS及びASAS HIの

(続き)

ベースラインからの変化量(継続投与期間解析対象集団)

	本剤 2週間隔/ 本剤 2週間隔 (79例)	アダリムマブ [*] 2週間隔/ 本剤 2週間隔 (42例)	プラセボ 2週間隔/ 本剤 2週間隔 (44例)	本剤 4週間隔/ 本剤 4週間隔 (78例)	アダリムマブ [*] 2週間隔/ 本剤 4週間隔 (44例)	プラセボ 2週間隔/ 本剤 4週間隔 (42例)
ASDAS						
平均値 (標準偏差)	-1.65 (1.021)	-1.65 (1.147)	-1.69 (1.097)	-1.70 (1.138)	-1.40 (1.015)	-1.44 (0.942)
BASFI						
平均値 (標準偏差)	-2.88 (2.426)	-2.84 (2.414)	-2.47 (2.103)	-2.93 (2.412)	-2.49 (2.220)	-2.34 (2.306)
MRI Spine SPARCC						
平均値 (標準偏差)	-8.59 (16.014)	-18.86 (26.136)	-6.90 (13.118)	-8.46 (16.698)	-8.49 (13.208)	-9.72 (15.803)
SF-36 PCS						
平均値 (標準偏差)	8.3730 (7.5210)	8.5248 (8.3954)	6.7970 (7.2534)	8.7158 (9.2564)	6.9427 (7.6142)	8.5990 (8.6588)
ASAS HI						
平均値 (標準偏差)	-3.43 (3.608)	-2.81 (3.409)	-2.19 (2.788)	-2.69 (3.292)	-3.05 (3.815)	-2.90 (3.661)

安全性

<二重盲検投与期間>

- ・TEAEは、IXEQ2W投与群で43.4%(36/83例)、IXEQ4W投与群で42.0%(34/81例)、アダリムマブ投与群で48.9%(44/90例)、プラセボ投与群で39.5%(34/86例)に認められた。
- ・イクセキズマブを投与したいずれかの群で5%以上に認められたTEAEは、上咽頭炎[IXEQ2W投与群6.0%(5/83例)、IXEQ4W投与群:7.4%(6/81例)]、上気道感染[IXEQ2W投与群4.8%(4/83例)、IXEQ4W投与群8.6%(7/81例)]、及び注射部位反応[IXEQ2W投与群8.4%(7/83例)、IXEQ4W投与群0%(0/81例)]であった。
- ・重症度が高度のTEAEの発現割合は、IXEQ2W投与群で2.4%(2/83例)、IXEQ4W投与群で0%(0/81例)、アダリムマブ投与群で2.2%(2/90例)、プラセボ投与群で1.2%(1/86例)であり、投与群間で違いは認められなかった。
- ・重篤な有害事象は、IXEQ2W投与群で1.2%(1/83例)、IXEQ4W投与群で1.2%(1/81例)、アダリムマブ投与群で3.3%(3/90例)、プラセボ投与群で0%(0/86例)に認められた。
- ・治験薬投与中止に至った有害事象は、IXEQ2W投与群で3.6%(3/83例)、IXEQ4W投与群で0%(0/81例)、アダリムマブ投与群で1.1%(1/90例)、プラセボ投与群で0%(0/86例)に認められた。
- ・IXEQ4W投与群で認められた主な副作用は、注射部位紅斑2.5%(2/81例)、上気道感染1.2%(1/81例)であった。
- ・二重盲検投与期間中に死亡例は認められなかった。

<継続投与期間>

- ・TEAEは、IXEQ2W併合群で57.6%(95/165例)、IXEQ4W併合群で64.6%(106/164例)に認められた。
- ・IXEQ2W併合群又はIXEQ4W併合群で5%以上に認められたTEAEは、上咽頭炎[IXEQ2W併合群9.7%(16/165例)、IXEQ4W併合群:14.0%(23/164例)]、注射部位反応[IXEQ2W併合群9.1%(15/165例)、IXEQ4W併合群6.1%(10/164例)]、及び上気道感染[IXEQ2W併合群6.7%(11/165例)、IXEQ4W併合群5.5%(9/164例)]であった。
- ・重症度が高度のTEAEは、IXEQ2W併合群で3.6%(6/165例)、IXEQ4W併合群で4.3%(7/164例)に認められた。
- ・重篤な有害事象は、IXEQ2W併合群で6.1%(10/165例)、IXEQ4W併合群で4.9%(8/164例)に認められた。
- ・治験薬投与中止に至った有害事象は、IXEQ2W併合群で3.6%(6/165例)、IXEQ4W併合群で1.2%(2/164例)に認められた。

結 果

(続き)	<p>・継続投与期間中に死亡例は認められなかった。</p> <p>・なお、二重盲検投与期間及び継続投与期間にイクセキズマブをQ4Wで投与された群における52週までの有害事象の発現頻度は71.6% (58/81例)、重篤な有害事象の発現頻度は6.2% (5/81例)、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は1.2% (1/81例)であった。主な副作用は、注射部位紅斑3.7% (3/81例)、注射部位反応3.7% (3/81例)、上咽頭炎3.7% (3/81例)であった。</p> <p><免疫原性></p> <p>・治験薬投与後、二重盲検投与期間のいずれかの時点でTE-ADA陽性が認められた被験者数は、IXEQ2W群で2例 (2.4%)、IXEQ4W群で2例 (2.5%)であった。中和抗体陽性が認められた被験者はいなかった。</p> <p>・治験薬投与後、52週時までのいずれかの時点でTE-ADA陽性が認められた被験者数は、IXEQ2W併合群で10例 (6.0%) 及びIXEQ4W併合群で13例 (7.8%)であった。IXEQ4W併合群の1例で中和抗体陽性が認められた。</p> <p>・治験薬投与後、52週時までのいずれかの時点でTE-ADA陽性が認められた被験者23例のうち、8例に注射部位反応に関連するTEAEが認められ (IXEQ2W併合群4例、IXEQ4W併合群4例)、アレルギー反応/過敏症に関連するTEAEは認められなかった。</p>
------	--

※1 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ (遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。」であり、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ (遺伝子組換え)として1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

※2 分析感度を検討するため、プラセボと比較する実薬対照としてアダリムマブ投与群を設定した。アダリムマブ投与群では多重性の調整は行っておらず、イクセキズマブとの比較は実施していない。

⑦ 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験(RHBW 試験、COAST-W)¹⁴⁾

目的:強直性脊椎炎患者を対象とし、16 週時の ASAS40 反応率を評価することにより、イクセキズマブの2種類の用法及び用量(80 mg を2週間隔投与又は80 mg を4週間隔投与)とプラセボ投与を比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対 象	NSAIDs及びTNFi治療で効果不十分又は不耐容であったAS患者316例 (イクセキズマブ80 mg Q2W投与98例、イクセキズマブ80 mg Q4W投与114例、プラセボ投与104例)
主な選択基準	18歳以上のTNFiによる治療経験があるAS患者 <ul style="list-style-type: none"> 改訂ニューヨーク基準に従って中央判定機関のX線画像読影による仙腸関節炎を伴うASの確定診断を受けており、かつASAS基準に準じたSpA所見が1つ以上ある患者 3か月以上の背部痛の既往歴があり、発症時の年齢が45歳未満の患者 スクリーニング時及びベースラインのBASDAIが4以上でかつNRSの全般背部痛が4以上の基準で定義される活動性AS患者 1又は2剤のTNFiによる前治療を受け、不耐容又は効果不十分のために1剤以上のTNFiを中止した患者 少なくとも合計4週間にわたり治療用量での2種類以上のNSAIDs治療を受けて効果不十分であると治験担当医師により判断された患者又はNSAIDs不耐容の既往歴がある患者等
主な除外基準	病状及び既往歴: <ul style="list-style-type: none"> 頸部及び腰椎のX線側面写真に基づき脊椎の完全強直があると実施医療機関で評価された患者 その他の全身性の炎症性疾患(ループス、血管炎、関節性リウマチ等)の既往歴がある又は慢性疼痛の状態(線維筋痛症など)がある患者 活動性のクローン病又は活動性の潰瘍性大腸炎の患者 リンパ増殖性疾患又はその既往歴がある患者、活動性悪性腫瘍のある患者 ベースライン前の規定の期間内に <ul style="list-style-type: none"> 活動性の急性前部ぶどう膜炎の所見が認められた患者 リンパ増殖性疾患の徴候及び症状が認められた患者 悪性腫瘍の既往歴がある患者 薬剤/治療: <ul style="list-style-type: none"> ベースラインの無作為化前4週間以内にcDMARD又は金製剤、シクロスポリン、アザチオプリン、dapsone(ジアフェニルスルホン)、6-メルカプトプリン又はミコフェノール酸モフェチルなどのその他の薬剤、もしくはその他の免疫抑制剤を投与された患者 prednisone又は同等品10 mg/日を超える用量で経口副腎皮質ステロイド薬を使用している患者 開発中の薬剤を含むbDMARD又は免疫調整剤の投与を過去に受けた患者、もしくはこれらの薬剤を現在投与されている患者(TNFiの投与を過去に受けた患者は組み入れを可とした) ベースライン前の規定の期間内に生ワクチンの接種を受けた患者
試験方法	<p>スクリーニング期間: 最長42日間、ベースライン無作為割付け</p> <p>二重盲検投与期間: 0-16週</p> <p>継続投与期間: 16-52週</p> <p>後観察期間: 52週以降</p> <p>主要評価項目: 16週時</p> <p>※1 本剤投与群は、各投与群内で初回投与量160mg又は80mgに1:1の比で無作為に割り付け ※2 継続投与期間開始時に本剤80mg Q2W群又はQ4W群に1:1の比で無作為に割り付け、本剤160mgを投与後、Q2W又はQ4Wで本剤80mgを投与</p>

<p>試験方法 (続き)</p>	<p><u>二重盲検投与期間:0~16週時</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IXEQ2W投与群:イキセキズマブ80 mg又は160 mgを初回に投与し、その後は80 mgをQ2Wで皮下投与* IXEQ4W投与群:イキセキズマブ80 mg又は160 mgを初回に投与し、その後は80 mgをQ4Wで皮下投与* プラセボ群:プラセボを初回からQ2Wで皮下投与 <p><u>継続投与期間:16~52週時</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IXEQ2W継続群:二重盲検投与期間及び継続投与期間にイキセキズマブ80 mgをQ2Wで皮下投与* IXEQ4W継続群:二重盲検投与期間及び継続投与期間にイキセキズマブ80 mgをQ4Wで皮下投与* プラセボ/IXEQ2W投与群:二重盲検投与期間にプラセボを投与、16週時にイキセキズマブ160 mg皮下投与、継続投与期間にイキセキズマブ80 mgをQ2Wで皮下投与 プラセボ/IXEQ4W投与群:二重盲検投与期間にプラセボを投与、16週時にイキセキズマブ160 mg皮下投与、継続投与期間にイキセキズマブ80 mgをQ4Wで皮下投与 														
<p>評価項目</p>	<p><u>有効性及びヘルスアウトカム</u> 主要評価項目:16週時のASAS40反応率 主な副次評価項目:16週時のASAS20、ASDAS、BASDAI、BASFI、ASDAS<2.1、SF-36 PCS、ASAS HI、MRI Spine SPARCC 等</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、免疫原性(ADA産生) 等</p>														
<p>結 果</p>	<p><u>有効性及びヘルスアウトカム</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Family-wiseの第1種の過誤確率を両側有意水準5%に制御するため、主要目的及び主な副次的目的に対して、多重検定にはGraphical approachを用いた。 有効性の評価項目のカテゴリー変数の投与群間比較では、ロジスティック回帰分析を用いた。本試験では、投与群、地域(欧州及び欧州以外)、使用されたTNFiの剤数及びベースラインのCRP[正常又は上昇(>5.00 mg/L)]を説明変数としてモデルに含めた。臨床反応性の評価基準を満たさなかった被験者、又は解析時点で臨床反応性のデータがない被験者を、NRI解析でのノンレスポンドーとみなした。 MRI endpoints以外のすべての有効性及びヘルスアウトカムの評価項目の連続データでの主要解析は、繰り返し測定値に関する混合効果モデル(MMRM)を用いて実施した。このモデルには、投与群、地域、使用されたTNFiの剤数、ベースラインのCRP(正常又は上昇)、CRP以外のベースライン値、評価時点、投与群-評価時点の交互作用、及びCRP以外のベースライン値-評価時点の交互作用を固定効果として含めた。 MRI endpointsの主要解析は、観測値データを使用した共分散分析(ANCOVA)モデルを用いて実施した。 継続投与期間において、欠測値は、カテゴリー変数の解析ではNRI解析でのノンレスポンドーとみなし、連続データの解析ではベースライン値によって補完するmBOCF法を用いた。 <p><u>二重盲検投与期間</u> <16週時のASAS40反応率:主要評価項目> 16週時のASAS40反応率^{注1)}(ITT解析対象集団^{注2)})</p> <table border="1" data-bbox="518 1552 1417 1776"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">本剤2週間隔投与 (98例)</th> <th rowspan="2">本剤4週間隔投与 (114例)</th> <th rowspan="2">プラセボ (104例)</th> <th colspan="2">プラセボとの差 [95%信頼区間] p値^{注3)}</th> </tr> <tr> <th>2週間隔投与</th> <th>4週間隔投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASAS40</td> <td>30.6% (30例)</td> <td>25.4% (29例)</td> <td>12.5% (13例)</td> <td>18.1% [7.0%, 29.2%] 0.003</td> <td>12.9% [2.7%, 23.2%] 0.017</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1)欠測値は、ノンレスポンドー(Non-responder imputation:NRI)として取り扱った。 注2)無作為化されたすべての症例 注3)投与群、地域、ベースラインのCRP(正常・上昇)及びTNFiによる治療経験(1剤・2剤)を説明変数としたロジスティック回帰モデル</p>		本剤2週間隔投与 (98例)	本剤4週間隔投与 (114例)	プラセボ (104例)	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値 ^{注3)}		2週間隔投与	4週間隔投与	ASAS40	30.6% (30例)	25.4% (29例)	12.5% (13例)	18.1% [7.0%, 29.2%] 0.003	12.9% [2.7%, 23.2%] 0.017
	本剤2週間隔投与 (98例)					本剤4週間隔投与 (114例)	プラセボ (104例)	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値 ^{注3)}							
		2週間隔投与	4週間隔投与												
ASAS40	30.6% (30例)	25.4% (29例)	12.5% (13例)	18.1% [7.0%, 29.2%] 0.003	12.9% [2.7%, 23.2%] 0.017										

結 果
(続き)

<16週時の主な副次評価項目>

16週時のASAS20反応率及びASDAS<2.1達成率^{注1)}

(ITT解析対象集団^{注2)})

	本剤2週 間隔投与 (98例)	本剤4週 間隔投与 (114例)	プラセボ (104例)	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値 ^{注3)}	
				2週間隔投与	4週間隔投与
ASAS20	46.9% (46例)	48.2% (55例)	29.8% (31例)	17.1% [3.9%, 30.4%] 0.013	18.4% [5.7%, 31.1%] 0.006
ASDAS<2.1	16.3% (16例)	17.5% (20例)	4.8% (5例)	11.5% [3.1%, 19.9%] 0.006	12.7% [4.6%, 20.8%] 0.006

注1) 欠測値は、ノンレスポonder (Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

注2) 無作為化されたすべての症例

注3) 投与群、地域、ベースラインのCRP(正常・上昇)及びTNFiによる治療経験(1剤・2剤)を説明変数としたロジスティック回帰モデル

16週時のASDAS、BASDAI、BASFI、SF-36 PCS、ASAS HI及びMRI Spine SPARCCの
ベースラインからの変化量(ITT解析対象集団^{注1)})

	本剤2週 間隔投与 (98例)	本剤4週 間隔投与 (114例)	プラセボ (104例)	p値 ^{注2)}	
				2週間隔 投与	4週間隔 投与
ASDAS					
最小二乗平均値 (標準誤差) Nx	-1.13 (0.103) 91	-1.16 (0.094) 100	-0.11 (0.099) 93	<0.001	<0.001
BASDAI					
最小二乗平均値 (標準誤差) Nx	-2.09 (0.221) 91	-2.17 (0.202) 100	-0.92 (0.212) 93	<0.001	<0.001
BASFI					
最小二乗平均値 (標準誤差) Nx	-1.92 (0.225) 91	-1.69 (0.205) 100	-0.64 (0.215) 93	<0.001	<0.001
SF-36 PCS					
最小二乗平均値 (標準誤差) Nx	6.1223 (0.8465) 91	6.5785 (0.7763) 100	1.3638 (0.8146) 93	<0.001	<0.001
ASAS HI					
最小二乗平均値 (標準誤差) Nx	-1.58 (0.352) 91	-1.92 (0.322) 100	-0.89 (0.338) 93	0.149	0.026
MRI Spine SPARCC					
最小二乗平均値 (標準誤差) Nx	-3.97 (1.534) 45	-2.99 (1.384) 49	3.29 (1.402) 46	<0.001 ^{注3)}	0.001 ^{注3)}

注1) 無作為化されたすべての症例

注2) プラセボとの対比較に対するp値、MMRM

注3) ANCOVA

結 果
(続き)

継続投与期間

継続投与期間(16~52週)では、ASAS40反応率を含む複数の評価項目(徴候及び症状の評価、身体機能、健康関連のQOL、疾患活動性、並びに炎症の客観的測定を含む)において、IXEQ2W継続群及びIXEQ4W継続群における長期投与による有効性の維持が示された。プラセボからIXEQ2W又はIXEQ4Wへの移行群については、52週時の有効性はIXE継続群と同様であった。

52週時のASAS40反応率、ASAS20反応率及びASDAS<2.1達成率^{注1)}
(継続投与期間解析対象集団)

	本剤2週間隔/ 本剤2週間隔 (90例)	プラセボ ²⁾ 2週間隔/ 本剤2週間隔 (47例)	本剤4週間隔/ 本剤4週間隔 (98例)	プラセボ ²⁾ 2週間隔/ 本剤4週間隔 (46例)
ASAS40	33.3% (30例)	40.4% (19例)	39.8% (39例)	37.0% (17例)
ASAS20	52.2% (47例)	55.3% (26例)	61.2% (60例)	52.2% (24例)
ASDAS<2.1	26.7% (24例)	34.0% (16例)	27.6% (27例)	23.9% (11例)

注1) 欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

52週時のASDAS、BASDAI、BASFI、SF-36 PCS及びASAS HIの
ベースラインからの変化量(継続投与期間解析対象集団)

	本剤2週間隔/ 本剤2週間隔 (90例)	プラセボ ²⁾ 2週間隔/ 本剤2週間隔 (47例)	本剤4週間隔/ 本剤4週間隔 (98例)	プラセボ ²⁾ 2週間隔/ 本剤4週間隔 (46例)
ASDAS				
平均値 (標準偏差) Nx	-1.36 (1.185) 90	-1.52 (1.301) 47	-1.35 (1.100) 98	-1.23 (1.350) 46
BASDAI				
平均値 (標準偏差) Nx	-2.53 (2.331) 90	-2.82 (2.562) 47	-2.77 (2.327) 98	-2.67 (2.565) 46
BASFI				
平均値 (標準偏差) Nx	-2.29 (2.333) 90	-2.29 (2.862) 47	-2.38 (2.475) 98	-2.08 (2.498) 46
SF-36 PCS				
平均値 (標準偏差) Nx	7.5626 (7.6833) 90	6.2726 (9.5448) 46	7.3266 (8.6127) 98	6.1015 (7.9702) 46
ASAS HI				
平均値 (標準偏差) Nx	-2.63 (3.558) 90	-2.24 (3.743) 46	-2.73 (3.773) 98	-2.46 (3.384) 46

<p>結 果 (続き)</p>	<p>安全性</p> <p><二重盲検投与期間></p> <ul style="list-style-type: none"> ・TEAEは、IXEQ2W投与群で60.2%(59/98例)、IXEQ4W投与群で64.0%(73/114例)、プラセボ投与群で49.0%(51/104例)に認められた。 ・イクセキズマブを投与したいずれかの群で5%以上に認められたTEAEは、上気道感染[IXEQ2W投与群:4.1%(4/98例)、IXEQ4W投与群:7.9%(9/114例)]、注射部位反応[IXEQ2W投与群:8.2%(8/98例)、IXEQ4W投与群:2.6%(3/114例)]、関節痛[IXEQ2W投与群:3.1%(3/98例)、IXEQ4W投与群:6.1%(7/114例)]、及び下痢[IXEQ2W投与群:4.1%(4/98例)、IXEQ4W投与群:5.3%(6/114例)]であった。 ・重症度が高度のTEAEの発現割合は、IXEQ2W投与群で4.1%(4/98例)、IXEQ4W投与群で3.5%(4/114例)、プラセボ投与群で6.7%(7/104例)であり、投与群間で違いは認められなかった。 ・重篤な有害事象は、IXEQ2W投与群で3.1%(3/98例)、IXEQ4W投与群で3.5%(4/114例)、プラセボ投与群で4.8%(5/104例)に認められた。 ・治験薬投与中止に至った有害事象は、IXEQ2W投与群で3.1%(3/98例)、IXEQ4W投与群で8.8%(10/114例)、プラセボ投与群で1.9%(2/104例)に認められた。 ・IXEQ4W投与群で認められた主な副作用は、上気道感染5.3%(6/114例)、注射部位疼痛3.5%(4/114例)であった。 ・二重盲検投与期間中にIXEQ2W投与群の1例(自殺既遂)が死亡したが、治験薬との因果関係はないと判断された。 <p><継続投与期間></p> <ul style="list-style-type: none"> ・TEAEは、IXEQ2W継続群及びIXEQ4W継続群(IXE継続併合群)で67.6%(127/188例)、プラセボ/IXEQ2W投与群及びプラセボ/IXEQ4W投与群の併合群(プラセボ/IXE併合群)で55.9%(52/93例)に認められた。 ・IXE継続併合群又はプラセボ/IXE併合群で5%以上に認められたTEAEは、上気道感染[IXE継続併合群:6.4%(12/188例)、プラセボ/IXE併合群:5.4%(5/93例)]、背部痛[IXE継続併合群:5.9%(11/188例)、プラセボ/IXE併合群:0%(0/93例)]、及び外陰部腫カンジダ症[IXE継続併合群:0%(0/39例)、プラセボ/IXE併合群:6.3%(1/16例)][*]であった。 ・重症度は大部分が軽度又は中等度であった。高度のTEAEは、IXE継続併合群で5.3%(10/188例)、プラセボ/IXE併合群で8.6%(8/93例)に認められた。 ・重篤な有害事象は、IXE継続併合群で1.6%(3/188例)、プラセボ/IXE併合群で6.5%(6/93例)に認められた。 ・治験薬投与中止に至った有害事象は、IXE継続併合群で4.8%(9/188例)、プラセボ/IXE併合群で1.1%(1/93例)に認められた。 ・継続投与期間中に死亡例は認められなかった。 <p>・なお、二重盲検投与期間及び継続投与期間にイクセキズマブをQ4Wで投与された群における52週までの有害事象の発現頻度は86.0%(98/114例)、重篤な有害事象の発現頻度は5.3%(6/114例)、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は12.3%(14/114例)であった。主な副作用は、上気道感染8.8%(10/114例)、注射部位疼痛3.5%(4/114例)、上咽頭炎3.5%(4/114例)であった。</p> <p>※女性特異的な事象に対する分母</p> <p><免疫原性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与後の二重盲検投与期間及び継続投与期間のいずれかの時点でTE-ADA陽性が認められた被験者は、IXE継続併合群で10.9%(23/211例)、プラセボ/IXE併合群で4.3%(4/93例)であった。IXEQ4W継続投与群の3例で中和抗体陽性が認められた。 ・TE-ADA陽性の被験者でアレルギー反応/過敏症に関連するTEAEは報告されず、注射部位反応の発現とTE-ADA産生の間に一貫した時間的な関連も認められなかった。
---------------------	---

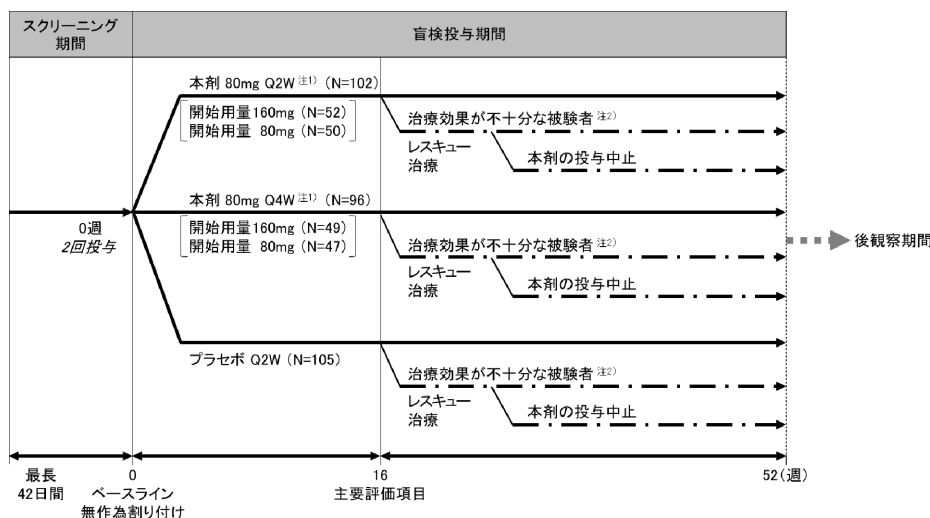
※本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。」であり、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

⑧ 国際共同第 III 相二重盲検比較試験 (RHBX 試験、COAST-X)¹⁵⁾

目的: X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とし、16 週時に ASAS40 反応率を評価することにより、イクセキズマブの 2 種類の用法及び用量 (80 mg を 2 週間隔投与又は 80 mg を 4 週間隔投与) とプラセボ投与を比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対 象	NSAIDs 治療で効果不十分又は不耐容であった bDMARD-naïve 体軸性脊椎関節炎患者 303 例 (日本人 16 例) (イクセキズマブ 80 mg Q2W 投与 102 例、イクセキズマブ 80 mg Q4W 投与 96 例、プラセボ投与 105 例)
主な選択基準	18 歳以上の bDMARD-naïve nr-axSpA 患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ MRI で仙腸関節炎の所見が認められ (ASAS/OMERACT の基準に従い、中央判定機関の読影に基づく)、かつ ASAS 基準に準じた SpA 所見が 1 つ以上ある患者 又は ・ ASAS 基準に従い、HLA-B27 陽性かつ SpA の新たな所見を少なくとも 2 つ有する患者 ・ 3 か月以上の背部痛の既往歴があり、発症時の年齢が 45 歳未満の患者 ・ スクリーニング時及びベースラインの BASDAI が 4 以上かつ NRS の全般背部痛が 4 以上の基準で定義される活動性 nr-axSpA 患者 ・ MRI で仙腸関節炎の所見 (ASAS/OMERACT で定義する) 又は CRP 値上昇の所見 (CRP 値 5.00 mg/L 超と定義する) によって定義される炎症の客観的徴候を有する患者 ・ 少なくとも合計 4 週間にわたり治療用量での 2 種類以上の NSAIDs 治療を受けて効果不十分であると治験担当医師により判断された患者又は NSAIDs 不耐容の既往歴がある患者 等
主な除外基準	病状及び既往歴: <ul style="list-style-type: none"> ・ 改訂ニューヨーク基準に従って中央判定機関の X 線画像読影による仙腸関節炎を有する患者 ・ その他の全身性の炎症性疾患 (ループス、血管炎、関節性リウマチ等) の既往歴がある又は慢性疼痛の状態 (線維筋痛など) がある患者 ・ 活動性のクローン病又は活動性の潰瘍性大腸炎の患者 ・ リンパ増殖性疾患又はその既往歴がある患者、活動性悪性腫瘍のある患者 ・ ベースライン前の規定の期間内に <ul style="list-style-type: none"> - 活動性の急性前部ぶどう膜炎の所見が認められた患者 - リンパ増殖性疾患の徴候及び症状が認められた患者 - 悪性腫瘍の既往歴がある患者 薬剤/治療: <ul style="list-style-type: none"> ・ NSAIDs 又はシクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤を服用しており、ベースラインの無作為化前少なくとも 2 週間は用量が一定ではない患者 ・ ベースラインの無作為化前 4 週間以内に cDMARD 又は金製剤、シクロスポリン、アザチオプリン、dapsone (ジアフェニルスルホン)、6-メルカプトプリン又はミコフェノール酸モフェチルなどのその他の薬剤、もしくはその他の免疫抑制剤を投与された患者 ・ prednisone 又は同等品 10 mg/日を超える用量で経口副腎皮質ステロイド薬を使用している患者 ・ 開発中の薬剤を含む bDMARD 又は免疫調整剤の投与を過去に受けた患者、もしくはこれらの薬剤を現在投与されている患者 ・ ベースライン前の規定の期間内に生ワクチンの接種を受けた患者 等

試験方法	試験内容
評価項目	<p>有効性及びヘルスアウトカム 主要評価項目：16週時のASAS40反応率（米国では、規制当局の要求に基づき、52週時に評価した） 主な副次評価項目：16週時のASDAS、BASDAI、SF-36 PCS、ASDAS<2.1達成率、MRI SIJ SPARCC〔米国では、規制当局の要求に基づき、52週時に評価した（MRI SIJ SPARCCは16週時）〕</p> <p>安全性 有害事象、免疫原性(ADA産生) 等</p>
結果	<p>有効性及びヘルスアウトカム</p> <ul style="list-style-type: none"> 有効性の評価項目のカテゴリー変数の投与群間比較では、ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比及びその95%信頼区間を算出した。本試験では、投与群、地域（欧州及び欧州以外）及びスクリーニング時のMRI（仙腸関節炎の所見の有無）/CRP値〔正常又は上昇(>5.00 mg/L)〕の状態を説明変数としてモデルに含めた。また、群間差及びその95%信頼区間を算出した。副次的解析はFisherの直接確率計算を用いて実施した。臨床反応性の評価基準を満たさなかった被験者、又は解析時点で臨床反応性のデータがない被験者を、MRI解析でのノンレスポンドーとみなした。 MRI endpoints以外のすべての有効性及びヘルスアウトカムの評価項目の連続データでの主要解析は、繰り返し測定値に関する混合効果モデル(MMRM)を用いて実施した。このモデルには、投与群、地域、スクリーニング時のMRI/CRP値の状態、CRP以外のベースライン値、評価時点、投与群－評価時点の交互作用、及びベースライン値－評価時点の交互作用を固定効果として含めた。 MRI endpointsの主要解析は、観測値データを使用した共分散分析(ANCOVA)モデルを用いて実施した。 16週時以降に治験担当医師によって治療効果が不十分であると判断され、当初割付けられた盲検下での治験薬投与を中止し、イクセキズマブ80 mg Q2Wのレスキュー治療を受けた被験者については、52週時の解析においてノンレスポンドーとみなした。



注1) 本剤投与群は各投与群内で初回投与量160 mg又は80 mgに1:1の比で無作為に割り付け
 注2) 16週時まで安全性上の理由で変更が必要な場合を除き、併用薬の変更を不可とした。16週時から44週時の間、治験担当医師の臨床的判断で治療効果が不十分と判断された場合、基礎治療の変更及び/又はレスキュー治療への移行(非盲検での本剤80 mgQ2W投与)を行ってもよいこととした。

盲検投与期間: 0～52週時

- ・ IXEQ2W投与群: イクセキズマブ80 mg又は160 mgを初回に投与し、その後は80 mgをQ2Wで皮下投与*
- ・ IXEQ4W投与群: イクセキズマブ80 mg又は160 mgを初回に投与し、その後は80 mgをQ4Wで皮下投与*
- ・ プラセボ群: プラセボを初回からQ2Wで皮下投与

結 果
(続き)

盲検投与期間:0~16週時

<16週時のASAS40反応率:主要評価項目>

16週時のASAS40反応率^{注1)}(ITT解析対象集団^{注2)})

	本剤2週間隔投与 (102例)	本剤4週間隔投与 (96例)	プラセボ (105例)	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値 ^{注3)}	
				2週間隔投与	4週間隔投与
ASAS40	40.2% (41例)	35.4% (34例)	19.0% (20例)	21.1% [9.0%, 33.3%] 0.002	16.4% [4.2%, 28.5%] 0.009

注1) 欠測値は、ノンレスポonder (Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

注2) 無作為化されたすべての症例

注3) 投与群、地域及びスクリーニング時のMRI/CRP値の状態を説明変数としたロジスティック回帰モデル

<16週時の主な副次評価項目>

16週時のASDAS<2.1達成率^{注1)}(ITT解析対象集団^{注2)})

	本剤2週間隔投与 (102例)	本剤4週間隔投与 (94例) ^{注3)}	プラセボ (105例)	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値 ^{注4)}	
				2週間隔投与	4週間隔投与
ASDAS<2.1	32.4% (33例)	27.7% (26例)	12.4% (13例)	20.0% [8.9%, 31.0%] <0.001	15.3% [4.3%, 26.3%] 0.008

注1) 欠測値は、ノンレスポonder (Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

注2) 無作為化されたすべての症例

注3) ベースライン時のASDASスコアが2.1以上のN数

注4) 投与群、地域及びスクリーニング時のMRI/CRP値の状態を説明変数としたロジスティック回帰モデル

結 果
(続き)

16週時のASDAS、BASDAI、SF-36 PCS及びMRI SIJ SPARCCの
ベースラインからの変化量 (ITT解析対象集団^{注1)})

	本剤2週 間隔投与 (102例)	本剤4週 間隔投与 (96例)	プラセボ (105例)	p値 ^{注2)}	
				2週間隔 投与	4週間隔 投与
ASDAS					
最小二乗平均値 (標準誤差)	-1.26 (0.095)	-1.12 (0.097)	-0.58 (0.095)	<0.001	<0.001
Nx	97	95	96		
BASDAI					
最小二乗平均値 (標準誤差)	-2.52 (0.217)	-2.18 (0.220)	-1.51 (0.216)	0.001	0.031
Nx	98	96	99		
SF-36 PCS					
最小二乗平均値 (標準誤差)	7.96 (0.802)	8.06 (0.813)	5.21 (0.800)	0.015	0.013
Nx	98	96	99		
MRI SIJ SPARCC					
最小二乗平均値 (標準誤差)	-4.52 (0.530)	-3.38 (0.549)	-0.31 (0.539)	<0.001 ^{注3)}	<0.001 ^{注3)}
Nx	92	85	90		

注1) 無作為化されたすべての症例

注2) 投与群、地域、スクリーニング時のMRI/CRP値の状態、ベースライン値、評価時点、投与群—評価時点の交互作用、及びベースライン値—評価時点の交互作用を固定効果として含めた混合効果モデル(MMRM)

注3) 投与群、地域、スクリーニング時のMRI/CRP値の状態、ベースライン値を含めた共分散分析(ANCOVA)

盲検投与期間: 0~52週時

<その他の副次評価項目>

52週時のASAS40反応率^{注1)} (ITT解析対象集団^{注2)})

	本剤2週 間隔投与 (102例)	本剤4週 間隔投与 (96例)	プラセボ (105例)	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値 ^{注3)}	
				2週間隔投与	4週間隔投与
ASAS40	31.4% (32例)	30.2% (29例)	13.3% (14例)	18.0% [6.9%, 29.1%] 0.004	16.9% [5.6%, 28.1%] 0.004

注1) 欠測値は、ノンレスポnder (Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

注2) 無作為化されたすべての症例

注3) 投与群、地域及びスクリーニング時のMRI/CRP値の状態を説明変数としたロジスティック回帰モデル

結 果
(続き)

52週時のASDAS<2.1達成率^{注1)}(ITT解析対象集団^{注2)})

	本剤2週間隔投与 (102例)	本剤4週間隔投与 (94例) ^{注3)}	プラセボ (105例)	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値 ^{注4)}	
				2週間隔投与	4週間隔投与
ASDAS<2.1	27.5% (28例)	29.8% (28例)	8.6% (9例)	18.9% [8.7%, 29.1%] <0.001	21.2% [10.5%, 31.9%] <0.001

注1) 欠測値は、ノンレスポonder (Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

注2) 無作為化されたすべての症例

注3) ベースライン時のASDASスコアが2.1以上のN数

注4) 投与群、地域及びスクリーニング時のMRI/CRP値の状態を説明変数としたロジスティック回帰モデル

52週時のASDAS、BASDAI、SF-36 PCS及びMRI SIJ SPARCCの
ベースラインからの変化量 (ITT解析対象集団^{注1)})

	本剤2週間隔投与 (102例)	本剤4週間隔投与 (96例)	プラセボ (105例)	p値 ^{注2)}	
				2週間隔投与	4週間隔投与
ASDAS					
最小二乗平均値 (標準誤差)	-1.47 (0.116)	-1.39 (0.116)	-0.78 (0.136)	<0.001	<0.001
Nx	52	53	33		
BASDAI					
最小二乗平均値 (標準誤差)	-3.04 (0.266)	-2.89 (0.266)	-1.76 (0.305)	0.002	0.006
Nx	52	53	34		
SF-36 PCS					
最小二乗平均値 (標準誤差)	9.33 (1.081)	8.92 (1.078)	4.72 (1.246)	0.006	0.012
Nx	52	53	34		
MRI SIJ SPARCC					
最小二乗平均値 (標準誤差)	-6.16 (0.708)	-4.40 (0.727)	-1.92 (0.873)	<0.001 ^{注3)}	0.029 ^{注3)}
Nx	49	46	33		

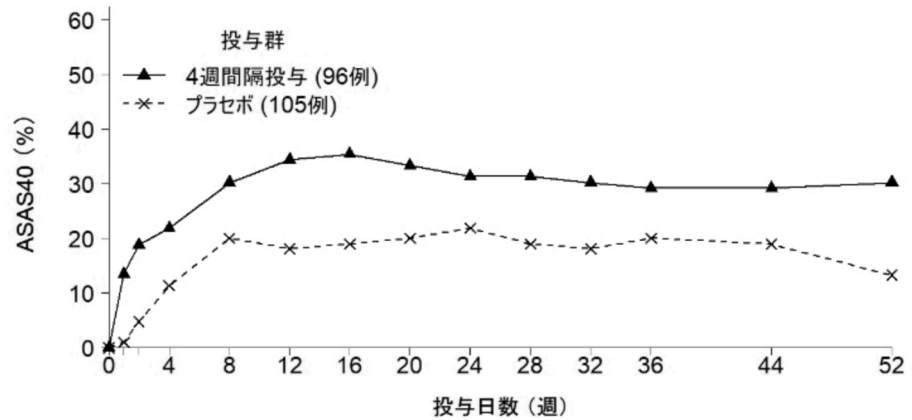
注1) 無作為化されたすべての症例

注2) 投与群、地域、スクリーニング時のMRI/CRP値の状態、ベースライン値、評価時点、投与群—評価時点の交互作用、及びベースライン値—評価時点の交互作用を固定効果として含めた混合効果モデル (MMRM)

注3) 投与群、地域、スクリーニング時のMRI/CRP値の状態、ベースライン値を含めた共分散分析 (ANCOVA)

結 果
(続き)

ASAS40反応率の経時的変化



安全性

<盲検投与期間:0~52週時>

- TEAEは、IXEQ2W投与群で77.5% (79/102例)、IXEQ4W投与群で65.6% (63/96例)、プラセボ投与群で57.7% (60/104例)に認められた。
- イキシセズマブを投与したいずれかの群で5%以上に認められたTEAEは、上咽頭炎 [IXEQ2W投与群 15.7% (16/102例)、IXEQ4W投与群: 18.8% (18/96例)]、注射部位反応 [IXEQ2W投与群 16.7% (17/102例)、IXEQ4W投与群: 11.5% (11/96例)]、頭痛 [IXEQ2W投与群 4.9% (5/102例)、IXEQ4W投与群: 7.3% (7/96例)]、上気道感染 [IXEQ2W投与群 5.9% (6/102例)、IXEQ4W投与群: 4.2% (4/96例)]、高血圧 [IXEQ2W投与群 3.9% (4/102例)、IXEQ4W投与群 6.3% (6/96例)]及び気管支炎 [IXEQ2W投与群 2.0% (2/102例)、IXEQ4W投与群: 7.3% (7/96例)]であった。
- 重症度が高度のTEAEの発現割合は、IXEQ2W投与群で6.9% (7/102例)、IXEQ4W投与群で1.0% (1/96例)、プラセボ投与群で3.8% (4/104例)であった。
- 重篤な有害事象は、IXEQ2W投与群で1.0% (1/102例)、IXEQ4W投与群で2.1% (2/96例)、プラセボ投与群で1.0% (1/104例)に認められた。
- 治験薬投与中止に至った有害事象は、IXEQ2W投与群で1.0% (1/102例)、IXEQ4W投与群で1.0% (1/96例)、プラセボ投与群で1.9% (2/104例)に認められた。
- IXEQ4W投与群で認められた主な副作用は、注射部位反応10.4% (10/96例)、上気道炎6.3% (6/96例)、注射部位紅斑3.1% (3/96例)であった。
- 死亡例は認められなかった。

<免疫原性>

- 治験薬投与後、52週時までのいずれかの時点でTE-ADA陽性が認められた被験者数は、IXEQ2W群で14例 (13.7%)、IXEQ4W群で5例 (8.9%)であった。中和抗体陽性の被験者はいなかった。
- TE-ADA陽性は、抗体価にかかわらず、16週時及び52週時の有効性 (ASAS40反応率又はASDAS<2.1達成率)に影響しなかった。
- TE-ADA陽性とアレルギー反応/過敏症に関連するTEAE又は注射部位反応の発現割合に一定の時間的關係は認められなかった。また、抗体価 (低抗体価又は中程度抗体価)とTEAEの発現割合、種類及び重症度に関連性は認められなかった。したがって、TE-ADAとアレルギー反応/過敏症に関連するTEAE又は注射部位反応に因果關係は認められなかった。

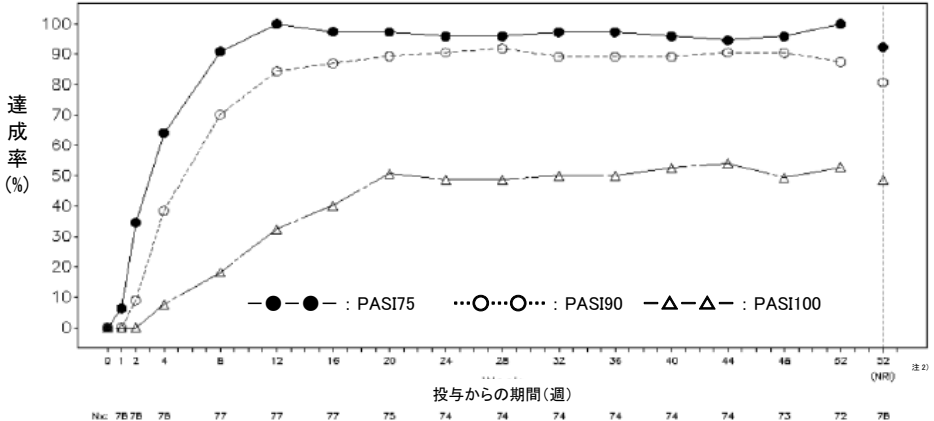
※ 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイキシセズマブ (遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。」であり、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイキシセズマブ (遺伝子組換え)として1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

2) 安全性試験

国内第 III 相非盲検長期投与試験 (RHAT 試験、UNCOVER-J)^{8,9)}

目的: 中等症又は重症の局面型皮疹を有する日本人乾癬患者 (尋常性乾癬、関節症性乾癬)、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬 (汎発性) 患者を対象に、イキセキズマブ (遺伝子組換え) 投与 12 週後の PASI75 達成率を指標とした治療反応性と 52 週間の非盲検長期投与の安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検、長期投与試験
対 象	<p>中等症又は重症の局面型皮疹を有する日本人乾癬患者 (尋常性乾癬、関節症性乾癬)、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬 (汎発性) 患者91例</p> <ul style="list-style-type: none"> - 局面型皮疹を有する乾癬患者78例 (うち関節症性乾癬患者*11例) - 乾癬性紅皮症患者8例 - 膿疱性乾癬患者5例 <p>※ CASPAR基準 (Classification criteria for Psoriatic Arthritis; 関節症性乾癬の分類基準) に基づく</p>
主な選択基準	<p>20歳以上の中等症又は重症の日本人乾癬患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン (0週時) の前6ヵ月以上にわたって慢性乾癬と診断され、かつ以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> - 局面型皮疹を有する乾癬のみ [ベースライン (0週時) の前6ヵ月以上にわたって局面型皮疹を有する乾癬 (尋常性乾癬、関節症性乾癬) と診断され、PASIスコアが12以上、sPGAスコアが3以上、かつBSAの10%以上を占める乾癬病変を有する患者] - 膿疱性乾癬のみ [スクリーニング及びベースラインで、汎発性膿疱性乾癬の診断基準を満たしている患者] - 乾癬性紅皮症のみ [スクリーニング及びベースラインで、BSAの80%以上を占める紅斑 (炎症性病変を伴うもの) を有する乾癬性紅皮症患者] ・ 光線療法又は乾癬の全身療法の対象となる患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 滴状乾癬を有する患者 ・ 薬剤誘発性乾癬の既往を有する患者 ・ 過度の日光照射又は日焼けブースの使用を避けられない患者 ・ bDMARDを併用又は使用した患者 ・ 膿疱性乾癬と乾癬性紅皮症は、比較的重篤で難治性であるため、前治療薬、併用療法、病歴及び安全性に関する除外基準について、局面型皮疹を有する乾癬患者とは異なる基準を設定し、外用薬及び経口副腎皮質ステロイド薬の使用を許可した。 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>The flowchart details the trial protocol. It starts with a screening period (Weeks 1-4) where all patients are randomized. At Week 4, patients are stratified based on PASI 75. The treatment phase (Weeks 5-52) involves 80mg Q2W (160mg total) for 48 weeks, followed by 80mg Q4W. At Week 52, patients are stratified based on PASI 75. From Week 53 to Week 101, patients are followed up. Outcomes include continuation to Week 101, re-treatment (Weeks 53-101), or discontinuation (Weeks 53-101). A final assessment is conducted at Week 101. The flowchart also shows a post-treatment period (Weeks 102-192) with additional assessments at Weeks 120, 101, 802, and 803.</p>

<p>試験方法 (続き)</p>	<p>全症例に対し、初回にイキセキズマブ160 mgを皮下投与し、2～12週まではQ2Wで、12～52週まではQ4Wでイキセキズマブ80 mgを皮下投与した。 第3期の最終来院は52週であり、52週時に局面型皮疹を有する乾癬患者をレスポナー(≥PASI75)又はノンレスポナー(<PASI75)に分類した。 <u>導入投与期間:0～12週</u> イキセキズマブ160 mgを初回に投与し、その後は80 mgをQ2Wで皮下投与 <u>維持投与期間:12～52週、治験薬再投与期間:治験薬再投与から最長192週</u> イキセキズマブ80 mgをQ4Wで皮下投与</p>												
<p>評価項目</p>	<p><u>有効性</u> 主要評価項目:PASI75達成率 副次評価項目:sPGA(0又は1)、sPGA(0)、PASI90、PASI100、NAPSI、PSSI、BSA、膿疱性乾癬の皮膚症状の評価、全般改善度、ACR 20及びACRコアセットの各項目(関節評価を行う症例のみ) 等 <u>ヘルスアウトカム</u> Itch NRS、DLQI、QIDS-SR16 <u>安全性</u> 有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査値、免疫原性(抗イキセキズマブ抗体産生) 等</p>												
<p>結 果</p>	<p><u>有効性</u> <u>局面型皮疹を有する乾癬患者</u> <イキセキズマブ投与12週後のPASI達成率:主要評価項目及び副次評価項目> ・イキセキズマブ投与12週後のPASI75達成率は98.7%、52週後では92.3%であった。</p> <p style="text-align: center;">12週後及び52週後のPASI達成率^{注1)}(FAS^{注2)})</p> <table border="1" data-bbox="501 992 1439 1155"> <thead> <tr> <th></th> <th>12週後(78例)</th> <th>52週後(78例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PASI75(主要評価項目)</td> <td>98.7%(77例)</td> <td>92.3%(72例)</td> </tr> <tr> <td>PASI90(副次評価項目)</td> <td>83.3%(65例)</td> <td>80.8%(63例)</td> </tr> <tr> <td>PASI100(副次評価項目)</td> <td>32.1%(25例)</td> <td>48.7%(38例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1)欠測値は、ノンレスポナー(Non-responder imputation:NRI)として取り扱った。 注2)治験薬の投与を1回以上受け、治験薬投与後にPASIの測定値を少なくとも1つ有する症例</p> <p><PASI達成率の経時的変化:副次評価項目> ・PASI75達成率は、1週後6.4%、2週後34.6%であり、12週後に98.7%に達した後、維持期間を通して高値を示し、52週後にも92.3%であった。</p> <p style="text-align: center;">52週後までのPASI75、PASI90、PASI100達成率の経時的変化 (FAS^{注1)}、導入投与期間及び維持投与期間)</p>  <p>注1)治験薬の投与を1回以上受け、治験薬投与後にPASIの測定値を少なくとも1つ有する症例 注2)欠測値は、ノンレスポナー(Non-responder imputation:NRI)として取り扱った。</p>		12週後(78例)	52週後(78例)	PASI75(主要評価項目)	98.7%(77例)	92.3%(72例)	PASI90(副次評価項目)	83.3%(65例)	80.8%(63例)	PASI100(副次評価項目)	32.1%(25例)	48.7%(38例)
	12週後(78例)	52週後(78例)											
PASI75(主要評価項目)	98.7%(77例)	92.3%(72例)											
PASI90(副次評価項目)	83.3%(65例)	80.8%(63例)											
PASI100(副次評価項目)	32.1%(25例)	48.7%(38例)											

結 果
(続き)

<sPGA(0又は1)達成率:副次評価項目>

・sPGA(0又は1)達成率は12週後に89.7%に達した後、維持投与期間を通して高値を示し、52週後にも83.3%であった。

12週後及び52週後のsPGA(0又は1)及びsPGA(0)達成率^{注1)}(FAS^{注2)})

	12週後(78例)	52週後(78例)
sPGA(0又は1)	89.7%(70例)	83.3%(65例)
sPGA(0)	35.9%(28例)	52.6%(41例)

注1)欠測値は、ノンレスポnder(Non-responder imputation:NRI)として取り扱った。

注2)治験薬の投与を1回以上受け、治験薬投与後にPASIの測定値を少なくとも1つ有する症例

<BSA、NAPSI、PSSIのベースラインからの変化量(LOCF^{注1)}):副次評価項目>

BSA

・局面型皮疹を有する乾癬患者において、12週後のBSAのベースラインからの平均変化量は38.3%の減少、52週後の平均変化量は40.8%の減少であった。

NAPSI

・局面型皮疹を有する乾癬患者でベースラインに爪病変を認める被験者において、12週後のNAPSIスコアのベースラインからの平均変化量は7.7の減少、52週後の平均変化量は23.4の減少であった。

PSSI

・ベースラインで頭皮に病変を認める77例の局面型皮疹を有する乾癬患者のうち、PSSIで評価した74例(96.1%)において、12週後のPSSIスコアのベースラインからの平均変化量は24.8の減少、52週後の平均変化量は23.3の減少であった。

注1)欠測値の補完にはLOCFを用いた。

12週後及び52週後のBSA、NAPSI、PSSIのベースラインからの変化量(FAS^{注1)}、LOCF^{注2)})

局面型皮疹を有する患者	ベースライン (78例)	12週後 (78例)	52週後 (78例)
BSA (%)	78例	78例	78例
平均値±標準偏差	42.9±20.01	4.6±8.13	2.2±5.09
ベースラインからの変化量	—	-38.3±19.26	-40.8±19.73
NAPSI	44例	44例	44例
平均値±標準偏差	31.7±23.70	24.0±23.38	8.3 ±17.59
ベースラインからの変化量	—	-7.7±14.65	-23.4±23.67
PSSI	74例	74例	76例
平均値±標準偏差	26.4±15.49	1.6±3.72	3.0±6.57
ベースラインからの変化量	—	-24.8±15.12	-23.3±16.48

注1)治験薬の投与を1回以上受け、治験薬投与後にPASIの測定値を少なくとも1つ有する症例

注2)欠測値の補完にはLOCFを用いた。

結 果
(続き)

<ヘルスアウトカムのベースラインからの変化量(LOCF^{注1)}):副次評価項目>

Itch NRS

・Itch NRSスコア(0=かゆみなし、10=想像できる中でもっともひどいかゆみ)は、ベースラインに比べて12週後に4.7ポイント減少、52週後に4.8ポイント減少した。

DLQI

・ベースラインのDLQI総スコアは10.9であり、被験者の健康関連QOLへの負担が示唆された。
・ベースラインに比べて12週後の変化量は9.2の減少、52週後では9.6の減少であった。なお、臨床的に重要とみなされる最低閾値は5ポイントである。

QIDS-SR16

・ベースラインのQIDS-SR16スコアは4.4であり、うつ症状の重症度評価では89.7%の患者が軽度(0から10以下)であった。
・ベースラインに比べて12週後の変化量は1.1の減少、52週後の変化量は1.4の減少であった。
・52週後までに、うつ症状の重症度の悪化を示唆する明らかな傾向又は変化は認められなかった。

注1)欠測値の補完にはLOCFを用いた。

12週後及び52週後のヘルスアウトカムのベースラインからの変化量(FAS^{注1)}、LOCF^{注2)})

局面型皮疹を有する患者	ベースライン (78例)	12週後 (78例)	52週後 (78例)
Itch NRS 平均値±標準偏差 ベースラインからの変化量	6.1±2.50 —	1.5±1.93 -4.7±2.68	1.3±1.91 -4.8±2.83
DLQI 平均値±標準偏差 ベースラインからの変化量	10.9±6.48 —	1.6±2.41 -9.2±5.75	1.3±2.05 -9.6±6.24
QIDS-SR16 平均値±標準偏差 ベースラインからの変化量	4.4±4.05 —	3.3±3.74 -1.1±3.65	3.0±2.95 -1.4±3.57

注1) 治験薬の投与を1回以上受け、治験薬投与後にPASIの測定値を少なくとも1つ有する症例

注2) 欠測値の補完にはLOCFを用いた。

関節症性乾癬患者

<ACR改善率^{注1)}:副次評価項目>

・ACR20改善率は、1週後60.0%(3/5例)、2週後100%(5/5例)であり、早期に改善が認められた。
・12週後のACR20改善率は、80.0%(4/5例)であり、36週後まで改善が維持された。
・52週後のACR20改善率は100%(5/5例)であった。

<被験者による疼痛度の評価(関節炎)^{注2)}:副次評価項目>

・関節症性乾癬患者による疼痛度の評価(関節炎)のVAS値は、ベースライン時の62.4から、12週後に15.1、52週後に11.4と、52週後まで低下し続けた。

注1) 欠測値は、ノンレスポンドー(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。

注2) 欠測値の補完にはLOCFを用いた。

<p>結 果 (続き)</p>	<p><u>乾癬性紅皮症患者</u> <全般改善度:探索的評価項目> ・全般改善度の評価では、2週後までに乾癬性紅皮症患者全例で消失12.5%(1/8例)又は改善87.5%(7/8例)が認められた。12週後及び52週後でも消失又は改善が認められた。</p> <p><PASI達成率及びsPGA(0又は1)達成率^{注1)}:探索的評価項目> ・乾癬性紅皮症患者8例における12週後のPASI75、90、100及びsPGA(0又は1)に達した症例数は、それぞれ8例、5例、2例及び4例、52週後ではそれぞれ8例、6例、1例及び6例であった。</p> <p>注1)欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。</p> <p><u>膿疱性乾癬患者</u> <全般改善度:探索的評価項目> ・全般改善度の評価では、2週後までに膿疱性乾癬患者5例中3例(60.0%)で改善が認められ、2例(40.0%)で変化なしであった。12週後では1例(20.0%)で消失、4例(80.0%)で改善が認められ、52週後でも同程度の改善が認められた。</p> <p><PASI達成率及びsPGA(0又は1)達成率^{注1)}:探索的評価項目> ・膿疱性乾癬患者5例における12週後のPASI75、90、100及びsPGA(0又は1)に達した症例数は、それぞれ4例、3例、1例及び3例であり、52週後では、それぞれ4例、3例、2例及び3例であった。</p> <p><皮膚症状の評価^{注2)}:探索的評価項目> ・皮膚症状は、紅斑面積(0~3)、膿疱を伴う紅斑面積(0~3)、浮腫の面積(0~3)のスコア及びその合計スコアで評価した。 ・ベースラインの皮膚症状の合計スコアは2.8であった。12週後では1.4であり、ベースラインから1.4減少した。52週後では0.8であり、ベースラインから2.0の減少が認められた。</p> <p>注1)欠測値は、ノンレスポonder(Non-responder imputation: NRI)として取り扱った。 注2)欠測値の補完にはLOCFを用いた。</p> <p><u>安全性</u> <有害事象> ・52週後までのTEAEは86.8%(79/91例)に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、46.2%(42/91例)に認められ、最もよくみられたのは、鼻咽頭炎8.8%(8/91例)、注射部位反応7.7%(7/91例)であった。 ・重篤な有害事象は3.3%(3/91例、いずれも局面型皮疹を有する乾癬患者)に認められ、このうち2例は重篤な有害事象(それぞれ肺塞栓症、結腸癌)により試験を中止した。 ・治験薬投与中止に至った有害事象は3.3%(3/91例、いずれも局面型皮疹を有する乾癬患者)に認められた(肺塞栓症、好中球減少症、結腸癌、各1例)。 ・52週目までに死亡例はなかった。</p>
---------------------	--

<p>結 果 (続き)</p>	<p><免疫原性(抗イクセキズマブ抗体産生)></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインに抗イクセキズマブ抗体が陽性であった被験者は6.6%(6/91例)であった。 ・52週後まで(導入投与期間及び維持投与期間)に、治験薬投与開始後に抗イクセキズマブ抗体が発現した被験者は11.0%(10/91例)であり、一過性の陽性例が1例、持続的な陽性例が9例であった。 ・ベースライン後、抗イクセキズマブ抗体の陽性例が最初に認められたのは24週時であり、導入投与期間中に陽性例は認められなかった。 ・抗イクセキズマブ抗体が認められたすべての被験者で中和抗体は未確定であり、中和抗体陽性が確定された被験者はいなかった。 ・注射部位反応(PT:注射部位反応)が発現した1例、及びアレルギー／過敏症(PT:湿疹)が発現した1例では当該事象発現時に抗イクセキズマブ抗体が発現していた。これら2例の中和抗体の産生については不明であった。 ・52週後まで(導入投与期間及び維持投与期間)に、免疫原性に関連した新たな安全性の懸念は認められなかった。 ・抗イクセキズマブ抗体が発現した被験者はいずれも局面型皮疹を有する乾癬患者であり、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者では認められなかった。 ・本試験が単群、非盲検試験であること、また治験薬投与開始後の抗イクセキズマブ抗体発現が認められた被験者数が少ないことから、免疫原性と安全性の明確な関連性は特定されなかった。 <p><バイタルサイン></p> <ul style="list-style-type: none"> ・収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体重について、重要な変化又は傾向は認められなかった。 <p><心電図></p> <ul style="list-style-type: none"> ・心電図に臨床的に重要な変動又は傾向は認められなかった。 <p>以上、イクセキズマブの忍容性が確認され、52週後までに予期しない安全性所見は認められなかった。</p>
---------------------	--

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト化抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

イクセキズマブは、炎症性サイトカインである IL-17A に対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。イクセキズマブは IL-17A に特異的に結合し、IL-17A とその受容体との結合を阻害することで、IL-17A の生物活性を中和する¹⁾。

IL-17A は、17 型ヘルパー T 細胞 (Th17 細胞) をはじめとする複数の細胞から産生され、角化細胞を含む上皮細胞、樹状細胞、マクロファージ、線維芽細胞、骨芽細胞及び内皮細胞を含む種々の細胞に作用し、炎症性サイトカインやケモカイン等の産生を誘導する²⁵⁾。このような炎症性反応への関与に加え、IL-17A は骨芽細胞における receptor activation of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) の発現誘導を介して破骨細胞の形成を促進するほか²⁶⁾、炎症性サイトカインと協調的に作用して軟骨のコラーゲン分解を促進することから²⁷⁾、関節症性乾癬 (乾癬性関節炎) 患者、強直性脊椎炎患者及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における骨及び軟骨の破壊にも関与していると考えられる。したがって、Th17 細胞の過剰な活性化及び IL-17A の過剰な産生は、乾癬、関節症性乾癬 (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の病態形成に重要な役割を果たすと考えられている²⁸⁾。

IL-17A は乾癬患者の皮膚において、TNF α との相乗作用により角化細胞を活性化し、オートクライン及びパラクライン反応を持続的に活性化させ、増幅させることで、皮膚の慢性的な炎症を引き起こすと考えられている²⁹⁾。CD3/CD28 共刺激系を用いた *ex vivo* 評価から、健康被験者と比較して乾癬患者の血中では IL-17A 産生 T 細胞数が増加していることが示されている。また、関節症性乾癬患者においても、血中の Th17 細胞の増加³⁰⁾ 並びに皮膚病変及び滑液中の IL-17A 発現量の増加が報告されている³¹⁾。強直性脊椎炎患者においても、末梢血中の Th17 細胞数が増加しているとともに、血清及び滑液中の IL-17A 発現量の増加が認められている^{32~38)}。このように、Th17 細胞の過剰な活性化及び IL-17A の過剰な産生は種々の自己免疫疾患の発症に関与し^{25, 39)}、乾癬や脊椎関節炎 [体軸性脊椎関節炎やその亜集団である強直性脊椎炎、並びに関節症性乾癬 (乾癬性関節炎) を含む] の病態形成に重要な役割を果たすことが示されている。

IL-17 経路は、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患者における付着部炎、骨リモデリングに関与していることが動物を用いた研究から明らかにされている^{40, 41)}。また、IL-17A を中和することで、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発症に関与する細胞レベルでの反応が阻害されるとともに、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患者での疾患活動性が低下することが示されている^{13, 15, 42~45)}。

したがって、IL-17A 活性の中和は乾癬の皮膚病変及び関節炎、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対して有効性を示すと期待される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト IL-17A に対する結合特異性 (*in vitro*)¹⁾

IL-17A は IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 及び IL-17F を含む IL-17 ファミリーに属す。イクセキズマブのヒト IL-17A に対する結合特異性を評価した。

イクセキズマブはヒト IL-17A に濃度依存的に結合し、その他のヒト IL-17 ファミリー及びヒト IL-22 には結合しなかった。したがって、イクセキズマブはヒト IL-17A に特異的に結合することが示された。

2) IL-17A に対する結合親和性 (*in vitro*)¹⁾

イクセキズマブのヒト、カニクイザル、ウサギ、マウス及びラット IL-17A に対する結合親和性を評価したところ、ヒト及びカニクイザル IL-17A に濃度依存的に結合し、解離定数 (K_D) はそれぞれ 1.8 pM 及び 0.8 pM と算出された。ウサギ IL-17A に対する K_D は 1.3 nM 及び 14 nM (二相性) であり、ヒト IL-17A と比較して結合親和性は低かった。マウス及びラット IL-17A には結合しなかった。

また、イクセキズマブのヒト IL-17A 及びヒト IL-17A と IL-17F のヘテロ二量体 (IL-17A/F) に対する結合親和性を検討したところ、イクセキズマブはヒト IL-17A 及びヒト IL-17A/F に濃度依存的に結合し、その K_D はいずれも 3 pM 未満であった。

3) ヒト IL-17A 誘導 GRO α 産生に対する作用 (*in vitro*)

ヒト結腸直腸腺がん上皮細胞株である HT-29 細胞を用い、IL-17A 及び IL-17A/F によって誘導される GRO α 産生に対するイクセキズマブの作用を、約 48 時間培養後の培地中 GRO α 濃度に基づき評価した。イクセキズマブはヒト IL-17A 及びカニクイザル IL-17A によって誘導される GRO α 産生を濃度依存的に阻害し、50% 阻害濃度 (IC_{50}) はそれぞれ 422.2 pM 及び 699.5 pM と算出された。陰性対照であるヒト IgG4 は阻害作用を示さなかった。ヒト IL-17A と同様に、イクセキズマブはヒト IL-17A/F による GRO α 産生を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} は 261.3 pM と算出された。

以上の結果から、*in vitro* においてイクセキズマブはヒト及びカニクイザル IL-17A、ヒト IL-17A/F の生物活性を阻害することが示された。

4) ヒト IL-17A 受容体への結合阻害作用 (*in vitro*)¹⁾

IL-17A は、IL-17RA 及び IL-17RC の二つのサブユニットから成る IL-17A 受容体に結合する。そこで、表面プラズモン共鳴法を用いて、センサーチップ上に固相化したヒト IL-17A に対するヒト IL-17RA-Fc 融合タンパク質、すなわち IL-17R (IL-17A 受容体) の結合をイクセキズマブの非存在下及び存在下で評価した。

固相化したヒト IL-17A にヒト IL-17RA-Fc 融合タンパク質を添加したところ、センサーチップのレスポンス値が増加した。レスポンス値の増加はイクセキズマブの添加によっても認められたが、その後ヒト IL-17RA-Fc 融合タンパク質を添加した場合にはレスポンス値の増加は認められなかった。したがって、イクセキズマブはヒト IL-17A のヒト IL-17RA への結合を阻害することが示された。

5) ヒト Fc γ 受容体及び補体に対する結合 (*in vitro*)

ヒト Fc γ 受容体 I、IIa 及び IIIa (CD64、CD32a 及び CD16a) 並びに補体 C1q に対するイキシセキズマブの結合を評価したところ、CD64、CD32a、CD16a 及び C1q に対するイキシセキズマブの結合は低く、陰性対照であるヒト IgG4 と同程度であった。一方、陽性対照であるヒト IgG1 はいずれの分子に対しても濃度依存的な結合を示した。したがって、イキシセキズマブが *in vivo* で抗体依存性及び補体依存性の細胞傷害を引き起こす可能性は低いと考えられた。

6) ヒト IL-17A 誘導 KC 産生に対する阻害作用 (マウス)¹⁾

ヒト IL-17A を投与したマウスにおいて誘導される keratinocyte chemoattractant (KC) 産生に対するイキシセキズマブの作用を評価した。8~12 週齢の雌性 C57BL/6 マウス (5 例/群) にイキシセキズマブ又はヒト IgG4 を 0.02、0.2、2 及び 20 μ g の用量で静脈内投与し、1 時間後に 3 μ g ヒト IL-17A を皮下投与し、その 2 時間後に血漿中 KC 濃度を測定した。

イキシセキズマブは、ヒト IL-17A による血漿中 KC 濃度の上昇を阻害した。20 μ g 群ではヒト IgG4 群と比較して統計学的に有意な血漿中 KC 濃度の低下が認められ、イキシセキズマブはヒト IL-17A の生物活性を阻害することが示された。

7) 薬力学

第 I 相臨床試験で実施した乾癬患者の皮膚生検において、1 日目から 43 日目にかけて表皮厚並びに増殖性ケラチノサイト、T 細胞及び樹状細胞数の用量依存的な減少傾向が認められた²⁾。(「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

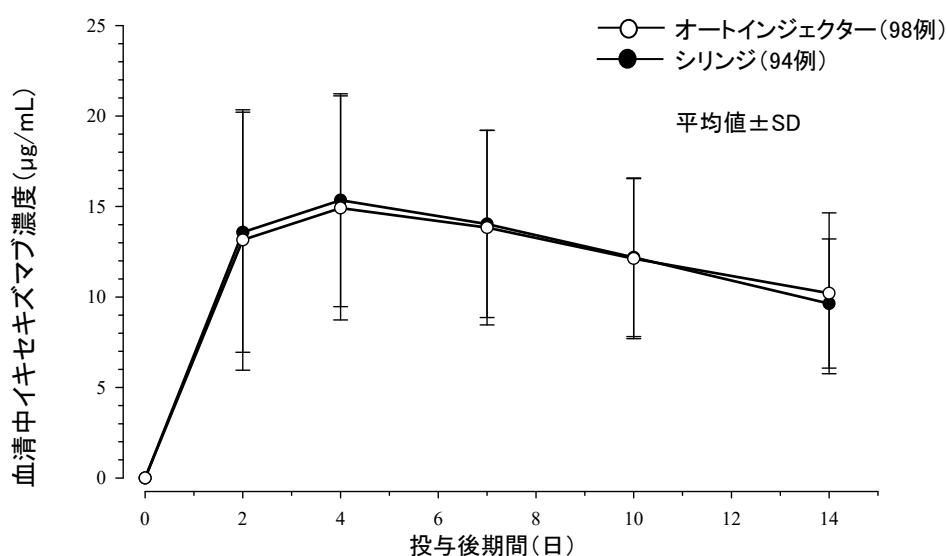
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時の薬物動態(外国人乾癬患者における成績)

外国人乾癬患者に本剤 160 mg^{*}をオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したとき、血清中イクセキズマブ濃度は約 4 日で最高値に達した⁴⁶⁾。



外国人乾癬患者に本剤 160 mg を単回皮下投与したときの血清中濃度推移

外国人乾癬患者に本剤 160 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	幾何平均値 (変動係数%)	
	オートインジェクター (98例)	シリンジ (94例)
C_{max} (µg/mL)	14.8 (46)	15.0 (45)
$C_{14日}$ (µg/mL)	9.22 (51)	8.98 (40)
t_{max} (日) 中央値 (最小値-最大値)	4.00 (1.88 - 14.01)	3.97 (1.88 - 13.96)
$AUC_{(0-14日)}$ (µg・日/mL)	154 (44)	157 (41)

C_{max} : 最高血清中濃度、 t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、 $C_{14日}$: 投与14日目最高血清中濃度
 $AUC_{(0-14日)}$: 0時間から14日目までの血清中濃度-時間曲線下面積

対象: 局面型皮疹を有する外国人乾癬患者204例

方法: 0週時にイクセキズマブを開始用量160 mgで投与し、その後12週時までには非盲検下でイクセキズマブ80 mgを2週間隔で投与した。イクセキズマブの薬物動態解析用の血液試料は、160 mg初回投与後2、4、7、10及び14日目に採取した。

※ 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週間後から 12 週間後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。」である。

2) 単回投与時の薬物動態(外国人尋常性乾癬患者における成績)

外国人尋常性乾癬患者に、イキセキズマブ 5~150 mg[※]を 2 週間隔で計 3 回皮下及び静脈内に反復投与した、第 I 相、多施設共同、被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、用量漸増試験を実施し、単回投与時のノンコンパートメント法による薬物動態を検討した。

検討した 5~150 mg の用量範囲でイキセキズマブの薬物動態は線形性を示すと考えられた^{2, 47)}。

単回投与(皮下及び静脈内投与)したときの薬物動態パラメータ(ノンコンパートメント法)

イキセキズマブの 用量と投与方法	幾何平均値(変動係数%)				
	5 mg皮下 (8例)	15 mg皮下 (8例)	15 mg静脈内 (5例)	50 mg皮下 (8例)	150 mg皮下 (8例)
C_{max} (ng/mL)	336 (44)	612 (48)	3640 (24)	3000 (67)	8190 (39)
t_{max} (日) 中央値(最小値-最大値)	7.06 (1.99 - 10.26)	5.65 (3.93 - 10.02)	0.13 (0.05 - 0.38)	3.98 (1.93 - 9.99)	4.01 (2.00 - 10.29)
$AUC_{(0-tlast)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{日}/\text{mL}$)	3.72 (41)	7.01 (49)	21.2 (29)	34.0 (70)	101 (41)
$AUC_{(0-14\text{日})}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{日}/\text{mL}$)	3.66 (40)	6.75 (52)	21.4 (25)	32.8 (70)	95.1 (39)
$AUC_{(tlast-\infty)}$ (%)	42 (38) ^{注1)}	56 (27) ^{注2)}	30 (41)	47 (45) ^{注3)}	62 (20) ^{注4)}

注1) n=4、注2) n=5、注3) n=7、注4) n=6

C_{max} : 最高血清中濃度、 t_{max} : 最高血清中濃度到達時間

$AUC_{(0-tlast)}$: 0時間から最終測定時までの血清中濃度-時間曲線下面積

$AUC_{(0-14\text{日})}$: 0時間から14日目までの血清中濃度-時間曲線下面積

$AUC_{(tlast-\infty)}$: 最終測定時から無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積

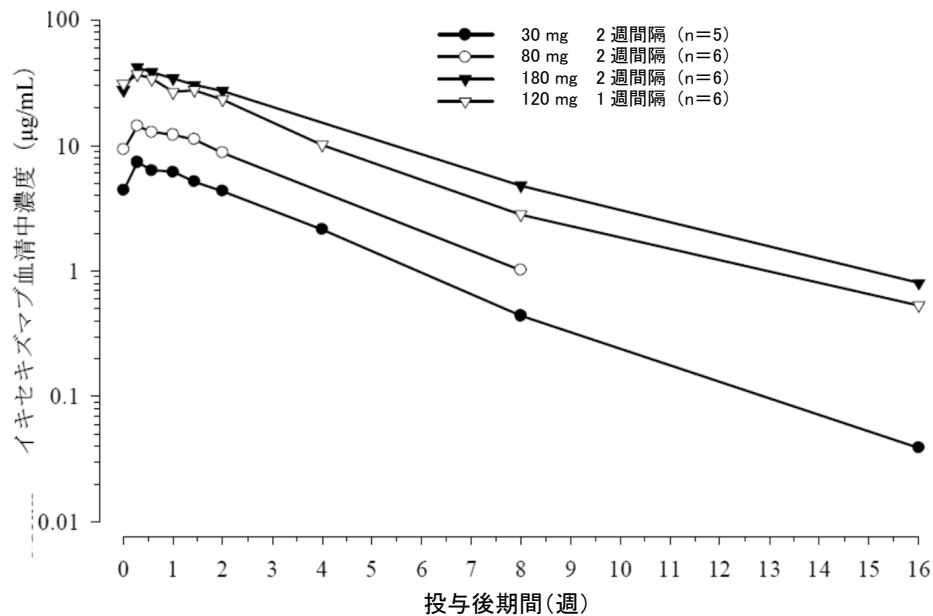
対象: 局面型皮疹を有する外国人乾癬患者 37 例

方法: イキセキズマブ 1 回 5、15、50、150 mg を 2 週間隔で計 3 回皮下及び静脈内投与し、イキセキズマブの薬物動態パラメータを検討した第 I 相、多施設共同、被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、用量漸増試験(RHAG 試験)。本試験は 5 つのコホートで構成され、第 1、第 2、第 4 及び第 5 コホートでは、イキセキズマブ 5、15、50、150 mg をそれぞれ皮下投与し、第 3 コホートでは、イキセキズマブ 15 mg を静脈内投与した。イキセキズマブの薬物動態解析用の血液試料は、初回投与後 1、3、9、48 及び 96 時間、8 及び 11 日目、15 日目(2 回目投与前)、29 日目(3 回目投与前)、並びに後観察期間の 43 及び 113 日目に採取した。

※ 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週間後から 12 週間後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。」である。

3) 反復投与試験(日本人関節リウマチ患者における成績)

日本人関節リウマチ患者^{*1}にイキシセキズマブ 30~180 mg^{**2}を1又は2週間隔で反復皮下投与したとき、血清中濃度はおおむね用量に比例して増加した¹⁹⁾。



最終投与後の血清中濃度推移(平均値)(ノンコンパートメント法)

最終投与後の薬物動態パラメータ(ノンコンパートメント法)

用量	幾何平均値(変動係数%)			
	30 mg 2週間隔投与	80 mg 2週間隔投与	180 mg 2週間隔投与	120 mg 1週間隔投与
例数	5	6	6	6
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	7.05 (26)	13.5 (43)	39.3 (42)	33.1 (56)
$C_{min,ss}$ (µg/mL)	4.25 (33)	8.08 (50)	23.8 (46)	25.0 (37)
$t_{max,ss}$ (日) 中央値(最小値-最大値)	1.96 (1.91 - 7.00)	1.93 (1.89 - 3.97)	1.95 (1.88 - 2.02)	3.89 (1.93 - 3.99)
$AUC_{0-14日,ss}$ ^{注1)} (µg・日/mL)	77.2 (26)	151 (44)	437 (42)	208 (48)
$t_{1/2}$ (日)	13.9 (15)	12.9(33)	16.5 (27)	15.2 (19)

注1) 2週間隔投与群は0時間から14日目まで、1週間隔投与群は0時間から7日目までの血清中濃度-時間曲線下面積

対象: メトトレキサートを投与している日本人関節リウマチ患者 24 例

方法: 多施設共同、無作為化、被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、用量漸増試験。イキシセキズマブ 1 回 30、80、180 mg を 2 週目までは 1 週間隔で、その後は 2 週間隔で 10 週目まで皮下投与した。120 mg 投与群は、初回 240 mg を投与し、その後 1 週間隔で 120 mg を 10 週目まで投与した。2 週間隔投与群は 0 時間から 14 日目まで、1 週間隔投与群は 0 時間から 7 日目までのイキシセキズマブの薬物動態を検討した。

※1 本試験は関節リウマチ患者を対象に実施した。関節リウマチ患者及び乾癬患者において本剤の曝露量は類似している。(本剤の関節リウマチへの使用は本邦では承認されていない)

本剤の承認された効能又は効果は、「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」である。

※2 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイキシキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。」であり、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイキシキズマブ(遺伝子組換え)として1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

4) 反復投与試験(日本人乾癬患者における成績)

日本人乾癬患者(局面型皮疹を有する乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者)にイキシキズマブの160 mg^{*}を開始用量とし、2週目より80 mg^{*}を2週間隔で皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度(幾何平均値)は約8~13 µg/mLであり、維持投与期に80 mg^{*}を4週間隔で皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度(幾何平均値)は約3.5 µg/mLであった⁴⁸⁾。また、日本人乾癬患者(9例)に本剤の160 mgを開始用量とし、2週目より80 mgを2週間隔で皮下投与したときの定常状態(投与24週時)のトラフ濃度の幾何平均値(変動係数%)は11.4 µg/mL(61%)であった⁴⁹⁾。

※ 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイキシキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。」である。

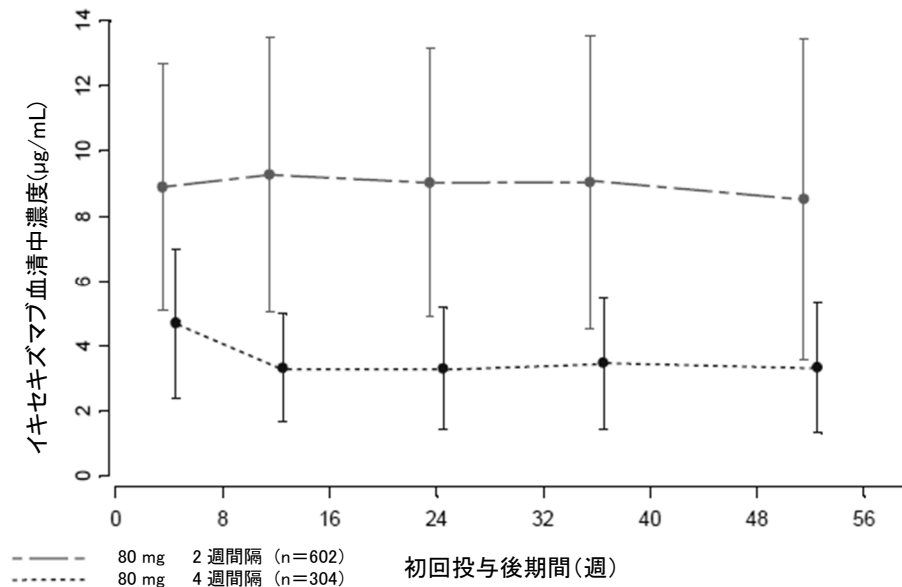
5) 反復投与試験(外国人及び日本人^{*}強直性脊椎炎患者における成績)

強直性脊椎炎患者(42例)にイキシキズマブ80 mgを4週間隔で皮下投与したときの定常状態(投与16週時)のトラフ濃度の幾何平均値(変動係数%)は3.48 µg/mL(57%)であった⁵⁰⁾。

※ 日本で組み入れられたアジア人患者

6) 反復投与試験(外国人及び日本人乾癬患者における成績)

外国人及び日本人乾癬患者(局面型皮疹を有する乾癬患者)にイクセキズマブ 160 mg[※]を開始用量とし、以降イクセキズマブ 80 mg[※]を3種類の投与方法(4週間隔投与群、2週間隔投与群又は4週/2週間隔投与群)で52週まで反復皮下投与したとき、定常状態に達した後の4週間隔投与群及び2週間隔投与群のイクセキズマブ血清中トラフ濃度は、12週時以降のデータが示すとおり安定して維持されていた⁴⁹⁾。



反復投与後の投与間隔別血清中トラフ濃度(平均値±標準偏差)

対象: 中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人及び日本人乾癬患者 1227 例

方法: 多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験。0週時にイクセキズマブを開始用量 160 mg で投与し、以降 80 mg を 2週に 1回又は 4週に 1回皮下投与した。イクセキズマブの薬物動態解析用の血液試料は、スパースサンプリング法を用いて 52週時まで採取した。

※ 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に 160 mg を皮下投与し、2週後から 12週後までは 1回 80 mg を 2週間隔で皮下投与し、以降は 1回 80 mg を 4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回 80 mg を 2週間隔で皮下投与できる。」である。

7) 反復投与試験(日本人の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における成績)

日本人の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者 3 例にイクセキズマブ 80 mg を 4週間隔で皮下投与したときの定常状態(投与 16 週時)のトラフ濃度の幾何平均値(変動係数%)は 2.50 μ g/mL(42%)であった⁴⁸⁾。

8) 母集団薬物動態解析(外国人及び日本人乾癬患者における成績)

外国第 I 相 (RHAG 試験)、外国第 II 相 (RHAJ 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (UNCOVER-1) の 3 試験を用いた母集団薬物動態解析 (N=1399) に、さらに国内第 III 相試験 (UNCOVER-J) のデータ (N=91) を加え、母集団薬物動態解析 (N=1490) を実施した。乾癬患者に本剤の 160 mg を開始用量とし、2 週目より 80 mg を 2 週間隔で皮下投与したときの、母集団薬物動態解析に基づく投与 10~12 週時の薬物動態パラメータの推定値は、下表のとおりであった⁵²⁾。

母集団薬物動態解析から得られた推定値

	幾何平均値 (変動係数%)		
	国際共同試験 (UNCOVER-1)		国内臨床試験 (UNCOVER-J)
	日本人 (9例)	外国人 (424例)	日本人 (91例)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	14.9 (25.4)	14.4 (34.0)	17.1 (27.8)
$AUC_{(0-14\text{日})}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{日/mL}$)	164 (27.7)	164 (41.5)	195 (31.5)
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	8.04 (34.8)	8.49 (59.3)	10.1 (39.1)
$t_{1/2}$ (日) 中央値 (最小値-最大値)	11.4 (6.40 - 13.4)	13.2 (0.410 - 44.0)	12.2 (5.58 - 28.5)

9) 注入器及び投与部位が薬物動態に及ぼす影響

オートインジェクター及びシリンジを用いて、イクセキズマブを開始用量 160 mg で単回皮下投与したときの薬物動態は、両注入器間で同様であった。イクセキズマブの曝露量 (AUC_{0-t} 、 C_{max}) は、大腿部に投与したときにわずかに高かったものの、上腕部、大腿部、腹部すべての投与部位の曝露量の範囲には、十分な重なりが見られた。

10) 病型別の薬物動態

① 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

日本人乾癬患者にイクセキツマブの 160 mg を開始用量とし、2 週目より 80 mg を 2 週間隔、12 週以降、80 mg を 4 週間隔で皮下投与したときのトラフ濃度は下表のとおりであった⁴⁸⁾。また、活動性関節症性乾癬患者での定常状態における血清中イクセキズマブのトラフ濃度は、乾癬患者を対象とした第 III 相試験で対応する用法及び用量を用いたときのトラフ濃度と同程度であった⁵³⁾。

日本人乾癬患者の病型別イクセキズマブトラフ濃度

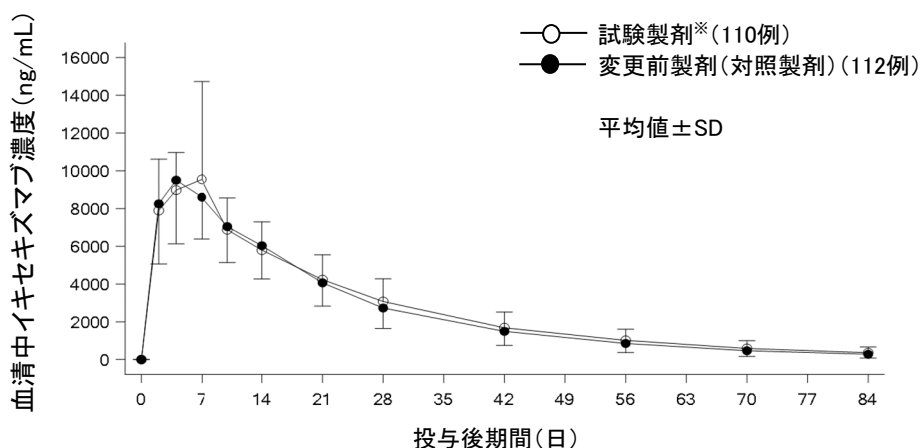
		投与前値 (μg/mL)、幾何平均値 (変動係数%) [例数]		
		2週	12週	52週
乾癬の病型	全体集団	8.69 (46.7) [24例]	9.35 (44.6) [26例]	2.57 (66.2) [12例]
	尋常性乾癬 (関節症性乾癬を含む)	8.18 (47.7) [19例]	9.43 (41.0) [20例]	2.57 (70.2) [11例]
	関節症性乾癬	4.94 (41.0) [5例]	8.04 (40.6) [6例]	2.23 (—) [2例]
	膿疱性乾癬	13.3 (—) [2例]	13.4 (—) [2例]	—
	乾癬性紅皮症	9.67 (32.7) [3例]	7.49 (66.9) [4例]	2.60 (—) [1例]

② 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

薬物動態は尋常性乾癬、関節症性乾癬と同様であった。

11) 生物学的同等性試験(添加剤変更製剤及び変更前製剤における成績)

健康な男性又は女性の外国人にイクセキズマブ変更前製剤(対照製剤)80 mg 又はイクセキズマブ試験製剤[※]80 mg を単回皮下投与したとき、血清中イクセキズマブの濃度推移は、変更前製剤(対照製剤)と試験製剤[※]で類似していた。変更前製剤に対する試験製剤[※]の AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は、すべて 0.80 から 1.25 の範囲内であり、生物学的同等性が示された^{20、23)}。



健康な男性又は女性の外国人に変更前製剤(対照製剤)80 mg 又は試験製剤[※]80 mg を単回皮下投与したときの血清中濃度推移

健康な男性又は女性の外国人に変更前製剤(対照製剤)80 mg 又は試験製剤[※]80 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	最小二乗幾何平均値、最小二乗幾何平均値の比、90% CI			
	試験製剤 [※] (110例) ^{注1)}	変更前製剤 (対照製剤) (112例) ^{注1)}	変更前製剤に対する 最小二乗幾何平均値の比	90% CI (最小値-最大値)
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{日}/\text{mL}$)	219	207	1.06	(0.990 - 1.13)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{日}/\text{mL}$)	227	213	1.07	(0.995 - 1.14)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	9.97	9.66	1.03	(0.960 - 1.11)

注 1) 統計解析計画書に従い、Day85 までにすべての PK 評価試料が回収された被験者又は Day15 以降の PK 評価試料 1 試料が欠落した被験者を対象とした。

対象: 健康な男性又は女性の外国人245例

方法: 多施設共同、被験者盲検、2群、無作為化、並行群間試験。3種の体重カテゴリ(70.0 kg未満、70.0~80.0 kg、及び80.0 kg超)に層別化し、イクセキズマブ変更前製剤(対照製剤)80 mg又は試験製剤[※]80 mg、及び注射部位(腕、大腿部、又は腹部)に無作為に割り付け、Day1に単回皮下投与した。

※ 添加剤変更製剤

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

モノクローナル抗体であるイクセキズマブは他の免疫グロブリンと同様、尿中に排泄されないと推測された。また、イクセキズマブの IL17-A に対する高い特異性並びに IL17-A がチトクローム P450 の mRNA 発現量及び活性に対して明らかな影響を及ぼさないことを示す *in vitro* 試験の結果から、チトクローム P450 に対する直接的及び間接的な作用はないと推測された。そのため、腎排泄及びチトクローム P450 で代謝される薬剤との薬物相互作用を検討するための臨床試験は実施しておらず、該当資料なし。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

外国第 I 相 (RHAG 試験)、外国第 II 相 (RHAJ 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (UNCOVER-1) の 3 試験における乾癬患者計 1399 例 (日本人 31 例を含む) から得られた血清中濃度測定データを用いて、2-コンパートメントモデルに基づく母集団薬物動態解析を実施し PK パラメータを推定した⁵⁴⁾。

(2) 吸収速度定数

0.010 (h⁻¹)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析 (N=1399) より、局面型皮疹を有する乾癬患者のクリアランスの幾何平均値 (変動係数%) は、0.0161 L/h (37%)、半減期は約 13 日と推定された。クリアランスは用量によらず一定であった⁵⁴⁾。

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析 (N=1399) より、局面型皮疹を有する乾癬患者における中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの定常状態の分布容積の幾何平均値 (変動係数%) は、それぞれ 2.73 L (44%) 及び 4.28 L (19%) であり、合計 7.11 L (29%) と推定された⁵⁴⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

「VII. 2. (1) 解析方法」の項参照

(2) パラメータ変動要因

1) 体重

外国第 I 相 (RHAG 試験)、外国第 II 相 (RHAJ 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (UNCOVER-1) の 3 試験における計 1399 例 (日本人 31 例を含む) の乾癬患者データを用いた母集団薬物動態解析より、体重はクリアランス及び分布容積に対する統計学的に有意な共変量として特定された。血清中イキセキズマブのトラフ濃度は、体重の重い患者ほど低い傾向がみられたものの、体重カテゴリー (100 kg 未満、100 kg 以上、又は体重四分位) で層別化したときの曝露量の分布には、大きな重なりが認められた⁵⁴⁾。

2) 腎機能障害及び肝機能障害

母集団薬物動態解析 (N=1399) により、クレアチンクリアランスは、イキセキズマブの薬物動態に影響を与えないことが示された⁵⁴⁾。腎機能及び肝機能の影響を検討することを目的とした臨床薬理試験は実施しなかった。

3) 年齢

母集団薬物動態解析 (N=1399) で、年齢はイキセキズマブの薬物動態に臨床的影響を与える因子ではなかった⁵⁴⁾。

4) 性別

母集団薬物動態解析(N=1399)で、性別はイクセキズマブの薬物動態に臨床的影響を与える因子ではなかった。母集団薬物動態解析に含まれる患者の性別は男性 68%、女性 32%であった⁵⁴⁾。

5) 人種/民族

母集団薬物動態解析(N=1399)で、人種及び民族はイクセキズマブの薬物動態に臨床的影響を与える因子ではなかった⁵⁴⁾。日本人乾癬患者を対象とした国内第 III 相試験(UNCOVER-J)の母集団薬物動態解析では、「日本人」はクリアランスに影響を与える因子と特定され、外国人に比べ日本人乾癬患者のクリアランスは 13.9%高く、曝露量は約 12%低く推定された。「日本人」のクリアランスに対する影響をモデルに組み入れたとき、個体間変動の減少は 1%未満であった。同体重における濃度推移をモデルによって推定したとき、日本人と外国人の濃度推移は大きく重なっていたため、このクリアランスの違いは臨床的に影響のない程度と考えられた⁵²⁾。

6) 薬物相互作用

母集団薬物動態解析(N=1399)において、10%以上の乾癬患者が服用していた併用薬は、3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA)還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin-converting-enzyme:ACE)阻害薬及びNSAIDであり、いずれの薬剤もイクセキズマブの薬物動態に影響を与える因子とは特定されなかった⁵⁴⁾。

7) 免疫原性

母集団薬物動態解析(N=1399)で、大部分の抗イクセキズマブ抗体陽性例のイクセキズマブ曝露量は、抗イクセキズマブ抗体陰性例の曝露量と同程度であった。導入投与期間の血清中イクセキズマブ濃度が低値(100 ng/mL 未満)であった少数の被験者のほとんどが中程度から高度の抗イクセキズマブ抗体抗体価($\geq 1:160$)を示した。抗イクセキズマブ抗体抗体価及び中和抗体の有無はいずれも母集団薬物動態モデルのクリアランスに影響を与える因子であった。中程度から高度の抗体価($\geq 1:160$)を示す抗イクセキズマブ抗体陽性例のクリアランス(中央値)は、抗イクセキズマブ抗体陰性例又は低抗体価($< 1:160$)の抗イクセキズマブ抗体陽性例と比較して、約 2 倍に増加すると推定された。一方、中和抗体陽性例のクリアランス(代表値)は、抗イクセキズマブ抗体陰性例と比較して約 8 倍に増加すると推定された。抗イクセキズマブ抗体抗体価と中和抗体陽性の両方の影響を加味したとき、12 週時のクリアランス(中央値)は、抗イクセキズマブ抗体陰性例のクリアランス(中央値)と比較して、約 18 倍に増加すると推定された⁵⁴⁾。

4. 吸収

イキシセキズマブ 5~160 mg[※]の用量範囲で局面型皮疹を有する乾癬患者に単回皮下投与したとき、投与後 4~7 日で最高血清中濃度に達した。反復皮下投与時の定常状態においても、最高血清中濃度に達するまでの時間は単回投与時と同程度と推定された。

※ 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において承認された用法及び用量は、「通常、成人にはイキシセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。」である。

絶対的バイオアベイラビリティ

母集団薬物動態解析(N=1399)において、皮下投与時のバイオアベイラビリティは 60~90%と推定された⁵⁴⁾。

なお、UNCOVER-J のデータを加えて実施した母集団薬物動態解析(N=1490)では UNCOVER-1 と UNCOVER-J のバイオアベイラビリティは同じ値であった。RHAG 試験の母集団薬物動態解析では、皮下投与時のバイオアベイラビリティは 54%(個体間変動 35%)と推定された。

以上より、イキシセキズマブを皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 54~90%と推定され、他の IgG モノクローナル抗体で報告されている皮下投与時のバイオアベイラビリティの範囲^{55,56)}と同程度であった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

雌カニクイザルにイキシセキズマブを妊娠 20 日から 139 日まで週 1 回、皮下投与したとき、帝王切開日(妊娠 140~142 日)における胎児血清中(臍帯血中)イキシセキズマブ濃度は、母動物血清中濃度の約 22%(5 mg/kg 群: 25%、50 mg/kg 群: 18%)であり、胎盤を介した胎児へのイキシセキズマブの移行が示された。

(3) 乳汁への移行性

雌カニクイザルにイキシセキズマブ 5 及び 50 mg/kg を妊娠 20~22 日から分娩まで週 1 回、皮下投与したとき、少なくとも分娩後 56 日まで乳汁中にイキシセキズマブが検出された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

母集団薬物動態解析(外国第 I 相、第 II 相試験及び国際共同第 III 相試験に基づく検討、N=1399)より、局面型皮疹を有する乾癬患者における中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの定常状態の分布容積の幾何平均値(変動係数%)は、それぞれ 2.73 L(44%)及び 4.28 L(19%)であり、合計 7.11 L(29%)と推定され、末梢コンパートメントへのイキセキズマブの分布は限定的と推定された⁵⁴⁾。これらの値は、既知の IgG モノクローナル抗体で報告されている薬物動態パラメータ^{55,56)}と同程度であった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

イキセキズマブは、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に、異化作用によってペプチド及びアミノ酸に分解されて体内から消失すると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

他の免疫グロブリンと同様に、チトクローム等の代謝酵素は関与しないと考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない(皮下投与する薬剤であるため)

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

イキセキズマブは、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に、尿中には排泄されず、異化作用によってペプチド及びアミノ酸に分解されて体内から消失すると考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

イキセキズマブ(遺伝子組換え)はタンパク質であることから、透析で除去されないと考えられる。

腹膜透析: 該当資料なし

血液透析: 該当資料なし

直接血液灌流: 該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。

本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.2、15.1.2 参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.3 参照]

(解説)

1.1 感染症の発症等の緊急時に十分に対応できる医療施設及び医師のもと、又はそのような医療施設・医師(他科を含む)と連携し、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識や経験を有する医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用されるよう注意喚起を設定した。また、本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があること、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性があること、本剤で治療中に悪性腫瘍の発現が報告されていることから、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療が開始されるよう注意喚起を設定した。

なお、乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験の治験実施計画書では、結核の既往を有する又はスクリーニング時の結核検査が陽性である患者については、活動性結核を示すエビデンスがない場合にのみ組み入れられた。乾癬患者を対象とした臨床試験の併合解析の結果(延べ投与例数:4204例、総曝露期間:4729.7人年)、本剤投与群において、活動性結核の発症又は結核再燃の事象は認められなかった。また、同じ併合解析において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様)の発現率は、0.5/100人年(発現割合:0.5%、23/4204例)であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率(1.14/100人年[95%信頼区間:1.07, 1.20])と同程度であった⁵⁷⁾。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.5/100人年(発現割合:0.5%、23/4204例)であった。強直性脊椎炎患者を対象とした臨床試験の併合解析の結果(延べ投与例数:641例、総曝露期間:749.6人年)、本剤投与群において、悪性腫瘍の発現率は、0.4/100人年(発現割合:0.5%、3/641例)であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率(1.05/100人年[95%信頼区間:0.94, 1.17])と同程度であった⁵⁸⁾。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。

1.2 本剤はヒトインターロイキン(IL)-17A に対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、IL-17A に結合し IL-17A の受容体への結合を阻害することによりその作用を抑制する。生物学的製剤の投与に伴う免疫調整は、

重篤な感染症を引き起こす可能性がある。臨床試験において重篤な感染症の発現割合は本剤群とプラセボ群の間で同程度であるものの、感染症の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められていること、また、本剤の薬理作用を踏まえると、重篤な感染症の発現リスクが増加する可能性は否定できないことから、注意喚起として設定した。

1.3 本剤による治療開始前の適応疾患に対する既存治療の適用について注意喚起を設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.2、9.1.1、11.1.1 参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、8.2、9.1.2 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する患者

(解説)

2.1 本剤投与により重篤な感染症が悪化する可能性を考慮し禁忌とした。

2.2 本剤投与により結核の症状が悪化する可能性を考慮し禁忌とした。なお、本剤の臨床試験においては活動性結核の患者は除外されていたため、実際に症状が悪化したというデータはない。

2.3 一般に過去に本剤の成分に対し過敏症を発現した場合、本剤の再投与によりさらに重篤な過敏症状を発現する可能性があることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、9.1.1 参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加えインターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2 参照]

8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

8.4 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2 参照]

8.6 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。

自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。更に、オートインジェクター又はシリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行い、使用済みのオートインジェクター又はシリンジを廃棄する容器等を提供すること。

(解説)

- 8.1 本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があることから設定した。
- ウイルス、細菌又は真菌等による感染症が報告されている。本剤が IL-17A の作用を抑制することで免疫応答に影響し、感染症が発現又は増悪するおそれがある。また、IL-17 はカンジダ感染に対する粘膜防御において重要な役割を担っていると考えられていることから^{59~61)}、カンジダ感染に関連する治療関連有害事象の発現の増加は本剤の作用機序との関連性が示唆された。
- 8.2 結核の既往歴を有する患者では本剤投与により結核を活動化させる可能性を考慮し慎重に投与を行う必要があるため設定した。
- 8.3 本剤投与中の生ワクチンの投与の経験がなく、接種に対する応答が不明なため設定した。
- 8.4 他の生物学的製剤との併用の経験がなく、また他の生物学的製剤から期間を置かない切り替えを行った際の安全性及び有効性は確立していないことから設定した。
- 8.5 乾癬患者を対象とした臨床試験の併合解析の結果(延べ投与例数:4204 例、総曝露期間:4729.7 人年)、本剤投与群において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様)の発現率は、0.5/100 人年(発現割合:0.5%、23/4204 例)であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率(1.14/100 人年[95%信頼区間:1.07, 1.20])と同程度であった⁵⁷⁾。強直性脊椎炎患者を対象とした臨床試験の併合解析の結果(延べ投与例数:641 例、総曝露期間:749.6 人年)、本剤投与群において、悪性腫瘍の発現率は、0.4/100 人年(発現割合:0.5%、3/641 例)であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率(1.05/100 人年[95%信頼区間:0.94, 1.17])と同程度であった⁵⁸⁾。しかし、臨床試験における評価例数及び評価期間は悪性腫瘍の発現リスクを評価する上で十分とは言えないこと、また、本剤が免疫調整作用を有するため、悪性腫瘍に対する宿主防御機構が影響を受ける可能性は否定できないことから、設定した。
- 8.6 本剤は皮下投与の注射剤であり、医師又は医師の直接の監督のもとで投与することが適切として、注意喚起を設定した。自己投与の適用については、医師によるその妥当性の検討及び確認が必要であり、医師の管理指導の下で実施することが重要であることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者

症状を悪化させるおそれがある。[1.2、2.1、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[8.2 参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、2.2、8.2 参照]

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

・結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者

・インターフェロン γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者

・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 炎症性腸疾患の患者

炎症性腸疾患(クローン病や潰瘍性大腸炎)の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。症状を悪化させるおそれがある。[11.1.4 参照]

(解説)

9.1.1 本剤の投与により感染症の症状を悪化させる可能性があることから設定した。

9.1.2 結核の既往歴を有する患者では、本剤投与により結核を活動化させる可能性を考慮し、本剤投与前に抗結核薬を原則投与する必要があることから設定した。なお、乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験の治験実施計画書では、結核の既往を有する又はスクリーニング時の結核検査が陽性である患者については、活動性結核を示すエビデンスがない場合に組み入れを許可した。乾癬患者を対象とした臨床試験の併合解析の結果(延べ投与例数:4204 例、総曝露期間:4729.7 人年)、本剤投与群において、活動性結核の発症又は結核再燃の事象は認められなかった。

9.1.3 本剤投与により炎症性腸疾患を悪化させる可能性を考慮し設定した。

IL-17 の中和により炎症性腸疾患のリスクが上昇するメカニズムは不明だが、Th17 細胞は炎症性腸疾患の病態に重要な役割を果たすと想定する報告もあり⁶²⁾、本剤の IL-17A 中和作用が炎症性腸疾患の病態に影響を及ぼす可能性を否定できない。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった。

(解説)

カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験成績から胎児及び出生児へのリスクは低いと考えられるが、妊婦は臨床試験から除外されており、ヒトでの影響を評価するための十分な情報が得られていないため設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトの乳汁への移行や授乳された乳児の血液中への移行の有無は不明であるが、カニクイザルでは乳汁への移行が認められた。

(解説)

臨床データがなく、本剤の乳汁及び胎児への移行は不明であるが、カニクイザルでは乳汁への移行が認められているため設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等における臨床試験は実施されていないため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者における一般的な注意事項として設定した。

本剤の乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相プラセボ対照臨床試験 3 試験を併合した 3119 例の 12 週の集計において、195 例 (6.3%) が 65 歳以上 74 歳以下、31 例 (1.0%) が 75 歳以上であった。高齢者と若年者の間に安全性プロファイルの違いは認められなかったが、75 歳以上の被験者数が十分ではないため、75 歳以上の高齢者への影響を結論づけることは困難であると考えられた。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

- (2) 併用注意とその理由
設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症(0.4%)

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.2、2.1、9.1.1 参照]

11.1.2 重篤な過敏症反応(0.1%)

アナフィラキシー(血管浮腫、蕁麻疹等)等の重篤な過敏症反応があらわれることがある。

11.1.3 好中球数減少(0.6%)

11.1.4 炎症性腸疾患(0.4%)

[9.1.3 参照]

11.1.5 間質性肺炎(頻度不明)

間質性肺炎が報告されているので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(解説)

- 11.1 本剤の乾癬患者、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患者を対象とした第 III 相臨床試験を併合した集計に基づき、重大な副作用として、重篤な感染症、重篤な過敏症反応、好中球数減少及び炎症性腸疾患を記載した。
 - 11.1.1 臨床試験において、蜂巣炎、虫垂炎、肺炎等の重篤な感染症の報告例が認められた。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
 - 11.1.2 臨床試験において、重篤な過敏症反応の報告例が認められた。(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)
 - 11.1.3 臨床試験において、好中球数減少の報告例が認められた。

本剤の乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相プラセボ対照臨床試験 3 試験を併合した 3119 例の 12 週の集計において、本剤が投与された併合群 2328 例(日本人 20 例含む)の臨床検査値変動の解析の結果、導入投与期間のベースライン後のいずれかの時点で Grade 2($<1.5-1.0 \times 10^9/L$)以上の好中球数

減少が認められた割合は 2.3%でプラセボ投与群の 0.5%と比較して高かった。乾癬患者を対象とした臨床試験の併合解析の結果、Grade 3 ($1.0-0.5 \times 10^9/L$)以上の好中球数減少の発現割合は、0.2%(9/4204例)であった。

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を対象とした臨床試験の併合解析の結果、Grade 3 の好中球数減少は認められなかったが、Grade 4 ($0.5 \times 10^9/L$)の好中球数減少が 0.3%(1/291例)に認められた。

- 11.1.4 臨床試験において、炎症性腸疾患の報告例が認められた。投与中は、炎症性腸疾患の臨床症状(腹痛、下痢、体重減少、発熱、慢性の粘血・血便など)の悪化がないかを注意すること。腹痛、下痢、体重減少、発熱などクローン病を疑う症状、慢性の粘血・血便など潰瘍性大腸炎を疑う症状が発現した場合は、専門医に相談すること。持続性又は反復性の粘血便・血性下痢などがあり炎症性腸疾患が疑われるときには、理学的検査(バイタル、視診、触診、聴診等による腹部を含む全身の適切な身体診察)や血液検査(血算、炎症所見など)を行い、次に大腸内視鏡検査を考慮すること。(「Ⅷ. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」の項参照)
- 11.1.5 本邦では、発現機序が明確である等確定的な事象のみならず、発現機序が明確でない場合や臨床試験成績ではリスクが示唆されていない場合等の潜在的な事象も、従来「副作用」として取り扱い、事象の重要性も考慮の上、予防的に安全対策措置を講じている。本剤の間質性肺炎について、発現機序の観点等からは本剤との関連性は必ずしも明確ではないものの、国内症例の評価に基づき、予防的に安全対策措置を講じるために重大な副作用の項にて注意喚起の記載を設定した。本剤の投与中は、患者の状態を十分に観察し、間質性肺炎の早期発見に留意すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	1~10%未満	1%未満
感染症		上気道感染(鼻咽頭炎、上気道感染)、白癬感染	口腔カンジダ症、鼻炎、結膜炎、インフルエンザ、食道カンジダ症
呼吸器			口腔咽頭痛
消化器			悪心
皮膚			蕁麻疹
注射部位	注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位疼痛等)		

(解説)

その他の副作用の発現頻度は、乾癬、関節症性乾癬、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患者を対象とした以下の第 III 相臨床試験を併合した集計結果より算出した。

UNCOVER-1, 2, 3(本剤 2 週間隔投与/本剤 4 週間隔投与):60 週、UNCOVER-J(本剤 2 週間隔投与/本剤 4 週間隔投与):52 週、SPIRIT-P1(本剤 2 週間隔投与):52 週、IXORA-P(本剤 2 週間隔投与):52 週、COAST-V(本剤 4 週間隔投与):52 週、COAST-W(本剤 4 週間隔投与):52 週、COAST-X(本剤 4 週間隔投与):52 週

◆副作用頻度一覧表等

1. 乾癬、関節症性乾癬、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患者を対象とした第III相臨床試験を併合した副作用(外国人及び日本人)

UNCOVER-1, 2, 3(Q2W/Q4W):60週、UNCOVER-J(Q2W/Q4W):52週、SPIRIT-P1(Q2W)、IXORA-P(Q2W):52週、COAST-V(Q4W):52週、COAST-W(Q4W):52週、COAST-X(Q4W):52週

	合計
評価対象例数	1785
副作用発現例数	599
副作用発現割合(%)	33.6
副作用の種類	N(%)
血液およびリンパ系障害	19(1.1)
好中球減少症	9(0.5)
白血球減少症	6(0.3)
血小板減少症	3(0.2)
貧血	2(0.1)
リンパ節症	1(0.1)
リンパ球減少症	1(0.1)
正色素性正球性貧血	1(0.1)
心臓障害	5(0.3)
冠動脈攣縮	1(0.1)
心房細動	1(0.1)
期外収縮	1(0.1)
心筋梗塞	1(0.1)
上室性期外収縮	1(0.1)
耳および迷路障害	4(0.2)
回転性めまい	2(0.1)
外耳の炎症	1(0.1)
耳漏	1(0.1)
内分泌障害	1(0.1)
慢性甲状腺炎	1(0.1)
眼障害	13(0.7)
眼瞼炎	2(0.1)
ドライアイ	2(0.1)
虹彩毛様体炎	2(0.1)
霰粒腫	1(0.1)
アレルギー性結膜炎	1(0.1)
眼瞼湿疹	1(0.1)
眼刺激	1(0.1)
眼痛	1(0.1)
眼そう痒症	1(0.1)
眼部不快感	1(0.1)
羞明	1(0.1)
胃腸障害	54(3.0)
下痢	14(0.8)
悪心	12(0.7)
腹痛	4(0.2)
潰瘍性大腸炎	4(0.2)
上腹部痛	3(0.2)
口内乾燥	3(0.2)
腹部不快感	2(0.1)
胃炎	2(0.1)
炎症性腸疾患	2(0.1)
過敏性腸症候群	2(0.1)
口腔内潰瘍形成	2(0.1)
歯痛	2(0.1)
腹部硬直	1(0.1)
アフタ性潰瘍	1(0.1)
クローン病	1(0.1)
腸炎	1(0.1)
舌痛	1(0.1)
口の感覚鈍麻	1(0.1)
口の錯感覚	1(0.1)
潰瘍性直腸炎	1(0.1)
口内炎	1(0.1)
垂イレウス	1(0.1)
舌腫脹	1(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	294(16.5)
注射部位反応	170(9.5)

	合計
注射部位紅斑	70(3.9)
注射部位疼痛	32(1.8)
注射部位腫脹	16(0.9)
注射部位そう痒感	13(0.7)
疲労	11(0.6)
注射部位発疹	7(0.4)
注射部位蕁麻疹	6(0.3)
注射部位内出血	5(0.3)
発熱	5(0.3)
注射部位浮腫	4(0.2)
無力症	3(0.2)
注射部位血腫	3(0.2)
冷感	2(0.1)
インフルエンザ様疾患	2(0.1)
注射部位過敏反応	2(0.1)
注射部位炎症	2(0.1)
医薬品副作用	1(0.1)
適用部位疼痛	1(0.1)
胸部不快感	1(0.1)
悪寒	1(0.1)
熱感	1(0.1)
空腹	1(0.1)
注射部位出血	1(0.1)
注射部位硬結	1(0.1)
注射部位刺激感	1(0.1)
注射部位丘疹	1(0.1)
倦怠感	1(0.1)
末梢性浮腫	1(0.1)
末梢腫脹	1(0.1)
腫脹	1(0.1)
肝胆道系障害	2(0.1)
慢性胆嚢炎	1(0.1)
胆石症	1(0.1)
脂肪肝	1(0.1)
免疫系障害	2(0.1)
薬物過敏症	1(0.1)
過敏症	1(0.1)
感染症および寄生虫症	245(13.7)
上咽頭炎	61(3.4)
上気道感染	45(2.5)
気管支炎	17(1.0)
足部白癬	15(0.8)
咽頭炎	14(0.8)
口腔カンジダ症	11(0.6)
副鼻腔炎	10(0.6)
尿路感染	9(0.5)
胃腸炎	8(0.4)
蜂巣炎	7(0.4)
毛包炎	6(0.3)
皮膚真菌感染	6(0.3)
口腔ヘルペス	6(0.3)
肺炎	6(0.3)
扁桃炎	6(0.3)
せつ	5(0.3)
帯状疱疹	5(0.3)
中耳炎	5(0.3)
鼻炎	5(0.3)
耳感染	4(0.2)
麦粒腫	4(0.2)
気道感染	4(0.2)
ブドウ球菌感染	4(0.2)
白癬感染	4(0.2)

	合計
細菌性陰症 ^{*)}	1 (0.2)
外陰部陰カンジダ症 ^{*)}	1 (0.2)
結膜炎	3 (0.2)
膀胱炎	3 (0.2)
憩室炎	3 (0.2)
丹毒	3 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	3 (0.2)
膿痂疹	3 (0.2)
インフルエンザ	3 (0.2)
外耳炎	3 (0.2)
爪囲炎	3 (0.2)
ウイルス感染	3 (0.2)
急性副鼻腔炎	2 (0.1)
体部白癬	2 (0.1)
歯肉炎	2 (0.1)
単純ヘルペス	2 (0.1)
食道カンジダ症	2 (0.1)
膿疱性皮膚疹	2 (0.1)
敗血症	2 (0.1)
皮膚細菌感染	2 (0.1)
皮膚カンジダ	2 (0.1)
歯膿瘍	2 (0.1)
膿瘍	1 (0.1)
虫垂炎	1 (0.1)
菌血症	1 (0.1)
感染性水疱	1 (0.1)
ウイルス性気管支炎	1 (0.1)
ブドウ球菌性蜂巣炎	1 (0.1)
結腸膿瘍	1 (0.1)
ウイルス性結膜炎	1 (0.1)
真菌性耳感染	1 (0.1)
外耳蜂巣炎	1 (0.1)
眼瞼感染	1 (0.1)
赤痢菌性胃腸炎	1 (0.1)
消化管感染	1 (0.1)
ヘルパンギーナ	1 (0.1)
感染性嚢腫	1 (0.1)
喉頭炎	1 (0.1)
潜伏結核	1 (0.1)
爪真菌症	1 (0.1)
口腔真菌感染	1 (0.1)
口腔感染	1 (0.1)
口腔ウイルス感染	1 (0.1)
乳頭腫ウイルス感染	1 (0.1)
耳下腺炎	1 (0.1)
腹膜炎	1 (0.1)
百日咳	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.1)
術後創感染	1 (0.1)
歯髄炎	1 (0.1)
腎盂腎炎	1 (0.1)
膿皮症	1 (0.1)
唾液腺炎	1 (0.1)
ブドウ球菌性膿瘍	1 (0.1)
重複感染	1 (0.1)
股部白癬	1 (0.1)
手白癬	1 (0.1)
癬風	1 (0.1)
歯感染	1 (0.1)
気管炎	1 (0.1)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	5 (0.3)
注射に伴う反応	3 (0.2)
処置による頭痛	1 (0.1)
皮下血腫	1 (0.1)
臨床検査	47 (2.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13 (0.7)
アラニンアミトランスフェラーゼ増加	11 (0.6)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	6 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (0.3)
血中トリグリセリド増加	4 (0.2)

	合計
結核菌群検査陽性	3 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.2)
血中尿酸増加	2 (0.1)
肝酵素上昇	2 (0.1)
肝機能検査値上昇	2 (0.1)
体重増加	2 (0.1)
抗体検査異常	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)
血中リン減少	1 (0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.1)
CD4リンパ球減少	1 (0.1)
凝固検査異常	1 (0.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.1)
心電図異常P波	1 (0.1)
平均赤血球容積増加	1 (0.1)
好中球数減少	1 (0.1)
血小板数減少	1 (0.1)
体重減少	1 (0.1)
代謝および栄養障害	12 (0.7)
食欲減退	3 (0.2)
高トリグリセリド血症	3 (0.2)
異常体重減少	1 (0.1)
脂質異常症	1 (0.1)
体液貯留	1 (0.1)
痛風	1 (0.1)
高血糖	1 (0.1)
食欲亢進	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	27 (1.5)
関節痛	8 (0.4)
筋肉痛	5 (0.3)
肩胛部痛	3 (0.2)
乾癬性関節症	3 (0.2)
背部痛	2 (0.1)
関節腫脹	2 (0.1)
関節炎	1 (0.1)
線維筋痛	1 (0.1)
筋痙縮	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	1 (0.1)
ミオパチー	1 (0.1)
リウマチ性障害	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	11 (0.6)
皮膚乳頭腫	5 (0.3)
結腸癌	2 (0.1)
前立腺癌 ^{*)}	1 (0.1)
急性前骨髄球性白血病	1 (0.1)
基底細胞癌	1 (0.1)
甲状腺の良性新生物	1 (0.1)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.1)
神経系障害	37 (2.1)
頭痛	20 (1.1)
浮動性めまい	4 (0.2)
味覚異常	3 (0.2)
嗜眠	3 (0.2)
錯覚	2 (0.1)
失神寸前の状態	2 (0.1)
傾眠	2 (0.1)
失声症	1 (0.1)
嗅覚減退	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	1 (0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.1)
振戦	1 (0.1)
精神障害	9 (0.5)
不安	3 (0.2)
うつ病	3 (0.2)
不眠症	2 (0.1)
異常な夢	1 (0.1)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.1)
双極性障害	1 (0.1)
易刺激性	1 (0.1)

	合計
腎および尿路障害	3 (0.2)
血尿	1 (0.1)
腎結石症	1 (0.1)
尿失禁	1 (0.1)
ウロビリן尿	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	3 (0.2)
亀頭包皮炎 ^{*a}	1 (0.1)
前立腺炎 ^{*a}	1 (0.1)
陰部そう痒症	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (1.2)
口腔咽頭痛	12 (0.7)
咳嗽	2 (0.1)
喘息	1 (0.1)
カタル	1 (0.1)
咽喉乾燥	1 (0.1)
副鼻腔不快感	1 (0.1)
肺塞栓症	1 (0.1)
アレルギー性鼻炎	1 (0.1)
鼻漏	1 (0.1)
副鼻腔うっ血	1 (0.1)
咽喉刺激感	1 (0.1)
扁桃嚢胞	1 (0.1)
上気道うっ血	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	78 (4.4)
そう痒症	13 (0.7)
乾癬	11 (0.6)
脱毛症	6 (0.3)
蕁麻疹	6 (0.3)
全身性そう痒症	5 (0.3)
発疹	5 (0.3)
皮膚炎	4 (0.2)
ざ瘡	3 (0.2)
湿疹	3 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.1)

	合計
アトピー性皮膚炎	2 (0.1)
皮膚乾燥	2 (0.1)
紅斑	2 (0.1)
多汗症	2 (0.1)
間擦疹	2 (0.1)
爪乾癬	2 (0.1)
脂漏性皮膚炎	2 (0.1)
皮膚刺激	2 (0.1)
嚢胞性ざ瘡	1 (0.1)
血管浮腫	1 (0.1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.1)
接触皮膚炎	1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)
異汗性湿疹	1 (0.1)
結節性紅斑	1 (0.1)
毛髪成長異常	1 (0.1)
扁平苔癬	1 (0.1)
掌蹼膿疱症	1 (0.1)
全身性皮疹	1 (0.1)
そう痒性皮疹	1 (0.1)
皮膚びらん	1 (0.1)
皮膚亀裂	1 (0.1)
皮膚腫瘤	1 (0.1)
皮膚反応	1 (0.1)
うっ滞性皮膚炎	1 (0.1)
顔面腫脹	1 (0.1)
丘疹状蕁麻疹	1 (0.1)
外科および内科処置	1 (0.1)
抜歯	1 (0.1)
血管障害	6 (0.3)
高血圧	4 (0.2)
深部静脈血栓症	1 (0.1)
ほてり	1 (0.1)

MedDRA ver21.1

*a: 男性特異的な事象に対する分母: N = 1199

*b: 女性特異的な事象に対する分母: N = 586

本副作用一覧の発現例数・発現割合は、MedDRA PT ごとに記載しているが、添付文書では、同様の事象 (MedDRA PT) はまとめて記載しているため、本副作用発現頻度の数値と一致しない場合がある。

2. 乾癬、関節症性乾癬、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患者を対象とした第III相臨床試験を併合した副作用(日本人)

UNCOVER-1(Q2W/Q4W):60週、UNCOVER-J(Q2W/Q4W):52週、SPIRIT-P1(Q2W):52週、IXORA-P(Q2W):52週、COAST-V(Q4W):52週、COAST-X(Q4W):52週

	合計
評価対象例数	111
副作用発現例数	42
副作用発現割合(%)	37.8
副作用の種類	N(%)
血液およびリンパ系障害	4(3.6)
白血球減少症	2(1.8)
リンパ節症	1(0.9)
リンパ球減少症	1(0.9)
好中球減少症	1(0.9)
血小板減少症	1(0.9)
胃腸障害	2(1.8)
下痢	1(0.9)
悪心	1(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	20(18.0)
注射部位反応	11(9.9)
注射部位疼痛	4(3.6)
注射部位腫脹	3(2.7)
疲労	1(0.9)
注射部位紅斑	1(0.9)
倦怠感	1(0.9)
感染症および寄生虫症	16(14.4)
上咽頭炎	6(5.4)
白癬感染	3(2.7)
口腔ヘルペス	2(1.8)
気管支炎	1(0.9)
蜂巣炎	1(0.9)

	合計
結膜炎	1(0.9)
毛包炎	1(0.9)
胃腸炎	1(0.9)
麦粒腫	1(0.9)
爪囲炎	1(0.9)
足部白癬	1(0.9)
上気道感染	1(0.9)
臨床検査	1(0.9)
結核菌群検査陽性	1(0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1(0.9)
結腸癌	1(0.9)
神経系障害	1(0.9)
頭痛	1(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(2.7)
口腔咽頭痛	2(1.8)
肺塞栓症	1(0.9)
皮膚および皮下組織障害	5(4.5)
脱毛症	1(0.9)
湿疹	1(0.9)
間擦疹	1(0.9)
そう痒症	1(0.9)
皮膚ひらん	1(0.9)
血管障害	2(1.8)
深部静脈血栓症	1(0.9)
ほてり	1(0.9)

MedDRA ver21.1

本副作用一覧の発現例数・発現割合は、MedDRA PT ごとに記載しているが、添付文書では、同様の事象(MedDRA PT)はまとめて記載しているため、本副作用発現頻度の数値と一致しない場合がある。

3. 乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験を併合した副作用(外国人及び日本人)

UNCOVER-1,2,3(Q2W/Q4W) : 60 週、UNCOVER-J(Q2W/Q4W) : 52 週、SPIRIT-P1(Q2W) : 52 週、IXORA-P(Q2W) : 52 週

	合計
評価対象例数	1494
副作用発現例数	502
副作用発現割合(%)	33.6
副作用の種類	N (%)
血液およびリンパ系障害	16 (1.1)
好中球減少症	7 (0.5)
白血球減少症	5 (0.3)
血小板減少症	3 (0.2)
貧血	2 (0.1)
リンパ節症	1 (0.1)
リンパ球減少症	1 (0.1)
正色素性正球性貧血	1 (0.1)
心臓障害	5 (0.3)
冠動脈攣縮	1 (0.1)
心房細動	1 (0.1)
期外収縮	1 (0.1)
心筋梗塞	1 (0.1)
上室性期外収縮	1 (0.1)
耳および迷路障害	3 (0.2)
回転性めまい	2 (0.1)
耳漏	1 (0.1)
内分泌障害	1 (0.1)
慢性甲状腺炎	1 (0.1)
眼障害	8 (0.5)
眼瞼炎	2 (0.1)
ドライアイ	2 (0.1)
霰粒腫	1 (0.1)
アレルギー性結膜炎	1 (0.1)
眼瞼湿疹	1 (0.1)
眼刺激	1 (0.1)
胃腸障害	42 (2.8)
下痢	12 (0.8)
悪心	10 (0.7)
腹痛	3 (0.2)
上腹部痛	3 (0.2)
潰瘍性大腸炎	3 (0.2)
口内乾燥	3 (0.2)
腹部不快感	2 (0.1)
胃炎	2 (0.1)
過敏性腸症候群	2 (0.1)
歯痛	2 (0.1)
腹部硬直	1 (0.1)
アフタ性潰瘍	1 (0.1)
口の感覚鈍麻	1 (0.1)
炎症性腸疾患	1 (0.1)
口の錯感覚	1 (0.1)
口内炎	1 (0.1)
舌腫脹	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	257 (17.2)
注射部位反応	154 (10.3)
注射部位紅斑	63 (4.2)
注射部位疼痛	27 (1.8)
注射部位腫脹	14 (0.9)
注射部位そう痒感	12 (0.8)
疲労	9 (0.6)
注射部位尋麻疹	5 (0.3)
注射部位内出血	4 (0.3)
注射部位浮腫	4 (0.3)
注射部位発疹	4 (0.3)
発熱	4 (0.3)
無力症	3 (0.2)
注射部位血腫	3 (0.2)
インフルエンザ様疾患	2 (0.1)
注射部位過敏反応	2 (0.1)
注射部位炎症	2 (0.1)

	合計
医薬品副作用	1 (0.1)
胸部不快感	1 (0.1)
悪寒	1 (0.1)
冷感	1 (0.1)
熱感	1 (0.1)
空腹	1 (0.1)
注射部位出血	1 (0.1)
注射部位硬結	1 (0.1)
注射部位刺激感	1 (0.1)
注射部位丘疹	1 (0.1)
倦怠感	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.1)
末梢腫脹	1 (0.1)
腫脹	1 (0.1)
肝胆道系障害	2 (0.1)
慢性胆嚢炎	1 (0.1)
胆石症	1 (0.1)
脂肪肝	1 (0.1)
免疫系障害	2 (0.1)
薬物過敏症	1 (0.1)
過敏症	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	194 (13.0)
上咽頭炎	48 (3.2)
上気道感染	33 (2.2)
足部白癬	15 (1.0)
気管支炎	13 (0.9)
口腔カンジダ症	10 (0.7)
咽頭炎	9 (0.6)
副鼻腔炎	8 (0.5)
尿路感染	8 (0.5)
蜂巣炎	7 (0.5)
胃腸炎	7 (0.5)
毛包炎	5 (0.3)
帯状疱疹	5 (0.3)
中耳炎	5 (0.3)
肺炎	5 (0.3)
扁桃炎	5 (0.3)
耳感染	4 (0.3)
せつ	4 (0.3)
麦粒腫	4 (0.3)
ブドウ球菌感染	4 (0.3)
結膜炎	3 (0.2)
皮膚真菌感染	3 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	3 (0.2)
膿痂疹	3 (0.2)
インフルエンザ	3 (0.2)
口腔ヘルペス	3 (0.2)
外耳炎	3 (0.2)
爪囲炎	3 (0.2)
気道感染	3 (0.2)
白癬感染	3 (0.2)
ウイルス感染	3 (0.2)
急性副鼻腔炎	2 (0.1)
体部白癬	2 (0.1)
膀胱炎	2 (0.1)
憩室炎	2 (0.1)
丹毒	2 (0.1)
菌肉炎	2 (0.1)
単純ヘルペス	2 (0.1)
鼻炎	2 (0.1)
敗血症	2 (0.1)
皮膚カンジダ	2 (0.1)
菌膿瘍	2 (0.1)
膿瘍	1 (0.1)
虫垂炎	1 (0.1)

	合計
菌血症	1 (0.1)
感染性水疱	1 (0.1)
ブドウ球菌性蜂巣炎	1 (0.1)
結腸膿瘍	1 (0.1)
外耳蜂巣炎	1 (0.1)
眼瞼感染	1 (0.1)
赤痢菌性胃腸炎	1 (0.1)
ヘルパンギーナ	1 (0.1)
感染性嚢腫	1 (0.1)
喉頭炎	1 (0.1)
潜伏結核	1 (0.1)
食道カンジダ症	1 (0.1)
爪真菌症	1 (0.1)
口腔真菌感染	1 (0.1)
口腔感染	1 (0.1)
口腔ウイルス感染	1 (0.1)
乳頭腫ウイルス感染	1 (0.1)
耳下腺炎	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.1)
術後創感染	1 (0.1)
歯髄炎	1 (0.1)
膿皮症	1 (0.1)
膿疱性皮疹	1 (0.1)
唾液腺炎	1 (0.1)
皮膚細菌感染	1 (0.1)
ブドウ球菌性膿瘍	1 (0.1)
重複感染	1 (0.1)
股部白癬	1 (0.1)
手白癬	1 (0.1)
癬風	1 (0.1)
菌感染	1 (0.1)
気管炎	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	5 (0.3)
注射に伴う反応	3 (0.2)
処置による頭痛	1 (0.1)
皮下血腫	1 (0.1)
臨床検査	39 (2.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.3)
血中トリグリセリド増加	4 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.3)
結核菌群検査陽性	3 (0.2)
血中尿酸増加	2 (0.1)
肝酵素上昇	2 (0.1)
肝機能検査値上昇	2 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.1)
体重増加	2 (0.1)
抗体検査異常	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.1)
CD4リンパ球減少	1 (0.1)
凝固検査異常	1 (0.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.1)
心電図異常P波	1 (0.1)
平均赤血球容積増加	1 (0.1)
好中球数減少	1 (0.1)
血小板数減少	1 (0.1)
代謝および栄養障害	9 (0.6)
食欲減退	2 (0.1)
高トリグリセリド血症	2 (0.1)
異常体重減少	1 (0.1)
体液貯留	1 (0.1)
痛風	1 (0.1)
高血糖	1 (0.1)
食欲亢進	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	23 (1.5)
関節痛	7 (0.5)
筋肉痛	4 (0.3)
乾癬性関節症	3 (0.2)

	合計
鼠径部痛	2 (0.1)
関節腫脹	2 (0.1)
関節炎	1 (0.1)
背部痛	1 (0.1)
線維筋痛	1 (0.1)
筋痙攣	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	1 (0.1)
ミオパチー	1 (0.1)
リウマチ性障害	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	9 (0.6)
皮膚乳頭腫	4 (0.3)
結腸癌	2 (0.1)
前立腺癌 **	1 (0.1)
基底細胞癌	1 (0.1)
甲状腺の良性新生物	1 (0.1)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.1)
神経系障害	35 (2.3)
頭痛	19 (1.3)
浮動性めまい	3 (0.2)
味覚異常	3 (0.2)
嗜眠	3 (0.2)
錯感覚	2 (0.1)
失神寸前の状態	2 (0.1)
傾眠	2 (0.1)
失声症	1 (0.1)
嗅覚減退	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	1 (0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.1)
振戦	1 (0.1)
精神障害	9 (0.6)
不安	3 (0.2)
うつ病	3 (0.2)
不眠症	2 (0.1)
異常な夢	1 (0.1)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.1)
双極性障害	1 (0.1)
易刺激性	1 (0.1)
腎および尿路障害	2 (0.1)
血尿	1 (0.1)
腎結石症	1 (0.1)
ウロビリן尿	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	3 (0.2)
亀頭包皮炎 **	1 (0.1)
前立腺炎 **	1 (0.1)
陰部そう痒症	1 (0.1)
呼吸器、胸部および縦隔障害	20 (1.3)
口腔咽頭痛	10 (0.7)
咳嗽	2 (0.1)
喘息	1 (0.1)
カタル	1 (0.1)
咽喉乾燥	1 (0.1)
副鼻腔不快感	1 (0.1)
肺塞栓症	1 (0.1)
アレルギー性鼻炎	1 (0.1)
鼻漏	1 (0.1)
副鼻腔うっ血	1 (0.1)
咽喉刺激感	1 (0.1)
扁桃嚢胞	1 (0.1)
上気道うっ血	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	60 (4.0)
そう痒症	10 (0.7)
乾癬	8 (0.5)
蕁麻疹	6 (0.4)
脱毛症	5 (0.3)
全身性そう痒症	5 (0.3)
発疹	3 (0.2)
ざ瘡	2 (0.1)
皮膚炎	2 (0.1)
皮膚乾燥	2 (0.1)
湿疹	2 (0.1)

	合計
多汗症	2 (0.1)
爪乾癬	2 (0.1)
脂漏性皮膚炎	2 (0.1)
皮膚刺激	2 (0.1)
嚢胞性ざ瘡	1 (0.1)
血管浮腫	1 (0.1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)
アトピー性皮膚炎	1 (0.1)
接触皮膚炎	1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)
異汗性湿疹	1 (0.1)
結節性紅斑	1 (0.1)
毛髪成長異常	1 (0.1)

	合計
間擦疹	1 (0.1)
扁平苔癬	1 (0.1)
皮膚びらん	1 (0.1)
皮膚亀裂	1 (0.1)
皮膚反応	1 (0.1)
うっ滞性皮膚炎	1 (0.1)
顔面腫脹	1 (0.1)
丘疹状蕁麻疹	1 (0.1)
外科および内科処置	1 (0.1)
抜歯	1 (0.1)
血管障害	5 (0.3)
高血圧	3 (0.2)
深部静脈血栓症	1 (0.1)
ほてり	1 (0.1)

MedDRA ver21.1

*a: 男性特異的な事象に対する分母: N = 990

本副作用一覧の発現例数・発現割合は、MedDRA PT ごとに記載しているが、添付文書では、同様の事象 (MedDRA PT) はまとめて記載しているため、本副作用発現頻度の数値と一致しない場合がある。

4. 乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験を併合した副作用(日本人)

UNCOVER-1(Q2W/Q4W):60週、UNCOVER-J(Q2W/Q4W):52週、SPIRIT-P1(Q2W):52週、IXORA-P(Q2W):52週

	合計
評価対象例数	105
副作用発現例数	37
副作用発現割合(%)	35.2
副作用の種類	N (%)
血液およびリンパ系障害	4 (3.8)
白血球減少症	2 (1.9)
リンパ節症	1 (1.0)
リンパ球減少症	1 (1.0)
好中球減少症	1 (1.0)
血小板減少症	1 (1.0)
胃腸障害	2 (1.9)
下痢	1 (1.0)
悪心	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (15.2)
注射部位反応	7 (6.7)
注射部位疼痛	4 (3.8)
注射部位腫脹	3 (2.9)
疲労	1 (1.0)
注射部位紅斑	1 (1.0)
倦怠感	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	14 (13.3)
上咽頭炎	5 (4.8)
白癬感染	3 (2.9)
気管支炎	1 (1.0)
蜂巣炎	1 (1.0)

	合計
結膜炎	1 (1.0)
毛包炎	1 (1.0)
胃腸炎	1 (1.0)
麦粒腫	1 (1.0)
口腔ヘルペス	1 (1.0)
爪囲炎	1 (1.0)
足部白癬	1 (1.0)
上気道感染	1 (1.0)
臨床検査	1 (1.0)
結核菌群検査陽性	1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (1.0)
結腸癌	1 (1.0)
神経系障害	1 (1.0)
頭痛	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.9)
口腔咽頭痛	2 (1.9)
肺塞栓症	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.9)
脱毛症	1 (1.0)
湿疹	1 (1.0)
皮膚びらん	1 (1.0)
血管障害	2 (1.9)
深部静脈血栓症	1 (1.0)
ほてり	1 (1.0)

MedDRA ver21.1

本副作用一覧の発現例数・発現割合は、MedDRA PT ごとに記載しているが、添付文書では、同様の事象(MedDRA PT)はまとめて記載しているため、本副作用発現頻度の数値と一致しない場合がある。

5. 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患者を対象とした第III相臨床試験を併合した副作用(外国人及び日本人)

COAST-V(Q4W):52週、COAST-W(Q4W):52週、COAST-X(Q4W):52週

	合計
評価対象例数	291
副作用発現例数	97
副作用発現割合(%)	33.3
副作用の種類	N (%)
血液およびリンパ系障害	3 (1.0)
好中球減少症	2 (0.7)
白血球減少症	1 (0.3)
耳および迷路障害	1 (0.3)
外耳の炎症	1 (0.3)
眼障害	5 (1.7)
虹彩毛様体炎	2 (0.7)
眼痛	1 (0.3)
眼そう痒症	1 (0.3)
眼部不快感	1 (0.3)
羞明	1 (0.3)
胃腸障害	12 (4.1)
下痢	2 (0.7)
口腔内潰瘍形成	2 (0.7)
悪心	2 (0.7)
腹痛	1 (0.3)
潰瘍性大腸炎	1 (0.3)
クローン病	1 (0.3)
腸炎	1 (0.3)
舌痛	1 (0.3)
炎症性腸疾患	1 (0.3)
潰瘍性直腸炎	1 (0.3)
亜イレウス	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (12.7)
注射部位反応	16 (5.5)
注射部位紅斑	7 (2.4)
注射部位疼痛	5 (1.7)
注射部位発疹	3 (1.0)
疲労	2 (0.7)
注射部位腫脹	2 (0.7)
適用部位疼痛	1 (0.3)
冷感	1 (0.3)
注射部位内出血	1 (0.3)
注射部位そう痒感	1 (0.3)
注射部位蕁麻疹	1 (0.3)
発熱	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	51 (17.5)
上咽頭炎	13 (4.5)
上気道感染	12 (4.1)
咽頭炎	5 (1.7)
気管支炎	4 (1.4)
細菌性膣症 ^{*a}	1 (1.2)
外陰部腔カンジダ症 ^{*a}	1 (1.2)
皮膚真菌感染	3 (1.0)
口腔ヘルペス	3 (1.0)
鼻炎	3 (1.0)
副鼻腔炎	2 (0.7)
ウイルス性気管支炎	1 (0.3)
ウイルス性結膜炎	1 (0.3)
膀胱炎	1 (0.3)
憩室炎	1 (0.3)
真菌性耳感染	1 (0.3)
丹毒	1 (0.3)
毛包炎	1 (0.3)
せつ	1 (0.3)
胃腸炎	1 (0.3)

	合計
消化管感染	1 (0.3)
食道カンジダ症	1 (0.3)
口腔カンジダ症	1 (0.3)
腹膜炎	1 (0.3)
百日咳	1 (0.3)
肺炎	1 (0.3)
腎盂腎炎	1 (0.3)
膿毒性皮疹	1 (0.3)
気道感染	1 (0.3)
皮膚細菌感染	1 (0.3)
白癬感染	1 (0.3)
扁桃炎	1 (0.3)
尿路感染	1 (0.3)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.3)
臨床検査	8 (2.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)
血中リン減少	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)
体重減少	1 (0.3)
代謝および栄養障害	3 (1.0)
食欲減退	1 (0.3)
脂質異常症	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.4)
関節痛	1 (0.3)
背部痛	1 (0.3)
肩胛部痛	1 (0.3)
筋肉痛	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.7)
急性前骨髄球性白血病	1 (0.3)
皮膚乳頭腫	1 (0.3)
神経系障害	2 (0.7)
浮動性めまい	1 (0.3)
頭痛	1 (0.3)
腎および尿路障害	1 (0.3)
尿失禁	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.7)
口腔咽頭痛	2 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	18 (6.2)
そう痒症	3 (1.0)
乾癬	3 (1.0)
皮膚炎	2 (0.7)
紅斑	2 (0.7)
発疹	2 (0.7)
ざ瘡	1 (0.3)
脱毛症	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)
アトピー性皮膚炎	1 (0.3)
湿疹	1 (0.3)
間擦疹	1 (0.3)
掌蹠膿疱症	1 (0.3)
全身性皮疹	1 (0.3)
そう痒性皮疹	1 (0.3)
皮膚腫瘍	1 (0.3)
血管障害	1 (0.3)
高血圧	1 (0.3)

MedDRA ver21.1

*a: 女性特異的な事象に対する分母: N = 82

本副作用一覧の発現例数・発現割合は、MedDRA PT ごとに記載しているが、添付文書では、同様の事象(MedDRA PT)はまとめて記載しているため、本副作用発現頻度の数値が一致しない場合がある。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

臨床試験において、180 mg までの反復皮下投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

本剤の乾癬患者を対象としたプラセボ対照第 III 相臨床試験を併合した 12 週の集計において、本剤が投与された総症例 2328 例(日本人 20 例を含む)のうち 10 例に 12 件の過量投与が報告された。内訳は、9 例が 80 mg を 2 回投与(160 mg、うち 2 例では 160 mg の過量投与が 2 回報告された)、1 例が 3 回投与(240 mg)であった。過量投与後に報告された有害事象には、インフルエンザ様症状、足部白癬、上気道感染、及び季節性アレルギーがあったが、その重症度は軽度(3 件)から中等度(1 件)で、高度あるいは重篤な事象はなかった⁶³⁾。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

投与 30 分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意

投与時は以下の点を注意すること。

- ・注射部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同じ部位の中で繰り返し注射する場合、毎回注射する箇所を変更すること。また、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。
- ・本剤は 1 回使用の製剤であり、再利用しないこと。
- ・160 mg を投与する場合は 80 mg オートインジェクター又はシリンジを 2 本皮下投与すること。

(解説)

14.1 投与前の準備について記載した。

14.2 投与時

- ・本剤の投与において望ましい注射部位、及び同一箇所への繰り返しの投与は避けることを明記した。また、可能な限り皮膚に異常のある部位への注射を避ける旨の注意喚起を記載した。
- ・本剤は単回の使用に限ることを明記した。
- ・本剤は 1 本あたり 80 mg を含有する製剤であり、160 mg を投与する際には 2 本投与する必要があることから設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

(1) 乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、80 mg を 2 週間隔で投与した 12 週までに患者の 9.0% (103/1150 例) に抗イキセキズマブ抗体が認められた。また、12 週までイキセキズマブを投与され、レスポナー(12 週時に sPGA スコアが 0 又は 1 の患者)と判断された患者のうち、再割り付け後、12 週以降に 80 mg を 4 週間隔で投与した患者の 17.3% (57/330 例) に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約 1% (25/2293 例) に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下及び効果の減弱との関連が認められた。

(2) 日本人の乾癬患者を対象とした長期投与試験において、抗イキセキズマブ抗体は 12 週までには認められず、12 週以降に患者の 11.0% (10/91 例) に認められたが、中和抗体は確認されなかった。

(3) 乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、80 mg を 2 週間隔で投与した 52 週までに患者の 13.9% (84/606 例) に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約 1% (6/606 例) に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

(4) 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、80 mg を 4 週間隔で投与した 16 週までに患者の 5.2% (10/194 例) に抗イキセキズマブ抗体が認められた。1.5% (3/194 例) に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

(5) X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、80 mg を 4 週間隔で投与した 52 週までに患者の 8.9% (5/56 例) に抗イキセキズマブ抗体が認められた。中和抗体は確認されなかったが、母集団薬物動態解析より、抗イキセキズマブ抗体陽性例においてイキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

(1) 乾癬患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果(延べ投与例数:4204 例、総曝露期間:4729.7 人年)、本剤投与群において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様)の発現率は、0.5/100 人年(発現割合:0.5%、23/4204 例)であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率(1.14/100 人年[95%信頼区間:1.07, 1.20])と同程度であった⁵⁷⁾。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.5/100 人年(発現割合:0.5%、23/4204 例)であった。

(2) 強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果(延べ投与例数:641 例、総曝露期間:749.6 人年)、本剤投与群において、悪性腫瘍の発現率は、0.4/100 人年(発現割合:0.5%、3/641 例)であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率(1.05/100 人年[95%信頼区間:0.94, 1.17])と同程度であった⁵⁸⁾。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。

(3) X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした国際共同試験の本剤投与群(198 例、総曝露期間:143.5 人年)において、悪性腫瘍の発現は認められなかった。

[1.1、8.5 参照]

15.1.3 尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

(解説)

15.1.1 免疫原性

- (1) 乾癬患者を対象としたプラセボ対照第 III 相臨床試験(UNCOVER-1、UNCOVER-2、UNCOVER-3)において、80 mg を 2 週間隔で投与した 12 週までに患者の 9.0%(103/1150 例)に抗イクセキズマブ抗体が認められた。その抗体価は、低抗体価($<1:160$)が 64.1%、中程度から高度の抗体価($\geq 1:160$)が 35.9%であった。また、UNCOVER-1 及び UNCOVER-2 において、12 週までイクセキズマブを投与され、レスポナー(12 週時に sPGA スコアが 0 又は 1 の患者)と判断された患者のうち、12 週以降に 80 mg を 4 週間隔で投与した患者の 17.3%(57/330 例)に抗イクセキズマブ抗体が認められた。その抗体価は、低抗体価が 94.7%、中程度から高度の抗体価が 5.3%であった。抗イクセキズマブ抗体のほとんどが低抗体価であり、60 週までの効果の減弱と関連していなかった。イクセキズマブを投与された患者の約 1%に中和抗体が確認され、イクセキズマブ血中濃度の低下及び効果の減弱との関連が認められた。
- (2) 日本人の乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験(UNCOVER-J)において、52 週までに患者の 11.0%(10/91 例)に抗イクセキズマブ抗体が認められ、すべて局面型皮疹を有する乾癬患者であった。ベースライン後、抗イクセキズマブ抗体が最初に認められたのは 12 週以降に 80 mg を 4 週間隔で投与した 24 週時であり、80 mg を 2 週間隔で投与した 12 週までに抗イクセキズマブ抗体陽性となった被験者は認められなかった。抗イクセキズマブ抗体が認められたすべての被験者で中和抗体陽性が確定された被験者はいなかった。
- (3) 乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験(IXORA-P)において、52 週までに初回に 160 mg を投与、その後は 80 mg を 4 週間隔で皮下投与した患者(Q4W 投与群)の 23.1%(71/307 例)、初回に 160 mg 投与し、その後は 80 mg を 4 週間隔で皮下投与、投与間隔の短縮基準に合致した場合に 80 mg を 2 週間隔で皮下投与に変更した患者(Q4W/Q2W 投与群)の 21.0%(64/305 例)、初回に 160 mg 投与し、その後は 80 mg を 2 週間隔で皮下投与した患者(Q2W 投与群)の 13.9%(84/606 例)に抗イクセキズマブ抗体が認められた。その抗体価は、低抗体価($<1:160$)が Q4W 投与群で 71.8%(51/71 例)、Q4W/Q2W 投与群で 79.7%(51/64 例)、Q2W 投与群で 76.2%(64/84 例)であった。Q4W 投与群の 2.3%(7/307 例)、Q4W/Q2W 投与群の 1.6%(5/305 例)、Q2W 投与群の 1.0%(6/606 例)に中和抗体が確認された。
- (4) 強直性脊椎炎患者を対象とした第 III 相臨床試験(COAST-V、COAST-W)において、16 週までに 80 mg を 4 週間隔で投与した患者(IXEQ4W 投与群)の 5.2%(10/194 例)、80 mg を 2 週間隔で投与した患者(IXEQ2W 投与群)の 3.3%(6/181 例)に抗イクセキズマブ抗体が認められた。IXEQ4W 投与群のうち 8 例が低抗体価(抗体価 $<1:160$)、1 例が中程度抗体価(抗体価 $\geq 1:160$ 及び $<1:1280$)、1 例が高抗体価(抗体価 $\geq 1:1280$)を示し、1.5%(3/194 例)に中和抗体が確認された。また IXEQ2W 投与群のうち 4 例が低抗体価、2 例が中程度抗体価を示したが、中和抗体は未確定であった。

なお、COAST-V 試験の継続投与期間での治験薬投与後の TE-ADA 陽性は、測定可能であった患者のうち 6.4%(21/327 例)に認められ、それぞれ、IXE 継続併合群で 8.3%(13/156 例)、アダリムマブ/IXE 併合群で 4.7%(4/86 例)、プラセボ/IXE 併合群で 4.7%(4/85 例)であった。TE-ADA 陽性であった 21 例における ASAS20 反応率は、IXE 継続併合群で 61.5%(8/13 例)、アダリムマブ/IXE 併合群で 75.0%(3/4 例)、プラセボ/IXE 併合群で 50.0%(2/4 例)であった。ASAS40 反応率は、IXE 継続併合群で 53.8%(7/13 例)、アダリムマブ/IXE 併合群で 75.0%(3/4 例)、プラセボ/IXE 併合群で 50.0%(2/4 例)であった。

また、COAST-W 試験の継続投与期間での治験薬投与後の TE-ADA 陽性は、測定可能であった患者のうち

6.5%(18/279 例)に認められ、それぞれ、IXE 継続併合群で 7.5%(14/186 例)、プラセボ/IXE 併合群で 4.3%(4/93 例)であった。TE-ADA 陽性であった 18 例における ASAS20 反応率は、IXE 継続併合群で 50.0%(7/14 例)、プラセボ/IXE 併合群で 75.0%(3/4 例)であった。ASAS40 反応率は、IXE 継続併合群で 35.7%(5/14 例)、プラセボ/IXE 併合群で 25.0%(1/4 例)であった。

- (5) X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第 III 相臨床試験(COAST-X)において、52 週時までに 80 mg を 4 週間隔で投与した患者(IXEQ4W 投与群)の 8.9%(5/56 例)、IXEQ4W 投与群のうち 16 週以降に非盲験の IXEQ2W 投与へ移行した患者(IXEQ4W IR 投与群)の 5.0%(2/40 例)、80 mg を 2 週間隔で投与した患者及びプラセボ群のうち 16 週以降に非盲験の IXEQ2W 投与へ移行した患者(IXEQ2W 投与群)の 13.4%(22/164 例)に TE-ADA 陽性が認められた。IXEQ4W 投与群の 5 例は低抗体価(抗体価<1:160)、IXEQ4W IR 投与群の 2 例は低抗体価を示した。また、IXEQ2W 投与群のうち 19 例が低抗体価、3 例が中程度抗体価(抗体価 \geq 1:160 及び $<$ 1:1280)を示した。いずれの群も中和抗体陽性の患者はいなかった。TE-ADA 陽性であった 29 例における ASAS40 反応率は、IXEQ4W 投与群で 80.0%(4/5 例)、IXEQ4W IR 投与群で 50.0%(1/2 例)、IXEQ2W 投与群で 36.4%(8/22 例)であった。

15.1.2 臨床試験において本剤を投与した時の悪性腫瘍の発現状況について明記した。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

15.1.3 本剤の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験において、免疫抑制剤や光線療法との併用に関するデータは限られており、安全性は確立していないことから設定した。

- (2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験(カニクイザル)

イクセキズマブの中枢神経系、心血管系及び呼吸器系の機能に対する影響を若齢(2~4 歳)カニクイザルに0~50 mg/kg/週の用量で静脈内又は皮下に反復投与して評価した。

いずれの項目もイクセキズマブ投与の影響は認められなかった。

試験項目		動物種(例数/群)	投与経路	投与量	投与期間	試験成績
中枢神経系	一般症状及び行動 体温	カニクイザル (雌雄各3例)	静脈内	0、5、15、50 mg/kg/週	8週間 (計9回)	影響なし
		カニクイザル (雌雄各4例)	皮下	0、0.5、5、50 mg/kg/週	39週間 (計39回)	
心血管系	心電図 QT間隔 補正QT間隔(Bazett法) 心電波形 心拍数	カニクイザル (雌雄各3例)	静脈内	0、5、15、50 mg/kg/週	8週間 (計9回)	影響なし
		カニクイザル (雌雄各4例)	皮下	0、0.5、5、50 mg/kg/週	39週間 (計39回)	
呼吸器系	呼吸数 呼吸深度	カニクイザル (雌雄各3例)	静脈内	0、5、15、50 mg/kg/週	8週間 (計9回)	影響なし

いずれの試験においても、10 mM クエン酸緩衝液(pH 6.0±0.2)、150 mM 塩化ナトリウム及び0.02%ポリソルベート 80を含む注射用水を溶媒として用いた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験(カニクイザル)

イクセキズマブの単回投与毒性試験は実施していない。日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH) M3(R2) ガイドラインに従い、反復投与毒性試験における初回投与時の毒性の結果を評価した。

雌雄のカニクイザルに50 mg/kg までの用量で単回静脈内投与(8 週間反復投与毒性試験)又は単回皮下投与(39 週間反復投与毒性試験)したときの忍容性は良好であり、死亡は見られなかったことから、イクセキズマブの単回投与による急性毒性は弱く、概略の致死量は50 mg/kg を超える用量と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験(カニクイザル)

8週間及び39週間反復投与毒性試験を、若齢(2~4歳)カニクイザルを用いて実施した。

イクセキズマブを50 mg/kgまでの用量で週1回、8週間静脈内投与したところ、投与に関連した所見は認められなかった。また、イクセキズマブを50 mg/kgまでの用量で週1回、39週間皮下投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

試験項目	動物種 (例数/群)	投与量 (mg/kg/週) 投与経路	投与期間	試験成績
8週間反復投与 毒性試験	カニクイザル (雌雄各3例)	0、5、15、50 静脈内	8週間	・死亡なし ・投与に関連する所見なし ・無毒性量:50 mg/kg
39週間反復投与 毒性試験	カニクイザル (雌雄各4例)	0、0.5、5、50 皮下	39週間	・5 mg/kg群の雄1例が死亡 (死因は不明、イクセキズマブ投与と関連する可能性は低い) ・投与部位反応 (50 mg/kg群の1例に顕著で可逆的な投与部位反応。その他の動物では一過性の軽度な腫脹、痂皮又は発赤を伴う場合あり) ・投与部位反応以外に、投与に関連する所見なし ・無毒性量:5 mg/kg

いずれの試験においても、10 mM クエン酸緩衝液(pH 6.0±0.2)、150 mM 塩化ナトリウム及び0.02%ポリソルベート80を含む注射用水を溶媒として用いた。(イクセキズマブの投与液濃度:0.25~26.4 mg/mL)

(3) 遺伝毒性試験

イクセキズマブはモノクローナル抗体であるため、ICH S6(R1)ガイドラインに従い、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

イクセキズマブはラット及びマウスのIL-17Aに結合しないため、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施していない。ICH S6(R1)ガイドラインに従い、イクセキズマブのがん原性に関し、イクセキズマブの毒性試験結果及び標的分子であるIL-17Aの生体内での機能・役割に関する公表文献に基づき評価した。その結果、イクセキズマブががん原性を有する可能性は低いことが示唆された。

(5) 生殖発生毒性試験(カニクイザル)

雌雄の生殖能試験、胚・胎児発生試験、出生前及び出生後の発生試験を、カニクイザルを用いて実施した。雌雄の生殖能試験において、精子、性周期及び生殖器官に毒性変化は認められなかった。胚・胎児発生試験、出生前及び出生後の発生試験では、胚・胎児発生及び出生児の生後発育における毒性変化は見られなかった。

試験項目	動物種 (例数/群)	投与量 (mg/kg/週) 投与経路	投与期間	試験成績
雌雄の生殖能試験	カニクイザル (雌雄各6例) 雄: 5.9~9.0歳 雌: 4.5~6.3歳	0、50 皮下	13週間	<ul style="list-style-type: none"> 一般状態、摂餌量(定性的)、体重、体重増加量、生殖パラメータ(性周期、精子運動能、精子形態、精子濃度及び射精1回当たりの精子数)、剖検所見、病理組織学的所見及び雌雄の生殖器官重量のいずれにも投与に関連した変化は認められなかった。 生殖評価項目における無毒性量: 50 mg/kg
胚・胎児発生試験	妊娠カニクイザル (雌各12例)	0、5、50 皮下	妊娠20~139日まで 約17週間	<ul style="list-style-type: none"> 母動物毒性、胚・胎児毒性及び催奇形性を示す所見は見られなかった。 母動物及び胚・胎児発生の無毒性量: 50 mg/kg
出生前及び出生後の発生試験	妊娠カニクイザル (雌各18例)	0、5、50 皮下	妊娠20日~分娩まで	<ul style="list-style-type: none"> 母動物毒性は見られず、妊娠中の超音波検査における胎児測定項目及び胚・胎児死亡には投与に関連した影響は認められなかった。 胚・胎児死亡率(流産及び死産)は、3群間で同程度で、試験施設の背景データの範囲内であった。 胎児及びF1児の性比並びに生存児分娩までの妊娠期間は、3群間で同程度であった。 F1児の出生後死亡は、いずれもイキシキズマブに起因するものではないと考えられた。 生存したF1児では、一般状態観察、体重、神経行動検査、神経学的検査、外表検査、形態測定、眼科学的検査、呼吸数及び心拍数において、投与に関連した変化は認められなかった。 F1児の最終剖検において肉眼所見は見られず、器官重量、形態測定、外表検査、内臓検査、心臓検査及び病理組織学的検査には、投与に関連する変化は認められなかった。 流産又は死産した胎児及び早期死亡F1児の検査項目において投与に関連する変化は認められなかった。 母動物並びにF1児の無毒性量: 50 mg/kg

いずれの試験においても、10 mM クエン酸緩衝液(pH 6.0±0.2)、150 mM 塩化ナトリウム及び0.02%ポリソルベート 80を含む注射用水を溶媒として用いた。(イキシキズマブの投与液濃度: 2.5 又は 25 mg/mL)

(6) 局所刺激性試験(カニクイザル)

カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験でイキシキズマブ皮下投与時の局所刺激性を評価した。50 mg/kg 群の 1 例で持続的かつ顕著な投与部位の反応が可逆的に認められた。この 1 例以外でも投与部位反応が散見されたが、その多くは軽度かつ一過性であった。

(7) その他の特殊毒性

試験項目	動物種(例数/群)	試験方法及び成績
免疫原性試験	カニクイザル 8週間、静脈内(雌雄各3例) 39週間、皮下(雌雄各4例) 胚・胎児発生、皮下(雌各12例)	<u>方法</u> : カニクイザルを用いた8週間及び39週間反復投与毒性試験並びに胚・胎児発生に関する試験でイクセキズマブの抗薬物抗体測定を実施した。 <u>結果</u> : 抗薬物抗体を測定した3試験のうち、39週間反復投与毒性試験の50 mg/kg群の2例に抗薬物抗体が認められた。このうちの1例ではイクセキズマブの皮下投与に対する反応性が特に高く、持続的かつ顕著な投与部位反応が可逆的に認められ、イクセキズマブに対する免疫反応の関与が示唆された。
免疫毒性試験	カニクイザル 8週間、静脈内(雌雄各3例) 39週間、皮下(雌雄各4例) 出生前及び出生後の発生(雌各18例)(F1児) 胚・胎児発生試験(妊娠第3三半期中期胎児)(雌各12例)	<u>方法</u> : カニクイザルを用いた8週間及び39週間反復投与毒性試験並びに出生前及び出生後の発生に関する試験(F1児)で、リンパ球サブセット解析、NK細胞活性の測定及びKLH [※] に対するT細胞依存性抗体産生(IgG及びIgM)を、また、胚・胎児発生試験(妊娠第3三半期中期胎児)ではリンパ球サブセット解析を実施し、イクセキズマブの免疫系に対する影響を評価した。 <u>結果</u> : いずれの免疫系評価項目においても、投与に関連する毒性変化は認められなかった。
組織交差反応性試験	<i>ex vivo</i> カニクイザル及びヒトから採取した35種類の組織からなる正常組織切片	<u>方法</u> : イクセキズマブを0.5及び2.5 µg/mLの濃度で組織切片に処理し、組織に結合したイクセキズマブを免疫組織化学的に評価した。 <u>結果</u> : いずれの組織においてもイクセキズマブの特異的な結合は認められなかった。
血液適合性試験	<i>in vitro</i> カニクイザル及びヒトから採取した全血及び血清	<u>方法</u> : カニクイザル及びヒトから採取した全血及び血清を用いて、静脈内注射用イクセキズマブ製剤(5及び25 mg/mLの濃度に調製)を、全血と1:1の比率で、又は血清と1:2~1:50の比率でそれぞれ混合し、イクセキズマブ及びその溶媒による溶血及び血清凝集の有無を評価した。 <u>結果</u> : イクセキズマブによる血清凝集は認められなかった。カニクイザル及びヒトの全血で溶血が用量依存的に見られたが、軽微な変化であったことから、イクセキズマブの静脈内投与により溶血が生じる可能性は低いと考えられた。

※KLH(keyhole limpet hemocyanin):ヘモシアニンの一種のタンパク質で、免疫応答を引き起こす。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター、トルツ皮下注 80 mg シリンジ

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分: イキセキズマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品、劇薬

2. 有効期間

有効期限: 24 カ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。

20.2 光の影響を防ぐために、本剤は外箱に入れた状態で遮光保存すること。

20.3 激しく振とうしないこと。

20.4 室温で保存する場合は 30℃を超えない場所で保存し、5 日以内に使用すること。

(解説)

20.1、20.2 本剤の保存条件について、本剤の規格・安定性試験成績に基づき設定した。また、凍結した際には使用しない旨の注意喚起を設定した。(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

20.3 本剤の品質への影響を避けるため、激しい振とうをしないよう注意喚起を設定した。

20.4 本剤の保存条件について、本剤の規格・安定性試験成績に基づき設定した。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

その他の患者向け資材:

「トルツ®皮下注 80 mg オートインジェクター使い方クイックガイド」

「トルツ®皮下注 80 mg シリンジ使い方クイックガイド」

(「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照)

「取扱説明書 トルツ®皮下注 80 mg オートインジェクター」

「取扱説明書 トルツ®皮下注 80 mg シリンジ」

(日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト: www.lillymedical.jp へ掲載)

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2016年3月22日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
トルツ®皮下注 80 mg オートインジェクター	2016年7月4日	22800AMX00440	2016年11月18日	2016年11月21日
トルツ®皮下注 80 mg シリンジ	2016年7月4日	22800AMX00439	2016年11月18日	2016年11月21日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2018年8月21日

用法及び用量追加:「なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。」

2019年11月22日

効能又は効果追加:「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎」

用法及び用量追加:「〈強直性脊椎炎〉通常、成人にはイキセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。」

2020年9月25日

効能又は効果変更:「既存治療で効果不十分なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」

用法及び用量変更:「〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉通常、成人にはイキセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。」

2022年9月21日

処方変更:クエン酸塩を含まない添加剤変更製剤の一部変更が承認された。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

8年間(2016年7月4日～2024年7月3日)

〈強直性脊椎炎〉

残余期間(2019年11月22日～2024年7月3日)

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

残余期間(2020年9月25日～2024年7月3日)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
トルツ®皮下注 80 mg オートインジェクター	3999442G2020	3999442G2020	1250817010101	622508101
トルツ®皮下注 80 mg シリンジ	3999442G1023	3999442G1023	1250824010101	622508201

14. 保険給付上の注意

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

12週以降において、2週間隔で投与する場合、2週間隔で投与することが適切と判断した理由を、診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。(平成30年8月21日付け 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0821第1号)

XI. 文献

1. 引用文献

	PMID	文献請求番号
1) Liu L, et al.: J. Inflamm. Res. 2016; 9: 39-50	(27143947)	(AIM00307)
2) Krueger JG, et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130(1): 145-154	(22677045)	(AIM00094)
3) 社内資料:乾癬患者を対象とした国際共同第II相用量反応試験(RHAJ試験)(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.5)		
4) Leonardi C, et al.: N. Engl. J. Med. 2012; 366(13): 1190-1199	(22455413)	(AIM00005)
5) Imafuku S, et al.: J. Dermatol. 2017; 44(11): 1285-1290	(28635026)	(AIM00554)
6) Gordon KB, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 375(4): 345-356	(27299809)	(AIM00326)
7) Griffiths CE, et al.: Lancet. 2015; 386(9993): 541-551	(26072109)	(AIM00126)
8) Saeki H, et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015; 29(6): 1148-1155	(25355284)	(AIM00011)
9) Saeki H, et al.: J. Dermatol. 2017; 44(4): 355-362	(27726163)	(AIM00495)
10) Mease PJ, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 79-87	(27553214)	(AIM00481)
11) 社内資料:中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした二重盲検比較試験(RHBP試験、IXORA-P)		
12) Langley RG, et al.: Br. J. Dermatol. 2018; 178(6): 1315-1323	(29405255)	(AIM00635)
13) van der Heijde D, et al.: Lancet. 2018; 392: 2441-2451	(30360964)	(AIM00688)
14) Deodhar A, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2019; 71(4): 599-611	(30343531)	(AIM00687)
15) Deodhar A, et al.: Lancet. 2020; 395: 53-64	(31813637)	
16) Laursen T, et al.: Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;98(2):218-221	(16445598)	(AIM00300)
17) Nash P, et al.: Rheumatol Ther. 2016;3(2):257-270	(27747583)	(AIM00583)
18) Menter A, et al.: J. Am. Acad. Dermatol. 2008; 58(5): 826-850	(18423260)	(AIM00021)
19) 社内資料:日本人リウマチ患者を対象とした国内第I相用量漸増試験(RHAL試験)(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.1)		
20) Chabra S, et al.: Adv Ther. 2022; 39(6): 2862-2872	(35449322)	(AIM00862)
21) 社内資料:臨床薬理[外国第I相臨床薬理試験・疼痛度の評価に関する試験(RHCS試験)]		
22) 社内資料:臨床薬理[外国第I相臨床薬理試験・相対的バイオアベイラビリティ評価に関する試験(RHCT試験)]		
23) 社内資料:生物学的同等性[外国第I相生物学的同等性試験・変更前製剤と試験製剤の生物学的同等性評価に関する試験(RHCU試験)]		
24) Genovese MC, et al.: Arthritis Rheumatol. 2014; 66(7): 1693-1704	(24623718)	(AIM00007)
25) Miossec P, et al.: N. Engl. J. Med. 2009; 361(9): 888-898	(19710487)	(AIM00096)
26) Kotake S, et al.: J. Clin. Invest. 1999; 103(9): 1345-1352	(10225978)	(AIM00304)
27) Koshy PJ, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2002; 61(8): 704-713	(12117676)	(AIM00305)
28) Chyuan IT, et al.: Mediators Inflamm. 2018; 2018: 2403935	(29670461)	(AIM00789)
29) Lowes MA, et al.: Annu. Rev. Immunol. 2014; 32: 227-255	(24655295)	(AIM00328)
30) Jandus C, et al.: Arthritis Rheum. 2008; 58(8): 2307-2317	(18668556)	(AIM00092)
31) Suzuki E, et al.: Autoimmun. Rev. 2014; 13(4-5): 496-502	(24424175)	(AIM00098)
32) Raychaudhuri SP, et al.: Arthritis Res. Ther. 2017; 19(1): 51	(28270233)	(AIM00788)

- 33) Wendling D, et al.: Joint Bone Spine. 2007; 74(3): 304-305 (17369068)
- 34) Shen H, et al.: Arthritis Rheum. 2009, 60(6); 1647-1656 (19479869)
- 35) Mei Y, et al. Clin Rheumatol.: 2011, 30(2); 269-273 (21161669)
- 36) Zhang L, et al.: PLoS One. 2012, 7(4); e31000 (22485125)
- 37) Liu W, et al.: Int J Clin Exp Med. 2015, 8(10); 17362-17376 (26770328)
- 38) Paine A et al.: Curr Opin Rheumatol. 2016; 28(4): 359-367 (27152702)
- 39) Gaffen SL: Nat. Rev. Immunol. 2009; 9(8): 556-567 (19575028) (AIM00121)
- 40) Abe Y, et al.: Mod Rheumatol. 2009; 19(3): 316-322 (19357807)
- 41) Glatigny S, et al.: Arthritis Rheum. 2012; 64(1): 110-120 (21905004)
- 42) Baeten D, et al.: Lancet. 2013; 382(9906): 1705-1713 (24035250)
- 43) Baeten D, et al.: N Engl J Med. 2015; 373(26): 2534-2548 (26699169)
- 44) Sieper J, et al.: Lancet. 2017; 390(10089): 73-84 (28110981)
- 45) Deodhar A, et al.: J Rheumatol. 2018; 45(3): 341-348 (29247154)
- 46) Duffin KC, et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017; 31(1): 107-113 (27500949) (AIM00480)
- 47) 社内資料:薬物動態[海外第 I 相反復投与試験・イキセキズマブの臨床薬理に関する試験(RHAG 試験)]
- 48) 社内資料:乾癬患者を対象とした国内第 III 相試験(2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.9)
- 49) 社内資料:乾癬患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第 III 相試験(RHBP 試験、IXORA-P)に基づく検討)
- 50) 社内資料:強直性脊椎炎患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第 III 相試験(RHBV 試験、COAST-V)に基づく検討)(承認事項一部変更承認時評価資料、CTD2.7.2.2.1)
- 51) 社内資料:X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第 III 相試験(RHBX 試験、COAST-X)に基づく検討)
- 52) 社内資料:乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(国内第 III 相試験に基づく検討)(2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2.3)
- 53) 社内資料:活動性関節症性乾癬患者を対象とした二重盲検比較試験(RHAP 試験、SPIRIT-P1)(2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.12)
- 54) 社内資料:乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(外国第 I 相、第 II 相試験及び国際共同第 III 相試験に基づく検討)(2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2.3)
- 55) Lobo ED, et al.: J. Pharm. Sci. 2004; 93(11): 2645-2668 (15389672) (AIM00252)
- 56) Wang W, et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2008; 84(5): 548-558 (18784655) (AIM00276)
- 57) Kimball AB, et al.: Br. J. Dermatol. 2014; 170(2): 366-373 (24251402) (AIM00248)
- 58) Moltó A, et al.: Front. Med. 2018; 62(5): 1-10 (29594122) (AIM00793)
- 59) Gaffen SL, et al.: Immunol. Res. 2011; 50(2-3): 181-187 (21717069) (AIM00197)
- 60) Puel A, et al.: Science. 2011; 332(6025): 65-68 (21350122) (AIM00207)
- 61) Cypowyj S, et al.: Eur. J. Immunol. 2012; 42(9): 2246-2254 (22949323) (AIM00089)
- 62) Skroza N, et al.: Biomed. Res. Int. 2013; 2013: 983902 (23971052) (AIM00329)
- 63) 社内資料:中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象としたプラセボ対照第 III 相臨床試験(RHAZ 試験、RHBA 試験、RHBC 試験、UNCOVER-1, 2, 3)(2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.4.5.8)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

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

6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはイキセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週間後から12週間までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。

なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはイキセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。

外国における発売状況(2020年6月時点)

国名	米国	
販売名	Taltz	
会社名	Eli Lilly and Company	
発売年	2016年	
剤形	注射剤	
含量	80 mg/mL	
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ○6歳以上の患者の全身療法又は光線療法が適用となる中等症から重症の尋常性乾癬 ○成人の活動性関節症性乾癬 ○成人の活動性強直性脊椎炎 ○成人の客観的炎症徴候を伴う活動性のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 	
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> ○成人の尋常性乾癬 <ul style="list-style-type: none"> ・初回に160 mg(80 mg×2回)を皮下投与し、2、4、6、8、10、12週に80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は80 mg 4週間隔で皮下投与する。 ○小児の尋常性乾癬 <ul style="list-style-type: none"> ・6歳から18歳未満の中等度から重度の尋常性乾癬に対し以下の体重別用量が推奨される。 	
	表 小児患者に対する推奨用法及び用量	
	小児患者の体重	初回用量(Week 0) / 以降の4週間隔(Q4W)の用量
	50 kg超	160 mg(80 mg×2) / 80 mg
	25~50 kg	80 mg / 40 mg
	25 kg未満	40 mg / 20 mg

	<p>○関節症性乾癬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回に160 mg(80 mg×2回)を皮下投与し、その後80 mgを4週間隔で皮下投与する。 ・中等症から重症の尋常性乾癬を有する関節症性乾癬の患者には尋常性乾癬と同じ用法及び用量とする。 ・単剤又は従来型疾患修飾性抗リウマチ薬(cDMARD)(メトトレキサート等)と併用する。 <p>○強直性脊椎炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回に160 mg(80 mg×2回)を皮下投与したあと、4週毎に80 mgを投与する。 <p>○X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・80 mgを4週間隔で皮下投与する。
--	--

国名	欧州									
販売名	Taltz									
会社名	Eli Lilly and Company									
発売年	2016年									
剤形	注射剤									
含量	80 mg/mL									
効能又は効果	<p>○全身療法が適用となる中等症から重症の成人の尋常性乾癬</p> <p>○全身療法が適用となる6歳以上かつ体重25 kg以上の小児における中等症から重症の尋常性乾癬</p> <p>○単剤又はメトトレキサートとの併用で、1種類又はそれ以上の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)に効果不十分又は不耐性の成人の活動性関節症性乾癬</p> <p>○体軸性脊椎関節炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・既存治療で効果不十分な成人の活動性強直性脊椎炎(X線基準を満たす体軸性脊椎関節炎) ・CRP上昇及び/又はMRIで客観的炎症徴候を伴う、非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)に効果不十分な成人のX線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎 									
用法及び用量	<p>○成人の尋常性乾癬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回に160 mg(80 mg×2回)を皮下投与し、2、4、6、8、10、12週に80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は80 mg 4週間隔で皮下投与する。 <p>○小児の尋常性乾癬(6歳以上)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・6歳未満の小児における有効性及び安全性データは得られていない。 ・体重25 kg未満の用法・用量は使用可能なデータからは支持されていない。 ・小児における皮下投与による推奨用量は以下の体重カテゴリーに基づき設定されている。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>小児患者の体重</th> <th>初回用量(Week 0)</th> <th>以降の4週間隔(Q4W)の用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50 kg超</td> <td>160 mg(80 mg×2)</td> <td>80 mg</td> </tr> <tr> <td>25～50 kg</td> <td>80 mg</td> <td>40 mg</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ・80 mgを投与する場合、プレフィルドシリンジを用いて投与することができる。 ・40 mgの投与方法は6.6項を参照。80 mg未満を投与する場合は医療関係者により調製される必要がある。 ・体重25 kg未満の患者への本剤の投与は推奨されていない。投与前に小児患者の体重を測定し、記録すること。 <p>○関節症性乾癬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回に160 mg(80 mg×2回)を皮下投与し、その後80 mgを4週間隔で皮下投与する。 ・中等度から重症の尋常性乾癬を有する関節症性乾癬患者に対しては、尋常性乾癬と同じ用量とする。 <p>○体軸性脊椎関節炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回に160 mg(80 mg×2回)を皮下投与し、その後80 mgを4週間隔で皮下投与する。 <p>全ての適応症(尋常性乾癬、関節症性乾癬、体軸性脊椎関節炎)において、16～20週で治療反応が得られない場合は、投与中止を検討する。初期に部分改善を認めた患者では、のちに20週を超える継続治療で改善を認めることがある。</p>	小児患者の体重	初回用量(Week 0)	以降の4週間隔(Q4W)の用量	50 kg超	160 mg(80 mg×2)	80 mg	25～50 kg	80 mg	40 mg
小児患者の体重	初回用量(Week 0)	以降の4週間隔(Q4W)の用量								
50 kg超	160 mg(80 mg×2)	80 mg								
25～50 kg	80 mg	40 mg								

[2022年4月時点で、本剤は、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の適応について、米国、欧州を含む70以上の国又は地域で承認を取得し、発売されている。現時点で、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の適応については、日本を除く外国において承認されている国又は地域はない。また、2022年4月時点で、米国では強直性脊椎炎及びX線基準を満たさない体軸性脊椎

関節炎、欧州では体軸性脊椎関節炎(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)、オーストラリア、ブラジル、韓国、台湾などの 30 以上の国又は地域では強直性脊椎炎、ブラジル、ロシア、サウジアラビアなどの 20 以上の国又は地域では X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の適応について、承認を取得している。]

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等への投与に関する情報>

本邦の添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA(米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトの乳汁への移行や授乳された乳児の血液中への移行の有無は不明であるが、カニクイザルでは乳汁への移行が認められた。

また、オーストラリア分類は以下のとおりである。なお、FDA(米国添付文書)では、2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類(A/B/C/D/×の表記:旧カテゴリー)の表記を終了した。

	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines use in pregnancy)	C (2021年5月)

参考:分類の概要

オーストラリアの分類:(The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>

なお、米国の添付文書における妊娠・授乳の記載は以下のとおりである。

	記載内容
米国の添付文書 (2022年5月)	<p>Pregnancy Risk Summary</p> <p>There are no available data on TALTZ use in pregnant women to inform any drug associated risks. Human IgG is known to cross the placental barrier; therefore, TALTZ may be transmitted from the mother to the developing fetus. An embryofetal development study conducted in pregnant monkeys at doses up to 19 times the maximum recommended human dose (MRHD) revealed no evidence of harm to the developing fetus. When dosing was continued until parturition, neonatal deaths were observed at 1.9 times the MRHD [see Data]. The clinical</p>

	<p>significance of these nonclinical findings is unknown.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>An embryofetal development study was conducted in cynomolgus monkeys administered ixekizumab. No malformations or embryofetal toxicity were observed in fetuses from pregnant monkeys administered ixekizumab weekly by subcutaneous injection during organogenesis to near parturition at doses up to 19 times the MRHD (on a mg/kg basis of 50 mg/kg/week). Ixekizumab crossed the placenta in monkeys.</p> <p>In a pre- and post-natal development toxicity study, pregnant cynomolgus monkeys were administered weekly subcutaneous doses of ixekizumab up to 19 times the MRHD from the beginning of organogenesis to parturition. Neonatal deaths occurred in the offspring of two monkeys administered ixekizumab at 1.9 times the MRHD (on a mg/kg basis of 5 mg/kg/week) and two monkeys administered ixekizumab at 19 times the MRHD (on a mg/kg basis of 50 mg/kg/week). These neonatal deaths were attributed to early delivery, trauma, or congenital defect. The clinical significance of these findings is unknown. No ixekizumab-related effects on functional or immunological development were observed in the infants from birth through 6 months of age.</p> <p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of ixekizumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Ixekizumab was detected in the milk of lactating cynomolgus monkeys. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TALTZ and any potential adverse effects on the breastfed infant from TALTZ or from the underlying maternal condition.</p>
--	--

<小児等への投与に関する情報>

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

	記載内容
米国の添付文書 (2022年5月)	<p><u>Pediatric Use</u></p> <p>The safety and effectiveness of TALTZ have been established in pediatric subjects aged 6 years to less than 18 years with moderate-to-severe plaque psoriasis. The safety and effectiveness of TALTZ in other pediatric indications and for pediatric subjects less than 6 years of age have not been established.</p>
欧州のSPC (2022年2月)	<p>Paediatric population</p> <p><u>Paediatric plaque psoriasis (below a body weight of 25 kg and below the age of 6 years)</u></p> <p>There is no relevant use of Taltz in children below a body weight of 25 kg and below the age of 6 years in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis.</p> <p><u>Paediatric psoriatic arthritis</u></p> <p>The safety and efficacy of Taltz in children and adolescents aged 2 to less than 18 years in the treatment of psoriatic arthritis (a category of juvenile idiopathic arthritis) have not yet been established. No data are available.</p> <p>There is no relevant use of Taltz in children below 2 years for the indication of psoriatic rthritis.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト: www.lillymedical.jp

最新の添付文書、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品Q&Aなどを掲載

