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

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1　背景及び概観 2
2.7.1.1.1　製剤開発の概観 6
2.7.1.1.1.1　イキセキズマブ原薬 6
2.7.1.1.1.2　イキセキズマブ製剤 7
2.7.1.1.1.2.1　[redacted]製剤 7
2.7.1.1.1.2.2　溶液製剤 7
2.7.1.1.2　生物薬剤学試験の方法と根拠 8
2.7.1.1.3　分析法の概観 8
2.7.1.1.4　In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観 9
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1　RHAG 試験 9
2.7.1.2.1.1　皮下投与時のバイオアベイラビリティ 9
2.7.1.2.2　RHBL 試験 9
2.7.1.2.2.1　注入器（プレフィルドシリンジ、オートインジェクター）が薬物動態に及ぼす影響 10
2.7.1.2.2.2　投与部位が薬物動態に及ぼす影響 11
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 12

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

略語及び定義一覧

AUC	血清中濃度–時間曲線下面積（area under the serum concentration versus time curve）
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（area under the serum concentration versus time curve from time zero to time t）
BMI	体格指数（body mass index）
CL	クリアランス（total body clearance ）
C_{max}	最高血清中濃度（maximum observed serum drug concentration）
CV	変動係数（coefficient of variation）
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法（enzyme linked immunosorbent assay）
F	バイオアベイラビリティ（bioavailability）
IgG4	免疫グロブリン G サブクラス 4（immunoglobulin G subclass 4）
IL	インターロイキン（interleukin）
ISR	incurred sample reanalysis
Ka	吸収速度定数（absorption rate constant）
Q2W	2 週に 1 回（once every 2 weeks）
Q4W	4 週に 1 回（once every 4 weeks）
Q12W	12 週に 1 回（once every 12 weeks）
RE	相対誤差（relative error）
RSD	相対標準偏差（relative standard deviation）
t_{max}	最高血清中濃度到達時間（time of maximum observed serum drug concentration）
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
V	分布容積（volume of distribution）

2.7.1.1 背景及び概観

イキセキズマブは、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り、サイトカインの 1 種であるインターロイキン-17A（IL-17A）に対する中和作用を有する。イキセキズマブは、ヒト及びカニクイザルの IL-17A に対して高い親和性を有し、その活性を中和する。イキセキズマブの IL-17A に対する特異性は高く、IL-17 ファミリーに属する他のサイトカイン（IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F）には結合しない。IL-17A に対する特異的阻害の新規作用機序は、乾癬をはじめとする自己免疫疾患の治療に有効であると考えられる。

臨床開発中に行われた軽微な製造工程変更の前後でイキセキズマブ原薬は、同等／同質であった。イキセキズマブの臨床開発では、[redacted]製剤（[redacted] mg/バイアル）、[redacted]製剤（[redacted] mg/バイアル）及び溶液製剤（80 mg/1 mL）の 3 種類の製剤を用いた。[redacted]製剤は、広範囲の用量の投与に対応するために開発した。[redacted]製剤は第 I 相及び第 II 相試験のみで用いた。溶液製剤は市販予定製剤として開発し、すべての第 III 相試験で用いた。溶液製剤は 1 mL のガラス製シリンジ入り中間製剤であり、1 シリンジ当たりイキセキズマブ 80 mg/1 mL を含有する製剤である。患者又は患者の介護者による皮下投与を可能とするため、市販用には、この溶液製剤を装填した注入器（プレフィルドシリンジ、オートインジェクター）として供給する予定である（図 2.7.1.1-1）。

イキセキズマブの臨床開発において、国内及び外国試験で用いた製剤、容器施栓系及び注入器を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1 臨床試験で用いたイキセキズマブ製剤、容器施栓系及び注入器

製剤	[redacted]製剤 ([redacted] mg/バイアル)	[redacted]製剤 ([redacted] mg/バイアル)	溶液製剤 (80 mg/1 mL)
臨床試験	第 I 相 Ps (RHAG) 第 I 相 RA (RHAF)	第 I 相 RA (RHAL, RHAM) 第 II 相 Ps (RHAJ [a]) 第 II 相 RA (RHAK)	第 II 相 Ps (RHAJ [b]) 第 III 相 PsA (RHAP) 第 III 相 Ps (RHAT, RHAZ, RHBA, RHBC, RHBL)
容器施栓系	5 mL バイアル (RHAF) 10 mL バイアル (RHAG)	10 mL バイアル	1 mL ガラス製シリンジ中間製剤
剤型	注射剤, 注射用に溶解する粉末	注射剤, 注射用に溶解する粉末	注射剤, 注射液
注入器	該当なし [c]	該当なし [d]	プレフィルドシリンジ (RHAJ [b], RHAP, RHAT, RHAZ, RHBA, RHBC, RHBL) オートインジェクター (RHBL)

Abbreviations: Ps = psoriasis; PsA = psoriatic arthritis; RA = rheumatoid arthritis; RHAF = I1F-MC-RHAF; RHAG = I1F-MC-RHAG; RHAJ = I1F-MC-RHAJ; RHAK = I1F-MC-RHAK; RHAL = I1F-JE-RHAL; RHAM = I1F-JE-RHAM; RHAP = I1F-MC-RHAP; RHAT = I1F-JE-RHAT; RHAZ = I1F-MC-RHAZ; RHBA = I1F MC-RHBA; RHBC = I1F-MC-RHBC; RHBL = I1F-MC-RHBL.

a The [redacted] formulation was administered via subcutaneous injection with a disposable syringe in Part A of Study RHAJ. PK data obtained during Part A were used in population PK analyses.

b Ixekizumab solution was administered via the prefilled syringe in Part B of Study RHAJ. Only Part A data were included in population PK analyses.

c In Studies RHAG and RHAF, reconstituted ixekizumab was administered via subcutaneous injection with a disposable syringe or intravenous infusion.

d In Studies RHAL, RHAM, RHAK, and RHAJ (Part A), reconstituted ixekizumab was administered via subcutaneous injection with a disposable syringe.

第 III 相試験では、ガラス製シリンジ中間製剤を装填した臨床試験用プレフィルドシリンジ（すべての第 III 相試験で使用）又は臨床試験用オートインジェクター（第 III 相 RHBL 試験のみで使用）を用いた。市販用には、この溶液製剤を装填した注入器（プレフィルドシリンジ、オートインジェクター）として供給する予定である。

本項に示したすべての臨床試験で、血清中イキセキズマブ濃度を基にイキセキズマブの薬物動態を評価した。ヒト血清中のイキセキズマブ濃度の定量には、バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いた（第 2.7.1.1.3 項）。本法は、薬物動態パラメータを決定するための十分な分析感度を有していた。

乾癬患者を対象とした臨床試験で、イキセキズマブ皮下投与時のバイオアベイラビリティ（F）、注入器（プレフィルドシリンジ、オートインジェクター）及び投与部位（上腕部、腹部、大腿部）がイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響を評価した（表 2.7.1.1-2）。さらに、主要母集団薬物動態解析（第 2.7.2.3 項）から、皮下投与時の F 及び投与部位（プレフィルドシリンジ使用時）がイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。また、日本人乾癬患者におけるイキセキズマブの薬物動態を評価するため、

主要母集団薬物動態解析のモデル及びデータ並びに RHAT 試験のデータを用いた RHAT 母集団薬物動態解析（第 2.7.2.3 項）を実施した。この母集団薬物動態解析では主要母集団薬物動態解析において「試験」によって異なる F が算出されたことを勘案し、「RHAT 試験」を F に対する共変量候補として検討し、RHAT 試験における皮下投与時の F が RHAZ 試験と異なるかを確認した。

表 2.7.1.1-2　イキセキズマブの生物薬剤学試験一覧

試験名	内容	試験の相	イキセキズマブの用法・用量
外国 RHAG 試験： 母集団薬物動態 a, b	皮下投与時のバイオアベイラビリティ	第 I 相	合計 3 回 Q2W 投与 1 回 5, 15, 50 又は 150 mg を皮下投与又は 15 mg を静脈内投与
外国 RHBL 試験： 開始用量 160 mg を投与後のノンコンパートメント薬物動態	注入器 (プレフィルドシリンジ, オートインジェクター) が薬物動態に及ぼす影響 投与部位 (上腕部, 腹部, 大腿部) が薬物動態に及ぼす影響	第 III 相	プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを用いて開始用量 160 mg を 0 週時に皮下投与, 以降 80 mg Q2W を 12 週時まで皮下投与 継続投与期間：プレフィルドシリンジを用いて 80 mg Q4W を 52 週時まで皮下投与
主要母集団薬物動態解析 [外国 RHAG 試験, 外国 RHAJ 試験, 国際共同 RHAZ 試験 (日本人を含む)]： 母集団薬物動態 b	皮下投与時のバイオアベイラビリティ： 投与部位 (上腕部, 腹部, 大腿部, 臀部)	第 I 相 第 II 相 第 III 相	RHAG：同上 RHAJ： Part A 10, 25, 75 又は 150 mg を 0, 2, 4, 8, 12 及び 16 週時に皮下投与 RHAZ： 導入投与期間 開始用量 160 mg を 0 週時に皮下投与、以降 80 mg Q2W 又は 80 mg Q4W を 12 週時まで皮下投与 維持投与期間 80 mg Q4W 又は 80 mg Q12W を 12～60 週時まで皮下投与
RHAT 母集団薬物動態解析 [外国 RHAG 試験, 外国 RHAJ 試験, 国際共同 RHAZ 試験 (日本人を含む), 国内 RHAT 試験]： 母集団薬物動態	皮下投与時のバイオアベイラビリティ (F に対する共変量の検討)	第 I 相 第 II 相 第 III 相	RHAG：同上 RHAJ：同上 RHAZ：同上 RHAT： 導入投与期間 開始用量 160 mg を 0 週時に皮下投与、以降 80 mg Q2W を 12 週時まで皮下投与 維持投与期間 80 mg Q4W を 12～52 週時まで皮下投与

Abbreviations: Q2W = once every 2 weeks; Q4W = once every 4 weeks; RHAG = I1F-MC-RHAG; RHAJ = I1F-MC-RHAJ; RHAT = I1F-JE-RHAT; RHAZ = I1F-MC-RHAZ; RHBL = I1F-MC-RHBL.

a　A population PK/PD analysis was conducted for Study RHAG alone.

b　Data from RHAG, data from Part A of RHAJ up to Week 32, and data from RHAZ up to Week 60 were combined in the primary population PK analyses of ixekizumab (第 5.3.3.5 項).

第 III 相試験で用いた溶液製剤と同一組成の薬液を市販製剤に用いる予定である。このため、第 III 相試験で用いた溶液製剤と市販製剤との薬物動態学的同等性は検討しなかった。乾癬患者を対象としたイキセキズマブの生物薬剤学試験の薬物動態解析の結果、以下の結論が得られた。

- 皮下投与時のバイオアベイラビリティ（F）：イキセキズマブを皮下投与したときの F の平均値は、検討した投与部位で 54%～90%と推定された（RHAG 試験の母集団薬物動態解析で 54%、主要母集団薬物動態解析で 60%～90%、RHAT 母集団薬物動態解析で RHAZ 試験と RHAT 試験の F は同じ値）。イキセキズマブを皮下投与したときの F の範囲は、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（Ortega et al. 2013）と同程度であった。
- 注入器：薬物動態の観点から、プレフィルドシリンジとオートインジェクターは、区別なく使用可能である。イキ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、プレフィルドシリンジ及びオートインジェクターで同様であった。プレフィルドシリンジ及びオートインジェクターを用いたときの最高血清中濃度（C_{max}）の幾何平均値は、それぞれ 15.0 及び 14.8 μg/mL、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-t}）の幾何平均値は、それぞれ 157 及び 154 μg•day/mL であった（RHBL 試験）。
- 投与部位：イキセキズマブは、検討した投与部位（上腕部、腹部、大腿部）のいずれにも皮下投与できる。投与部位がイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響を RHBL 試験（プレフィルドシリンジ、オートインジェクター）及び主要母集団薬物動態解析（プレフィルドシリンジ）で検討した結果、イキセキズマブの曝露量の平均値は、大腿部に比べて、上腕部及び腹部に投与したときに低かった（AUC_{0-t} で 10%～30%低値）。しかし、この大腿部における曝露量の違いの程度は、全投与部位での曝露量における個体間変動［プレフィルドシリンジで投与したときの AUC_{0-t} 及び C_{max} の変動係数（CV%）は、それぞれ 41%及び 45%（RHBL 試験）］の範囲内であったことから、臨床的に問題となる可能性はないと考えられた。

2.7.1.1.1 製剤開発の概観

臨床試験に用いられた 3 種類の製剤（[redacted]製剤、[redacted]製剤、溶液製剤）、容器施栓系及び注入器の一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。臨床試験で使用した製剤の一覧を表 3.2.P.2.2.1.1-2 に、臨床試験で使用した原薬の詳細を表 3.2.P.2.2.1.4-1 に示す。

2.7.1.1.1.1 イキセキズマブ原薬

臨床開発中に行われたイキセキズマブ原薬の製造工程の軽微な変更に関する検討及び同等性／同質性の検討は第 2.3.S.2.6 項に記載した。臨床開発中に行われた製造工程変更の前後でイキセキズマブ原薬は、同等／同質であった（第 2.3.S.2.6 項）。

2.7.1.1.1.2　イキセキズマブ製剤

2.7.1.1.1.2.1　[redacted]製剤

臨床開発初期には、[redacted]製剤及び[redacted]製剤を用いた。[redacted]製剤（[redacted] mg）は 5 又は 10 mL のタイプ 1 ガラスバイアルに、[redacted]製剤（[redacted] mg）は 10 mL のタイプ 1 ガラスバイアルに充填して供給した。

[redacted]製剤は、適切な濃度に溶解・希釈した上で投与に用いた。[redacted]製剤は外国第 I 相試験で使用され、[redacted]製剤は、国内第 I 相試験及び外国第 II 相試験で使用された（表 2.7.1.1-1）。原薬の製剤開発の概要を表 3.2.P.2.3-1 に示す。

2.7.1.1.1.2.2　溶液製剤

溶液製剤は、1 mL のガラス製シリンジ入り中間製剤であり、臨床試験での使用及び自己投与を容易にするために開発し、第 II 相試験 1 試験とすべての第 III 相試験で用いた。この溶液製剤を市販製剤とする予定である。溶液製剤は、イキセキズマブ 80 mg/1 mL を含有する液剤である。シリンジ中間製剤の製剤開発の概要は第 3.2.P.2.3 項に示す。

外国第 II 相試験製剤の[redacted]製剤及び第 III 相試験製剤の溶液製剤の規格試験において、第 III 相試験製剤の溶液製剤に新たな不純物は検出されなかった。このため、[redacted]製剤と溶液製剤に対する同等性試験は実施しなかった。

すべての第 III 相試験で、ガラス製シリンジ入り中間製剤を装填した臨床試験用プレフィルドシリンジ又は臨床試験用オートインジェクターが使用された。市販製剤として供給するプレフィルドシリンジ及びオートインジェクターにも、ガラス製シリンジ入り中間製剤が装填されている。

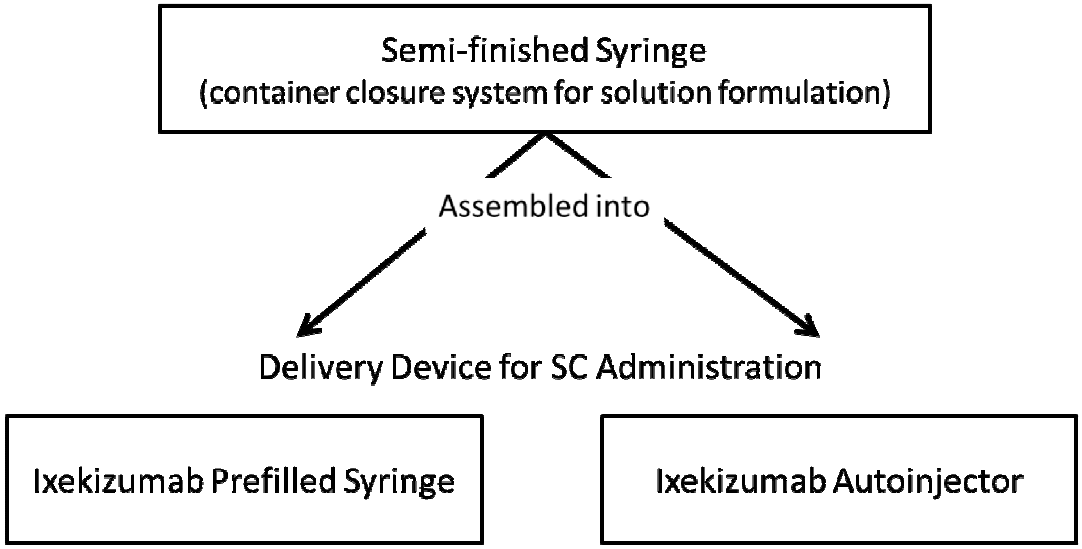


図 2.7.1.1-1　ガラス製シリンジ入り中間製剤とプレフィルドシリンジ及びオートインジェクターの関係

RHBL 試験

外国人乾癬患者を対象とした第 III 相試験（RHBL 試験）の結果、開始用量のイキセキズマブ 160 mg を臨床試験用プレフィルドシリンジ及び臨床試験用オートインジェクターを用いて単回皮下投与したときの薬物動態は、両注入器で同様であった。

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験の方法と根拠

イキセキズマブの臨床試験では、3 種類の製剤を用いた（表 2.7.1.1-1）。第 III 相試験で用いた製剤は、市販予定製剤、安定性試験及びバリデーション試験に用いた製剤と本質的に同一である。

[redacted]製剤を皮下投与したときのイキセキズマブの薬物動態及び F を第 I 相試験（RHAG 試験）の母集団薬物動態解析で評価した（第 2.7.1.2 項）。また、臨床試験で用いたそれぞれの製剤でのイキセキズマブの薬物動態及び皮下投与時の F を、主要母集団薬物動態解析（RHAG 試験、RHAJ 試験、RHAZ 試験）及び RHAT 母集団薬物動態解析で評価した（第 2.7.1.3 項）。

溶液製剤を装填した注入器（プレフィルドシリンジ、オートインジェクター）がイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響は、第 III 相試験（RHBL 試験）で評価した（第 2.7.1.2 項）。また、投与部位がイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響は、第 III 相試験（RHBL 試験：上腕部、腹部、大腿部）（第 2.7.1.2 項）及び主要母集団薬物動態解析（RHAG 試験、RHAJ 試験、RHAZ 試験：上腕部、腹部、大腿部、臀部）（第 2.7.1.3 項）で評価した。

これらの試験で得られた薬物動態解析の結果の詳細は、第 2.7.2 項及び第 2.7.2.5 項に示す。

2.7.1.1.3 分析法の概観

臨床試験で得られた血清試料中イキセキズマブ濃度の定量には、バリデートされた ELISA を用いた。ELISA の開発及びバリデーションは、[redacted] 社（旧 [redacted] 社、米国）で実施した。

臨床試験で用いたイキセキズマブ濃度の分析法を付録表 2.7.1.4-1 に示す。臨床試験で用いた分析法のバリデーション結果の要約（分析方法、検量線範囲、分析内精度、分析内真度、安定性データ）を付録表 2.7.1.4-2 に示す。分析バリデーションを含む定量分析法の詳細は、第 5.3.1.4 項（生物学的及び理化学的分析法検討報告書）に示す。

ヒト血清中のイキセキズマブ濃度の定量には、ELISA を用いた。本法では、ヒト IL-17 をマイクロプレートに固相化し、標準試料、コントロール試料及び測定試料（血清試料）と共にインキュベートした。インキュベート後に非結合物質を洗浄し、ホースラディッシュペルオキシダーゼで標識したマウス抗ヒト IgG4 抗体を添加し、捕捉されたイキセキズマブと結合させた後、*o*-フェニレンジアミン溶液を添加しイキセキズマブを比色定量した。本法では、補正波長 650 nm における色調 490 nm の吸光度を測定した。

本法の定量下限値及び定量上限値は、それぞれ 7.5 及び 300 ng/mL であった。バリデーション時の分析間精度（相対誤差：RE%）は−5.8%～3.4%、分析間真度（相対標準

偏差：RSD%）は 11.8%～17.3%であった。検量線の範囲全体にわたるコントロール試料を、各定量分析バッチに含めた。イキセキズマブ濃度が定量上限値を超えた場合、血清試料を最大 32000 倍まで希釈した。

Incurred sample reanalysis（ISR）を RHAG 試験で実施し、定量分析結果が ISR の規準で検証された。

2.7.1.1.4 In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観

イキセキズマブは皮下投与用のタンパク分子製剤である。したがって、溶出試験は実施せず、in vitro/in vivo 相関も検討しなかった。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 RHAG 試験

RHAG 試験は、外国人尋常性乾癬患者 46 例（男性 38 例、女性 8 例）を対象に実施した第 I 相、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、用量漸増試験である。イキセキズマブを 2 週に 1 回（Q2W）、計 3 回（0、2 及び 4 週時）皮下又は静脈内に反復投与したときのイキセキズマブの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及びバイオアベイラビリティを検討した。本試験は、イキセキズマブ 5、15、50、150 mg を皮下投与、15 mg を静脈内投与した。本試験の薬物動態結果の詳細を第 2.7.2.2.2.1.1 項に示す。本項では、すべての患者のデータを対象とした母集団薬物動態解析による皮下投与時の F の結果を記載する。

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 時間並びに 8、11、15（2 回目投与前）、29（3 回目投与前）、後観察期間の 43 及び 113 日目に採取した。

2.7.1.2.1.1 皮下投与時のバイオアベイラビリティ

母集団薬物動態解析の結果、イキセキズマブ皮下投与時の薬物動態は 1 次吸収過程及び線形のクリアランスを伴う 2-コンパートメントモデルに良く当てはまった（最終モデルにおけるイキセキズマブの薬物動態パラメータを付録表 2.7.2.5-2 に示す）。皮下投与時の F の平均値は、54%（個体間変動は 35%）であった。

2.7.1.2.2 RHBL 試験

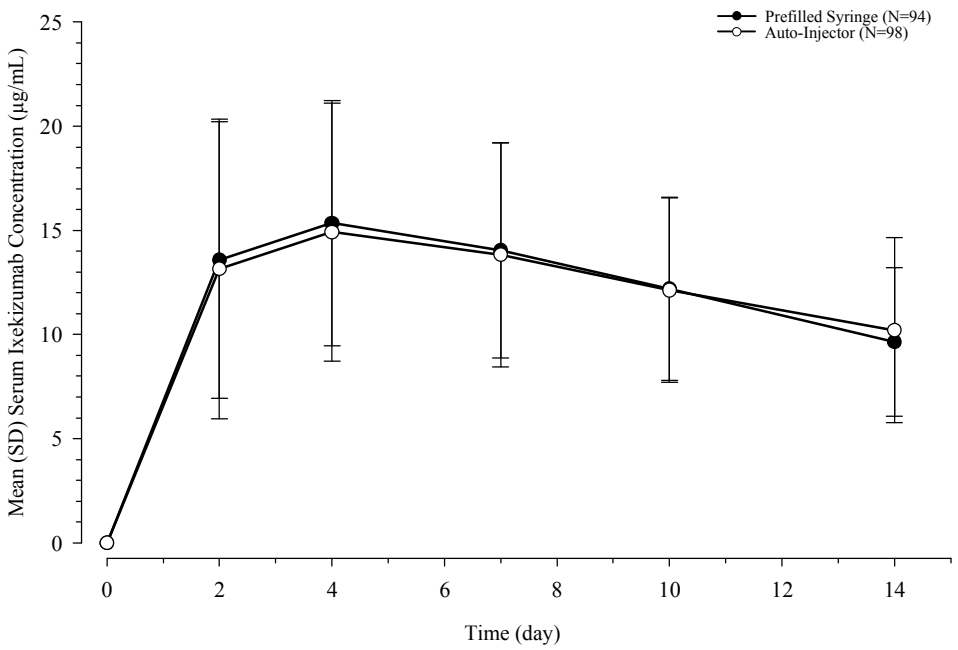
RHBL 試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者 204 例（男性 142 例、女性 62 例）を対象とした第 III 相、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験である。主要目的として、注入器（プレフィルドシリンジ、オートインジェクター）がイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響を検討した。副次目的では、投与部位（上腕部、腹部、大腿部）及び体重がイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。本項では、注入器及び投与部位がイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響を記載し、体重が薬物動態に及ぼす影響は、第 2.7.2.2.2.1.7.2 項に記載する。体重別の薬物動態パラメータは付録表 2.7.2.5-6 に示す。

イキセキズマブ投与前に、被験者を 3 つの体重カテゴリー（80 kg 未満、80 kg 以上 100 kg 以下、100 kg 超）で層別化した。さらに、各体重カテゴリーの被験者を投与部位（上腕部、腹部又は大腿部）及び注入器（プレフィルドシリンジ又はオートインジェクター）に無作為に割り付けた。

0 週時にイキセキズマブを開始用量 160 mg で投与し、その後 12 週時までは非盲検下でイキセキズマブ 80 mg を Q2W 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、160 mg 初回投与後 2、4、7、10 及び 14 日目に採取した。

2.7.1.2.2.1 注入器（プレフィルドシリンジ、オートインジェクター）が薬物動態に及ぼす影響

イキ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、プレフィルドシリンジ投与とオートインジェクター投与で同様であった。プレフィルドシリンジ及びオートインジェクターを用いたときの C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 15.0 及び 14.8 μg/mL、$AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値は、それぞれ 157 及び 154 μg•day/mL であった（図 2.7.1.2-1、表 2.7.1.2-1）。また、注入器別の曝露量（C_{max}）を付録図 2.7.1.4-3 に示す。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の 90%信頼区間は、注入器間で十分に重なっていた。また、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ のパラメータの個体間変動は、両注入器で同程度であり、これらのパラメータの CV%は 41%～46%の範囲であった。最高血清中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は、いずれの注入器で投与した場合も約 4 日であった。



Abbreviations: mL = milliliter; N = number of patients; SD = standard deviation; µg = microgram
Source: 5.3.3.4.1-RHBL-Clinical Study Report-Figure RHBL.11.2.

図 2.7.1.2-1 中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者にプレフィルドシリンジ及びオートインジェクターを用いてイキセキズマブの開始用量 160 mg を単回皮下投与したときの血清中イキセキズマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（RHBL 試験）

表 2.7.1.2-1 中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者にプレフィルドシリンジ及びオートインジェクターを用いてイキセキズマブの開始用量 160 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（RHBL 試験）

Geometric Mean 90% Confidence Interval	Serum Ixekizumab	
	Prefilled Syringe	Autoinjector
N	94	98
C_{max} (µg/mL)	15.0 (13.9 – 16.1)	14.8 (13.8 – 15.9)
t_{max} [a] (day)	3.97 (1.88 – 13.96)	4.00 (1.88 – 14.01)
t_{last} [a] (day)	13.97 (13.80 – 14.18)	13.98 (13.86 – 14.89)
C_{last} (µg/mL)	8.98 (8.41 – 9.59)	9.22 (8.52 – 9.98)
AUC(0-t_{last}) [b] (µg•day/mL)	157 (147 – 168)	154 (144 – 165)

Abbreviations: AUC = area under the curve; C_{last} = observed concentration at the last time point; C_{max} = maximum observed concentration; N = number of patients; t_{last} = last time point; t_{max} = time of C_{max}.

[a] Median (min-max)

[b] AUC (0-t_{last}) is equal to AUC0-14 days, where the last time point was 14 days ± 24 hours.

Source: 5.3.3.4.1-RHBL-Clinical Study Report-Table RHBL.11.3.

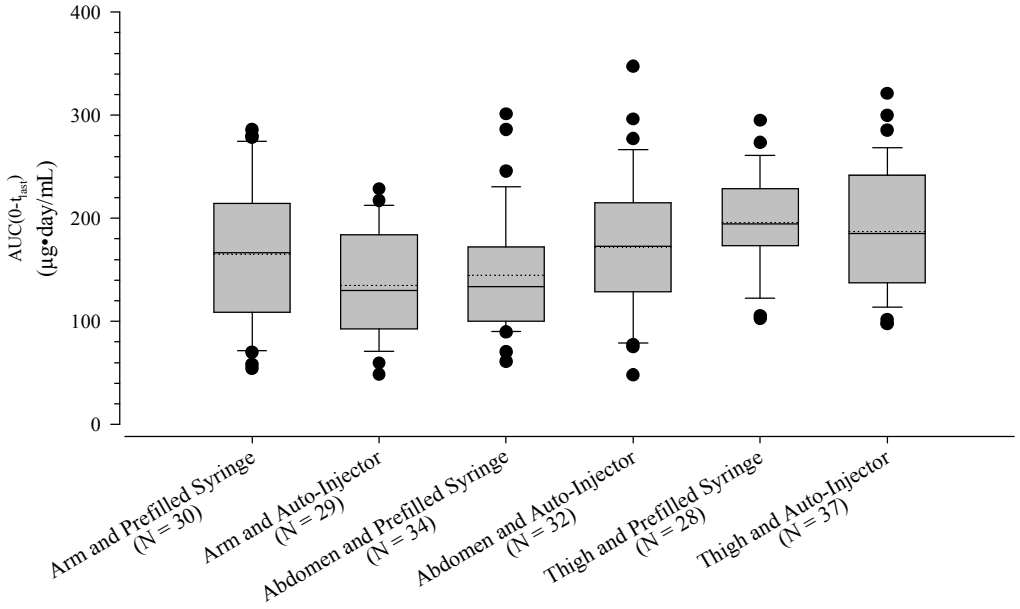
2.7.1.2.2.2 投与部位が薬物動態に及ぼす影響

イキセキズマブを開始用量 160 mg で単回皮下投与したときのイキセキズマブの薬物動態を投与部位ごとに検討した。上腕部、腹部又は大腿部の 3 ヵ所の投与部位を評価した。

プレフィルドシリンジを用いて投与したときの血清中イキセキズマブ濃度は、大腿部に投与したときで最も高く、腹部に投与したときで最も低かった。すなわち、AUC_{0-t} の幾何平均値は、大腿部に投与した投与群と比較して、上腕部及び腹部に投与した投与群でそれぞれ 21%及び 30%低値であった（付録図 2.7.1.4-1、付録表 2.7.1.4-4）。

オートインジェクターを用いて投与したときの血清中イキセキズマブ濃度は、腹部又は大腿部に投与したときと比較して、上腕部に投与したときで最も低かった。すなわち、AUC_{0-t} の幾何平均値は、大腿部に投与した投与群と比較して、上腕部及び腹部に投与した投与群でそれぞれ 30%及び 11%低値であった（付録図 2.7.1.4-2、付録表 2.7.1.4-5）。

注入器及び投与部位のすべての部分集団における曝露量（AUC_{0-t}、C_{max}）の範囲は、十分に重なっていた（図 2.7.1.2-2、付録図 2.7.1.4-3）。



*AUC(0-t_{last}) is equal to AUC(0-14 days), where the last time point was 14 days ± 24 hours.

Abbreviations: AUC = area under the curve; AUC(0-14 days) = AUC from time 0 to 14 days; N = number of patients; t_{last} = last time point
Note: In the prefilled syringe group, the AUC data in 2 patients were excluded from this analysis, because of the missing information on injection site.
Source: 5.3.3.4.1-RHBL-Clinical Study Report-Figure RHBL.11.16.

図 2.7.1.2-2　中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者にプレフィルドシリンジ及びオートインジェクターを用いてイキセキズマブの開始用量 160 mg を単回皮下投与したときの投与部位別及び注入器別の AUC_{0-t}（RHBL 試験）

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

イキセキズマブの臨床試験では、表 2.7.1.1-1 に示す 3 種類の製剤を用いた。第 III 相試験で用いた溶液製剤と市販予定製剤は同一である。同様に容器施栓系についても、第 III 相試験と同一のシリンジ中間製剤を市販製剤に用いる予定である。このため、第 III 相試験で用いた溶液製剤と市販予定製剤との薬物動態学的同等性は検討しなかった。

皮下投与時のバイオアベイラビリティ（F）

[redacted]製剤の皮下投与時のバイオアベイラビリティは、外国人乾癬患者を対象に反復投与時の安全性を評価した第 I 相 RHAG 試験の母集団薬物動態解析で検討した。RHAG 試験、RHAJ 試験及び RHAZ 試験のデータに基づく主要母集団薬物動態解析で、母集団薬物動態パラメータを推定した。モデルから推定した薬物動態パラメータを表 2.7.1.3-1 に示す。薬物動態パラメータの多くは、3 試験で同様の値を示した。この主要母集団薬物動態解析では、RHAG 試験の静脈内投与時のデータも含まれていたことから、皮下投与時の F を推定した。以下に、皮下投与時の F に影響を及ぼす因子について要約する（主要母集団薬物動態解析の結果は第 2.7.2.3.1.1.1 項に示す）。また、RHAT 母集団

薬物動態解析では、「RHAT 試験」を F に対する共変量候補として検討し、RHAT 試験における皮下投与時の F が RHAZ 試験と異なるかを確認した（RHAT 母集団薬物動態解析の結果は第 2.7.2.3.3.3.1.1.2 項に示す）。

主要母集団薬物動態解析のベースモデル及び最終モデルで薬物動態パラメータ［クリアランス（CL）、分布容積（V）、F 及び吸収速度定数（Ka）］に影響を及ぼす可能性のある因子を検討した。イキセキズマブの F に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として「RHAZ 試験」が特定された。RHAZ 試験の F が 81%であったのに対して、RHAG 試験及び RHAJ 試験の F は 60%であった。一方、RHAT 母集団薬物動態解析では、「RHAT 試験」は F に対する統計学的に有意な共変量ではなかったことから、RHAT 試験及び RHAZ 試験の F には同一の値を用いることができると考えられた。これらの試験では、試験実施時期、地理的要因、投与部位、製剤（RHAZ 試験及び RHAT 試験では溶液製剤、RHAG 試験及び RHAJ 試験では[redacted]製剤）など、多くの因子が試験間で異なっていた。このような交絡因子があったことから、F に試験間で差がみられた要因について、明確な結論を得ることはできなかった。

主要母集団薬物動態解析のモデルから推定した F に試験間の差がみられたものの、第 III 相試験で使用した製剤と同じ製剤を市販予定製剤としていることから、申請用法・用量の設定根拠に影響しないと考えられた。

表 2.7.1.3-1 主要母集団薬物動態解析モデルから推定した薬物動態パラメータ（RHAG 試験、RHAJ 試験、RHAZ 試験）

	RHAG; Phase 1 and RHAJ; Phase 2 SC Q2W	**(RHAZ Phase 3) SC Q2W**
Dose (mg)	80 mg	80 mg
$C_{max,ss}$ (µg/mL) [a]	14.9 (6.60-30.6)	19.9 (9.72-38.5)
$t_{max,ss}$ (days) [a]	4	4
$C_{trough,ss}$ (µg/mL) [a]	3.47 (0.843-8.78)	4.66 (1.19-11.1)
$AUC_{tau,ss}$ (µg•day/mL) [a]	123 (54.1-255)	165 (79.1-322)
$t_{1/2,\ ss}$ (days) [b]	12.8	12.8
CL (L/hr) [c]	0.0156	0.0156
F [c, d]	0.60	0.81

Abbreviations: $AUC_{tau,ss}$ = steady-state area under the concentration-time curve within a dosing interval; CL=clearance; $C_{max,ss}$ = maximum concentration of drug in serum at steady state; $C_{trough,ss}$ = steady-state trough concentration; F = bioavailability; PK=pharmacokinetics; Q2W = every 2 weeks, SC = subcutaneous; $t_{1/2,tau,ss}$ = apparent steady-state elimination half-life within a dosing interval; $t_{max,ss}$ =time of maximum serum concentration at steady state.

[a] Median (90% prediction intervals) calculated from 10 simulations of RHAZ dataset.

[b] Value calculated using equation $t_{1/2,ss}$ = (V2+V3)*0.693/CL and estimates from final PK model.

[c] Population value from the PK model reported in the Clinical Study Report.

[d] Parameter reported without the effect of thigh injection site covariate. When administered via the thigh compared with other sites of administration, the population SC F increased to 0.75 for RHAG/J and to 0.90 for RHAZ.

Source: 5.3.3.5.2-RHAG/RHAJ/RHAZ Pop PK report-Table APP.4.2.

イキセキズマブを皮下投与したときの F の平均値は、検討した投与部位で 54%～90%と推定された（RHAG 試験の母集団薬物動態解析で 54%、主要母集団薬物動態解析で 60%～90%、RHAT 母集団薬物動態解析で RHAZ 試験と RHAT 試験の F は同じ値）。この値は、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と同程度であった（Ortega et al. 2013）。

注入器

第 III 相 RHBL 試験の結果（第 2.7.1.2.2.1 項）、プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを用いて投与したときのイキセキズマブの薬物動態は同様であった。

投与部位

主要母集団薬物動態解析では、F に影響を及ぼす可能性のある共変量として、4 ヵ所の投与部位（上腕部、腹部、大腿部、臀部）も評価した。投与部位が F に及ぼす影響を試験ごとに評価した後、主要母集団薬物動態解析の最終モデルで共変量効果を評価した。その結果、上腕部、腹部又は臀部を投与部位としたときの F（すなわち AUC）は大腿部に比べて 10%～20%低いと推定され（表 2.7.1.3-1）、RHBL 試験の結果（第 2.7.1.2.2.2 項）と一貫していた。この結果を言い換えると、大腿部に投与したときの F はその他の部位に比べて 11%～25%高いと推定された。この大腿部における F の違いの程度は、全投与部位での曝露量における個体間変動［プレフィルドシリンジで投与したときの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の CV%は、それぞれ 41%及び 45%（RHBL 試験）］の範囲内であったことから、臨床的に問題とはならないと考え、イキセキズマブはいずれの投与部位からも投与可能であると判断した。

M2.7.1.4　付録

医薬品部会不提出部分（15 頁～22 頁）

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

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 1
2.7.2.1　背景及び概観 3
2.7.2.1.1　臨床薬理学的検討の結論 9
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 17
2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 17
2.7.2.2.1.1　440001024 試験 ：IL-17 が培養ヒト肝細胞中の CYP 分子種に与える影響 17
2.7.2.2.1.2　LY2439821-2013IV-Explor 試験 ：Kupffer 細胞の存在下／非存在下で IL-17 が培養ヒト肝細胞（HepatoPacTM）中の CYP mRNA 発現量に与える影響 18
2.7.2.2.2　臨床試験 18
2.7.2.2.2.1　乾癬患者を対象とした試験 19
2.7.2.2.2.1.1　RHAG 試験 19
2.7.2.2.2.1.1.1　薬物動態解析の結果 19
2.7.2.2.2.1.1.2　薬力学的検討結果‐皮膚病理組織学的所見 20
2.7.2.2.2.1.1.3　曝露量有効性関係 20
2.7.2.2.2.1.2　RHAJ 試験 20
2.7.2.2.2.1.2.1　母集団薬物動態解析の結果 20
2.7.2.2.2.1.2.2　曝露量有効性関係 21
2.7.2.2.2.1.3　RHAZ 試験 21
2.7.2.2.2.1.3.1　薬物動態解析の結果 22
2.7.2.2.2.1.4　RHBA 試験 22
2.7.2.2.2.1.5　RHBC 試験 22
2.7.2.2.2.1.6　RHAT 試験 23
2.7.2.2.2.1.6.1　薬物動態解析の結果 23
2.7.2.2.2.1.7　RHBL 試験 23
2.7.2.2.2.1.7.1　単回皮下投与時の薬物動態解析の結果 23
2.7.2.2.2.1.7.2　体重が薬物動態に及ぼす影響 24
2.7.2.2.2.2　関節リウマチ患者を対象とした試験 24
2.7.2.2.2.2.1　RHAF 試験 24
2.7.2.2.2.2.1.1　薬物動態解析の結果 24
2.7.2.2.2.2.2　RHAL 試験 25
2.7.2.2.2.2.2.1　薬物動態解析の結果 25
2.7.2.2.2.2.3　RHAM 試験 25
2.7.2.2.2.2.3.1　薬物動態解析の結果 26
2.7.2.2.2.2.4　RHAK 試験 26
2.7.2.2.2.2.4.1　母集団薬物動態解析の結果 26
2.7.2.2.2.3　関節症性乾癬患者を対象とした試験 26
2.7.2.2.2.3.1　RHAP 試験 26
2.7.2.2.2.3.1.1　薬物動態解析の結果 27
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 28
2.7.2.3.1　イキセキズマブの薬物動態 29
2.7.2.3.1.1　薬物動態特性及び曝露量 29
2.7.2.3.1.1.1　母集団薬物動態解析 29
2.7.2.3.1.1.2　日本人患者における曝露量 32
2.7.2.3.1.2　吸収 33
2.7.2.3.1.3　分布 33
2.7.2.3.1.4　代謝及び排泄 33
2.7.2.3.1.5　投与量比例性 34

2.7.2.3.1.6 内因性要因の影響 34
2.7.2.3.1.7 外因性要因の影響 39
2.7.2.3.1.7.1 薬物相互作用 39
2.7.2.3.2 曝露量反応関係 40
2.7.2.3.2.1 曝露量有効性関係（主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量-反応解析に基づく） 40
2.7.2.3.2.1.1 曝露量有効性関係に対する患者因子の影響 47
2.7.2.3.2.2 曝露量有効性関係及び患者因子の影響（副次曝露量-反応解析に基づく） 50
2.7.2.3.2.3 曝露量安全性関係 51
2.7.2.3.3 臨床開発における用量選択 60
2.7.2.3.3.1 第 II 相試験の用量選択 60
2.7.2.3.3.2 第 III 相試験の用量選択 60
2.7.2.3.3.3 推奨用法・用量を支持する薬物動態及び曝露量反応関係 62
2.7.2.3.3.3.1 日本人における用量設定 62
2.7.2.3.3.3.1.1 日本人及び外国人乾癬患者の薬物動態の比較 64
2.7.2.3.3.3.1.1.1 血清中イキセキズマブ濃度実測値に基づく比較 64
2.7.2.3.3.3.1.1.2 母集団薬物動態解析に基づく日本人乾癬患者と外国人乾癬患者の薬物動態の比較 65
2.7.2.3.3.3.1.2 膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者における薬物動態 70
2.7.2.3.3.3.1.3 関節症性乾癬患者における薬物動態 71
2.7.2.4 特別な試験 72
2.7.2.4.1 免疫原性 72
2.7.2.4.1.1 免疫原性の分析法 72
2.7.2.4.1.1.1 抗イキセキズマブ抗体分析法 74
2.7.2.4.1.1.2 中和抗体分析法 75
2.7.2.4.1.2 免疫原性：定義及び解析対象集団 76
2.7.2.4.1.2.1 免疫原性の定義 76
2.7.2.4.1.2.2 解析対象集団 77
2.7.2.4.1.3 免疫原性の発現割合 78
2.7.2.4.1.3.1 導入投与期間 78
2.7.2.4.1.3.2 維持投与期間 79
2.7.2.4.1.3.3 乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット 80
2.7.2.4.1.3.4 関節症性乾癬患者の結果 81
2.7.2.4.1.4 イキセキズマブの曝露量と免疫原性との関係 82
2.7.2.4.1.4.1 曝露量有効性関係に及ぼす免疫原性の影響 88
2.7.2.4.1.5 TE-ADA 発現の有無別の有害事象 89
2.7.2.4.2 QT 延長に対する影響 90

2.7.2　臨床薬理試験

略語及び定義一覧

ACE	Affinity Capture Elution
ACE	アンジオテンシン変換酵素（angiotensin-converting-enzyme）
ADA	抗イキセキズマブ抗体（anti-drug antibody）
AUC	血清中濃度−時間曲線下面積（area under the serum concentration versus time curve）
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（area under the serum concentration versus time curve from time zero to time t）
AUC_{0-14d}	0 時間から 14 日目までの血清中濃度−時間曲線下面積（area under the serum concentration versus time curve from time zero to 14 days）
bDMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬の生物学的製剤（biologic disease modifying anti-rheumatic drug）
BMI	体格指数（body mass index）
BQL	定量下限未満（below the quantifiable lower limit of the assay）
CASPAR	classification criteria for psoriatic arthritis
CD	clusters of differentiation
CL	クリアランス（total body clearance）
C_{max}	最高血清中濃度（maximum observed serum drug concentration）
$C_{max,ss}$	定常状態における最高血清中濃度（maximum observed serum drug concentration during a dosing interval at steady state）
CHMP	ヒト用医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use）
C_{trough}	トラフ濃度（observed serum drug concentration before the next dose ）
$C_{trough,ss}$	定常状態におけるトラフ濃度（observed serum drug concentration before the next dose at steady state）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drug）
EC_{50}	50%効果濃度（drug concentration that produces 50% of the maximum effect）
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法（enzyme-linked immunosorbent assay）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
F	バイオアベイラビリティ（bioavailability）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
hERG	human ether-a-go-go-related gene
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl- coenzyme A
HRP	ホースラディッシュペルオキシダーゼ（horse radish peroxidase）
IgG	免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
IgG4	免疫グロブリン G サブクラス 4（immunoglobulin G subclass 4）
IL	インターロイキン（interleukin）

IXE/IXE 投与群	導入投与期間及び維持投与期間にイキセキズマブの投与を受けたイキセキズマブ投与群
IXE/PBO 投与群	導入投与期間にイキセキズマブの投与を、維持投与期間にプラセボの投与を受けたプラセボ投与群
Ka	吸収速度定数（absorption rate constant）
K_D	解離定数（dissociation constant）
MACE	主要心血管イベント（Major Adverse Cardiovascular Events）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MSD	Meso Scale Discovery 社
NSAIDs	非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs）
PASI	乾癬の面積と重症度の指標（psoriasis area and severity index）
PASI 75	PASI におけるベースラインから 75%以上の改善（at least a 75% improvement in PASI score from baseline）
PASI 90	PASI におけるベースラインから 90%以上の改善（at least a 90% improvement in PASI score from baseline）
PASI 100	PASI におけるベースラインから 100%の改善（a 100% improvement in PASI score from baseline）
PGA	医師による総合評価（Physician Global Assessment）
Q1W	1 週に 1 回（once every 1 week）
Q2W	2 週に 1 回（once every 2 weeks）
Q4W	4 週に 1 回（once every 4 weeks）
Q12W	12 週に 1 回（once every 12 weeks）
QT	QT 間隔（QT interval）
QTc	心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate）
QTcF	Fridericia 補正式で補正した QT 間隔（QT interval using Fridericia’s correction）
sPGA	医師による静的総合評価（static Physician Global Assessment）
TE-ADA	治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（treatment-emergent ADA）
t_{max}	最高血清中濃度到達時間（time of maximum observed serum drug concentration）
TNF	腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）
TNF-IR	腫瘍壊死因子阻害剤の前治療で効果不十分（tumor necrosis factor inadequate response.）
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
V2	中央コンパートメントの分布容積（central volume of distribution）
V3	末梢コンパートメントの分布容積（peripheral volume of distribution）

2.7.2.1 背景及び概観

イキセキズマブは、炎症性サイトカインの 1 種であるインターロイキン-17A（IL-17A）に対して高い親和性［解離定数（K_D）<3 pM）を有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。乾癬をはじめとする自己免疫疾患の発症に、IL-17A の発現増加が関連していることが知られている。イキセキズマブは IL-17A を中和することによって、表皮ケラチノサイトの過剰な増殖及び活性化を抑制する（Krueger et al. 2012）。イキセキズマブは、IL-17 ファミリーに属する他のサイトカイン（IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F）には結合しない。

なお、本項では、外国で実施した試験に参加した被験者を外国人と定義した。試験名の記載は、最後の 4 文字のみの簡略化した試験名で記載した（例：I1F-MC-RHAZ 試験：「RHAZ 試験」）。

臨床薬理データパッケージを用いて、乾癬患者におけるイキセキズマブの薬物動態及び曝露量−反応関係を検討した。臨床薬理データパッケージには、乾癬患者、関節症性乾癬患者及び関節リウマチ患者を対象とした試験を含めた（表 2.7.2.1-1）。健康被験者を対象とした臨床薬理試験は実施しなかった。

乾癬患者を対象とした試験は、第 I 相試験 1 試験（外国 RHAG 試験）、第 II 相試験 1 試験（外国 RHAJ 試験）、第 III 相二重盲検比較試験 3 試験（国際共同 RHAZ 試験、外国 RHBA 試験、外国 RHBC 試験）及び非盲検第 III 相試験 2 試験（国内 RHAT 試験、外国 RHBL 試験）の計 7 試験であった。これらの試験では、乾癬患者にイキセキズマブ 5～160 mg を皮下投与及び 15 mg を静脈内投与した。このうち、日本人乾癬患者は、国際共同 RHAZ 試験の 33 例、及び国内 RHAT 試験の 91 例であった。国際共同 RHAZ 試験及び国内 RHAT 試験には、classification criteria for psoriatic arthritis（CASPAR）基準に基づき関節症性乾癬と診断された被験者が少数例含まれた（日本人のみ：RHAZ 試験で 3 例、RHAT 試験で 11 例）。外国 RHBL 試験では、注入器（プレフィルドシリンジ又はオートインジェクター）及び投与部位が薬物動態に及ぼす影響を検討した。

関節症性乾癬を対象とした試験は、第 III 相試験 1 試験（国際共同 RHAP 試験）であった。この試験では活動性関節症性乾癬患者にイキセキズマブ 80 mg（開始用量 160 mg）を皮下投与した。このうち、日本人関節症性乾癬患者は 12 例であった。

関節リウマチ患者を対象とした試験は、第 I 相試験 3 試験（国内 RHAL 試験、国内 RHAM 試験、外国 RHAF 試験）、第 II 相試験 1 試験（外国 RHAK 試験）の計 4 試験であった。これらの試験では、関節リウマチ患者にイキセキズマブ 30～240 mg を皮下投与、及び 0.06～2.0 mg/kg を静脈内投与した。このうち、日本人関節リウマチ患者は、国内 RHAL 試験の 32 例及び、国内 RHAM 試験の 28 例であった。

腎機能及び肝機能がイキセキズマブの薬物動態に与える影響を検討する臨床薬理試験、及びイキセキズマブの薬物相互作用を検討する臨床薬理試験は実施しなかった（第 2.7.2.3.1.6 項、第 2.7.2.3.1.7.1 項）。

IL-17A の薬物代謝酵素に対する直接的又は間接的な作用を in vitro で評価した（第 2.7.2.2.1 項）。

QT/QTc 評価試験は実施しなかったが、日本人関節リウマチ患者を対象とした第 I 相 RHAL 試験の結果から、イキセキズマブの QTc に与える影響を評価した（第 2.7.2.4.2 項）。

これらの試験データを用いて、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イキセキズマブの薬物動態及び曝露量−反応関係を決定するため、以下の項目を評価した。

1. 乾癬患者でのイキセキズマブの薬物動態を評価する。
2. イキセキズマブの薬物動態に影響を及ぼす可能性がある内因性又は外因性の要因を特定する。
3. 有効性評価指標［医師による静的総合評価（sPGA）、乾癬の面積と重症度の指標（PASI）］及び安全性評価指標［注目すべき重要な有害事象及び臨床検査値の異常のうち、感染症（特に、治療を必要とする感染症 、感染に関連した重篤な有害事象、ヘルペスウイルス感染、カンジダ感染、ブドウ球菌感染）、注射部位反応、過敏症、クローン病、潰瘍性大腸炎、主要心血管イベント（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）、Grade 2 以上の好中球数減少］に関するイキセキズマブの曝露量−反応関係を評価する。
4. 第 I、II 及び III 相試験のデータに基づく、母集団薬物動態解析及び曝露量−反応解析からイキセキズマブの推奨用法及び用量を検討する。
5. イキセキズマブの薬物動態及び曝露量−反応関係に対する免疫原性の影響を評価する。

イキセキズマブの臨床薬理学的検討に用いた解析及び報告書を表 2.7.2.1-1 に要約した。これらのデータ及び解析結果は、臨床薬理の要約の根拠として本項に示すが、個々の試験のすべての結果を包括的に示すものではない。

本項には、日本人及び外国人関節リウマチ患者を対象に実施した薬物動態試験の結果も示した（第 I 相外国 RHAF 試験、国内 RHAL 試験、国内 RHAM 試験、第 II 相外国 RHAK 試験）。

イキセキズマブの開発過程全般において、母集団薬物動態解析及び曝露量−反応性の解析を実施し、イキセキズマブの薬物動態及び曝露量−反応関係に影響を与える患者因子の有無を検討した。第 I 相外国 RHAG 試験及び第 II 相外国 RHAJ 試験における母集団薬物動態解析及び曝露量−反応性の解析の結果に基づき、それぞれ乾癬患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験の用法・用量を決定した。

また、イキセキズマブの薬物動態、曝露量有効性及び曝露量安全性関係を評価するため、第 I 相外国 RHAG 試験、第 II 相外国 RHAJ 試験、及び第 III 相国際共同 RHAZ 試験の 3 試験における、計 1399 例の乾癬患者データを用いて、主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析を実施した（主要母集団薬物動態解析には、日本人乾癬

者 31 例[1)]及び外国人乾癬患者 1368 例が含まれた）。さらに、これらの解析を用いて、イキセキズマブの薬物動態及び曝露量有効性モデルに影響を与える可能性のある因子の有無を検討した（第 2.7.2.3 項）。これらの解析では、12 週時（主要有効性評価項目の評価時点である導入投与期間の最終評価時点）及び 60 週時（維持投与期間の最終評価時点）の曝露量をモデルから推定し、有効性との関係を評価した。さらに、60 週時までの sPGA スコアの経時モデルを構築した。これら主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析の結果をイキセキズマブの推奨用法・用量を決定するための根拠とした。

イキセキズマブの有効性を検証する重要な試験となる第 III 相試験 3 試験（国際共同 RHAZ 試験、外国 RHBA 試験、外国 RHBC 試験、第 2.7.2.3 項）の血清中イキセキズマブのトラフ濃度実測値を用いて副次曝露量−反応解析を実施した。本副次解析の 12 週時及び 60 週時の曝露量−反応関係の解析結果を基に、主要曝露量−反応解析の結果の妥当性を確認した。イキセキズマブの薬物動態に対する免疫原性の影響は、主要曝露量−反応解析、副次曝露量−反応解析及び個々の試験の結果を基に評価した。

さらに、主要母集団薬物動態解析のモデル及びデータ、並びに RHAT 試験（N=91）の血清中イキセキズマブ濃度データを用いて母集団薬物動態解析（RHAT 母集団薬物動態解析）を実施し、日本人乾癬患者の薬物動態及び「日本人」という民族が薬物動態に及ぼす影響を検討した。RHAT 試験は単群で実施された試験であったため、RHAT 試験のデータを用いた曝露量−反応関係の解析は実施しなかった。

また、関節症性乾癬患者を対象とした第 III 相試験（国際共同 RHAP 試験）及び乾癬患者を対象とした第 III 相試験（国際共同 RHAZ 試験、国内 RHAT 試験）から得られた血清中イキセキズマブのトラフ濃度データを比較し、乾癬の病型が薬物動態に及ぼす影響を検討した。

さらに、関節リウマチ患者データ（第 I 相外国 RHAF 試験、第 II 相外国 RHAK 試験）を用いて母集団薬物動態解析を実施し、関節リウマチ患者におけるイキセキズマブの薬物動態を評価した。この関節リウマチ患者から得られた母集団薬物動態パラメータを、乾癬患者の母集団薬物動態パラメータ（外国 RHAG 試験、外国 RHAJ 試験）と比較することにより、イキセキズマブの薬物動態に対する疾患（乾癬）の影響の有無を評価した。さらに、RHAL 試験の日本人関節リウマチ患者と RHAK 試験の外国人関節リウマチ患者の血清中イキセキズマブ濃度を視覚的に比較することにより、関節リウマチ患者におけるイキセキズマブの薬物動態に対する民族（日本人）の影響を探索的に評価した。

---

1) 臨床試験においては人種を Race 情報（人種に関する分類、アジア人、白人など）及び Subrace 情報（人種/民族に関する詳細な分類、日本人、韓国人など）で収集した。主要母集団薬物動態解析には、Subrace 情報から「日本人」と特定された日本人患者 31 例が含まれていた。1368 例中、RHAZ 試験の Subrace 情報が収集できておらず日本人と特定されなかった 5 例のアジア人は外国人として取り扱った。また、RHAG 試験、RHAJ 試験では Subrace 情報を収集していなかったため、日本人を特定することができなかった。なお、RHAG 試験で、米国の試験実施施設で試験に参加した 1 例の東アジア人は、外国人として取り扱った。

表 2.7.2.1-1　乾癬患者に対するイキセキズマブの臨床薬理学的検討に用いた報告書及び解析の一覧

報告書／添付場所	内容（評価期間）	被験者数及び解析に用いた用法・用量
乾癬		
RHAG 試験 総括報告書 第 5.3.3.2.3 項	単回投与時の薬物動態 母集団薬物動態 皮膚病理組織学的所見（薬力学的検討） バイオアベイラビリティ [a] 曝露量有効性 （16 週時までのデータ）	N=46 合計 3 回 Q2W 投与（1 回 5、15、50、150 mg を皮下投与又は 15 mg を静脈内投与）
RHAJ 試験 母集団薬物動態解析 報告書 第 5.3.3.5.1 項	母集団薬物動態 曝露量有効性 免疫原性	N=142 Part A： 10、25、75、150 mg を 0、2、4、8、12、16 週時に皮下投与
RHBL 試験 総括報告書 第 5.3.3.4.1 項	単回投与時の薬物動態（開始用量 160 mg の投与後 14 日まで） 薬物動態に影響を及ぼす内因性／外因性要因の検討 [b]	N=204 プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを用いて開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg Q2W を 12 週時まで皮下投与
RHAZ 試験 総括報告書 第 5.3.5.1.2 項	薬物動態（60 週時まで）	N=1296 導入投与期間：開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg Q2W 又は Q4W を 12 週時まで皮下投与 維持投与期間：80 mg Q4W 又は Q12W を 60 週時まで皮下投与
主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析 [c] RHAG、RHAJ 及び RHAZ 試験 第 5.3.3.5.2 項	母集団薬物動態（全試験） 曝露量有効性（RHAJ 試験の 32 週時まで、RHAZ 試験の 60 週時まで） 免疫原性（RHAJ 試験の 32 週時まで、RHAZ 試験の 60 週時まで） 安全性（RHAZ 試験の 60 週時まで）	RHAG：上述のとおり RHAJ：上述のとおり RHAZ：上述のとおり

報告書／ 添付場所	内容（評価期間）	被験者数及び解析に用いた用法・用量
副次曝露量–反応解析 RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験 解析結果報告書 第 5.3.3.5.3 項	曝露量有効性 曝露量安全性 免疫原性が薬物動態に及ぼす影響（RHAZ 試験の 60 週時まで、RHBA 試験の全被験者の 36 週時まで及び維持投与期間に投与された被験者の 60 週時まで並びに RHBC 試験の 12 週時まで）	RHAZ 試験：上述のとおり RHBA 試験（N=1224）： 導入投与期間 開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg Q2W 又は Q4W を 12 週時まで皮下投与 維持投与期間 80 mg Q4W 又は Q12W を 60 週時まで皮下投与 RHBC 試験（N=1346 例）： 導入投与期間 開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg Q2W 又は Q4W を 12 週時まで皮下投与
RHAT 試験 総括報告書 第 5.3.5.2.1 項	薬物動態（52 週時まで）	N=91 導入投与期間：開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg Q2W を 12 週時まで皮下投与 維持投与期間：80 mg Q4W を 12～52 週時まで皮下投与
RHAT 母集団薬物動態解析 解析結果報告書 RHAT 試験 第 5.3.3.5.4 項	母集団薬物動態	RHAG 試験：上述のとおり RHAJ 試験：上述のとおり RHAZ 試験：上述のとおり RHAT 試験：上述のとおり
関節症性乾癬		
RHAP 試験 総括報告書 第 5.3.5.1.5 項	薬物動態（24 週時まで）	N=417 二重盲検投与期間：開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg Q2W 又は Q4W を 24 週時まで皮下投与
関節リウマチ		
RHAF 試験 総括報告書 第 5.3.5.4.1 項	単回投与時の薬物動態 反復投与時の薬物動態	Part A（N=20）：0.06、0.2、0.6、2.0 mg/kg を単回静脈内投与 Part B（N=77）：0.2、0.6、2.0 mg/kg を 0、2、4、6、8 週時に計 5 回静脈内投与
RHAL 試験 総括報告書 第 5.3.3.2.1 項	反復投与時の薬物動態 探索的評価：RHAK 試験の母集団薬物動態解析との比較	N=32 最初の 3 コホート：30、80、180 mg を 0、1、2、4、6、8、10 週時に皮下投与 最終コホート：初回用量 240 mg、以降 120 mg Q1W を 1～10 週時まで皮下投与

報告書／添付場所	内容（評価期間）	被験者数及び解析に用いた用法・用量
RHAM 試験 総括報告書 第 5.3.3.2.2 項	トラフ濃度（投与後 0～24 週、24 週時、48 週時）	N=28 グループ 1（RHAL 試験で 30 mg 投与コホート）：RHAL 試験で 180 mg の安全性が確認されるまで 30 mg を 0、1、2 週時に皮下投与、以降 Q2W を皮下投与 グループ 2（RHAL 試験で 80 mg 投与コホート）：RHAL 試験で 180 mg の安全性が確認されるまで 80 mg を 0、1、2 週時に皮下投与、以降 Q2W を皮下投与 グループ 1 及び 2：180 mg の安全性が確認された後はそれぞれ 160 mg Q4W に増量して 44 週時まで皮下投与 グループ 3（RHAL 試験で 180 mg 投与コホート、もしくは初回用量 240 mg 以降 120 mg の投与コホート、又は RHAL 試験で 30 mg もしくは 80 mg 投与コホートであり、180 mg の安全性が確認された後 RHAM 試験で 160 mg 投与コホート）初回から 3 回目までは 160 mg Q2W、その後は 160 mg Q4W を 44 週時まで皮下投与
RHAK 試験 総括報告書 第 5.3.5.4.2 項	母集団薬物動態解析（64 週時まで）	Part A（N=448）：bDMARD による治療経験のない関節リウマチ患者（bDMARD-naive RA 患者）に対し、3、10、30、80、180 mg を 0、1、2、4、6、8、10 週時に皮下投与 腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤の前治療で効果不十分の関節リウマチ患者（TNF-IR RA 患者）に対し、80、180 mg を皮下投与 Part B（N=390）：160 mg を 16、18、20 週時に、以降 Q4W を 60 週時まで皮下投与

Abbreviations: bDMARD = biologic disease modifying anti-rheumatic drug; Q2W = once every 2 weeks; Q4W = once every 4 weeks; Q12W = once every 12 weeks; TNF-IR = tumor necrosis factor inadequate response.

[a] Bioavailability from Study RHAG is discussed in Section 2.7.1.2.

[b] The effects of extrinsic factors from Study RHBL are discussed in Section 2.7.1.2.

[c] For brevity, the Primary Population PK and Exposure-Response Analyses may be referred to as the Primary Population PK Analyses or the Primary Exposure-Response Analyses

2.7.2.1.1 臨床薬理学的検討の結論

イキセキズマブの乾癬患者における薬物動態及び曝露量−反応関係の解析結果及び臨床薬理学的検討から得られた主要な結果及び結論を以下に示す。

- 薬物動態

主要母集団薬物動態解析（体重中央値：90 kg）の結果、イキセキズマブを反復皮下投与したときの薬物動態は、1 次吸収過程及び線形のクリアランス（CL）を伴う 2-コンパートメントモデルに最もよく適合した。イキセキズマブの開始用量を 160 mg とし、以降イキセキズマブ 80 mg を 2 週に 1 回（Q2W）投与したとき、主要母集団薬物動態解析結果から推定した 160 mg 開始用量投与後の C_{max} 及び投与後 0 時間から 14 日目までの血清中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}14d}$）の平均値（標準偏差）は、それぞれ 19.9（8.15）µg/mL 及び 154（58.1）µg•day/mL であり、8 週時までに定常状態に達すると推定された。イキセキズマブの曝露量（AUC）は、開始用量の 160 mg 投与後に既に定常状態の曝露量の 80%を超えていた（第 5.3.3.5.2 項 主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量-反応解析報告書 Figure 10.1 及び Table 10.1）。定常状態における最高血清中濃度（$C_{max,ss}$）及びトラフ濃度（$C_{trough,ss}$）の平均値（標準偏差）は、80 mg Q2W 投与群では、21.5（9.16）µg/mL 及び 5.23（3.19）µg/mL、80 mg 4 週に 1 回（Q4W）投与群で 14.6（6.04）µg/mL 及び 1.87（1.30）µg/mL と推定された。

日本人乾癬患者［局面型皮疹を有する乾癬患者（関節症性乾癬を含む）、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者］を対象とした国内 RHAT 試験（体重中央値：71 kg）において記述統計量を求めた結果では、0 週時に開始用量のイキセキズマブ 160 mg（80 mg を 2 回）を皮下投与し、以降 12 週時までイキセキズマブ 80 mg を Q2W で皮下投与したときの導入投与期間の $C_{trough,ss}$ の幾何平均値の範囲は、8～13 µg/mL であった。イキセキズマブ 80 mg を Q4W で皮下投与した維持投与期間の $C_{trough,ss}$ の幾何平均値は、約 3.5 µg/mL であった。

さらに、主要母集団薬物動態解析のモデル及びデータ、並びに RHAT 試験の血清中イキセキズマブ濃度データを用いた RHAT 母集団薬物動態解析の結果、RHAT 試験の日本人乾癬患者において、開始用量のイキセキズマブ 160 mg 投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}14d}$ の幾何平均値［変動係数（CV%）］は、それぞれ 16.6 µg/mL（22.9%）及び 174 µg•day/mL（23.9%）、80 mg を Q2W で投与したときの定常状態における $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 17.0 µg/mL（28.6%）及び 9.97 µg/mL（39.1%）と推定された。

- 吸収

乾癬患者にイキセキズマブ 5～160 mg を単回皮下投与したとき、イキセキズマブの吸収は緩徐であり、血清中イキセキズマブ濃度の平均値は投与後 4～7 日目に最高濃度に達した。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。

イキ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（F）の平均値は、検討した投与部位で 54%～90%と推定された（RHAG 試験の母集団薬物動態解析で 54%、

主要母集団薬物動態解析で 60%～90%、RHAT 母集団薬物動態解析で RHAZ 試験と RHAT 試験の F は同じ値）。イキセキズマブを皮下投与したときの F の推定値の範囲は、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と同程度であった（Ortega et al. 2013）。

- 分布

主要母集団薬物動態解析の結果、体重の中央値が 90 kg の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分布容積の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 2.73 L（44%）及び 4.28 L（19%）であり、定常状態における分布容積は合計 7.11 L（29%）と推定された。これより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る。これらの値は、他の 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と同程度であった（Lobo et al. 2004; Wang et al. 2008）。

- 代謝及び排泄

モノクローナル抗体であるイキセキズマブは、内因性の IgG と同様に、異化経路を経て低分子ペプチドに代謝されると推測される。

主要母集団薬物動態解析（体重中央値：90 kg）の結果、CL の幾何平均値（CV%）は、0.0161 L/h（37%）と推定され、CL は投与量にかかわらず、一定であった。イキセキズマブの消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値（CV%）は、約 13 日（40%）と推定され、内因性 IgG の一般的な $t_{1/2}$ の範囲内であった（Lobo et al. 2004; Wang et al. 2008）。

- 投与量比例性

乾癬患者に 5～160 mg を単回皮下投与したときのイキセキズマブの曝露量は、投与量の増加に比例して増加した。すべての母集団薬物動態解析において、CL を線形と仮定したモデルがイキセキズマブの薬物動態特性を最も良く表したことから、イキセキズマブの薬物動態は投与量に対して線形と考えられる。

- イキセキズマブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因の検討

イキセキズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響を、個々の試験結果及び母集団薬物動態解析結果において検討した（第 2.7.2.3.1.6 項）。

体重：主要母集団薬物動態解析において、体重は CL 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。このため、血清中イキセキズマブのトラフ濃度は、全般的に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イキセキズマブの曝露量の分布には、大きな重なりが認められた。

腎機能及び肝機能の影響：モノクローナル抗体であるイキセキズマブは、タンパク分解を受けアミノ酸に代謝され、イキセキズマブそのものが尿中に排泄されるこ

とはないと推測された。第 II 相 RHAJ 試験の母集団薬物動態解析の結果、クレアチニンクリアランス及び総ビリルビンは、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、主要母集団薬物動態解析でも、クレアチニ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確認された。イキセキズマブの薬物動態に対する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ていない。

年齢：主要母集団薬物動態解析により、イキセキズマブの薬物動態に対する年齢の影響を評価した。この結果、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。

主要母集団薬物動態解析に含まれる患者（N=1399）の年齢範囲は 17～88 歳であり、「65 歳以上 75 歳未満」が 82 例（5.86%)、「75 歳以上」が 7 例（0.5%）、「85 歳以上」が 1 例（0.07%）であった。

性別：性別の影響を主要母集団薬物動態解析（男性 68%、女性 32%）において検討したところ、性別はイキセキズマブの薬物動態に影響を与える因子ではなかった。

人種/民族：主要母集団薬物動態解析（N=1399）において、人種及び民族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。主要母集団薬物動態解析に含まれた患者は、白人（92.4%）、アジア人（4.36%）、アフリカ系（2.22%）、アメリカ先住民（0.357%）、ラテンアメリカ系（0.286%）、及びその他（0.429%）であった。

RHAT 母集団薬物動態解析において、「日本人」は CL に影響を与える因子と特定され、外国人に比べて日本人乾癬患者の CL は 13.9%高く、曝露量は約 12%低く推定された。「日本人」の CL 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。そのため、この CL の違いは臨床的に影響のない程度と考えられた。

乾癬の病型：日本人乾癬患者を対象とした RHAT 試験で認められたイキセキズマブの曝露量は、局面型皮疹を有する乾癬（関節症性乾癬を含む）、膿疱性乾癬、及び乾癬性紅皮症の病型にかかわらず同程度であった。また、RHAP 試験から得られた活動性関節症性乾癬患者でのイキセキズマブの $C_{trough,ss}$ は、乾癬患者を対象とした第 III 相試験（RHAZ 試験、RHAT 試験）で対応する用法・用量を用いたときの $C_{trough,ss}$ と同程度であった。

- 外因性要因がイキセキズマブの薬物動態に与える影響

イキセキズマブが併用薬の薬物動態に与える影響：イキセキズマブそのものは尿中に排泄されず、さらにチトクローム P450（CYP）による代謝も受けないと考えら

れた。また、イキセキズマブは IL-17A に対して高い特異性を有しており、in vitro 試験では、IL-17A は CYP の mRNA 発現量及び活性に対して明らかな影響を及ぼさなかったことから、CYP に対するイキセキズマブの直接的及び間接的な作用はないと推測された（第 2.7.2.2.1 項）。したがって、主に腎から排泄される併用薬、又は主に CYP で代謝される併用薬に対するイキセキズマブの薬力学的及び薬物動態学的相互作用はないと推測されることから、イキセキズマブの薬物相互作用を検討するための臨床薬理試験は実施しなかった。

併用薬がイキセキズマブの薬物動態に与える影響：主要母集団薬物動態解析において、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）阻害薬及び非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）であった。いずれの薬剤もイキ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。一方、10%未満の乾癬患者で投与されていた併用薬については、対象となるデータが少なかったため、イキセキズマブの薬物動態に対する影響を評価しなかった。

- 薬力学

皮膚病理組織学的所見：外国人乾癬患者を対象とした第 I 相試験における乾癬皮膚病変の生検結果から、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、イキセキズマブによる病態の改善が示された（Krueger et al. 2012、RHAG 試験 第 2.7.2.2.2.1.1 項）。

- 曝露量反応関係

曝露量有効性：主要曝露量−反応解析では、sPGA 及び PASI の反応は、12 週時（主要評価項目の評価時点である導入投与期間の最終評価時点）及び 60 週時（維持投与期間の最終評価時点）の曝露量−反応モデルで適切に表せた。モデルから推定した結果、12 週時までの導入投与期間における 80 mg Q2W 投与の sPGA 及び PASI は、80 mg Q4W 投与と比較して速やかに改善し、sPGA 及び PASI 達成率は 80 mg Q2W 投与で一貫して 4%～7%高かった。この傾向は、より高い反応性指標［sPGA（0）及び PASI におけるベースラインから 100%の改善（PASI 100）など］で強くみられた。導入投与期間の sPGA 経時モデルでは、sPGA の 80%の改善は、80 mg Q2W 投与では 12 週時に認められたものの、80 mg Q4W 投与では 19 週時であったことから、より早期に反応が得られる 80 mg Q2W 投与が導入投与期間の用法・用量としてより有用であることが示唆された。

体重カテゴリー（体重 100 kg 以上、体重 100 kg 未満）別の sPGA 及び PASI 達成率は、「体重 100 kg 以上」と比較して、「体重 100 kg 未満」で高かったが、いずれの体重カテゴリーでも、sPGA 及び PASI 達成率は 80 mg Q4W 投与と比較して 80 mg Q2W 投与で高く、最大 12%高かった。

sPGA 経時モデルに基づくと、sPGA の改善は 60 週時（維持投与期間の最終評価時点）まで持続していた。60 週時の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率は、80 mg 12 週に 1 回（Q12W）投与と比較して 80 mg Q4W 投与で 25%～27%高かった。維持投与期間の実測値を基にした統計解析の結果でも、種々の有効性評価項目において、80 mg Q4W 投与群では、80 mg Q12W 投与群と比較して統計学的に有意に高い改善が維持又は達成されたとの結果が示されており（第 2.7.3.3.2.3.3 項）、モデルから得られた結果と一貫していた。これらの結果から、乾癬患者に対する維持投与期間の用法・用量として、80 mg Q4W 投与の有用性が示唆された。

曝露量安全性：主要曝露量−反応解析において、日本人を含む乾癬患者を対象とした第 III 相 RHAZ 試験から得られたデータを用いて、12 週時まで（導入投与期間）及び 12～60 週時（維持投与期間）における注目すべき重要な有害事象［感染症（特にカンジダ感染、ブドウ球菌感染）、注射部位反応、過敏症、クローン病、MACE］の発現割合と曝露量の関係を検討した。導入投与期間及び維持投与期間のいずれの期間でも、血清中イキセキズマブ濃度が高いほど注射部位反応の発現割合は高かった。導入投与期間の用法別の比較では、注射部位反応の発現割合は、80 mg Q4W 投与と比較して 80 mg Q2W 投与で高かった［80 mg Q2W 投与 61 例（15.0%）、80 mg Q4W 投与 49 例（12.5%）：主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析における曝露量安全性関係の解析対象患者］。注射部位反応の結果の詳細は、第 2.7.4.5.11.4 項に記載した。他の注目すべき重要な有害事象と血清中イキセキズマブ濃度との間に、明確な関連はなかった。

副次曝露量−反応解析では、主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析より更に多い項目となる注目すべき重要な有害事象及び臨床検査値の異常［感染症（特に、治療を必要とする感染症、感染に関連した重篤な有害事象、ヘルペスウイルス感染、ブドウ球菌感染、カンジダ感染）、注射部位反応、過敏症、潰瘍性大腸炎、クローン病、MACE、Grade 2 以上の好中球数減少］と曝露量との関係を 12 週時まで（導入投与期間）及び 12～60 週時（維持投与期間）までの投与期間別に検討した。この結果、導入投与期間及び維持投与期間のいずれの期間でも、血清中イキセキズマブ濃度が高いほど注射部位反応の発現割合は高く、主要曝露量−反応解析の結果と同様の傾向がみられた。導入投与期間における用法別の結果では、80 mg Q2W 投与で 173 例（16.3%）、80 mg Q4W 投与で 137 例（13.2%）に注射部位反応が認められ、80 mg Q4W 投与と比較して、80 mg Q2W 投与で注射部位反応の発現割合が高かった。この結果は、安全性データの統計解析結果（80 mg Q4W 投与群と比較して、80 mg Q2W 投与群で注射部位反応の発現割合が統計学的に有意に高かった）と一貫していた。一方、安全性データの解析結果では、投与回数 100 回当たりの注射部位反応の発現件数は、80 mg Q2W 投与群と 80 mg Q4W 投与群で同じ（5.928 件）であった（第 2.7.4.5.11.4 項）。維持投与期間においても注射部位反応の発現を用法別に比較した結果、80 mg Q4W 投与で 153 例（10.8%）、80 mg Q12W 投与で 13 例（6.22%）に認められ、80 mg Q12W 投与と比較して、80 mg Q4W 投与

で発現割合が高かった。また、導入投与期間でのみ、曝露量と Grade 2 の好中球数減少及びカンジダ感染の発現割合に関連がみられた。全体的に好中球数減少は一過性であり、イキセキズマブの投与中止を必要としなかった。また、好中球数減少は、感染症の発現割合の増加には関連していなかった（第 2.7.4.5.11.2.4 項）。なお、導入投与期間のカンジダ感染の発現割合は低く、曝露量を四分位で層別したいずれの区分でも発現割合は 2%未満であった。

- 推奨用法・用量、及びその根拠となる薬物動態及び曝露量−反応解析の結果

中等症から重症の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症の効能・効果に対し、推奨される用法・用量は以下のとおりである：

「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。」

当該用法・用量を推奨する根拠となった薬物動態解析及び曝露量−反応解析の結果を以下に要約する。

第 III 相試験において、160 mg を開始用量として投与することにより、血清中イキセキズマブ濃度は定常状態へ速やかに到達し、早期での効果発現が認められた。

主要母集団薬物動態及び主要曝露量−反応解析において、12 週時までの導入投与期間における sPGA 及び PASI スコアは、80 mg Q4W 投与群と比較して、80 mg Q2W 投与群で速やかに改善し、sPGA 及び PASI 達成率は 80 mg Q2W 投与群で一貫して 4%～7%高いことが示された。この傾向は、より高い反応性指標［sPGA（0）及び PASI 100 など］で強くみられた。sPGA 及び PASI の評価項目で得られた実測値でも、12 週時の sPGA 及び PASI は、80 mg Q4W 投与群と比較して 80 mg Q2W 投与群で大きく改善し、主要母集団薬物動態及び主要曝露量−反応解析で得られた結果と一貫していた（第 2.7.3.3.2.3.2 項）。

体重カテゴリー（体重 100 kg 以上、体重 100 kg 未満）別の 12 週時の sPGA 及び PASI 達成率は、「体重 100 kg 以上」と比較して「体重 100 kg 未満」で高いと推定された。いずれの体重カテゴリーでも、sPGA 及び PASI 達成率は、Q4W 投与群と比較して Q2W 投与群で高いことが示された。この結果からも、12 週間の導入投与期間における 80 mg Q2W 投与は、体重にかかわらず有用性が期待できると考えられる。

sPGA 経時モデルから推定した結果、sPGA の改善は 60 週時まで持続していた。60 週時の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率は、80 mg Q12W 投与と比較して 80 mg Q4W 投与で 25%～27%高かった。維持投与期間の実測値を基にした統計解析の結果でも、種々の有効性評価項目で、80 mg Q4W 投与群は、80 mg Q12W 群投与と比較して統計学的に有意に高い改善が維持又は達成されたとの結果が示されており（第 2.7.3.3.2.3.3 項）、モデルから得られた結果と一貫していた。

主要母集団薬物動態及び主要曝露量−反応解析並びに副次曝露量−反応解析の結果、導入投与期間及び維持投与期間のいずれにおいても、イキセキズマブ濃度が高いほ

ど注射部位反応の発現割合が高かった。主要曝露量−反応解析において、他の注目すべき重要な有害事象とイキセキズマブの曝露量との関連性は、導入投与期間及び維持投与期間のいずれの期間でも認められなかった。副次曝露量−反応解析において、主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析より更に多い項目となる注目すべき重要な有害事象及び臨床検査値の異常を検討した結果、イキセキズマブの曝露量と Grade 2 の好中球数減少及びカンジダ感染の発現割合に関連がみられたが、この関連は導入投与期間のみで認められた。

- 免疫原性：

  免疫原性の発現割合：導入投与期間のイキセキズマブ投与群の被験者のうち、治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（treatment emergent-anti-drug antibody：TE-ADA）陽性例及び中和抗体陽性例の割合は、それぞれ 11.2%（256/2293 例）及び 1.0%（24/2293 例）であった。TE-ADA 陽性例の 61.3%（157/256 例）における抗イキセキズマブ抗体（anti-drug antibody：ADA）の抗体価は低抗体価（<1：160）であった。TE-ADA 陽性例の割合は 80 mg Q2W 投与群で 9.0%であり、80 mg Q4W 投与群の 13.4%と比較して低かった。このように、イキセキズマブの投与頻度が高いほど、免疫原性（TE-ADA）の発現割合が低下する傾向が認められたことは、注目すべき結果であった。

  導入投与期間のプラセボ投与群の 0.5%（4/781 例）が TE-ADA 陽性例（3 例が低抗体価、1 例が中程度から高抗体価）であった。このうち、中和抗体陽性例は 1 例であった。導入投与期間のエタネルセプト投与群の 2.5%（18/725 例）が TE-ADA 陽性例であった。このうち中和抗体陽性例は認められなかった。

  維持投与期間（維持投与期間主要解析対象集団−有効性解析対象）では、導入投与期間及び維持投与期間にイキセキズマブの投与を受けたイキセキズマブ投与群（IXE/IXE 投与群）の被験者のうち、TE-ADA 陽性例は 21.4%（141/659 例）、中和抗体陽性例は 0.8%（5/659 例）であった。TE-ADA 陽性例の 90.8%（128/141 例）の ADA 抗体価は、低抗体価であった。維持投与期間でもイキセキズマブの投与頻度が高いほど免疫原性（TE-ADA）の発現割合が低下する傾向がみられた。具体的には、導入投与期間にイキセキズマブ投与群で、12 週時にレスポンダー［sPGA（0 又は 1）］と判定され、維持投与期間に再無作為化された被験者における維持投与期間の TE-ADA 陽性例の割合は、IXE/IXE 80 mg Q4W 投与群で 17.3%に対して、IXE/IXE 80 mg Q12W 投与群で 25.5%及びプラセボ投与群（IXE/PBO 投与群）で 24.2%であった。

  導入投与期間にプラセボ投与群で、12 週時にノンレスポンダーと判定され、維持投与期間に 80 mg Q4W を投与された被験者（PBO/IXE 投与群）では、TE-ADA 陽性例は 13.6%（74/543 例）、中和抗体陽性例は 2.4%（13/543 例）であった。TE-ADA 陽性例の 70.3%（52/74 例）の ADA 抗体価は、低抗体価であった。

  日本人乾癬患者の免疫原性の発現割合を、イキセキズマブが投与された乾癬患者の全集団（乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット：国内試験、外国

試験及び国際共同試験でイキセキズマブが投与されたすべての乾癬患者）と比較した。イキセキズマブが投与された乾癬患者の全集団のうち、TE-ADA 陽性例は 20.1%（826/4107 例）、中和抗体陽性例は 2.2%（89/4107 例）であった。一方、イキセキズマブが投与された日本人乾癬患者では、TE-ADA 陽性例は 10.7%（13/121 例）であり、中和抗体陽性例は認められなかった。このように、日本人集団では、イキセキズマブが投与された全集団と比較して、TE-ADA 陽性及び中和抗体陽性が認められた被験者の割合は低かった。

免疫原性の薬物動態に対する影響：主要母集団薬物動態解析及び曝露量−反応解析の結果、大部分の ADA 陽性例のイキセキズマブ曝露量は、ADA 陰性例の曝露量と同程度であった。このことから、イキセキズマブの有効性は、ADA の有無（陽性例／陰性例）にかかわらず、同程度であると考えられた。導入投与期間の血清中イキ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 ADA 抗体価（≥1：160）を示した。また、これらの被験者の多くは、中和抗体も陽性であり、概して 12 週時の有効性の低下又は効果減弱につながった。

ADA 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 CL に影響を与える因子であった。中程度から高度の抗体価（≥1：160）を示す ADA 陽性例の CL（中央値）は、ADA 陰性例又は低抗体価（<1：160）の ADA 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 CL（代表値）は、ADA 陰性例と比較して約 8 倍に増加すると推定された。ADA 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 CL（中央値）は、ADA 陰性例の CL（中央値）と比較して、約 18 倍に増加すると推定された。

免疫原性の有効性及び安全性に対する影響の詳細は、それぞれ第 2.7.3 項及び第 2.7.4 項に記載する。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

慢性炎症時には IL-6 などの炎症性サイトカイン及び腫瘍壊死因子（TNF）濃度が上昇し、その結果、CYP が抑制される可能性がある（Frye et al. 2002; Rivory et al. 2002）。したがって、IL-17A 中和作用を有するイキセキズマブが、サイトカイン濃度を低下させることで間接的に CYP 酵素活性抑制を正常化させる可能性を検討した。イキセキズマブの標的である IL-17A が CYP の mRNA 発現量及び酵素活性の調節に及ぼす影響を、ヒト初代培養肝細胞及び三次元培養ヒト肝細胞（HepatoPac™）を用いて、in vitro で検討した（表 2.7.2.2-1）。いずれの試験でも、IL-17A は CYP の mRNA 発現及び酵素活性に顕著な影響を及ぼさなかった。イキセキズマブは IL-17A に対して高い特異性を有しており、イキセキズマブの標的となる IL-17A が in vitro で CYP 酵素を抑制しなかったことから、in vivo においても、直接又は間接的にイキセキズマブが薬物代謝酵素活性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。したがって、イキセキズマブの薬物相互作用を検討するための臨床試験は実施しなかった。

表 2.7.2.2-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

In Vitro 試験の概要	試験名
IL-17 が培養ヒト肝細胞中の CYP 分子種に与える影響	[redacted]440001024
Kupffer 細胞の存在下／非存在下で IL-17 が培養ヒト肝細胞（HepatoPac™）中の CYP mRNA 発現量に与える影響	LY2439821-2013IV-Explor

2.7.2.2.1.1 440001024 試験：IL-17 が培養ヒト肝細胞中の CYP 分子種に与える影響

培養ヒト肝細胞を用いて IL-17A の CYP に対する作用（誘導又は阻害）を評価した（440001024 試験）。検討した CYP 分子種に選択的な酵素活性の測定法及び定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応を用いた mRNA 発現量の相対的変化の測定から、IL-17A の CYP に対する作用（誘導又は阻害）を評価した。

関節リウマチ患者で報告されている IL-17A 濃度（約 11 pg/mL、Metawi et al. 2011）をはるかに超える濃度（1～50,000 pg/mL）の IL-17A と共に肝細胞を培養した。IL-17A 及び IL-6（陽性対照）に 3 日間曝露後の CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2J2 及び CYP3A4 における相対的 mRNA 発現量及び酵素活性を評価した（CYP2J2 における評価は相対的 mRNA 発現量のみ）。

試験に用いたヒト肝細胞 3 ロット中 1 ロットでは、最高濃度（50,000 pg/mL）の IL-17A で CYP3A4 の mRNA 発現量が対照試料の 35%に減少した（100,000 pg/mL の IL-6 では、対照試料の 1%まで減少した）。これを除いて、検討した IL-17A 濃度範囲では、すべての CYP 分子種で酵素活性の低下及び mRNA 発現量の顕著な低下は認められなかった。

本試験では、ヒト肝細胞において IL-17A の CYP の mRNA 発現量及び酵素活性に対する作用は、IL-6 とは異なることが示された。IL-17A は、検討した最高濃度で CYP3A4 の

mRNA 発現量を減少させた（3 ロット中 1 ロット）ものの、mRNA 発現量の減少に関連した CYP3A4 酵素活性の変化は認められなかった。IL-6 では、最高濃度 100,000 pg/mL において CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 の mRNA 発現量及び酵素活性が減少し、サイトカインによる影響が示された。IL-6 による CYP2D6 及び CYP2E1 活性、並びに CYP2J2 の mRNA 発現量の顕著な減少は認められなかった。

2.7.2.2.1.2 LY2439821-2013IV-Explor 試験：Kupffer 細胞の存在下／非存在下で IL-17 が培養ヒト肝細胞（HepatoPacTM）中の CYP mRNA 発現量に与える影響

培養ヒト肝細胞（HepatoPac：凍結保存三次元培養ヒト肝細胞）を用いて IL-17A 及び IL-6（陽性対照）が CYP mRNA 発現量に与える影響を種々の割合の Kupffer 細胞存在下で検討した（LY2439821-2013IV-Explor 試験）。

HepatoPac を 100～100,000 pg/mL の濃度の IL-17A と培養したとき、評価したいずれの CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、CYP3A5）でも、IL-17A 濃度に依存した mRNA 発現量の減少はみられなかった。Kupffer 細胞の存在下又は非存在下、及びインキュベーション時間 2 日間又は 4 日間のいずれの条件でも、IL-17A 濃度に依存した mRNA 発現量の減少は認められなかった。Kupffer 細胞の存在下で肝細胞を IL-17A と培養したとき、CYP 分子種の mRNA 発現量に変化がみられなかったことから、in vivo では、Kupffer 細胞由来の他のサイトカインの影響を受けた CYP に対して、IL-17A は影響を及ぼさないと考えられた。

一方、IL-6 では、CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 の mRNA の発現量は、IL-6 の濃度に依存して大きく減少し、インキュベーション時間 2 日間と比較して、インキュベーション時間 4 日間で減少の程度が大きかった［50%効果濃度（EC_{50}）が低値］。CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 でも、mRNA の発現量の減少がみられ、インキュベーション時間 2 日間と比較して、インキュベーション時間 4 日間で減少の程度が大きかった。しかし、この CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の結果は、高濃度の Kupffer 細胞の存在下（肝細胞：Kupffer 細胞の比が 10：4）での結果であり、他の条件では、EC_{50} 値を算出することができなかったため、明確な結論を得ることができなかった。

2.7.2.2.2 臨床試験

本項では、イキセキズマブの臨床薬理学的検討を行った試験の結果を記載した。これらの試験から得られた薬物動態解析の重要な図表は、本要約の付録（第 2.7.2.5.1 項）に示した。個々の試験結果の詳細は、第 2.7.6 項に記載されている。いくつかの試験データを併合して実施した母集団薬物動態解析の結果は、本項には記載せず、次項（第 2.7.2.3 項）の「全試験を通しての結果の比較と解析」に記載し、イキセキズマブの臨床薬理学的検討の主要な結論の根拠とした。第 2.7.2.3 項には、主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析（RHAG 試験、RHAJ 試験、RHAZ 試験：モデルから推測されたトラフ濃度に基づく解析）、副次曝露量−反応解析（RHAZ 試験、RHBA 試験、RHBC 試験：ト

ラフ濃度実測値に基づく解析）、RHAT 母集団薬物動態解析（RHAG 試験、RHAJ 試験、RHAZ 試験、RHAT 試験）を示した。

2.7.2.2.2.1 乾癬患者を対象とした試験

2.7.2.2.2.1.1 RHAG 試験

RHAG 試験は、外国人尋常性乾癬患者 46 例（男性 38 例、女性 8 例）を対象に、イキセキズマブを Q2W で計 3 回皮下又は静脈内に反復投与したときのイキセキズマブの薬物動態、及び薬力学を評価した、第 I 相、多施設共同、被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、用量漸増試験である。本試験は 5 つのコホートで構成された。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。

本試験データを用いて、母集団薬物動態及び曝露量–反応関係の解析を実施した（詳細は第 2.7.6 項 RHAG 試験に示す）。さらに、本試験、RHAJ 試験及び RHAZ 試験のデータを併合し、主要母集団薬物動態解析を実施した（主要母集団薬物動態解析 第 2.7.2.3 項）。

2.7.2.2.2.1.1.1 薬物動態解析の結果

本試験の単回投与時のノンコンパートメント法による薬物動態解析結果及び母集団薬物動態解析結果をそれぞれ、付録表 2.7.2.5-1 及び付録表 2.7.2.5-2 に示した。

イキセキズマブを皮下及び静脈内に反復投与したときの血清中イキセキズマブ濃度推移を付録図 2.7.2.5-1 に示す。5～150 mg の用量範囲において、皮下投与したときのイキセキズマブの吸収は緩徐であり、血清中イキセキズマブ濃度は投与後 4～7 日目に最高濃度に達した。

本試験の母集団薬物動態モデルは、37 例から得られた計 360 点のイキセキズマブ濃度–時間データにより構築された。母集団薬物動態解析の結果、イキセキズマブを皮下投与したときの薬物動態は、1 次吸収過程及び線形 CL を伴う 2-コンパートメントモデルに最もよく適合した。イキセキズマブの投与量を共変量としてモデルに組み込んだ場合でも、薬物動態パラメータに大きな影響は認められず、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。イキセキズマブを皮下投与したときの F は 54%と推定され、その個体間変動は 35%であった。中央コンパートメントの分布容積の平均値は 4.27 L であった。イキセキズマブの CL の平均値は 0.0149 L/h であり、関節リウマチ患者で得られた値（RHAF 試験：イキセキズマブを初めてヒトに投与した試験）と同程度であった。体格指数（BMI）は、CL に対する統計学的に有意な共変量であった。しかしながら、固定用量と BMI 補正用量を標準的な体格の被験者に投与したときのイキセキズマブの曝露量をシミュレーションした結果、いずれの用量でも曝露量の 5～95 パーセンタイルの範囲は同程度であった。

2.7.2.2.2.1.1.2 薬力学的検討結果 - 皮膚病理組織学的所見

本試験では、探索的に皮膚の病理組織学的評価を実施した。その結果、全用量（静脈内投与時の 15 mg、皮下投与時の 5、15、50 及び 150 mg）で表皮厚、K16+細胞を有する被験者数、clusters of differentiation（CD）3+細胞数及び CD11c+細胞数は、イキセキズマブ投与開始後 42 日目まで、用量依存的に減少し、病態の改善が示された。特に、15 mg を静脈内投与時、50 及び 150 mg を皮下投与時に表皮厚、CD3+細胞数、及び CD11c+細胞数のベースラインからの減少が大きかったことから、乾癬患者におけるイキセキズマブの用量依存的な臨床効果が期待できると考えられた（Krueger et al. 2012）。

2.7.2.2.2.1.1.3 曝露量有効性関係

イキセキズマブを 5～150 mg の用量範囲で皮下及び静脈内投与した結果、PASI 及び医師による総合評価（PGA）を指標とした乾癬症状に用量依存的な臨床効果がみられた。

血清中イキセキズマブ濃度推移と PASI スコアとの関係は、間接反応モデルを用いることで記述された。PGA スコアも PASI と同様に用量依存的な改善を示し、それは投与開始後 141 日目まで認められた。すなわち、投与量の増加に伴って PGA スコアが改善した。これらの結果から、以降の乾癬患者を対象とした臨床試験では、イキセキズマブの用量を 10～150 mg に設定した。また、PGA 及び PASI において持続した十分な効果が認められたことから、イキセキズマブの用法として、Q2W よりさらに長い投与間隔を検討する必要があると考えられた。

2.7.2.2.2.1.2 RHAJ 試験

RHAJ 試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者 142 例（男性 81 例、女性 61 例）を対象とした第 II 相用量反応試験であり、2 つのパートで構成された。

Part A は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験期間であり、イキセキズマブ 10、25、75、150 mg 又はプラセボを 0、2、4、8、12、16 週時に皮下投与したときの母集団薬物動態、PASI スコアの経時的変化を指標とした曝露量 - 反応関係及び免疫原性が薬物動態に及ぼす影響を評価した。薬物動態解析用の血液試料は、スパースサンプリング法で 32 週時まで採取した。Part B は、非盲検による任意の継続投与期間であり、Part B では薬物動態及び曝露量反応関係の検討は実施しなかった。Part A のみを完了した被験者の治験期間は、約 32～40 週間であった。

本試験、RHAG 試験及び RHAZ 試験の併合データを用いた主要母集団薬物動態解析及び曝露量−反応関係の解析結果は、第 2.7.2.3 項に示す。

2.7.2.2.2.1.2.1 母集団薬物動態解析の結果

本試験の母集団薬物動態モデルは、115 例から得られた計 651 点の血清中イキセキズマブ濃度−時間データから構築された。皮下投与後のイキセキズマブの薬物動態は、1 次吸収過程及び線形 CL を伴う 2-コンパートメントモデルで適切に記述された（付録表 2.7.2.5-3）。

F 及びその個体間変動は、RHAG 試験で得られた値を用いた。その結果、吸収速度定数（Ka）及び中央コンパートメントの分布容積（V2）は、それぞれ 0.0207 /h 及び 5.88 L と推定された。体重が「100 kg 未満」及び「100 kg 以上」のグループにおける CL の推定値（平均値）は、それぞれ 0.0177 L/h 及び 0.0232 L/h であり、体重は CL に対する統計学的に有意な共変量と判断された。この CL の推定値（平均値）の差は約 30%であり、CL の個体間変動の推定値（35.5%）を下回っていた。本試験で検討したイキセキズマブ 10～150 mg の用量範囲で、CL は用量にかかわらず一定であった。

本試験の後に疾患特異的カットポイントを用いた ADA スクリーニング法が確立されたため、免疫原性の影響は主要母集団薬物動態解析において検討した（第 2.7.2.4.1.4 項）。

なお、RHAJ 試験の治験総括報告書に記載している免疫原性の結果は、疾患非特異的カットポイントを用いた ADA スクリーニング法に基づく結果である。

2.7.2.2.2.1.2.2 曝露量有効性関係

イキセキズマブの曝露量と PASI スコアの経時的推移との関係は、間接反応モデル（曝露量−反応モデル）を用いることで適切に記述された。この最終モデルから、イキセキズマブの用量別に、乾癬患者のベースライン PASI スコアから 75%以上の改善（PASI 75）及びベースライン PASI スコアから 90%以上の改善（PASI 90）達成率を適切に予測可能であった（付録図 2.7.2.5-2）。イキセキズマブの曝露量に対して体重が影響を与えることが示されたが、曝露量−反応モデルにおいて PASI スコアに対する体重の影響は、いずれの用量でも統計学的に有意ではなかった。したがって、体重に基づくイキセキズマブの用量調節は、不要であると考えられた。

曝露量−反応モデルの結果を基に、以降の第 III 相試験の用法・用量を設定した。

2.7.2.2.2.1.3 RHAZ 試験

RHAZ 試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する日本人及び外国人乾癬患者 1296 例（男性 883 例、女性 413 例）を対象にイキセキズマブの有効性及び安全性を評価した、国際共同、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。日本人患者 33 例（男性 27 例、女性 6 例）が本試験に組み入れられた。本試験には、CASPAR 基準に基づき関節症性乾癬と診断された被験者（日本人のみ）が 3 例含まれた。本試験では、イキセキズマブの開始用量を 160 mg とし、以降イキセキズマブ 80 mg を Q2W 又は Q4W で投与したときの導入投与期間（12 週間）の有効性を、プラセボと比較した。その後の維持投与期間では、イキセキズマブ 80 mg を Q4W 又は Q12W で投与した。本試験の試験期間には長期継続投与期間が含まれ、すべての期間に参加した被験者では最長 5 年間の評価が可能である。本承認申請時には、長期継続投与期間の評価が進行中である。イキ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で 60 週時まで採取した。

血清中イキセキズマブ濃度の記述統計量を求めた。RHAZ 試験データを用いた主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析（RHAG 試験、RHAJ 試験、RHAZ 試験）の

詳細並びに副次曝露量−反応解析（RHAZ 試験、RHBA 試験、RHBC 試験）の詳細は第 2.7.2.3 項に示す。

2.7.2.2.2.1.3.1 薬物動態解析の結果

導入投与期において、投与開始後 8 及び 12 週目のイキセキズマブのトラフ濃度の幾何平均値は、Q2W 投与群でそれぞれ 6.56 及び 7.73 μg/mL、Q4W 投与群でそれぞれ 2.50 及び 2.94 μg/mL であった（付録表 2.7.2.5-4）。

維持投与期間において、導入投与期間の Q4W と同じ Q4W で投与された被験者のトラフ濃度の幾何平均値は、2.36～2.70 μg/mL の範囲であり、導入投与期間の Q4W 投与群で得られた結果と同程度であった。維持投与期間に Q12W で投与された被験者のトラフ濃度の幾何平均値は、0.195～0.281 μg/mL であった（付録表 2.7.2.5-4）。

2.7.2.2.2.1.4 RHBA 試験

RHBA 試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者 1224 例（男性 821 例、女性 403 例）を対象にイキセキズマブの有効性及び安全性を評価した、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験である。本試験では、イキセキズマブの開始用量を 160 mg とし、以降イキセキズマブ 80 mg を Q2W 又は Q4W で投与したときの導入投与期間（12 週間）の有効性をエタネルセプト（50 mg を週 2 回投与）及びプラセボと比較した。その後の維持投与期間では、イキセキズマブ 80 mg を Q4W 又は Q12W で投与した。本試験の試験期間には長期継続投与期間が含まれ、すべての期間に参加した被験者では最長 5 年間の評価が可能である。本承認申請時には、長期継続投与期間の評価が進行中である。すべての免疫原性評価試料の血清中イキセキズマブ濃度を測定した。RHBA 試験のデータを用いた副次曝露量−反応解析の結果を第 2.7.2.3 項に示す。

2.7.2.2.2.1.5 RHBC 試験

RHBC 試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者 1346 例（男性 918 例、女性 428 例）を対象に、イキセキズマブの有効性及び安全性を評価した、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験である。本試験では、イキセキズマブの開始用量を 160 mg とし、以降イキセキズマブ 80 mg を Q2W 又は Q4W で投与したときの導入投与期間（12 週間）の有効性をエタネルセプト（50 mg を週 2 回投与）及びプラセボと比較した。本試験の試験期間には長期継続投与期間が含まれ、すべての期間に参加した被験者では最長 5 年間の評価が可能である。本承認申請時には、長期継続投与期間の評価が進行中である。すべての免疫原性評価試料の血清中イキセキズマブ濃度を測定した。RHBC 試験のデータを用いた副次曝露量−反応解析-の結果を第 2.7.2.3 項に示す。

2.7.2.2.2.1.6 RHAT 試験

RHAT 試験は日本人乾癬患者を対象として実施した。局面型皮疹を有する乾癬患者（関節症性乾癬患者を含む）、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の計 91 例（男性 70 例、女性 21 例）を対象に、イキセキズマブの有効性及び安全性を評価した、第 III 相、多施設共同、単群、非盲検、長期投与試験である。本試験では、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の乾癬の病型別のイキセキズマブの有効性も評価した。導入投与期間（12 週間）にイキセキズマブ 80 mg を Q2W で皮下投与し、維持投与期間（12～52 週時：40 週間）では、イキセキズマブ 80 mg を Q4W で皮下投与した。

さらに本試験では、治験薬投与休止期間及び治験薬再投与期間（最長 192 週間）を設けた。この 2 つの期間における評価は、現在進行中である。薬物動態解析用の血液試料は、スパースサンプリング法で 52 週時まで採取し、血清中イキセキズマブ濃度の記述統計量を算出した。主要母集団薬物動態解析のモデル及びデータ、並びに RHAT 試験の血清中イキセキズマブ濃度データを用いて母集団薬物動態解析（RHAT 母集団薬物動態解析）を実施した（第 2.7.2.3 項）。

2.7.2.2.2.1.6.1 薬物動態解析の結果

91 例［局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例（78 例中 11 例は関節症性乾癬患者）、膿疱性乾癬患者 5 例、乾癬性紅皮症患者 8 例］から計 417 点の血清中イキセキズマブ濃度-時間データが得られた。0 週時にイキセキズマブ 160 mg を皮下投与し、その後イキセキズマブ 80 mg を Q2W で投与した導入投与期間の定常状態における血清中イキセキズマブのトラフ濃度の幾何平均値は、8～13 μg/mL であった。Q4W で投与した維持投与期間の定常状態におけるトラフ濃度の幾何平均値は、約 3.5 μg/mL であった（付録表 2.7.2.5-5、付録図 2.7.2.5-3）。

2.7.2.2.2.1.7 RHBL 試験

RHBL 試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者 204 例（男性 142 例、女性 62 例）を対象に実施した、第 III 相、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験である。注入器（プレフィルドシリンジ又はオートインジェクター）が薬物動態に及ぼす影響を主要目的として検討した。副次目的では、投与部位（上腕部、大腿部、腹部）及び体重が薬物動態に及ぼす影響を評価した。0 週時にイキセキズマブを開始用量（160 mg）で皮下投与し、以降 12 週時まで、非盲検下でイキセキズマブ 80 mg を Q2W で反復皮下投与した。イキセキズマブの薬物動態解析用の血液試料は、投与開始後 2、4、7、10 及び 14 日目に採取した。

2.7.2.2.2.1.7.1 単回皮下投与時の薬物動態解析の結果

1 例あたり 4～5 点、計 192 例から得られたイキセキズマブ濃度−時間データを薬物動態解析に用いた。注入器及び投与部位が薬物動態に及ぼす影響の結果の詳細は第 2.7.1.2.2.1 項に示す。薬物動態パラメータを付録表 2.7.1.4-3 に示した。本試験の主な結果を以下に示す。

プレフィルドシリンジ及びオートインジェクターを用いて、イキ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（図 2.7.1.2-1、表 2.7.1.2-1）。イキ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、すべての投与部位の曝露量の範囲には、十分な重なりがみられた（図 2.7.1.2-2、付録図 2.7.1.4-3）。

2.7.2.2.2.1.7.2 体重が薬物動態に及ぼす影響

注入器別（プレフィルドシリンジ、オートインジェクター）の薬物動態に加えて、両注入器のデータを併合して体重が薬物動態に及ぼす影響を検討した。3 つの体重グループ（「80 kg 未満（低体重）」、「80 kg 以上 100 kg 以下（中体重）」、「100 kg 超（高体重）」）のイキセキズマブの曝露量（血清中イキセキズマブ濃度）の平均値は、「80 kg 未満」の低体重グループで最も高く、「100 kg 超」の高体重グループ（100 kg 超）で最も低かった。なお、いずれの注入器を用いた場合にも同様の傾向が認められた（付録図 2.7.2.5-4、付録表 2.7.2.5-6）。併合データの AUC_{0-t} の平均値は、「100 kg 超」の高体重グループと比較して、「80 kg 以上 100 kg 以下」の中体重グループ及び「80 kg 未満」の低体重グループで、それぞれ 27%及び 58%高かった。体重区分別部分集団における曝露量（AUC_{0-t}、C_{max}）の範囲には、十分な重なりがみられた。

2.7.2.2.2.2 関節リウマチ患者を対象とした試験

初期のイキセキズマブの臨床開発では、関節リウマチ患者も対象とした。本項では、関節リウマチ患者を対象とした臨床試験における薬物動態の結果を記載する。

2.7.2.2.2.2.1 RHAF 試験

RHAF 試験は、経口型の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）を使用している外国人関節リウマチ患者を対象とした第 I 相、多施設共同、二重盲検、用量漸増試験であり、イキセキズマブを単回及び反復静脈内投与したときの薬物動態を評価した、本試験は Part A 及び Part B の 2 つの期間から構成され、Part A では 20 例（男性 7 例、女性 13 例）を対象に 0.06、0.2、0.6 又は 2.0 mg/kg のいずれかの用量のイキセキズマブ又はプラセボを単回静脈内投与した。Part B では、77 例（男性 9 例、女性 68 例）を対象に 0.2、0.6 又は 2.0 mg/kg のいずれかの用量のイキセキズマブ、又はプラセボを Q2W で計 5 回反復静脈内投与した。イキセキズマブの薬物動態解析用の血液試料は、Part A においては投与後 0、3、6、12、24 及び 48 時間目、4 日目並びに 1、2、4、6 及び 8 週目に採取した。また、Part B においては各投与の投与後 0、0.5 時間、1 回目投与後の 7 日目並びに最終投与後の 2、4 及び 8 週目に採取した。本試験では、コンパートメントモデルを用いて薬物動態解析を実施した。

2.7.2.2.2.2.1.1 薬物動態解析の結果

イキセキズマブの薬物動態は 2-コンパートメントモデルに適合した。イキセキズマブを 0.06～2.0 mg/kg の用量範囲で単回又は反復静脈内投与したときの薬物動態に投与量比

例性及び線形性が認められた（付録表 2.7.2.5-7）。消失半減期は約 2 週間であり、分布容積及び CL は小さかった。このようなイキセキズマブの薬物動態プロファイルは、IgG 抗体医薬品でみられる薬物動態と同様であった。

2.7.2.2.2.2.2 RHAL 試験

RHAL 試験は、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を対象に実施した、第 I 相、多施設共同、無作為化、被験者及び評価者盲検、用量漸増試験であり、イキセキズマブを反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。32 例（男性 10 例、女性 22 例）を対象に、30、80、180 又は 240 mg のいずれかの用量のイキセキズマブ又はプラセボを反復皮下投与［30、80 及び 180 mg を 0、1、2、4、6、8 及び 10 週時に投与（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キセキズマブ 120 mg を 10 週時まで 1 週に 1 回投与（Q1W）］したときの薬物動態及び薬力学を評価した。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 0、1、2、4、6、8、10、12、14、18 及び 26 週目に採取した。またそれに加えて 10 週時の投与後 0、2、4、7、10 及び 14 日目にも採取した。

2.7.2.2.2.2.2.1 薬物動態解析の結果

イキ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。血清中イキセキズマブ濃度は、その後一相性の消失を示し（付録図 2.7.2.5-5）、$t_{1/2}$ は、Q2W 投与及び Q1W 投与ともに 13～17 日であった（付録表 2.7.2.5-8）。トラフ濃度の経時的推移から、30～180 mg のイキセキズマブを Q2W 投与したときの血清中イキセキズマブ濃度は、投与 2 週目までに定常状態に達することが示唆された。

パワーモデルを用いた用量比例性の評価から、$C_{max,ss}$ は 30～180 mg の用量範囲で投与量に比例して増加し、$AUC_{(0\text{-}2W),ss}$ は 30～240 mg の用量範囲で投与量比例性をわずかに下回る増加を示した（表 2.7.6.1-4）。

2.7.2.2.2.2.3 RHAM 試験

RHAM 試験は、第 I 相、多施設共同、非盲検継続投与試験であり、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 28 例（男性 10 例、女性 18 例）にイキセキズマブ 30、80 又は 160 mg を反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討した。以下の 3 つの投与グループを設定し、イキセキズマブを 44 週間皮下投与した。

- グループ 1（RHAL 試験で 30 mg コホートであった被験者）：初回から 3 回目までは 30 mg を Q1W、その後は Q2W で投与した。RHAL 試験で 180 mg の安全性が確認された後、160 mg へ増量し、増量後は Q4W で投与した。
- グループ 2（RHAL 試験で 80 mg コホートであった被験者）：初回から 3 回目までは 80 mg を Q1W、その後は Q2W で投与した。RHAL 試験で 180 mg の安全性が確認された後、160 mg へ増量し、増量後は Q4W で投与した。
- グループ 3［RHAL 試験で 180 mg 及び 120 mg（初回のみ 240 mg）コホートであ

った被験者：RHAL 試験で 30 mg 又は 80 mg コホートで、RHAL 試験でイキセキズマブ 180 mg の安全性が確認された後、本試験に移行した被験者］：初回から 3 回目までは 160 mg を Q2W、その後は Q4W で投与した。

イキセキズマブの薬物動態解析用の血液試料は、0、24、48 週時の投与直前、及び後観察／投与中止時来院時、並びに用量増量前に採取した。

2.7.2.2.2.2.3.1 薬物動態解析の結果

薬物動態解析用の血液試料中のイキセキズマブ濃度から記述統計量を算出した。

20 週時以降は全例が 160 mg の投与を受けた。24 週時と 48 週時で、血清中イキセキズマブのトラフ濃度に明らかな変化は認められなかった（表 2.7.6.2-2）。

2.7.2.2.2.2.4 RHAK 試験

RHAK 試験は、DMARD の生物学的製剤（bDMARD）による治療経験のない外国人関節リウマチ患者（bDMARD-naive RA 患者）260 例（男性 40 例、女性 220 例）、又は腫瘍壊死因子阻害剤（TNF 阻害剤）の前治療で効果不十分の外国人関節リウマチ患者（TNF-IR RA 患者）188 例（男性 25 例、女性 163 例）を対象とした第 II 相多施設共同試験であり、Part A 及び Part B の 2 つのパートに分けて、従来の DMARD の併用下でイキセキズマブを反復皮下投与したときの用量反応性を検討した。

Part A は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量反応試験期間であった。イキセキズマブを 0、1、2、4、6、8、10 週時に（bDMARD-naive RA 患者は 3、10、30、80 又は 180 mg、TNF-IR RA 患者は 80 又は 180 mg）反復皮下投与した。

Part B は非盲検、長期継続試験期間であり、被験者は任意で参加した。イキセキズマブ 160 mg を 16 週時から投与開始し、20 週時まで Q2W で、その後は 60 週時まで Q4W で皮下投与した。イキセキズマブの薬物動態解析用の血液試料は、スパースサンプリング法で 64 週時まで採取した。

2.7.2.2.2.2.4.1 母集団薬物動態解析の結果

母集団薬物動態解析から得られた最終モデルは、1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルであった。高用量（≥80 mg）及び BMI は、イキセキズマブの CL に対する統計学的に有意な共変量であったものの、これらが CL に与える影響は、おおむね軽微であった（付録表 2.7.2.5-9）。年齢は、V2 に対する統計学的に有意な共変量であったものの、この影響（絶対値）は小さかった。

2.7.2.2.2.3 関節症性乾癬患者を対象とした試験

2.7.2.2.2.3.1 RHAP 試験

RHAP 試験は、bDMARD による治療歴のない活動性関節症性乾癬患者 417 例（男性 192 例、女性 225 例）を対象にイキセキズマブの有効性及び安全性を評価した国際共同、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験である。日本人患者 12 例（男性 8 例、女性 4 例）が本試験に組み入れられた。本試験で

は、イキセキズマブの開始用量を 160 mg とし、以降イキセキズマブ 80 mg を Q2W 又は Q4W で投与したときの二重盲検投与期間（24 週間）の有効性を、プラセボと比較した。その後の試験期間では、イキセキズマブ 80 mg を Q2W 又は Q4W で投与した。本試験の試験期間には継続投与期間及び長期継続投与期間が含まれ、すべての期間に参加した被験者では最長 3 年間の評価が可能である。本承認申請時には、継続投与期間及び長期継続投与期間の評価が進行中である。イキ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採取した。スパースサンプリング法では、被験者を 4 つの薬物動態解析用血液試料の採取コホートのいずれかに割り当てた。本項には二重盲検投与期間（24 週時まで）の結果を記載した。

2.7.2.2.2.3.1.1　　薬物動態解析の結果

薬物動態の解析には、188 例から得た 401 濃度-時間データを用いた。二重盲検投与期間中、日本人患者 12 例のうち 6 例がイキセキズマブの投与を受け、薬物動態の解析に含まれた。

24 週間の二重盲検投与期間において、定常状態におけるトラフ濃度の幾何平均値の範囲は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で約 3～4 μg/mL 及び 80 mg Q2W 投与群で約 8～11 μg/mL であった（付録表 2.7.2.5-10、付録図 2.7.2.5-6）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、乾癬患者におけるイキセキズマブの母集団薬物動態及び曝露量−反応関係の重要な特徴について述べるために、全試験を通しての結果の比較と解析の結果を記載する。このため、本項では主に以下の 3 つの解析報告書に基づく比較結果を述べる。なお、本項に述べる解析から除外した患者情報は付録表 2.7.2.5-11 に示す。

1. 主要母集団薬物動態解析及びモデルから推測されたトラフ濃度に基づく主要曝露量−反応解析：

主要解析においては、イキセキズマブの薬物動態特性を検討するために母集団薬物動態モデルを構築し、イキセキズマブの薬物動態と有効性及び安全性の関係を検討するために曝露量−反応モデルを構築した。さらに、イキセキズマブの薬物動態及び曝露量反応関係に影響を及ぼす患者因子の検討も行った。主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析には、乾癬患者を対象に実施した 3 試験（第 I 相外国 RHAG 試験、第 II 相外国 RHAJ 試験及び第 III 相国際共同 RHAZ 試験）で得られたデータを統合し用いた。

曝露量−反応関係の解析では、RHAJ 試験及び RHAZ 試験から得られたデータを用いて、12 週時（RHAZ 試験の主要有効性評価期間である導入投与期間の終了時）及び 60 週時（維持投与期間の終了時）の評価を行った。主要な有効性及び安全性評価項目と曝露量の関係の解析には、モデルから推定した定常状態でのイキセキズマブのトラフ濃度を用いた。主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析報告書は第 5.3.3.5 項に示す。

2. イキセキズマブのトラフ濃度実測値に基づく副次曝露量−反応解析：

副次曝露量−反応解析は、有効性及び安全性についての曝露量反応関係（第 2.7.2.3.2 項）、並びにイキセキズマブの曝露量に対する免疫原性の影響（第 2.7.2.4.1.4 項）を検討するために実施した。上記の主要曝露量−反応解析の曝露量−反応モデルに加え、第 III 相試験の主要 3 試験（国際共同 RHAZ 試験、外国 RHBA 試験及び外国 RHBC 試験）から得られたイキセキズマブのトラフ濃度実測値、有効性、安全性及び免疫原性データを統合し用いた。曝露量−反応関係の解析には、12 週時及び 60 週時（又は維持投与期間の最後の薬物動態測定時点）時のイキセキズマブのトラフ濃度実測値を用いた。副次曝露量−反応解析の結果を基に、主要曝露量−反応解析の結果の頑健性を評価した。副次曝露量−反応解析報告書は第 5.3.3.5 項に示す。

3. 日本人データを用いた母集団薬物動態解析（RHAT 母集団薬物動態解析）：

上記 2 つの解析に加え、RHAT 母集団薬物動態解析を実施した。この解析は、日本人乾癬患者における薬物動態の検討及びイキセキズマブの薬物動態に対する民族（日本人）の影響をより詳細に検討するために、主要母集団薬物動態解析のモデル及びデータ、並びに RHAT 試験の血清中イキセキズマブ濃度データを用いて母集団薬物動態解析（RHAT 母集団薬物動態解析）を実施した。

2.7.2.3.1 イキセキズマブの薬物動態

健康成人を対象とした臨床試験は実施しなかった。RHAF 試験は最初にイキセキズマブをヒトに投与した臨床試験であり、関節リウマチ患者を対象に実施した。乾癬患者を対象とした第 I 相試験（RHAG 試験）及び第 II 相試験（RHAJ 試験）、並びに関節リウマチ患者を対象とした第 I 相試験（RHAF 試験）及び第 II 相試験（RHAK 試験）から得られた母集団薬物動態パラメータは同程度であり、イキセキズマブの薬物動態は疾患の影響を受けないと考えられた。なお、関節リウマチ患者を対象とした試験の結果は、人種/民族の影響（第 2.7.2.3.3.3.1 項）を考察するために参照する。よって、本項では、乾癬患者における薬物動態解析の結果を中心に述べる。

イキセキズマブの単回静脈内及び皮下投与後のノンコンパートメント解析の結果は限られており（RHAG 試験及び RHBL 試験、第 2.7.2.2.2 項)、それぞれの試験の初回投与後の薬物動態検体は 14 日以内に限られていることから、消失相やそれに関連した薬物動態パラメータの推定は困難であった。したがって、本項では、主に主要母集団薬物動態解析結果に基づきイキセキズマブの薬物動態を述べる。なお、RHAT 母集団薬物動態解析において、民族（日本人）の影響を詳細に検討したところ、日本人と外国人の間に顕著な薬物動態の差はないことが確認された（第 2.7.2.3.3.3.1.1.2 項）。

2.7.2.3.1.1 薬物動態特性及び曝露量

2.7.2.3.1.1.1 母集団薬物動態解析

乾癬患者におけるイキセキズマブの薬物動態は、1 次吸収及び線形 CL を伴う 2 コンパートメントモデルに良く当てはまった。主要母集団薬物動態解析における母集団薬物動態パラメータの推定値を表 2.7.2.3-1 に示す。本解析において、体重（CL 及び分布容積に対する影響）、試験（F に対する影響）、投与部位（F に対する影響）、ADA 抗体価及び中和抗体の有無（CL に対する影響）が共変量として特定された。これらの影響に関する詳細は、第 2.7.2.3.1.6 項（体重）、第 2.7.1.3 項（投与部位、試験）及び第 2.7.2.4.1.4 項（ADA 抗体価及び中和抗体の有無）に示す。

表 2.7.2.3-1 主要母集団薬物動態解析における母集団薬物動態パラメータ

Parameter Description	Population Estimate (%RSE[a])	Inter-Individual Variability % (%RSE[a])
Clearance (CL) (L/h)	0.0156 (1.6)[b]	30 (5.8)
Inter-compartmental Clearance, Q (L/h)	0.0332 (4.5)[c]	15 (Fixed)[d]
Weight effect on CL and Q (allometric scaling)	1.05 (4.1)	
ADA titer on CL (fractional increase)	0.035 (11)[b]	
Neutralizing antibodies on CL (fractional increase)	7.09 (12)	
Central Volume of Distribution, V_2 (L)	2.6 (15)[e]	84 (27)
Peripheral Volume of Distribution, V_3 (L)	4.3 (4.4)[e]	15 (Fixed)[d]
Weight effect on V2 and V3 (allometric scaling)	0.73 (7.2)[e]	
Bioavailability (F) for RHAG and RHAJ	0.60 (Fixed)[f]	54 (Fixed)[f]
Bioavailability (F) for RHAZ	0.81 (Fixed)[f]	54 (Fixed)[f]
Increase in F for thigh injection site	0.71 (23)[g]	
First order absorption rate constant, Ka (h^{-1})	0.010 (4.7)	15 (Fixed)[d]
Residual Error		
Proportional (%)	32 (1.2)	

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; BQL= below the quantifiable lower limit of the assay; FOCE = First Order Conditional Estimation; PK = pharmacokinetics; SAEM = Stochastic Approximation Expectation Maximization.

a RSE, relative standard error

b CLind = CL*(bodyweight/90)$^{1.05}$*(1+0.035*LOG[ADA titer])*(1+7.09*NAb), where NAb is 0 or 1

c Qind = Q * (bodyweight/90)$^{1.05}$

d Variability fixed to 15% to optimize efficiency of SAEM algorithm (NONMEM 7.3.0 user guide)

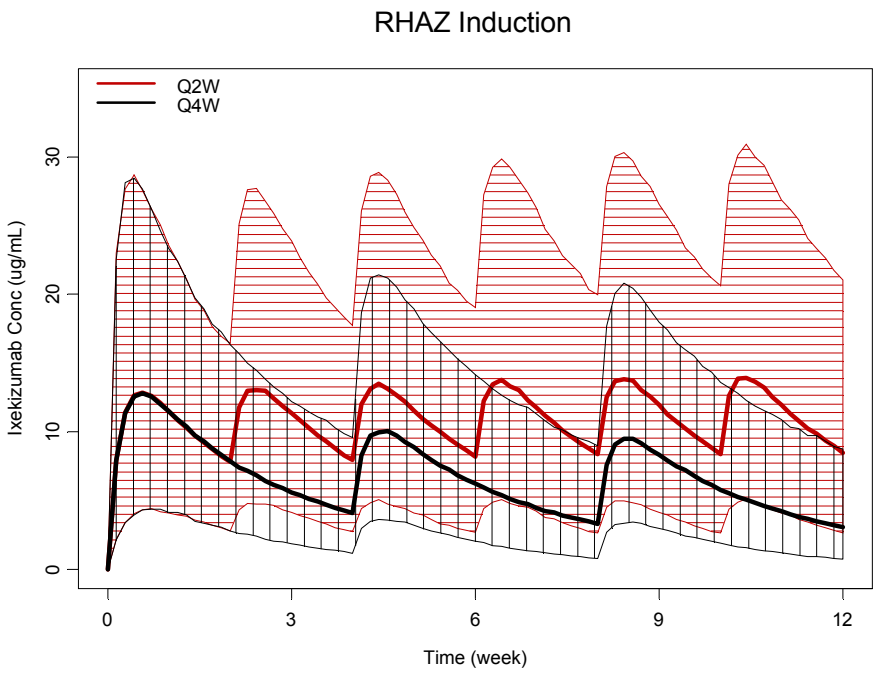
e V2,ind = V2 * (bodyweight/90)$^{0.73}$, V3,ind = V3 * (bodyweight/90)$^{0.73}$

f Estimate fixed to that from FOCE model where BQL data were not included.

g Estimate is on the logit parameter for bioavailability. This translates to an increase in bioavailability for the thigh injection site from 0.60 to 0.75 for RHAG/J and an increase from 0.81 to 0.90 for RHAZ.

Source: 5.3.3.5.2-RHAG/RHAJ/RHAZ Pop PK report-Table 8.5.

主要母集団薬物動態解析の最終モデルを用いて、乾癬患者に 0 週時に開始用量のイキセキズマブ 160 mg を皮下投与し、以降 12 週時までイキセキズマブ 80 mg を Q2W 又は Q4W で反復皮下投与したときの血清中イキセキズマブ濃度推移をシミュレーションした。第 III 相試験で用いた投与法である 80 mg Q2W 及び 80 mg Q4W 投与における初回投与後 12 週間の導入投与期間の濃度推移のシミュレーション結果を図 2.7.2.3-1 に、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.3-2 に示す。



Abbreviations:　Q2W = once every 2 weeks; Q4W = once every 4 weeks.

The solid red line depicts the median predicted concentration profile for the Q2W dosing regimen, and the red shaded area defines the 90% prediction interval around the median of the simulated data. The solid black line depicts the median concentration predicted profile for the Q4W dosing regimen, and the black shaded area defines the 90% prediction interval around the median of the simulated data.

Source: 5.3.3.5.2-RHAG/RHAJ/RHAZ Pop PK report-Figure 10.1.

図 2.7.2.3-1　0 週時に開始用量のイキセキズマブ 160 mg を皮下投与し、以降 12 週まで 80 mg Q2W（赤線）又は 80 mg Q4W（黒線）で皮下投与したときの血清中イキセキズマブ濃度推移の推定（主要母集団薬物動態解析）

表 2.7.2.3-2 0 週時に開始用量のイキセキズマブ 160 mg を皮下投与し、以降 12 週まで 80 mg Q2W 又は 80 mg Q4W で皮下投与したときの母集団薬物動態解析モデルから推定した薬物動態パラメータの要約

PK Parameter [a]	80-mg Q2W	80-mg Q4W
C_{max} after the 160-mg starting dose (μg/mL)	19.9 (8.15)[e]	19.9 (8.03)[e]
T_{max} after the 160-mg starting dose (days)	5 (1-14)[f]	5 (1-28)[f]
AUC 0-7 days after the 160-mg starting dose (μg•day/mL)	82.8 (35.9)[e]	82.5 (35.4)[e]
AUC 0-14 days after the 160-mg starting dose (μg*day/mL)	154 (58.1)[e]	154 (57.7)[e]
$C_{max,ss}$ after 80-mg Q2W or Q4W (μg/mL)[b]	21.5 (9.16)[e]	14.6 (6.04)[e]
$T_{max,ss}$ after 80-mg Q2W or Q4W (days)[b]	4 (1-14)[f]	4 (1-28)[f]
AUC 0-28 days (μg•day/mL)[c]	353 (150)[e]	187 (81.9)[e]
$C_{trough,ss}$ after 80-mg Q2W or Q4W (μg/mL)[b]	5.23 (3.19)[e]	1.87 (1.30)[e]
Time to steady state after 80-mg Q2W or Q4W dosing	8 weeks	8 weeks
Elimination half-life (days)[d]	12.8	12.8

Abbreviations: AUC = area under the curve; Cmax = maximum serum concentration; Cmax,ss = maximum concentration of drug in serum at steady state; Ctrough,ss = steady state trough concentrations; PK = pharmacokinetics; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Tmax = time of maximum serum concentration; Tmax,ss= time of maximum serum concentration at steady state.

a Parameters summarized based on dependent variable (DV) of the PK profiles simulated with post hoc PK parameters of individual patients using the final population PK model

b For the Q2W dosing regimen, data are summarized from Week 10 to Week 12 and for the Q4W dosing regimen, data are summarized from week 8 to week 12 after the starting dose at week 0.

c AUC0-28 days is calculated from week 8 to 12 for both the Q2W and Q4W dosing regimens.

d Elimination half-life = (V2+V3)*0.693/CL; from final PK population model parameter estimates.

e Mean (SD), when parameters were calculated using IPRED (individual predictions), the mean (SD) Cmax after the 160-mg starting dose was 14.8 (5.96) μg/mL. Once at steady state, the mean (SD) Cmax,ss, and Ctrough,ss estimates were 15.7 (6.24) μg/mL, and 9.69 (4.78) μg/mL for the Q2W dosing regimen and 10.7 (4.13) μg/mL, and 3.69 (2.22) μg/mL for the Q4W dosing regimen, respectively.

f Median (Range)

Source: 5.3.3.5.2-RHAG/RHAJ/RHAZ Pop PK report-Table 10.1.

開始用量であるイキセキズマブ 160 mg 投与時の推定値は、RHBL 試験のノンコンパートメント解析の結果（付録表 2.7.1.4-3）とよく一致した。導入投与期間における 80 mg Q2W 投与のイキセキズマブの曝露量は、開始用量の 160 mg 投与後に既に定常状態の 80%を超えており、8 週時までに定常状態に達すると推定された。導入投与期間（12 週まで）に Q2W 投与を受け、維持投与期間（12 週以降）に 80 mg Q4W 投与に移行した患者では、移行後、約 10 週間で定常状態に達すると推定された。

2.7.2.3.1.1.2 日本人患者における曝露量

記述統計量

RHAT 試験において、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：体重中央値：71 kg）に 0 週時に開始用量のイキセキズマブ 160 mg を皮下投与し、以降 12 週時までイキセキズマブ 80 mg を Q2W で反復皮下投与し

たとき、$C_{trough,ss}$ の幾何平均値の範囲は 8～13 µg/mL であり、12 週時以降の維持投与期間に、80 mg Q4W で反復皮下投与したときの $C_{trough,ss}$ の幾何平均値は約 3.5 µg/mL であった。

母集団薬物動態解析

主要母集団薬物動態解析のモデル及びデータ、並びに RHAT 試験の血清中イキセキズマブ濃度データを用いた RHAT 母集団薬物動態解析（第 2.7.2.3.3.3.1.1.2 項）の結果、RHAT 試験の日本人乾癬患者において、イキセキズマブの開始用量を 160 mg とし、以降イキセキズマブ 80 mg Q2W で投与したとき、160 mg 開始用量投与後の C_{max} 及び AUC_{0-14d} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 16.6 µg/mL（22.9%）及び 174 µg•day/mL（23.9%）であり、定常状態における $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の幾何平均値（CV%）は 17.0 µg/mL（28.6%）及び 9.97 µg•day/mL（39.1%）と推定された。80 mg Q2W 投与のイキセキズマブの曝露量は、開始用量の 160 mg 投与後に既に定常状態の 90%を超えると推定された。

2.7.2.3.1.2 吸収

乾癬患者にイキセキズマブを 5～160 mg の範囲で単回皮下投与したとき、吸収は緩徐で、血清中イキセキズマブ濃度は投与後 4～7 日で最高値に達した。反復投与時の定常状態においても、最高濃度に達するまでの時間は単回投与時と同程度であると推定された。

イキセキズマブを皮下投与したときの F の平均値は、検討した投与部位で 54%～90%と推定された（RHAG 試験の母集団薬物動態解析で 54%、主要母集団薬物動態解析で 60%～90%、RHAT 母集団薬物動態解析で RHAZ 試験と RHAT 試験の F は同じ値）。イキセキズマブを皮下投与したときの F の推定値の範囲は、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と同程度であった（Ortega et al. 2013）。

2.7.2.3.1.3 分布

主要母集団薬物動態解析（体重中央値：90 kg）に基づき、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（CV%）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。この結果より、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る。これらの値は、他の 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と同程度であった（Lobo et al. 2004; Wang et al. 2008）。

2.7.2.3.1.4 代謝及び排泄

モノクローナル抗体であるイキセキズマブは、内因性の IgG と同様に異化経路を経て低分子ペプチドに代謝されると推測される。

主要母集団薬物動態解析（体重中央値：90 kg）の結果、CL の幾何平均値（CV%）は、0.0161 L/h（37%）と推定され、CL は投与量にかかわらず、一定であった。イキセキズ

マブの消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値（CV%）は、約 13 日（40%）と推定され、内因性 IgG の一般的な $t_{1/2}$ の範囲内であった（Lobo et al. 2004; Wang et al. 2008）。

2.7.2.3.1.5 投与量比例性

乾癬患者にイキセキズマブ 5~160 mg を単回皮下投与したとき、イキセキズマブの曝露量は投与量の増加に比例して増加した。すべての母集団薬物動態解析において、CL を線形と仮定したモデルがイキセキズマブの薬物動態特性を最も良く表したことから、イキセキズマブの薬物動態は投与量に対して線形と考えられる。

2.7.2.3.1.6 内因性要因の影響

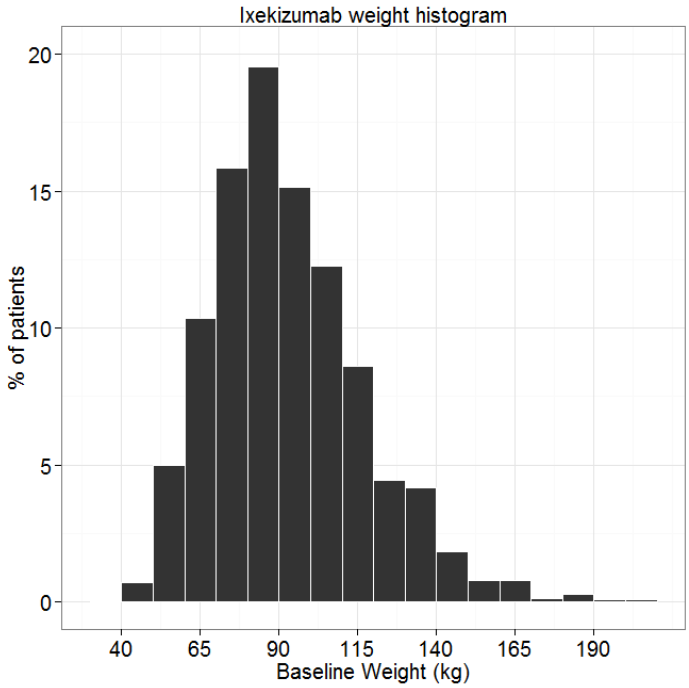
イキセキズマブの薬物動態に対する内因性要因（年齢、体重、性別、人種/民族、ベースラインの C 反応性タンパク、クレアチニンクリアランス、一般的な合併症、免疫原性）の影響を主要母集団薬物動態解析において検討した。

体重及び BMI

体格（体重及び BMI）の影響を主要母集団薬物動態解析、乾癬患者を対象とした第 I 相試験（RHAG 試験）、第 II 相試験（RHAJ 試験）及び第 III 相試験（RHBL 試験）において検討した。

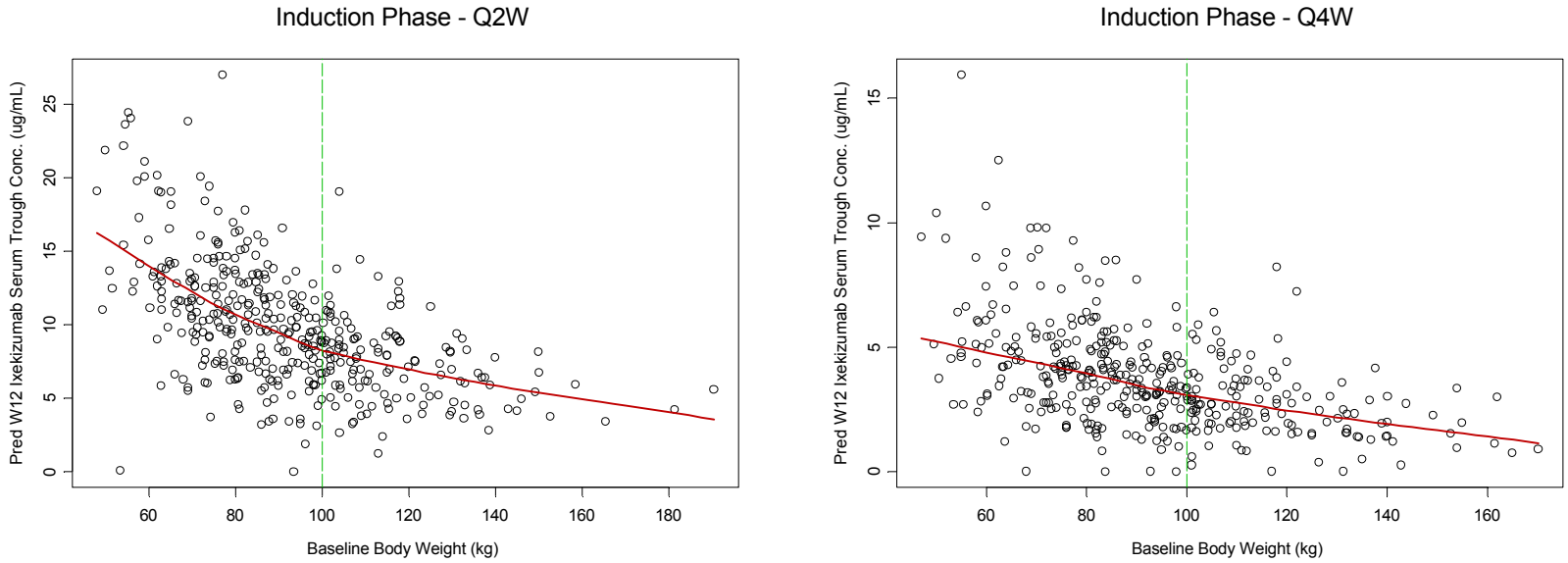
RHAG 試験、RHAJ 試験及び RHBL 試験の個々の試験結果から、一貫して、体重が重い又は BMI が大きいほどイキセキズマブの曝露量が低い傾向が認められた（第 2.7.2.2.2 項）。

主要母集団薬物動態解析において、最終モデルには CL 及び分布容積に対する患者の体重の影響が組み込まれた。主要母集団薬物動態解析に含まれる患者の体重分布（範囲 46～200 kg）を図 2.7.2.3-2 に、導入投与期間の体重と血清中イキセキズマブのトラフ濃度の関係を用法別に図 2.7.2.3-3 に示す。これらの図から、体重が重い患者ほど、イキセキズマブのトラフ濃度が低いことが明らかである。



Source: 5.3.3.5.2-RHAG/RHAJ/RHAZ Pop PK report-Figure 8.4.

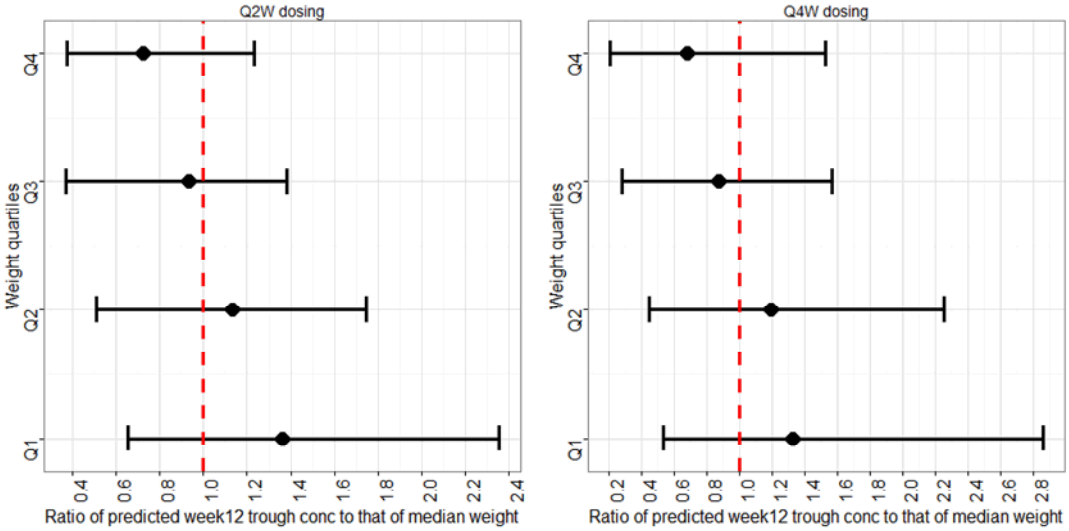
図 2.7.2.3-2　　主要母集団薬物動態解析における体重分布のヒストグラム



Abbreviations: conc = concentration; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks,
Note: Red line represents loess-fitted line; green dotted line represents baseline weight cutoff of 100 kg.
Source: 5.3.3.5.2-RHAG/RHAJ/RHAZ Pop PK report-Figure 8.5.

図 2.7.2.3-3　導入投与期間の用法別の 12 週時における血清中イキセキズマブのトラフ濃度のモデル推測値と体重の関係
（RHAZ 試験）

このように、全般的に体重が重い患者ほどイキセキズマブの曝露量が低い傾向が認められたものの、図 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-5 に示すとおり、イキセキズマブの曝露量を体重カテゴリー（100 kg 未満及び 100 kg 以上、又は体重四分位）で層別したとき、各体重カテゴリーにおけるイキセキズマブの曝露量の分布には、大きな重なりが認められた。曝露量反応関係に対する体重の影響は第 2.7.2.3.2.1.1 項に示す。

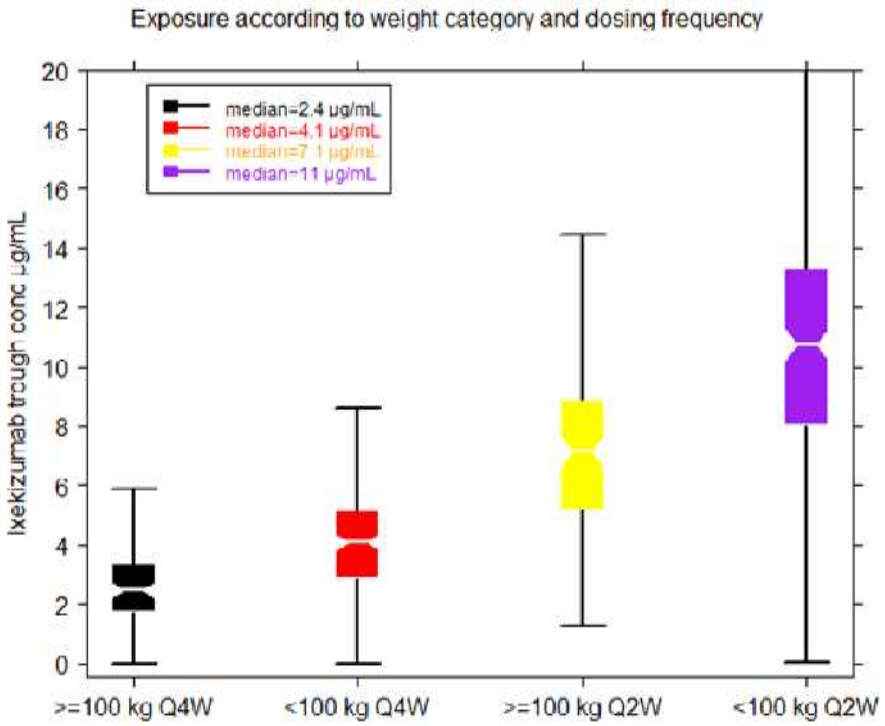


Abbreviations: conc = concentration; PK = pharmacokinetic; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q = quartile; the median (range) weight of each quartile for Q2W dosing is 69 (48 to 76) kg for Q1, 83 (76 to 90) kg for Q2, 98 (90 to 104) kg for Q3 and 118 (105 to 191) kg for Q4. The median (range) weight of each quartile for Q4W dosing is 67 (47 to 76) kg for Q1, 83 (76 to 90) kg for Q2, 97 (90 to 105) kg for Q3 and 119 (106 to 170) kg for Q4.

The reference for the ratios was the population median (weight = 90 kg) indicated by the red dotted vertical line. The solid circles represent the median predicted ratio for that weight category, whilst the error bars are the corresponding 90% prediction intervals.

Source: 5.3.3.5.2-RHAG/RHAJ/RHAZ Pop PK report-Figure APP.4.3.

図 2.7.2.3-4　主要母集団薬物動態解析に基づく RHAZ 試験の導入投与期間における用法別及び体重四分位別に示した血清中イキセキズマブのトラフ濃度のフォレストプロット



Abbreviations: conc = concentration; PK = pharmacokinetic; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

The plot is truncated at 20 µg/mL for clarity

Source: 5.3.3.5.2-RHAG/RHAJ/RHAZ Pop PK report-Figure 8.6

図 2.7.2.3-5　主要母集団薬物動態解析に基づく RHAZ 試験の導入投与期間における用法別及び体重カテゴリー別に示した血清中イキセキズマブのトラフ濃度分布の箱ひげ図

腎機能及び肝機能障害

モノクローナル抗体であるイキセキズマブは、タンパク分解を受けアミノ酸に代謝され、イキセキズマブそのものが尿中に排泄されることはないと推測された。第 II 相 RHAJ 試験の母集団薬物動態解析の結果、クレアチニンクリアランス及び総ビリルビンは、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、主要母集団薬物動態解析でも、クレアチニ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確認された。イキセキズマブの薬物動態に対する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ていない。

年齢

年齢の影響を主要母集団薬物動態解析において検討したところ、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。

主要母集団薬物動態解析に含まれる患者（N=1399）の年齢範囲は 17～88 歳であり、「65 歳以上 75 歳未満」が 82 例（5.86%）、「75 歳以上」が 7 例（0.5%）、「85 歳以

上」が 1 例（0.07%）であった。第 III 相試験の治験実施計画書では除外基準として年齢の上限を設けていなかったが、臨床試験に組み入れられた高齢患者の割合は少なかった。

性別

性別の影響を主要母集団薬物動態解析（男性 68%、女性 32%）において検討したところ、性別はイキセキズマブの薬物動態に影響を与える因子ではなかった。

人種/民族

主要母集団薬物動態解析（N=1399）において、人種及び民族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。主要母集団薬物動態解析に含まれた患者は、白人（92.4%）、アジア人（4.36%）、アフリカ系（2.22%）、アメリカ先住民（0.357%）、ラテンアメリカ系（0.286%）及びその他（0.429%）であった。

RHAT 母集団薬物動態解析において、「日本人」は CL 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 CL は 13.9%高く、曝露量は約 12%低く推定された。「日本人」の CL 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。そのため、この CL の違いは臨床的に影響のない程度と考えられた（第 2.7.2.3.3.3.1.1.2 項）。

乾癬の病型：局面型皮疹を有する乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

日本人乾癬患者を対象とした RHAT 試験で認められたイキセキズマブの曝露量は、局面型皮疹を有する乾癬（関節症性乾癬を含む）、膿疱性乾癬、及び乾癬性紅皮症の病型にかかわらず同程度であった。（第 2.7.2.3.3.3.1.2 項）。

また、RHAP 試験から得られた活動性関節症性乾癬患者でのイキセキズマブの $C_{trough,ss}$ は、乾癬患者を対象とした第 III 相試験（RHAZ 試験、RHAT 試験）で対応する用法・用量を用いたときの $C_{trough,ss}$ と同程度であった（第 2.7.2.3.3.3.1.3 項）。

2.7.2.3.1.7 外因性要因の影響

2.7.2.3.1.7.1 薬物相互作用

イキセキズマブが併用薬の薬物動態に与える影響

イキセキズマブは、尿中に排泄されず、さらに CYP による代謝も受けないと考えられた。また、イキセキズマブは IL-17A に対して高い特異性を有しており、in vitro 試験では、IL-17A は CYP の mRNA 発現量及び活性に対して明らかな影響を及ぼさなかったことから、CYP に対するイキセキズマブの直接的及び間接的な作用はないと推測された（第 2.7.2.2.1 項）。したがって、主に腎から排泄される薬剤、又は主に CYP で代謝される薬剤に対するイキセキズマブの薬力学的及び薬物動態学的相互作用はないと推測されることから、イキセキズマブの薬物相互作用を検討するための臨床試験は実施しなかった。

併用薬がイキセキズマブの薬物動態に与える影響

主要母集団薬物動態解析において、解析対象乾癬患者のうち 10%以上の乾癬患者が服用していた併用薬は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、ACE 阻害薬及び NSAIDs であった。いずれの薬剤もイキ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。

一方、10%未満の乾癬患者で投与されていた併用薬については、対象となるデータが少なかったため、イキセキズマブの薬物動態に対する影響を評価しなかった。

2.7.2.3.2 曝露量反応関係

2.7.2.3.2.1 曝露量有効性関係（主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量-反応解析に基づく）

12 週時及び 60 週時の反応性指標［sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）、PASI 75/90/100］について曝露量–反応モデルを構築した。また、sPGA について経時モデルを構築した。

12 週時の sPGA データについて、12 週間の投与後に患者がレスポンダー［sPGA（0 又は 1）］又はノンレスポンダー（sPGA>1）となる確率を推定するため、順序カテゴリーモデルを構築した。PASI データについては、患者が 12 週間の投与後に PASI 75、90 及び 100 を達成する確率を推定するため、ロジスティック回帰モデルを構築した。母集団薬物動態モデルに基づき、RHAJ 試験及び RHAZ 試験の 12 週時の血清中イキセキズマブ濃度の $C_{trough,ss}$ を推定し、曝露量情報として sPGA 及び PASI モデルに供した。すべての sPGA 及び PASI の評価項目において、曝露量との関連が認められた。

第 III 相試験の主要評価項目は、導入投与期間における 80 mg Q2W 又は Q4W 投与後の 12 週時の sPGA（0 又は 1）及び PASI 75 達成率であった。導入投与期間の sPGA（0 又は 1）及び PASI 75 達成率は、80 mg Q4W 投与群と比較して、いずれも 80 mg Q2W 投与群で高かった。モデルを基に、イキセキズマブの曝露量の中央値における sPGA（0 又は 1）及び PASI 75 達成率を推定した結果、80 mg Q2W 投与の sPGA（0 又は 1）及び PASI 75 達成率は、80 mg Q4W 投与と比較して、いずれも 4%以上高く推定された（表 2.7.2.3-3、図 2.7.2.3-6）。

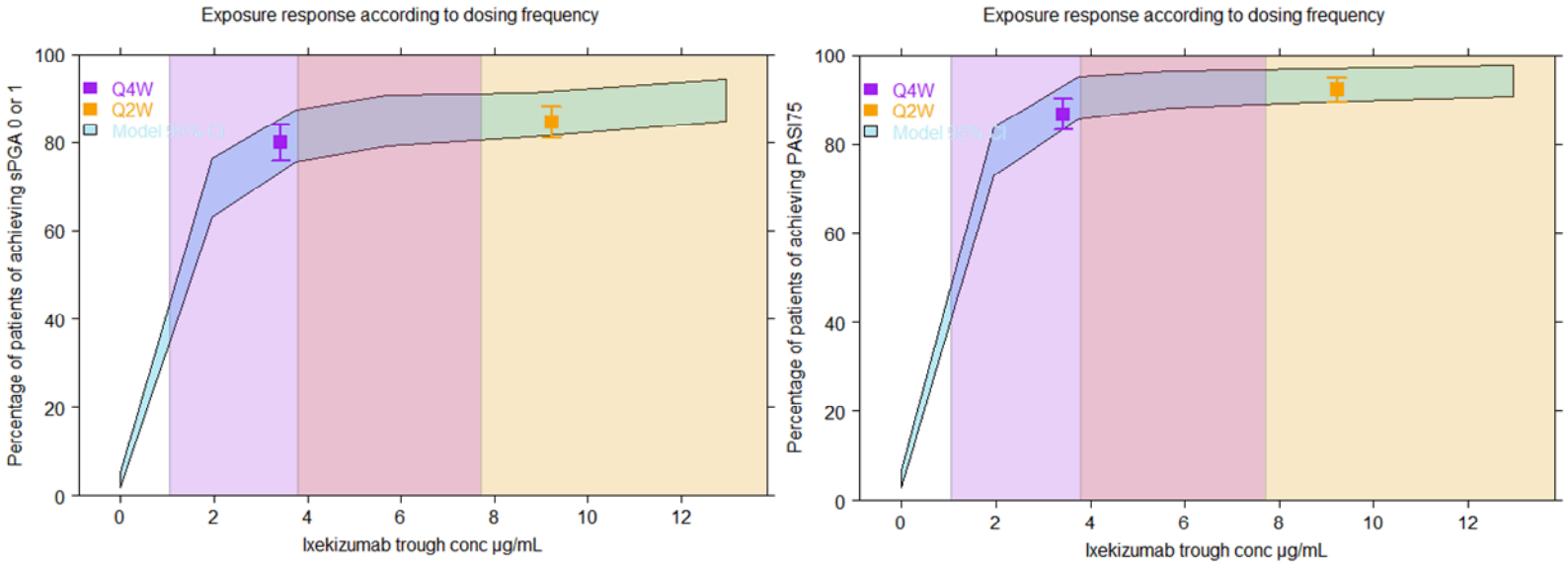
図 2.7.2.3-6 に示すとおり、イキセキズマブ曝露量（推定値）の高濃度側（橙部分）では、80 mg Q2W 投与の多くの被験者で曝露量反応曲線のプラトーに達したことから、十分な反応が得られたと考えられた。一方、80 mg Q4W 投与の曝露量（推定値）は、より低濃度側の範囲（紫部分）にあり、曝露量反応曲線のスロープ付近に当たるため、80 mg Q2W と比較して反応が得られる被験者は少ないと推定された。

表 2.7.2.3-3 モデルに基づく 12 週時における血清中イキセキズマブ濃度の $C_{trough,ss}$（中央値）での sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）及び PASI 75/90/100 達成率（中央値）の推定値
（主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析）

Criterion	80-mg Ixekizumab Q2W Predicted (Observed) Percent Responders	80-mg Ixekizumab Q4W Predicted (Observed) Percent Responders	Percent Difference between Dosing Regimens Based on Predicted (Observed)
	N=406	N=390	
sPGA (0, 1)	87 (84)	83 (80)	4 (4)
sPGA (0)	41 (38)	34 (36)	7 (2)
PASI 75	94 (92)	90 (87)	4 (5)
PASI 90	77 (73)	70 (67)	7 (6)
PASI 100	39 (37)	32 (35)	7 (2)

Abbreviations: PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PASI 75 = at least a 75% improvement from baseline in PASI score; PASI 90 = at least a 90% improvement from baseline in PASI score; PASI 100 = a 100% improvement from baseline in PASI score; Q2W= every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; sPGA = static Physician Global Assessment.

Source: 5.3.3.5.2-RHAG/RHAJ/RHAZ Pop PK report-Table 8.12., Table 8.19.



Abbreviations: CI = confidence interval; conc = concentration; PASI 75 = ≥75% improvement from baseline in the Psoriasis Area and Severity Index; PK = pharmacokinetic; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; sPGA (0,1) = static Physician Global Assessment.

The light blue shaded curve is the 95% CI of response predicted from the model.

The purple shaded area shows the range (5th percentile to 95th percentile) of predicted concentrations for Q4W dosing, part of which overlaps with the Q2W predicted concentrations (overlap in exposures is indicated by the darker shaded area in the middle).

The orange shaded area is the range (5th percentile to 95th percentile) of predicted concentrations for Q2W dosing, part of which overlaps with the Q4W dosing (darker shaded area in the middle).

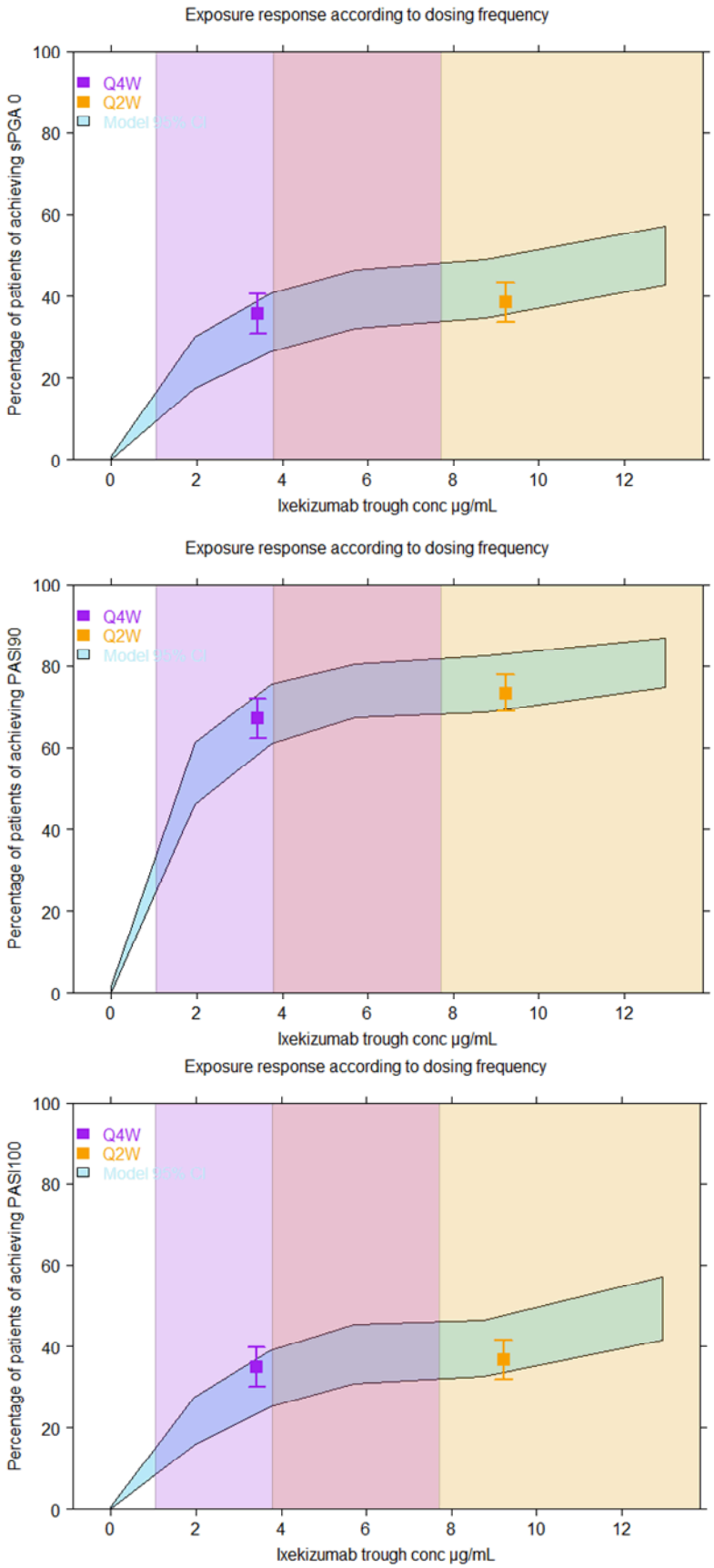
The points are the observed percentage of patients achieving an sPGA (0,1) or PASI 75 score, with the error bars representing the confidence interval of the observed percentage response.

The position of the observed data points and error bars on the x-axis occurs at the median predicted exposure from the model for that dosing regimen group.

Source: 5.3.3.5.2- RHAG/RHAJ/RHAZ Pop PK report-Figure 8.12., Figure 8.18

図 2.7.2.3-6　主要評価項目：12 週時の sPGA（0 又は 1）（左図）及び PASI 75（右図）における曝露量反応関係
（主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析）

より高い反応性指標である sPGA（0）、PASI 90 及び PASI 100 においても、80 mg Q4W 投与と比較して、80 mg Q2W 投与の達成率の推定値は、一貫して高い傾向がみられた。図 2.7.2.3-6 と同様に、図 2.7.2.3-7 でも、80 mg Q2W 投与のイキセキズマブの曝露量の中央値（推定値）は、80 mg Q4W 投与と比較して高濃度側にあり、sPGA（0）、PASI 90 及び PASI 100 達成率の推定値は高かった（表 2.7.2.3-3、図 2.7.2.3-7）。



Abbreviations: CI = confidence interval; conc = concentration; PASI 90 = ≥90% improvement from baseline in the Psoriasis Area and Severity Index; PASI 100 = 100% improvement from baseline in the Psoriasis Area and Severity Index; PK = pharmacokinetic; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; sPGA = static Physician Global Assessment;

The light blue shaded curve is the 95% CI of response predicted from the model.

The purple shaded area shows the range (5th percentile to 95th percentile) of predicted concentrations for Q4W dosing, part of which overlaps with the Q2W predicted concentrations (overlap in exposures is indicated by the darker shaded area in the middle).

The orange shaded area is the range (5th percentile to 95th percentile) of predicted concentrations for Q2W dosing, part of which overlaps with the Q4W dosing (darker shaded area in the middle).

The points are the observed percentage of patients achieving an sPGA (0), PASI 90 or PASI 100 score, with the error bars representing the confidence interval of the observed percentage response.

The position of the observed data points and error bars on the x-axis occurs at the median predicted exposure from the model for that dosing regimen group.

Source: 5.3.3.5.2-RHAG/RHAJ/RHAZ Pop PK report-Figure 8.12., Figure 8.18.

図 2.7.2.3-7 副次的評価項目：12 週時の sPGA（0）（上）PASI 90（中）及び PASI 100（下）における曝露量反応関係
（主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析）

導入投与期間において、用法別及び曝露量の四分位別に有効性指標の達成率を推定した結果、80 mg Q4W 投与の曝露量の低さが有効性に影響することが明らかであった（表 2.7.2.3-4）。曝露量を四分位に分けた場合の最低区分（Q1）における PASI 90 達成率は、80 mg Q2W 投与及び 80 mg Q4W 投与で、それぞれ 68%及び 54%と推定され、14%の差が認められた。その他の有効性指標の達成率においても、同程度の差（9%～13%）が認められた。これらのデータに基づくと、80 mg Q2W 投与は、80 mg Q4W 投与と比較してより高い有効性が期待できることから、導入投与期間における 80 mg Q2W 投与の有用性が示された。

表 2.7.2.3-4 モデルに基づく 12 週時の定常状態における血清中イキセキズマブの $C_{trough,ss}$ の四分値別の sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）及び PASI 75/90/100 達成率の推定値（主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析）

$C_{trough,ss}$ Quartile	$C_{trough,ss}$ (μg/mL) Median (range)	Percent of Patients Achieving Response Q2W Dosing				
		sPGA (0,1)	sPGA (0)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
Q1	5.2 (0.0-6.7)	82	32	92	68	29
Q2	8.1 (6.7-9.2)	86	39	93	76	37
Q3	11 (9.2-12)	88	44	94	78	42
Q4	14 (12-27)	92	54	94	84	54
		Percent of Patients Achieving Response Q4W Dosing				
		sPGA (0,1)	sPGA (0)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
Q1	1.7 (0.0-2.3)	70	19	83	54	17
Q2	2.9 (2.4-3.4)	82	32	89	67	30
Q3	4.1 (3.4-4.7)	85	37	91	73	35
Q4	5.8 (4.8-16)	90	48	93	80	47

Abbreviations: $C_{trough,ss}$ = model-predicted trough concentration estimates at steady state; PASI 75 = ≥75% improvement from baseline in the Psoriasis Area and Severity Index; PASI 90 = ≥90% improvement from baseline in the Psoriasis Area and Severity Index; PASI 100 = 100% improvement from baseline in the Psoriasis Area and Severity Index; PK = pharmacokinetics; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; sPGA = static Physician Global Assessment.

Source: 5.3.3.5.2- RHAG/RHAJ/RHAZ Pop PK report-Table 10.2.

RHAZ 試験の維持投与期間の試験デザインでは、維持投与期間においてイキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群又はプラセボ投与群に割り付けられた多くの患者が再発時にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与に移行するため、60 週時のイキセキズマブ Q12W 投与群及びプラセボ投与群はレスポンダーのみの偏った患者集団となる。したがって、60 週時の主要母集団薬物動態及び主要曝露量−反応解析は一部の被験者を対象に実施した。60 週時の解析対象とした被験者は、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群又は Q4W 投与群で、維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群に割り付けられた被験者、又は 12 週時にノンレスポンダーと判定され、維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与を受けた被験者である。そのため、12 週時と比較して、60 週時に検討した濃度範囲は限られており、60 週時の sPGA 及び PASI の曝露量反応関係を記述するにはパワーモデルが良く当てはまった。60 週時の評価項目に対して有意な共変量は認められなかった。結果の詳細は主要母集団薬物動態解析及び曝露量−反応解析報告書（第 5.3.3.5.2 項）に示す。さらに、sPGA スコアの経時変化の曝露量反応関係を検討するため、経時モデルを構築した。モデルに基づくと、60 週時の sPGA 達成率は、維持投与期間におけるイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与及び Q12W 投与で異なると推定された。60 週時まで有効性が維持されているかどうかを曝露量から推定した結果、60 週時の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率は、80 mg Q12W 投与と比較して 80 mg Q4W 投与で 25%～27%高く推定された。したがって、維持投与期間では、80 mg Q12W 投与と比較して、80 mg Q4W 投与が優れていると考えられた。これらの結果の詳細は、主要母集団薬物動

態解析及び曝露量−反応解析報告書（第 5.3.3.5.2 項）に示す。維持投与期間の実測値を基にした統計解析の結果でも、種々の有効性評価項目で、Q12W 投与群と比較して、80 mg Q4W 投与群で統計学的に有意に高い改善が維持又は達成されたとの結果が示されており（第 2.7.3.3.2.3.3 項）、モデルから得られた結果と一貫していた。

2.7.2.3.2.1.1 曝露量有効性関係に対する患者因子の影響

本項では、曝露量有効性関係に対する患者因子の影響を評価し、その臨床的意義を述べる。有効性評価項目に関する曝露量反応関係に影響を与える重要な患者因子について以下に記載する。

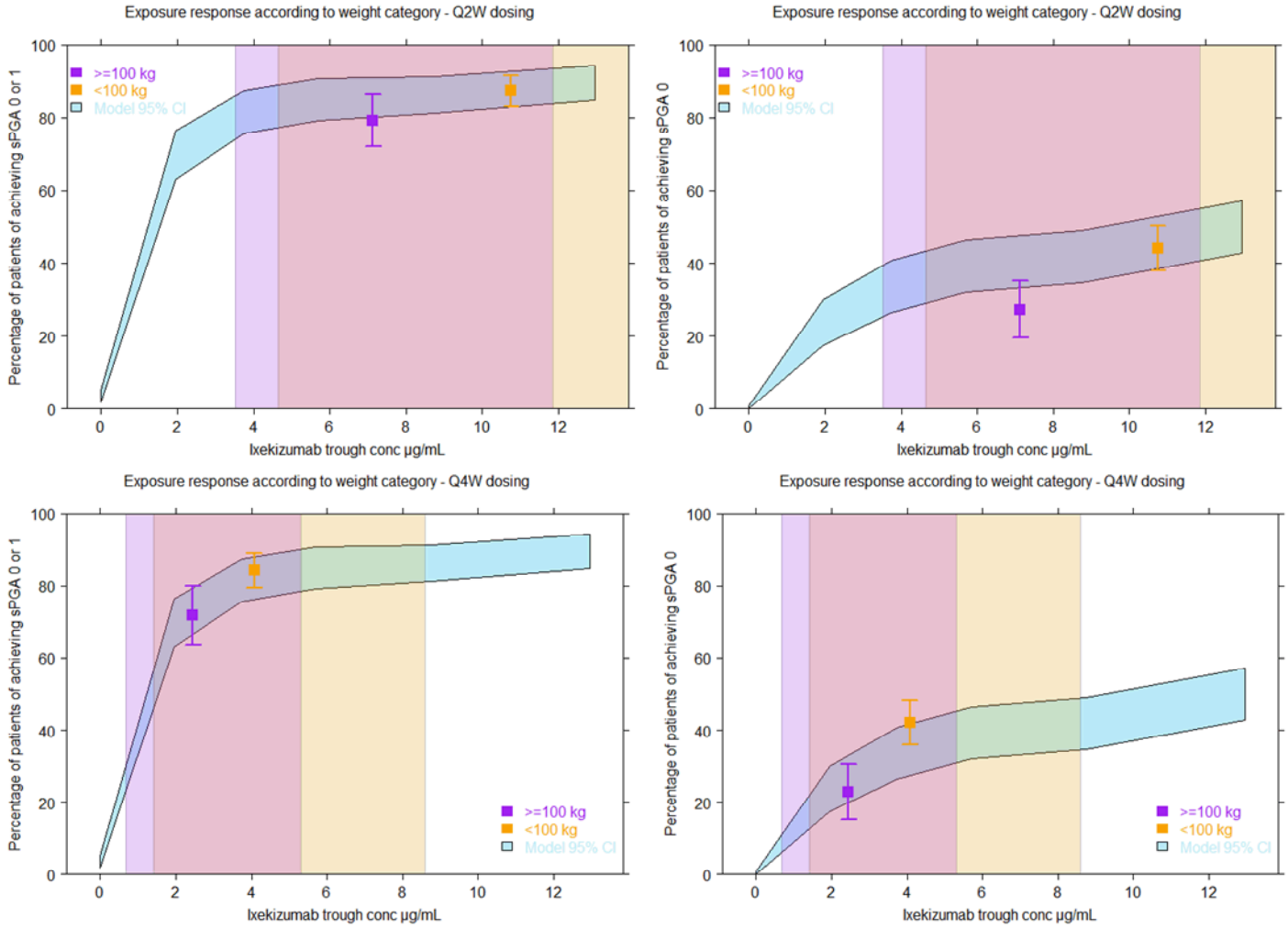
体重

主要母集団薬物動態解析の結果で述べたとおり、イキセキズマブのトラフ濃度は、全般的に体重の重い患者ほど、低い傾向がみられた。この薬物動態に対する体重の影響に加え、主要曝露量−反応解析の 12 週時の解析モデルにおいて、更なる体重の影響が認められ、高体重患者では低体重患者に比べて有効性達成率が低いと考えられた。60 週時のモデルでは、この体重の影響は認められなかった。

12 週時のデータを体重カテゴリー別に評価したところ、全般的に、体重の重い患者と比較して、体重の軽い患者で有効性評価項目の達成率が高いと推定され、この傾向はより高い反応性指標で強くみられた（表 2.7.2.3-5）。また、いずれの体重カテゴリーでも、sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）及び PASI 75/90/100 のすべての項目で、80 mg Q4W 投与と比較して、80 mg Q2W 投与で一貫して達成率が高く推定され（最大 12%、表 2.7.2.3-5）、いずれの体重カテゴリーにおいても Q2W 投与の有用性が認められた。

図 2.7.2.3-8 に示すとおり、体重にかかわらず 80 mg Q2W 投与の曝露量の範囲は、曝露量反応曲線上のより高濃度側に当たり、80 mg Q4W 投与に比べ一貫して高い達成率が速やかに得られると推測された。

これらの結果から、体重にかかわらず導入投与期間（投与開始後 12 週間）の投与として 80 mg Q2W 投与の有用性が支持された。これらの知見は有効性の統計解析結果とも一致しており（表 2.7.3.3-45）、いずれの体重カテゴリーにおいても 12 週間の導入投与期間においてより高い有効性を示す 80 mg Q2W 投与の有用性が支持された。



Abbreviations: CI = confidence interval; conc = concentration; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; PK = pharmacokinetic; sPGA = static Physician Global Assessment.

The light blue shaded curve is the 95% CI of response predicted from the model.

The purple shaded area shows the range (5th percentile to 95th percentile) of predicted concentrations for patients in the ≥100 kg weight category, part of which overlaps with the <100 kg weight category predicted concentrations (overlap in exposures is indicated by the darker shaded area in the middle).

The orange shaded area is the range (5th percentile to 95th percentile) of predicted concentrations for the <100 kg weight category, part of which overlaps with the ≥100 kg weight category (darker shaded area in the middle).

The points are the observed percentage of patients achieving an sPGA (0,1), or sPGA (0) score, with the error bars representing the CI of the observed percentage response.

The position of the observed data points and error bars on the x-axis occurs at the median predicted exposure from the model for that weight group.

Source: 5.3.3.5.2-RHAG/RHAJ/RHAZ Pop PK report-Figure 8.14

図 2.7.2.3-8　体重カテゴリー別の曝露量反応（有効）性関係：Q2W 投与（上）及び Q4W 投与（下）における 12 週時の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）（主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析）

表 2.7.2.3-5 モデルに基づく 12 週時における血清中イキセキズマブの $C_{trough,ss}$（中央値）での体重別に示した sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）及び PASI 75/90/100 達成率（中央値）の推定値

Baseline Weight Category	<100 kg			≥100 kg		
Induction Dose	80-mg Ixekizumab Q2W (%)	80-mg Ixekizumab Q4W (%)	Difference between Dosing Regimens	80-mg Ixekizumab Q2W (%)	80-mg Ixekizumab Q4W (%)	Difference between Dosing Regimens
sPGA (0,1)	90	86	4%	83	75	8%
PASI 75	94	91	3%	93	88	5%
sPGA (0)	48	39	9%	34	24	10%
PASI 90	81	75	6%	70	58	12%
PASI 100	47	37	10%	31	21	10%

Abbreviations: PASI 75 = ≥75% change from baseline in the Psoriasis Area and Severity Index; PASI 90 = ≥90% change from baseline in the Psoriasis Area and Severity Index; PASI 100 = 100% change from baseline in the Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; sPGA = static Physician Global Assessment.

Source: 5.3.3.5.2-RHAG/RHAJ/RHAZ Pop PK report-Table 8.13., Table 8.20.

掌蹠病変の併発

主要母集団薬物動態及び主要曝露量−反応解析で検討したほとんどの有効性指標［sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）、PASI 90/100］において、掌蹠に病変を認める患者（患者全体の 29%）では、掌蹠に病変を認めない患者と比較して 12 週時の達成率は低いと推定された。この結果は、掌蹠に病変を認める患者における有効性の統計解析結果と一貫していた（表 2.7.3.3-45）。主要母集団薬物動態及び主要曝露量−反応解析の結果では、60 週時にはこの差は認められなかった。このことから、掌蹠に病変を認める患者の治療がより困難であること、又は治療に長い時間を要し 12 週時点では治療効果が最大に達していないことが示唆された（Farley et al. 2009; Katsambas et al. 2009）。

2.7.2.3.2.2 曝露量有効性関係及び患者因子の影響（副次曝露量-反応解析に基づく）

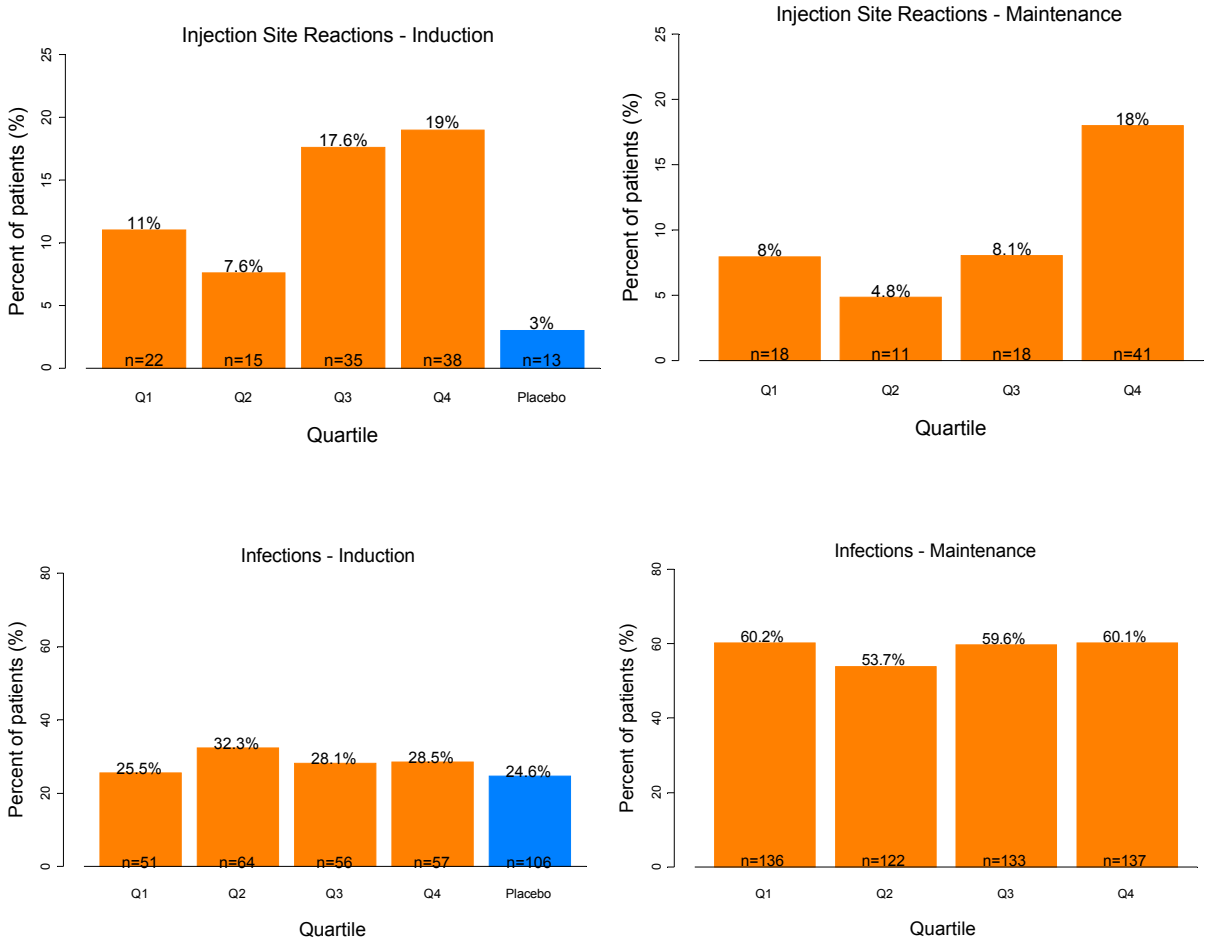
血清中イキセキズマブのトラフ濃度実測値を用いた副次曝露量−反応解析の結果は、主要母集団薬物動態及び主要曝露量−反応解析の結果と一貫し、すべての患者に対して、導入投与期間に 80 mg Q2W 投与することの有用性を支持するものであった。曝露量を基にモデルから推定した結果、80 mg Q2W 投与の有効性指標［特に寛解を示す sPGA（0）及び PASI 100］の達成率は、80 mg Q4W 投与と比較して、一貫して高かった。体重カテゴリー（体重 100 kg 以上、体重 100 kg 未満）別の 12 週時の sPGA 及び PASI 達成率は、「体重 100 kg 以上」と比較して「体重 100 kg 未満」で高いと推定されたが、いずれの体重カテゴリーでも、sPGA 及び PASI のすべての有効性指標の達成率は、Q4W 投与と比較して Q2W 投与で高く推定された。この結果からも、12 週間の導入投与期間における 80 mg Q2W 投与は、体重にかかわらず有用性が期待できると考えられる。

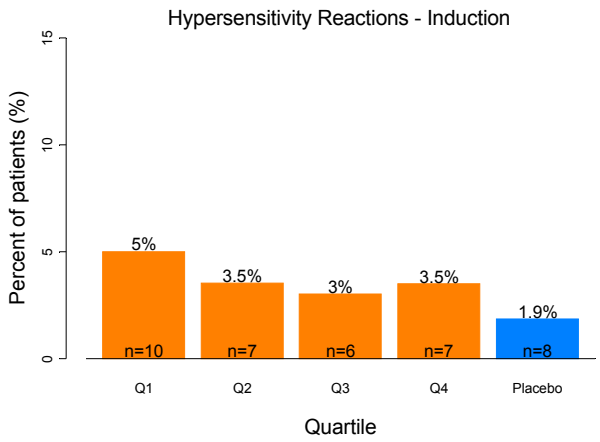
2.7.2.3.2.3 曝露量安全性関係

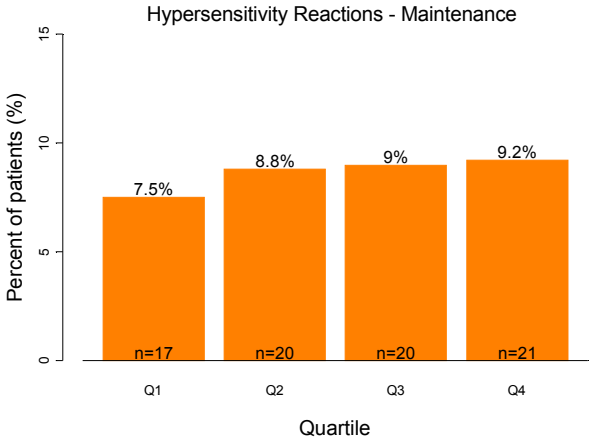
主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量-反応解析

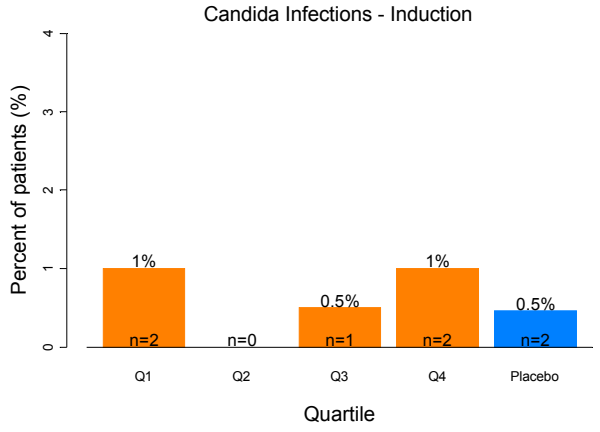
主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量-反応解析より、注目すべき重要な有害事象［感染症（特に、カンジダ感染、ブドウ球菌感染）、注射部位反応、過敏症、クローン病、MACE］について曝露量との関係を投与期間別に検討した。RHAZ 試験の 12 週までの組み入れ被験者及び 60 週までの組み入れ被験者について、各被験者のトラフ濃度（C_{trough}）をモデルから推定し、C_{trough} 推定値（曝露量）の四分位で被験者を層別した。感染症（特に、カンジダ感染、ブドウ球菌感染）、注射部位反応及び過敏症については、発現割合を曝露量の四分位ごとに要約した（図 2.7.2.3-9）。なお、曝露量安全性関係の解析では、一定の基準に合致した適切な曝露量データを持つ患者を解析対象集団としたため、曝露量安全性関係の解析対象集団は、安全性データの統計解析対象集団とは同一ではなかった。MACE 及びクローン病は孤発性の事象として発現したため、本項では本文中に叙述を記載する。

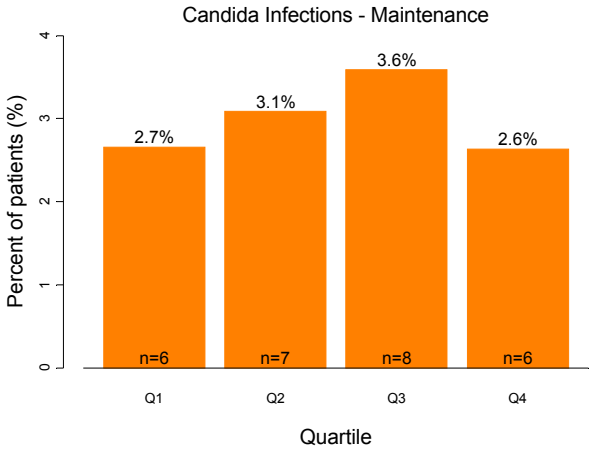
導入投与期間及び維持投与期間のいずれの期間でも、血清中イキセキズマブ濃度が高いほど注射部位反応の発現割合は高かった。導入投与期間の用法別の比較では、注射部位反応の発現割合は、80 mg Q4W 投与と比較して 80 mg Q2W 投与で高かった［80 mg Q2W 投与 61 例（15.0%）、80 mg Q4W 投与 49 例（12.5%）：主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量 - 反応解析における曝露量安全性関係の解析対象患者］。注射部位反応に関する詳細な検討は、第 2.7.4.5.11.4 項に示す。主要母集団薬物動態及び主要曝露量-反応解析において、導入投与期間及び維持投与期間のいずれにおいても、他の注目すべき重要な有害事象に、曝露量との明らかな関連は認められなかった。

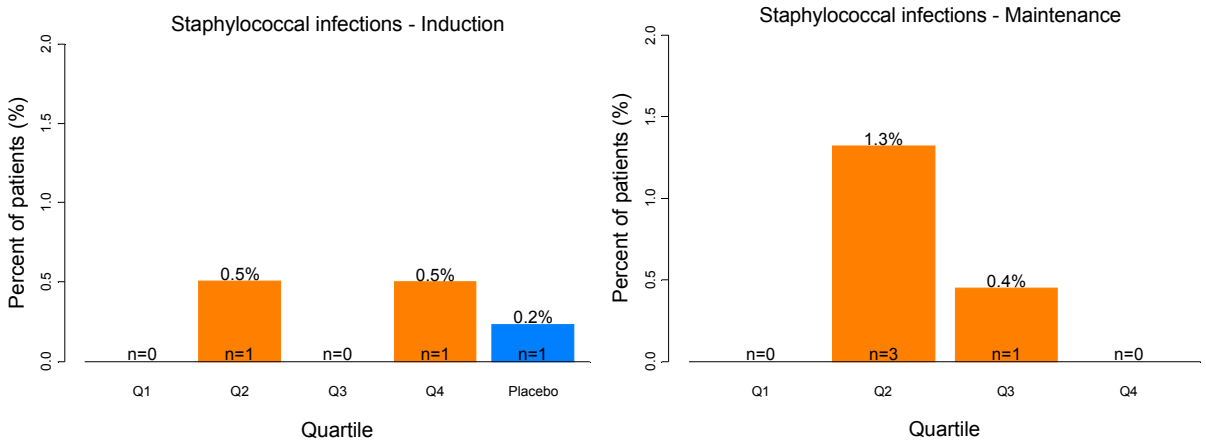

Injection Site Reactions - Induction
Percent of patients (%)
0
5
10
15
20
25
11%
7.6%
17.6%
19%
3%
n=22
n=15
n=35
n=38
n=13
Q1
Q2
Q3
Q4
Placebo
Quartile
Injection Site Reactions - Maintenance
Percent of patients (%)
0
5
10
15
20
25
8%
4.8%
8.1%
18%
n=18
n=11
n=18
n=41
Q1
Q2
Q3
Q4
Quartile
Infections - Induction
Percent of patients (%)
0
20
40
60
80
25.5%
32.3%
28.1%
28.5%
24.6%
n=51
n=64
n=56
n=57
n=106
Q1
Q2
Q3
Q4
Placebo
Quartile
Infections - Maintenance
Percent of patients (%)
0
20
40
60
80
60.2%
53.7%
59.6%
60.1%
n=136
n=122
n=133
n=137
Q1
Q2
Q3
Q4
Quartile


Hypersensitivity Reactions - Induction
Percent of patients (%)
0
5
10
15
5%
3.5%
3%
3.5%
1.9%
n=10
n=7
n=6
n=7
n=8
Q1
Q2
Q3
Q4
Placebo
Quartile


Hypersensitivity Reactions - Maintenance
Percent of patients (%)
0
5
10
15
7.5%
8.8%
9%
9.2%
n=17
n=20
n=20
n=21
Q1
Q2
Q3
Q4
Quartile


Candida Infections - Induction
Percent of patients (%)
0
1
2
3
4
1%
0.5%
1%
0.5%
n=2
n=0
n=1
n=2
n=2
Q1
Q2
Q3
Q4
Placebo
Quartile


Candida Infections - Maintenance
Percent of patients (%)
0
1
2
3
4
2.7%
3.1%
3.6%
2.6%
n=6
n=7
n=8
n=6
Q1
Q2
Q3
Q4
Quartile



Abbreviations: n = number of patients who experienced the adverse event; Q = quartile; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks.
Induction Dosing Period Trough concentration quartiles: Q1: <3.35 µg/mL; Q2: 3.35 to <5.71 µg/mL; Q3: 5.71 to <9.49 µg/mL; Q4: ≥9.49 µg/mL
Maintenance Dosing Period Trough concentration quartiles: Q1: <1.68 µg/mL; Q2: 1.68 to <2.81 µg/mL; Q3: 2.81 to <4.18 mcg/mL; Q4: ≥4.18 µg/mL.
Source: 5.3.3.5.2-RHAG/RHAJ/RHAZ Pop PK report-Figure 8.28.

図 2.7.2.3-9　主要曝露量−反応解析：導入投与期間の 12 週時（80 mg Q4W 及び 80 mg Q2W 投与併合群：左図）及び維持投与期の 12～60 週時（80 mg Q12W 及び 80 mg Q4W 投与併合群：右図）のトラフ濃度の四分位ごとの有害事象発現割合の要約

MACE 及びクローン病について以下に記載する。導入投与期間に、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与を受けた 1 例に急性心筋硬塞が認められた。この被験者のイキセキズマブの C_{trough} は 2.33 μg/mL であり、曝露量を四分位に分けた場合の最低区分（Q1）に分類された。維持投与期間に 80 mg Q4W 投与を受けた 1 例に心筋硬塞が認められた。この被験者のイキセキズマブの C_{trough} は 4.39 μg/mL であり、曝露量を四分位に分けた場合の最高区分（Q4）に分類された。この他に 1 例で維持投与期間に心筋梗塞が認められた被験者がいたが、イキセキズマブのトラフ濃度が得られていなかったため、曝露量−反応解析に含めなかった。また、導入投与期間に、80 mg Q4W 投与を受けた 1 例にクローン病が発現したが、イキセキズマブのトラフ濃度が得られていなかったため、曝露量−反応解析に含めなかった。維持投与期間に 1 例にクローン病が発現した。この被験者の C_{trough} は 0.472 μg/mL であり曝露量を四分位に分けた場合の最低区分（Q1）に分類された。

副次曝露量−反応解析

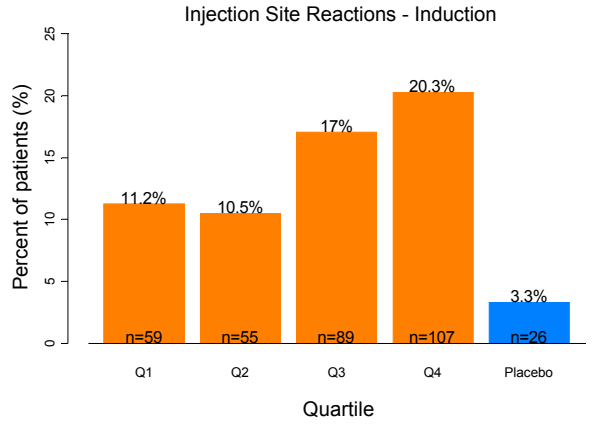
副次曝露量−反応解析では、主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析よりさらに多い項目となる注目すべき重要な有害事象及び臨床検査値の異常［感染症（特に、治療を必要とする感染症、感染に関連した重篤な有害事象、ヘルペスウイルス感染、ブドウ球菌感染、カンジダ感染）、注射部位反応、過敏症、潰瘍性大腸炎、クローン病、MACE、Grade 2 以上の好中球数減少］について、曝露量との関係を投与期間別に検討した（図 2.7.2.3-10）。

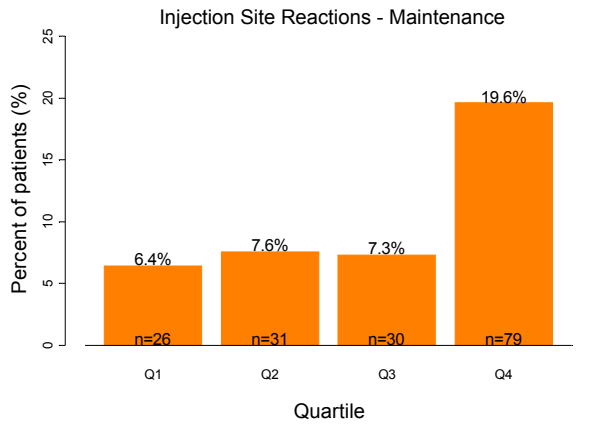
主要母集団薬物動態及び主要曝露量−反応解析の結果と同様に、副次曝露量反応解析の結果からも、導入投与期間及び維持投与期間のいずれにおいても血清中イキセキズマブ濃度が高いほど注射部位反応の発現割合は高かった。導入投与期間における用法別の結果では、80 mg Q2W 投与で 173 例（16.3%）、80 mg Q4W 投与で 137 例（13.2%）に注射部位反応が認められ、80 mg Q4W 投与と比較して、80 mg Q2W 投与で注射部位反応の発現割合が高かった。この結果は、安全性データの統計解析結果（80 mg Q4W 投与群と比較して、80 mg Q2W 投与群で注射部位反応の発現割合が統計学的に有意に高かった）と一貫していた。一方、安全性データの解析結果では、投与回数 100 回当たりの注射部位反応の発現件数は、80 mg Q2W 投与群と 80 mg Q4W 投与群で同じ値（5.928 件）であった（第 2.7.4.5.11.4 項）。維持投与期間においても注射部位反応の発現を用法別に比較した結果、80 mg Q4W 投与で 153 例（10.8%）、80 mg Q12W 投与で 13 例（6.22%）に認められ、80 mg Q12W 投与と比較して、80 mg Q4W 投与で発現割合が高かった。主要曝露量安全性関係の解析において上述したとおり、一定の基準に合致した適切な曝露量データを持つ患者を解析対象集団としたため、曝露量安全性関係の解析対象集団は、安全性データの統計解析対象集団とは同一ではなかった。

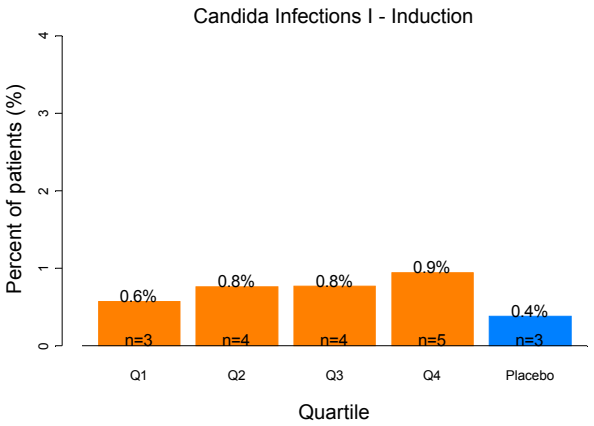
導入投与期に、異なる 3 つのカテゴリー［ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）高位語「カンジダ感染」、高位語「カンジダ感染」＋カンジダ感染を示唆する基本語、又は基本語「口腔カンジダ症」＋口腔カンジダ感染を示唆する基本語］のカンジダ感染の発現割合と曝露量との関連が認められたが、曝露量を

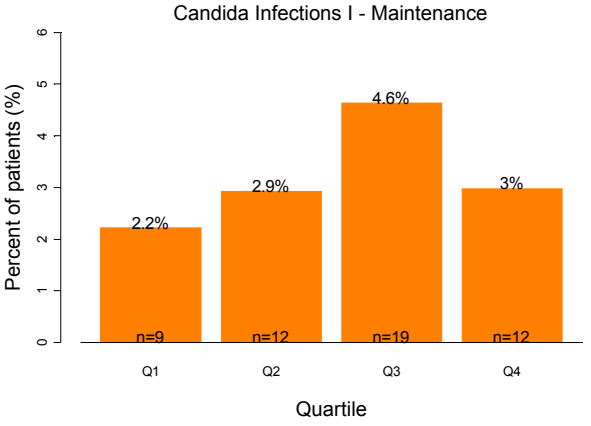
四分位で層別したいずれの群でも発現割合は 2%未満であった。この関連は、維持投与期間には認められなかった。

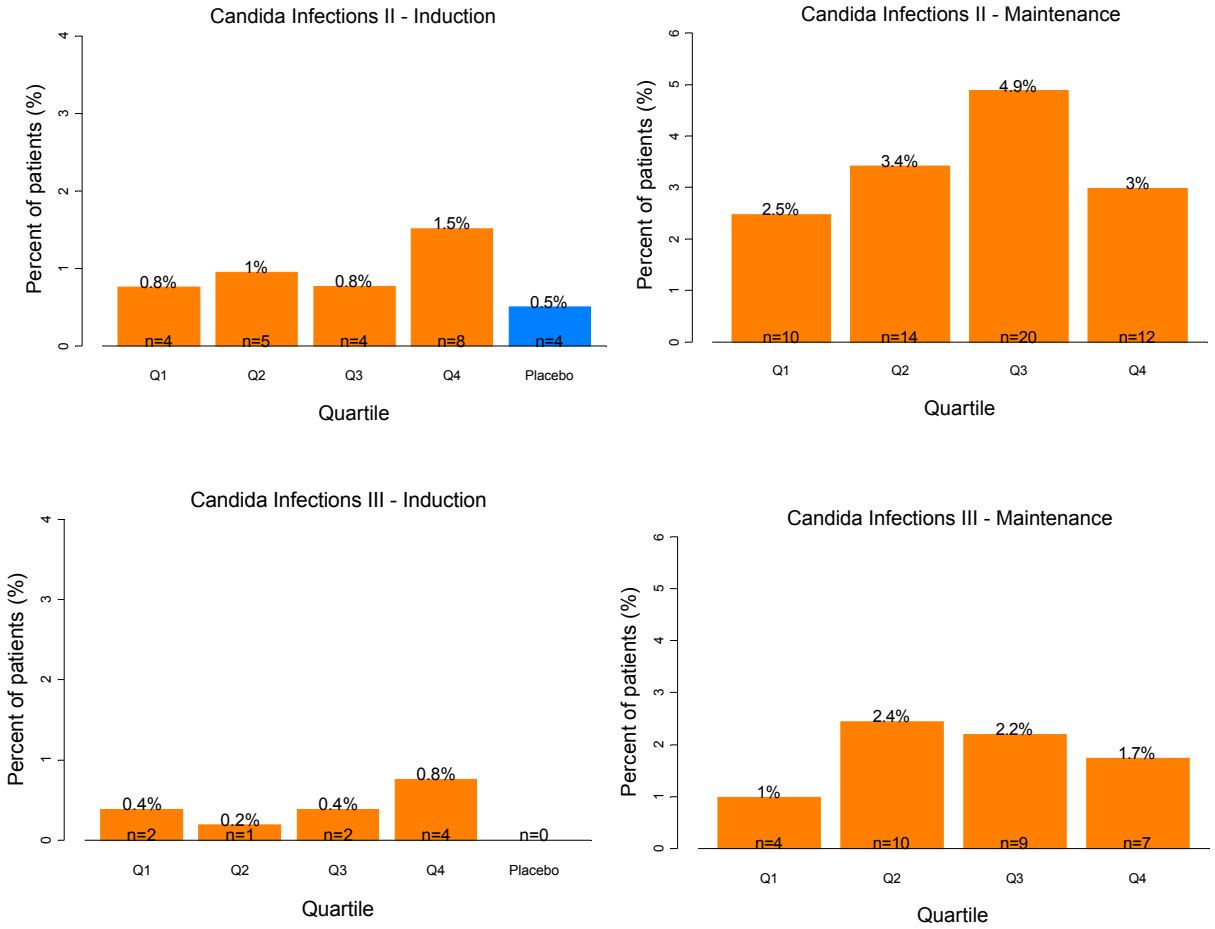
また、導入投与期間でのみ、曝露量と Grade 2 の好中球数減少の発現割合に関連がみられた。Grade 3 又は 4 の好中球数減少の発現はわずかであったため、Grade 3 又は 4 の好中球数減少の曝露量反応関係を検討することはできなかった。全体的に好中球数減少は一過性であり、イキセキズマブの投与中止を必要としなかった。また、好中球数減少は、感染症の発現割合の増加には関連していなかった（第 2.7.4.5.11.2.4 項）。これらの解析で検討した他の有害事象では、曝露量との明らかな関連は認められなかった。

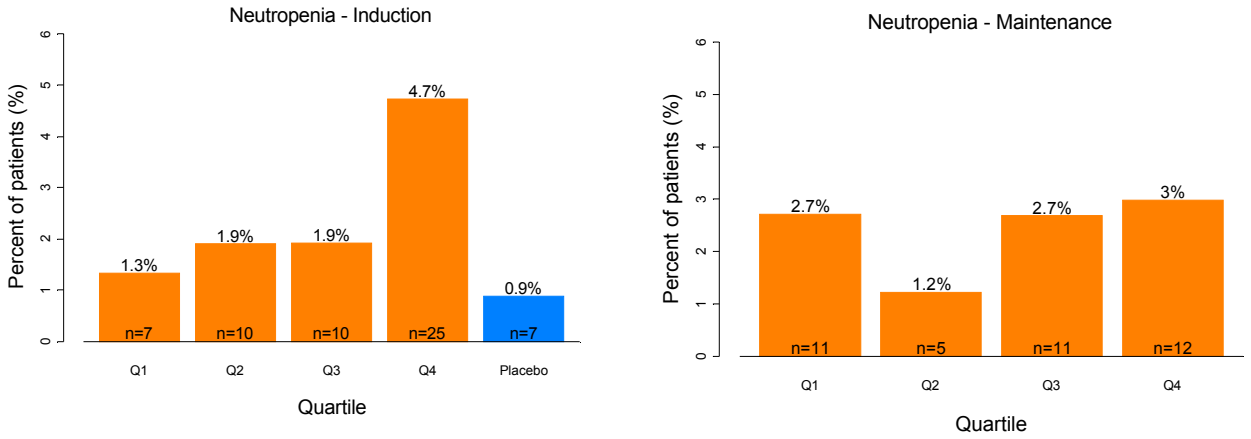

Injection Site Reactions - Induction
Percent of patients (%)
0
5
10
15
20
25
11.2%
10.5%
17%
20.3%
3.3%
n=59
n=55
n=89
n=107
n=26
Q1
Q2
Q3
Q4
Placebo
Quartile


Injection Site Reactions - Maintenance
Percent of patients (%)
0
5
10
15
20
25
6.4%
7.6%
7.3%
19.6%
n=26
n=31
n=30
n=79
Q1
Q2
Q3
Q4
Quartile


Candida Infections I - Induction
Percent of patients (%)
0
1
2
3
4
0.6%
0.8%
0.8%
0.9%
0.4%
n=3
n=4
n=4
n=5
n=3
Q1
Q2
Q3
Q4
Placebo
Quartile


Candida Infections I - Maintenance
Percent of patients (%)
0
1
2
3
4
5
6
2.2%
2.9%
4.6%
3%
n=9
n=12
n=19
n=12
Q1
Q2
Q3
Q4
Quartile


Candida Infections II - Induction
Percent of patients (%)
0.8%
1%
0.8%
1.5%
0.5%
n=4
n=5
n=4
n=8
n=4
Q1
Q2
Q3
Q4
Placebo
Quartile
Candida Infections II - Maintenance
Percent of patients (%)
2.5%
3.4%
4.9%
3%
n=10
n=14
n=20
n=12
Q1
Q2
Q3
Q4
Quartile
Candida Infections III - Induction
Percent of patients (%)
0.4%
0.2%
0.4%
0.8%
n=2
n=1
n=2
n=4
n=0
Q1
Q2
Q3
Q4
Placebo
Quartile
Candida Infections III - Maintenance
Percent of patients (%)
1%
2.4%
2.2%
1.7%
n=4
n=10
n=9
n=7
Q1
Q2
Q3
Q4
Quartile



Abbreviations: AE = adverse event; n=number of patients who experienced the AE, %=percent of patients who experienced the AE in the exposure quartile; Q = quartile; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks.

Induction Dosing Period Trough concentration quartiles: Q1: <2.79 µg/mL; Q2: 2.79 to <5.25 µg/mL; Q3: 5.25 to <9.40 µg/mL; Q4: ≥9.40 µg/mL.

Maintenance Dosing Period Trough concentration quartiles: Q1: <1.30 µg/mL; Q2: 1.30 to <2.48 µg/mL; Q3: 2.48 to <3.98 µg/mL; Q4: ≥3.98 µg/mL.

Source: 5.3.3.5.3-RHAZ/RHBA/RHBC Exposure Response report-Figure 8.27.

図 2.7.2.3-10　副次曝露量−反応解析：導入投与期 12 週時（80 mg Q4W 及び 80 mg Q2W 投与併合群：左図）及び維持投与期 12～60 週（80 mg Q12W 及び 80 mg Q4W 投与併合群：右図）のトラフ濃度の四分位ごとの有害事象及び臨床検査値の異常の発現割合の要約

2.7.2.3.3　臨床開発における用量選択

2.7.2.3.3.1　第 II 相試験の用量選択

第 I 相試験（RHAG 試験、5~150 mg、Q2W で計 3 回投与）の結果から、第 II 相試験（RHAJ 試験）の用量範囲を設定した（第 2.7.2.2.2 項）。PASI スコア経時推移の曝露量−反応解析に基づき、曝露量反応関係を検討可能な用量範囲を含むように RHAJ 試験の用量を選択した。また、sPGA 及び PASI において持続した十分な効果が認められたことから、イキセキズマブの用法として、Q2W よりさらに長い投与間隔を検討する必要があると考えられた。RHAJ 試験においては、0、2、4、8、12 及び 16 週時におけるイキセキズマブ 10、25、75 及び 150 mg の投与を検討した。

2.7.2.3.3.2　第 III 相試験の用量選択

第 III 相試験の用法・用量は、第 I 相及び第 II 相試験の安全性、有効性、薬物動態及び曝露量反応関係データ、並びに治験実施計画書案に対する規制当局からの意見を考慮し選択した。また、累積曝露量、より低用量低頻度投与の追究、及び導入投与期間と維持投与期間を分けて評価することも用法・用量選択の際に考慮した。

第 III 相比較試験では、以下の用法・用量を選択した。

「導入投与期間には、0 週時に開始用量のイキセキズマブ 160 mg（80 mg を 2 回）を投与し、以降 12 週までイキセキズマブ 80 mg を Q4W 又は Q2W で投与する。維持投与期間には、60 週時までイキセキズマブ 80 mg を Q4W 又は Q12W で投与する。」

導入投与期の有効性を検討するため、RHAJ 試験で検討したイキセキズマブ 75 mg Q4W 及び 150 mg Q4W 相当の累積曝露量並びに sPGA 及び PASI 反応が期待される 80 mg Q4W 及び 80 mg Q2W を選択した（表 2.7.2.3-6）。RHAJ 試験では、統計学的に有意な用量反応が認められ、イキセキズマブを 25 mg 以上投与したときプラセボに対する統計学的に有意な反応が認められた（なお、10 mg 投与では認められなかった）。75 及び 150 mg Q4W 投与において PASI 75 達成率は同程度であったものの、150 mg Q4W 投与の PASI 90 達成率は 75 mg Q4W 投与に比べ数値的に高かった。

RHAJ 試験において、150 mg 投与は検討した低投与量（10、25、75 mg）に比べて投与開始 2 週目までの高い反応性との関連性が認められた。そのため、イキセキズマブ濃度が定常状態へより早く到達し、より早期に効果が発現するように（図 2.7.2.3-11）、第 III 相試験の検討では開始用量として 160 mg（80 mg を 2 回投与）を選択した。また、第 II 相試験の RHAJ 試験において、乾癬患者にイキセキズマブ 150 mg Q4W の用量まで反復皮下投与したとき、用量に依存した臨床的に重要な安全性上の懸念は認められなかった。

イキセキズマブの物性が溶液の安定性に影響を与えるため、実際の溶液濃度は約 80～120 mg/mL に限られた。皮下投与を行う際の投与液量は 1 mL が望ましいため、第 II 相試験の 75 mg Q4W に相当する投与量として 80 mg Q4W、150 mg Q4W 投与時の平均曝露量相当が得られる投与量として 80 mg Q2W（4 週間で合計 160 mg 投与）を選択した。

表 2.7.2.3-6　第 II 相試験で用いた用法・用量及び第 III 相試験の導入投与期間で選択した用法・用量における曝露量推定値の比較

Parameter	Phase 2 75-mg Q4W (Study RHAJ)	Phase 3 80-mg Q4W	Phase 2 150-mg Q4W (Study RHAJ)	Phase 3 80-mg Q2W
$AUC_{ss,8\text{-}12W}$[a]	2450 mg•h/L	2510 mg•h/L	4900 mg•h/L	5090 mg•h/L
$C_{min\ at\ week\ 12}$[b]	1.69 mg/L	1.75 mg/L	3.37 mg/L	5.53 mg/L

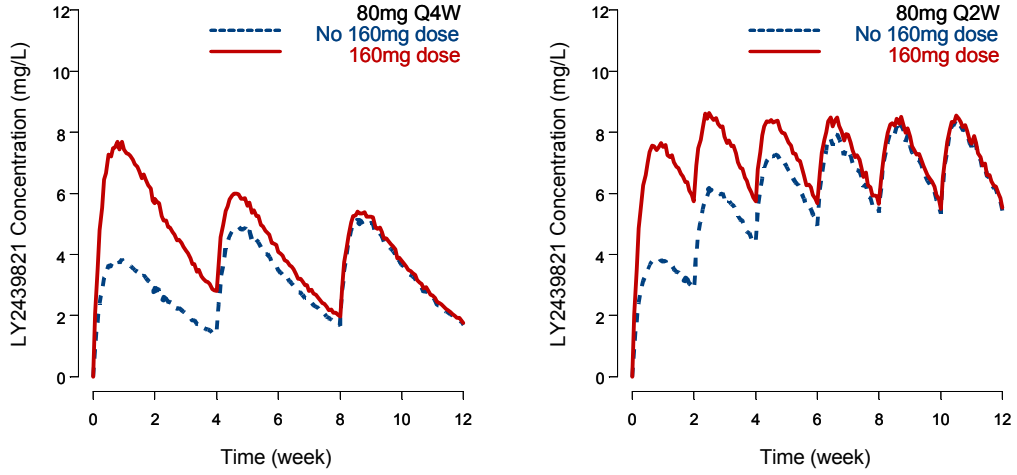
Abbreviations: AUC_{ss} = area under the curve at steady state; C_{min} = minimum serum concentration; PK = pharmacokinetics; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

a Area under the concentration versus time curve at steady state from Weeks 8 to 12

b Minimum concentration at Week 12

Data are based on simulations of dosing regimens using the pop PK model developed using the RHAJ data.

Source: 5.3.5.1.2-RHAZ Clinical Study Report-16 protocol b



Abbreviations: Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Source: 5.3.5.1.2-RHAZ Clinical Study Report-16 protocol b

図 2.7.2.3-11　開始用量 160 mg 投与の有無別のイキセキズマブ 80 mg Q2W 及び 80 mg Q4W 投与後の血清中イキセキズマブ濃度推移（モデル推定中央値）

第 I 相及び第 II 相試験の結果に基づくと、導入投与期間に初期の治療反応が得られれば、その後の長期治療においては、より低頻度のイキセキズマブ投与で反応性を維持できると考えた。そこで、12 週時に達成した有効性をその後の長期投与時（48 週間の維持投与期間）に維持できるかを、80 mg Q4W で検討することとした。また、より低頻度の投与でも有効性が維持できるかを 80 mg Q12W で検討することとした。これら 2 つの用法（80 mg Q4W 及び 80 mg Q12W）における曝露量は異なると考えられ、維持投与期間の 80 mg Q4W 投与及び 80 mg Q12W 投与の曝露量の結果から、2 つの投与頻度（Q4W、Q12W）を十分に比較検討可能と考えた（80 mg Q12W 投与したときの曝露量は第 II 相 RHAJ 試験の 25 mg Q4W に相当すると推定された）。

2.7.2.3.3.3 推奨用法・用量を支持する薬物動態及び曝露量反応関係

イキセキズマブの皮下投与時の推奨用法・用量は以下のとおりである。

「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。」

第 III 相試験において、160 mg を開始用量として投与することにより、定常状態への早い到達及び早期での効果発現が示された。主要母集団薬物動態及び主要曝露量−反応解析の結果では、一貫して、投与開始後 12 週間で、sPGA 及び PASI 評価項目すべてにおいて Q2W が Q4W 投与に比べてより高い達成率を示した。曝露量を四分位に分けたとき最も曝露量の低い区分（Q1）の患者において、Q2W 投与と Q4W 投与の有効性達成率の差が最も大きいと推定された。これらの推定結果は、Q4W 投与と比較し Q2W 投与において、より多くの患者が 12 週時の sPGA 及び PASI 評価で高い有効性を示した有効性評価結果と一貫していた。

sPGA 及び PASI 達成率は低体重患者において高体重患者より高いと推定された。しかし、いずれの体重カテゴリーにおいても Q2W 投与のほうが Q4W 投与に比べて高い有効性を示した。この結果から、患者の体重にかかわらず、導入投与期間においては 80 mg Q2W 投与を行うことが支持された。

sPGA 経時モデルに基づくと、維持投与期間の 60 週時（維持投与期間の最終評価時点）の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）の達成率は、Q12W 投与に比べ Q4W 投与により、25%~27%高く維持されると推測された。維持投与期間の統計解析においても、種々の有効性評価指標について 80 mg Q4W 投与により Q12W 投与に比べ統計学的に有意に高い達成率が維持又は達成されたとの結果が示されており、モデルに基づく結果と一致した。

主要母集団薬物動態及び主要曝露量−反応解析の結果から、導入投与期間及び維持投与期間のいずれにおいても、血清中イキセキズマブ濃度が高いほど注射部位反応の発現割合は高かった。主要母集団薬物動態及び主要曝露量−反応解析において、導入投与期間及び維持投与期間のいずれにおいても、他の注目すべき重要な有害事象に曝露量との明らかな関連は認められなかった。副次曝露量−反応解析では、導入投与期間でのみ、曝露量と Grade 2 の好中球数減少及びカンジダ感染の発現割合に関連がみられた。

2.7.2.3.3.3.1 日本人における用量設定

第 2.7.2.3.3.3 項に記載したとおり、イキセキズマブの皮下投与時の推奨用法・用量は以下のとおりであり、日本人乾癬患者（中等症から重症の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）においても同一の用法・用量が推奨される。

「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。」

イキセキズマブの曝露量反応関係は、外国第 II 相試験（RHAJ 試験）の外国人患者において示され（第 2.7.2.2.2.1.2.2 項）、主要母集団薬物動態及び主要曝露量−反応解析に

おいて日本人及び外国人においても確認された（第 2.7.2.3.2.1 項）。曝露量−反応解析においては曝露量の代表値として C_{trough} が用いられ、曝露量と有効性との関連が認められた。

臨床試験で得られたイキセキズマブの薬物動態情報に基づくと、関節リウマチ患者及び乾癬患者において、薬物動態に対する人種/民族の影響は広い用量範囲で臨床的に問題にならない程度であった。関節リウマチ患者にイキセキズマブ 30～180 mg Q2W を投与したとき、日本人と外国人の薬物動態に顕著な違いは認められなかった（第 2.7.2.5.2.2.1 項）。なお、これは関節リウマチ患者の結果であるが、乾癬患者における第 II 相試験（外国 RHAJ 試験）及び関節リウマチ患者における第 II 相試験（外国 RHAK 試験）の比較から、関節リウマチ患者と乾癬患者の薬物動態は同様であったため（第 2.7.2.5.2.2.2 項）、関節リウマチ患者における結果も参照可能と考えた。また、乾癬患者においても、日本人と外国人の薬物動態に顕著な違いは認められなかった。乾癬患者における薬物動態の比較結果の詳細は第 2.7.2.3.3.3.1.1 項に示す。薬物動態の類似性に加え、第 III 相試験（国際共同 RHAZ 試験、外国 RHBA 試験、外国 RHBC 試験）の結果でも、イキセキズマブの有効性及び安全性に顕著な人種/民族差は認められなかった（第 2.7.3.3.3.2 項、第 2.7.4.5.3 項）。したがって、広い用量範囲で薬物動態の人種/民族差がないこと、有効性及び安全性においても顕著な人種/民族差がないことが確認された。このことから、曝露量有効性関係及び曝露量安全性関係においても、日本人患者に用量調整を必要とするほどの顕著な人種/民族差はないものと推測された。ゆえに、日本人に対しても、外国人と同一の用法・用量が推奨される。

また、国内 RHAT 試験において、局面型皮疹を有する乾癬（関節症性乾癬を含む）、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の患者の薬物動態に顕著な違いは認められなかった（第 2.7.2.3.3.3.1.2 項）。また、本 RHAT 試験において、推奨用法・用量でイキセキズマブを投与したとき、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の患者においても、全般改善度及び皮膚症状の臨床的に意義のある改善が認められ（第 2.7.3.3.3.4.3 項）、また安全性プロファイルも局面型皮疹を有する乾癬患者と同様であった（第 2.7.4.5.1.3 項）。したがって、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者に対しても局面型皮疹を有する乾癬患者（関節症性乾癬を含む）と同一の用法・用量が推奨される。

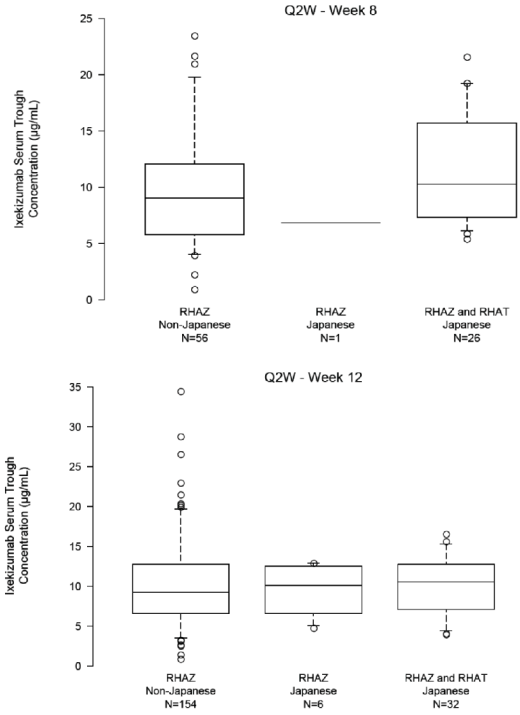
国際共同 RHAP 試験から得られた結果を、国際共同 RHAZ 試験及び国内 RHAT 試験と比較したところ、関節症性乾癬患者と乾癬患者における薬物動態に顕著な差は無いと考えられた。また、日本人関節症性乾癬患者と外国人関節症性乾癬患者の薬物動態に顕著な差は認められなかった（第 2.7.2.3.3.3.1.3 項）。乾癬患者を対象とした国際共同 RHAZ 試験及び国内 RHAT 試験では、推奨用法・用量で、関節症性乾癬を併発した患者の関節症状に対する有効性が認められ（第 2.7.3.3.3.4.4 項）、活動性関節症性乾癬患者を対象とした国際共同 RHAP 試験では、推奨用法・用量の 12 週以降の投与と同じイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与で、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（第 2.7.3.2.5 項）。また、いずれの試験でも関節症性乾癬に特有の安全性の懸念は認められなかった（第 2.7.4.5.2 項）。関節症性乾癬患者では皮膚症状と

関節症状の両方を考慮する必要があり、関節症性乾癬患者に対し、皮膚症状及び関節症状の改善が期待できる当該用法・用量を用いることは妥当と考える（第 2.5.6.6 項）。

2.7.2.3.3.3.1.1 日本人及び外国人乾癬患者の薬物動態の比較

2.7.2.3.3.3.1.1.1 血清中イキセキズマブ濃度実測値に基づく比較

国際共同 RHAZ 試験及び国内 RHAT 試験の 8 週時及び 12 週時のイキセキズマブのトラフ濃度の実測値を日本人乾癬患者と外国人乾癬患者で比較した（図 2.7.2.3-12、付録図 2.7.2.5-9）。RHAZ 試験において日本人乾癬患者及び外国人乾癬患者のトラフ濃度の分布は大部分が重なっていることから、日本人乾癬患者と外国人乾癬患者を同一の試験内で評価して差し支えないと考えられた。



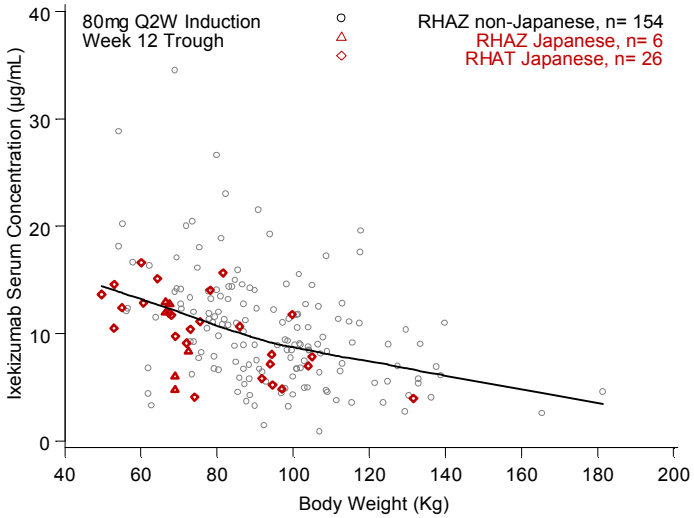
Abbreviation: Q2W = every 2 weeks

Ixekizumab concentrations from ADA positive samples were excluded in this plot, since ADA titer and positive NAb were covariates of CL.

図 2.7.2.3-12 導入投与期間に 80 mg Q2W を日本人と外国人に投与したときの 8 週及び 12 週時における血清中イキセキズマブのトラフ濃度の比較
（ADA 陰性試料における検討）

主要母集団薬物動態解析結果から、イキセキズマブの薬物動態は体重の影響を受け、体重の重い患者ほど曝露量が低い傾向が認められているため、国際共同 RHAZ 試験及び国内 RHAT 試験の日本人及び外国人における 12 週時のイキセキズマブトラフ濃度と体重の関係を図 2.7.2.3-13 及び付録図 2.7.2.5-10 に示す。同じ体重で比較した場合にも、日

本人及び外国人におけるイキセキズマブ濃度の分布は、互いに大きく重なっていた。更なる検討を RHAT 母集団薬物動態解析において実施し、第 2.7.2.3.3.3.1.1.2 項に記載する。



Following sparse sampling scheme for drug concentrations, the number of available ixekizumab concentrations observed at Week 12 is less than the total number of patients in correspondent cohorts. The solid line shows the loess regression of the available data, indicating the apparent trend of the trough concentration versus body weight relationship.

Source: 5.3.3.5.4-RHAT Pop PK report-Figure 8.7.

図 2.7.2.3-13　導入投与期間に 80 mg Q2W 投与したときの 12 週時における血清中イキセキズマブのトラフ濃度実測値と体重との関係（ADA 陰性試料における検討）（RHAT 母集団薬物動態解析）

2.7.2.3.3.3.1.1.2　母集団薬物動態解析に基づく日本人乾癬患者と外国人乾癬患者の薬物動態の比較

主要母集団薬物動態解析において、人種/民族は薬物動態に影響を及ぼす因子ではなかった。また、第 2.7.2.3.3.3.1.1.1 項に示すとおり、国際共同 RHAZ 試験及び国内 RHAT 試験における日本人及び外国人の 8 週及び 12 週時のイキセキズマブトラフ濃度実測値の分布に顕著な違いは認められなかった。

更なる比較を母集団薬物動態解析の手法を用いて実施した。主要母集団薬物動態解析に用いた外国 RHAG 試験、外国 RHAJ 試験及び国際共同 RHAZ 試験の統合データセットに含まれる日本人患者の数は限られていた（全患者数 1399 例、日本人患者数 31 例）。RHAT 試験は中等症から重症の日本人乾癬患者における有効性及び安全性を評価する第 III 相試験であり、91 例の日本人患者が少なくとも 1 回のイキセキズマブ投与を受けた。RHAT 試験で得られたデータを RHAG 試験、RHAJ 試験及び RHAZ 試験の統合データセットに加えれば、薬物動態に対する「日本人」という民族の影響をより評価できると考えた。そこで、RHAT 母集団薬物動態解析は既に特定された共変量を含む主要母集団薬物動態解析モデル（RHAG 試験、RHAJ 試験及び RHAZ 試験の統合データ）に基づいて

実施し、本解析の共変量の検討は「日本人」という民族が主要な薬物動態パラメータに影響を与える因子かどうかに限定した。最終モデルは第 2.7.2.3.1.1 項に記載した共変量を含む 2 コンパートメントモデルに、更に CL に対する共変量として「日本人」を含んだものであった。RHAT 母集団薬物動態解析における最終モデルから推定した母集団薬物動態パラメータ及び開始用量の 160 mg 投与後 12 週まで 80 mg Q2W 投与したときの薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.2.3-7 及び表 2.7.2.3-8 に示す。仮に他の共変量がすべて同じであると仮定すると、日本人患者は外国人患者に比べ CL が 13.9%（95%信頼区間：7.67%～21.5%）高く、曝露量が約 12%低いと推定された。なお、この「日本人」をモデルに組み込んだ場合の個体間変動の減少は 1%未満と推測され、この共変量は個体間のばらつきを説明するものではなかった。

表 2.7.2.3-7 最終モデルから推定した母集団薬物動態パラメータ及び共変量（RHAT 母集団薬物動態解析）

Parameter Description[a]	Population Estimate (95% CI, %RSE)	Inter-Individual Variability % (%RSE)
Clearance, CL (L/h) [b]	0.0156 (0.0152 – 0.0162, 1.27%)	29.4 (5.68%)
Inter-compartmental Clearance, Q (L/h) [c,d]	0.0347 (0.0290 – 0.0518, 20.0%)	15 (Fixed)
Weight effect on CL and Q (allometric scaling) [b,c]	1.04 (0.959 – 1.12, 3.92%)	-
ADA titer on CL (fractional increase) [b]	0.0341 (0.0267 – 0.0446, 11.3%)	-
Neutralizing antibodies on CL (fractional increase) [b]	5.73 (1.72 – 12.8, 6.95%)	-
Ethnicity (Japanese) on CL (categorical) [b]	0.139 (0.0767 – 0.215, 25.0%)	-
Central Volume of Distribution, V2 (L) [e]	2.98 (2.34 – 4.52, 6.78%)	71.8 (18.8%)
Peripheral Volume of Distribution, V_3 (L) [d,e]	4.19 (3.45 – 4.39, 2.67%)	15 (Fixed)
Weight effect on V2 and V3 (allometric scaling) [e]	0.750 (0.639 – 0.853, 6.89%)	-
Bioavailability (F) for RHAG and RHAJ [f,g]	0.596 (Fixed)	54.4 (Fixed)
Bioavailability (F) for RHAZ and RHAT [f,g]	0.818 (Fixed)	54.4 (Fixed)
Increase in F for thigh injection site [g]	0.651 (0.352 – 1.03, 24.1%)	-
First order absorption rate constant, Ka (h^{-1}) [d]	0.0112 (0.00931 – 0.0151, 15.1%)	15 (Fixed)
Residual Error		
Proportional (%)	31.5 % (1.17%)	

Abbrevations: ADA=anti-drug antibody; BQL= below the quantitation limit of the assay; CI=confidence interval; FOCEI = first-order conditional estimation method with interaction; NAb=neutralizing antibody; SAEM=stochastic approximation expectation maximization; RSE=relative standard error.

a Model was concluded using FOCEI method with BQL samples excluded. Then the model was re-fit by SAEM method followed by importance sampling, where BQL samples were included.

b CLind = CL*(bodyweight/90)$^{1.04}$*(1+0.0341*LOG(ADA titer))*(1+5.73*NAb)*(1+0.139*JPN), where NAb is 0 for negative/inconclusive neutralizing antibody result and 1 for positive neutralizing antibody result; JPN is 0 for non-Japanese patients and 1 for Japanese patients.

c Qind = Q * (bodyweight/90)$^{1.04}$

d Variability fixed to 15% to optimize efficiency of SAEM algorithm (NONMEM 7.3.0 user guide)

e V2,ind = V2 * (bodyweight/90)$^{0.75}$, V3,ind = V3 * (bodyweight/90)$^{0.75}$

f Estimate fixed to that from FOCEI model where BQL data was not included, where 95% CI of F is 0.507 – 0.685 for RHAG and RHAJ, and 0.699-0.900 for RHAZ and RHAT.

g Estimate is on the logit parameter for bioavailability. This translates to an increase in bioavailability for the thigh injection site from 0.60 to 0.74 for RHAG/J and an increase from 0.82 to 0.90 for RHAZ and RHAT.

Source: 5.3.3.5.4-RHAT Pop PK report-Table 8.3.

表 2.7.2.3-8 開始用量の 160 mg 投与後 12 週まで 80 mg Q2W 投与したときの母集団薬物動態解析における最終モデルから推定したイキセキズマブの薬物動態パラメータ（RHAT 母集団薬物動態解析）

PK Parameter[a]	80 mg Q2W
C_{max} after the 160-mg starting dose (µg/mL)[b]	16.6 (22.9)
T_{max} after the 160-mg starting dose (days)[c]	4.00 (2.00 – 6.93)
C_{trough} after the 160-mg starting dose (µg/mL)[b]	9.86 (27.4)
AUC 0-14 days after the 160-mg starting dose (µg•day/mL)[b]	174 (23.9)
$C_{max,ss}$ after 80 mg Q2W (µg/mL)[b,d]	17.0 (28.6)
$T_{max,ss}$ after 80 mg Q2W (days)[c,d]	3.04 (2.05 – 4.05)
$C_{trough,ss}$ after 80 mg Q2W (µg/mL)[b,d]	9.97 (39.1)
AUC 0-14 days at steady state after the 80-mg dose (µg•day/mL)[b,d]	195 (33.6)
Elimination half-life ($t_{1/2}$) (days)[c,e]	12.2 (5.58 − 28.5)

Abbreviations: AUC = area under the curve; CL = clearance; C_{max} = maximum serum concentration; $C_{max,ss}$ = maximum concentration of drug in serum at steady state; C_{trough} = trough concentration; $C_{trough,ss}$ = trough concentration at steady state; CV=coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; Q2W = every 2 weeks; T_{max} = time of maximum predicted drug concentration; $T_{max,ss}$ = time of maximum predicted drug concentration at steady state; V_2 = central volume of distribution; V_3 = peripheral volume of distribution.

a Parameters summarized based on individual prediction (IPRED) of the PK profiles simulated with post hoc PK parameters of individual patients using the final population PK model

b Geometric Mean (%CV)

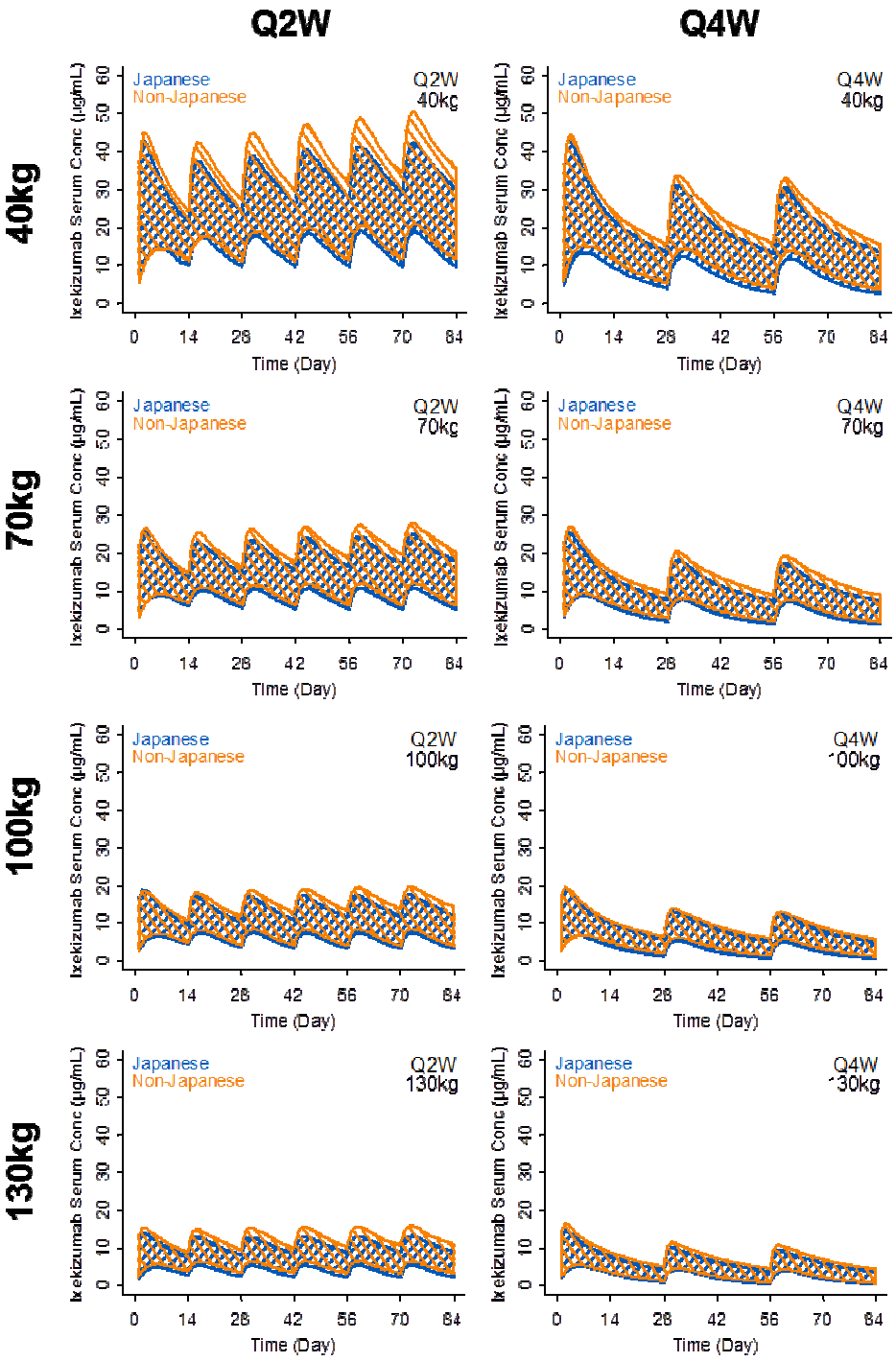
c Median (Range)

d Data are summarized from Week 10 to Week 12 after the starting dose at Week 0.

e Elimination $t_{1/2} = (V_2+V_3)*0.693/CL$.

Source: 5.3.3.5.4-RHAT Pop PK report-Table 8.4.

日本人及び外国人に認められた CL の違いが薬物動態プロファイルにどう影響するかを図 2.7.2.3-14 に示す。CL のばらつきを考慮に入れると、日本人と外国人のイキセキズマブ濃度推移は大きく重なっており、日本人と外国人の CL の違いが濃度推移分布の明らかな違いをもたらすとは考えにくい。以上のことから、日本人と外国人の CL の違いから薬物動態に臨床的に問題となる差が生じる可能性は低く、日本人に対して特別な用量調整は必要ないと考えた。

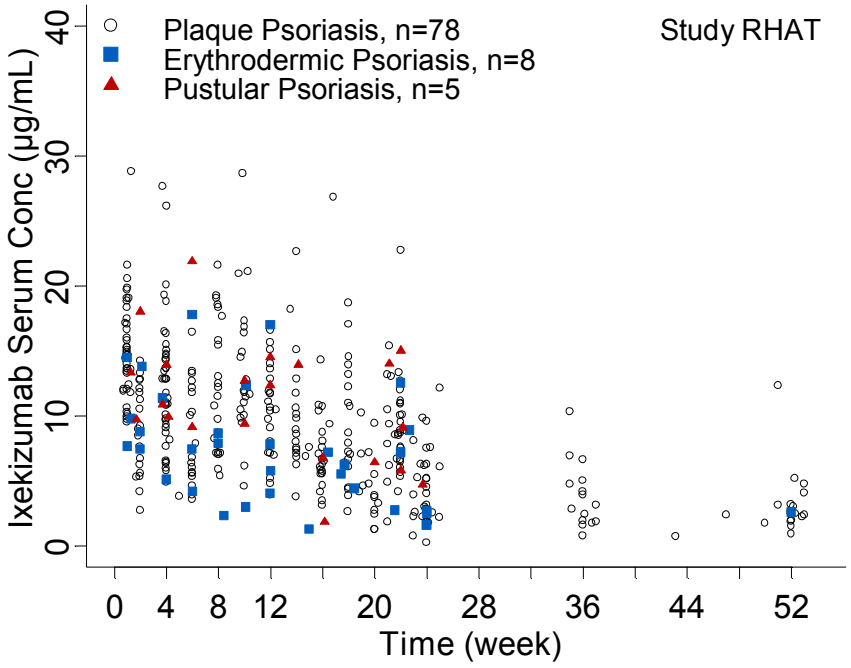


Source: 5.3.3.5.4-RHAT Pop PK report-Figure 8.8.

図 2.7.2.3-14　日本人及び外国人における用法及び体重別に示した
イキセキズマブ濃度推移の 90%予測区間
（左図：80 mg Q2W 投与、右図：80 mg Q4W 投与）（RHAT 母集団薬物動態解析）

2.7.2.3.3.3.1.2　膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者における薬物動態

国内 RHAT 試験でイキセキズマブの投与を受けた 91 例の日本人患者のうち、5 例が膿疱性乾癬患者、8 例が乾癬性紅皮症患者であった。図 2.7.2.3-15 に、RHAT 試験の日本人乾癬患者（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）におけるイキセキズマブの血清中濃度推移を示す。概して、乾癬の病型によるイキセキズマブ曝露量の違いは認められなかった。



Source: 5.3.3.5.4-RHAT Pop PK report-Figure 8.3.

図 2.7.2.3-15　RHAT 試験の日本人乾癬患者における病型別の血清中イキセキズマブ濃度実測値（RHAT 母集団薬物動態解析）

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者の症例数は限られており、検討は探索的であったものの、検討した用法・用量で得られた結果からは、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のイキセキズマブ曝露量は同程度と推測された。

以上のことから、薬物動態の観点からは膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に対し、特別な用量調整は必要ないと考えた。

2.7.2.3.3.3.1.3 関節症性乾癬患者における薬物動態

RHAP 試験から得られた活動性関節症性乾癬患者でのイキセキズマブの $C_{trough,ss}$ の幾何平均値の範囲は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で約 3～4 μg/mL、80 mg Q2W 投与群で約 8～11 μg/mL であった（第 2.7.2.2.2.3.1 項）。乾癬患者でのイキセキズマブの $C_{trough,ss}$ の幾何平均値の範囲は、RHAT 試験でイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与時に 8～13 μg/mL 及びその後の 80 mg Q4W 投与時に約 3.5 μg/mL、並びに RHAZ 試験の Q4W 投与群で 2.50～2.94 μg/mL 及び Q2W 投与群で 6.56～7.73 μg/mL であり（第 2.7.2.2.2.1.3.1 項、第 2.7.2.2.2.1.6.1 項）、RHAP 試験の結果は、乾癬患者を対象とした第 III 相試験で対応する用法・用量を用いたときの結果と同程度であった。そのため、関節症性乾癬患者と乾癬患者における薬物動態に顕著な差は無いと考えられた。

RHAP 試験では 12 例の日本人関節症性乾癬患者が組み入れられ、そのうち 6 例がイキセキズマブを投与され、薬物動態の解析対象に含まれた。日本人集団の被験者数が少なく、また、スパースサンプリング法による検体採取の性質上、イキセキズマブの薬物動態について、記述統計量を用いた日本人と外国人の比較はできなかった。しかしながら、各用法における日本人関節症性乾癬患者の血清中イキセキズマブ濃度は、外国人関節症性乾癬患者で得られた値の範囲内であり、関節症性乾癬患者でのイキセキズマブの曝露量は日本人と外国人で同程度と考えられた（付録図 2.7.2.5-11）。

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　免疫原性

イキセキズマブは IgG4 サブタイプのヒト化免疫グロブリンであり、炎症性サイトカイン IL-17A に対するモノクローナル抗体である。免疫原性反応の可能性があるため、臨床試験でイキセキズマブを投与されたすべての被験者で ADA を測定した。乾癬患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では、免疫原性のスクリーニング法に、疾患特異的カットポイントを用いた（Shankar et al. 2008、付録表 2.7.2.5-14）。このため、本承認申請では乾癬患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験の免疫原性データを用いて評価した。

- 免疫原性に関する ADA スクリーニング及び中和抗体（NAb）の測定法は第 2.7.2.4.1.1 項に示す。
- イキセキズマブ投与後に発現した抗イキセキズマブ抗体（TE-ADA）陽性例、中和抗体未確定例／陽性例の定義とその割合をそれぞれ第 2.7.2.4.1.2 項及び第 2.7.2.4.1.3 項に示す。
- 薬物動態及び曝露量反応関係に及ぼす免疫原性の影響を、第 2.7.2.4.1.4 項に示す。
- 免疫原性が有効性に及ぼす影響の概要を第 2.7.2.4.1.4.1 項に示し、その詳細を第 2.7.3.3.3.3 項に示す。
- 同様に、TE-ADA の陽性／陰性別の有害事象の概要を第 2.7.2.4.1.5 項に示し、詳細を第 2.7.4.2.1.7 項、第 2.7.4.5.11.3.2.6 項及び第 2.7.4.5.11.4.2.6 項に示す。

2.7.2.4.1.1　免疫原性の分析法

免疫原性の評価は、乾癬患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験で得られた血清試料データを併合解析することにより行った。免疫原性の分析法を以下に示す。

被験者から採取した試料の ADA 評価は、ADA 評価法のフローチャート（図 2.7.2.4-1）に従って 4 段階で評価した。第 1 段階はスクリーニングであり、全試料を測定した。第 1 段階でカットポイント以上であった試料は、第 2 段階（確定）に移行した。第 2 段階でイキセキズマブに特異的であることが確認された試料をすべて「検出」と判断した。第 1 段階でカットポイント未満の試料、又は第 2 段階で確定されなかった試料はすべて「未検出」と判断した。第 2 段階で「検出」と判断した試料は、すべて第 3 段階（抗体価測定）及び第 4 段階（中和抗体測定）に移行した。第 3 段階での、抗体価のベースラインからの 4 倍以上の上昇を「治験薬投与後」の変化と判断した（第 2.7.2.4.1.2.1 項）。

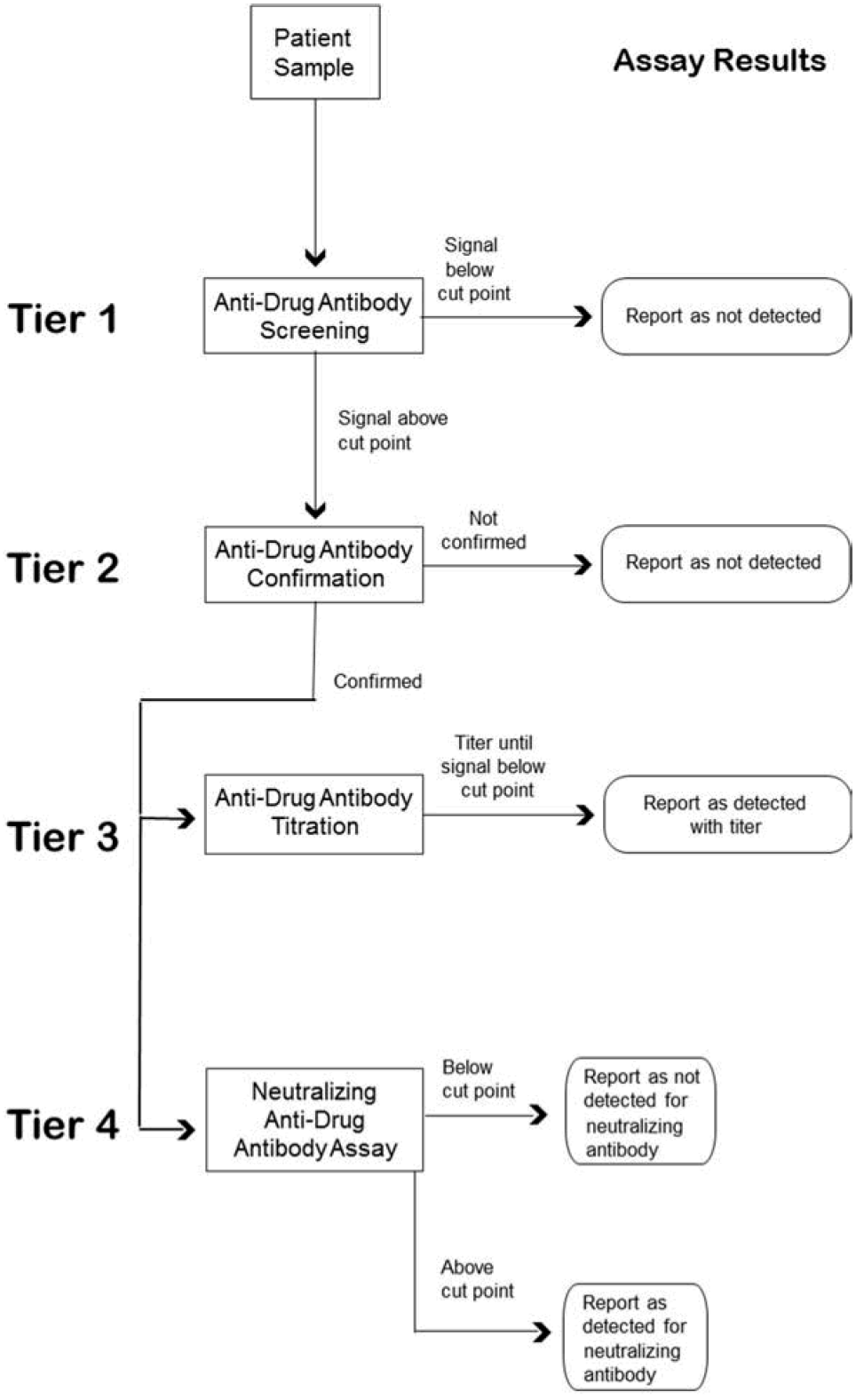


図 2.7.2.4-1　抗イキセキズマブ抗体評価法フローチャート

ADA のスクリーニング分析法（第 1～3 段階）及び中和抗体の分析法（第 4 段階）のいすれの方法も、Food and Drug Administration（FDA）の産業界向けガイダンス［Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins（FDA 2009）］、Committee

for Medicinal Products for Human Use（CHMP）Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins ［European Medical Agency（EMA 2007）］及びその他の文献情報（Shankar et al. 2008; Gupta et al. 2011）に準じてバリデーションを行った。

2.7.2.4.1.1.1 抗イキセキズマブ抗体分析法

イキセキズマブの ADA スクリーニングには、Affinity Capture Elution（ACE）酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いた。本分析法は 20[redacted] 年に検証された（バリデーション報告書：第 5.3.1.4 項）。その後、本法の分析方法は変更されていない。

本分析法に関して、バリデーションパッケージ全体を改良するため、種々の確認用バリデーションを実施した。また、分析法のパフォーマンス特性を正確に把握し、FDA の産業界向けガイダンス［Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins（FDA 2009）］を含む最新の規制当局のガイダンスに従うため、バリデーションパッケージを適宜改訂した。

第 1 段階では血清試料中 ADA のスクリーニングを行った。このスクリーニングには、酸抽出及び溶出過程を含む ELISA 法を用いた（ACE ELISA：Bourdage et al. 2007; Butterfield et al. 2010）。はじめに、血清試料を酸処理し、血清中イキセキズマブと ADA との免疫複合体を乖離させた。酸処理した血清試料をイキセキズマブでコーティングした ELISA プレートに添加後、中和（pH）して結合反応させた。反応後、ADA と結合していないイキセキズマブを洗浄除去した後、プレートから酸処理により ADA を溶出した。溶出させた ADA を別のプレート上に固定後、[redacted]標識イキセキズマブを結合させ、続いて[redacted]及び酵素基質を反応させた。第 1 段階のスクリーニングで、カットポイント以上の吸光度を示した試料は、第 2 段階の評価に移行した。第 1 段階でカットポイント未満又は第 2 段階でイキセキズマブに特異的な ADA であることが確定できなかった試料は、すべて「未検出」と判断した。

第 2 段階の評価では、第 1 段階のスクリーニングで検出された ADA が、イキセキズマブに特異的であることを確認するために実施した。この評価は、第 1 段階の分析法をわずかに変更し、[redacted]標識イキセキズマブに過剰量の非標識イキセキズマブを添加して実施した。第 3 段階及び第 4 段階の評価では、いずれも第 2 段階でイキセキズマブに特異的な ADA が確認された全血清試料を対象に、各試料の抗体価（第 3 段階）及び検出された抗体が中和抗体（第 4 段階）であるか否かを判定した。

第 3 段階の評価では、第 1 段階の分析法に更に軽微な変更を加え、第 2 段階の分析法で確認されたイキセキズマブに特異的な ADA の抗体価を測定した。血清試料を段階希釈し、本分析法にて検出可能な最大希釈倍率を抗体価とした。

最新のガイダンスに従って実施した ADA 分析法のバリデーション結果の要約を付録表 2.7.2.5-14 に示した。本法のバリデーション報告書［バリデーション報告書 08-011（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、バリデーション報告書補遺 08-011-01（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、バリデーション報告書変更書 1 08-011（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、バリデーション報告書補遺

12-196A（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、バリデーション報告書補遺 2 12-196A（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、バリデーション報告書補遺 3 12-196A（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）］は、第 5.3.1.4 項を参照のこと。

2.7.2.4.1.1.2 中和抗体分析法

中和抗体の分析法は、20[redacted]年に開発され、同年にバリデーションを行った（バリデーション報告書：10-192 試験、第 5.3.1.4 項）。その後 20[redacted]年、さらなるデータを得るため、追加のバリデーションを実施した。これら初期及び追加のバリデーションは、最新のガイダンスである FDA の産業界向けガイダンス Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins（FDA 2009）及び CHMP Guideline on Immunogenicity Assesment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins（EMA 2007）に準拠しており、分析法の性能を立証するために実施したものである。

中和抗体の評価は、免疫原性評価の第 4 段階で実施し、第 2 段階でイキセキズマブに特異的な ADA が確認された全血清試料を対象とした。本法では、[redacted]社のプレート（[redacted]プレート）を用いて、IL-17 と ADA との直接競合により、イキセキズマブ活性化部位への中和抗体を測定した。

はじめに、血清試料を酸処理し、血清中イキセキズマブと ADA との免疫複合体を乖離させた。その後、酸処理された血清試料を中和（pH）し、[redacted]標識イキセキズマブでコーティングされた[redacted]プレートに添加し、ADA と[redacted]標識イキセキズマブと結合反応させた。反応後、ADA と結合していないイキセキズマブを洗浄除去した後、プレートから酸処理により ADA を溶出した。溶出させた ADA を別の[redacted]プレート上に固定した[redacted]標識イキセキズマブと反応させ、続いて[redacted]で標識した標的タンパク（[redacted]-IL-17）を競合反応させた。イキセキズマブの結合部位に ADA が結合した場合には、[redacted]-IL-17 はプレート上のイキセキズマブに結合できず、[redacted]量は低下する。この場合の試料を中和抗体陽性例とみなした[redacted]量の低下率（%）は ADA を含まない試料を対照試料として算出し、域値（[redacted]%）を超える低下が認められた試料を中和抗体陽性と判断した。

最新のガイダンスに基づいて実施した、中和抗体評価方法のバリデーション結果の要約を付録表 2.7.2.5-15 に示す。本法のバリデーションに関する詳細情報は第 5.3.1.4 項［バリデーション報告書：10-192（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、バリデーション報告書補遺：12-196B（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）］を参照のこと。

2.7.2.4.1.2 免疫原性：定義及び解析対象集団

2.7.2.4.1.2.1 免疫原性の定義

測定試料の免疫原性の有無を以下のカテゴリーに分類した。

- **評価不能試料：**試料の紛失、取扱いの誤り、又は採血、処理及び保管上の誤りなどのために ADA が測定できなかった試料
- **ADA 陽性試料：**スクリーニングで ADA が検出され、第 2 段階で ADA がイキセキズマブ特異的であることが確定された試料を ADA 陽性試料と判断する。陽性試料では、抗体価を測定する。
- **中和抗体陽性試料：**中和抗体が検出された試料
- **ADA 陰性試料：** ADA が検出されず、かつ試料中のイキセキズマブ濃度が分析法で許容している共存薬物濃度範囲内の試料
- **中和抗体陰性試料：**中和抗体が検出されず、かつ試料中のイキセキズマブ濃度が中和抗体分析法で許容している共存薬物濃度範囲内の試料
- **未確定試料：** ADA 又は中和抗体は検出されないが、試料中のイキセキズマブ濃度が分析法で許容している共存薬物濃度範囲を超える試料。すなわち、ADA 又は中和抗体の結果を陰性と判断することができず、未確定と判断すべき試料

個々の試料の免疫原性の結果に従い、個々の被験者を以下のカテゴリーに分類した。

- **評価不能例：**

1. 評価可能なベースライン試料がなく、かつベースライン後に評価可能な試料がない被験者
2. 評価可能なベースライン試料はあるが、ベースライン後の評価可能な試料がない被験者
3. 評価可能なベースライン試料がなく、ベースライン後の評価可能な試料がすべて ADA 陽性又は陽性／陰性の両方の結果がある被験者

（注：ベースライン後の試料がすべて ADA 陰性の場合、この被験者を「評価可能例」として扱い、「ADA 陰性例」に分類する）

- **評価可能例：**

1. 評価可能なベースライン試料があり、治験薬投与後の評価可能な試料が 1 試料以上ある被験者
2. 評価可能なベースライン試料がなく、かつ治験薬投与後の評価可能な試料がすべて ADA 陰性と判断された被験者

ADA 陽性が確認された被験者を、さらに以下のカテゴリーに分類した。

- **治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（Treatment-emergent anti-drug antibody：TE-ADA）陽性例：**ベースラインに ADA 陽性であった被験者のうち、治験薬投与後の試料の抗体価が、ベースラインと比較して 4 倍以上の上昇を認めた被験者と定義した。ベースラインに ADA 陰性であった被験者では、治験薬投与後の試料の抗体価が、≥1：10 の被験者と定義した。

- **持続的 TE-ADA 陽性例：**治験薬投与期間中の 2 時点以上の試料から TE-ADA 陽性結果が得られ、初回 TE-ADA 陽性結果と最終 TE-ADA 陽性結果との期間が 12 週以上、もしくは、治験薬投与期間又は後観察期間中の最終試料が TE-ADA 陽性であるが、以降の評価が行われていない、もしくは治験薬投与期間の最終試料が TE-ADA 陽性であり、後観察期間の初回試料も TE-ADA 陽性の場合。

注：持続的 TE-ADA 陽性例は、初回 TE-ADA 陽性結果から最終 TE-ADA 陽性結果までの全試験期間について、持続的 TE-ADA 陽性として取り扱った。

- **一過性 TE-ADA 陽性例：**TE-ADA 陽性例のうち、持続的 TE-ADA 陽性例の規定を満たさない被験者。すなわち、以下の被験者が含まれる。

初回 TE-ADA 陽性結果と最終 TE-ADA 陽性結果との期間が 12 週未満であることに加え、投与期間又は後観察期間の最終試料が TE-ADA 陰性の被験者、もしくは治験薬投与期間の最終試料が TE-ADA 陽性であるが後観察期間まで持続しなかった被験者

被験者ごとの中和抗体の結果を以下のカテゴリーに分類した。

- **中和抗体陽性例：**1 時点以上の TE-ADA 陽性試料で中和抗体が検出された被験者
- **中和抗体未確定例：**中和抗体陽性と判断された試料はないが、中和抗体陰性を確定できない被験者
- **中和抗体陰性例：**中和抗体陽性と判断された試料がなく、中和抗体未確定例にも該当しない被験者

ADA 抗体価は「低抗体価」（<1：160）及び「中程度から高度の抗体価」（≥1：160）に分類した。

ADA の評価は、イキセキズマブの投与を受け、評価可能な ADA 試料を有する被験者［例：乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（N=2293）（付録表 2.7.2.5-17）］を対象に実施した。

2.7.2.4.1.2.2 解析対象集団

以下の解析対象集団を用いて免疫原性の発現、並びに有効性及び安全性に対する免疫原性の影響を評価した。

<u>有効性解析対象集団</u>：

- 乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット
- 乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット
    1. 維持投与期間主要解析対象集団－有効性解析対象
    2. 維持投与期間副次解析集団
    3. 維持投与期間の再発集団

<u>安全性解析対象集団</u>：

- 乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット

- 乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット
- 乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット

免疫原性の解析に用いた併合解析対象集団を付録表 2.7.2.5-16 に示す。イキセキズマブの薬物動態及び曝露量−反応関係に対する免疫原性の影響の評価に用いた解析及び解析対象集団の定義を、表 2.7.2.1-1 に示す。

2.7.2.4.1.3 免疫原性の発現割合

2.7.2.4.1.3.1 導入投与期間

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セットにおける、ベースライン及び導入投与期間における ADA の発現割合を付録表 2.7.2.5-17 に示す（導入投与期間の各評価時点及び導入投与期間の全期間における ADA の発現割合は、付録表 2.7.2.5-22 に示す）。ベースラインの ADA 陽性例の割合は、いずれの投与群でも同程度（4.4%～4.6%）であった。導入投与期間の TE-ADA 陽性例は、イキセキズマブ投与併合群（80 mg Q4W 及び 80 mg Q2W 投与群）で 11.2%（256/2293 例）、80 mg Q4W 投与群で 13.4%（153/1143 例）、80 mg Q2W 投与群で 9.0%（103/1150 例）、及びプラセボ投与群で 0.5%（4/781 例）であった。イキセキズマブ投与群での一過性／持続的 TE-ADA 陽性例の内訳は、イキセキズマブ投与併合群では、一過性 TE-ADA 陽性例 2.9%、持続的 TE-ADA 陽性例 8.3%、80 mg Q4W 投与群では、一過性 TE-ADA 陽性例 3.4%、持続的 TE-ADA 陽性例 10.0%、80 mg Q2W 投与群では、一過性 TE-ADA 陽性例 2.3%、持続的 TE-ADA 陽性例 6.6%であった。ADA 抗体価は、TE-ADA 陽性例の多くの被験者（61.3%：157/256 例）で低抗体価（<1：160）であり、中程度から高度の抗体価（≥1：160）は TE-ADA 陽性例の 38.7%（99/256 例）であった。投与群別の抗体価は、80 mg Q4W 投与群では低抗体価が 59.5%、中程度から高度の抗体価が 40.5%、80 mg Q2W 投与群では、低抗体価が 64.1%、中程度から高度の抗体価が 35.9%であった（付録表 2.7.2.5-18）。持続的 TE-ADA 陽性例の抗体価の中央値は、イキセキズマブ投与併合群で 1：160、80 mg Q4W 投与群で 1：160、80 mg Q2W 投与群で 1：80 であった。導入投与期間にイキセキズマブが投与された被験者における中和抗体陽性例の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 1.0%（24/2293 例）、80 mg Q4W 投与群で 1.7%（19/1143 例）、80 mg Q2W 投与群で 0.4%（5/1150 例）であった。イキセキズマブ投与併合群の TE-ADA 陽性例の 83.2%は、血清試料中のイキセキズマブ濃度が中和抗体分析法で許容している共存薬物濃度範囲を超えていたため、中和抗体未確定例と判断された（付録表 2.7.2.5-17、付録表 2.7.2.5-22）。

導入投与期間のプラセボ投与群の 0.5%（4/781 例）が TE-ADA 陽性例（3 例が低抗体価、1 例が中程度から高抗体価）であった。このうち、中和抗体陽性例は 1 例であった。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期の併合解析セットを対象とした、TE-ADA 陽性が最初に発現するまでの時間の Kaplan-

Meier プロットを TE-ADA のカテゴリー（持続性／一過性）別に付録図 2.7.2.5-12 に示し、その要約を付録表 2.7.2.5-24 に示す。

乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット

乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セットでも、同様の結果が得られた（付録表 2.7.2.5-25、付録図 2.7.2.5-13、付録表 2.7.2.5-26、付録表 2.7.2.5-27）。本併合解析セットでは、導入投与期間のエタネルセプト投与群の 18 例（2.5%）が TE-ADA 陽性例であった。このうち中和抗体陽性例は認められなかった。

2.7.2.4.1.3.2　維持投与期間

維持投与期間主要解析対象集団−有効性解析対象

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期間併合解析セットでの有効性主要解析対象集団を対象とした免疫原性の併合解析結果を以下に記載する。

維持投与期間の 60 週時の TE-ADA 陽性例の割合は、pooled dose（「導入投与期間／維持投与期間の投与群」で示した用法別の投与併合群）において、IXE/IXE80Q4W 投与群（17.3%）と比較して、IXE/IXE80Q12W 投与群（25.5%）、IXE/PBO 投与群（24.2%）及び IXE/IXE 投与群（21.4%）で高かった。IXE/IXE80Q4W 投与群の TE-ADA 陽性例のうち、94.7%が低抗体価（<1：160）、5.3%が中程度から高抗体価（≥1：160）を示した。IXE/IXE 投与群では、90.8%が低抗体価、9.2%が中程度から高抗体価を示し、IXE/IXE80Q4W 投与群の抗体価の結果と同程度であった（付録表 2.7.2.5-19、付録表 2.7.2.5-21）。

IXE/IXE80Q4W 投与群では、導入投与期間に TE-ADA 陰性であった被験者のうち、11.3%が維持投与期間に TE-ADA 陽性となった。これらの大部分の被験者（93.9%）の抗体価は、低抗体価（<1：160）であった。一方、導入投与期間に TE-ADA 陽性であった IXE/IXE80Q4W 投与群の被験者のうち、35.1%が維持投与期間に TE-ADA 陰性となった（付録表 2.7.2.5-20）。維持投与期間における TE-ADA 陰性から TE-ADA 陽性への陽転率は、IXE/IXE80Q4W 投与群（11.3%）と比較して、IXE/IXE80Q12W 投与群及び IXE/PBO 投与群で高く、それぞれ 19.9%及び 17.3%であった。これらの大部分の被験者でも（93.8%）抗体価は、低抗体価であった（付録表 2.7.2.5-20）。

維持投与期間において IXE/IXE80Q4W 投与群の 1 例（0.3%）が中和抗体陽性例であった。本被験者は、導入投与期間では中和抗体陰性例であった。全投与群では、維持投与期間の中和抗体陽性例は 9 例（IXE/IXE80Q4W 投与群 1 例、IXE/IXE80Q12W 投与群 4 例、IXE/PBO 投与群 4 例）、TE-ADA 陽性例の 36.7%（81/221 例）は、血清試料中のイキセキズマブ濃度が中和抗体分析法で許容している共存薬物濃度範囲を超えていたため、中和抗体未確定例と判断された（付録表 2.7.2.5-21）。

TE-ADA 陽性例の割合は、維持投与期間副次解析集団（付録表 2.7.2.5-28）及び維持投与期間の再発集団（付録表 2.7.2.5-30）で同程度であった。

導入投与期間にプラセボ投与群でノンレスポンダーと判定された解析集団

12 週時にノンレスポンダーと判断され、その後の維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg の Q4W 投与を受けた維持投与期間の副次解析集団のうち、導入投与期間にプラセボ投与群に無作為割付けされた被験者における TE-ADA 陽性例の割合は、13.6%（74/543 例）であった。TE-ADA 陽性例のうち、70.3%（52/74 例）の被験者の ADA 抗体価は、低抗体価であった。TE-ADA 陽性例のうち、中和抗体陽性例は 13 例、中和抗体陰性例は 3 例、中和抗体未確定例は 58 例であった。中和抗体陽性例 13 例中 11 例の ADA 抗体価は、中程度から高度であった。

2.7.2.4.1.3.3 乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット

乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セットのベースラインを含む全期間の免疫原性の結果を表 2.7.2.4-1 に示す。乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セットの結果、ベースラインの ADA 陽性例の割合は 4.5%であった。TE-ADA 陽性例の割合は、イキセキズマブ投与群の 20.1%であり、一過性 TE-ADA 陽性例が 47.0%及び持続的 TE-ADA 陽性例が 53.0%であった（表 2.7.2.4-1）。TE-ADA 陽性例のうち、中和抗体陽性例の割合は、イキセキズマブ投与群の 10.8%（評価可能例の 2.2%）であった。

乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セットで、TE-ADA 陽性が最初に発現するまでの時間（Kaplan-Meier プロット）を、TE-ADA のカテゴリー（持続的／一過性）別に付録図 2.7.2.5-14 に示し、その要約を付録表 2.7.2.5-33 に示した。

日本人乾癬患者の結果

日本人乾癬患者を対象とした RHAT 試験の結果、52 週時までの導入投与期間及び維持投与期間に TE-ADA 陽性が認められた被験者は、10 例（11.0%、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、TE-ADA 陽性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 TE-ADA 陽性となった被験者は認められなかった。TE-ADA 陽性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。

乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セットにおける日本人部分集団の結果では、イキセキズマブ投与群の TE-ADA 陽性例は 13 例（10.7%）であり、中和抗体陽性例はいなかった（表 2.7.2.4-1）。

このように、日本人集団では、イキセキズマブが投与されたすべての乾癬患者の集団と比較して、TE-ADA 陽性及び中和抗体陽性が認められた被験者の割合は低かった。

表 2.7.2.4-1 ベースライン及び全期間の免疫原性の結果（1 回以上イキセキズマブの投与を受けた安全性解析対象集団、日本人部分集団）
（乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット）

	Pooled IXE N=4204 n (%)	**Pooled IXE-Japan N=121 n (%)**
Baseline (Week 0), Nx	4107	121
ADA Positive [1]	186 (4.5%)	6 (5.0%)
NAb Positive [2]	1 (0.5%)	-
NAb Negative [2]	132 (71.0%)	-
NAb Inconclusive [2]	0	-
NAb Unknown [2]	53 (28.5%)	-
NAb Missing [2]	0	-
ADA Inconclusive [1]	0	0
ADA Negative [1]	3873 (94.3%)	115 (95.0%)
ADA Missing [1]	48 (1.2%)	0
Overall, Nx	4107 (97.7%)	121 (100.0%)
Baseline ADA positive [1]	186 (4.5%)	6 (5.0%)
TE positive ADA result at any time Postbaseline [1]	826 (20.1%)	13 (10.7%)
Transient [2]	388 (47.0%)	5 (38.5%)
Persistent [2]	438 (53.0%)	8 (61.5%)
TE-ADA Inconclusive [1]	0	0
TE-ADA Negative [1]	3281 (79.9%)	108 (89.3%)
NAb Positive [2]	89 (10.8%)	0
NAb Negative [2]	100 (12.1%)	1 (7.7%)
NAb Inconclusive [2]	637 (77.1%)	12 (92.3%)
NAb Missing [2]	0	0

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; IXE = Ixekizumab; n = number of patients at the specified category; N = number of patients in the analysis population,; percentage is calculated by n/N*100%; NAb = neutralizing anti-drug antibody; Nx = number of evaluable patients; TE = treatment-emergent.

An evaluable patient is defined as: a) a patient with an evaluable baseline sample and at least 1 evaluable postbaseline sample (that is, sample after administration of study drug); b) a patient with no evaluable baseline sample whose evaluable postbaseline samples are all ADA negative. A TE-ADA positive patient is defined as:

a) a patient with a ≥4-fold increase over a positive baseline antibody titer; or

b) for a negative baseline titer, a patient with an increase from the baseline to a level of ≥1:10. TE Persistent Positive ADA Patients: TE-ADA positive results detected at 2 or more sample times where the first and last TE-ADA positive samples are separated by ≥12 weeks or if a) the last sample obtained while on study treatment or in the follow-up period is TE-ADA positive but with no further opportunity to assess persistence; or b) the last sample obtained while on study treatment is TE-ADA positive and the first sample within the follow-up period is also positive. TE transient positive ADA patients: TE-ADA positive result(s) detected that do not satisfy the conditions required of TE persistent positive ADA patients.

[1] Percentages are based on the number of evaluable patients and are calculated by n/Nx.

[2] Percentages are based on the number of evaluable patients who are TE-ADA positive.

2.7.2.4.1.3.4 関節症性乾癬患者の結果

活動性関節症性乾癬患者におけるイキセキズマブの免疫原性を RHAP 試験で検討した。

RHAP 試験で、24 週時までの二重盲検投与期間における TE-ADA 陽性例（安全性解析対象集団）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 6 例（5.6%）、Q2W 投与群で 5 例

（5.0%）であった。プラセボ投与群で TE-ADA 陽性例はいなかった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の TE-ADA 陽性例のうち、16.7%（1/6 例）は中和抗体陰性であり、83.3%（5/6 例）は中和抗体未確定であった。また、80 mg Q2W 投与群のすべての TE-ADA 陽性例（5/5 例）は中和抗体未確定であった。いずれの投与群でも中和抗体陽性が確定された被験者はいなかった。

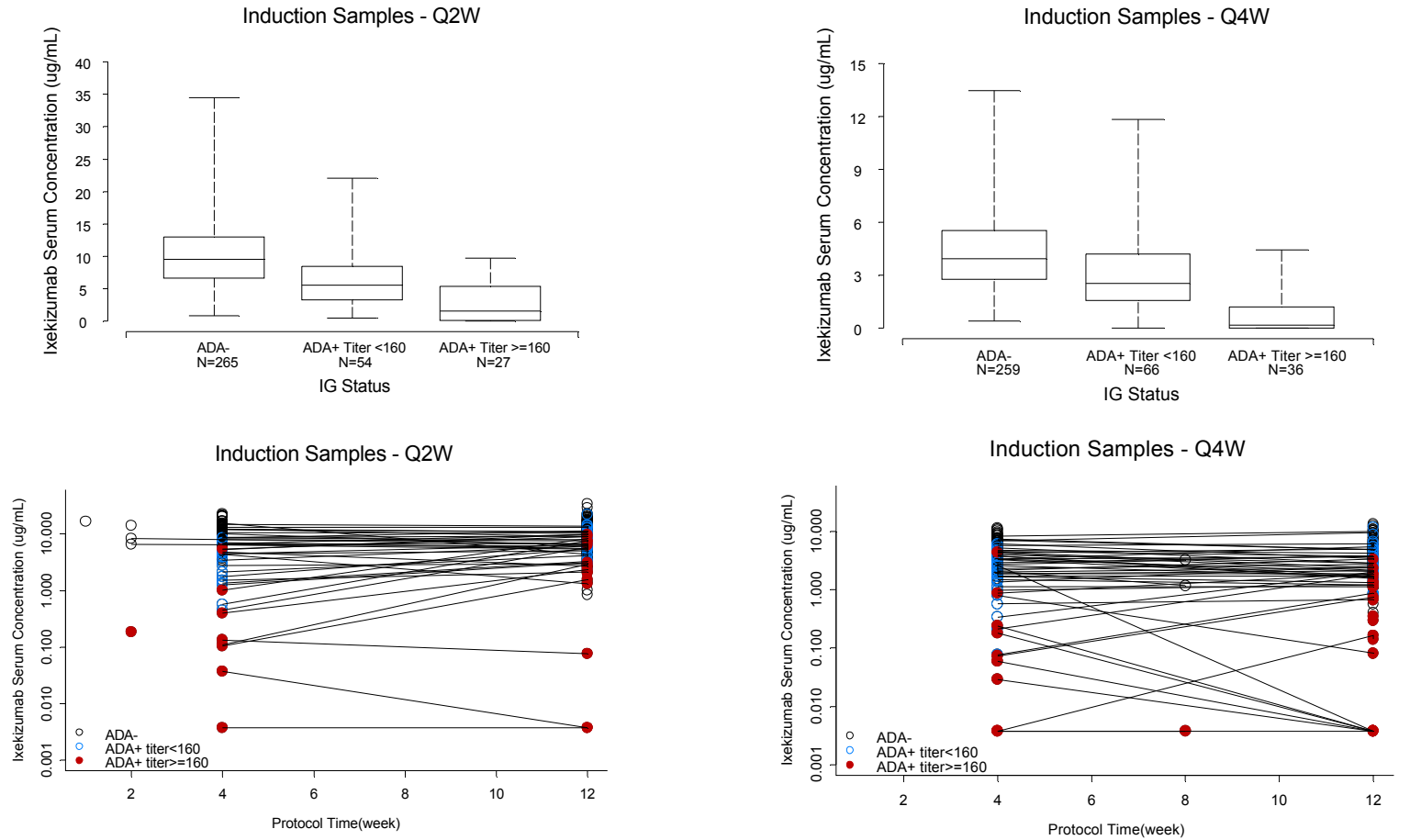
2.7.2.4.1.4　イキセキズマブの曝露量と免疫原性との関係

主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量−反応解析

RHAZ 試験の導入投与期間のイキセキズマブトラフ濃度実測値及び免疫原性データを図示し、ADA 抗体価と中和抗体の有無に対するイキセキズマブ濃度の関係を視覚的に検討した（図 2.7.2.4-2、図 2.7.2.4-3）。ADA 陽性例（低抗体価）の大部分の被験者のイキセキズマブ曝露量は、ADA 陰性例における曝露量と同程度であった。一方、中程度から高度の抗体価（≥1：160）の被験者では、一部の被験者でイキセキズマブ濃度が低い傾向にあった。

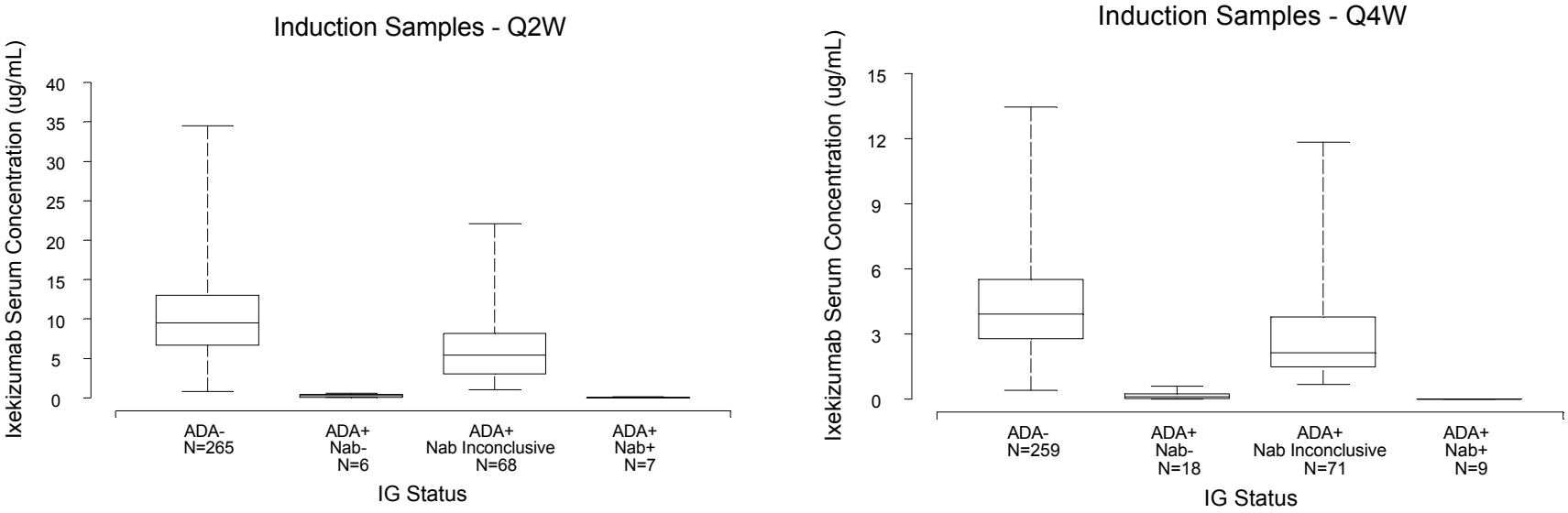
図 2.7.2.4-3 に示すように、概して、中和抗体未確定例のイキセキズマブ濃度範囲は、中和抗体陽性例における極めて低いイキセキズマブ濃度範囲よりも、ADA 陰性例における濃度範囲の方により類似していた。試料中のイキセキズマブ濃度が中和抗体分析法で許容している共存薬物濃度範囲を超える場合に中和抗体未確定と判断されることから、この結果は予測されたものであった。

維持投与期間のイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群についても、導入投与期間と同様に ADA 抗体価及び中和抗体の状態とイキセキズマブ濃度との関係を視覚的に検討した結果、導入投与期間の結果と同様の傾向がみられ、中和抗体未確定例のイキセキズマブ濃度範囲は、中和抗体陽性例の極めて低いイキセキズマブ濃度範囲よりも、ADA 陰性例の濃度範囲の方により類似していた。維持投与期間の 80 mg Q12W 投与群では、投与間隔が長く、多くは投与前のトラフ時点で採取されていた試料のため、大部分の被験者でイキセキズマブ濃度は低値であった。



Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; ADA- = negative immunogenicity; ADA+ = positive immunogenicity; IG = immunogenicity; N = number of samples; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

図 2.7.2.4-2　抗体価カテゴリー別に示した血清中イキセキズマブのトラフ濃度実測値（導入投与期間：12 週間）（RHAZ 試験）



Note: 4 ADA+ samples have missing NAb status in induction phase

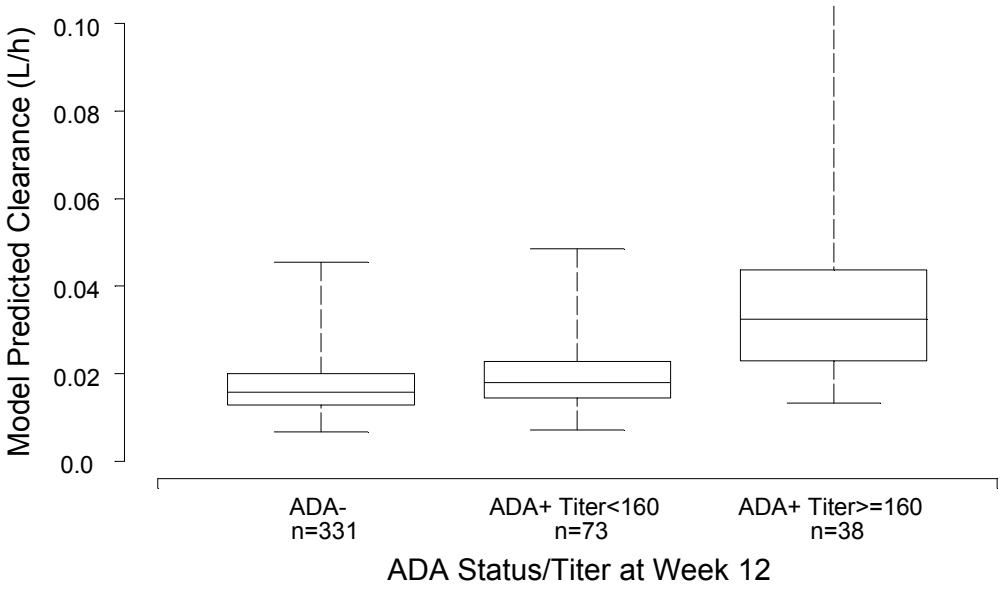
Abbreviations: ADA- = negative immunogenicity; ADA+ = positive immunogenicity; IG = immunogenicity; N = number of samples; NAb = neutralizing anti-drug antibody; NAb- = negative neutralizing anti-drug antibody; NAb+ = positive neutralizing anti-drug antibody; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

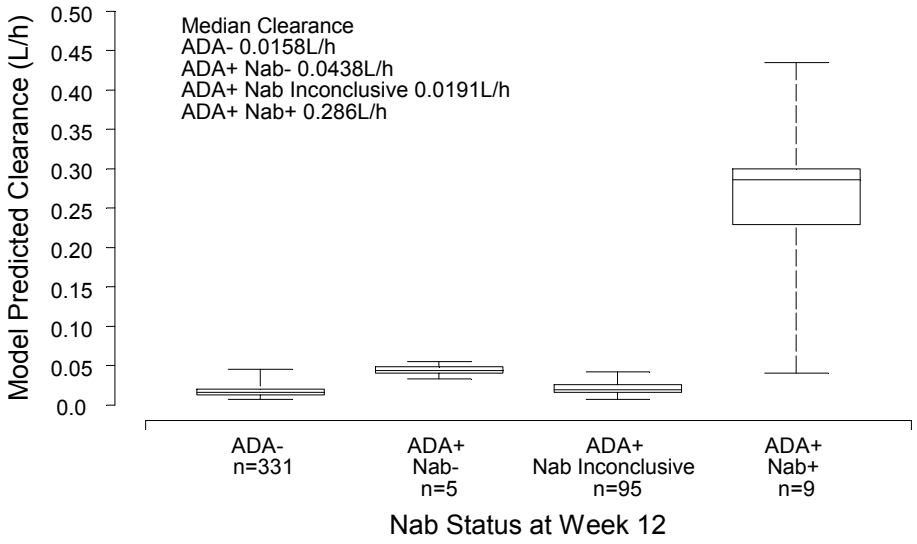
図 2.7.2.4-3　中和抗体の有無別の血清中イキセキズマブのトラフ濃度実測値（導入投与期間：12 週間）（RHAZ 試験）

母集団薬物動態モデルにおいて免疫原性の影響を定量的に評価するために、免疫原性を CL に対する共変量候補として検討した。抗体価は時間依存的な連続変数として扱い、共変量候補として検討した［抗体価の影響は、TE-ADA の場合及びいずれの ADA 判定結果の場合（TE-ADA ではないが、ADA 陽性と判定される場合など）のいずれの場合においても検討した］。また、TE-ADA の判定結果は 2 値のカテゴリー変数（陽性／陰性）として、中和抗体の判定結果も 2 値のカテゴリー変数［陽性／陰性（未確定を含む）］として扱い、共変量候補として検討した。中和抗体は単独で検討するだけでなく、他の免疫原性の共変量モデルに追加して検討した。最終モデルには、抗体価及び中和抗体の有無が CL に対する共変量として保持された。CL に対する免疫原性の影響は経時的に変化することから、試験期間中の 1 時点（12 週時）のデータにより評価した（図 2.7.2.4-4）。結果を以下に要約する。

ADA 陰性例及び低抗体価（<1：160）の ADA 陽性例における CL の中央値は、それぞれ 0.0158 及び 0.0179 L/h と推定され、おおむね同程度であった。中程度から高抗体価（≥1：160）の ADA 陽性例では、CL の中央値は 0.0325 L/h と推定され、ADA 陰性例に比べて高く、約 2 倍の値を示した。

母集団薬物動態モデルに基づくと、中和抗体が陽性の場合、陰性の場合と比較して、CL は 8 倍に増加すると推定された。さらに、抗体価及び中和抗体陽性の双方の影響をモデルに組み込んだ場合のベイズ推定値から、中和抗体陽性例の CL（中央値）は 0.286 L/h と推定され、ADA 陰性例（中央値：0.0158 L/h）と比較して約 18 倍に増加した（図 2.7.2.4-4）。また、中和抗体陽性例のみが非常に高い CL を示した。中和抗体未確定例の CL は、おおむね ADA 陰性例に近かった。





Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; ADA- = negative immunogenicity; ADA+ = positive immunogenicity; L/h = liters per hour; n = number of patients; NAb = neutralizing anti-drug antibody; NAb- = negative neutralizing anti-drug antibody; NAb+ = positive neutralizing anti-drug antibody.

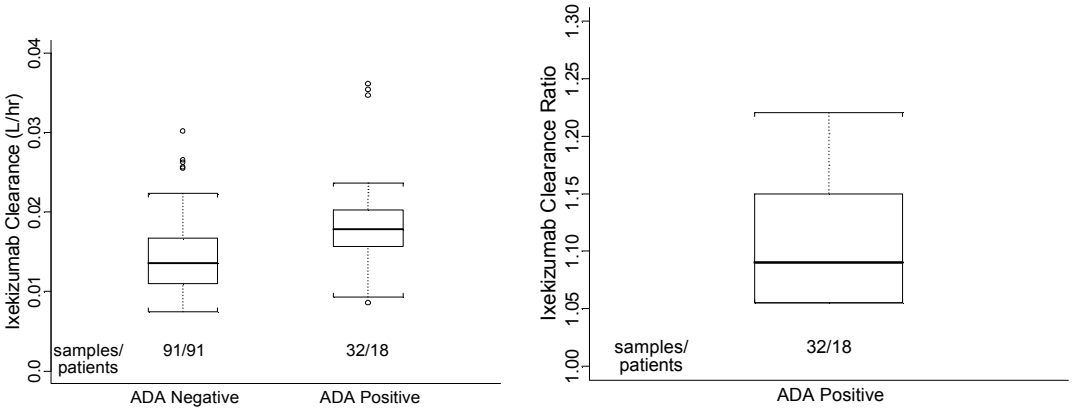
Note: 2 ADA+ patients have missing NAb status at Week 12

Note: whisker truncated on ADA+ Titer ≥1:160 to allow for better comparison across groups

図 2.7.2.4-4　ADA 抗体価（低抗体価／中程度から高抗体価）別及び中和抗体の有無（陽性／陰性）別のクリアランス値の比較（ベイズ推定値の箱ひげ図）

日本人を対象とした母集団薬物動態解析（RHAT 母集団薬物動態解析）の結果

日本人乾癬患者に関しても、免疫原性の CL に対する影響を定量的に検討するため、主要母集団薬物動態解析のモデル及びデータ、並びに RHAT 試験のデータを用いて RHAT 母集団薬物動態解析を実施した。主要母集団薬物動態解析モデルで CL に影響を与える因子と特定された ADA 抗体価及び中和抗体の有無を、RHAT 母集団薬物動態解析モデルにも組み入れた。RHAT 試験において中和抗体陽性試料は認められず、ADA 抗体価も比較的低かった（≤1：640）。RHAT 母集団薬物動態解析モデルより推定した ADA 陰性時及び陽性時の CL（左図）及び ADA 陽性時の ADA 陰性時に対する CL 比（右図）を図 2.7.2.4-5 に示す。ADA 陽性時の CL と陰性時の CL は、大きく重なっており、ADA 陽性時の CL の増加はそれほど大きくなかった［CL の増加の中央値（範囲）は約 10%（5%～22%）であり、ADA 抗体価の範囲は 1：5～1：640 であった］。RHAT 試験の ADA 陽性データは併合データセット全体の ADA 陽性データに比べわずかであったため、RHAT 母集団薬物動態モデルにおける ADA 抗体価及び中和抗体の有無（陽性／陰性）の CL に及ぼす影響に対し、RHAT 試験の免疫原性データが大きく寄与したとは考えにくい。しかしながら、モデルからは ADA 抗体価が CL に及ぼす影響はそれほど大きくないと推測でき、それは、RHAT 試験の実測データに基づく結果（ADA 陽性例の曝露量は ADA 陰性例に比べわずかに低いが分布は大きく重なっている）（付録図 2.7.2.5-15、付録図 2.7.2.5-16）と一貫していた。



One ADA positive sample was collected prior to the first dose, hence without CL estimate and not plotted.

Source: 5.3.3.5.4-RHAT Pop PK report-Figure 8.9.

図 2.7.2.4-5 RHAT 母集団薬物動態解析の最終モデルから推定した ADA 陰性時及び陽性時のクリアランス（左図）及び ADA 陽性時の陰性時に対するクリアランス比（右図）（RHAT 母集団薬物動態解析）

副次曝露量−反応解析対象集団での結果

副次曝露量−反応解析対象集団での結果は、主要曝露量−反応解析の結果と一貫していた。低抗体価（<1：160）の ADA 陽性例の大部分の被験者で、イキセキズマブの曝露量は ADA 陰性例の曝露量と同程度であり、イキセキズマブの臨床的有効性も同程度であ

った（第 2.7.3.3.3.3 項）。一方、中程度から高度の抗体価（≥1：160）の ADA 陽性例では、導入投与期間及び維持投与期間の C_{trough}（実測値）の範囲は全体的に低かった。

導入投与期間及び維持投与期間での ADA 陽性の中和抗体未確定例のイキセキズマブの濃度（実測値）範囲は、ADA 陰性例の濃度範囲と同程度であった。一方、中和抗体陽性例でのイキセキズマブの濃度範囲は、ADA 陰性例及び ADA 陽性の中和抗体未確定例と比較して、はるかに低かった。

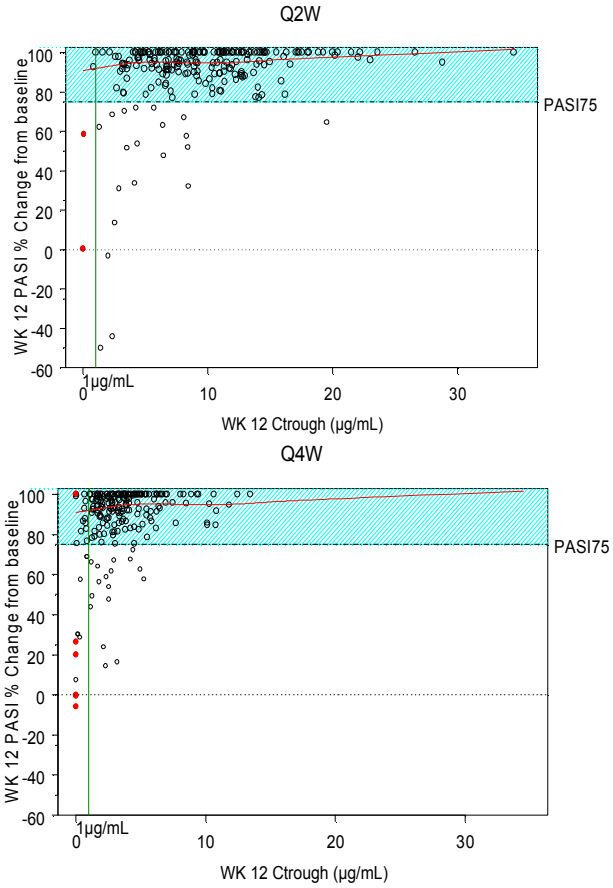
関節症性乾癬

活動性関節症性乾癬患者を対象とした RHAP 試験において、ADA 陽性例の血清中イキセキズマブ濃度は、ADA 陰性例の血清中イキセキズマブ濃度を四分位に分けた場合の低い濃度区分の範囲内となる傾向が認められた（付録図 2.7.2.5-17）。この傾向は局面型皮疹を有する乾癬患者における結果と一致していた（第 2.7.2.4.1.4 項）。

2.7.2.4.1.4.1　曝露量有効性関係に及ぼす免疫原性の影響

主要母集団薬物動態解析の結果、CL は、ADA 抗体価の上昇及び中和抗体陽性例で増加した。曝露量-反応関係の最終モデルでは、ADA 抗体価、TE-ADA 及び中和抗体の有無は、統計学的に有意な共変量とは特定されなかった。したがって、免疫原性が曝露量有効性関係に及ぼす影響の程度は、免疫原性が曝露量に及ぼす影響から説明可能であると考えられた。

12 週時の PASI スコア（実測値）のベースラインからの変化率について、中和抗体発現（中和抗体陽性）時のイキセキズマブの曝露量との関係を評価した。この結果、Q2W 投与群では、中和抗体陽性例 2 例中 2 例の曝露量は定量下限未満（BQL）であり、PASI 75 を達成しなかった。Q4W 投与群では、中和抗体陽性例 5 例中 4 例が PASI 75 を達成しなかった。これらの結果から、曝露量及び反応性の低下には、主に中和抗体発現（中和抗体陽性）が関連していると考えられた（図 2.7.2.4-6）。



Abbreviations: Nab = neutralizing anti-drug antibody; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TE-ADA = treatment-emergent anti-drug antibody; WK = week.

Red circles represent patients who were NAb positive at Week 12.

Red line – loess fit; green line = 1 µg/ml and shaded area represents a PASI score>75%

Source: 5.3.3.5.2-RHAG/RHAJ/RHAZ Pop PK report-Figure 10.4.

図 2.7.2.4-6　TE-ADA 陽性例を対象とした 12 週時における PASI スコアのベースラインからの変化率に対する中和抗体発現の影響
（RHAZ 試験、導入投与期間）有効性に対する免疫原性の影響

有効性に対する免疫原性の影響を第 2.7.3.3.3.3 項に示す。イキセキズマブの有効性を検証する重要な試験となる RHAZ 試験、RHBA 試験、RHBC 試験のいずれの試験でも、低抗体価を有する TE-ADA 陽性例の有効性［sPGA（0 又は 1）及び PASI 75］の反応率は、TE-ADA 陰性例と同程度であった。全体的に、中和抗体陽性が確定している被験者では、イキセキズマブ濃度が低下し、反応の減少がみられたか又は無効例（ノンレスポンダー）であった。

2.7.2.4.1.5　TE-ADA 発現の有無別の有害事象

TE-ADA 発現の有無別の有害事象を第 2.7.4 項に要約した。TE-ADA 発現の有無と有害事象発現の有無に明確な関連はみられなかった。ADA 抗体価が上昇した被験者で認められた所見を検討した結果、過敏症反応と免疫原性との関連を裏付ける結果は得られなか

った。しかしこの結果は、個々の症例で認められた過敏症反応に対する免疫原性の関連を否定するものではない。

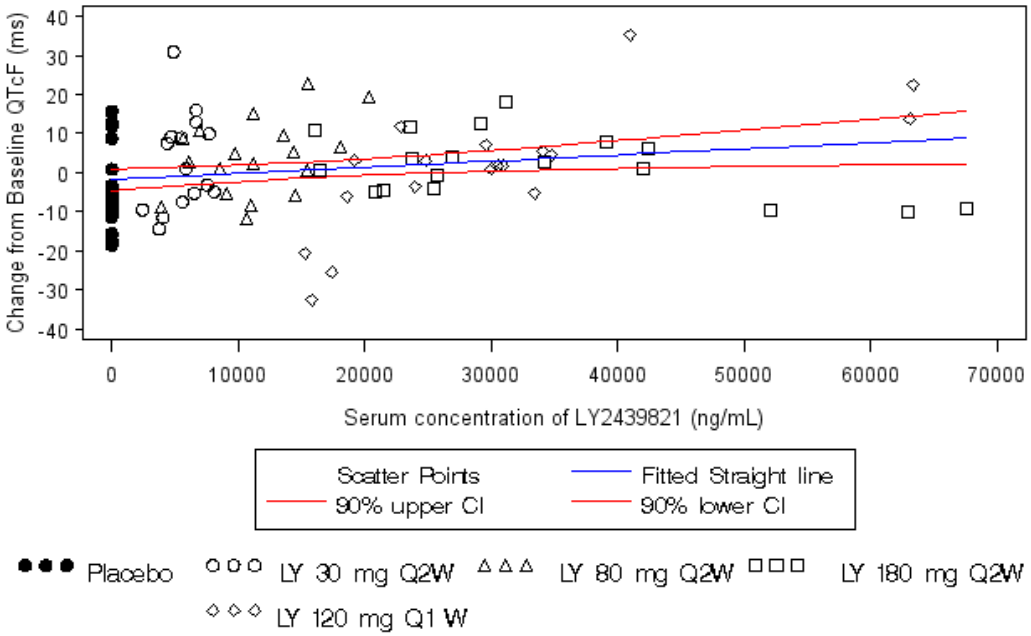
2.7.2.4.2　QT 延長に対する影響

以下の結果より、他の高分子生物学的製剤と同様に、イキセキズマブに関する QT/QTc 評価試験は実施しなかった。

イキセキズマブは治療標的に対して高い選択性を有する高分子化合物であり、カニクイザル及びヒト正常組織パネルを用いた組織交差反応性試験では、心筋組織において結合は認められなかった（第 2.6.6.8.4 項）。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では、イキセキズマブを 50 mg/kg/週までの用量で最大 39 週間投与したとき、心電図に重要な変化はみられず、治験薬に関連した心拍数で補正した QT 間隔（QTc 間隔）の変化も認められなかった。イキセキズマブは human ether-a-go-go-related gene（hERG）チャネルに結合せず、QT 延長リスクには関連しないことが予測された。

日本人における QTc の評価は、日本人関節リウマチ患者を対象とした第 I 相 RHAL 試験の結果を基に行った。日本人関節リウマチ患者を対象にイキセキズマブ 30、80、120 及び 180 mg を反復皮下投与したとき、Fridericia 補正式で補正した QT（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（RHAL 試験 第 2.7.6 項）。さらに、QTcF 間隔のベースラインからの変化量に、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量と血清中イキセキズマブ濃度の散布図における回帰直線の傾きは、統計学的に有意（p=0.034）であった（図 2.7.2.4-7）。しかし、日本人の血清中濃度のほぼ上限になると考えられる体重 40 kg の日本人患者に、推奨用法・用量（80 mg Q2W）のイキセキズマブを反復皮下投与したときの $C_{max,ss}$ の 90%予測区間の上限の推定値（46.8 μg/mL）において、QTcF 間隔に臨床的に重要な変化は認められないと予想された。第 III 相試験［RHAZ 試験（日本人を含む）、RHBA 試験、RHBC 試験］のルーチンの心電図検査においても、エタネルセプト投与後又はプラセボ投与後と比較して、イキセキズマブ投与後の QTc 間隔（低値／高値）及び QTc 間隔のベースラインからの変化量に、臨床的に重要な差はなかった（第 2.7.4.4.2 項）。



Abbreviations: CI = confidence interval; LY = ixekizumab (LY2439821); Q1W = every week; Q2W = every 2 weeks; QTcF = QTc based on Fridericia's correction method.

Equation of regression line: change from baseline QTcF = -1.8208 + 0.0001588721*ixekizumab concentration.

P value slope: 0.034

Baseline for this study was defined as Week 0, Day 0, pre-injection.

Source: 5.3.3.2.1-RHAL clinical study report-Figure RHAL.8.3

図 2.7.2.4-7　血清中イキセキズマブ濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量の関係（RHAL 試験）

M2.7.2.5　付録

医薬品部会不提出部分（92 頁～183 頁）

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

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 1
2.7.3.1　背景及び概観 3
2.7.3.1.1　試験デザイン 12
2.7.3.1.1.1　第 I 相試験：RHAG 試験 12
2.7.3.1.1.2　第 II 相試験：RHAJ 試験 12
2.7.3.1.1.3　第 III 相比較試験：RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験 13
2.7.3.1.1.4　非盲検第 III 相試験：RHAT 及び RHBL 試験 14
2.7.3.1.1.4.1　RHAT 試験 14
2.7.3.1.1.4.2　RHBL 試験 15
2.7.3.1.1.5　第 III 相比較試験（関節症性乾癬）：RHAP 試験 16
2.7.3.1.2　有効性の評価項目 20
2.7.3.1.2.1　乾癬に関する有効性の指標 20
2.7.3.1.2.1.1　Psoriasis Area and Severity Index 20
2.7.3.1.2.1.2　Static Physician Global Assessment 20
2.7.3.1.2.1.3　Nail Psoriasis Severity Index 20
2.7.3.1.2.1.4　Psoriasis Scalp Severity Index 21
2.7.3.1.2.1.5　Psoriasis Palmoplantar Severity Index 21
2.7.3.1.2.1.6　Percent of Body Surface Area 21
2.7.3.1.2.1.7　全般改善度 21
2.7.3.1.2.1.8　皮膚症状の評価 21
2.7.3.1.2.2　関節症性乾癬に関する有効性の指標 21
2.7.3.1.2.2.1　被験者による疼痛度の評価（関節炎） 21
2.7.3.1.2.2.2　米国リウマチ学会の 20%改善基準 22
2.7.3.1.2.2.3　健康評価質問票 機能障害指数（HAQ-DI） 22
2.7.3.1.2.2.4　van der Heijde Modified Total Sharp Score（mTSS） 22
2.7.3.1.2.3　ヘルスアウトカム 23
2.7.3.1.2.3.1　Itch Numeric Rating Scale 23
2.7.3.1.2.3.2　Dermatology Life Quality Index 23
2.7.3.1.2.3.3　Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey 23
2.7.3.1.3　統計解析 23
2.7.3.1.3.1　第 I 相試験：RHAG 試験 23
2.7.3.1.3.2　第 II 相試験：RHAJ 試験（Part A） 24
2.7.3.1.3.3　第 III 相比較試験：RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験 24
2.7.3.1.3.3.1　RHAZ 試験 24
2.7.3.1.3.3.1.1　導入投与期間 24
2.7.3.1.3.3.1.2　維持投与期間 25
2.7.3.1.3.3.2　RHBA 及び RHBC 試験 25
2.7.3.1.3.3.2.1　導入投与期間（RHBA 及び RHBC 試験） 25
2.7.3.1.3.3.2.2　維持投与期間（RHBA 試験） 26
2.7.3.1.3.3.3　併合解析（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験） 26
2.7.3.1.3.4　非盲検第 III 相試験 27
2.7.3.1.3.4.1　RHAT 試験 27
2.7.3.1.3.4.2　RHBL 試験 27
2.7.3.1.3.5　第 III 相比較試験（関節症性乾癬）：RHAP 試験 28
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 29
2.7.3.2.1　第 I 相試験 29
2.7.3.2.2　第 II 相試験 29
2.7.3.2.3　第 III 相比較試験 30
2.7.3.2.4　非盲検第 III 相試験 33
2.7.3.2.5　第 III 相比較試験（関節症性乾癬） 36

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 41
2.7.3.3.1 試験対象集団 41
2.7.3.3.1.1 第 III 相比較試験：RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験 41
2.7.3.3.1.2 非盲検第 III 相試験：RHAT 試験 49
2.7.3.3.2 有効性試験結果の比較 56
2.7.3.3.2.1 導入投与期間の有効性 56
2.7.3.3.2.1.1 乾癬の皮膚病変に対する主な有効性評価項目 56
2.7.3.3.2.1.1.1 第 III 相比較試験：RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験 56
2.7.3.3.2.1.1.2 非盲検第 III 相試験：RHAT 試験 68
2.7.3.3.2.1.2 その他の有効性評価項目 70
2.7.3.3.2.1.2.1 第 III 相比較試験：RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験 70
2.7.3.3.2.1.2.2 非盲検第 III 相試験：RHAT 試験 74
2.7.3.3.2.1.3 ヘルスアウトカム 75
2.7.3.3.2.1.3.1 第 III 相比較試験：RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験 75
2.7.3.3.2.1.3.2 非盲検第 III 相試験：RHAT 試験 81
2.7.3.3.2.2 維持投与期間の有効性 82
2.7.3.3.2.2.1 乾癬の病変に対する主な有効性評価項目 82
2.7.3.3.2.2.1.1 第 III 相比較試験：RHAZ 試験及び RHBA 試験 82
2.7.3.3.2.2.1.2 非盲検第 III 相試験：RHAT 試験 91
2.7.3.3.2.2.2 その他の有効性評価項目 93
2.7.3.3.2.2.2.1 第 III 相比較試験：RHAZ 試験及び RHBA 試験 93
2.7.3.3.2.2.2.2 非盲検第 III 相試験：RHAT 試験 98
2.7.3.3.2.2.3 ヘルスアウトカム 98
2.7.3.3.2.2.3.1 第 III 相比較試験：RHAZ 試験及び RHBA 試験 98
2.7.3.3.2.2.3.2 非盲検第 III 相試験：RHAT 試験 104
2.7.3.3.2.3 第 III 相比較試験の併合解析の結果 105
2.7.3.3.2.3.1 試験対象集団 105
2.7.3.3.2.3.2 導入投与期間の有効性 109
2.7.3.3.2.3.3 維持投与期間の有効性 115
2.7.3.3.3 部分集団の比較 120
2.7.3.3.3.1 第 III 相比較試験における部分集団解析：RHAZ 試験 120
2.7.3.3.3.1.1 日本人集団と全体集団の有効性の結果の一貫性 120
2.7.3.3.3.1.1.1 導入投与期間の有効性 120
2.7.3.3.3.1.1.1.1 被験者背景及び被験者の内訳 120
2.7.3.3.3.1.1.1.2 PASI 及び sPGA 128
2.7.3.3.3.1.1.1.3 その他の評価項目：NAPSI 129
2.7.3.3.3.1.1.1.4 ヘルスアウトカム：Itch NRS、DLQI 130
2.7.3.3.3.1.1.2 維持投与期間の有効性 132
2.7.3.3.3.1.1.2.1 被験者背景及び被験者の内訳 132
2.7.3.3.3.1.1.2.2 PASI 及び sPGA 139
2.7.3.3.3.1.1.3 有効性の結論：日本人集団と外国人集団及び全体集団 140
2.7.3.3.3.2 第 III 相比較試験の併合解析セットを用いた部分集団解析 141
2.7.3.3.3.3 免疫原性が有効性に与える影響 160
2.7.3.3.3.3.1 導入投与期間の免疫原性 160
2.7.3.3.3.3.2 維持投与期間の免疫原性 166
2.7.3.3.3.4 日本人集団における部分集団解析 171
2.7.3.3.3.4.1 日本人集団における部分集団解析 171
2.7.3.3.3.4.2 自己投与が有効性に与える影響: RHAZ 試験、RHAT 試験及び RHAP 試験 173

2.7.3.3.3.4.2.1　RHAZ 試験 173
2.7.3.3.3.4.2.2　RHAT 試験 175
2.7.3.3.3.4.2.3　RHAP 試験 177
2.7.3.3.3.4.3　汎発性膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症における有効性：RHAT 試験 177
2.7.3.3.3.4.3.1　被験者背景及び被験者の内訳 177
2.7.3.3.3.4.3.2　導入投与期間の有効性（12 週時まで） 177
2.7.3.3.3.4.3.2.1　有効性評価項目：全般改善度、皮膚症状の評価、PASI、sPGA 177
2.7.3.3.3.4.3.2.2　他の有効性評価項目：NAPSI、BSA、PSSI 179
2.7.3.3.3.4.3.2.3　ヘルスアウトカム：Itch NRS、DLQI 180
2.7.3.3.3.4.3.3　維持投与期間の有効性（52 週時まで） 181
2.7.3.3.3.4.3.3.1　有効性評価項目：全般改善度、皮膚症状の評価、PASI、sPGA 181
2.7.3.3.3.4.3.3.2　他の有効性評価項目：NAPSI、BSA 及び PSSI 184
2.7.3.3.3.4.3.3.3　ヘルスアウトカム：Itch NRS 及び DLQI 186
2.7.3.3.3.4.4　関節症性乾癬患者の関節症状に対する有効性：RHAZ 試験、RHAT 試験 187
2.7.3.3.3.4.4.1　被験者の内訳 187
2.7.3.3.3.4.4.2　導入投与期間の有効性（12 週時まで） 188
2.7.3.3.3.4.4.2.1　有効性評価項目：ACR20、被験者による疼痛度の評価（関節炎） 188
2.7.3.3.3.4.4.3　維持投与期間の有効性（52 週時まで） 188
2.7.3.3.3.4.4.3.1　有効性評価項目：ACR20、被験者による疼痛度の評価（関節炎） 188
2.7.3.3.3.5　関節症性乾癬患者における有効性 189
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 190
2.7.3.4.1　第 III 相試験における投与量の根拠 190
2.7.3.4.2　曝露量-反応関係 191
2.7.3.4.3　イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与（導入投与期間）の妥当性 192
2.7.3.4.4　イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与（維持投与期間）の妥当性 195
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 198
2.7.3.5.1　被験者の内訳 198
2.7.3.5.2　再発 198
2.7.3.5.3　リバウンド 201
2.7.3.5.4　再発後のイキセキズマブ再投与による有効性 201
2.7.3.5.5　ノンレスポンダーに対するイキセキズマブの臨床効果 206

2.7.3　臨床的有効性

略語及び定義一覧

ACR20	米国リウマチ学会の 20%改善基準（American College of Rheumatology 20 responder index）
ACR50	米国リウマチ学会の 50%改善基準（American College of Rheumatology 50 responder index）
ACR70	米国リウマチ学会の 70%改善基準（American College of Rheumatology 70 responder index）
ADA	抗イキセキズマブ抗体（anti-drug antibody）
AI	オートインジェクター（auto-injector）
ANCOVA	共分散分析（analysis of covariance）
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
bDMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬の生物学的製剤（biologic disease-modifying antirheumatic drug）
BSA	体表面積に占める乾癬病変の割合（percent of body surface area）
BMI	体格指数（body mass index）
CASPAR	classification criteria for psoriatic arthritis
cDMARD	従来型の疾患修飾性抗リウマチ薬（conventional disease-modifying antirheumatic drug）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
DLQI	皮膚の状態に関するアンケート（dermatology life quality index）
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying antirheumatic drug）
ETN	エタネルセプト（etanercept）
FAS	最大の解析対象集団（full analysis set）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準（Good Clinical Practice）
HAQ-DI	健康評価質問票 機能障害指数（health assessment questionnaire disability index）
IEAP	有効性併合解析計画書（integrated efficacy analysis plan）
IL	インターロイキン（interleukin）
Itch NRS	かゆみの点数評価スケール（itch numeric rating scale）
ITT	intent-to-treat
LOCF	最終観測値の代入（last observation carried forward）
MCID	臨床的意義のある変化（minimally clinically important difference）
MCS	精神的健康度（mental health component summary）
mBOCF	ベースライン値による欠測値の補完（modified baseline observation carried forward）
mITT	modified intent-to-treat
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-effects model for repeated measures）
MPP	乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（Psoriasis Maintenance Integrated Analysis Set）
mTSS	van der Heijde modified Total Sharp Score
NAPSI	爪乾癬重症度指数（nail psoriasis severity index）
NRI	non-responder imputation

PAC	乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（Psoriasis Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set）
PASI	乾癬の面積と重症度の指標（psoriasis area and severity index）
PASI 50	PASI におけるベースラインから 50%以上の改善（at least a 50% improvement in PASI score from baseline）
PASI 75	PASI におけるベースラインから 75%以上の改善（at least a 75% improvement in PASI score from baseline）
PASI 90	PASI におけるベースラインから 90%以上の改善（at least a 90% improvement in PASI score from baseline）
PASI 100	PASI におけるベースラインから 100%の改善（a 100% improvement in PASI score from baseline）
PBO	プラセボ（placebo）
PCS	身体的健康度（physical component summary）
PGA	医師による総合評価（physician global assessment）
PPASI	掌蹠の乾癬の面積と重症度の指標（palmoplantar psoriasis area and severity index）
PPC	乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set）
PPS	per protocol set
PRO	患者報告アウトカム（patient-reported outcome）
PSSI	頭皮乾癬重症度指数（psoriasis scalp severity index）
QIDS-SR16	自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価（quick inventory of depressive symptomatology 16 items self report）
QOL	クオリティ・オブ・ライフ（quality of life）
Q2W	2 週に 1 回（once every 2 weeks）
Q4W	4 週に 1 回（once every 4 weeks）
Q12W	12 週に 1 回（once every 12 weeks）
IXE80Q2W	イキセキズマブ 80 mg を 2 週に 1 回投与
IXE80Q4W	イキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回投与
IXE80Q12W	イキセキズマブ 80 mg を 12 週に 1 回投与
IXE80Q2W/IXE80Q4W	イキセキズマブ 80 mg を導入投与期間に 2 週に 1 回、維持投与期間に 4 週に 1 回投与
IXE80Q2W/IXE80Q12W	イキセキズマブ 80 mg を導入投与期間に 2 週に 1 回、維持投与期間に 12 週に 1 回投与
IXE80Q4W/IXE80Q4W	イキセキズマブ 80 mg を導入投与期間に 4 週に 1 回、維持投与期間に 4 週に 1 回投与
IXE80Q4W/IXE80Q12W	イキセキズマブ 80 mg を導入投与期間に 4 週に 1 回、維持投与期間に 12 週に 1 回投与
SF-36	medical outcome study 36-item short form 健康調査票（medical outcomes study 36-item short form health survey）
sPGA	医師による静的総合評価（static physician global assessment）
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
TE-ADA	治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（treatment-emergent ADA）
TNF	腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）
VAS	visual analog scale
WPAI-PSO	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（乾癬）（work productivity and activity impairment-psoriasis）

2.7.3.1 背景及び概観

イキセキズマブの乾癬に対する有効性を検討した臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

中等症から重症の乾癬患者を対象としたイキセキズマブの有効性は、プラセボ又は対照薬を用いた第 III 相比較試験 3 試験［I1F-MC-RHAZ 試験（RHAZ 試験）、I1F-MC-RHBA 試験（RHBA 試験）、I1F-MC-RHBC 試験（RHBC 試験）］及び非盲検第 III 相試験 2 試験［I1F-JE-RHAT 試験（RHAT 試験）及び I1F-MC-RHBL 試験（RHBL 試験）］で評価した。

このうち、日本人乾癬患者を対象としたイキセキズマブの有効性は、国際共同第 III 相試験の RHAZ 試験及び国内第 III 相試験の RHAT 試験で評価した。

国際共同第 III 相比較試験（RHAZ 試験）（評価資料）

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、イキセキズマブの有効性についてプラセボに対する優越性を無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相国際共同試験で検討した。

本試験は導入投与期間と維持投与期間で構成され、有効性評価はそれぞれの期間で行った。12 週間の導入投与期間では、イキセキズマブの 2 週に 1 回（Q2W）投与又は 4 週に 1 回（Q4W）投与群に無作為化し、イキセキズマブの有効性（優越性）をプラセボと比較した。主要な評価項目として、医師による静的総合評価（sPGA）スコアが 0（無症状）又は 1（ごく軽度）［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［sPGA（0 又は 1）達成率］及び乾癬の面積と重症度の指標（PASI）におけるベースラインから 75%以上の改善（PASI 75）を達成した被験者の割合（PASI 75 達成率）を用いた。48 週間の維持投与期間では、導入投与期間にイキセキズマブを投与され、さらに 12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成した被験者（レスポンダー）を、イキセキズマブ投与群かプラセボ投与群に再無作為化し、48 週間（60 週時までの維持投与期間）の有効性の維持効果を検討した。

導入投与期間の開始時にイキセキズマブ投与群に無作為化された被験者に対し、0 週時にイキセキズマブを開始用量 160 mg で皮下投与した。その後、導入投与期間にはイキセキズマブ 80 mg を Q4W 又は Q2W で投与した。維持投与期間では、12 週時にレスポンダーと判断された被験者をイキセキズマブ 80 mg 12 週に 1 回（Q12W）投与群、80 mg Q4W 投与群、プラセボ投与群のいずれかに再無作為化し投与した。したがって、導入投与期間にイキセキズマブを投与されたレスポンダーに対する 60 週時までのイキセキズマブの投与方法は Q2W/Q4W、Q2W/Q12W、Q2W/PBO、Q4W/Q4W、Q4W/Q12W 及び Q4W/PBO（導入投与期間／維持投与期間）のいずれかであった。RHAZ 試験では、33 例の局面型皮疹を有する日本人乾癬患者が無作為化され、そのうち 3 例は関節症性乾癬患者であった。

国内非盲検第 III 相試験（RHAT 試験）（評価資料）

中等症から重症の局面型皮疹を有する日本人乾癬患者を対象に、非盲検、単群、国内第 III 相試験でイキセキズマブの有効性を検討した。

本試験は導入投与期間、維持投与期間、治験薬投与休止期間及び治験薬再投与期間で構成され、本承認申請ではそのうち導入投与期間及び維持投与期間について、それぞれ有効性を評価した。主要な評価項目として PASI 75 達成率を用いた。

12 週間の導入投与期間では、0 週時にイキセキズマブを開始用量 160 mg で皮下投与し、その後、導入投与期間にはイキセキズマブ 80 mg を Q2W で投与した。40 週間の維持投与期間ではイキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与した。

本試験には 91 例の日本人乾癬患者が組み入れられた。その内訳は、局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例、膿疱性乾癬（汎発性）患者 5 例、乾癬性紅皮症患者 8 例であった。局面型皮疹を有する乾癬患者のうち、11 例は関節症性乾癬患者であった。

本承認申請におけるイキセキズマブの乾癬に対する有効性は、外国人患者も対象に検討した。

外国第 I 相試験［I1F-MC-RHAG 試験（RHAG 試験）］（参考資料）

外国人乾癬患者を対象にイキセキズマブを反復投与したときの薬力学特性［PASI 及び医師による総合評価（PGA）］を無作為化、被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、用量漸増第 I 相試験で検討した。

外国第 II 相試験［I1F-MC-RHAJ 試験（RHAJ 試験）］（評価資料）

中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者を対象に、イキセキズマブ 10、25、75 又は 150 mg を 0、2、4、8、12 及び 16 週に投与し、12 週時の PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）を無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量反応第 II 相試験で評価した。

外国第 III 相比較試験（RHBA 試験及び RHBC 試験）（評価資料）

中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者を対象に、イキセキズマブのプラセボ及びエタネルセプト（乾癬に対して国内未承認）に対する優越性を無作為化、二重盲検、プラセボ対照又は実薬対照、並行群間比較、第 III 相試験である RHBA 試験及び RHBC 試験で検討した。これらの 2 試験では、RHAZ 試験と同一の 3 つのイキセキズマブの投与方法（イキセキズマブ 80 mg Q2W、80 mg Q4W、80 mg Q12W）について評価した。

RHBA 試験では、導入投与期間（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与及び 80 mg Q2W）及び維持投与期間（イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与及び 80 mg Q4W）の投与方法について評価した。

RHBC 試験では、導入投与期間（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与及び 80 mg Q2W）の投与方法について評価した。

外国非盲検第 III 相試験（RHBL 試験）（参考資料）

中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者を対象に、プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを用いた投与がイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響を非盲検第 III 相 RHBL 試験で検討した。この試験では、副次的目的として、12 週時の PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）を指標としてイキセキズマブの有効性を検討した。

併合解析

第 III 相比較試験 3 試験（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）のデータを用いて有効性の併合解析を実施した。これら 3 試験の主要な試験デザインは共通しているため、イキセキズマブの適切な投与方法を検討するための有効性の併合解析を行うことは妥当であると考えた。

導入投与期間の併合解析は、乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set、PPC）を用いた。このデータセットは、RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験を対象とした。

維持投与期間の併合解析は、乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（Psoriasis Maintenance Integrated Analysis Set、MPP）を用いた。このデータセットは、RHAZ 試験及び RHBA 試験を対象とした。

対照薬との比較には、乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（Psoriasis Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set、PAC）を用いた。このデータセットは、RHBA 試験及び RHBC 試験を対象とした。

部分集団解析

国際共同第 III 相試験（RHAZ 試験）の結果を用いて、日本人患者における有効性を評価することの妥当性を検討した。すなわち、RHAZ 試験のデータを用いて、全体集団と日本人集団の有効性成績の一貫性及び外国人集団と日本人集団の有効性成績の類似性を確認した。

内因性及び外因性要因が有効性に及ぼす影響の検討を目的として、第 III 相比較試験（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）の併合データを用いて部分集団解析を実施した。さらに、第 III 相比較試験の併合データを用いた部分集団解析では、免疫原性が有効性に与える影響を検討した。また、国内非盲検第 III 相試験（RHAT 試験）のデータを用いて部分集団解析を実施し、日本人患者で内因性及び外因性要因が有効性に与える影響を検討した。

RHAT 試験のデータを用いて、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者におけるイキセキズマブの有効性を検討した。

RHAZ 試験及び RHAT 試験に組み入れられた関節症性乾癬患者の結果に加え、活動性関節症性乾癬患者を対象とした第 III 相試験である RHAP 試験の結果を用いて、関節症性乾癬患者におけるイキセキズマブの有効性を検討した。

RHAZ 試験、RHAT 試験及び RHAP 試験で、日本人集団を対象にイキセキズマブの自己投与が有効性（RHAZ 試験及び RHAT 試験では皮膚症状、RHAP 試験では関節症状）に与える影響を評価した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬（製剤の種類）投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第 I 相試験									
参考資料	I1F-MC-RHAG（米国）	第 5.3.3.2.3 項	尋常性乾癬患者にイキ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。	第 I 相、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	イキセキズマブ又はプラセボを 2 週に 1 回、合計 3 回投与（1 回 5、15、50、150 mg を皮下投与、又は 15 mg を静脈内投与）	46 例（イキセキズマブ投与 37 例、プラセボ投与 9 例）	尋常性乾癬患者	4 週間	完了 完全な報告書
第 II 相試験									
評価資料	I1F-MC-RHAJ（デンマーク、米国）	第 5.3.5.1.1 項	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、乾癬の面積と重症度の指標（PASI）におけるベースラインから 75%以上の改善（PASI 75）を達成した被験者の割合について、イキセキズマブのプラセボに対する優越性を検討する（12 週時）。 各投与群における PASI スコアのベースラインからの改善率について回帰分析を用いて推定する。	2 Part からなる第 II 相、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：長期継続、非盲検試験	Part A：イキセキズマブ 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：イキセキズマブ 120 mg を 4 週に 1 回皮下投与 治験実施計画書（c 版：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日承認）の適用開始以降は、最長 240 週時（5 年）まで、イキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回皮下投与	Part A：142 例（イキセキズマブ投与 115 例、プラセボ投与 27 例） Part B：イキセキズマブ投与 120 例	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者	Part A：20 週間 Part B：最長 240 週間	Part A：完了 完全な報告書 Part B：継続中 別途報告書作成予定

試験の種類 (評価・ 参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬（製剤の種類） 投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 III 相比較試験									
評価資料	I1F-MC-RHAZ（UNCOVER-1）（日本、オーストラリア、北米 2 ヵ国、欧州 7 ヵ国）	第 5.3.5.1.2 項	中等症から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 週に 1 回又は 4 週に 1 回投与し、以下を評価することにより、イキセキズマブのプラセボに対する優越性を検討する（12 週時）。 ・医師による静的総合評価（sPGA）スコアが 0 又は 1［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 ・PASI 75 を達成した被験者の割合	第 III 相、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	導入投与期間：イキセキズマブを開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg を 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回皮下投与 プラセボを 0 週時から 2 週に 1 回皮下投与 維持投与期間及び継続投与期間：イキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回又は 12 週に 1 回皮下投与 プラセボを 4 週に 1 回皮下投与	導入投与期間：1296 例（イキセキズマブ投与 865 例、プラセボ投与 431 例）	中等症から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）	導入投与期間：12 週間 維持投与期間：48 週間 継続投与期間： 204 週間	継続中 中間報告書（12 週、60 週）
評価資料	I1F-MC-RHBA（UNCOVER-2）（オーストラリア、欧州 9 ヵ国、北米 2 ヵ国）	第 5.3.5.1.3 項	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、以下の被験者の割合からイキ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（12 週時）。 a. sPGA（0 又は 1）、かつベースラインから 2 ポイント以上改善 b. PASI 75 を達成	第 III 相、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	導入投与期間：イキセキズマブを開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg を 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回皮下投与 エタネルセプト 50 mg を 0 週時から週 2 回皮下投与 プラセボを 0 週時から 2 週に 1 回皮下投与 維持投与期間：イキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回又は 12 週に 1 回皮下投与 プラセボを 4 週に 1 回皮下投与 継続投与期間：イキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回又は 12 週に 1 回皮下投与 プラセボを 4 週に 1 回皮下投与	導入投与期間：1224 例（イキセキズマブ投与 698 例、エタネルセプト投与 358 例、プラセボ投与 168 例）	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者	導入投与期間：12 週間 維持投与期間：48 週間 継続投与期間： 204 週間	継続中 中間報告書（12 週、36 週）

試験の種類 (評価・ 参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬（製剤の種類） 投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
評価資料	I1F-MC-RHBC（UNCOVER-3）（北米 2 ヵ国、中南米 3 ヵ国、欧州 4 ヵ国、ロシア）	第 5.3.5.1.4 項	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、以下の被験者の割合からイキ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（12 週時）。 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、以下の被験者の割合からイキ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（12 週時）。 a. sPGA（0 又は 1）、かつベースラインから 2 ポイント以上改善 b. PASI 75 を達成	第 III 相、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	導入投与期間：イキセキズマブを開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg を 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回皮下投与 エタネルセプト 50 mg を 0 週時から週 2 回皮下投与 プラセボを 0 週時から 2 週に 1 回皮下投与 継続投与期間：イキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回皮下投与	導入投与期間：1346 例（イキセキズマブ投与 771 例、エタネルセプト投与 382 例、プラセボ投与 193 例）	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者	導入投与期間：12 週間 継続投与期間：252 週間	継続中 中間報告書（12 週）

試験の種類 (評価・ 参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬（製剤の種類） 投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
評価資料	I1F-MC-RHAP（SPIRIT-P1）（日本、北米2ヵ国、メキシコ、欧州10ヵ国、ロシア）	第5.3.5.1.5項	疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）の生物学的製剤（bDMARD）による治療歴のない活動性関節症性乾癬患者を対象に、イキセキズマブ80 mgを4週に1回又は2週に1回投与したときの、イキセキズマブのプラセボに対する優越性を、24週時の米国リウマチ学会（ACR）の20%改善基準（ACR20）を達成した被験者の割合（ACR20改善率）を指標として評価する。	第III相、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	二重盲検投与期間：イキセキズマブを開始用量160 mgとして0週時に皮下投与、以降80 mgを2週に1回又は4週に1回皮下投与 プラセボを0週時から2週に1回皮下投与 アダリムマブ40 mgを0週時から2週に1回皮下投与 継続投与期間及び長期継続投与期間：イキセキズマブ80 mgを2週に1回又は4週に1回皮下投与	二重盲検投与期間：417例（イキセキズマブ投与210例、アダリムマブ投与101例、プラセボ投与106例）	bDMARDによる治療歴のない活動性関節症性乾癬患者	二重盲検投与期間：24週間 継続投与期間：28週間 長期継続投与期間：104週間	継続中 中間報告書（24週）

試験の種類 (評価・ 参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬（製剤の種類） 投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
非盲検第 III 相試験									
評価資料	I1F-JE-RHAT（UNCOVER-J）（日本）	第 5.3.5.2.1 項	中等症から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）、膿疱性乾癬（汎発性）患者及び乾癬性紅皮症患者を対象に、開始用量 160 mg のイキセキズマブを投与した後、80 mg を 2 週に 1 回投与した際の反応性（12 週時）を、PASI 75 を達成した被験者の割合を用いて検討する。	第 III 相、多施設共同、単群、非盲検、長期投与試験	導入投与期間：イキセキズマブを開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg を 2 週に 1 回皮下投与 維持投与期間及び治験薬再投与期間：イキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回皮下投与	91 例（イキセキズマブ投与 91 例）	中等症から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）、膿疱性乾癬（汎発性）患者及び乾癬性紅皮症患者	導入投与期間：12 週間 維持投与期間：12～52 週 治験薬投与休止期間：52 週～最長 100 週 治験薬再投与期間：治験薬再投与から最長 192 週間	継続中 中間報告書（12 週、52 週）
参考資料	I1F-MC-RHBL（UNCOVER-A）（米国）	第 5.3.3.4.1 項	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象にイキセキズマブを開始用量 160 mg で皮下投与した際のプレフィルドシリンジ又はオートインジェクターが薬物動態に与える影響を検討する。	第 III 相、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験	プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを用いて、イキセキズマブを開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg を 2 週に 1 回皮下投与 継続投与期間：4 週に 1 回 80 mg を、プレフィルドシリンジを用いて皮下投与	204 例（イキセキズマブ投与 204 例）	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者	投与期間：12 週間 継続投与期間：40 週間	継続中 中間報告書（12 週）

Sources：各試験の治験実施計画書及び総括報告書

2.7.3.1.1 試験デザイン

2.7.3.1.1.1 第 I 相試験：RHAG 試験

RHAG 試験は、乾癬患者におけるイキセキズマブの安全性及び忍容性を検討し、さらにイキセキズマブの薬物動態及び薬力学についても検討した、無作為化、被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、用量漸増第 I 相試験である（第 2.7.6.3 項参照）。

主な組み入れ基準

- 無作為化の前 6 ヵ月以上にわたって慢性の尋常性乾癬と診断された患者
- PASI スコアが 13 以上である患者
- 乾癬病変が体表面積の 15%以上を占める局面型皮疹を有する乾癬患者
- 体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下の患者
- 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び滴状乾癬患者は除外した。

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、プラセボ対照試験
- 被験者にはプラセボ、イキセキズマブ（5、15、50 又は 150 mg）を皮下投与、もしくはイキセキズマブ 15 mg を静脈内投与した。
- 薬力学の評価における有効性指標は PASI 及び PGA を用いた。

2.7.3.1.1.2 第 II 相試験：RHAJ 試験

RHAJ 試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に 12 週時のイキセキズマブの有効性を検討した、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量反応第 II 相試験である（第 2.7.6.5 項参照）。

主な組み入れ基準

- 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
- PASI スコアが 12 以上の患者
- sPGA スコアが 3 以上の患者
- 体表面積の 10%以上を占める乾癬病変を有する乾癬患者
- 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び滴状乾癬患者は除外した。
- 前治療薬、併用療法、病歴、及び安全性に関する組み入れ基準について、第 II 相試験及び第 III 相試験で共通の除外基準を設定した。

試験デザイン

- 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
- プラセボ又はイキセキズマブ（10、25、75 又は 150 mg）を 0、2、4、8、12 及び 16 週時に皮下投与した。
- PASI、sPGA 及び皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）を主な評価項目とした。
- 治験担当医師は、乾癬の治療経験がある皮膚科医又は内科医とした。

2.7.3.1.1.3 第 III 相比較試験：RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験

イキセキズマブの有効性を検証するため、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相比較試験 3 試験（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）を実施した。いずれの試験においても、Q4W 又は Q2W 投与をしたときの 12 週間の導入投与期間におけるイキセキズマブの有効性をプラセボと比較するとともに、RHBA 試験及び RHBC 試験では実薬対照であるエタネルセプトとも比較した。RHAZ 及び RHBA 試験では、導入投与期間にイキセキズマブを投与され、さらに 12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成した被験者（レスポンダー）を、イキセキズマブ投与群かプラセボ投与群に再無作為化し、48 週間（60 週時までの維持投与期間）の有効性の維持効果を検討した。RHBA 試験では中間解析用データカットオフを、最後の被験者が維持投与期間の 36 週時まで試験を完了した時点とした。維持投与期間は、導入投与期間とは個別にイキセキズマブの有効性の維持効果を検討することを目的として設けた（第 III 相試験における用量設定の根拠は第 2.7.3.4 項参照）。

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 III 相比較試験に共通する主な組み入れ基準及び試験デザインを表 2.7.3.1-2 に示す。要点は、以下のとおりである。

主な組み入れ基準

- 光線療法又は乾癬の全身療法の対象となる患者。ベースライン（0 週時）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、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
- 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び滴状乾癬患者は除外した。
- 前治療／併用療法、及び病歴／安全性に関連する除外基準は試験間で同一とした（ただし、エタネルセプトの使用歴を除く）。

試験デザイン

- 国際共同試験、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
- 12 週間の導入投与期間におけるイキセキズマブの投与方法（80 mg Q4W 投与及び Q2W 投与）
- 48 週間（12～60 週時）の維持投与期間におけるイキセキズマブの投与方法（80 mg Q12W 投与及び Q4W 投与）（RHAZ 及び RHBA 試験のみ）
- 同じ主要評価項目及び副次的評価項目を用いた。
- 治験担当医師は、乾癬の治療経験がある皮膚科医又は内科医とした。

第 III 相比較試験における試験間のデザインの違いを以下に示す。

- RHBA 及び RHBC 試験ではエタネルセプトを対照薬としたため、除外基準にエタネルセプトの使用歴を含めた。
- かゆみの程度、DLQI、爪乾癬の評価はいずれの試験でも副次的目的とした。RHAZ 及び RHBC 試験では Gate-keeping 法を用いて多重性を調整した。RHAZ 試験では、classification criteria for psoriatic arthritis（CASPAR）基準に基づき関節症性乾癬と診断された被験者（日本人のみ）は、被験者による疼痛度の評価（関節炎）を用いて関節症状に対する有効性の評価を行った。また、スクリーニングで腫脹及び圧痛関

節数がいずれも 3 以上であった被験者は、米国リウマチ学会の 20%改善基準（ACR20）による評価も行った。

- RHBC 試験では盲検下の維持投与期間を設けなかった（導入投与期間に続いて非盲検下で 5 年間の長期投与期間を設けた）。
- RHBA 試験及び RHBC 試験では 0 週時に無作為化し、施設で層別化した。RHAZ 試験の層別因子は地域（北米又はその他）、全身療法（3 種類未満又は 3 種類以上の既存の全身療法に対し、反応不良、不耐、又は禁忌に分類）及び体重（100 kg 未満又は 100 kg 以上）とした。RHBA 試験の 12 週時の再無作為化では導入投与期間の投与量及び投与方法を層別因子としたが、RHAZ 試験では導入投与期間の投与量、投与方法及び体重を層別因子とした。

以上、これら試験のデザインは類似しており、各試験結果を比較しイキセキズマブの有効性を結論付けることは妥当と考えられた。さらに、これら有効性データの併合解析を実施することは妥当と考えられた。

2.7.3.1.1.4 非盲検第 III 相試験：RHAT 及び RHBL 試験

非盲検第 III 相試験（RHAT 及び RHBL 試験）の試験デザインを以下に要約する。これらの試験では、第 III 相比較試験（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）と共通する組み入れ基準を設定した。

2.7.3.1.1.4.1 RHAT 試験

RHAT 試験は、局面型皮疹を有する日本人乾癬患者を対象にイキセキズマブの 12 週時の有効性及び長期投与時の安全性を評価することを目的とした非盲検第 III 相試験である。本試験では、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び関節症性乾癬患者における有効性も検討した。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症は重症度の高い乾癬の病型であり、倫理的観点から長期間の安全性及び有効性を検討するには、非盲検、単群を用いる試験デザインが適当と考えた。本試験では、プラセボ投与群を設定しなかったが、この試験デザインは他の薬剤で長期投与時の安全性を評価した試験のデザインと類似している。

主な組み入れ基準

対象となる被験者集団における病型（局面型皮疹を有する乾癬）及び疾患の重症度について、第 III 相比較試験と共通する選択／除外基準を設定した。

- 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ており、かつ以下のいずれかに該当する患者
  - 局面型皮疹を有する乾癬のみ［ベースラインの前 6 ヵ月以上にわたって局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）と診断された患者、かつ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、かつ体表面積の 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、厚生労働省／日本皮膚科学会の定める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、体表面積の 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］

- 滴状乾癬を有する患者は除外した。
- 前治療薬、併用療法、病歴及び安全性に関連する除外基準については、第 III 相比較試験と同じ基準を設定した。
- 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は局面型皮疹を有する乾癬患者とは異なる基準を設定した（例：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）（第 2.7.6.9 項参照）。
- 関節症性乾癬の確定診断には CASPAR 基準を用いた。

試験デザイン

- 多施設共同、非盲検試験であり、プラセボ投与群及び実薬対照群は設けなかった。
- 12 週間の導入投与期間では、イキセキズマブを開始用量 160 mg で投与し、その後 80 mg を Q2W で投与した。
- 12～52 週時までの維持投与期間では、イキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与した。
- 第 III 相比較試験と共通する評価項目を用いた［PASI、sPGA、体表面積に占める乾癬病変の割合（BSA）、かゆみの点数評価スケール（Itch NRS）、DLQI、爪乾癬重症度指数（NAPSI）及び頭皮乾癬重症度指数（PSSI）］。
- 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症では、全般改善度、皮膚症状の評価（膿疱性乾癬のみ）についても評価した。
- 関節症性乾癬では、関節症状の評価として、被験者による疼痛度の評価（関節炎）を用いた。また、スクリーニング及びベースラインで腫脹及び圧痛関節数が 3 以上であった被験者は、ACR20 についても評価した。
- 治験担当医師は、乾癬の治療経験がある皮膚科医又は内科医とした。

2.7.3.1.1.4.2 RHBL 試験

RHBL 試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者にイキセキズマブをプレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを用いて、開始用量 160 mg で皮下投与したときの薬物動態を検討した。副次的目的として、イキセキズマブの有効性についても検討した。

主な組み入れ基準

対象となる被験者集団における病型（局面型皮疹を有する乾癬）及び疾患の重症度について、第 III 相比較試験と共通する選択／除外基準を設定した。

- ベースラインの前 6 ヵ月以上にわたって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、かつ体表面積の 10%以上を占める乾癬病変を有する患者
- 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び滴状乾癬患者は除外した。
- 前治療薬、併用療法、病歴及び安全性に関連する除外基準については、第 III 相比較試験と同じ基準を設定した（ただし、エタネルセプトの使用歴を除く）。

試験デザイン

- 多施設共同、非盲検試験であり、プラセボ投与群及び実薬対照群は設けなかった。

- 12 週間の投与期間では、イキセキズマブを開始用量 160 mg で投与し、その後 80 mg を Q2W で投与した。
- 第 III 相比較試験と共通する評価項目を設定した（PASI 及び sPGA）。
- 治験担当医師は、乾癬の治療経験がある皮膚科医又は内科医とした。
- RHBL 試験では、第 III 相比較試験とは異なり、以下のとおり層別して無作為化した。
  - 0 週時に、被験者を体重カテゴリー（80 kg 未満、80 kg 以上 100 kg 以下、100 kg 超）及び投与部位（腕、大腿部又は腹部）で層別し、注入器（プレフィルドシリンジ又はオートインジェクター）別に無作為化した。

2.7.3.1.1.5 第 III 相比較試験（関節症性乾癬）：RHAP 試験

RHAP 試験は、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）の生物学的製剤（bDMARD）による治療歴のない活動性関節症性乾癬患者を対象とし、イキセキズマブの有効性及び安全性の評価を目的とした、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、第 III 相比較試験である。RHAP 試験では、24 週間にわたりイキセキズマブ 80 mg を Q4W 又は Q2W 投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較した。試験の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を用いた。RHAP 試験では中間解析用データカットオフを、最後の被験者が二重盲検投与期間を完了（24 週時）又は中止した時点までとした（第 2.7.6.12 項参照）。

主な組み入れ基準

- 関節症性乾癬の確定診断から少なくとも 6 ヵ月経過しており、スクリーニングで CASPAR 基準に適合している患者
- スクリーニング及びベースラインに、活動性関節症性乾癬（66/68 関節数に基づき、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 3 関節以上と定義）と判定された患者
- 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

これらの基準は過去に実施された関節症性乾癬を対象とした臨床試験と同様であった（Kavanaugh et al. 2014）。

試験デザイン

- 国際共同試験、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照試験
- 24 週間の二重盲検投与期間では、被験者はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群、プラセボ投与群、又はアダリムマブ投与群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為化された。
- 二重盲検投与期間では、0 週時にイキセキズマブを開始用量 160 mg で投与し、その後、イキセキズマブ 80 mg を Q4W 又は Q2W で投与した。アダリムマブは 40 mg を Q2W で投与した（アダリムマブ 80 mg の開始用量は用いなかった）。16 週時に効果不十分例（圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの改善がいずれも 20%未満）と判定された被験者には、レスキュー治療（併用療法の変更）が実施された。イキセキズマブ投与群の効果不十分例は、用法・用量を変更せずにイキセキズマブの投与を継続した。プラセボ投与群又はアダリムマブ投与群の効果不十分例は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群又は 80 mg Q2W 投与群のいずれかに 1：1 の比で再無作為化された。プラセボ投与群の効果不十分例は 16 週時からイキセキズマブの投与を開始し、アダリムマブ投与群の効果不十分例は、ウォッシュアウトとして 24 週

時までプラセボを投与した後、イキセキズマブの投与を開始した。

- 有効性の主要評価項目には ACR20 改善率を用い、関節症状の改善を評価した。また、健康評価質問票 機能障害指数（HAQ-DI）及び van der Heijde modified Total Sharp Score（mTSS）を用いて、24 週時に関節症性乾癬による身体機能障害の改善及び関節の構造的損傷進展の抑制を評価した。さらに、ベースラインで局面型皮疹を有し、かつ BSA が 3%以上であった被験者では、PASI を用いて皮膚症状の改善を評価した。
- 関節評価における偏りを最小とするため、ACR における腫脹関節数及び圧痛関節数は、独立した盲検下の関節評価者が評価した。また、mTSS の評価における X 線画像の読影は独立した読影担当者による中央判定とした。

表 2.7.3.1-2　局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験デザインの要約

	RHAZ 試験（1296 例） 安全性及び有効性を評価するプラセボ対照試験	RHBA 試験（1224 例） 安全性及び有効性を評価するプラセボ及び実薬対照（エタネルセプト）試験	RHBC 試験（1346 例） 安全性及び有効性を評価するプラセボ及び実薬対照（エタネルセプト）試験	RHAT 試験（91 例） 安全性及び有効性を評価する非盲検試験	RHBL 試験（204 例） 薬物動態、有効性及び安全性を評価する非盲検試験
対象被験者	光線療法又は全身療法の対象となる、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者				
疾患重症度	体表面積の 10%以上を占める乾癬、PASI スコアが 12 以上、及び sPGA スコアが 3 以上				
導入投与期間（12 週時まで）の用法・用量	イキセキズマブ投与群： 0 週時に開始用量 160 mg を皮下投与、以降 80 mg を Q4W 又は Q2W で皮下投与 プラセボ投与群： 0 週時から Q2W で皮下投与 各投与群に 1：1：1 の割合で無作為化した。	イキセキズマブ投与群： 0 週時に開始用量 160 mg を皮下投与、以降 80 mg を Q4W 又は Q2W で皮下投与 プラセボ投与群： 0 週時から Q2W で皮下投与 エタネルセプト投与群： 50 mg を 0 週時から週 2 回皮下投与 各投与群に 2：2：1：2 の割合で無作為化した。		イキセキズマブを 0 週時に開始用量 160 mg を皮下投与、以降 80 mg を Q2W で皮下投与	
維持投与期間（12～52 又は 60 週時まで）の用法・用量	維持投与期間主要解析集団（12～60 週時）[a] イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群、80 mg Q4W 投与群、プラセボ投与群 各投与群に 1：1：1 の割合で再無作為化した。再発した被験者にはイキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与した。		―	維持投与期間（12～52 週） イキセキズマブ 80 mg Q4W	―
	維持投与期間副次解析集団（12～60 週時）[b] イキセキズマブ 80 mg Q4W（12 週時にノンレスポンダー）[c] プラセボ（導入投与期間にプラセボ又はエタネルセプトを投与された被験者で、12 週時にレスポンダー） 再発が認められた被験者はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与に切り替えた。				

継続投与期間の用法・用量	イキセキズマブ 80 mg Q12W、80 mg Q4W、プラセボ		イキセキズマブ 80 mg Q4W	イキセキズマブ 80 mg Q4W（治験薬再投与期間）[d]	イキセキズマブ 80 mg Q4W[e]
主要評価項目	12 週時の PASI 75、sPGA（0 又は 1）			12 週時の PASI 75	―
二重盲検期間	60 週間		12 週間	―	
本承認申請資料に含めた有効性及びヘルスアウトカムデータ[f]	60 週時までのすべてのデータ	60 週時までのデータ（中間解析のデータを用いた。カットオフ日を最後の被験者が 36 週時まで試験を完了した日とした）	12 週時までのすべてのデータ	52 週時までのすべてのデータ	12 週時までのすべてのデータ

[a] 導入投与期間でイキセキズマブを投与され、レスポンダー［sPGA（0 又は 1）を達成］と判断された被験者
[b] 0 週時にプラセボ投与群もしくはエタネルセプト投与群（RHBA 試験のみ）に無作為化された、又はイキセキズマブ投与群に無作為化され 12 週時にノンレスポンダー（12 週時に sPGA スコアが 2 以上）に分類された被験者
[c] エタネルセプト投与群のノンレスポンダーは、4 週間のウォッシュアウト期間を設けるため 12 週時はプラセボを投与し、16 週時よりイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与を開始した。
[d] 維持投与期間終了時（52 週時）に PASI 75 を達成した被験者は、最大 48 週間の治験薬休止期間に移行し、治験薬休止期間を完了（100 週時）又は再発（PASI 50 以下）が認められた後、治験薬再投与期間に移行した。治験薬再投与期間ではイキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与した。ただし、乾癬性紅皮症又は膿疱性乾癬の被験者は、維持投与期間終了時（52 週時）に、PASI スコアにかかわらず、治験薬再投与期間に移行した。
[e] 12 週時までの投与期間を完了し、かつ中止基準に該当しない被験者は継続投与期間に移行可能とした。
[f] 維持投与期間の有効性及びヘルスアウトカムの評価は、60 週を終了した被験者、60 週前に試験を中止した被験者、又は 60 週前に再発した被験者を対象とした。
Sources：各試験の治験実施計画書及び総括報告書

2.7.3.1.2 有効性の評価項目

2.7.3.1.2.1 乾癬に関する有効性の指標

表 2.7.3.1-2 に示すとおり、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象としてイキセキズマブの有効性を検証する第 III 相比較試験では、主要評価項目を、PASI 及び sPGA とした。いずれも乾癬治療において効能・効果を示すための指標として日本でも広く受け入れられており、有効性の主要評価項目として推奨されている（European Medicines Agency [EMA] 2004; Food and Drug Administration [FDA] 2010a “Draft Guidance on Calcipotriene”）。

2.7.3.1.2.1.1 Psoriasis Area and Severity Index

Psoriasis Area and Severity Index（PASI）は、4 ヵ所の解剖学的領域（頭部及び頚部、体幹、両上肢、両下肢）の体表病変の範囲の評価と、各領域における鱗屑、紅斑及び浸潤／肥厚の重症度の評価を組み合わせたものであり、得られる総スコアは乾癬病変が認められない場合の 0 から最も重度の場合の 72 の範囲となる。臨床的に意味のある反応は、PASI におけるベースラインから 75%以上の改善を示す PASI 75 とした。なお、健康関連クオリティ・オブ・ライフ（健康関連 QOL）のより高いレベルでの改善が関連していると考えられる、高い PASI 改善である PASI 90、及び寛解を示す PASI 100 を副次的評価項目とした（Puig 2014）。

2.7.3.1.2.1.2 Static Physician Global Assessment

Static Physician Global Assessment（sPGA）は、任意の時点における医師による乾癬病変の総合評価である。膨疹、紅斑、及び鱗屑の性状によって、病変全体をカテゴリー分けする。反応性の解析のために、乾癬の重症度を、無症状（0）、ごく軽度（1）、軽度（2）、中等度（3）、重度（4）、又は極めて重度（5）のいずれかで評価する。第 III 相比較試験の主要評価項目の一つは sPGA（0 又は 1）達成率とした。なお、sPGA（0 又は 1）は病変の最小化又は寛解の臨床的に意味のある反応を意味する。より臨床的に重要な寛解を示す sPGA（0）は、主な副次的評価項目とした。

2.7.3.1.2.1.3 Nail Psoriasis Severity Index

Nail Psoriasis Severity Index（NAPSI）は、爪乾癬の重症度の評価に広く用いられている指標である（Augustin and Ogilvie 2010）。

この評価スケールでは、各爪単位で病変の範囲により、爪床病変及び爪母病変の重症度を評価する。イキセキズマブの臨床試験では、手指爪の病変の重症度についてのみ評価した。手指爪を仮想の水平線及び垂直線で 4 分割する。各領域の爪床乾癬病変及び爪母乾癬病変の有無［あり（スコア 1）又はなし（スコア 0）］に応じて、爪床乾癬病変（0～4）及び爪母乾癬病変（0～4）のスコアで各爪を評価する。各爪の NAPSI スコアは、4 分割してできた各領域の爪床乾癬病変及び爪母乾癬病変のスコアの合計で求める（最大スコア 8）。それぞれの手指爪を評価し、すべての手指爪のスコアの合計を総 NAPSI スコア（0～80）とする（Rich and Scher 2003）。

2.7.3.1.2.1.4 Psoriasis Scalp Severity Index

ベースライン時に頭部に病変を認める被験者については、Psoriasis Scalp Severity Index（PSSI）を用いて評価した。PSSI は、鱗屑、紅斑及び浸潤／肥厚のスコアの合計に頭皮病変の範囲のスコアを乗じて算出する、複合的スコア（0～72）である。

2.7.3.1.2.1.5 Psoriasis Palmoplantar Severity Index

掌蹠に病変を認める被験者については、Psoriasis Palmoplantar Severity Index（掌蹠の乾癬の面積と重症度の指標、PPASI）を用いて評価した。PPASI は、鱗屑、紅斑及び浸潤／肥厚のスコアの合計に手掌及び足底病変の範囲のスコアを乗じて算出する、複合的スコア（0～72）である。

2.7.3.1.2.1.6 Percent of Body Surface Area

Percent of Body Surface Area（BSA）は、治験担当医師が被験者の体表面積に占める乾癬病変の割合（%）を評価する指標である。1%は、被験者の手掌（掌、手指、及び母指を含む）の大きさに相当する（National Psoriasis Foundation [NPF] 2009）。BSA は、0%（病変なし）～100%（全身に病変あり）の連続尺度で示される。

2.7.3.1.2.1.7 全般改善度

全般改善度は、スクリーニングとベースライン時に膿疱性乾癬もしくは乾癬性紅皮症を有する被験者でのみ評価した。全般改善度は、乾癬の所見の比較により、（1）消失、（2）改善、（3）変化なし、（4）悪化の 4 段階で評価した。全般改善度は、乾癬の所見、PASI スコア、sPGA スコア、及びその他の指標に基づき、ベースライン時との比較によって評価した。

2.7.3.1.2.1.8 皮膚症状の評価

スクリーニングとベースライン時に膿疱性乾癬を有する患者のみ、膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010（岩月 et al. 2010）に従って、皮膚症状を評価した。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。

2.7.3.1.2.2 関節症性乾癬に関する有効性の指標

2.7.3.1.2.2.1 被験者による疼痛度の評価（関節炎）

被験者による疼痛度の評価（関節炎）は、関節症性乾癬患者でのみ評価した。被験者による疼痛度の評価（関節炎）は、横軸が 100 mm の visual analog scale（VAS）を用いて、関節症性乾癬による現在の関節痛を評価するための、自己評価による単一項目評価スケールである。横軸の 1 ヵ所にマークをつけることで、関節症性乾癬による関節痛の総合的重症度を示す（0 = 痛みなし、100 = 想像できる最も重度の痛み）。被験者による疼痛度の評価（関節炎）は ACR20 の評価項目に含まれる。

2.7.3.1.2.2.2 米国リウマチ学会の 20%改善基準

ACR20 は、関節症性乾癬患者であり、かつスクリーニング及びベースラインで（RHAZ 試験ではスクリーニングのみ）、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 3 以上であった被験者でのみ評価した。関節症性乾癬の症状及び症状の改善は、関節リウマチの臨床的評価項目、検査値及び機能的評価項目を複合して評価される。「ACR20 改善」とは、疼痛（圧痛）関節数と腫脹関節数の双方の 20%以上の改善、さらに次の 5 項目のうち 3 項目以上で 20%以上の改善があった被験者である。

- 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（関節症性乾癬）
- 医師による疾患活動性の全般的評価（関節症性乾癬）
- HAQ-DI
- 高感度 C 反応性タンパク

RHAP 試験では ACR20 改善率を主要評価項目とした。

2.7.3.1.2.2.3 健康評価質問票 機能障害指数（HAQ-DI）

HAQ-DI は、自己記入式の標準化された質問票であり、関節症性乾癬による身体機能障害を評価するために一般に使用されている。質問票は 8 つの大項目（衣服の着脱と身支度、起立、食事、歩行、衛生、とどく範囲、握力、家事や雑用）に関する 24 項目で構成される（Fries et al. 1980; Fries et al. 1982; Matsuda et al. 2003）。

質問票の 8 つの大項目に、被験者の感じる困難の度合について 4 段階（0 = 何の困難もなくできる、1 = 少し困難だができる、2 = かなり困難だができる、3 = まったくできない）で表す。特別な補助や器具の使用、介助の必要性も評価する。各大項目のスコアを平均し、機能障害度を計算する。HAQ-DI におけるベースラインから 0.35 ポイント以上の減少は臨床的意義のある変化（MCID）と考えられている（Mease et al. 2011）。また、HAQ-DI は ACR20 の評価項目に含まれる。

2.7.3.1.2.2.4 van der Heijde Modified Total Sharp Score（mTSS）

関節の構造的損傷進展の評価には、関節症性乾癬での評価のために一部改変した van der Heijde modified Total Sharp Score（mTSS）を用いた（van der Heijde 2005）。mTSS では、骨びらん（手／手首の 20 部位、足の 12 部位）及び関節裂隙狭小化（手／手首の 20 部位、足の 6 部位）の程度を定量化し、スコアが大きいほどその程度が高い。mTSS は手足の各関節の経時的変化を評価するのに感度の高い評価方法として関節リウマチの臨床研究などで広く使用されており、関節症性乾癬患者を対象として過去に実施された TNF 阻害剤の臨床試験においても使用されている（Mease et al. 2004; Mease et al. 2005; Breedveld et al. 2006; van der Heijde et al. 2007; Kivitz et al. 2014）。

2.7.3.1.2.3 ヘルスアウトカム

2.7.3.1.2.3.1 Itch Numeric Rating Scale

Itch Numeric Rating Scale（Itch NRS）は、単一項目による患者報告アウトカム（PRO）である。被験者が評価する 0～10 の 11 ポイントの横軸スケールで、0 が「そう痒なし」、10 が「想像できる最悪のそう痒」を表す。過去 24 時間の最も程度が悪かったそう痒について、その状態を最もよく表す数値を丸で囲み、乾癬に起因するそう痒の総合的重症度を示す。Itch NRS の臨床的に意味のある反応は、4 ポイント以上の減少と定義した。本指標は米国食品医薬品局（FDA）の PRO ガイダンス（FDA 2009）に従って開発され、その妥当性が確認されている。

2.7.3.1.2.3.2 Dermatology Life Quality Index

乾癬が健康関連 QOL に与える影響は、その妥当性が確認済みの dermatology Life Quality Index（DLQI）を用いて評価した。DLQI は、被験者が評価する 10 項目の質問からなる QOL の簡易質問票で、「症状と感情」、「日常生活機能」、「余暇」、「仕事や就業」、「人間関係」、「治療」の 6 つの下位尺度で構成される（Finlay and Khan 1994）。DLQI は、局面型皮疹を有する乾癬患者への使用について、その妥当性が量的及び質的に十分に検証されている（Basra et al. 2008; Safikhani et al. 2013）。合計スコアは以下のように分類される：0～1（no effect）、2～5（small effect）、6～10（moderate effect）、11～20（very large effect）、21～30（extremely large effect）（Hongbo et al. 2005; Basra et al. 2008）。局面型皮疹を有する乾癬患者の QOL においては、DLQI のベースラインから 5 ポイント以上の変化（減少）を臨床的に意味のある改善とみなす（Khilji et al. 2002）。

2.7.3.1.2.3.3 Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey

Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey（Medical Outcome Study 36-Item Short Form 健康調査票、SF-36）は、身体機能、日常役割機能（身体）、日常役割機能（精神）、体の痛み、活力、社会生活機能、心の健康、及び全体的健康感の項目からなる、過去 1 週間の健康調査を行うための 36 項目の自己記入式の評価である。身体的健康度（PCS）スコア及び精神的健康度（MCS）スコアにより、精神状態及び身体状態を包括的に評価する。サマリースコアは 0～100 のいずれかで、スコアが高いほど機能レベル及び健康状態が良好であることを示す（Maruish 2011）。

2.7.3.1.3 統計解析

2.7.3.1.3.1 第 I 相試験：RHAG 試験

PASI スコアのベースラインからの改善率は、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-effects model for repeated measures、MMRM）により解析した。PASI スコアのベースライン値を共変量、被験者を変量効果とし、用量、時点及びそれらの交互作用を固定効果とした。PGA においても同様の解析を行った。

2.7.3.1.3.2 第 II 相試験：RHAJ 試験（Part A）

有効性の主要な解析には、modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団を用いた。mITT 解析対象集団は、無作為化されたすべての被験者のうち、治験薬（イキセキズマブ又はプラセボ）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とした。12 週時の最終評価データとしては、最終観測値の代入（last observation carried forward、LOCF）を用いた。PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率を要約し、イキセキズマブの各投与群とプラセボ投与群を Fisher の直接確率計算（両側）を用いて統計学的に比較した。さらに、ベースラインから 12 週時までの各評価時点での PASI 改善率については、MMRM を用いた解析も実施した。12 週時のベースラインからの PASI 改善率（LOCF）を指標とした用量反応性の検討には、非線形回帰モデル（E_{max} モデル）を用いた。

2.7.3.1.3.3 第 III 相比較試験：RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験

導入投与期間の有効性の解析には、intent to treat（ITT）解析対象集団を用いた。ITT 解析対象集団は、治験薬の投与を受けたかどうかに関わらず、無作為化されたすべての被験者集団とした。また、維持投与期間の有効性の解析には、維持投与期間主要解析集団を用いた。維持投与期間主要解析集団は、12 週時に再無作為化され、維持投与期間に治験薬の投与を受けた被験者集団とした。解析方法は、各国の規制当局との相談結果に従い、ICH ガイドライン E9「臨床試験のための統計的原則」及び各地域の規制当局のガイドラインに基づいて計画された。

主要評価項目及び主要な副次的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%に制御するため、Gate-keeping 法を用いた。基本的な手順は、Dmitrienko と Tamhane（2011）が開発した方法に基づく。また、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。

2.7.3.1.3.3.1 RHAZ 試験

2.7.3.1.3.3.1.1 導入投与期間

カテゴリー変数（二値変数）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、地域、前治療（生物学的製剤以外の全身療法）及びベースラインの体重カテゴリー（100 kg 未満又は 100 kg 以上）を説明変数としてモデルに含めた。副次解析には、Fisher の直接確率計算を用いた。12 週時で反応性の評価基準を満たさない被験者及びベースライン後の測定値がない被験者を、ノンレスポンダーと定義した（non-responder imputation、NRI）。

連続変数の投与群間の比較には、MMRM を主要な解析とした。MMRM において、投与群、地域、前治療（生物学的製剤以外の全身療法）及びベースラインの体重カテゴリー、時点、及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量としてモデルに含めた。被験者内の誤差をモデル化する共分散構造には無構造の共分散行列を用いた。無構造の共分散行列でモデルが収束しない場合には、Toeplitz 型不均一共分散構造

を用い、それでも収束しない場合には、自己回帰型不均一共分散構造を用いた。分母の自由度の推定には Kenward-Roger 法を用いた。統計的比較には、最小二乗平均値に対するタイプ III 平方和に基づく検定を用い、95%信頼区間も求めた。12 週時及びすべての時点の群間比較を行った。

連続変数の投与群間の比較には、副次解析として共分散分析（analysis of covariance、ANCOVA）を用いた解析も行った。欠測値の補完には、LOCF 及びベースライン値による欠測値の補完（modified baseline observation carried forward、mBOCF）法を用いた。ANCOVA モデルにおいて、投与群、地域、前治療（生物学的製剤以外の全身療法）及びベースラインの体重カテゴリーを固定効果、ベースライン値を共変量としてモデルに含めた。

関節症性乾癬患者の関節症状について、上記の方法を用いず、ACR20 を達成した被験者数及びその割合を、投与群、時点及び期間ごとに示した。被験者による疼痛度の評価（関節炎）は、投与群、時点及び期間ごとに記述統計量を示した。維持投与期間も同様に解析した。

2.7.3.1.3.3.1.2 維持投与期間

カテゴリー変数（二値変数）の投与群間の比較は、ロジスティック回帰分析を用いて解析した。投与群及びベースラインの体重カテゴリーを説明変数としてモデルに含めた。副次解析には、Fisher の直接確率計算を用いた。

連続変数の投与群間の比較には、MMRM を主要な解析とし、ANCOVA を用いた解析も行った。MMRM において、投与群、ベースラインの体重カテゴリー、時点、及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量としてモデルに含めた。ANCOVA モデルにおいては、投与群及びベースラインの体重カテゴリーを固定効果、ベースライン値を共変量としてモデルに含めた。

2.7.3.1.3.3.2 RHBA 及び RHBC 試験

2.7.3.1.3.3.2.1 導入投与期間（RHBA 及び RHBC 試験）

カテゴリー変数（二値変数）における投与群間の比較は、群間差を施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した。カテゴリー変数（二値変数）における欠測値の補完には、NRI 法を用いた。RHAZ 試験とは、無作為化における層別因子が異なるため、異なる解析方法を選択した。副次解析には Fisher の直接確率計算を用いた。

連続変数の投与群間の比較には、MMRM を主要な解析とした。MMRM モデルにおいて、投与群、施設、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量としてモデルに含めた。共分散構造の選択及び分母の自由度の推定は RHAZ 試験と同様とした。統計学的比較には、最小二乗平均値に対するタイプ III 平方和に基づく検定を用い、95%信頼区間も求めた。投与群間の比較は、イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ 80 mg Q4W 及び 80 mg Q2W）、エタネルセプト投与群、プラセボ投与群について 12 週時を含む各時点で行った。

連続変数の投与群間の比較には、副次解析として ANCOVA を用いた解析も行った。欠測値の補完には、LOCF 及び mBOCF 法を用いた。ANCOVA モデルにおいて、投与群、施設を固定効果、ベースライン値を共変量としてモデルに含めた。

2.7.3.1.3.3.2.2 維持投与期間（RHBA 試験）

維持投与期間では最終の被験者が 36 週時まで試験を完了した時点のデータを用いて、導入投与期間とは個別に維持投与期間における有効性維持を検討した。この解析では、維持投与期間主要解析集団のうち、中間解析のための 36 週時のデータカットオフ時点で 60 週を終了した被験者、60 週前に試験を中止した被験者、及び 60 週前に再発（sPGA ≥3）した被験者からなる、維持投与期間主要解析集団における有効性解析対象集団を対象とした。

カテゴリー変数（二値変数）における投与群間の比較には、Fisher の直接確率計算を用いた。

連続変数の投与群間の比較では、MMRM を主要な解析とした。MMRM モデルにおいて、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量としてモデルに含めた。

連続変数の投与群間の比較には、副次解析として ANCOVA を用いた解析も行った。欠測値の補完には、LOCF 及び mBOCF 法を用いた。ANCOVA モデルにおいて、投与群を固定効果、ベースライン値を共変量としてモデルに含めた。

2.7.3.1.3.3.3 併合解析（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

第 III 相比較試験では、データを併合するため投与期間、投与量及び投与方法を比較可能な試験デザインとした。なお、試験デザインの違いから、以下の 3 つの併合データセットを用いた。

- 乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set、PPC）：対象は RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験。導入投与期間でのイキセキズマブ投与群、プラセボ投与群のデータを含む。エタネルセプト群のデータは含まない。
- 乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（Psoriasis Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set、PAC）：対象は RHBA 試験及び RHBC 試験。導入投与期間でのイキセキズマブ投与群、プラセボ投与群、エタネルセプト投与群のデータを含む。
- 乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（Psoriasis Maintenance Integrated Analysis Set、MPP）：対象は RHAZ 試験及び RHBA 試験。12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成した被験者の維持投与期でのイキセキズマブ投与群のデータを含む。維持投与期間は、60 週の投与、中止、再発（sPGA≥3）のいずれか早い時点で終了。RHBA 試験のデータカットオフ日までに、60 週時を完了、中止、再発となった被験者集団を MPP-有効性解析対象集団と定義した。

付録表 2.7.3.6-1 に、併合解析セット、投与期間、投与群、比較した投与群の一覧を示す。

有効性及びヘルスアウトカムのカテゴリー変数（二値変数）における投与群間の比較は、群間差を試験で調整した CMH 検定を用いて解析した。

連続変数の投与群間の比較には、MMRM を主要な解析とし、ANCOVA を用いた解析も行った。MMRM において、投与群、試験、時点、及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量としてモデルに含めた。共分散構造の選択及び分母の自由度の推定は個々の試験と同様とした。ANCOVA モデルにおいて、投与群、試験を固定効果、ベースライン値を共変量としてモデルに含めた。欠測値の補完には、mBOCF 法及び LOCF 法を用いた。

部分集団解析においては、ロジスティック回帰分析を用いて解析し、投与群、試験、部分集団、及び投与群と部分集団の交互作用を説明変数としてモデルに含めた。投与群と部分集団の交互作用は、有意水準 10%で検定した。各部分集団における投与群間差は、交互作用の統計学的有意性に関わらず、試験で層別した CMH 検定を用いて評価した。

解析方法の詳細は、有効性併合解析計画書（IEAP）に示す。

2.7.3.1.3.4 非盲検第 III 相試験

2.7.3.1.3.4.1 RHAT 試験

RHAT 試験では、有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）とし、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 つ有する被験者集団と定義した。

主要評価項目は 12 週時における PASI 75 達成率とした。副次的及び探索的評価項目は記述的に要約した。

12 及び 52 週時に PASI 75 を達成した局面型皮疹を有する乾癬患者集団を対象に、部分集団（人口統計学的データ、ベースラインの疾患重症度、乾癬の前治療薬、爪又は頭部の乾癬病変、及びイキセキズマブ投与前のアレルギー反応に対する前治療）解析を実施した。

カテゴリー変数（二値変数）における欠測値の補完には、NRI 法を用いた。有効性及びヘルスアウトカムのすべての連続変数における欠測値の補完には LOCF 法を用いた。イキセキズマブの自己投与を行った被験者についても、有効性データを要約した。

各投与期間において、病型別（局面型皮疹を有する乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬）の有効性を解析した。

2.7.3.1.3.4.2 RHBL 試験

12 週時に sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 を達成した被験者数及び割合を、注入器別に要約した。欠測値の補完には NRI 法を用いた。注入器別に 95%信頼区間を算出する際には、連続補正を含まない Wilson スコア法を用いた。

2.7.3.1.3.5 第 III 相比較試験（関節症性乾癬）：RHAP 試験

二重盲検投与期間の有効性及びヘルスアウトカムの解析には、ITT 解析対象集団を用いた。ITT 解析対象集団は、治験薬の投与を受けたかどうかに関わらず、無作為化されたすべての被験者集団とした。主要な有効性解析では、per protocol set（PPS）解析対象集団による解析も実施した。PPS 解析対象集団は、投薬を遵守しており、重大な治験実施計画書違反がなく、かつ、担当の治験実施医療機関に、24 週時以前に規制当局への報告を必要とする重大な医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）違反のない、無作為化されたすべての被験者集団とした。

主要評価項目及び主な副次的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%に制御するため、Bonferroni 型の多重調整法に基づく Graphical approach を用いた。Graphical approach では段階的な検定手順を用い、前段階の検定結果に応じて、以降の各段階における検定を実施した。

カテゴリー変数（二値変数）の投与群間の比較には、ロジスティック回帰分析を用い、投与群、地域、ベースライン時の従来型の DMARD（cDMARD）による治療歴をモデルに含めた。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ダーとして取り扱った。

連続変数の投与群間の比較には、MMRM を主要な解析として用いた。MMRM では投与群、地域、ベースライン値、ベースライン時の cDMARD による治療歴、時点、及び投与群と時点の交互作用を固定効果とした。被験者内の誤差をモデル化する共分散構造には、無構造の共分散行列を用いた。無構造の共分散行列が収束しない場合には、Toeplitz 型不均一共分散構造を用い、それでも収束しない場合には、自己回帰型不均一共分散構造、複合対称型共分散構造の順番で用いた。収束を補助するためにリッジ最適化ニュートンラプソン法を用いた。分母の自由度の推定には Kenward-Roger 法を用いた。統計的比較には最小二乗平均値に関するタイプ III 平方和を使用し、95%信頼区間も求めた。MMRM では欠測値を補完しなかった。

連続変数の投与群間の比較では、ANCOVA を用いて感度分析を行った。ANCOVA による比較では、mTSS を除き、欠測値の補完に mBOCF 法を用いた。mTSS の欠測値の補完には線形外挿法を用いた。また、感度分析では全ての有効性の連続変数の補完に LOCF 法も用いた。

イキセキズマブの自己投与を行った被験者についても、有効性データを要約した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

イキセキズマブの乾癬患者での有効性を評価した試験のデザイン及び結果の詳細は、第 2.7.6 項に示す。評価資料とした第 III 相試験の主要な結果は、第 2.7.3.3 項に記載し、試験間で比較した。

2.7.3.2.1 第 I 相試験

RHAG 試験（参考資料）

本試験は、外国人乾癬患者を対象にイキセキズマブ 5、15、50 又は 150 mg を皮下投与、もしくは 15 mg を静脈内投与したときの有効性をプラセボと比較した、被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、用量漸増、第 I 相試験であった。治験薬は、1、15 及び 29 日目に投与した。イキセキズマブの有効性は、PGA 及び PASI を指標として、15、43、85、113 及び 141 日目に評価した。本試験の薬力学の検討結果は、第 2.7.2.2.2.1.1.2 項に要約した。

本試験では、46 例が無作為化され、そのうち 33 例が試験を完了した。

50 mg 皮下投与群及び 150 mg 皮下投与群において、15～141 日目のすべての時点で、プラセボ投与群と比較して PASI スコアの平均値において統計学的に有意な改善が認められた（いずれも $p<0.05$、MMRM）。

PGA スコアの平均値は、PASI と同様に、イキセキズマブ投与開始から試験完了まで、高い投与量ほど大きな改善が得られた。

2.7.3.2.2 第 II 相試験

RHAJ 試験（評価資料）

本試験は、Part A 及び Part B の 2 つのパートに分けて実施した。Part A は、最長 32 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量反応第 II 相試験であった。Part B は、最長 240 週間の任意参加、非盲検、長期継続試験であった。また、240 週時に好中球減少症が認められた被験者については、さらに 24 週間の安全性の追跡調査を実施した。RHAJ 試験の Part A では、中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者 142 例を対象に、イキセキズマブ 10、25、75 及び 150 mg（0、2、4、8、12 及び 16 週）投与時の有効性を評価した。

実施中の Part B では、試験開始当初はイキセキズマブ 120 mg を Q4W で皮下投与していたが、治験実施計画書の改訂によりイキセキズマブ 80 mg の Q4W 皮下投与に変更した。Part B は、最長 240 週間とした。データカットオフ時点で、すべての被験者が Part A を完了していた。

12 週時の PASI 75 達成率（LOCF）では、最低用量であるイキセキズマブ 10 mg 投与群を除き、すべてのイキセキズマブ投与群でプラセボ投与群に対する優越性が示され（いずれも $p<0.001$、Fisher の直接確率計算）、主要目的を達成した。

2 週時の PASI 75 達成率（LOCF）は、150 mg 投与群で 10、25 及び 75 mg 投与群と比べて顕著に高かった。

用量反応性について検討したところ、12 週時のベースラインからの PASI 改善率において統計学的に有意な用量反応性が認められた［p<0.001、非線形回帰モデル（E_{max} モデル）］。副次的評価項目である 12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率（LOCF）は、イキセキズマブ 25、75 及び 150 mg 投与群で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001、Fisher の直接確率計算）。

RHAJ 試験の薬物動態の結果は、第 2.7.2.2.2.1.2 項に示す。PASI についての曝露量反応関係を示す間接反応モデルを構築し、第 III 相試験の投与量及び投与方法の設定に用いた。

2.7.3.2.3 第 III 相比較試験

RHAZ 試験（評価資料）

本試験は、日本人及び外国人の中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、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、第 III 相試験である。試験デザインの要約を表 2.7.3.1-2 に示す。

導入投与期間に、12 週時の主要評価項目［PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率］について、イキセキズマブ 80 mg Q4W 及び 80 mg Q2W 投与群をプラセボ投与群と比較した。

48 週間の維持投与期間においては、導入投与期間にイキセキズマブを投与され、12 週時の反応基準［sPGA（0 又は 1）］を満たし、レスポンダーと判断された被験者について、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群又は 80 mg Q4W 投与群、もしくはイキセキズマブの投与中断となるプラセボ投与群のいずれかに再無作為化した。維持投与期間に再発（sPGA≥3 と定義）が認められた被験者については、イキセキズマブ 80 mg Q4W の投与に切り替えた。維持投与期間では、60 週時までの有効性を評価した。導入投与期間にプラセボを投与され、12 週時にレスポンダーと判断された被験者については、維持投与期間でもプラセボを投与し、再発が認められた被験者はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与に切り替えた。導入投与期間のいずれの投与群においても、ノンレスポンダー（12 週時に sPGA スコアが 2 以上の被験者）と判断された被験者については、維持投与期間に再無作為化せず、イキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与した（第 2.7.6.6 項 図 2.7.6.6-1）。

データカットオフ時点で、すべての被験者が維持投与期間を完了するか、試験を中止していた。

本試験の結果、主要目的である 12 週時の乾癬症状の改善［PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）］についてイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群のプラセボ投与群に対する優越性が示された（いずれも p<0.001、ロジスティック回帰分析）（第 2.7.3.3.2.1.1.1 項）。

主な副次的目的についても、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群のプラセボ投与群に対する優越性が確認された（Gate-keeping 法に基づく）。すなわち、12 週時において、高い PASI 改善（PASI 90）及び寛解［PASI 100 又は sPGA（0）］の達成率は、いずれのイキセキズマブ投与群においてもプラセボ投与群に対する優越性が示された（いずれも p<0.001、ロジスティック回帰分析）。また、12 週時の Itch NRS、DLQI 及び NAPSI におけるベースラインからの改善は、プラセボ投与群と比較して、い

ずれのイキセキズマブ投与群においても統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001、MMRM）。

60 週時に PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合において、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q12W 投与群のプラセボ投与群に対する優越性が確認された（p<0.001、ロジスティック回帰分析）。すなわち、導入投与期間にイキセキズマブを投与され、12 週時にレスポンダーと判断された被験者のうち、60 週時まで PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）を維持した被験者の割合は、いずれのイキセキズマブ投与群でもプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001、ロジスティック回帰分析）（第 2.7.3.3.2.2.1 項）。

その他の副次的目的についても主要目的と同様に、いずれのイキセキズマブ投与群においてもプラセボ投与群に対する優越性が示された。

12 及び 60 週時の、PSSI、PPASI、自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価（QIDS-SR16）、仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（乾癬）（WPAI-PSO）及び被験者による疾患活動性の全般的評価について、プラセボ投与群と比較して、いずれのイキセキズマブ投与群でも統計学的に有意な改善が認められた（第 2.7.6.6.1.3 項）。

導入投与期にイキセキズマブを投与され、12 週時にレスポンダーと判断された被験者を再無作為化した結果、維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q4W 又は Q12W で投与された被験者は、プラセボを投与された被験者と比べて Kaplan-Meier 曲線における再発の割合が統計学的に有意に低く（p<0.001、ログランク検定）、再発までの期間も長かった。

12 週時にプラセボ投与群に再無作為化され、疾患が再発した被験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（0 又は 1）達成率は、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与された被験者で 74.7%、Q2W で投与された被験者で 66.0%であった。

12 週時にプラセボ投与群に再無作為化された被験者の 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。

なお、関節症性乾癬の結果（日本人のみ）については第 2.7.6.6.1.3.2.2.9 項に記載した。

RHBA 試験（評価資料）

本試験は、外国人の中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、実薬対照、並行群間比較、第 III 相試験である。試験デザインの要約を表 2.7.3.1-2 に示す。

RHBA 試験の試験デザインは、導入投与期間に実薬対照であるエタネルセプト投与群を設定したことを除き、RHAZ 試験と同一であった。

導入投与期間にエタネルセプト投与群に無作為化された被験者のうち、12 週時にレスポンダーと判断された被験者は、維持投与期間ではプラセボを投与された。再発が認められた場合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与に切り替えた。ノンレスポンダーについ

ては、維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与した（第 2.7.6.7 項 図 2.7.6.7-1）。

データカットオフは、すべての被験者が 36 週時を完了したか、又は試験を中止した時点とした。データカットオフ日までに、被験者 544 例（44.4%）が維持投与期間（60 週時まで）を完了した。

本試験の結果、主要目的である 12 週時の乾癬症状の改善について、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群の、プラセボ投与群及びエタネルセプト投与群に対する優越性が示された（いずれも p<0.001、CMH 検定）（第 2.7.3.3.2.1.1 項）。

主な副次的目的についても、いずれのイキセキズマブ投与群でもプラセボ投与群及びエタネルセプト投与群に対する優越性が確認された（Gate-keeping 法に基づく）。すなわち、12 週時の、高い PASI 改善（PASI 90）、寛解［PASI 100 又は sPGA（0）］の達成率に、いずれのイキセキズマブ投与群においても、プラセボ投与群及びエタネルセプト投与群に対する優越性が示された（いずれも p<0.001、CMH 検定）。

60 週時に PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合において、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群のプラセボ投与群に対する優越性が確認された。すなわち、導入投与期間にイキセキズマブを投与され、12 週時にレスポンダーと判断された被験者のうち、60 週時まで PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）を維持した被験者の割合は、いずれのイキ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、Fisher の直接確率計算）（第 2.7.3.3.2.2.1 項）。

その他の副次的目的についても、主要目的と同様に、いずれのイキセキズマブ投与群でもプラセボ投与群及びエタネルセプト投与群に対する優越性が示された。

12、60 週時の PSSI、PPASI、QIDS-SR16、WPAI-PSO 及び被験者による疾患活動性の全般的評価について、いずれのイキセキズマブ投与群でもプラセボ投与群と比較して、統計学的に有意な改善が認められた（第 2.7.6.7.1.3 項）。

12 週時にレスポンダーと判断された被験者のうち、再発が認められた被験者の割合は、維持投与期間にイキセキズマブが投与された投与群において、維持投与期間にプラセボが投与された投与群と比較して統計学的に有意に低く、また再発までの期間も統計学的に有意に長かった（p<0.001、ログランク検定）。導入投与期間にイキセキズマブを投与され、維持投与期間にプラセボ投与群に再無作為化されて疾患が再発した被験者にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与したときの 12 週以内の sPGA（0 又は 1）達成率は、64.9%～73.8%であった。

リバウンドは、維持投与期間にプラセボ投与群に再無作為化された被験者の 1.1%に認められた。

RHBC 試験（評価資料）

本試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、実薬対照、並行群間比較、第 III 相試験である。試験デザインの要約を表 2.7.3.1-2 に示す。

RHBC 試験は、導入投与期間については RHBA 試験と同一のデザインとし、維持投与期間は設けなかった（第 2.7.6.8 項 図 2.7.6.8-1）。

データカットオフ時点で、RHBC 試験のすべての被験者が導入投与期間を完了しているか、又は試験を中止していた。

本試験の結果、主要目的である 12 週時の乾癬症状の改善［PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）］について、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群のプラセボ投与群及びエタネルセプト投与群に対する優越性が示された（いずれも p<0.001、CMH 検定）（第 2.7.3.3.2.1.1.1 項）。

主な副次的目的についても、いずれのイキセキズマブ投与群でもプラセボ投与群及びエタネルセプト投与群に対する優越性が確認された（Gate-keeping 法に基づく）。すなわち、12 週時の、高い PASI 改善（PASI 90）、寛解［PASI 100 又は sPGA（0）］の達成率に、いずれのイキセキズマブ投与群においても、プラセボ投与群及びエタネルセプト投与群に対する優越性が示された（いずれも p<0.001、CMH 検定）。

また、12 週時の Itch NRS、DLQI 及び NAPSI におけるベースラインからの改善は、プラセボ投与群及びエタネルセプト投与群と比較して、いずれのイキセキズマブ投与群においても統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001、MMRM）。

12 週時の PSSI、PPASI、QIDS-SR16、WPAI-PSO 及び被験者による疾患活動性の全般的評価について、プラセボ投与群と比較して、いずれのイキセキズマブ投与群でも統計学的に有意な改善が認められた（第 2.7.6.8.1.3 項）。

2.7.3.2.4 非盲検第 III 相試験

RHAT 試験（評価資料）

本試験は、日本人の中等症から重症の乾癬［局面型皮疹を有する乾癬（関節症性乾癬を含む）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症］患者を対象に、12 週間の導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q2W で投与したときの有効性及び安全性を評価する非盲検長期投与試験である。試験デザインの要約を表 2.7.3.1-2 及び第 2.7.6.9 項 図 2.7.6.9-1 に示す。

主要評価項目は PASI 75、副次的評価項目は PASI 90、PASI 100、sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）、NAPSI、PSSI、DLQI などとし、いずれも 12 週時に評価した。導入投与期間を完了した被験者には、次の維持投与期間においてイキセキズマブ 80 mg を Q4W で 40 週間投与した。

本試験には、その他に治験薬投与休止期間及び治験薬再投与期間（192 週間）を設けた。これらは現在進行中であり、本承認申請における臨床概要には結果を記載していない。データカットオフ時点で、すべての被験者が 52 週時を完了していたか、又は試験を中止していた。

日本人の局面型皮疹を有する乾癬患者に、イキセキズマブ 80 mg を Q2W で投与したときの、12 週時の PASI 75 達成率は 98.7%（77/78 例）であった。

12 週時の PASI 75、PASI 90、sPGA（0 又は 1）、Itch NRS 及び BSA について、乾癬の症状改善が認められ、52 週時までその効果の維持が認められた。52 週時には約半数の被

験者において乾癬の寛解が認められ、PASI 100 達成率は 48.7%（38 例）、sPGA（0）は 52.6%（41 例）であった。

治療が困難な手指爪及び頭皮などの病変に対する効果を NAPSI 及び PSSI を指標として評価したところ、いずれも 12 週時に良好な改善が認められた。NAPSI については、12 週時以降も更なる改善を示した。

12 週時に Itch NRS 及び DLQI を含むすべてのヘルスアウトカムで改善が認められ、52 週時まで維持された。

なお、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症の結果については第 2.7.6.9.1.3.4 項に、関節症性乾癬の結果については第 2.7.6.9.1.3.2.6 項に記載した。

RHBL 試験（参考資料）

本試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する外国人乾癬患者を対象に、2 種類の注入器（プレフィルドシリンジ又はオートインジェクター）を用いて、イキセキズマブ 80 mg を Q2W で非盲検下において 12 週間投与したときの薬物動態検討試験である。継続投与期間においては、プレフィルドシリンジを用いてイキセキズマブ 80 mg を Q4W で 40 週間投与した。12 週時の有効性の検討は副次的目的とした。主要目的である、注入器が薬物動態に与える影響は、第 2.7.1.2.2 項に要約した。試験デザインの要約は表 2.7.3.1-2 及び第 2.7.6.10 項 図 2.7.6.4-1 に示す。

データカットオフ時点で RHBL 試験のすべての被験者が 12 週時を完了して継続中の任意の安全性継続投与期間に組み入れられていたか、又は試験を中止していた。

12 週時の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率は、それぞれ 83.3%、69.6%及び 45.1%であった（プレフィルドシリンジ投与とオートインジェクター投与を併合）。また、12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率及び sPGA（0）達成率は、それぞれ 77.0%及び 47.1%であった（プレフィルドシリンジ投与とオートインジェクター投与を併合）（表 2.7.3.2-1）。

有効性評価項目（PASI 及び sPGA）の結果にプレフィルドシリンジ投与とオートインジェクター投与で差がみられたが（表 2.7.3.2-1）、ベースライン特性のいくつかの項目（体重、PASI スコア及び BSA）にプレフィルドシリンジ群とオートインジェクター群で不均衡が認められたためと考えられた。ベースライン値の不均衡を補正して PASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率を事後解析した結果、プレフィルドシリンジ投与とオートインジェクター投与間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.3.2-2）。

なお、いずれの注入器を用いた場合も半数近くの被験者が 12 週時に PASI 100 及び sPGA（0）を達成し（表 2.7.3.2-1）、他のプレフィルドシリンジを用いた主要第 III 相試験の結果との一貫性が認められた。

表 2.7.3.2-1 12 週時の PASI 75、PASI 90、PASI 100 達成率、及び sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）達成率（NRI）（ITT 解析対象集団）（RHBL 試験）

Week 12	PASI 75 (NRI)	PASI 90 (NRI)	PASI 100 (NRI)	sPGA (0,1) (NRI)	sPGA (0) (NRI)
Total (N=204), % (95%CI)	83.3 (77.6, 87.8)	69.6 (63.0, 75.5)	45.1 (38.4, 52.0)	77.0 (70.7, 82.2)	47.1 (40.3, 53.9)
Pre-filled syringe (N=102), % (95%CI)	88.2 (80.6, 93.1)	76.5 (67.4, 83.6)	48.0 (38.6, 57.6)	80.4 (71.6, 86.9)	51.0 (41.4, 60.5)
Auto-Injector (N=102), % (95%CI)	78.4 (69.5, 85.3)	62.7 (53.1, 71.5)	42.2 (33.0, 51.9)	73.5 (64.2, 81.1)	43.1 (33.9, 52.8)

Abbreviations: CI = Confidence intervals; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.3.4-1-RHBL-Clinical Study Report-Table RHBL. 11.9, 11.10

表 2.7.3.2-2 12 週時の PASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）（ITT 解析対象集団）（RHBL 試験）

Week 12	Device	n	LSM	SE	Comparison to PFS [a]			
					LSM Diff	SE	95% CI	p-value
PASI Change from Baseline (MMRM)	PFS	96	-17.88	0.495				
	AI	94	-17.06	0.502	0.83	0.712	-0.58, 2.23	0.247
PASI score Percent improvement (MMRM)	PFS	96	92.03	2.164				
	AI	94	87.80	2.195	-4.23	3.115	-10.38, 1.93	0.177

Abbreviations: AI = Auto-Injector; CI = Confidence intervals; ITT = intent-to-treat; LSM = Least squares mean; MMRM = mixed models repeated measure analysis; n = number of patients in the specified category; PFS = Prefilled Syringe; SE = Standard Error
a: The LSM Diff, 95% confidence interval and p-values use a mixed effects model for repeated measures analysis and include device, baseline body weight, baseline value, visit, assigned location of injection site and device-by-visit interaction as fixed effects, with variance-covariance structure set to unstructured.
Source: 5.3.3.4-1-RHBL-Clinical Study Report-Table RHBL. 11.12

2.7.3.2.5　第 III 相比較試験（関節症性乾癬）

RHAP 試験（評価資料）

本試験は、日本人及び外国人の bDMARD による治療歴のない活動性関節症性乾癬患者を対象とした、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、第 III 相試験である。本項には全体集団の結果を示す。日本人集団の結果は第 2.7.6.12 項に記載した。

本試験では 24 週時の ACR20 改善率を主要評価項目とし、関節症状の改善について、イキセキズマブのプラセボに対する優越性を検討した。被験者はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群、プラセボ投与群、又はアダリムマブ投与群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為化された。16 週時に効果不十分例（圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの改善がいずれも 20%未満）と判定された被験者には、レスキュー治療（併用療法の変更）が実施された。イキセキズマブ投与群の効果不十分例は、用法・用量を変更せずにイキセキズマブの投与を継続した。プラセボ投与群又はアダリムマブ投与群の効果不十分例は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群又は 80 mg Q2W 投与群のいずれかに 1：1 の比で再無作為化された。プラセボ投与群の効果不十分例は 16 週時からイキセキズマブの投与を開始し、アダリムマブ投与群の効果不十分例は、ウォッシュアウトとして 24 週時までプラセボを投与した後、イキセキズマブの投与を開始した。データカットオフ時点で、すべての被験者が二重盲検投与期間（24 週時まで）を完了するか、試験を中止していた。

RHAP 試験では 417 例（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 107 例、80 mg Q2W 投与群 103 例、プラセボ投与群 106 例、アダリムマブ投与群 101 例）が無作為化され、ITT 解析対象集団に含まれた。無作為化された 417 例のうち、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例を除く、416 例が治験薬の投与を受けた。無作為化された 417 例中 382 例［91.6%：イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 97 例（90.7%）、80 mg Q2W 投与群 97 例（94.2%）、プラセボ投与群 91 例（85.8%）、アダリムマブ投与群 97 例（96.0%）］が 24 週間の二重盲検投与期間を完了した。二重盲検投与期間を完了した被験者の割合は、他の投与群と比較して、プラセボ投与群で数値的に低かった。二重盲検投与期間の主な中止理由は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群が組み入れ基準違反、有害事象及び効果不十分、80 mg Q2W 投与群が組み入れ基準違反及び有害事象、プラセボ投与群では効果不十分、被験者の意思、治験依頼者の判断及び有害事象、並びにアダリムマブ投与群では有害事象の順であった。

RHAP 試験における人口統計学的データ及びベースライン特性を、第 2.7.6.12 項に記載した。被験者の人口統計学的データ及びベースライン特性は各投与群でおおむね同様であった。年齢の平均値は 49.5 歳、54.0%が女性、94.0%が白人であった。日本人は 12 例であった。ベースラインの体重の平均値は 85.6 kg であり、ベースラインの体重が 100 kg 以上の被験者の割合は 20.4%であった。ベースラインの体重の平均値はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 85.5 kg、80 mg Q2W 投与群で 81.6 kg、プラセボ投与群で 83.8 kg、及びアダリムマブ投与群で 91.6 kg であり、ベースラインで体重が 100 kg 以上の被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 19.6%、80 mg Q2W 投与群で

14.6%、プラセボ投与群で 16.0%、及びアダリムマブ投与群で 31.7%であり、アダリムマブ投与群で数値的に高かった。BMI の平均値は 30.0 kg/m^2 であり、32.9%が肥満（30 kg/m^2 以上かつ 40 kg/m^2 未満）、9.0%が極度の肥満（40 kg/m^2 以上）であった。

ベースライン特性は、関節症性乾癬の診断からの期間の中央値は 4.14 年、乾癬の診断からの期間の中央値は 13.16 年、腫脹及び圧痛関節数の中央値はそれぞれ 9.0 及び 17.0、mTSS の平均値及び中央値はそれぞれ 16.97 及び 6.00、CRP の平均値は 4.75 mg/L であり、ほとんどの被験者（95.9%）に骨びらんが認められた。指炎及び腱付着部炎を有する被験者の割合はそれぞれ 37.6%及び 58.0%であった。脊椎病変について、Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）スコアが 4 を超える被験者の割合は 76.5%であった。皮膚病変及び爪病変を有する被験者の割合はそれぞれ 94.5%及び 69.3%であった。PASI スコア及び BSA の平均値はそれぞれ 6.1 及び 14.1%であった。69.5%の被験者が過去に関節症性乾癬に対する治療を受けていた。また、64.0%の被験者がベースラインで cDMARD を併用しており、54.2%の被験者がメトトレキサートを併用していた。

RHAP 試験の ITT 解析対象集団における 12 週時又は 24 週時の ACR20、米国リウマチ学会の 50%改善基準（ACR50）及び米国リウマチ学会の 70%改善基準（ACR70）改善率、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率、並びに mTSS 及び HAQ-DI のベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-3 に示した。

主要評価項目である 24 週時における ACR20 改善率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 57.9%（62/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 62.1%（64/103 例）、アダリムマブ投与群で 57.4%（58/101 例）であり、プラセボ投与群の 30.2%（32/106 例）と比較して、両イキセキズマブ投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$、ロジスティック回帰分析）。また、12 週時における ACR20 改善率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 57.0%（61/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 60.2%（62/103 例）であり、プラセボ投与群の 31.1%（33/106 例）と比較して、両イキセキズマブ投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$、ロジスティック回帰分析）。

24 週時における ACR50 及び ACR70 改善率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 40.2%（43/107 例）及び 23.4%（25/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 46.6%（48/103 例）及び 34.0%（35/103 例）であり、プラセボ投与群の 15.1%（16/106 例）及び 5.7%（6/106 例）と比較して、両イキセキズマブ投与群で数値的に高かった。

24 週時の HAQ-DI 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、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で−0.44 及び 80 mg Q2W 投与群で−0.50 であり、プラセボ投与群の−0.18 と比較して、両イキセキズマブ投与群で統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p<0.001$、MMRM）。また、ベースライン時の HAQ-DI スコアが 0.35 以上の被験者のうち、24 週時に MCID（ベースラインから 0.35 ポイント以上の減少）を達成した被験者の割合（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 49.0%（49/100 例）及び 80 mg Q2W 投与群で 57.8%（52/90 例）であり、プラセボ投与群の 26.1%（24/92 例）と比較して、両イキセキズマブ投与群で数値的に高かった。

24 週時の mTSS の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 80 mg Q4W 投与群で 0.17 及び 80 mg Q2W 投与群で 0.08 であり、プラセボ投与群の

0.49 と比較して、両イキセキズマブ投与群で統計学的に有意に高い関節の構造的損傷進展の抑制が認められた（それぞれ p=0.004、p<0.001、MMRM）。

ベースラインで局面型皮疹を有し、かつ BSA が 3%以上であった被験者を PASI による皮膚症状の評価対象とした。12 週時における PASI 75 達成率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 75.3%（55/73 例）及び 80 mg Q2W 投与群で 69.5%（41/59 例）であり、プラセボ投与群の 7.5%（5/67 例）と比較して、両イキセキズマブ投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001、ロジスティック回帰分析）。12 週時の PASI 90 及び PASI 100 達成率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 52.1%（38/73 例）及び 31.5%（23/73 例）、並びに 80 mg Q2W 投与群で 57.6%（34/59 例）及び 40.7%（24/59 例）であり、プラセボ投与群［いずれも 1.5%（1/67 例）］と比較して、両イキセキズマブ投与群で数値的に高かった。

表 2.7.3.2-3 活動性関節症性乾癬患者における有効性反応率及びベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団、二重盲検投与期間）（RHAP 試験）

	Double-Blind Treatment Period		
	PBO (N=106)	**IXE80Q4W (N=107)**	**IXE80Q2W (N=103)**
ACR20 (NRI, Week 24)			
n (%)	32 (30.2)	62 (57.9)[d]	64 (62.1)[d]
ACR20 (NRI, Week 12)			
n (%)	33 (31.1)	61 (57.0)[d]	62 (60.2)[d]
ACR50 (NRI, Week 24)			
n (%)	16 (15.1)	43 (40.2)[d]	48 (46.6)[d]
ACR50 (NRI, Week 12)			
n (%)	5 (4.7)	36 (33.6)[d]	41 (39.8)[d]
ACR70 (NRI, Week 24)			
n (%)	6 (5.7)	25 (23.4)[d]	35 (34.0)[d]
ACR70 (NRI, Week 12)			
n (%)	0	16 (15.0)[l]	17 (16.5)[l]
HAQ-DI (MMRM, Week 24)			
n	63	83	84
Change from baseline, LSM±SE	–0.1797±0.0524	–0.4431±0.0503	–0.4963±0.0507
[95% CI]	[–0.2827, –0.0767]	[–0.5419, –0.3443]	[–0.5961, –0.3966]
Active vs. PBO			
LSMD±SE	-	–0.2634±0.0707[e]	–0.3166±0.0710[e]
[95% CI]	-	[–0.4024, –0.1245]	[–0.4563, –0.1770]
HAQ-DI MCID[a] (NRI, Week 24)			
n/N[b] (%)	24/92 (26.1)	49/100 (49.0)[f]	52/90 (57.8)[f]
mTSS (MMRM, Week 24)			
n	61	82	85
Change from baseline, LSM±SE	0.49±0.086	0.17±0.082	0.08±0.083
[95% CI]	[0.32, 0.66]	[0.00, 0.33]	[–0.08, 0.24]
Active vs. PBO			
LSMD±SE	-	–0.33±0.113[g]	–0.41±0.114[h]
[95% CI]	-	[–0.55, –0.10]	[–0.63, –0.19]
mTSS (ANCOVA with linear extrapolation imputation, Week 24)			
n	91	97	96
Change from baseline, LSM±SE	0.51±0.094	0.19±0.092	0.09±0.092
[95% CI]	[0.33, 0.69]	[0.01, 0.37]	[–0.09, 0.27]
Active vs. PBO			
LSMD±SE	-	–0.32±0.122[i]	–0.42±0.123[j]
[95% CI]	-	[–0.56, –0.08]	[–0.67, –0.18]
PASI 75 (NRI, Week 12)			
n/N[c] (%)	5/67 (7.5)	55/73 (75.3)[d]	41/59 (69.5)[d]
PASI 90 (NRI, Week 12)			
n/N[c] (%)	1/67 (1.5)	38/73 (52.1)[d]	34/59 (57.6)[d]
PASI 100 (NRI, Week 12)			
n/N[c] (%)	1/67 (1.5)	23/73 (31.5)[k]	24/59 (40.7)[d]

Abbreviations: ACR = american college of rheumatology; ANCOVA = analysis of covariance; cDMARD = conventional disease-modifying antirheumatic drug; CI = confidence interval; HAQ-DI = health assessment questionnaire-disability index; ITT = intent-to-treat; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; MCID = minimally clinically important difference; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; mTSS = van der Heijde modified Total Sharp Score; N = number of patients in the analysis population; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; PASI = psoriasis area and severity index; PBO = placebo; SE = standard error.

a MCID is defined as an improvement in HAQ-DI of ≥0.35 from baseline.

b ITT population with baseline HAQ-DI of ≥0.35.

c ITT population with baseline psoriatic lesion(s) involving BSA of ≥3%.

d p<0.001 versus PBO. A logistic regression model using Wald's test with treatment, region, and baseline cDMARD experience as factors.

e p<0.001 versus PBO. MMRM with treatment, region, baseline cDMARD experience, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed factors, and baseline as covariates.

f p<0.001 versus PBO. A logistic regression model using Wald's test with treatment, region, and baseline cDMARD experience as factors, and response value at baseline value as the covariate.

g p=0.004 versus PBO. MMRM with treatment, region, baseline cDMARD experience, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed factors, and response value at baseline as a covariate.

h p<0.001 versus PBO. MMRM with treatment, region, baseline cDMARD experience, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed factors, and response value at baseline as a covariate.

i p=0.010 versus PBO. ANCOVA model with treatment, region, and cDMARD experience at baseline as fixed factors, and response value at baseline as a covariate.
j p<0.001 versus PBO. ANCOVA model with treatment, region, and cDMARD experience at baseline as fixed factors, and response value at baseline as a covariate.
k p=0.001 versus PBO. A logistic regression model using Wald's test with treatment, region, and baseline cDMARD experience as factors.
l Comparison with PBO was not conducted since ACR70 response rate in PBO group at week 12 was 0.
Source: 5.3.5.1.5-RHAP-Clinical Study Report-Table RHAP.11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 14.64, 14.66.

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、イキセキズマブの用法・用量及び臨床的有効性について示すため、第 III 相比較試験（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）、及び日本人患者を対象とした非盲検第 III 相試験（RHAT 試験）におけるイキセキズマブの有効性の結果を比較した。

第 III 相比較試験（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）の併合データ（第 2.7.3.3.2.3 項）、及び部分集団解析結果（第 2.7.3.3.3 項）についても本項に示す。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　第 III 相比較試験：RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験

人口統計学的データ及びベースライン特性

第 III 相比較試験の人口統計学的データ及びベースライン特性を表 2.7.3.3-1 に示す。

被験者の人口統計学的データ、ベースライン特性又は疾患重症度は、試験間で一貫していた。生物学的製剤による前治療歴には試験間でばらつきが認められたが、このばらつきは、RHBA 試験及び RHBC 試験ではエタネルセプトを対照薬としたため、組み入れ時にエタネルセプトの治療歴のある患者を除外したことによると考えられた。

これら 3 試験の平均年齢は 45.0～45.8 歳の範囲であり、男性被験者の割合は 67.1%～68.2%であった。また、体重及び BMI の平均値の範囲は、それぞれ 91.2～92.3 kg 及び 30.5～30.7 kg/m^2 であった。

被験者の組み入れ地域は、大多数が北米（51.3%）及び欧州（42.8%）であり、日本から組み入れられた被験者は 33 例であった（RHAZ 試験の 2.5%、全体の 0.9%）。また、爪乾癬は 62.8%、頭皮乾癬は 91.2%、掌蹠の乾癬は 28.2%、関節症性乾癬は 23.4%の被験者で認められた。関節症性乾癬患者のうち、CASPAR 基準に基づいて診断されたのは日本人乾癬患者の 3 例のみであった。

ベースラインの PASI スコア（ベースラインの平均範囲 19.6～20.9）及び sPGA スコアにより、組み入れられた被験者の乾癬の重症度は、中等症から重症であることが示された。また、被験者が報告するかゆみの程度は中等度であり、ベースラインの平均値は 6.3～7.1 の範囲であった。被験者の 43.5%が組み入れ前に光線療法を受けていた。54.6%は乾癬治療のための生物学的製剤以外の薬剤による全身療法の治療歴があり、26.4%は、生物学的製剤による治療歴があった。

人口統計学的データ及びベースライン特性の詳細については、各試験の第 2.7.6 項及び第 5.3 項に添付した総括報告書を参照すること。

表 2.7.3.3-1　人口統計学的データ及びベースライン特性（ITT 解析対象集団）（第 III 相比較試験：RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

	RHAZ (N=1296)	RHBA (N=1224)	RHBC (N=1346)	Total (N=3866)
Age (Years)	n=1296	n=1221	n=1341	n=3858
Mean (SD)	45.7 (12.93)	45.0 (13.04)	45.8 (13.07)	45.5 (13.02)
Gender, n (%)				
Male	883 (68.1)	821 (67.1)	918 (68.2)	2622 (67.8)
Female	413 (31.9)	403 (32.9)	428 (31.8)	1244 (32.2)
Race, n (%)	n=1296	n=1215	n=1346	n=3857
American Indian or Alaska Native	3 (0.2)	6 (0.5)	10 (0.7)	19 (0.5)
Asian	62 (4.8)	37 (3.0)	41 (3.0)	140 (3.6)
Black or African American	26 (2.0)	39 (3.2)	32 (2.4)	97 (2.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.1)	3 (0.2)	6 (0.4)	10 (0.3)
White	1199 (92.5)	1125 (92.6)	1248 (92.7)	3572 (92.6)
Multiple	5 (0.4)	5 (0.4)	9 (0.7)	19 (0.5)
Geographic Region, n (%)				
Asia	33 (2.5)	0	0	33 (0.9)
North America	673 (51.9)	657 (53.7)	655 (48.7)	1985 (51.3)
Europe[a]	548 (42.3)	516 (42.2)	589 (43.8)	1653 (42.8)
Central America/South America	0	0	102 (7.6)	102 (2.6)
Australia	42 (3.2)	51 (4.2)	0	93 (2.4)
Height (cm)	n=1295	n=1218	n=1340	n=3853
Mean (SD)	173.32 (9.534)	172.71 (9.764)	172.75 (9.732)	172.93 (9.678)
Weight (kg)	n=1296	n=1220	n=1339	n=3855
Mean (SD)	92.25 (23.840)	91.56 (22.167)	91.20 (23.539)	91.67 (23.216)

	RHAZ (N=1296)	RHBA (N=1224)	RHBC (N=1346)	Total (N=3866)
BMI (kg/m^2)	n=1295	n=1216	n=1338	n=3849
Mean (SD)	30.647 (7.4070)	30.681 (6.9940)	30.494 (7.2069)	30.605 (7.2075)
Previous Systemic Therapy, n (%)				
Never Used	372 (28.7)	438 (35.8)	580 (43.1)	1390 (36.0)
Non-biologic Only	402 (31.0)	498 (40.7)	557 (41.4)	1457 (37.7)
Biologic Only	168 (13.0)	109 (8.9)	90 (6.7)	367 (9.5)
Biologic and Non-biologic	354 (27.3)	179 (14.6)	119 (8.8)	652 (16.9)
Previous Non-biologic Systemic Therapy, n (%)				
Never Used	540 (41.7)	547 (44.7)	670 (49.8)	1757 (45.4)
Used 1 Therapy	360 (27.8)	335 (27.4)	368 (27.3)	1063 (27.5)
Used 2 Therapies	177 (13.7)	179 (14.6)	168 (12.5)	524 (13.6)
Used ≥3 Therapies	219 (16.9)	163 (13.3)	140 (10.4)	522 (13.5)
Previous Non-biologic Systemic Therapy: Inadequate Response, Intolerance, or Contraindication, n (%)	n=1296	n=1224	n=1342	n=3862
Used <3 Therapies	1145 (88.3)	1137 (92.9)	1254 (93.4)	3536 (91.6)
Used ≥3 Therapies	151 (11.7)	87 (7.1)	88 (6.6)	326 (8.4)
Previous Biologic Therapy, n (%)				
Never Used	774 (59.7)	936 (76.5)	1137 (84.5)	2847 (73.6)
Used 1 Therapy	285 (22.0)	198 (16.2)	153 (11.4)	636 (16.5)
Used 2 Therapies	123 (9.5)	58 (4.7)	41 (3.0)	222 (5.7)
Used ≥3 Therapies	114 (8.8)	32 (2.6)	15 (1.1)	161 (4.2)
Previous Biologic Agent, n (%)				
Tumor Necrosis Factor (TNF)-α Inhibitor (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab)	342 (26.4)	139 (11.4)	95 (7.1)	576 (14.9)
Interleukin (IL) 12/23 Inhibitor (ustekinumab)	161 (12.4)	102 (8.3)	74 (5.5)	337 (8.7)
Other (efalizumab, alefacept, or other)	217 (16.7)	112 (9.2)	86 (6.4)	415 (10.7)

	RHAZ (N=1296)	RHBA (N=1224)	RHBC (N=1346)	Total (N=3866)
Previous Phototherapy Therapy, n (%)				
Never Used	705 (54.4)	654 (53.4)	824 (61.2)	2183 (56.5)
Ever Used	591 (45.6)	570 (46.6)	522 (38.8)	1683 (43.5)
Duration of Psoriasis Symptoms in Years	n=1296	n=1224	n=1343	n=3863
Mean (SD)	19.6 (11.85)	18.7 (12.46)	18.1 (12.20)	18.8 (12.18)
Baseline static Physician Global Assessment (sPGA), n (%)	n=1296	n=1224	n=1343	n=3863
Number of Patients with sPGA = 3	632 (48.8)	616 (50.3)	695 (51.7)	1943 (50.3)
Number of Patients with sPGA = 4,5	664 (51.2)	608 (49.7)	648 (48.3)	1920 (49.7)
Baseline Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Score	n=1296	n=1224	n=1343	n=3863
Mean (SD)	20.2 (7.99)	19.6 (7.22)	20.9 (8.19)	20.2 (7.84)
Baseline Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score	n=1296	n=1219	n=1340	n=3855
Mean (SD)	7.1 (2.49)	6.6 (2.55)	6.3 (2.61)	6.7 (2.57)
Baseline Itch NRS Score, n (%)				
<4	152 (11.7)	187 (15.3)	243 (18.1)	582 (15.1)
≥4	1144 (88.3)	1037 (84.7)	1103 (81.9)	3284 (84.9)
Nail Psoriasis, n (%)				
Yes	850 (65.6)	770 (62.9)	809 (60.1)	2429 (62.8)
Baseline Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) Total Score	n=847	n=763	n=807	n=2417
Mean (SD)	25.0 (19.24)	26.9 (20.19)	25.8 (19.99)	25.8 (19.80)
Scalp Psoriasis, n (%)				
Yes	1199 (92.5)	1105 (90.3)	1222 (90.8)	3526 (91.2)
Palmoplantar Psoriasis, n (%)				
Yes	404 (31.2)	356 (29.1)	332 (24.7)	1092 (28.2)
Psoriatic Arthritis[b], n (%)				
Yes	341 (26.3)	288 (23.5)	274 (20.4)	903 (23.4)

	RHAZ (N=1296)	RHBA (N=1224)	RHBC (N=1346)	Total (N=3866)
Baseline Percentage (%) of Body Surface Area (BSA)	n=1296	n=1224	n=1343	n=3863
Mean (SD)	27.7 (17.27)	26.0 (16.47)	28.3 (17.11)	27.3 (16.99)
Baseline Dermatology Life Quality Index (DLQI) Score	n=1294	n=1218	n=1340	n=3852
Mean (SD)	13.1 (7.05)	12.3 (6.91)	12.0 (6.93)	12.5 (6.98)

Abbreviations: BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.

[a] Europe's geographic region includes patients from European Union (EU) member states (1576 patients, 95.3% across all treatment arms [including etanercept], in Austria, France, Netherlands, Spain, United Kingdom, Germany, Italy, Denmark, Poland, Romania, Czech Republic, Hungary, and Bulgaria), and from Russia (77 patients, 4.7% across all treatment arms [including etanercept]), which were combined due to the small number of Russian patients and the preponderance of investigative sites in the west of Russia.

[b] Only 3 Japanese patients were diagnosed with CASPAR criteria at study entry.

SOURCE: t_demostd_itt_a.rtf, t_prepsothstd_itt_a.rtf, t_smco_nri_itt_i.rtf

被験者の内訳

第 III 相比較試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示す。また、これら試験の投与群ごとの被験者の内訳及び中止理由の内訳を付録表 2.7.3.6-2、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-9、-10 及び-11 に示す。

導入投与期間（12 週まで）を完了した被験者の割合は、94.7%～94.9%の範囲であり、追跡不能となった被験者の割合は 0.5%であった。維持投与期間（12～60 週）を完了した被験者の割合は、RHAZ 試験では 0 週時に無作為化された被験者の 84.0%、RHBA 試験では中間解析時点（最終の被験者が 36 週時まで試験を終了した時点）のため、44.4%であった。最もよくみられた中止理由は、有害事象、被験者の意思、治験実施計画書からの逸脱、及び効果不十分であった（表 2.7.3.3-2）。また、第 III 相比較試験における被験者の試験中止理由の傾向は試験間で類似していた（付録表 2.7.3.6-2、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-9、-10 及び-11）。

表 2.7.3.3-2　被験者の内訳及び中止理由の内訳（ITT 解析対象集団）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

	RHAZ (N=1296) n (%)		RHBA (N=1224) n (%)		RHBC (N=1346) n (%)	Total (N=3866) n (%)
Number of Patients						
Randomized at Week 0	1296 (100)		1224 (100)		1346 (100)	3866 (100)
Completed Induction Dosing Period (Week 12)	1230 (94.9)		1161 (94.9)		1275 (94.7)	3666 (94.8)
Completed Maintenance Dosing Period (Week 60)	1089 (84.0)		544 (44.4)		NA	1633 (42.2)
Discontinued Study	239 (18.4)		188 (15.4)		117 (8.7)	544 (14.1)
Reason for Treatment Discontinuation (Induction Dosing Period)						
Adverse Event	26 (2.0)		15 (1.2)		23 (1.7)	64 (1.7)
Subject Decision	17 (1.3)		18 (1.5)		13 (1.0)	48 (1.2)
Protocol Violation	9 (0.7)		13 (1.1)		19 (1.4)	41 (1.1)
Lost to Follow-Up	3 (0.2)		8 (0.7)		7 (0.5)	18 (0.5)
Lack of Efficacy	8 (0.6)		7 (0.6)		3 (0.2)	18 (0.5)
Investigator Decision	0		2 (0.2)		6 (0.4)	8 (0.2)
Sponsor Decision	3 (0.2)		0		0	3 (0.1)
Clinical Relapse	0		0		0	0
Parent/Caregiver Decision	0		0		0	0
Reason for Treatment Discontinuation (Maintenance Dosing Period)	**Primary Population[a] (N=682) n (%)**	**Secondary Population[b] (N=547) n (%)**	**Primary Population[a] (N=544) n (%)**	**Secondary Population[b] (N=614) n (%)**		
Adverse Event	13 (1.9)	23 (4.2)	13 (2.4)	21 (3.4)		
Lack of Efficacy	1 (0.1)	34 (6.2)	1 (0.2)	19 (3.1)		
Subject Decision	11 (1.6)	11 (2.0)	5 (0.9)	15 (2.4)		
Lost to Follow-Up	6 (0.9)	4 (0.7)	6 (1.1)	5 (0.8)		
Protocol Violation	1 (0.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	7 (1.1)		
Investigator Decision	1 (0.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)		
Death	2 (0.3)	0	0	0		
Clinical Relapse	1 (0.1)	0	0	0		
Sponsor Decision	0	0	0	1 (0.2)		

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.

[a] Maintenance Primary Population includes all patients treated with ixekizumab during the Induction Dosing Period who achieved sPGA (0,1) at Week 12 and who received at least 1 dose of study treatment during the Maintenance Dosing Period.

[b] Maintenance Secondary Population includes all patients treated with ixekizumab during the Induction Dosing Period who **did not** achieve sPGA (0,1) at Week 12, as well as all patients treated with placebo or etanercept during the Induction Dosing Period who received at least 1 dose of study treatment during the Maintenance Dosing Period.

Note: Two additional patients in RHBA (80 mg Q2W) discontinued study treatment due to an adverse event after completing the Induction Dosing Period (Week 12) and were not re-randomized in the Maintenance Dosing Period.

2.7.3.3.1.2　非盲検第 III 相試験：RHAT 試験

RHAT 試験の人口統計学的データ及びベースライン特性の要約を表 2.7.3.3-3 に示す。

被験者は 91 例であり、すべて日本人であった。局面型皮疹を有する乾癬患者は 78 例であり、そのうち 11 例が CASPAR 基準に基づき関節症性乾癬と診断された。膿疱性乾癬患者は 5 例、乾癬性紅皮症患者は 8 例であった。

人口統計学的データ及びベースライン特性には、非盲検第 III 相試験（RHAT 試験）と、第 III 相比較試験（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）でいくつかの相違が認められた。

人口統計学的データ

1)　局面型皮疹を有する乾癬患者

年齢の平均値は 45.7 歳で、第 III 相比較試験と同程度であった。男性の割合は 78.2%で、第 III 相比較試験（67.1%～68.2%）と比較してわずかに高かった。体重及び BMI の平均値はそれぞれ 72.98 kg 及び 26.15 kg/m^2 で、第 III 相比較試験（それぞれ 91.2～92.3 kg、30.5～30.7 kg/m^2）と比較して低かった。本試験では、日本人患者のみ組み入れた。

2)　膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の年齢の平均値は、それぞれ 48.2 歳及び 50.2 歳であった。膿疱性乾癬患者では男性と比較して女性が多かった（60.0%、3/5 例）。乾癬性紅皮症患者では女性と比較して男性が多かった（87.5%、7/8 例）。膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の体重の平均値は、それぞれ 55.84 kg 及び 78.60 kg であった。膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の BMI の平均値は、それぞれ 21.9 kg/m^2 及び 26.5 kg/m^2 であった。

前治療

1)　局面型皮疹を有する乾癬患者

光線療法の前治療歴を有する被験者の割合は 50.0%で、第 III 相比較試験（43.5%）と比較してわずかに高かった。生物学的製剤以外の薬剤のみによる全身療法の前治療歴を有する被験者の割合は 56.4%で、第 III 相比較試験（54.6%）と比較して同程度であった。生物学的製剤による前治療歴を有する被験者の割合は 17.9%で、第 III 相比較試験（26.4%）と比較して低かった。腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤（インフリキシマブ、アダリムマブ）の使用歴を有する被験者の割合は 14.1%で、インターロイキン（IL）12／IL23 阻害剤（ウステキヌマブ）の使用歴を有する被験者の割合は 5.1%であった。

2)　膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のうち光線療法による治療歴を有する被験者の割合は、それぞれ 60.0%（3/5 例）及び 62.5%（5/8 例）であった。膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のうち生物学的製剤以外の全身療法（生物学的製剤以外の薬剤のみを使用）による前治療歴を有する被験者の割合は、それぞれ 60.0%（3/5 例）及び 62.5%（5/8 例）であった。膿疱性乾癬患者 及び乾癬性紅皮症患者のうち生物学的製剤による治療歴を有する被験者の割合は、それぞれ 40.0%（2/5 例）及び 37.5%（3/8 例）であっ

た。膿疱性乾癬患者のうち TNF 阻害剤の前治療歴のある被験者の割合は 60.0%であった。乾癬性紅皮症患者のうち TNF 阻害剤及び IL12/IL23 阻害剤（ウステキヌマブ）を少なくとも 1 回投与していた被験者の割合は、共に 25.0%であった。

ベースライン特性

1)　局面型皮疹を有する乾癬患者

ベースライン時の PASI スコアの平均値は 26.6 であり、第 III 相比較試験（19.6～20.9）と比較して高かった。ベースライン時の sPGA スコアが 4（重度）又は 5（極めて重度）の被験者の割合は 67.9%であり、第 III 相比較試験（48.3%～51.2%）と比較して高かった。

2)　膿疱性乾癬患者 及び乾癬性紅皮症患者

膿疱性乾癬患者 及び乾癬性紅皮症患者のベースライン時における PASI スコアの平均値は、それぞれ 12.8 及び 42.8 であった。膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のうちベースライン時の sPGA スコアが 4 又は 5 の被験者の割合は、それぞれ 60.0%（3/5 例）及び 100%（8/8 例）であった。

人口統計学的データ及びベースライン特性の詳細については、各試験の第 2.7.6 項に記載した。

表 2.7.3.3-3　人口統計学的データ及びベースライン特性（FAS）（RHAT 試験）

	Plaque psoriasis (N=78)	Erythrodermic psoriasis (N=8)	Pustular psoriasis (N=5)
Age (Years)			
Mean (SD)	45.7 (11.63)	50.2 (12.93)	48.2 (15.62)
Gender, n (%)			
Male	61 (78.2)	7 (87.5)	2 (40.0)
Female	17 (21.8)	1 (12.5)	3 (60.0)
Race, n (%)			
Asian (Japanese)	78 (100)	8 (100)	5 (100)
Geographic Region, n (%)			
Asia (Japan)	78 (100)	8 (100)	5 (100)
Height (cm)			
Mean (SD)	166.58 (7.787)	171.01 (10.124)	159.32 (6.751)
Weight (kg)			
Mean (SD)	72.98 (16.121)	78.60 (19.545)	55.84 (10.152)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	26.15 (4.724)	26.52 (4.351)	21.93 (3.340)
Previous Systemic Therapy at IC, n (%)			
Never Used	20 (25.6)	0	0
Non-Biologic Only	44 (56.4)	5 (62.5)	3 (60.0)
Biologic Only	1 (1.3)	0	0
Non-Biologic and Biologic	13 (16.7)	3 (37.5)	2 (40.0)
Biologic Agent, n (%)	14 (17.9)	3 (37.5)	2 (40.0)
TNF-α Inhibitor (Infliximab, Adalimumab)	11 (14.1)	2 (25.0)	3 (60.0)
Interleukin (IL) 12/23 Inhibitor (Ustekinumab)	4 (5.1)	2 (25.0)	0

	Plaque psoriasis (N=78)	Erythrodermic psoriasis (N=8)	Pustular psoriasis (N=5)
Other	2 (2.6)	0	0
Previous Phototherapy Therapy at IC, n (%)			
Never Used	39 (50.0)	3 (37.5)	2 (40.0)
Ever Used	39 (50.0)	5 (62.5)	3 (60.0)
Duration of Psoriasis Symptoms in Years			
Mean (SD)	15.12 (9.511)	18.35 (13.985)	21.29 (15.720)
Baseline static Physician Global Assessment (sPGA), n (%)			
Number of Patients with sPGA =2	0	0	1 (20.0)
Number of Patients with sPGA =3	25 (32.1)	0	1 (20.0)
Number of Patients with sPGA =4,5	53 (67.9)	8 (100)	3 (60.0)
Baseline Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Score			
Mean (SD)	26.57 (8.777)	42.80 (11.592)	12.80 (5.501)
Baseline Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score			
Mean (SD)	6.1 (2.50)	4.5 (2.51)	7.2 (2.39)
Nail Psoriasis, n (%)			
Yes	44 (56.4)	8 (100)	4 (80.0)
Baseline Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) Total Score			
Mean (SD)	31.7 (23.70)	30.9 (15.12)	24.8 (18.91)
Scalp Psoriasis, n (%)			
Yes	77 (98.7)	8 (100)	5 (100)
Psoriatic Arthritis (CASPAR criteria), n (%)			
Yes	11 (14.1)	NA	NA
Baseline Percentage (%) of Body Surface Area (BSA)			
Mean (SD)	42.9 (20.01)	86.8 (5.01)	19.6 (2.51)

	Plaque psoriasis (N=78)	Erythrodermic psoriasis (N=8)	Pustular psoriasis (N=5)
Baseline Dermatology Life Quality Index (DLQI) Score			
Mean (SD)	10.9 (6.48)	11.4 (7.56)	9.6 (6.47)

Abbreviations: BMI = body mass index; FAS = full analysis set; N = number of patients in Full Analysis Set; n = number of patients; NA = not applicable.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT. 14.9, 14.17.

被験者の内訳

RHAT 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-4 に要約する。

導入投与期間に 91 例がイキセキズマブを投与され、病型別の内訳は、局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例（関節症性乾癬患者 11 例を含む）、膿疱性乾癬患者 5 例、乾癬性紅皮症患者 8 例であった。

局面型皮疹を有する乾癬患者のうち、導入投与期間（12 週まで）及び維持投与期間（12～52 週）を完了した被験者の割合は高く、それぞれ 98.7%及び 89.7%であった。

局面型皮疹を有する乾癬患者では、導入投与期間に 1 例が有害事象により試験を中止した。維持投与期間では 7 例が試験を中止した。その内訳は、有害事象が 2 例、効果不十分が 1 例、医師の判断が 2 例、被験者の意思が 2 例であった。膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者で、導入投与期間及び維持投与期間中に試験を中止した被験者はなかった。

表 2.7.3.3-4　被験者の内訳（RHAT 試験）

	Plaque psoriasis (N=78) n (%)	Erythrodermic psoriasis (N=8) n (%)	Pustular psoriasis (N=5) n (%)	Total (N=91) n (%)
Number of Patients				
Enrolled	78	8	5	91
Completed Induction Dosing Period (Week 12)	77 (98.7)	8 (100.0)	5 (100.0)	90 (98.9)
Completed Maintenance Dosing Period (Week 52)	70 (89.7)	8 (100.0)	5 (100.0)	83 (91.2)
Reason for Study Discontinuation (Induction Dosing Period)				
Adverse Event	1 (1.3)	0	0	1 (1.1)
Reason for Study Discontinuation (Maintenance Dosing Period)				
Adverse Event	2 (2.6)	0	0	2 (2.2)
Lack of Efficacy	1 (1.3)	0	0	1 (1.1)
Physician Decision	2 (2.6)	0	0	2 (2.2)
Withdrawal By Subject	2 (2.6)	0	0	2 (2.2)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specified category.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT. 14.6.

2.7.3.3.2　有効性試験結果の比較

本項では、第 III 相比較試験 3 試験（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）のデータを比較し、非盲検第 III 相試験（RHAT 試験）での局面型皮疹を有する乾癬患者、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者に対するデータを示す。

2.7.3.3.2.1　導入投与期間の有効性

2.7.3.3.2.1.1　乾癬の皮膚病変に対する主な有効性評価項目

2.7.3.3.2.1.1.1　第 III 相比較試験：RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験

主要評価項目：PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）

Gate-keeping 法を用いてイキセキズマブ投与群とプラセボ投与群又はエタネルセプト投与群を比較した結果を表 2.7.3.3-5 に、第 III 相比較試験における、12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率を表 2.7.3.3-6 に示す。RHAZ 試験では、エタネルセプト投与群を設定していないため、エタネルセプト投与群に対する非劣性及び優越性の解析結果は記載していない。

第 III 相比較試験の Gate-keeping 法に基づく検定では、いずれの試験でも、主要評価項目である 12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率に、両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が示された［p<0.001、ロジスティック回帰分析（RHAZ 試験）；p<0.001、CMH 検定（RHBA 試験及び RHBC 試験）］（表 2.7.3.3-5）。

12 週時までの PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率の経時変化をそれぞれ、図 2.7.3.3-1 及び図 2.7.3.3-2 に示す。第 III 相比較試験のすべての試験で、PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、両イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して、1 週時から統計学的に有意な改善が認められ、12 週時まで改善し続けた［p<0.001、ロジスティック回帰分析（RHAZ 試験）；p<0.001、CMH 検定（RHBA 試験及び RHBC 試験）］。

第 III 相比較試験 3 試験における 12 週時の PASI 75 達成率は、プラセボ投与群の 2.4%～7.3%と比較して、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 77.5%～84.2%、80 mg Q2W 投与群で 87.3%～89.7%と一貫して顕著に高い値を示した。同様に、sPGA（0 又は 1）達成率もプラセボ投与群の 2.4%～6.7%と比較して、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 72.9%～76.4%、80 mg Q2W 投与群で 80.5%～83.2%と一貫して顕著に高い値を示した（表 2.7.3.3-6）。

第 III 相比較試験の事後解析で、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群と 80 mg Q2W 投与群の 12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率を比較した（表 2.7.3.3-6）。その結果、RHAZ 試験では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群と比較してイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で PASI 75 達成率は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）。また、RHBA 試験では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群と比較してイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001、CMH 検定）。

表 2.7.3.3-5　Gate-keeping 法による主要評価項目の検定結果の要約（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

		I1F-MC-RHAZ			I1F-MC-RHBA			I1F-MC-RHBC		
Gate-keeping Testing Procedure	**Treatment Comparison**	**p-Value**	**2-Sided Significance Level (α)**	**Result of Significance Test**	**p-Value or 97.5% CI**	**2-Sided Significance Level (α) or Margin**	**Result of Significance Test**	**p-Value or 97.5% CI**	**2-Sided Significance Level (α) or Margin**	**Result of Significance Test**
Primary (Week 12)										
P1 – sPGA (0,1)	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S
P2 – PASI 75	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S
P3 – sPGA (0,1)										
Noninferiority to ETN	ETN vs. PBO				<0.001	0.05	S	<0.001	0.05	S
Fixed Margin Approach	IXE80Q2W vs. ETN				(39.9%, 54.4%)	-12%	NI	(31.7%, 46.1%)	-12%	NI
	IXE80Q4W vs. ETN				(29.1%, 44.7%)	-12%	NI	(26.3%, 41.3%)	-12%	NI
P4 – PASI 75										
Noninferiority to ETN	ETN vs. PBO				<0.001	0.05	S	<0.001	0.05	S
Fixed Margin Approach	IXE80Q2W vs. ETN				(41.2%, 55.0%)	-12%	NI	(27.0%, 40.7%)	-12%	NI
	IXE80Q4W vs. ETN				(28.2%, 43.6%)	-12%	NI	(23.7%, 37.9%)	-12%	NI
P5 – sPGA (0,1)										
Superiority to ETN										
Fixed Margin Approach	IXE80Q2W vs. ETN				(39.9%, 54.4%)	0	Sup	(31.7%, 46.1%)	0	Sup
	IXE80Q4W vs. ETN				(29.1%, 44.7%)	0	Sup	(26.3%, 41.3%)	0	Sup
P6 – PASI 75										
Superiority to ETN										
Fixed Margin Approach	IXE80Q2W vs. ETN				(41.5%, 55.3%)	0	Sup	(27.0%, 40.7%)	0	Sup
	IXE80Q4W vs. ETN				(28.5%, 43.9%)	0	Sup	(23.7%, 37.9%)	0	Sup

Abbreviations: ETN = etanercept; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; S = significant; sPGA = static Physician Global Assessment.

表 2.7.3.3-6　12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）
（ITT 解析対象集団）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

Study, group	sPGA(0,1) n (%)	PASI 75 n (%)
RHAZ		
Placebo (N=431)	14 (3.2)	17 (3.9)
Ixekizumab Q4W (N=432)	330 (76.4)[a]	357 (82.6) [a]
Ixekizumab Q2W (N=433)	354 (81.8)[a]	386 (89.1) [a, d]
RHBA		
Placebo (N=168)	4 (2.4)	4 (2.4)
Etanercept (N=358)	129 (36.0) [b]	149 (41.6) [b]
Ixekizumab Q4W (N=347)	253 (72.9) [b, c]	269 (77.5) [b,c]
Ixekizumab Q2W (N=351)	292 (83.2) [b, c, e]	315 (89.7) [b, c, e]
RHBC		
Placebo (N=193)	13 (6.7)	14 (7.3)
Etanercept (N=382)	159 (41.6) [b]	204 (53.4) [b]
Ixekizumab Q4W (N=386)	291 (75.4) [b, c]	325 (84.2) [b,c]
Ixekizumab Q2W (N=385)	310 (80.5) [b,c]	336 (87.3) [b,c]

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; sPGA = static Physician Global Assessment.

a $p<0.001$ vs placebo, A logistic regression analysis with treatment, geographic region, previous non-biologic systemic therapy, and baseline weight category as factors.

b $p<0.001$ vs placebo, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.

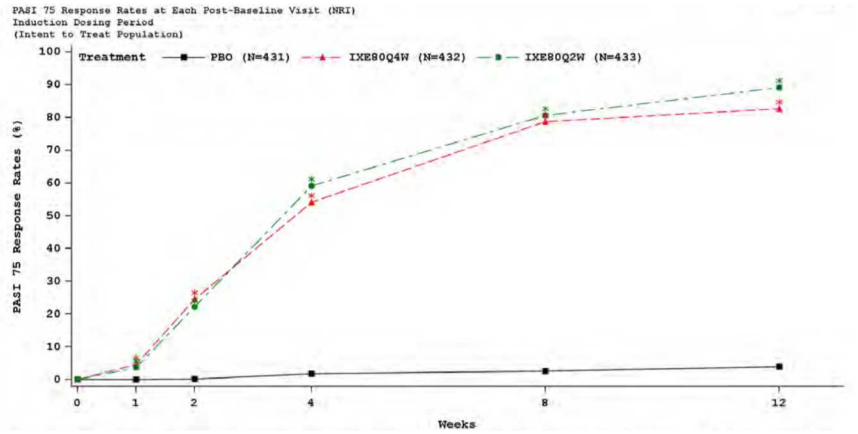
c $p<0.001$ vs etanercept, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.

d $p<0.005$ vs Q4W, post-hoc analysis using a logistic regression analysis with treatment, geographic region, previous non-biologic systemic therapy, and baseline weight category as factors.

e $p<0.001$ vs Q4W, post-hoc analysis using a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.

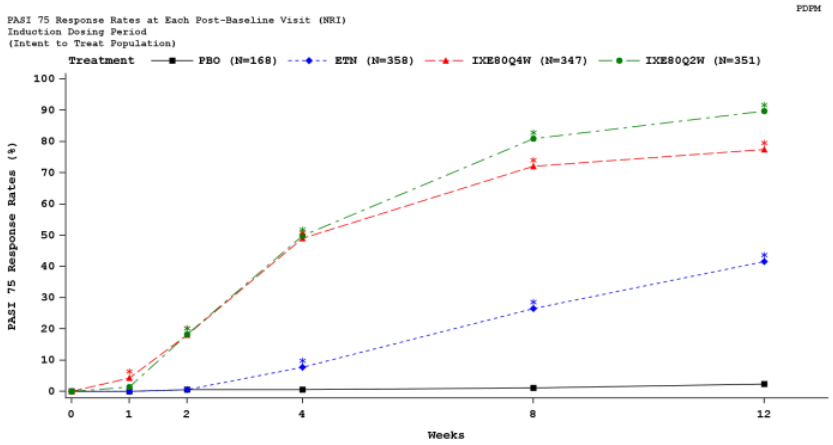
Source: 5.3.5.1.2 RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.11.3, 11.4; 5.3.5.1.3 RHBA Clinical Study Report Table RHBA.11.4, 11.5; 5.3.5.1.4 RHBC Clinical Study Report Table RHBC.11.3, 11.4.

RHAZ 試験：



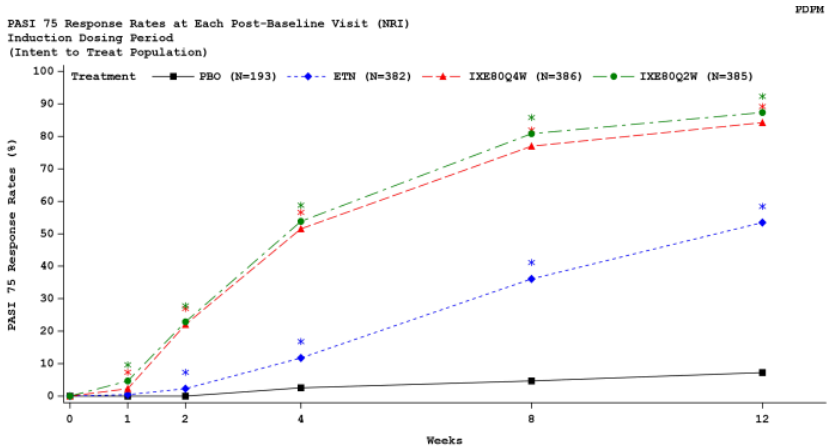
*: p<0.001 vs placebo, A logistic regression analysis with treatment, geographic region, previous non-biologic systemic therapy, and baseline weight category as factors.

RHBA 試験：



*: p<0.001 vs placebo, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.

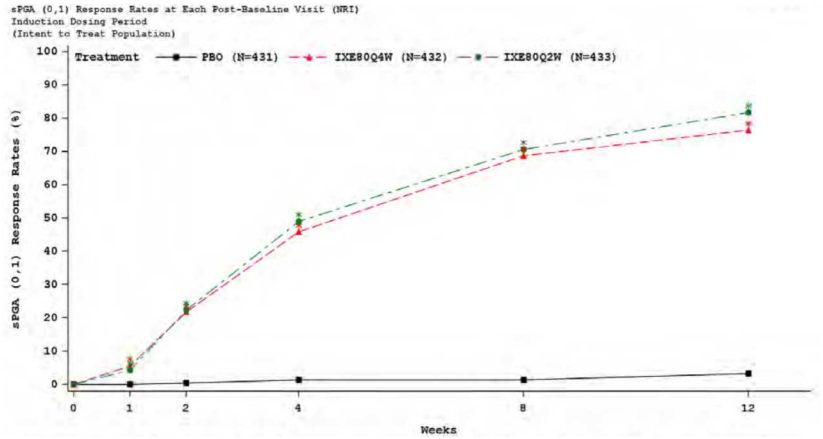
RHBC 試験：



*: p<0.001 vs placebo, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; NRI = non responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
Source: 5.3.5.1.2-RHAZ-Clinical Study Report-Figure RHAZ 11.9.; 5.3.5.1.3-RHBA-Clinical Study Report-Figure RHBA 11.7.; 5.3.5.1.4-RHBC-Clinical Study Report-Figure RHBC. 11.4.

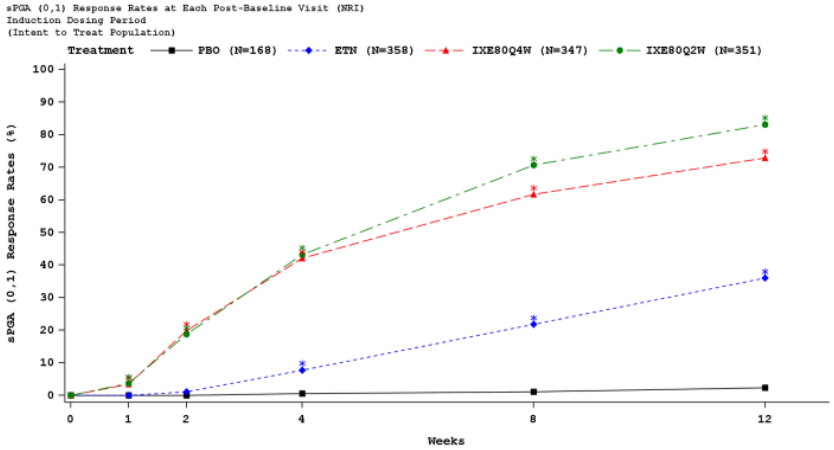
図 2.7.3.3-1　12 週時までの PASI 75 達成率（NRI）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）
（上段 RHAZ 試験、中段 RHBA 試験、下段 RHBC 試験）

RHAZ 試験：



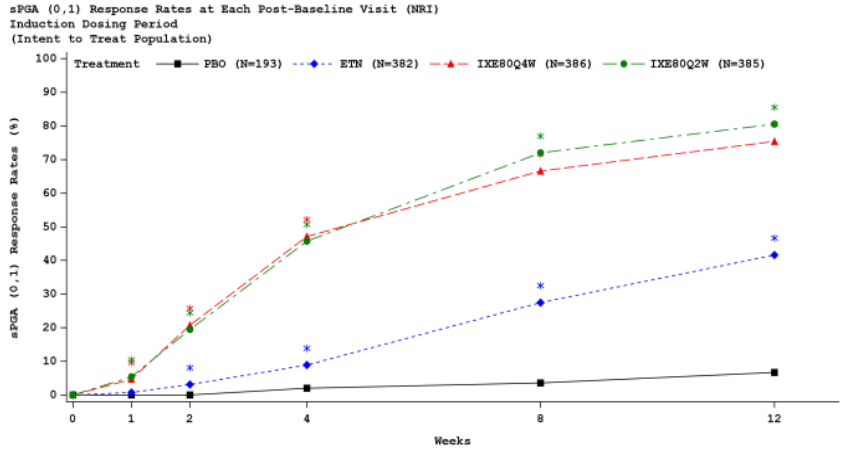
*: p<0.001 vs placebo, A logistic regression analysis with treatment, geographic region, previous non-biologic systemic therapy, and baseline weight category as factors.

RHBA 試験：



*: p<0.001 vs placebo, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center

RHBC 試験：



*: p<0.001 vs placebo, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; NRI = non responder imputation; sPGA = static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.5.1.2-RHAZ-Clinical Study Report-Figure RHAZ 11.1.; 5.3.5.1.3-RHBA-Clinical Study Report-Figure RHBA 11.1.; 5.3.5.1.4-RHBC-Clinical Study Report-Figure RHBC. 11.1.

図 2.7.3.3-2　12 週時までの sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（上段 RHAZ 試験、中段 RHBA 試験、下段 RHBC 試験）

高い PASI 改善（PASI 90）及び寛解［PASI 100 又は sPGA（0）］

第 III 相比較試験における、12 週時の PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率を表 2.7.3.3-7 に、イキセキズマブ投与群について Gate-keeping 法を用いてプラセボ投与群又はエタネルセプト投与群と比較した結果を表 2.7.3.3-8 に示す。RHAZ 試験については、エタネルセプト投与群を設定していないため、エタネルセプト投与群に対する非劣性及び優越性の解析結果は記載していない。

第 III 相比較試験の Gate-keeping 法に基づく検定では、いずれの試験でも 12 週時の PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率に両イキセキズマブ投与群のプラセボ投与群及びエタネルセプト投与群に対する優越性が示された［p<0.001、ロジスティック回帰分析[1]（RHAZ 試験）；p<0.001、CMH 検定（RHBA 試験及び RHBC 試験）］（表 2.7.3.3-7 及び表 2.7.3.3-8）。

12 週時までの PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率の経時変化を、それぞれ図 2.7.3.3-3、図 2.7.3.3-4 及び図 2.7.3.3-5 に示す。第 III 相比較試験のすべての試験で、PASI 90 達成率は、両イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して、2 週時から統計学的に有意な改善が認められ、12 週時まで改善し続けた［p<0.001、ロジスティック回帰分析 [1]（RHAZ 試験）；p<0.001、CMH 検定（RHBA 試験及び RHBC 試験）］。PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率は、いずれのイキセキズマブ投与群でもプラセボ投与群と比較して 4 週時から統計学的に有意な改善が認められ、12 週時まで改善し続けた［p<0.001、ロジスティック回帰分析 [1]（RHAZ 試験）、p<0.001、CMH 検定（RHBA 試験及び RHBC 試験）］（図 2.7.3.3-4 及び図 2.7.3.3-5）。

第 III 相比較試験 3 試験における 12 週時の PASI 90 達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 59.7%～65.3%、80 mg Q2W 投与群で 68.1%～70.9%と一貫して高い値を示した。同様に、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群でそれぞれ、30.8%～35.0%及び 32.3%～36.0%、80 mg Q2W 投与群で 35.3%～40.5%及び 37.0%～41.9%と、一貫して 30%～40%の値を示した。

[1] ロジスティック回帰分析で p 値が計算不能である場合、Fisher の直接確率計算を用いた。

表 2.7.3.3-7 12 週時の PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率（NRI）（ITT 解析対象集団）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

Study, group	sPGA (0) n (%)	PASI 90 n (%)	PASI 100 n (%)
RHAZ			
Placebo (N=431)	0	2 (0.5)	0
Ixekizumab Q4W (N=432)	149 (34.5) [a]	279 (64.6) [b]	145 (33.6) [a]
Ixekizumab Q2W (N=433)	160 (37.0) [a]	307 (70.9) [b]	153 (35.3) [a]
RHBA			
Placebo (N=168)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Etanercept (N=358)	21 (5.9)	67 (18.7) [c]	19 (5.3)
Ixekizumab Q4W (N=347)	112 (32.3) [c, d]	207 (59.7) [c, d]	107 (30.8) [c, d]
Ixekizumab Q2W (N=351)	147 (41.9) [c, d]	248 (70.7) [c, d]	142 (40.5) [c, d]
RHBC			
Placebo (N=193)	0	6 (3.1)	0
Etanercept (N=382)	33 (8.6) [c]	98 (25.7) [c]	28 (7.3) [c]
Ixekizumab Q4W (N=386)	139 (36.0) [c, d]	252 (65.3) [c, d]	135 (35.0) [c, d]
Ixekizumab Q2W (N=385)	155 (40.3) [c, d]	262 (68.1) [c, d]	145 (37.7) [c, d]

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; sPGA = static Physician Global Assessment.

a $p<0.001$ vs placebo, p-value from Fisher's exact test.

b $p<0.001$ vs placebo, A logistic regression analysis with treatment, geographic region, previous non-biologic systemic therapy, and baseline weight category as factors.

c $p<0.001$ vs placebo, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center

d $p<0.001$ vs etanercept, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center

Source: 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Table RHAZ.11.7, 11.8, 11.10; 5.3.5.1.3 RHBA Clinical Study Report Table RHBA.11.15, 11.16, 11.17; 5.3.5.1.4 RHBC Clinical Study Report Table RHBC.11.12, 11.13, 11.14.

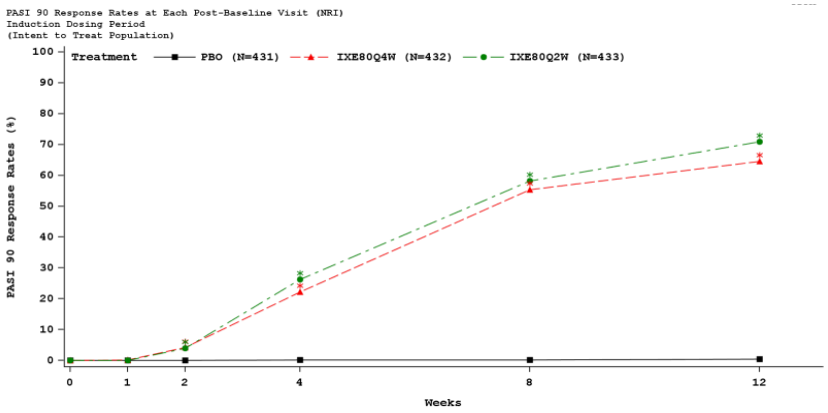
表 2.7.3.3-8　Gate-keeping 法による主な副次的評価項目の検定結果の要約（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

		I1F-MC-RHAZ			I1F-MC-RHBA			I1F-MC-RHBC		
Gate-keeping Testing Procedure	**Treatment Comparison**	**p-Value**	**2-Sided Significance Level (α)**	**Result of Significance Test**	**p-Value**	**2-Sided Significance Level (α) or Margin**	**Result of Significance Test**	**p-Value**	**2-Sided Significance Level (α) or Margin**	**Result of Significance Test**
Secondary										
S1 – sPGA (0) at Week 12	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S
S2 – PASI 90 at Week 12	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S
S3 – PASI 100 at Week 12	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S
S4 – sPGA (0) at Week 12 Superiority to ETN	IXE80Q2W vs. ETN				<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs. ETN				<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S
S5 – PASI 90 at Week 12 Superiority to ETN	IXE80Q2W vs. ETN				<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs. ETN				<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S
S6 – PASI 100 at Week 12 Superiority to ETN	IXE80Q2W vs. ETN				<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs. ETN				<0.001	0.025	S	<0.001	0.025	S

		I1F-MC-RHAZ			I1F-MC-RHBA			I1F-MC-RHBC		
Gate-keeping Testing Procedure	**Treatment Comparison**	**p-Value**	**2-Sided Significance Level (α)**	**Result of Significance Test**	**p-Value**	**2-Sided Significance Level (α) or Margin**	**Result of Significance Test**	**p-Value**	**2-Sided Significance Level (α) or Margin**	**Result of Significance Test**
S7 – sPGA (0,1) at Week 60（第 2.7.3.3.2.2.1.1 項）	IXE80Q2W→IXE80Q4W vs. IXE80Q2W→PBO	<0.001	0.0125	S	<0.001	0.0125	S			
	IXE80Q2W→IXE80Q12W vs. IXE80Q2W→PBO	<0.001	0.0125	S	<0.001	0.0125	S			
	IXE80Q4W→IXE80Q4W vs. IXE80Q4W→PBO	<0.001	0.0125	S	<0.001	0.0125	S			
	IXE80Q4W→IXE80Q12W vs. IXE80Q4W→PBO	<0.001	0.0125	S	<0.001	0.0125	S			
S8 – Itch NRS ≥4 point reduction from baseline at Week 12 for patients who had baseline Itch NRS ≥4	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S				<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S				<0.001	0.025	S
S9 – Change from Baseline DLQI at Week 12	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S				<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S				<0.001	0.025	S
S10 – Change from Baseline NAPSI at Week 12 for patients who had baseline nail involvement	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S				<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S				<0.001	0.025	S

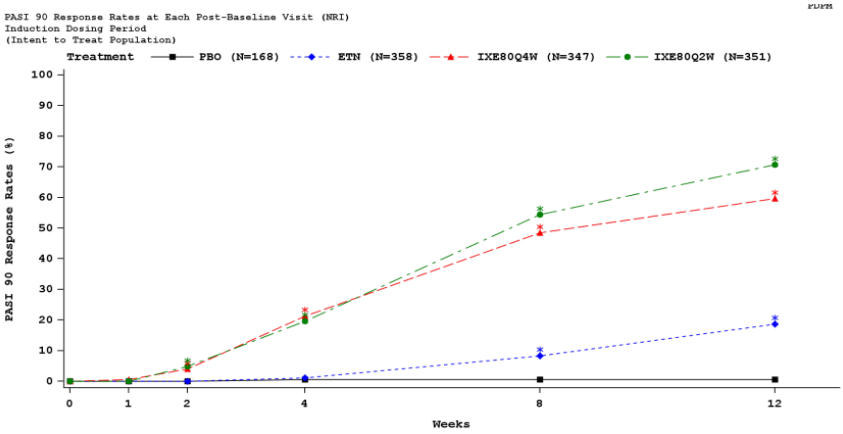
Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; ETN = etanercept; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; S = significant; sPGA = static Physician Global Assessment.
Note: The results of Studies RHAZ, RHBA, and RHBC are from the analyses of each individual study.

RHAZ 試験：



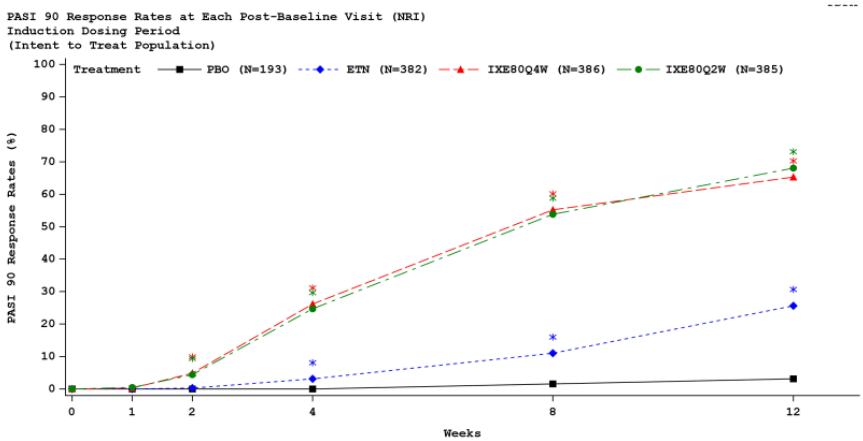
*: p<0.001 vs placebo, A logistic regression analysis with treatment, geographic region, previous non-biologic systemic therapy, and baseline weight category as factors.

RHBA 試験：



*: p<0.001 vs placebo, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.

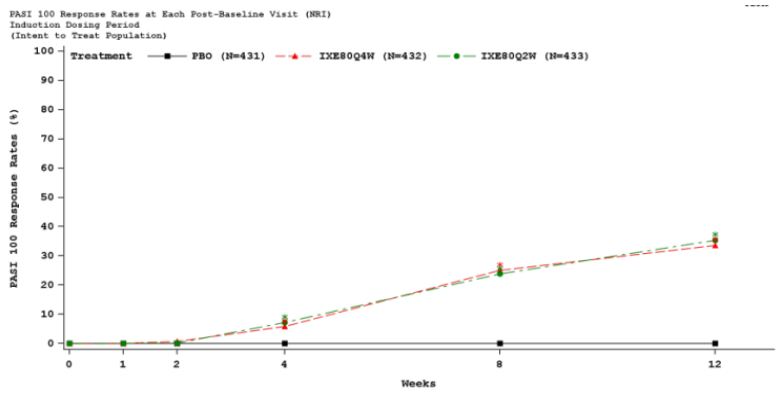
RHBC 試験：



*: p<0.001 vs placebo, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; NRI = non responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
Source: 5.3.5.1.2-RHAZ-Clinical Study Report-Figure RHAZ 11.10.; 5.3.5.1.3-RHBA-Clinical Study Report-Figure RHBA 11.8.; 5.3.5.1.4-RHBC-Clinical Study Report-Figure RHBC 11.5.

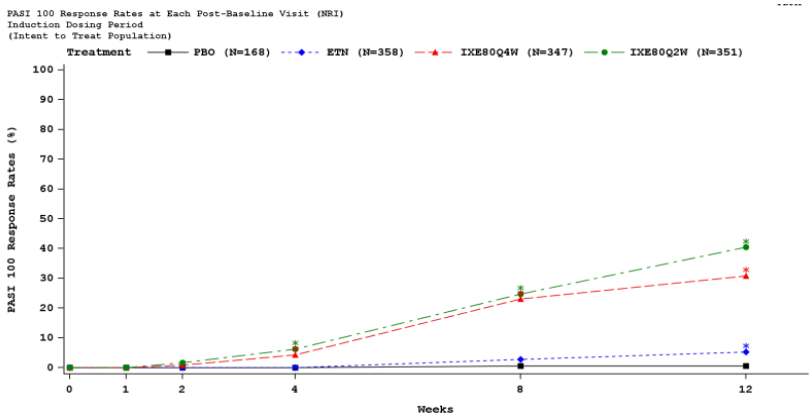
図 2.7.3.3-3　12 週時までの PASI 90 達成率（NRI）
（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

RHAZ 試験：



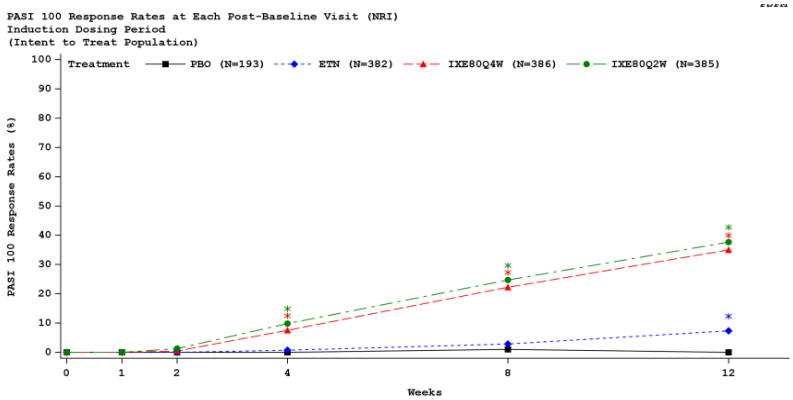
*: p<0.001 vs placebo, A logistic regression analysis with treatment, geographic region, previous non-biologic systemic therapy, and baseline weight category as factors.

RHBA 試験：



*: p<0.001 vs placebo, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.

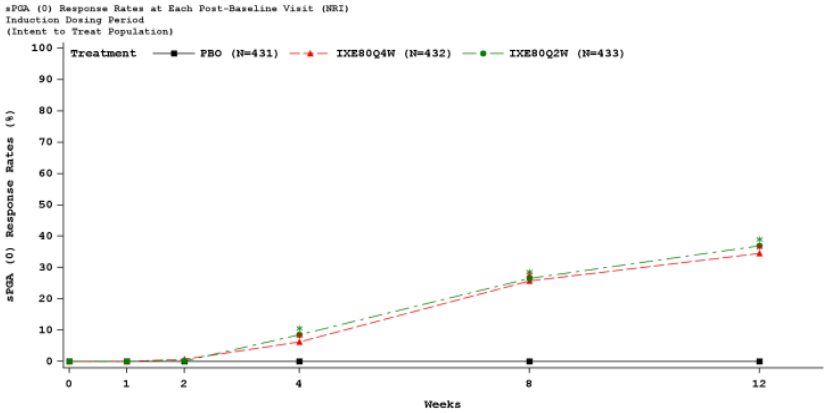
RHBC 試験：



*: p<0.001 vs placebo, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; NRI = non responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
Source: 5.3.5.1.2-RHAZ-Clinical Study Report-Figure RHAZ 11.11.; 5.3.5.1.3-RHBA-Clinical Study Report-Figure RHBA 11.9.; 5.3.5.1.4-RHBC-Clinical Study Report-Figure RHBC 11.6.

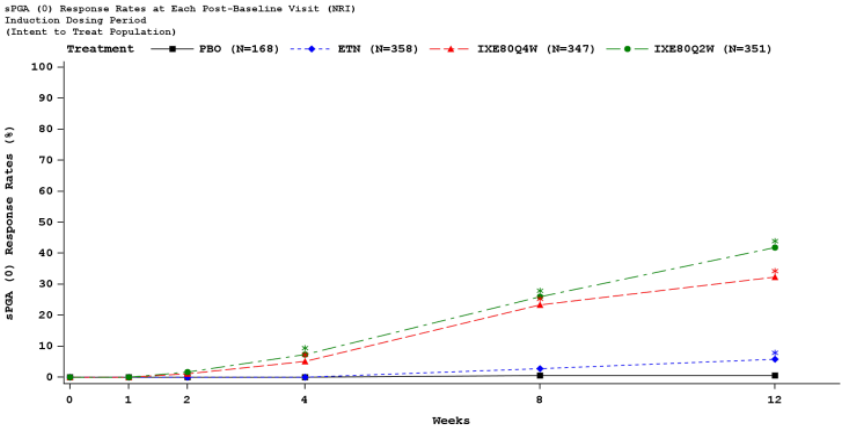
図 2.7.3.3-4　12 週時までの PASI 100 達成率（NRI）
（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

RHAZ 試験：



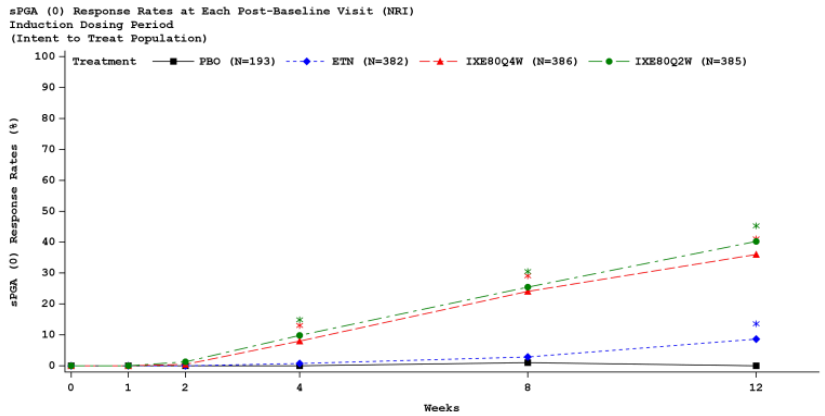
*: p<0.001 vs placebo, A logistic regression analysis with treatment, geographic region, previous non-biologic systemic therapy, and baseline weight category as factors.

RHBA 試験：



*: p<0.001 vs placebo, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.

RHBC 試験：



*: p<0.001 vs placebo, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; NRI = non responder imputation; sPGA = static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.5.1.2-RHAZ-Clinical Study Report-Figure RHAZ 11.2.; 5.3.5.1.3-RHBA-Clinical Study Report-Figure RHBA 11.2.; 5.3.5.1.4-RHBC-Clinical Study Report-Figure RHBC 11.2.

図 2.7.3.3-5　12 週時までの sPGA（0）達成率（NRI）
（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

2.7.3.3.2.1.1.2 非盲検第 III 相試験：RHAT 試験

PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）

RHAT 試験における、12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率を表 2.7.3.3-9 に、12 週時までの PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率の経時変化を図 2.7.3.3-6 に示す。

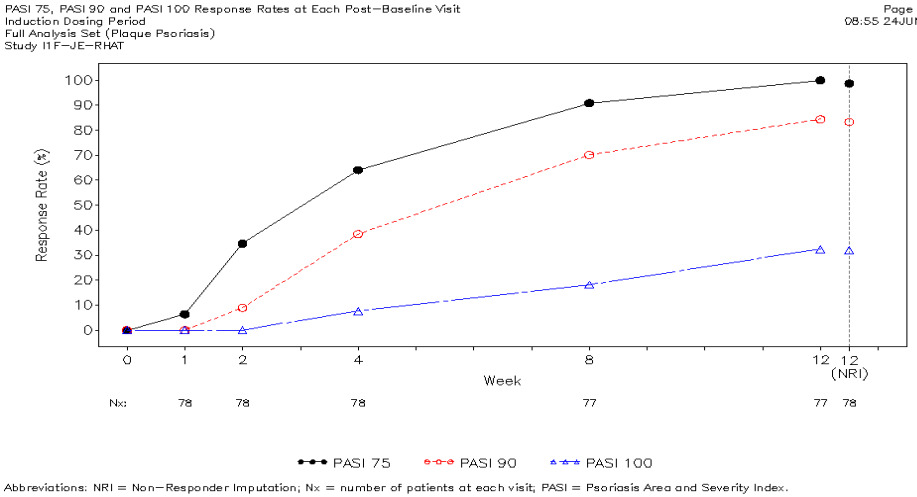
イキセキズマブ 80 mg の Q2W 投与を受けた局面型皮疹を有する乾癬患者の大半で PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）を達成した。12 週時の PASI 75 達成率は 98.7%であった。また、PASI 75 達成率は 1 週時に 6.4%、2 週時では 34.6%であり、12 週時まで改善し続けた。一方、12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は 89.7%であった。また、2 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は 28.2%であり、12 週まで改善し続けた。

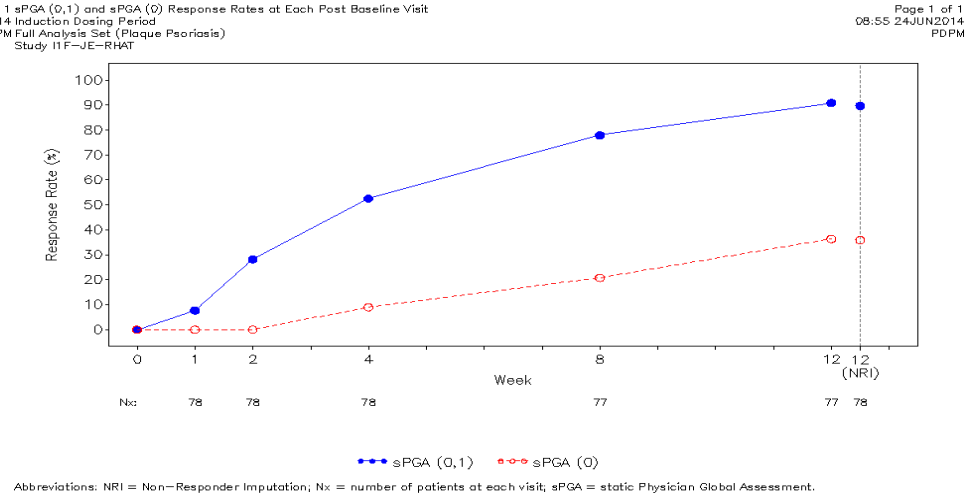
単群の試験ではあるものの、本試験で認められた 12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、第 III 相比較試験 3 試験で認められた達成率と同様、高い値を示した（第 2.7.3.2.4 項）。

表 2.7.3.3-9 12 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率（FAS）（RHAT 試験）

Study, group	sPGA(0,1) (NRI) n (%)	PASI 75 (NRI) n (%)
RHAT		
Ixekizumab Q2W (N=78)	70 (89.7)	77 (98.7)

Abbreviations: FAS = full analysis set; N = number of patients in Full Analysis Set; n = number of patients with assessment; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; sPGA = static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.4, 11.5.





Abbreviations: FAS = full analysis set; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report- Figure RHAT.11.1, 11.3.

図 2.7.3.3-6　12 週時までの PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率（左図）、並びに sPGA（0 又は 1）達成率及び sPGA（0）達成率（右図）（FAS、導入投与期間）（RHAT 試験）

高い PASI 改善（PASI 90）及び寛解［PASI 100 又は sPGA（0）］

RHAT 試験における、12 週時の PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率を表 2.7.3.3-10 に示す。また、12 週時までの PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率の経時変化を図 2.7.3.3-6 に示す。

12 週時に、PASI 90 達成率は 83.3%であった（表 2.7.3.3-10）。PASI 90 達成は 2 週時から認められ（9.0%）、12 週時まで PASI 90 達成被験者の割合は増加し続けた（図 2.7.3.3-6）。

12 週時に、PASI 100 及び sPGA（0）達成率は、それぞれ 35.9%及び 32.1%であった（表 2.7.3.3-10）。PASI 100 及び sPGA（0）の達成は 4 週時から認められ（それぞれ 7.7%及び 9.0%）、12 週時まで PASI 100 及び sPGA（0）達成被験者の割合は増加し続けた（図 2.7.3.3-6）。

表 2.7.3.3-10　12 週時の PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率（FAS）（RHAT 試験）

Study, group	sPGA (0) (NRI) n (%)	PASI 90 (NRI) n (%)	PASI 100 (NRI) n (%)
RHAT			
Ixekizumab Q2W (N=78)	28 (35.9)	65 (83.3)	25 (32.1)

Abbreviations: FAS = full analysis set; N = number of patients in Full Analysis Set; n = number of patients with assessment; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; sPGA = static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.5.

2.7.3.3.2.1.2　その他の有効性評価項目

2.7.3.3.2.1.2.1　第 III 相比較試験：RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験

第 III 相比較試験における、12 週時の NAPSI、BSA 及び PSSI のベースラインからの変化量（MMRM、LOCF 法を用いた ANCOVA 及び mBOCF 法を用いた ANCOVA）を表 2.7.3.3-12 に示す。また、12 週時に NAPSI スコアが 0 となった被験者の割合、PSSI スコアが 0 となった被験者の割合、PPASI 50 達成率、PPASI 75 達成率及び PPASI 100 達成率（いずれも NRI）を表 2.7.3.3-11 に示す。

NAPSI

ベースラインで爪に病変を認める被験者で NAPSI スコアのベースラインからの改善を検討した。その結果、いずれの第 III 相比較試験でも、12 週時の NAPSI スコアのベースラインからの変化量に、両イキセキズマブ投与群で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（いずれも $p<0.001$、MMRM）（表 2.7.3.3-12）。なお、RHBA 試験では、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群のエタネルセプト投与群に対する優越性も示され（$p<0.05$、MMRM）、RHBC 試験では、両イキセキズマブ投与群のエタネルセプト投与群に対する優越性が示された（$p<0.001$、MMRM）。

また、爪乾癬の寛解を示す、NAPSI スコアが 0 となった被験者の割合について検討した。その結果、RHAZ 試験及び RHBC 試験において、12 週時に NAPSI スコアが 0 とな

った被験者の割合（NRI）は、いずれのイキ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（RHAZ 試験）；p<0.001、CMH 検定（RHBC 試験）］。さらに、RHBC 試験では、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と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.05、CMH 検定）（表 2.7.3.3-11）。

BSA

いずれの第 III 相比較試験でも、12 週時の BSA におけるベースラインからの変化量は、両イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群又は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た（いずれも p<0.001、MMRM）（表 2.7.3.3-12）。

PSSI

ベースラインで頭皮に病変を認める被験者で PSSI スコアのベースラインからの改善を検討した。

いずれの第 III 相比較試験でも、12 週時の PSSI のベースラインからの変化量に、両イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群又は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た（いずれも p<0.001、MMRM）（表 2.7.3.3-12）。

また、12 週時に頭皮乾癬の寛解を示す、PSSI スコアが 0 となった被験者の割合（NRI）は、いずれの第 III 相比較試験でも、両イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群又はエタネルセプト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（RHAZ 試験）、p<0.001、CMH 検定（RHBA 試験及び RHBC 試験）］（表 2.7.3.3-11）。

PPASI

12 週時の PPASI 50 達成率、PPASI 75 達成率及び PPASI 100 達成率（NRI）を表 2.7.3.3-11 に示す。

いずれの第 III 相比較試験でも、12 週時の PPASI 50 達成率、PPASI 75 達成率及び PPASI 100 達成率（NRI）は、両イキセキズマブ投与群で、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（RHAZ 試験）、p<0.001、CMH 検定（RHBA 試験及び RHBC 試験）］。また RHBA 試験では、いずれのイキセキズマブ投与群も、エタネルセプト投与群に対する優越性を示した（いずれも p<0.05、CMH 検定）。

表 2.7.3.3-11　12 週時の NAPSI スコアが 0 となった被験者の割合、PSSI スコアが 0 となった被験者の割合、PPASI 50 達成率、PPASI 75 達成率及び PPASI 100 達成率（NRI）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

	PBO	ETN	IXE80Q4W	IXE80Q2W
NAPSI: Proportion of pts (%) with score of 0 at Week 12				
Study RHAZ	3.5	NA	12.7[a]	16.9[a]
Study RHBA	8.8	10.5	12.3	15.3
Study RHBC	4.3	10.2[c]	19.7[a,d]	17.5[a,d]
PSSI: Proportion of pts (%) with score of 0 at Week 12				
Study RHAZ	5.3	NA	69.5[a]	73.8[a]
Study RHBA	7.3	44.7[a]	64.1[a,b]	74.4[a,b]
Study RHBC	9.1	51.1[a]	72.5[a,b]	75.6[a,b]
PPASI 50: Proportion of pts (%) with 50% improvement from baseline at Week 12				
Study RHAZ	35.3	NA	84.0[a]	82.9[a]
Study RHBA	43.6	71.6[a]	85.3[a,d]	88.5[a,d]
Study RHBC	48.1	81.1[a]	86.2[a]	81.3[a]
PPASI 75: Proportion of pts (%) with 75% improvement from baseline at Week 12				
Study RHAZ	26.3	NA	74.8[a]	77.1[a]
Study RHBA	30.9	61.1[a]	80.4[a,d]	79.8[a,d]
Study RHBC	35.2	66.3[a]	79.3[a,d]	75.0[a,d]
PPASI 100: Proportion of pts (%) with 100% improvement from baseline at Week 12				
Study RHAZ	20.3	NA	65.6[a]	70.0[a]
Study RHBA	25.5	50.5[c]	69.6[a,d]	71.2[a,d]
Study RHBC	27.8	60.0[a]	62.1[a]	63.5[a]

Abbreviations: ETN = etanercept; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; ITT = intent-to-treat; NA = not applicable; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; PPASI = Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSSI = Psoriasis Scalp Severity Index; pts = patients.

Note: For NAPSI, the population is ITT with baseline fingernail involvement. For PSSI, the population is ITT with baseline scalp involvement. For PPASI, the population is ITT with baseline palmoplantar involvement.

[a] $p<0.001$ versus PBO

[b] $p<0.001$ versus ETN

[c] $p\leq0.05$ versus PBO

[d] $p\leq0.05$ versus ETN

表 2.7.3.3-12　12 週時の NAPSI、BSA 及び PSSI のベースラインからの変化量（MMRM、LOCF ANCOVA 及び mBOCF ANCOVA）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

	MMRM				LOCF ANCOVA				mBOCF ANCOVA			
	PBO	**ETN**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**PBO**	**ETN**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**PBO**	**ETN**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**
NAPSI: Week 12 change from baseline LSM												
Study RHAZ	2.17	NA	–7.19[a]	–7.24[a]	2.30	NA	-7.14[a]	-7.12[a]	2.23	NA	-7.00[a]	-7.04[a]
Study RHBA	–0.82	–5.34[c]	–7.39[a]	–8.60[a,d]	-0.42	-4.25[c]	-7.67[a,b]	-8.43[a,b]	-0.23	-4.25[c]	-7.68[a,b]	-8.37[a,b]
Study RHBC	1.64	–6.40[a]	–9.98[a,b]	–10.41[a,b]	1.12	-6.64[a]	-9.84[a,b]	-10.41[a,b]	1.11	-6.64[a]	-9.82[a,b]	-10.38[a,b]
BSA (%): Week 12 change from baseline LSM												
Study RHAZ	1.3	NA	-21.4[a]	-22.4[a]	2.5	NA	-19.8[a]	-20.6[a]	2.5	NA	-19.3[a]	-20.2[a]
Study RHBA	0.5	-12.4[a]	-20.3[a,b]	-20.6[a,b]	1.2	-12.1[a]	-19.4[a,b]	-20.9[a,b]	1.2	-12.2[a]	-19.4[a,b]	-20.9[a,b]
Study RHBC	-0.7	-16.4[a]	-23.2[a,b]	-23.2[a,b]	-0.5	-16.1[a]	-22.7[a,b]	-22.9[a,b]	-0.6	-16.1[a]	-22.4[a,b]	-22.5[a,b]
PSSI score: Week 12 change from baseline LSM												
Study RHAZ	-1.8	NA	-18.3[a]	-19.2[a]	-1.5	NA	-18.3[a]	-19.0[a]	-1.5	NA	-17.7[a]	-18.7[a]
Study RHBA	-3.8	-14.8[a]	-18.5[a,b]	-18.7[a,b]	-3.6	-14.3[a]	-18.2[a,b]	-18.8[a,b]	-3.7	-14.3[a]	-18.0[a,b]	-18.8[a,b]
Study RHBC	-5.0	-15.9[a]	-18.2[a,b]	-18.8[a,b]	-5.0	-15.6[a]	-18.1[a,b]	-18.6[a,b]	-5.0	-15.6[a]	-18.0[a,b]	-18.3[a,b]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BSA = percent body surface area involvement; ETN = etanercept; ITT = intent-to-treat; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; mBOCF = modified baseline observation carried forward; MMRM = mixed-effects model of repeated measures; NA = not applicable; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PBO = placebo; PSSI = Psoriasis Scalp Severity Index.

Note: For NAPSI, the population is ITT with baseline fingernail involvement. For PSSI, the population is ITT patients with baseline scalp involvement.

[a] $p<0.001$ versus PBO

[b] $p<0.001$ versus ETN

[c] $p\leq0.05$ versus PBO

[d] $p\leq0.05$ versus ETN

2.7.3.3.2.1.2.2 非盲検第 III 相試験：RHAT 試験

RHAT 試験における、12 週時の NAPSI、BSA 及び PSSI のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-13 に示す。

NAPSI

局面型皮疹を有する乾癬患者のうち、ベースラインで爪に病変を認める被験者の NAPSI スコアの平均値は 31.7 であった。12 週時の NAPSI スコアの平均値（LOCF）は 24.0 まで改善し、ベースラインからの平均変化量は-7.7 であった。

BSA

局面型皮疹を有する乾癬患者において、ベースラインの BSA の平均値は 42.9%であった。12 週時の BSA の平均値（LOCF）は 4.6%に減少した。BSA のベースラインからの平均変化量は-38.3%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、ベースラインの PSSI スコアの平均値は 26.4 であった。12 週時の PSSI スコアの平均値（LOCF）は 1.6 まで改善し、ベースラインからの平均変化量は-24.8 であった。

表 2.7.3.3-13 12 週時の NAPSI、BSA 及び PSSI のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS、導入投与期間）（RHAT 試験）

	N=78	
	Baseline	**Week 12 Induction Dosing Period**
NAPSI, mean (SD)	31.7 (23.70)	24.0 (23.38)[a]
NAPSI change from baseline, mean (SD)		-7.7 (14.65)
%BSA, mean (SD)	42.9 (20.01)	4.6 (8.13)
%BSA change from baseline, mean (SD)		-38.3 (19.26)
PSSI, mean (SD)	26.4 (15.49)	1.6 (3.72)[b]
PSSI change from baseline, mean (SD)		-24.8 (15.12)

Abbreviations: BSA = Body Surface Area; FAS = Full Analysis Set ; N = Number of patients in Full Analysis Set; LOCF = Last observation carried forward; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PSSI = Psoriasis Scalp Severity Index; SD = standard deviation.
[a] N = 44
[b] N = 74
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.5.

2.7.3.3.2.1.3　ヘルスアウトカム

2.7.3.3.2.1.3.1　第 III 相比較試験：RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験

Itch NRS

いずれの第 III 相比較試験でも、ベースラインの Itch NRS スコアが 4 以上（0：そう痒なし～10：想像できる最悪のそう痒）の被験者のうち、12 週時に 4 以上改善した被験者の割合（NRI）は、両イキセキズマブ投与群で、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に高かった［p<0.001、ロジスティック回帰分析（RHAZ 試験）、p<0.001、CMH 検定（RHBA 試験及び RHBC 試験）］（表 2.7.3.3-14）。

ベースラインからの Itch NRS スコアの 4 以上の改善を達成した被験者の割合は、両イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して、1 週時から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（RHAZ 試験）、p<0.001、CMH 検定（RHBA 試験及び RHBC 試験）］（付録表 2.7.3.6-12、-13 及び-14）。また、ベースラインからの Itch NRS スコアの 4 以上の改善を達成した被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 80 mg Q4W 投与群と比べて高値であった。

いずれの第 III 相比較試験でも、Itch NRS スコアのベースラインからの平均変化量は、両イキセキズマブ投与群で、プラセボ投与群及びエタネルセプト投与群と比較していずれも統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001、MMRM）。LOCF 法及び mBOCF 法を用いた感度分析でも同様の結果が示された（表 2.7.3.3-15）。

DLQI

第 III 相比較試験における、DLQI 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-15 に示す。いずれの第 III 相比較試験でも、DLQI スコアの平均変化量は、両イキセキズマブ投与群で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に大きく（いずれも p<0.001、MMRM）、この統計学的に有意な差はベースライン後の最初の評価時点である 2 週時から認められた（いずれも p<0.001、MMRM）（付録表 2.7.3.6-15、-16 及び-17）。

12 週時に DLQI 総スコアが 0～1（no effect）に分類された被験者の割合は、両イキセキズマブ投与群で、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に高かった［p<0.001、ロジスティック回帰分析（RHAZ 試験）、p<0.001、CMH 検定（RHBA 試験及び RHBC 試験）］。また、ベースライン時の DLQI 総スコアが 5 以上の被験者のうち、12 週時に DLQI 総スコアが 5 以上改善した被験者の割合についても、両イキセキズマブ投与群で、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に高かった［p<0.001、ロジスティック回帰分析（RHAZ 試験）、p<0.001、CMH 検定（RHBA 試験及び RHBC 試験）］（表 2.7.3.3-14）。

DLQI 総スコアが 0～1（no effect）に分類された被験者の割合及び DLQI 総スコアが 5 以上改善した被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 80 mg Q4W 投与群と比較して高値であった。

寛解率の向上が生活の質の向上に繋がることが示された。DLQI 総スコアの改善と乾癬病変改善（PASI 達成率、sPGA スコア）との関連性を表 2.7.3.3-16 に示す。第 III 相比

較試験において、投与群に関係なく、DLQI 総スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、12 週時に sPGA が 0 であった被験者で sPGA が 1 又は 2 であった被験者と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001、ロジスティック回帰分析）。12 週時に寛解である sPGA（0）を達成した被験者の 78.3%～83.5%が、乾癬病状が日常生活に影響していないとする DLQI 総スコアが 0 又は 1 に分類された。同様に、DLQI 総スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、12 週時に sPGA が 0 又は 1 であった被験者で sPGA スコアが 2 であった被験者と比較して、統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001、ロジスティック回帰分析）。

PASI スコア（PASI 75、PASI 90、PASI 100）達成率と DLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合の関連性についても同様に、高い PASI 改善又は寛解を達成している被験者で DLQI 総スコアが 0 又は 1 を達成する被験者の割合は統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001、ロジスティック回帰分析）。

SF-36

3 つのプラセボ対照試験において、SF-36 PCS スコア及び MCS スコアの変化量は、いずれのイキ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大きかった（いずれも p<0.001、ANCOVA）。

RHBA 試験において、SF-36 PCS スコアの変化量は、両イキセキズマブ投与群でエタネルセプト投与群と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.05、ANCOVA）。SF-36 MCS スコアの変化量は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で、エタネルセプト投与群と比較して統計学的に有意に大きかった（p<0.001、ANCOVA）。RHBC 試験では、SF-36 MCS スコアの変化量について、両イキセキズマブ投与群で、エタネルセプト投与群と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.05、ANCOVA）（表 2.7.3.3-17）。

表 2.7.3.3-14　12 週時に Itch NRS スコア及び DLQI 総スコアについて改善を認めた被験者の割合（NRI）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

	PBO	ETN	IXE80Q4W	IXE80Q2W
Itch NRS: Proportion of pts (%) with ≥4-point reduction from baseline at Week 12				
Study RHAZ	15.5	NA	80.5[a]	85.9[a]
Study RHBA	14.1	57.8[a]	76.8[a,b]	85.1[a,b]
Study RHBC	20.9	64.1[a]	79.9[a,b]	82.5[a,b]
DLQI Total Score 0,1: Proportion of pts (%) with scores of 0 or 1 at Week 12				
Study RHAZ	4.6	NA	59.7[a]	66.3[a]
Study RHBA	6.0	33.8[a]	59.9[a,b]	64.1[a,b]
Study RHBC	7.8	43.7[a]	63.7[a,b]	64.7[a,b]
DLQI Total Score: Proportion of pts (%) with ≥5-point improvement at Week 12				
Study RHAZ	25.3	NA	85.9[a]	89.6[a]
Study RHBA	32.2	69.6[a]	81.6[a,b]	91.8[a,b]
Study RHBC	32.7	73.0[a]	84.7[a,b]	87.6[a,b]

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; ETN = etanercept; ITT = intent-to-treat; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; NA = not applicable; NRI = non-responder imputation; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; pts = patients.

Note: For Itch NRS (%) ≥4-point reduction from baseline, the population is ITT with baseline Itch NRS ≥4. For DLQI (0,1), the population is ITT. For DLQI ≥5-point improvement, the population is ITT with baseline DLQI ≥5.

[a] p<0.001 versus PBO

[b] p<0.001 versus ETN

表 2.7.3.3-15　12 週時の Itch NRS 及び DLQI のベースラインからの変化量（MMRM、LOCF ANCOVA 及び mBOCF ANCOVA）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

	MMRM				LOCF ANCOVA				mBOCF ANCOVA			
	PBO	**ETN**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**PBO**	**ETN**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**PBO**	**ETN**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**
Itch NRS: Week 12 change from baseline LSM												
Study RHAZ	-0.3	NA	-5.4[a]	-5.6[a]	-0.2	NA	-5.3[a]	-5.4[a]	-0.2	NA	-5.2[a]	-5.4[a]
Study RHBA	-0.4	-3.6[a]	-4.9[a,b]	-5.2[a,b]	-0.4	-3.5[a]	-4.9[a,b]	-5.2[a,b]	-0.5	-3.5[a]	-4.9[a,b]	-5.2[a,b]
Study RHBC	-0.6	-3.9[a]	-4.9[a,b]	-5.1[a,b]	-0.6	-3.9[a]	-4.8[a,b]	-5.1[a,b]	-0.6	-3.9[a]	-4.8[a,b]	-5.0[a,b]
DLQI Total Score: Week 12 change from baseline LSM												
Study RHAZ	-1.0	NA	-10.7[a]	-11.1[a]	-0.7	NA	-10.3[a]	-10.7[a]	-0.3	NA	-3.0[a]	-3.1[a]
Study RHBA	-2.0	-7.7[a]	-9.4[a,b]	-10.4[a,b]	-2.0	-7.3[a]	-9.4[a,b]	-10.4[a,b]	-2.0	-7.4[a]	-9.4[a,b]	-10.3[a,b]
Study RHBC	-1.7	-8.0[a]	-9.6[a,b]	-10.2[a,b]	-1.5	-8.1[a]	-9.6[a,b]	-10.1[a,b]	-1.5	-8.0[a]	-9.5[a,b]	-9.9[a,b]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; DLQI = Dermatology Life Quality Index; ETN = etanercept; ITT = intent-to-treat; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; mBOCF = modified baseline observation carried forward; MMRM = mixed-effects model of repeated measures; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.

[a] $p<0.001$ versus PBO

[b] $p<0.001$ versus ETN

表 2.7.3.3-16　12 週時の DLQI スコアと乾癬病変改善との関連性（NRI）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）
（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

	RHAZ			RHBA			RHBC		
sPGA Category	**sPGA=2 (N=124)**	**sPGA=1 (N=389)**	**sPGA=0 (N=309)**	**sPGA=2 (N=183)**	**sPGA=1 (N=397)**	**sPGA=0 (N=281)**	**sPGA=2 (N=226)**	**sPGA=1 (N=446)**	**sPGA=0 (N=327)**
DLQI (0,1), %	37.9	61.7[a]	83.2[a,b]	38.8	60.5[a]	78.3[a,b]	37.2	62.3[a]	83.5[a,b]
DLQI (0), %	15.3	34.2[a]	65.0[a,b]	14.2	33.8[a]	57.3[a,b]	19.0	31.4[c]	64.5[a,b]
PASI Category	**≥75 PASI <90 (N=172)**	**≥90 PASI <100 (N=290)**	**PASI 100 (N=298)**	**≥75 PASI <90 (N=214)**	**≥90 PASI <100 (N=254)**	**PASI 100 (N=269)**	**≥75 PASI <90 (N=261)**	**≥90 PASI <100 (N=310)**	**PASI 100 (N=308)**
DLQI (0,1), %	52.3	66.9[c]	82.9[a,b]	52.3	65.7[a]	78.1[a,b]	52.1	64.2[a]	85.1[a,b]
DLQI (0), %	23.3	39.3[a]	65.4[a,b]	23.8	38.6[a]	58.7[a,b]	25.7	35.8[c]	64.6[a,b]

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = static Physician Global Assessment.
[a] p<0.001 versus sPGA=2, or ≥75 PASI <90
[b] p<0.001 versus sPGA=1, or ≥90 PASI <100
[c] p≤0.05 versus sPGA=2, or ≥75 PASI <90

表 2.7.3.3-17　12 週時の SF-36 のベースラインからの平均変化量（LOCF ANCOVA 及び mBOCF ANCOVA）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

	LOCF ANCOVA				mBOCF ANCOVA			
	PBO	**ETN**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**PBO**	**ETN**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**
SF-36 PCS Week 12 change from baseline LSM								
Study RHAZ	-0.17	NA	4.31[a]	4.32[a]	-0.19	NA	4.29[a]	4.32[a]
Study RHBA	-0.45	2.55[a]	4.57[a,b]	3.80[a,d]	-0.44	2.52[a]	4.58[a,b]	3.76[a,d]
Study RHBC	-2.0	3.12[a]	4.11[a,d]	3.96[a]	-2.6	3.13[a]	4.09[a]	3.97[a]
SF-36 MCS Week 12 change from baseline LSM								
Study RHAZ	0.87	NA	3.74[a]	4.13[a]	0.72	NA	3.55[a]	4.16[a]
Study RHBA	-0.10	2.32[a]	2.85[a]	4.51[a,b]	-0.07	2.51[a]	2.79[a]	4.49[a,b]
Study RHBC	1.13	2.65[c]	3.80[a,d]	4.28[a,d]	1.08	2.59[c]	3.80[a,d]	4.32[a,d]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; ETN = etanercept; ITT = intent-to-treat; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; mBOCF = modified baseline observation carried forward; MCS = mental component summary; NA = not applicable; PBO = placebo; PCS = physical component summary; pts = patients; SF-36 = short form (36 items).
[a] $p<0.001$ versus PBO
[b] $p<0.001$ versus ETN
[c] $p\leq0.05$ versus PBO
[d] $p\leq0.05$ versus ETN

2.7.3.3.2.1.3.2　　非盲検第 III 相試験：RHAT 試験

RHAT 試験における、12 週時の Itch NRS 及び DLQI のベースラインからの変化量（LOCF）を表 2.7.3.3-18 に示す。

Itch NRS

ベースラインの Itch NRS スコアの平均値は 6.1 であった（0：そう痒なし～10：想像できる最悪のそう痒）。12 週時の Itch NRS スコアの平均値（LOCF）は 1.5 であり、ベースラインからの平均変化量は-4.7 であった。

DLQI

ベースライン時の DLQI スコアの平均値は 10.9 で、被験者の健康関連 QOL への深刻な影響が示された。12 週時の DLQI スコアの平均値（LOCF）は 1.6 であった。12 週時のベースラインからの平均変化量は-9.2 であり、これは臨床的に意味のある変化量とされる-5 を超えていた。

表 2.7.3.3-18　12 週時の Itch NRS 及び DLQI のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS、導入投与期間）（RHAT 試験）

	N=78	
	Baseline	**Week 12 Induction Dosing Period**
Itch NRS, mean (SD)	6.1 (2.50)	1.5 (1.93)
Itch NRS change from baseline, mean (SD)		-4.7 (2.68)
DLQI, mean (SD)	10.9 (6.48)	1.6 (2.41)
DLQI change from baseline, mean (SD)		-9.2 (5.75)

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = Full Analysis Set; LOCF = Last observation carried forward; N = Number of patients in Full Analysis Set; NRS = Numeric Rating Scale; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.7.

2.7.3.3.2.2　維持投与期間の有効性

RHAZ 試験及び RHBA 試験では、導入投与期間にイキセキズマブを投与されレスポンダー［12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成した被験者］に分類された被験者を対象に、再無作為化を行い（イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群、80 mg Q4W 投与群及びプラセボ投与群）、48 週間の維持投与期間（60 週時まで）における有効性の維持効果を検討した。

RHAT 試験では、12 週間の導入投与期間を完了したすべての被験者について、導入投与期間においてイキセキズマブを 80 mg を Q2W 投与した後、40 週間の維持投与期間（52 週時まで）イキセキズマブ 80 mg を Q4W 投与した。

2.7.3.3.2.2.1　乾癬の病変に対する主な有効性評価項目

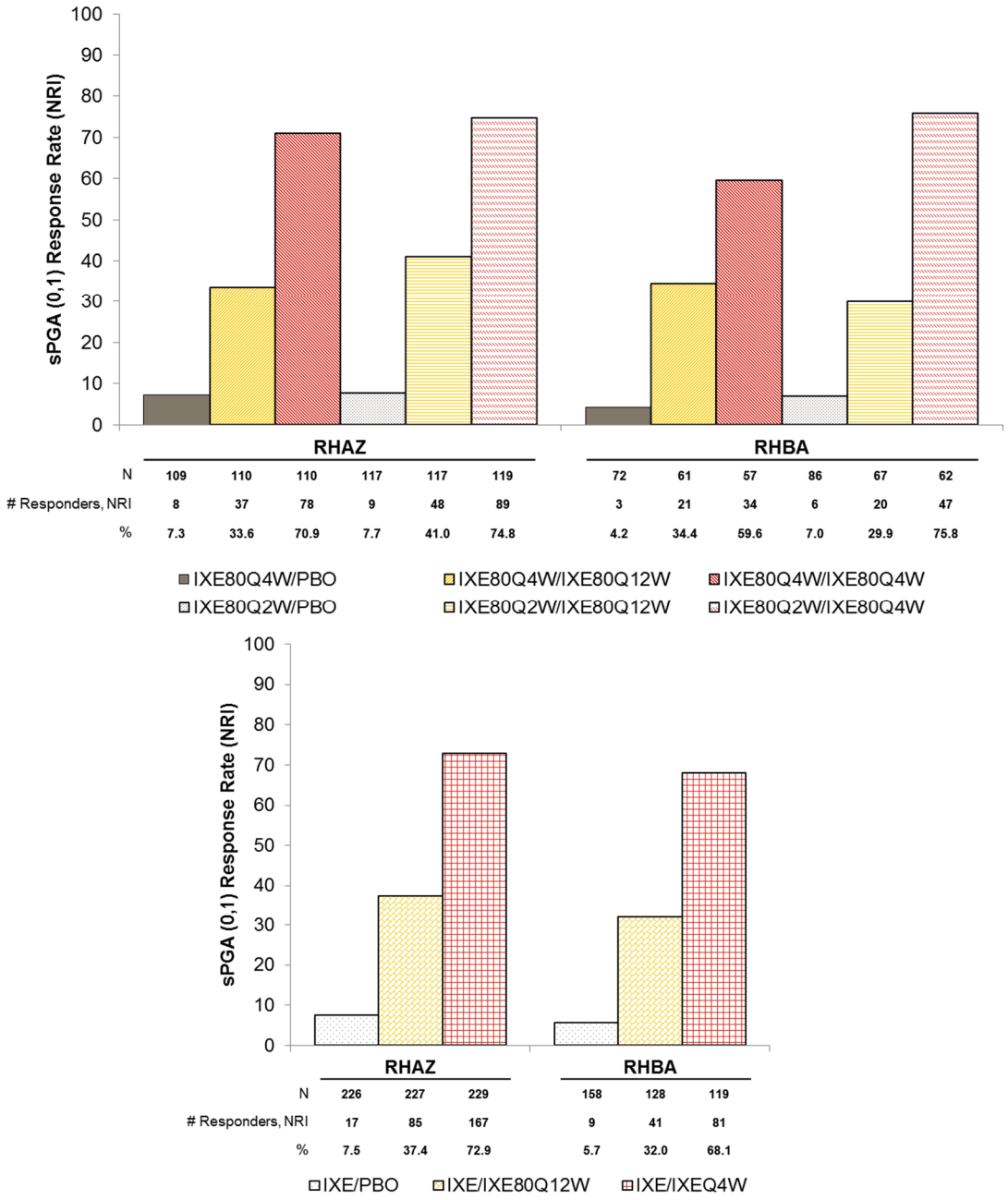
2.7.3.3.2.2.1.1　第 III 相比較試験：RHAZ 試験及び RHBA 試験

PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）

RHAZ 試験及び RHBA 試験における、60 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）（第 III 相比較試験の主な副次的目的）を表 2.7.3.3-19 に示す。

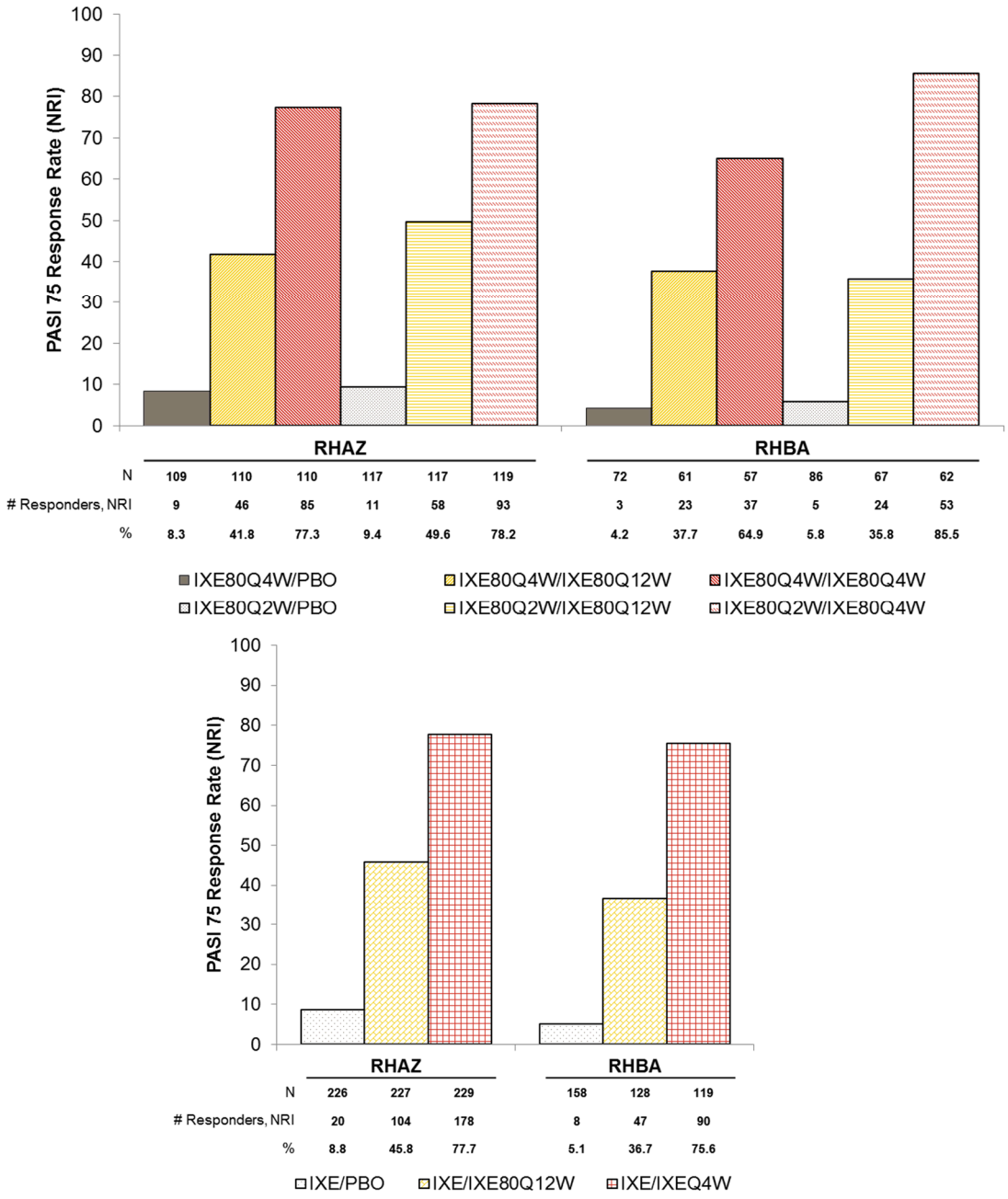
いずれの試験でも、60 週時の PASI 75 達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった［いずれも $p<0.001$、ロジスティック回帰分析（RHAZ 試験）；Fisher の直接確率計算（RHBA 試験）］（図 2.7.3.3-8 及び表 2.7.3.3-19）。同様に、60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった［いずれも $p<0.001$、ロジスティック回帰分析（RHAZ 試験）、Fisher の直接確率計算（RHBA）］（図 2.7.3.3-7 及び表 2.7.3.3-19）。いずれの試験でも、60 週時の PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 80 mg Q12W 投与群のほぼ 2 倍と高値であった。

また、いずれの試験でも、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 60 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、導入投与期間に 80 mg Q2W の投与を受けていた場合（IXE80Q2W/IXE80Q4W）で 80 mg Q4W の投与を受けていた場合（IXE80Q4W/IXE80Q4W）と比較して高値であった（表 2.7.3.3-19）。この結果から、導入投与期間におけるイキセキズマブの 80 mg Q2W 投与が、長期間の乾癬病変の改善について有用であることが示唆された。



Abbreviations: IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; N = number of patients in the analysis population; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; sPGA = static Physician Global Assessment.

図 2.7.3.3-7　60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）
（RHAZ 試験：維持投与期間主要解析集団、RHBA 試験：維持投与期間主要解析集団における有効性解析対象集団、維持投与期間）（RHAZ 試験及び RHBA 試験）



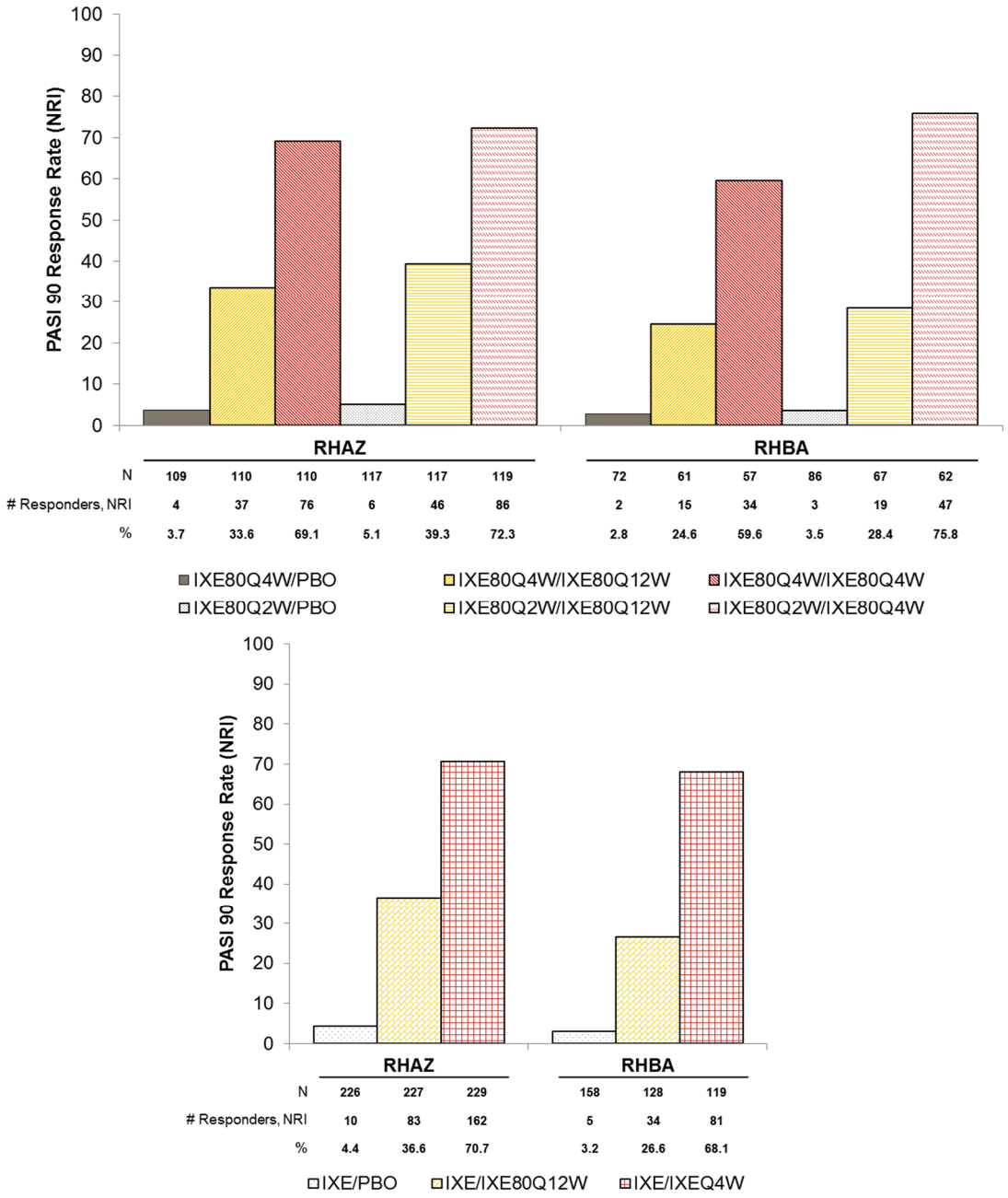
Abbreviations: IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; N = number of patients in the analysis population; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo.

図 2.7.3.3-8　60 週時の PASI 75 達成率（NRI）
（RHAZ 試験：維持投与期間主要解析集団、RHBA 試験：維持投与期間主要解析集団における有効性解析対象集団、維持投与期間）（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

高い PASI 改善（PASI 90）及び寛解［PASI 100 又は sPGA（0）］

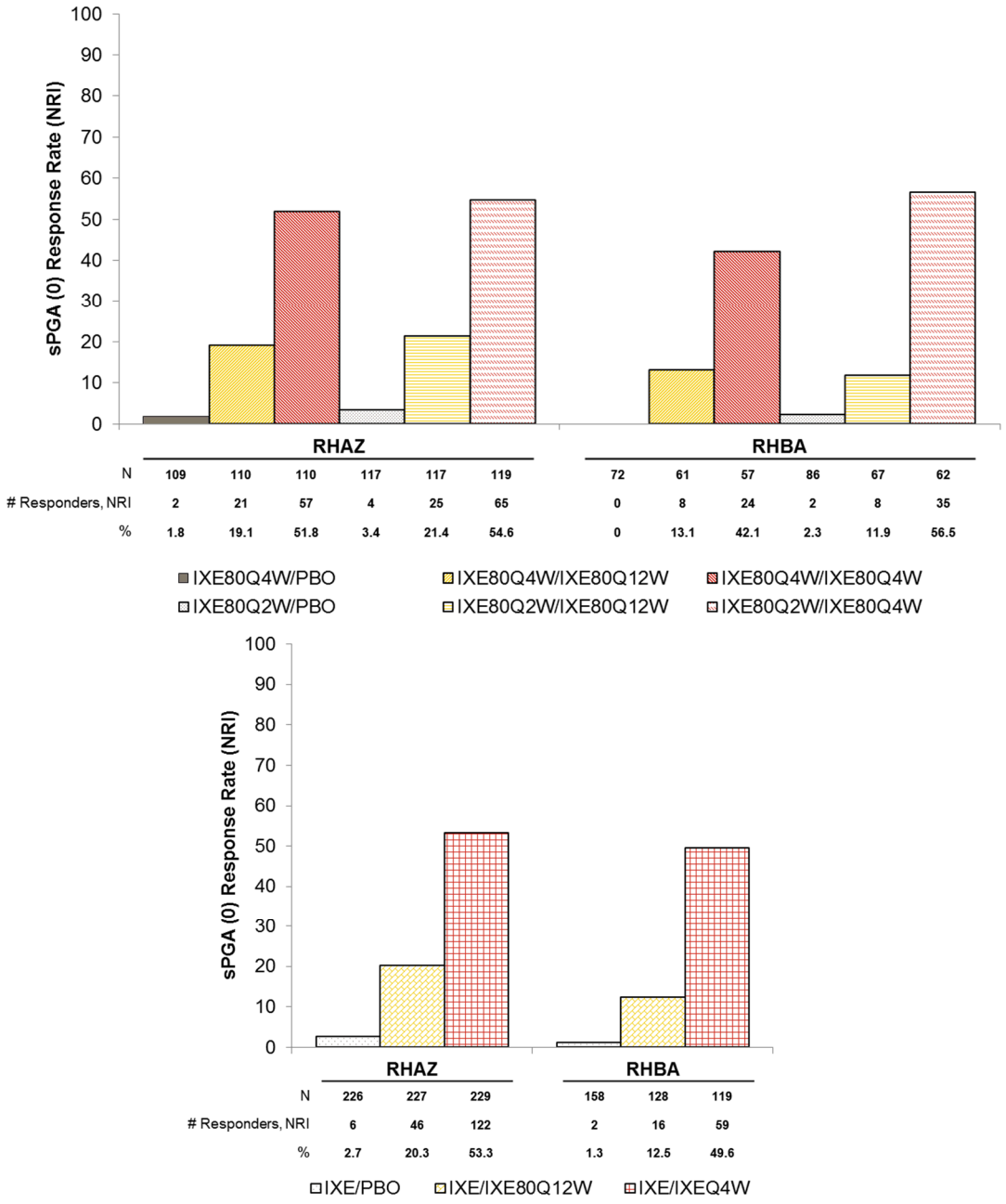
RHAZ 試験及び RHBA 試験における、60 週時の PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率をそれぞれ、表 2.7.3.3-19、図 2.7.3.3-9（PASI 90 達成率）、図 2.7.3.3-10［sPGA（0）達成率］及び図 2.7.3.3-11（PASI 100 達成率）に示す。

RHAZ 試験及び RHBA 試験において、60 週時の PASI 90 達成率はイキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった［いずれも $p<0.001$、ロジスティック回帰分析（RHAZ 試験）、Fisher の直接確率計算（RHBA 試験）］。また、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率でも、両イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった［いずれも $p<0.001$、ロジスティック回帰分析（RHAZ 試験）、Fisher の直接確率計算（RHBA 試験）］。



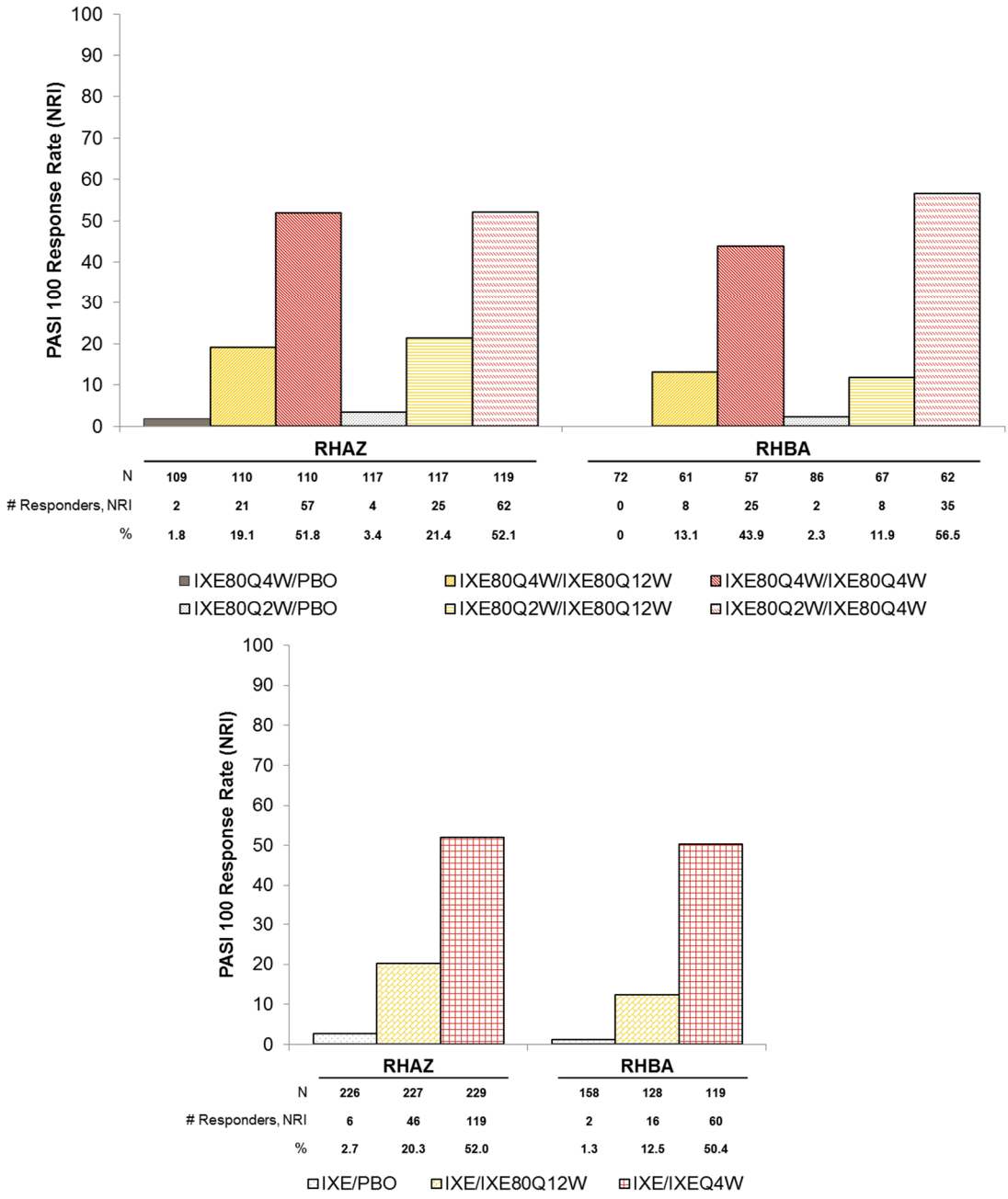
Abbreviations: IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; N = number of patients in the analysis population; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo.

図 2.7.3.3-9　60 週時の PASI 90 達成率（NRI）
（RHAZ 試験：維持投与期間主要解析集団、RHBA 試験：維持投与期間主要解析集団における有効性解析対象集団、維持投与期間）（RHAZ 試験及び RHBA 試験）



Abbreviations: IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; N = number of patients in the analysis population; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; sPGA = static Physician Global Assessment.

図 2.7.3.3-10　60 週時の sPGA（0）達成率（NRI）
（RHAZ 試験：維持投与期間主要解析集団、RHBA 試験：維持投与期間主要解析集団における有効性解析対象集団、維持投与期間）（RHAZ 試験及び RHBA 試験）



Abbreviations: IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; N = number of patients in the analysis population; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo.

図 2.7.3.3-11　60 週時の PASI 100 達成率（NRI）
（RHAZ 試験：維持投与期間主要解析集団、RHBA 試験：維持投与期間主要解析集団における有効性解析対象集団、維持投与期間）（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

表 2.7.3.3-19　60 週時の PASI 75 達成率、sPGA（0 又は 1）達成率、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率、sPGA（0）達成率（NRI）
（RHAZ 試験：維持投与期間主要解析集団、RHBA 試験：維持投与期間主要解析集団における有効性解析対象集団、維持投与期間）
（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

Treatment Re-Randomized at Week 12	**PBO**			**IXE80Q12W**			**IXE80Q4W**		
Treatment Randomized at Week 0	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**
N									
Study RHAZ	109	117	226	110	117	227	110	119	229
Study RHBA	72	86	158	61	67	128	57	62	119
sPGA (0,1): Proportion of pts (%) with score of 0 or 1 at Week 60 (NRI)									
Study RHAZ	7.3	7.7	7.5	33.6[a]	41.0[a]	37.4[a]	70.9[a]	74.8[a]	72.9[a]
Study RHBA	4.2	7.0	5.7	34.4[a]	29.9[a]	32.0[a]	59.6[a]	75.8[a]	68.1[a]
PASI 75: Proportion of pts (%) with 75% improvement from baseline at Week 60 (NRI)									
Study RHAZ	8.3	9.4	8.8	41.8[a]	49.6[a]	45.8[a]	77.3[a]	78.2[a]	77.7[a]
Study RHBA	4.2	5.8	5.1	37.7[a]	35.8[a]	36.7[a]	64.9[a]	85.5[a]	75.6[a]
sPGA (0): Proportion of pts (%) with score of 0 at Week 60 (NRI)									
Study RHAZ	1.8	3.4	2.7	19.1[a]	21.4[a]	20.3[a]	51.8[a]	54.6[a]	53.3[a]
Study RHBA	0	2.3	1.3	13.1[b]	11.9[b]	12.5[a]	42.1[a]	56.5[a]	49.6[a]

Treatment Re-Randomized at Week 12	PBO			IXE80Q12W			IXE80Q4W		
Treatment Randomized at Week 0	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**
PASI 90: Proportion of pts (%) with 90% improvement from baseline at Week 60 (NRI)									
Study RHAZ	3.7	5.1	4.4	33.6[a]	39.3[a]	36.6[a]	69.1[a]	72.3[a]	70.7[a]
Study RHBA	2.8	3.5	3.2	24.6[a]	28.4[a]	26.6[a]	59.6[a]	75.8[a]	68.1[a]
PASI 100: Proportion of pts (%) with 100% improvement from baseline at Week 60 (NRI)									
Study RHAZ	1.8	3.4	2.7	19.1[a]	21.4[a]	20.3[a]	51.8[a]	52.1[a]	52.0[a]
Study RHBA	0	2.3	1.3	13.1[b]	11.9[b]	12.5[a]	43.9[a]	56.5[a]	50.4[a]

Abbreviations: IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; pts = patients; sPGA = static Physician Global Assessment.

[a] $p<0.001$ versus corresponding PBO

[b] $p\leq0.05$ versus corresponding PBO

2.7.3.3.2.2.1.2　　非盲検第 III 相試験：RHAT 試験

PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）

日本人の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした RHAT 試験における、52 週時の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率、sPGA（0 又は 1）達成率及び sPGA（0）達成率を表 2.7.3.3-20 に示す。

PASI 75 達成率は 12 週時に 98.7%に達した後、維持投与期間を通じて高値を示し、52 週時にも 92.3%であった。同様に、sPGA（0 又は 1）達成率は 12 週時に 89.7%に達した後、維持投与期間を通じて高値を示し、52 週時にも 83.3%であった。

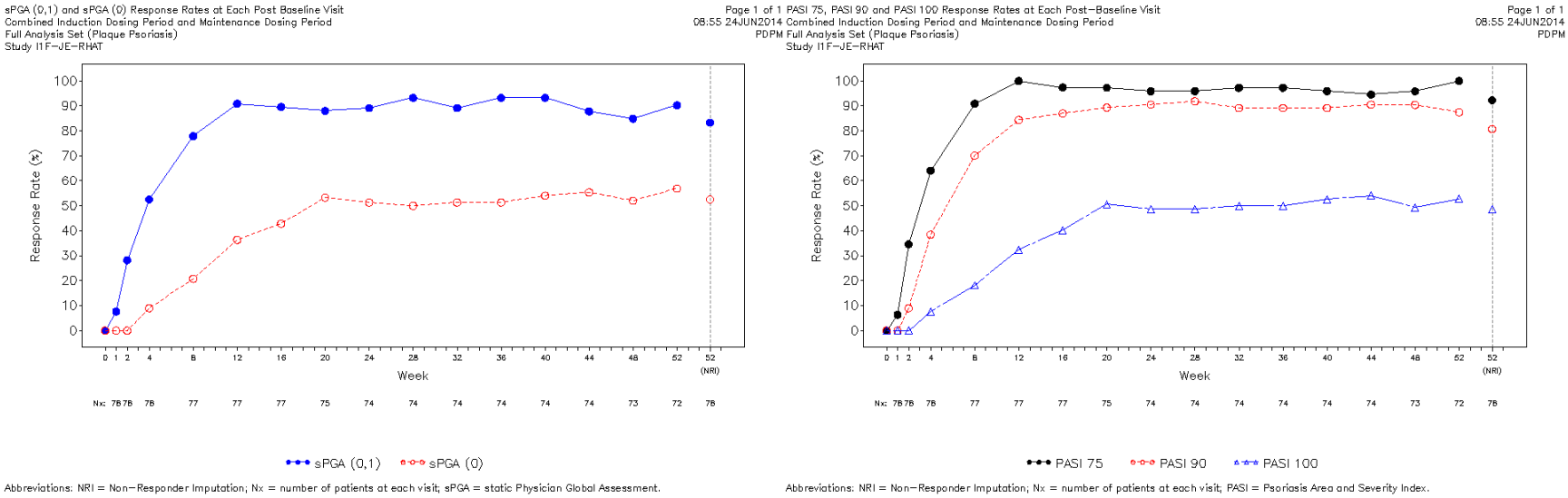
高い PASI 改善（PASI 90）又は寛解［PASI 100 又は sPGA（0）］

PASI 90 達成率は、12 週時に 83.3%に達した後、維持投与期間を通じて高値を示し、52 週時にも 80.8%であった。PASI 100 達成率は 12 週に 32.1%に達した後、52 週時には 48.7%まで上昇した。同様に、sPGA（0）達成率も 12 週の 35.9%から上昇し、52 週時に 52.6%となった。

表 2.7.3.3-20　12 週時及び 52 週時の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率、sPGA（0 又は 1）達成率及び sPGA（0）達成率（FAS）（RHAT 試験）

	N=78	
	Week 12 Induction Dosing Period	**Week 52 Maintenance Dosing Period**
PASI 75 (NRI), n (%)	77 (98.7)	72 (92.3)
PASI 90 (NRI), n (%)	65 (83.3)	63 (80.8)
PASI 100 (NRI), n (%)	25 (32.1)	38 (48.7)
sPGA (0,1) (NRI), n (%)	70 (89.7)	65 (83.3)
sPGA (0) (NRI), n (%)	28 (35.9)	41 (52.6)

Abbreviations: FAS = Full Analysis Set; N = Number of patients in Full Analysis Set; n = Number of patients with assessment; NRI = Non-Responder Imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.4, 11.5.



Abbreviations: FAS = Full Analysis Set; NRI = non-responder imputation; Nx = Number of patients at each visit; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report- Figure RHAT.11.2., Figure RHAT 11.4.

図 2.7.3.3-12　sPGA（0 又は 1）達成率及び sPGA（0）達成率（左図）、並びに PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率（右図）の経時的変化（FAS のうち局面型皮疹を有する乾癬患者集団、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

2.7.3.3.2.2.2 その他の有効性評価項目

2.7.3.3.2.2.2.1 第 III 相比較試験：RHAZ 試験及び RHBA 試験

NAPSI

RHAZ 試験及び RHBA 試験において、60 週時の NAPSI のベースラインからの変化量は、イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して大きかった。RHAZ 試験での 60 週時の NAPSI のベースラインからの変化量は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に大きく（Q12W 投与群で $p<0.05$、Q4W 投与群で $p<0.001$、MMRM）、RHBA 試験では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に大きかった（$p<0.05$、MMRM）（表 2.7.3.3-21）。

また、60 週時に爪乾癬の寛解を示す NAPSI スコアが 0 となった被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった［いずれも $p<0.001$、ロジスティック回帰分析（RHAZ 試験）、Fisher の直接確率計算（RHBA 試験）］（表 2.7.3.3-22）。

BSA

RHAZ 試験及び RHBA 試験において、60 週時の BSA におけるベースラインからの変化量は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも $p<0.001$、MMRM）（表 2.7.3.3-23）。

PSSI

RHAZ 試験及び RHBA 試験において、60 週時の PSSI ベースラインからの変化量は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも $p<0.001$、MMRM）（表 2.7.3.3-23）。同様に、60 週時に PSSI スコアが 0 となった被験者の割合は、いずれのイキ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［いずれも $p<0.001$、ロジスティック回帰分析（RHAZ 試験）、Fisher の直接確率計算（RHBA 試験）］（表 2.7.3.3-24）。

PPASI

RHAZ 試験において、60 週時の PPASI 50 達成率、PPASI 75 達成率及び PPASI 100 達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（いずれの評価指標、投与群でも $p<0.001$、ロジスティック回帰分析）。同様に、RHBA 試験でも、これら有効性評価指標でイキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び Q4W 投与群のプラセボ投与群に対する統計学的有意差が認められた（いずれの評価指標でも Q12W 投与群で $p<0.05$、Q4W 投与群で $p<0.001$、Fisher の直接確率計算）（表 2.7.3.3-24）。

表 2.7.3.3-21　60 週時の NAPSI スコアのベースラインからの変化量（MMRM、LOCF ANCOVA 及び mBOCF ANCOVA）
（RHAZ 試験：維持投与期間主要解析集団、RHBA 試験：維持投与期間主要解析集団における有効性解析対象集団、維持投与期間）
（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

Treatment Re-Randomized at Week 12	PBO			IXE80Q12W			IXE80Q4W		
Treatment Randomized at Week 0	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**
					MMRM				
NAPSI: Week 60 change from baseline LSM									
Study RHAZ	-6.1	-5.0	-5.8	-11.8	-12.1[a]	-12.0[b]	-19.4[b]	-19.1[a]	-19.3[a]
Study RHBA	-12.8	-5.1	-8.1	-10.1	-15.3	-12.5	-18.3[b]	-20.1[a]	-19.3[b]
					LOCF ANCOVA				
NAPSI: Week 60 change from baseline LSM									
Study RHAZ	-9.3	-8.8	-9.1	-11.8	-12.4[b]	-12.1[b]	-18.3[a]	-19.5[a]	-18.9[a]
Study RHBA	-12.8	-12.2	-12.5	-11.3	-15.6	-13.4	-17.7	-19.2[b]	-18.5[b]
					mBOCF ANCOVA				
NAPSI: Week 60 change from baseline LSM									
Study RHAZ	-8.4	-8.2	-8.3	-11.8	-11.8[b]	-11.8[b]	-17.3[a]	-18.0[a]	-17.7[a]
Study RHBA	-12.7	-12.2	-12.5	-10.3	-15.7	-13.0	-16.5	-19.1[b]	-17.8[b]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; IXE = ixekizumab (either induction regimen); IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; mBOCF = modified baseline observation carried forward; MMRM = mixed-effects model of repeated measures; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PBO = placebo.
Note: For NAPSI, the population is Maintenance Dosing Period Primary Population with baseline fingernail involvement.
[a] $p<0.001$ versus PBO
[b] $p\leq0.05$ versus PBO

表 2.7.3.3-22　60 週時に NAPSI スコアが 0 を達成した被験者の割合（NRI）（RHAZ 試験：維持投与期間主要解析集団、RHBA 試験：維持投与期間主要解析集団における有効性解析対象集団、維持投与期間）（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

Treatment Re-Randomized at Week 12	PBO			IXE80Q12W			IXE80Q4W		
Treatment Randomized at Week 0	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**
NAPSI: Proportion of pts (%) with score of 0 at Week 60 (NRI)									
Study RHAZ	3.8	0	1.9	18.2[b]	27.0[a]	23.2[a]	44.6[a]	50.0[a]	47.3[a]
Study RHBA	6.7	2.0	4.2	20.5	22.5[b]	21.5[a]	47.4[a]	57.9[a]	52.6[a]

Abbreviations: IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; pts = patients.
Note: For NAPSI, the population is Maintenance Dosing Period Primary Population with baseline fingernail involvement.
[a] $p<0.001$ versus IXE/PBO
[b] $p\leq0.05$ versus IXE/PBO

表 2.7.3.3-23　60 週時の BSA 及び PSSI のベースラインからの変化量（MMRM、LOCF ANCOVA 及び mBOCF ANCOVA）
（RHAZ 試験：維持投与期間主要解析集団、RHBA 試験：維持投与期間主要解析集団における有効性解析対象集団、維持投与期間）
（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

	MMRM			LOCF ANCOVA			mBOCF ANCOVA		
	IXE/PBO	**IXE/ IXE80Q12W**	**IXE/ IXE80Q4W**	**IXE/PBO**	**IXE/ IXE 80Q12W**	**IXE/ IXE80Q4W**	**IXE/PBO**	**IXE/ IXE80Q12W**	**IXE/ IXE80Q4W**
BSA: Week 60 change from baseline LSM									
Study RHAZ	-17.4	-23.8[a]	-26.2[a]	-19.4	-22.8[a]	-26.0[a]	-18.8	-22.5[a]	-24.7[a]
Study RHBA	-16.8	-21.6[a]	-23.9[a]	-16.6	-20.4[a]	-24.3[a]	-16.1	-19.6[a]	-24.0[a]
PSSI: Week 60 change from baseline LSM									
Study RHAZ	-8.0	-16.8[a]	-19.3[a]	-10.6	-16.2[a]	-19.2[a]	-10.3	-16.0[a]	-18.1[a]
Study RHBA	-4.6	-16.4[a]	-19.2[a]	-7.0	-14.8[a]	-17.6[a]	-6.4	-12.7[a]	-17.4[a]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BSA = body surface area; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; mBOCF = modified baseline observation carried forward; MMRM = mixed-effects model of repeated measures; PBO = placebo; PSSI = Psoriasis Scalp Severity Index.
Note: For PSSI, the population is Maintenance Dosing Period Primary Population with baseline scalp involvement.
[a] $p<0.001$ versus PBO
[b] $p\leq0.05$ versus PBO

表 2.7.3.3-24　60 週時の PSSI = 0 達成率、PPASI 50 達成率、PPASI 75 達成率及び PPASI 100 達成率

（RHAZ 試験：維持投与期間主要解析集団、RHBA 試験：維持投与期間主要解析集団における有効性解析対象集団、維持投与期間）

（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

	IXE / PBO	IXE / IXE80Q12W	IXE / IXE80Q4W	IXE / IXE
PSSI: Proportion of pts (%) with score of 0 at Week 60 (NRI)				
Study RHAZ	5.7	39.0[a]	69.2[a]	53.9
Study RHBA	3.5	28.2[a]	65.4[a]	45.7
PPASI 50: Proportion of pts (%) with 50% improvement from baseline at Week 60 (NRI)				
Study RHAZ	11.1	45.2[a]	67.2[a]	56.3
Study RHBA	11.1	40.0[b]	73.5[a]	55.4
PPASI 75: Proportion of pts (%) with 75% improvement from baseline at Week 60 (NRI)				
Study RHAZ	11.1	43.5[a]	67.2[a]	55.6
Study RHBA	8.9	35.0[b]	73.5[a]	52.7
PPASI 100: Proportion of pts (%) with 100% improvement from baseline at Week 60 (NRI)				
Study RHAZ	9.7	41.9[a]	67.2[a]	54.8
Study RHBA	6.7	35.0[b]	70.6[a]	51.4

Abbreviations: IXE = ixekizumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; PPASI = Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSSI = Psoriasis Scalp Severity Index; pts = patients.

Note: For PSSI, the population is Maintenance Dosing Period Primary Population with baseline scalp involvement. For PPASI, the population is Maintenance Dosing Period Primary Population with baseline palmoplantar involvement.

[a] $p<0.001$ versus PBO

[b] $p\leq0.05$ versus PBO

2.7.3.3.2.2.2.2 非盲検第 III 相試験：RHAT 試験

NAPSI

NAPSI スコアの平均値（LOCF）は 12 週時に 24.0 まで改善し、その後 52 週時までにさらに改善し続けて 8.3 となった。52 週時の NAPSI スコアのベースラインからの平均変化量は-23.4 であった（表 2.7.3.3-25）。

BSA

BSA の平均値（LOCF）は、12 週時に 4.6 まで改善し、その後さらに改善して 52 週時に 2.2 となった。52 週時の BSA のベースラインからの平均変化量は-40.8 であった（表 2.7.3.3-25）。

PSSI

PSSI スコアの平均値（LOCF）は 12 週時に 1.6 まで改善し、52 週時では 3.0 であった。52 週時の PSSI スコアのベースラインからの平均変化量は-23.3 であった（表 2.7.3.3-25）。

表 2.7.3.3-25 12 週時及び 52 週時の NAPSI、BSA 及び PSSI のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）（RHAT 試験）

	N=78		
	Baseline	**Week 12**	**Week 52**
NAPSI, mean (SD)	31.7 (23.70)	24.0 (23.38)[a]	8.3 (17.59)[a]
NAPSI change from baseline, mean (SD)		-7.7 (14.65)	-23.4 (23.67)
%BSA, mean (SD)	42.9 (20.01)	4.6 (8.13)	2.2 (5.09)
%BSA change from baseline, mean (SD)		-38.3 (19.26)	-40.8 (19.73)
PSSI, mean (SD)	26.4 (15.49)	1.6 (3.72)[b]	3.0 (6.57)[c]
PSSI change from baseline, mean (SD)		-24.8 (15.12)	-23.3 (16.48)

Abbreviations: BSA = Body Surface Area; FAS = Full Analysis Set; N = Number of patients in Full Analysis Set; LOCF = Last observation carried forward; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PSSI = Psoriasis Scalp Severity Index; SD = standard deviation.
[a] N = 44
[b] N = 74
[c] N = 76
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.5.

2.7.3.3.2.2.3 ヘルスアウトカム

2.7.3.3.2.2.3.1 第 III 相比較試験：RHAZ 試験及び RHBA 試験

Itch NRS

RHAZ 試験及び RHBA 試験において、ベースラインの Itch NRS スコアが 4 以上の被験者のうち、60 週時に 4 以上改善した被験者の割合（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で、プラセボ投与群と比較して、統計学的に有意に高かった［いずれも $p<0.001$、ロジスティック回帰分析（RHAZ 試験）、Fisher の直接確

率計算（RHBA 試験）］（表 2.7.3.3-26）。また、Itch NRS のスコアのベースラインからの変化量について、いずれのイキ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大きかった（いずれも p<0.001、MMRM）（表 2.7.3.3-27）。

DLQI

RHAZ 試験及び RHBA 試験において、60 週時の DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001、MMRM）（表 2.7.3.3-27）。同様に 60 週時の DLQI（0 又は 1）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった［いずれも p<0.001、ロジスティック回帰分析（RHAZ 試験）、Fisher の直接確率計算（RHBA 試験）］。また、ベースライン時の DLQI 総スコアが 5 以上の被験者のうち、60 週時に DLQI 総スコアが 5 以上改善した被験者の割合についても、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった［いずれも p<0.001、ロジスティック回帰分析（RHAZ 試験）、Fisher の直接確率計算（RHBA 試験）］（表 2.7.3.3-26）。

SF-36

60 週時の SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量は、RHAZ 試験において、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.05、MMRM）。

60 週時の SF-36 MCS スコアのベースラインからの変化量は、RHAZ 試験及び RHBA 試験において、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に大きかった（p<0.05、MMRM）（表 2.7.3.3-28）。

表 2.7.3.3-26　60 週時に Itch NRS スコア及び DLQI 総スコアについて改善を認めた被験者の割合（NRI）（RHAZ 試験：維持投与期間主要解析集団、RHBA 試験：維持投与期間主要解析集団における有効性解析対象集団、維持投与期間）（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

Treatment Re-Randomized at Week 12	**PBO**			**IXE80Q12W**			**IXE80Q4W**		
Treatment Randomized at Week 0	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**
Itch NRS: Proportion of pts (%) with ≥4-point reduction from baseline at Week 60 (NRI)									
Study RHAZ	7.3	8.6	8.0	45.7[a]	53.2[a]	49.8[a]	72.3[a]	72.3[a]	72.3[a]
Study RHBA	5.0	3.9	4.4	34.5[a]	34.9[a]	34.7[a]	66.0[a]	82.4[a]	74.5[a]
DLQI 0,1: Proportion of pts (%) with scores of 0 or 1 at Week 60 (NRI)									
Study RHAZ	3.7	6.8	5.3	32.7[a]	38.5[a]	35.7[a]	65.5[a]	67.2[a]	66.4[a]
Study RHBA	0	4.7	2.5	26.2[a]	28.4[a]	27.3[a]	54.4[a]	69.4[a]	62.2[a]
DLQI Total Score: Proportion of pts (%) with ≥5-point improvement at Week 60 (NRI)									
Study RHAZ	10.2	10.5	10.3	42.1[a]	52.5[a]	47.4[a]	76.8[a]	78.1[a]	77.5[a]
Study RHBA	4.8	5.2	5.0	36.2[a]	40.0[a]	38.3[a]	65.3[a]	83.7[a]	74.5[a]

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; NRI = non-responder imputation; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; pts = patients.
Note: For Itch NRS, the population is Maintenance Dosing Period Primary Population with baseline Itch NRS ≥4. For DLQI (0,1), the population is Maintenance Dosing Period Primary Population. For DLQI ≥5-point improvement, the population is Maintenance Dosing Period Primary Population with baseline DLQI ≥5.
[a] $p<0.001$ versus IXE/PBO
[b] $p\leq0.05$ versus IXE/PBO

表 2.7.3.3-27　60 週時の Itch NRS 及び DLQI のベースラインからの変化量（MMRM、LOCF ANCOVA 及び mBOCF ANCOVA）
（RHAZ 試験：維持投与期間主要解析集団、RHBA 試験：維持投与期間主要解析集団における有効性解析対象集団、維持投与期間）
（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

Treatment Re-Randomized at Week 12		**PBO**			**IXE80Q12W**			**IXE80Q4W**	
Treatment Randomized at Week 0	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**	**IXE80Q4W**	**IXE80Q2W**	**Total**
MMRM									
Itch NRS: Week 60 change from baseline LSM									
Study RHAZ	-1.6	-2.2	-1.8	-4.9[a]	-4.8[a]	-4.9[a]	-6.0[a]	-6.1[a]	-6.1[a]
Study RHBA	-1.3	-0.5	-0.5	-4.2[a]	-3.3[a]	-3.7[a]	-5.3[a]	-5.7[a]	-5.6[a]
DLQI Total Score: Week 60 change from baseline LSM									
Study RHAZ	-5.4	-7.0	-5.9	-9.7[a]	-9.0[a]	-9.3[a]	-11.1[b]	-11.7[a]	-11.4[a]
Study RHBA	-3.0	-4.1	-3.7	-8.6[a]	-8.5[a]	-8.5[a]	-10.6[a]	-10.7[a]	-10.7[a]
LOCF ANCOVA									
Itch NRS: Week 60 change from baseline LSM									
Study RHAZ	-2.8	-2.6	-2.7	-4.7[a]	-4.7[a]	-4.7[a]	-5.9[a]	-6.0[a]	-5.9[a]
Study RHBA	-2.5	-1.7	-2.1	-3.6[b]	-3.2[a]	-3.4[a]	-4.8[a]	-5.6[a]	-5.2[a]
DLQI Total Score: Week 60 change from baseline LSM									
Study RHAZ	-8.1	-8.0	-8.1	-9.6[b]	-9.1	-9.4[b]	-11.0[a]	-11.6[a]	-11.3[a]
Study RHBA	-5.9	-6.3	-6.1	-7.7[b]	-7.8[a]	-7.7[b]	-10.4[a]	-10.7[a]	-10.5[a]
mBOCF ANCOVA									
Itch NRS: Week 60 change from baseline LSM									
Study RHAZ	-2.5	-2.5	-2.5	-4.7[a]	-4.6[a]	-4.6[a]	-5.5[a]	-5.9[a]	-5.7[a]
Study RHBA	-2.4	-1.6	-2.0	-3.4[b]	-2.8[b]	-3.1[a]	-4.7[a]	-5.6[a]	-5.1[a]
DLQI Total Score: Week 60 change from baseline LSM									
Study RHAZ	-7.5	-7.9	-7.7	-9.4[b]	-9.0	-9.2[b]	-10.1[a]	-11.3[a]	-10.7[a]
Study RHBA	-5.4	-5.8	-5.6	-7.2	-7.0	-7.1[b]	-10.2[a]	-10.6[a]	-10.4[a]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; DLQI = Dermatology Life Quality Index; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; mBOCF = modified baseline observation carried forward; MMRM = mixed-effects model of repeated measures; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.

[a] $p<0.001$ versus PBO

[b] $p\leq0.05$ versus PBO

表 2.7.3.3-28　60 週時の SF-36 のベースラインからの変化量（MMRM、LOCF ANCOVA 及び mBOCF ANCOVA）
（RHAZ 試験：維持投与期間主要解析集団、RHBA 試験：維持投与期間主要解析集団における有効性解析対象集団、維持投与期間）
（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

	MMRM			LOCF ANCOVA			mBOCF ANCOVA		
	IXE/PBO	**IXE/ IXE80Q12W**	**IXE/ IXE80Q4W**	**IXE/PBO**	**IXE/ IXE80Q12W**	**IXE/ IXE80Q4W**	**IXE/PBO**	**IXE/ IXE80Q12W**	**IXE/ IXE80Q4W**
SF-36 (PCS): Week 60 change from baseline LSM									
Study RHAZ	1.7	4.4[b]	4.2[b]	2.2	4.4[a]	4.1[b]	2.0	4.3[a]	4.1[a]
Study RHBA	0.5	3.1	3.2	3.1	3.0	3.3	3.0	2.9	3.4
SF-36 (MCS): Week 60 change from baseline LSM									
Study RHAZ	2.4	4.4	5.3[b]	2.8	3.9	5.2[a]	2.9	3.9	5.0[b]
Study RHBA	1.0	3.6	6.8[b]	1.7	3.5	6.1[a]	1.6	3.5	6.4[a]

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; IXE = ixekizumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; mBOCF = modified baseline observation carried forward; MCS = mental component summary; MMRM = mixed-effects model of repeated measures; PBO = placebo; PCS = physical component summary; SF-36 = short form (36 items).
[a] $p<0.001$ versus PBO
[b] $p\leq0.05$ versus PBO

2.7.3.3.2.2.3.2　非盲検第 III 相試験：RHAT 試験

RHAT 試験における、12 及び 52 週時の Itch NRS 及び DLQI のベースラインからの変化量（LOCF）を表 2.7.3.3-29 に示す。

Itch NRS

12 週時に認められた Itch NRS スコアの改善は 52 週時まで維持された。52 週時の Itch NRS スコアのベースラインからの平均変化量は-4.8 であった。

DLQI

12 週時に認められた DLQI 総スコアの平均値の改善は、52 週時まで維持された。52 週時の DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量は、-9.6 であった。

表 2.7.3.3-29　12 及び 52 週時の Itch NRS 及び DLQI のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）（RHAT 試験）

	N=78		
	Baseline	**Week 12**	**Week 52**
Itch NRS, mean (SD)	6.1 (2.50)	1.5 (1.93)	1.3 (1.91)
Itch NRS change from baseline, mean (SD)		-4.7 (2.68)	-4.8 (2.83)
DLQI, mean (SD)	10.9 (6.48)	1.6 (2.41)	1.3 (2.05)
DLQI change from baseline, mean (SD)		-9.2 (5.75)	-9.6 (6.24)

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = Full Analysis Set; LOCF = Last observation carried forward; N = Number of patients in Full Analysis Set; NRS = Numeric Rating Scale; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.7.

2.7.3.3.2.3　第 III 相比較試験の併合解析の結果

第 III 相比較試験 3 試験で主要な試験デザインは共通しており、被験者背景及び内訳は試験間で類似していたことから、3 試験のデータを併合して解析することは妥当と考えられた（第 2.7.3.1.1.2 項及び第 2.7.3.3.1.1 項）。

以下の併合解析セットを用いて、局面型皮疹を有する乾癬患者における最適な投与方法を評価するために併合解析を実施した。

- 乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set、PPC）：対象は RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験。導入投与期間でのイキセキズマブ投与群、プラセボ投与群のデータを含む。エタネルセプト群のデータは含まない。
- 乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（Psoriasis Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set、PAC）：対象は RHBA 試験及び RHBC 試験。導入投与期間でのイキセキズマブ投与群、プラセボ投与群、エタネルセプト投与群のデータを含む。
- 乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（Psoriasis Maintenance Integrated Analysis Set、MPP）：対象は RHAZ 試験及び RHBA 試験。12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成した被験者の維持投与期でのイキセキズマブ投与群のデータを含む。維持投与期間は、60 週の投与、中止、再発（sPGA≥3）のいずれか早い時点で終了。RHBA 試験のデータカットオフ日までに、60 週時を完了、中止、再発となった被験者集団を MPP-有効性解析対象集団と定義した。

併合解析セットの導入投与期間には、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 1165 例、80 mg Q2W 投与群 1169 例、プラセボ投与群 792 例及びエタネルセプト投与群 740 例を含めた。

維持投与期間の MPP-有効性解析対象集団には、RHAZ 試験及び RHBA 試験のイキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群 355 例、80 mg Q4W 投与群 348 例、プラセボ投与群 384 例を含めた。

各投与期間の解析対象集団を付録表 2.7.3.6-1 に示す。

2.7.3.3.2.3.1　試験対象集団

被験者の内訳

導入投与期間の PPC を対象とした被験者の内訳を表 2.7.3.3-30、維持投与期間の MPP-有効性解析対象集団を対象とした被験者の内訳を表 2.7.3.3-31 に示す。

第 III 相比較試験では、導入投与期間に被験者の約 5%が試験を中止した。効果不十分により中止した被験者の割合は、プラセボ投与群で、両イキセキズマブ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（$p<0.05$、CMH 検定）。中止理由の内訳は、イキセキズマブ投与群間で同様であった（表 2.7.3.3-30）。

RHAZ 試験及び RHBA 試験において、維持投与期間に試験を中止した被験者の割合は、導入投与期間と同程度であった（約 5%）。維持投与期間に再発が認められた被験者の

割合は、プラセボ投与群で、両イキセキズマブ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.001、CMH 検定）。また、維持投与期間に再発が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与群 80 mg Q12W 投与群で 80 mg Q4W 投与群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.001、CMH 検定）。維持投与期間の中止理由に投与群間で大きな差は認められなかった（表 2.7.3.3-31）。

いずれの投与期間でも、追跡不能となった被験者の割合は低かった（導入投与期間 0.4% 及び維持投与期間 1.1%）。

表 2.7.3.3-30　被験者の内訳及び中止理由の内訳（PPC、導入投与期間）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

	PBO (N=792)	IXE80Q4W (N=1165)	IXE80Q2W (N=1169)	Total IXE (N=2334)	Total (N=3126)
Number of Patients, n (%)					
Completed Period	74.8 (94.4)	1096 (94.1)	1120 (95.8)	2216 (94.9)	2964 (94.8)
Discontinued from Period	44 (5.6)	69 (5.9)	49 (4.2)	118 (5.1)	162 (5.2)
Reasons for Treatment Discontinuation, n (%)					
Adverse Event	9 (1.1)	24 (2.1)	22 (1.9)	46 (2.0)	55 (1.8)
Protocol Violation	6 (0.8)	19 (1.6)	9 (0.8)	28 (1.2)	34 (1.1)
Subject Decision	11 (1.4)	16 (1.4)	11 (0.9)	27 (1.2)	38 (1.2)
Lost to Follow-Up	5 (0.6)	4 (0.3)	2 (0.2)	6 (0.3)	11 (0.4)
Lack of Efficacy	10 (1.3)	4 (0.3)[b]	1 (0.1)[a]	5 (0.2)	15 (0.5)
Investigator Decision	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.2)	6 (0.2)
Sponsor Decision	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)

Abbreviations: IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PPC = Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set.

[a] $p<0.001$ versus PBO

[b] $p\leq0.05$ versus PBO

表 2.7.3.3-31 被験者の内訳及び中止理由の内訳（MPP-有効性解析対象集団、維持投与期間）（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

Treatment Re-Randomized at Week 12	PBO			IXE80Q12W			IXE80Q4W			Total (N=1087)
Treatment Randomized at Week 0	**IXE80Q4W (N=181)**	**IXE80Q2W (N=203)**	**Total (N=384)**	**IXE80Q4W (N=171)**	**IXE80Q2W (N=184)**	**Total (N=355)**	**IXE80Q4W (N=167)**	**IXE80Q2W (N=181)**	**Total (N=348)**	
Number of Patients, n (%)										
Completed Period	14 (7.7)	19 (9.4)	33 (8.6)	71 (41.5)[a]	89 (48.4)[a]	160 (45.1)[a]	121 (72.5)[a]	147 (81.2)[a]	268 (77.0)[a,b]	461 (42.4)
Discontinued from Period	15 (8.3)	11 (5.4)	26 (6.8)	9 (5.3)	7 (3.8)	16 (4.5)	13 (7.8)	9 (5.0)	22 (6.3)	64 (5.9)
Relapsed	152 (84.0)	173 (85.2)	325 (84.6)	91 (53.2)[a]	88 (47.8)[a]	179 (50.4)[a]	33 (19.8)[a]	25 (13.8)[a]	58 (16.7)[a,b]	562 (51.7)
Reasons for Treatment Discontinuation, n (%)										
Adverse Event	6 (3.3)	2 (1.0)	8 (2.1)	3 (1.8)	5 (2.7)	8 (2.3)	6 (3.6)	4 (2.2)	10 (2.9)	26 (2.4)
Subject Decision	5 (2.8)	3 (1.5)	8 (2.1)	3 (1.8)	1 (0.5)	4 (1.1)	3 (1.8)	2 (1.1)	5 (1.4)	17 (1.6)
Lost to Follow-Up	3 (1.7)	3 (1.5)	6 (1.6)	3 (1.8)	1 (0.5)	4 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	12 (1.1)
Death	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.2)
Investigator Decision	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.2)
Lack of Efficacy	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (0.2)
Protocol Violation	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)
Clinical Relapse	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Abbreviations: IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; MPP = Psoriasis Maintenance Integrated Analysis Set.
[a] p<0.001 versus PBO
[b] p<0.001 versus 80 mg Q12W

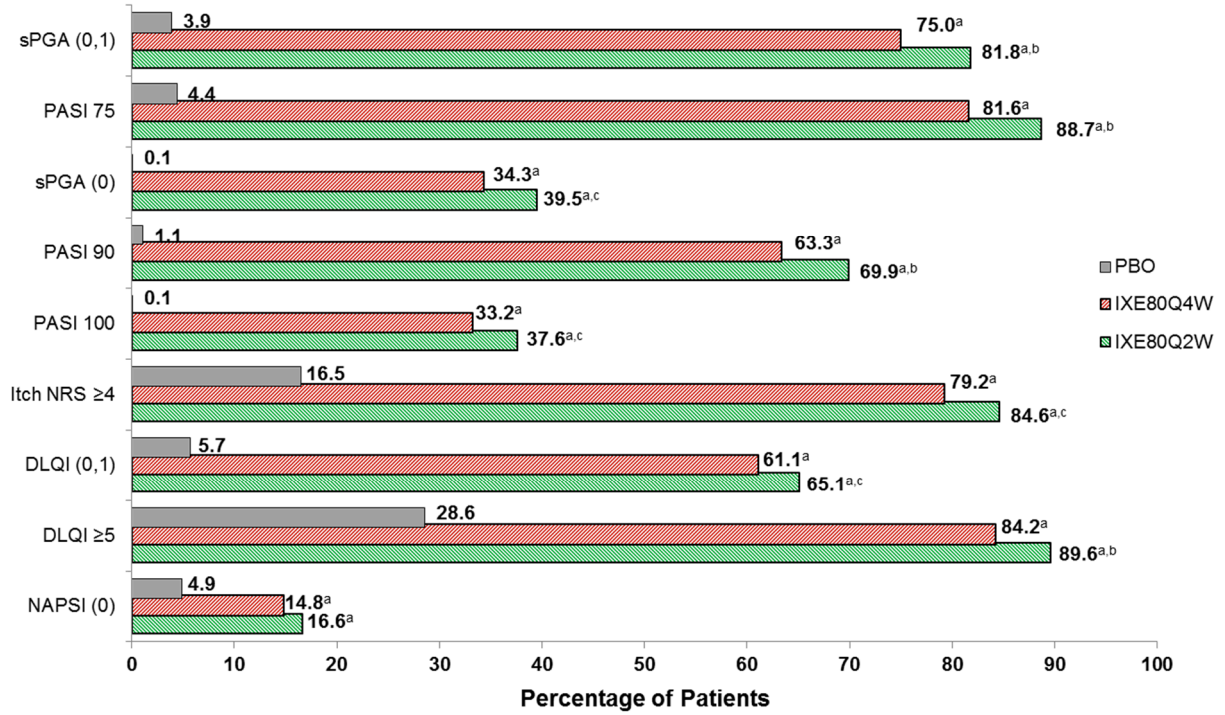
2.7.3.3.2.3.2　導入投与期間の有効性

主な有効性評価項目、その他の有効性評価項目及びヘルスアウトカムについて、PPC を用いた併合解析の結果、両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が示された（いずれも p<0.001、CMH 検定）（図 2.7.3.3-13）。また、NAPSI スコアが 0 となった被験者の割合を除いて、これら有効性指標の 12 週時での改善の程度は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で、80 mg Q4W 投与群と比較して統計学的に有意に高かった（p≤0.05、CMH 検定）。NAPSI スコアが 0 となった被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で、80 mg Q4W 投与群と比較して高値であったが、統計学的に有意な差は認められなかった（図 2.7.3.3-13）。

イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 12 週時の PASI 75 達成率は 88.7%、sPGA（0 又は 1）達成率は 81.8%であった。また、12 週時の PASI 100 達成率は 37.6%、sPGA（0）達成率は 39.5%であった。これらのイキセキズマブ Q2W 投与群での 12 週時の PASI 及び sPGA を指標とした乾癬病変の改善は、80 mg Q4W 投与群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.05、CMH 検定）。

12 週時に Itch NRS スコアがベースラインから 4 ポイント以上減少した被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群では 84.6%であり、80 mg Q4W 投与群及び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<0.05、CMH 検定）。12 週時の DLQI（0 又は 1）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 65.1%であり、80 mg Q4W 投与群及び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<0.05、CMH 検定）。12 週時に、爪乾癬の寛解を示す NAPSI スコアが 0 となった被験者の割合は、両イキセキズマブ投与群で、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、CMH 検定）が、80 mg Q2W 投与群と Q4W 投与群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。

なお、主な有効性評価項目、その他の有効性評価項目及びヘルスアウトカムについての PAC での併合解析の結果、両イキセキズマブ投与群のエタネルセプト投与群に対する優越性が示された（p<0.05、CMH 検定）。両イキセキズマブ投与群の 12 週時の PASI 100 達成率は、エタネルセプト投与群の 5 倍以上高値であった（図 2.7.3.3-14）。



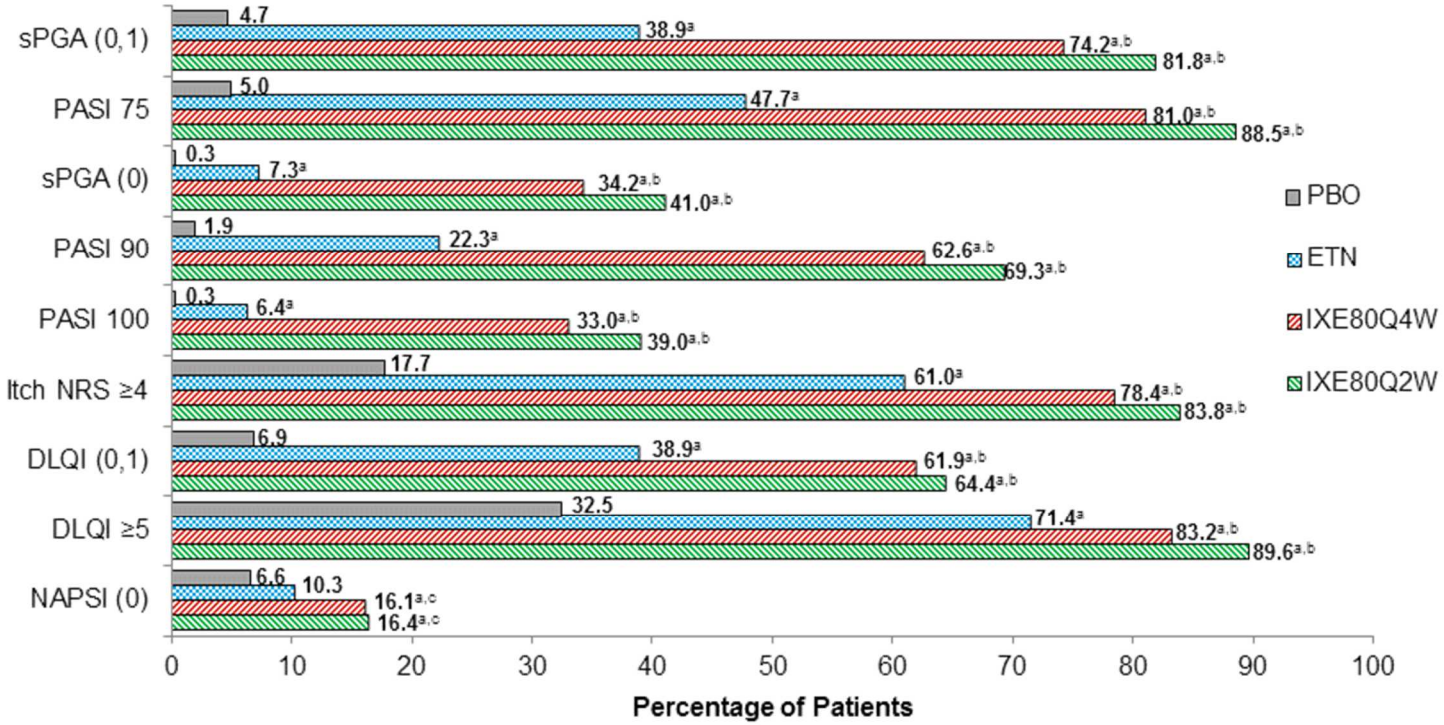
Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; NRI = non-responder imputation; NRS = Numeric Rating Scale; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; PPC = Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; sPGA = static Physician Global Assessment.

[a] $p<0.001$ versus placebo

[b] $p<0.001$ versus ixekizumab 80 mg Q4W

[c] $p\leq0.05$ versus ixekizumab 80 mg Q4W

図 2.7.3.3-13　12 週時の有効性評価項目の要約（NRI）（PPC、導入投与期間）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）



Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; ETN = etanercept; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; NRS = Numeric Rating Scale; PAC = Psoriasis Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; sPGA = static Physician Global Assessment.
[a] $p<0.001$ versus placebo
[b] $p<0.001$ versus etanercept
[c] $p\leq0.05$ versus etanercept

図 2.7.3.3-14　12 週時の有効性評価項目の要約（PAC、導入投与期間）（RHBA 試験及び RHBC 試験）

反応の発現

導入投与期間の PPC を対象とした、12 週時までの各時点の PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）達成率を図 2.7.3.3-15 に示す。

導入投与期間の PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）達成率は、いずれのイキセキズマブ投与群でも、プラセボ投与群と比較して 1 週時から統計学的に有意に高かった（$p<0.001$、CMH 検定）（図 2.7.3.3-15）。

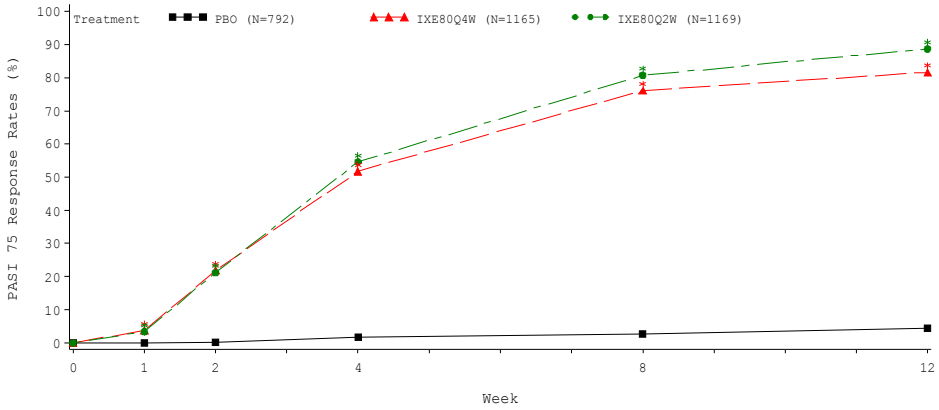
第 II 相試験で、投与 2 週時の有効性が検討した最高投与量 150 mg で低い投与量群と比べて顕著に高かったことから（第 2.7.3.2.2 項）、血清中イキセキズマブ濃度の定常状態への速やかな到達と効果発現を目的として、開始用量を 160 mg に設定した。第 III 相比較試験では、1 週時からイキセキズマブ投与群で PASI 75 又は sPGA（0 又は 1）を達成した被験者が認められ、早期の反応の発現が確認された。

なお、RHBA 試験及び RHBC 試験の PAC を対象とした、導入投与期間の PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）達成率は、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と比較して、すべての時点で統計学的に有意に高かった（$p<0.001$、CHM 検定）（図 2.7.3.3-16）。

早期から乾癬重症度の指標となる PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）に反応が認められたことから健康関連 QOL の指標である DLQI についても、導入投与期間の反応を確認した。DLQI（0 又は 1）達成率及び DLQI 総スコアが 5 以上改善した被験者の割合については、2 週時以降はいずれのイキセキズマブ投与群でも、プラセボ投与群又はエタネルセプト投与群と比較して統計学的に有意に高かった（$p<0.001$、CMH 検定）（付録表 2.7.3.6-18、-19、-20 及び-21）。

PASI 75 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI)
Induction Dosing Period
(Intent to Treat Population)
Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHAZ, RHBA, RHBC)

Page 1 of 1
10:03 04FEB2015
PDPM

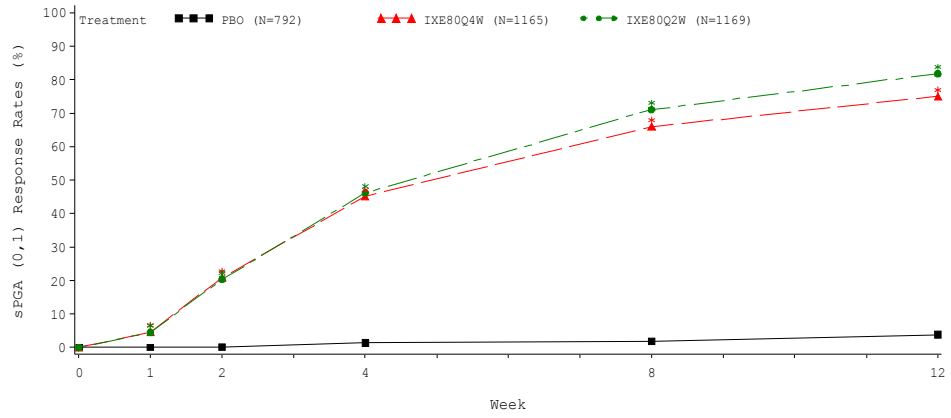


Notes: PBO = Placebo; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; N = number of patients in the analysis population; NRI = non-responder imputation; PASI = psoriasis area and severity index.
* p-value <= 0.05 versus placebo.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/data/adam/adslp, adqpasip
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/f_nri_itt_i_ppc.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/tfl_output/f_pasi75_nri_itt_i_ppc.rtf

sPGA (0,1) Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI)
Induction Dosing Period
(Intent to Treat Population)
Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHAZ, RHBA, RHBC)

Page 1 of 1
10:03 04FEB2015
PDPM



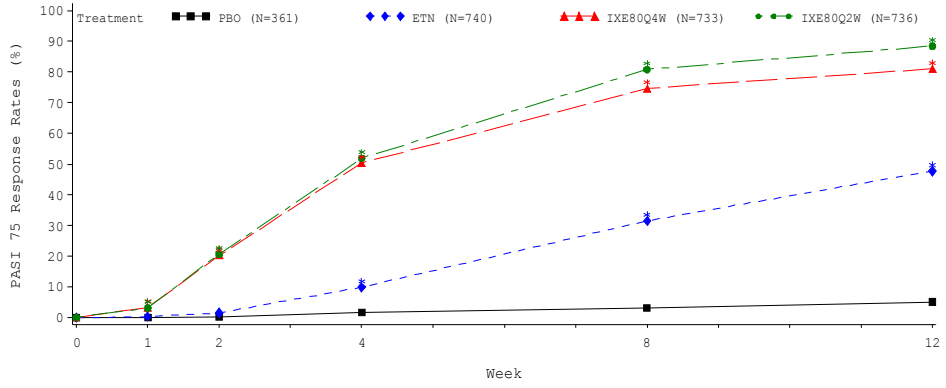
Notes: PBO = Placebo; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; N = number of patients in the analysis population; NRI = non-responder imputation; sPGA = static physician global assessment.
* p-value <= 0.05 versus placebo.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/data/adam/adslp, adqspgap
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/f_nri_itt_i_ppc.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/tfl_output/f_spga01_nri_itt_i_ppc.rtf

図 2.7.3.3-15　導入投与期間の PASI 75 達成率（NRI）（左図）、及び sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）（右図）（PPC、導入投与期間）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

PASI 75 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI)
Induction Dosing Period
(Intent to Treat Population)
Psoriasis Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHBA and RHBC)

Page 1 of 1
10:03 04FEB2015
PDPM

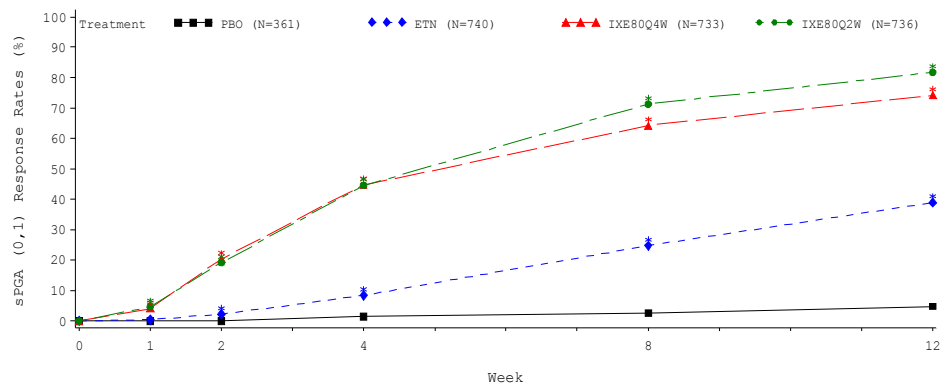


Notes: PBO = Placebo; ETN= Etanercept; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; N = number of patients in the analysis population; NRI = non-responder imputation; PASI = psoriasis area and severity index.
* p-value <= 0.05 versus placebo.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/data/adam/adslp, adqpasip
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/f_nri_itt_i_ppc.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/tfl_output/f_pasi75_nri_itt_i_pac.rtf

sPGA (0,1) Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI)
Induction Dosing Period
(Intent to Treat Population)
Psoriasis Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHBA and RHBC)

Page 1 of 1
10:03 04FEB2015
PDPM



Notes: PBO = Placebo; ETN= Etanercept; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; N = number of patients in the analysis population; NRI = non-responder imputation; sPGA = static physician global assessment.
* p-value <= 0.05 versus placebo.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/data/adam/adslp, adqspgap
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/f_nri_itt_i_ppc.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/tfl_output/f_spga01_nri_itt_i_pac.rtf

図 2.7.3.3-16　導入投与期間の PASI 75 達成率（NRI）（左図）、及び sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）（右図）（PAC、導入投与期間）（RHBA 試験及び RHBC 試験）

2.7.3.3.2.3.3　維持投与期間の有効性

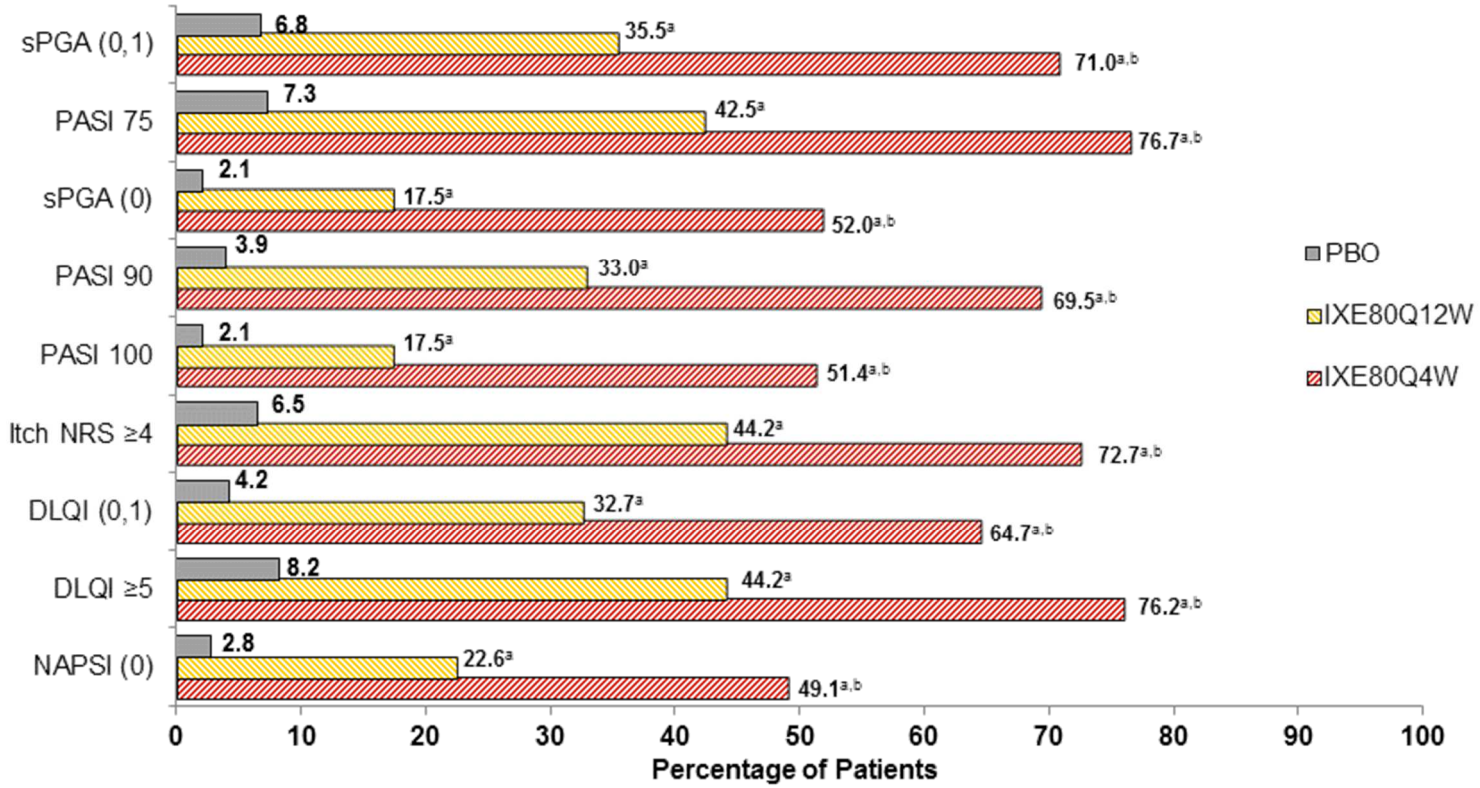
RHAZ 試験及び RHBA 試験での維持投与期間の MPP-有効性解析対象集団を対象とした有効性評価結果の要約を図 2.7.3.3-17 に示す。

主要評価項目、主な副次的評価項目及びその他の副次的評価項目の MPP-有効性解析対象集団を用いた併合解析結果から、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群のプラセボ投与群に対する優越性が示され（いずれも p<0.001、CMH 検定）、イキセキズマブの有効性の維持が確認された。

60 週時の sPGA（0 又は 1）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 71.0%であり、80 mg Q12W 投与群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.001、CMH 検定）。また、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 60 週時の sPGA（0）達成率は 52.0%であり、80 mg Q12W 投与群と比較して統計学的に有意に高く（p<0.001、CMH 検定）、48 週間の維持投与期間で臨床的効果の維持が認められた。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 60 週時の PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率は、80 mg Q12W 投与群と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001、CMH 検定）。

60 週時に Itch NRS スコアが 4 以上改善した被験者の割合、DLQI（0 又は 1）達成率及び DLQI 総スコアが 5 以上改善した被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で、80 mg Q12W 投与群と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001、CMH 検定）。

なお、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率は、導入投与期間に 80 mg Q2W の投与を受けていた場合で 80 mg Q4W の投与を受けていた場合と比較して高値であった（第 2.7.3.3.2.2.1.1 項）。



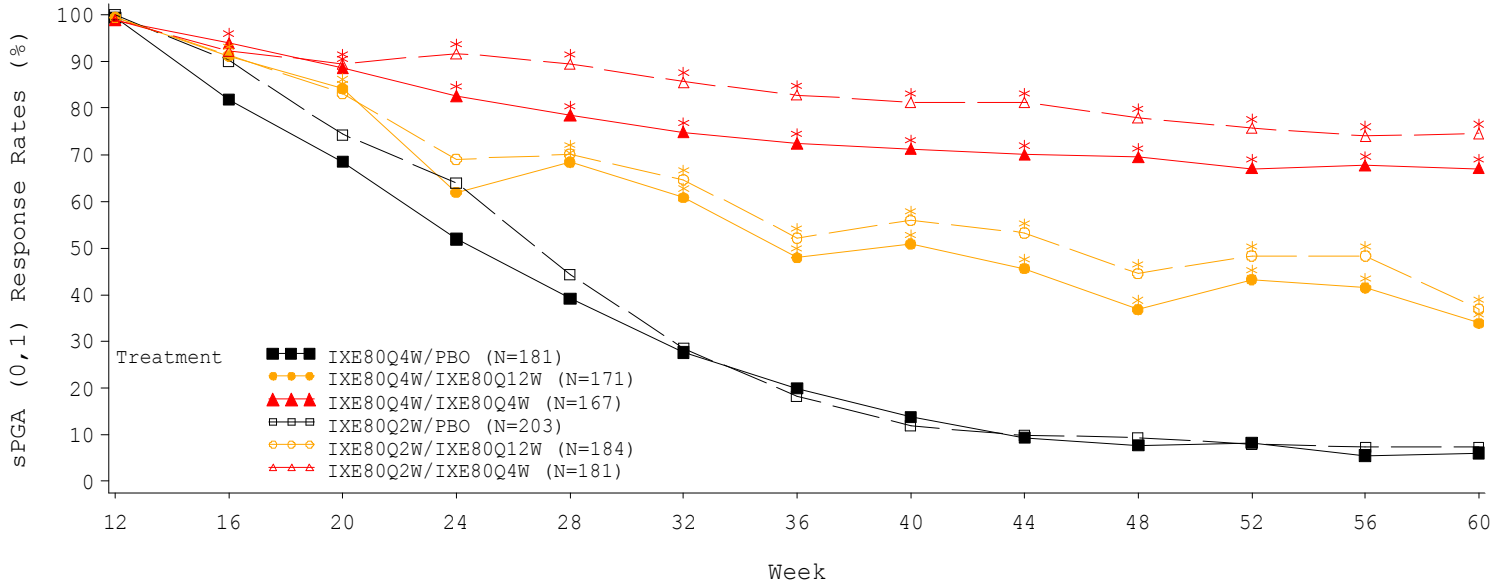
Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; MPP = Psoriasis Maintenance Integrated Analysis Set; NRS = Numeric Rating Scale; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; sPGA = static Physician Global Assessment.
[a] $p<0.001$ versus placebo
[b] $p<0.001$ versus ixekizumab 80 mg Q12W

図 2.7.3.3-17　60 週時の有効性評価項目の要約（MPP-有効性解析対象集団、維持投与期間）（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

RHAZ 試験及び RHBA 試験での、維持投与期間の MPP-有効性解析対象集団の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率の経時的変化を図 2.7.3.3-18、付録表 2.7.3.6-22 及び付録表 2.7.3.6-23 に示す。

MPP-有効性解析対象集団での sPGA（0 又は 1）達成率は、プラセボ投与群で減少が認められ、16 週時以降にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群と（$p<0.001$、CMH 検定）、20 週時及び 28 週時以降は 80 mg Q12W 投与群と比較して統計学的に有意な差が認められた（$p<0.001$、CMH 検定）。同様に、PASI 75 達成率でも、プラセボ投与群で減少が認められ、20 週時以降にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群と（$p\leq0.001$、CMH 検定）、24 週時以降に 80 mg Q12W 投与群と比較して統計学的に有意な差が認められた（24 週時 $p<0.05$、28 週時以降 $p<0.001$、CMH 検定）。

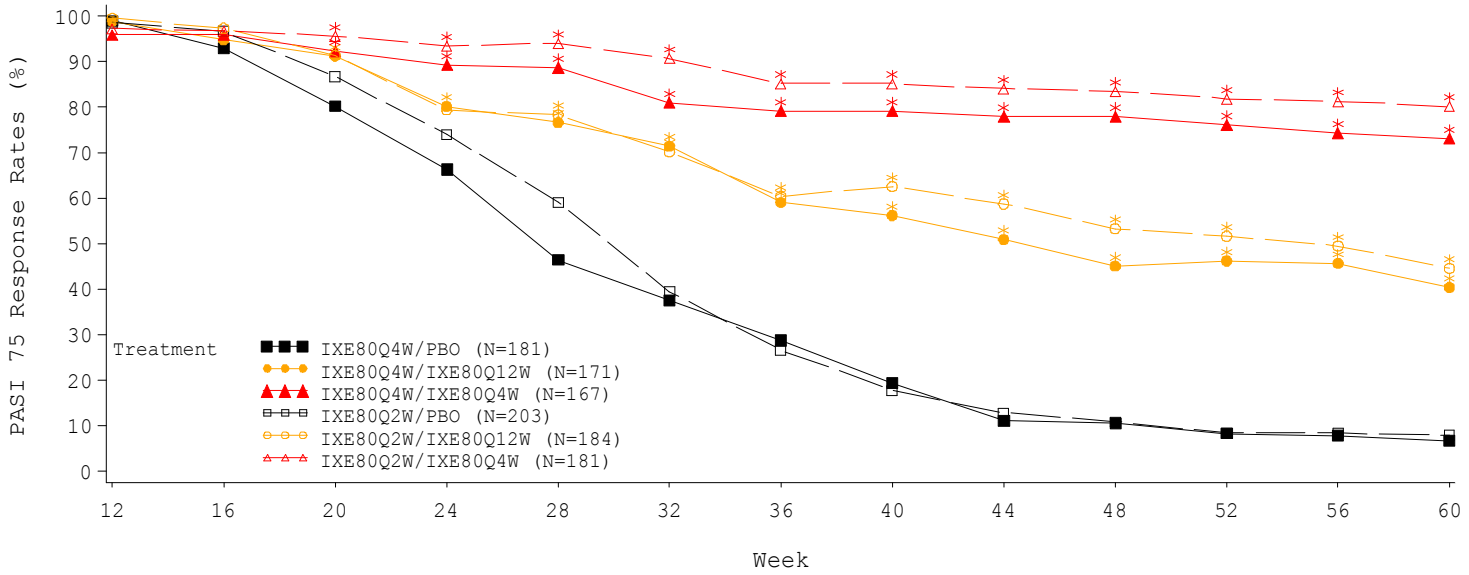
sPGA (0,1) Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI)
Maintenance Dosing Period
(Maintenance Dosing Period Primary Population - Efficacy Evaluable Patients)
Psoriasis Maintenance Integrated Analysis Set (Studies RHAZ and RHBA)
By Individual Dose



Notes: PBO = Placebo; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; N = number of patients in the analysis population; NRI = non-responder imputation; sPGA = static physician global assessment.
* p-value <= 0.05 versus placebo.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/data/adam/adslp, adqspgap
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/f_nri_itt_i_ppc.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/tfl_output/f_spga01_nri_mppee_m_m.rtf

PASI 75 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 1 of 2
Maintenance Dosing Period 10:03 04FEB2015
(Maintenance Dosing Period Primary Population - Efficacy Evaluable Patients) PDPM
Psoriasis Maintenance Integrated Analysis Set (Studies RHAZ and RHBA)
By Individual Dose



Notes: PBO = Placebo; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; N = number of patients in the analysis population; NRI = non-responder imputation; PASI = psoriasis area and severity index.
* p-value <= 0.05 versus placebo.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/data/adam/adslp, adqpasip
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/f_nri_itt_i_ppc.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/tfl_output/f_pasi75_nri_mppee_m_m.rtf

図 2.7.3.3-18 維持投与期間の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率（MPP-有効性解析対象集団、維持投与期間）（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

2.7.3.3.3　部分集団の比較

2.7.3.3.3.1　第 III 相比較試験における部分集団解析：RHAZ 試験

2.7.3.3.3.1.1　日本人集団と全体集団の有効性の結果の一貫性

RHAZ 試験では 1296 例が無作為化され、そのうち、日本人の被験者は 33 例（2.5%）であり、外国人の被験者（北米、欧州及びオーストラリア）は 1263 例（97.5%）であった。

日本人集団と全体集団について、有効性の結果の一貫性を確認するため、人口統計学的データ及びベースライン特性を日本人集団と全体集団で比較した。同様に、日本人集団と外国人集団での有効性の一貫性を確認するため、人口統計学的データ及びベースライン特性を日本人集団と外国人集団で比較した。

導入投与期間での日本人集団と外国人集団及び全体集団の有効性の一貫性の評価には、RHAZ 試験の主要評価項目である PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）、主な副次的評価項目である sPGA（0）、PASI 90、PASI 100、NAPSI スコアのベースラインからの変化量、ヘルスアウトカムの Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上減少した被験者の割合及び DLQI スコアのベースラインからの変化量を用いた。

維持投与期間での日本人集団と外国人集団及び全体集団の有効性の一貫性の評価には、主な副次的評価項目である sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）、PASI 75、PASI 90、PASI 100 を用いた。

2.7.3.3.3.1.1.1　導入投与期間の有効性

2.7.3.3.3.1.1.1.1　被験者背景及び被験者の内訳

人口統計学的データ及びベースライン特性をそれぞれ表 2.7.3.3-32 及び表 2.7.3.3-33 に示す。乾癬の前治療を表 2.7.3.3-34 に示す。

日本人患者集団における男性の割合は 81.8%であり、全体集団 68.1%及び外国人集団 67.8%と比較して高かった。日本人集団の体重及び BMI はそれぞれ 70.12 kg 及び 24.99 kg/m^2 であり、いずれも全体集団（それぞれ 92.25 kg 及び 30.65kg/m^2）及び外国人集団（それぞれ 92.82 kg、30.79kg/m^2）と比較して低かった。日本人集団の罹患期間は、全体集団及び外国人集団と比較して短く、組み入れられた被験者の乾癬の重症度（BSA、sPGA、PASI スコア）は、全体集団及び外国人集団と比較して高かった。日本人集団における全身療法の前治療歴のある被験者の割合は 73%であり、全体集団及び外国人集団（いずれも 71%）と同様であったが、生物学的製剤の使用歴のある被験者の割合（24.2%）は、全体集団及び外国人集団（それぞれ 40.3%、40.7%）と比較して低かった。なお、日本人集団で全身療法の前治療歴がない被験者の割合は約 27%であった。日本人集団の全身療法の前治療歴の内訳は、生物学的製剤以外の薬剤のみの使用が 48.5%、生物学的製剤及び生物学的製剤以外の薬剤の使用が 24.2%であり、生物学的製剤のみを使用した患者はいなかった。全体集団では、生物学的製剤以外の薬剤のみの使用が 31.0%、生物学的製剤のみの使用が 13.0%、生物学的製剤及び生物学的製剤以外の製剤の使用が 27.3%であった。外国人集団では、生物学的製剤以外の薬剤のみの使用が 30.6%、生物学

的製剤のみの使用が 13.3%、生物学的製剤及び生物学的製剤以外の薬剤の使用が 27.4%であった。

日本人集団のベースライン特性に投与群間で不均衡がみられたが、被験者数が少ないことによるものと考えられた。

被験者の内訳／中止例

RHAZ 試験で無作為化された被験者 1296 例のうち、日本人被験者は 33 例であった。日本人被験者は、プラセボ投与群に 13 例、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群に 12 例、80 mg Q2W 投与群に 8 例無作為化された。

RHAZ 試験では、1230 例（94.9%）が導入投与期間を終了し、そのうち日本人被験者は 27（81.8%）例であった。日本人被験者では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 3 例が、有害事象により 12 週時までに試験を中止し、プラセボ投与群では 3 例（有害事象 1 例、有効性の欠如 1 例及び被験者の判断 1 例）が 12 週までに試験を中止した。

表 2.7.3.3-32　人口統計学的データ（ITT 解析対象集団）（RHAZ 試験）

	Japanese				Non-Japanese				Overall			
	PBO (N=13)	**IXE Q4W (N=12)**	**IXE Q2W (N=8)**	**Total (N=33)**	**PBO (N=418)**	**IXE Q4W (N=420)**	**IXE Q2W (N=425)**	**Total (N=1263)**	**PBO (N=431)**	**IXE Q4W (N=432)**	**IXE Q2W (N=433)**	**Total (N=1296)**
Age (Years)												
Mean (SD)	51.4 (14.89)	44.5 (10.60)	45.5 (10.35)	47.5 (12.48)	46.3 (13.34)	45.6 (13.02)	45.1 (12.45)	45.7 (12.94)	46.4 (13.40)	45.6 (12.95)	45.1 (12.40)	45.7 (12.93)
Gender, n (%)												
Male	9 (69.2)	10 (83.3)	8 (100)	27 (81.8)	294 (70. 3)	279 (66.4)	283 (66.6)	856 (67.8)	303 (70.3)	289 (66.9)	291 (67.2)	883 (68.1)
Race, n (%)												
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.5)	3 (0.2)
Asian	13 (100)	12 (100)	8 (100)	33 (100)	8 (1.9)	11 (2.6)	10 (2.4)	29 (2.3)	21 (4.9)	23 (5.3)	18 (4.2)	62 (4.8)
Black or African American	0	0	0	0	8 (1.9)	10 (2.4)	8 (1.9)	26 (2.1)	8 (1.9)	10 (2.3)	8 (1.8)	26 (2.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
White	0	0	0	0	401 (95.9)	397 (94.5)	401 (94.4)	1199 (94.9)	401 (93.0)	397 (91.9)	401 (92.6)	1199 (92.5)
Multiple	0	0	0	0	0	1 (0.2)	4 (0.9)	5 (0.4)	0	1 (0.2)	4 (0.9)	5 (0.4)
Height (cm)												
Mean (SD)	163.55 (5.945)	169.29 (8.446)	169.75 (4.086)	167.14 (7.079)	173.70 (9.531)	173.57 (9.901)	173.17 (9.189)	173.48 (9.539)	173.40 (9.597)	173.45 (9.880)	173.10 (9.130)	173.32 (9.534)
Weight (kg)												
Mean (SD)	65.02 (14.096)	74.60 (15.669)	71.69 (10.936)	70.12 (14.276)	92.65 (24.761)	93.00 (23.901)	92.82 (22.669)	92.82 (23.768)	91.82 (24.950)	92.49 (23.891)	92.43 (22.681)	92.25 (23.840)
BMI (kg/m^2)												
Mean (SD)	24.26 (4.909)	25.90 (4.111)	24.82 (3.028)	24.99 (4.169)	30.62 (7.600)	30.83 (7.532)	30.93 (7.125)	30.79 (7.416)	30.43 (7.608)	30.69 (7.500)	30.82 (7.117)	30.65 (7.407)

Abbreviations: BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat; IXEQ2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXEQ4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Table RHAZ.14.21; 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Japan Addendum Table RHAZ.11.1.

表 2.7.3.3-33　ベースライン特性（ITT 解析対象集団）（RHAZ 試験）

	Japanese				Non-Japanese				Overall			
	PBO (N=13)	**IXE Q4W (N=12)**	**IXE Q2W (N=8)**	**Total (N=33)**	**PBO (N=418)**	**IXE Q4W (N=420)**	**IXE Q2W (N=425)**	**Total (N=1263)**	**PBO (N=431)**	**IXE Q4W (N=432)**	**IXE Q2W (N=433)**	**Total (N=1296)**
Duration of Psoriasis Symptoms in Years												
Mean (SD)	13.23 (8.654)	18.66 (7.178)	13.85 (8.283)	15.35 (8.203)	19.70 (11.769)	19.52 (12.042)	20.01 (11.949)	19.74 (11.913)	19.50 (11.732)	19.49 (11.929)	19.89 (11.913)	19.63 (11.851)
Age of Psoriasis onset (Years)												
Mean (SD)	38.5 (16.76)	26.2 (13.54)	32.2 (13.97)	32.5 (15.52)	27.0 (14.15)	26.6 (14.68)	25.5 (13.31)	26.4 (14.06)	27.4 (14.35)	26.6 (14.64)	25.6 (13.33)	26.5 (14.12)
Baseline static Physician Global Assessment (sPGA)												
Mean Score (SD)	3.7 (0.75)	3.6 (0.51)	3.6 (0.74)	3.6 (0.65)	3.6 (0.63)	3.6 (0.62)	3.5 (0.60)	3.6 (0.61)	3.6 (0.63)	3.6 (0.61)	3.5 (0.60)	3.6 (0.62)
Number of Patients with sPGA = 4,5 (%)	53.8	58.3	50.0	54.5	52.6	54.3	46.6	51.1	52.7	54.4	46.7	51.2
Baseline Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Score												
Mean (SD)	24.76 (12.920)	22.26 (9.356)	27.59 (14.672)	24.54 (12.003)	20.19 (8.459)	19.96 (7.241)	19.95 (7.774)	20.03 (7.834)	20.32 (8.641)	20.03 (7.304)	20.09 (7.992)	20.15 (7.992)
Baseline Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score												
Mean (SD)	7.2 (3.00)	7.0 (2.45)	7.4 (2.56)	7.2 (2.63)	7.0 (2.57)	7.0 (2.51)	7.2 (2.39)	7.1 (2.49)	7.0 (2.58)	7.0 (2.50)	7.2 (2.39)	7.1 (2.49)
Nail Psoriasis, n (%)												
Yes	10 (76.9)	9 (75.0)	7 (87.5)	26 (78.8)	273 (65.3)	274 (65.2)	277 (65.2)	824 (65.2)	283 (65.7)	283 (65.5)	284 (65.6)	850 (65.6)
Baseline Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) Total Score												
Mean (SD)	36.80 (28.643)	11.89 (9.307)	25.57 (11.473)	25.15 (21.732)	25.70 (20.096)	24.52 (18.334)	24.62 (19.080)	24.95 (19.168)	26.09 (20.492)	24.12 (18.243)	24.64 (18.916)	24.95 (19.238)
Scalp Psoriasis, n (%)												
Yes	13 (100)	12 (100)	8 (100)	33 (100)	380 (90.9)	401 (95.5)	385 (90.6)	1166 (92.3)	393 (91.2)	413 (95.6)	393 (90.8)	1199 (92.5)

	Japanese				Non-Japanese				Overall			
	PBO (N=13)	**IXE Q4W (N=12)**	**IXE Q2W (N=8)**	**Total (N=33)**	**PBO (N=418)**	**IXE Q4W (N=420)**	**IXE Q2W (N=425)**	**Total (N=1263)**	**PBO (N=431)**	**IXE Q4W (N=432)**	**IXE Q2W (N=433)**	**Total (N=1296)**
Palmoplantar Psoriasis, n (%)												
Yes	9 (69.2)	7 (58.3)	5 (62.5)	21 (63.6)	124 (29.7)	124 (29.5)	135 (31.8)	383 (30.3)	133 (30.9)	131 (30.3)	140 (32.3)	404 (31.2)
Psoriatic Arthritis[a], n (%)												
Yes	1 (7.7)	1 (8.3)	1 (12.5)	3 (9.1)	114 (27.3)	106 (25.2)	118 (27.8)	338 (26.8)	115 (26.7)	107 (24.8)	119 (27.5)	341 (26.3)
Baseline Percentage (%) of Body Surface Area (BSA)												
Mean (SD)	37.1 (27.70)	35.8 (15.67)	41.9 (28.56)	37.8 (23.59)	27.1 (17.33)	27.2 (16.17)	27.9 (17.52)	27.4 (17.01)	27.4 (17.77)	27.4 (16.20)	28.2 (17.83)	27.7 (17.27)
Baseline Dermatology Life Quality Index (DLQI) Score												
Mean (SD)	12.9 (7.87)	11.5 (7.56)	13.9 (8.03)	12.6 (7.61)	12.8 (7.09)	13.2 (7.01)	13.4 (7.01)	13.1 (7.04)	12.8 (7.11)	13.2 (7.02)	13.4 (7.02)	13.1 (7.05)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; IXEQ2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXEQ4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; SD = standard deviation.
[a] Only 3 Japanese patients were diagnosed with CASPAR criteria at study entry.
Source: 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Table RHAZ.14.21; 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Japan Addendum Table RHAZ.11.1.

表 2.7.3.3-34　乾癬の前治療（ITT 解析対象集団）（RHAZ 試験）

	Japanese				Non-Japanese				Overall			
	PBO (N=13)	**IXE Q4W (N=12)**	**IXE Q2W (N=8)**	**Total (N=33)**	**PBO (N=418)**	**IXE Q4W (N=420)**	**IXE Q2W (N=425)**	**Total (N=1263)**	**PBO (N=431)**	**IXE Q4W (N=432)**	**IXE Q2W (N=433)**	**Total (N=1296)**
Previous Systemic Therapy, n (%)												
Never Used	4 (30.8)	3 (25.0)	2 (25.0)	9 (27.3)	128 (30.6)	129 (30.7)	106 (24.9)	363 (28.7)	132 (30.6)	132 (30.6)	108 (24.9)	372 (28.7)
Non-biologic Only	4 (30.8)	7 (58.3)	5 (62.5)	16 (48.5)	114 (27.3)	125 (29.8)	147 (34.6)	386 (30.6)	118 (27.4)	132 (30.6)	152 (35.1)	402 (31.0)
Biologic Only	0	0	0	0	57 (13.6)	62 (14.8)	49 (11.5)	168 (13.3)	57 (13.2)	62 (14.4)	49 (11.3)	168 (13.0)
Biologic and Non-biologic	5 (38.5)	2 (16.7)	1 (12.5)	8 (24.2)	119 (28.5)	104 (24.8)	123 (28.9)	346 (27.4)	124 (28.8)	106 (24.5)	124 (28.6)	354 (27.3)
Previous Non-biologic Systemic Therapy, n (%)												
Never Used	4 (30.8)	3 (25.0)	2 (25.0)	9 (27.3)	185 (44.3)	191 (45.5)	155 (36.5)	531 (42.0)	189 (43.9)	194 (44.9)	157 (36.3)	540 (41.7)
Used 1 Therapy	2 (15.4)	2 (16.7)	4 (50.0)	8 (24.2)	108 (25.8)	108 (25.7)	136 (32.0)	352 (27.9)	110 (25.5)	110 (25.5)	140 (32.3)	360 (27.8)
Used 2 Therapies	4 (30.8)	3 (25.0)	0	7 (21.2)	61 (14.6)	56 (13.3)	53 (12.5)	170 (13.5)	65 (15.1)	59 (13.7)	53 (12.2)	177 (13.7)
Used ≥3 Therapies	3 (23.1)	4 (33.3)	2 (25.0)	9 (27.3)	64 (15.3)	65 (15.5)	81 (19.1)	210 (16.6)	67 (15.5)	69 (16.0)	83 (19.2)	219 (16.9)
Previous Biologic Therapy, n (%)												
Never Used	8 (61.5)	10 (83.3)	7 (87.5)	25 (75.8)	242 (57.9)	254 (60.5)	253 (59.5)	749 (59.3)	250 (58.0)	264 (61.1)	260 (60.0)	774 (59.7)
Used 1 Therapy	4 (30.8)	1 (8.3)	1 (12.5)	6 (18.2)	95 (22.7)	90 (21.4)	94 (22.1)	279 (22.1)	99 (23.0)	91 (21.1)	95 (21.9)	285 (22.0)
Used 2 Therapies	1 (7.7)	0	0	1 (3.0)	39 (9.3)	47 (11.2)	36 (8.5)	122 (9.7)	40 (9.3)	47 (10.9)	36 (8.3)	123 (9.5)
Used ≥3 Therapies	0	1 (8.3)	0	1 (3.0)	42 (10.0)	29 (6.9)	42 (9.9)	113 (8.9)	42 (9.7)	30 (6.9)	42 (9.7)	114 (8.8)

	Japanese				Non-Japanese				Overall			
	PBO (N=13)	**IXE Q4W (N=12)**	**IXE Q2W (N=8)**	**Total (N=33)**	**PBO (N=418)**	**IXE Q4W (N=420)**	**IXE Q2W (N=425)**	**Total (N=1263)**	**PBO (N=431)**	**IXE Q4W (N=432)**	**IXE Q2W (N=433)**	**Total (N=1296)**
Previous Phototherapy Therapy, n (%)												
Never Used	7 (53.8)	2 (16.7)	4 (50.0)	13 (39.4)	239 (57.2)	225 (53.6)	228 (53.6)	692 (54.8)	246 (57.1)	227 (52.5)	232 (53.6)	705 (54.4)
Ever Used	6 (46.2)	10 (83.3)	4 (50.0)	20 (60.6)	179 (42.8)	195 (46.4)	197 (46.4)	571 (45.2)	185 (42.9)	205 (47.5)	201 (46.4)	591 (45.6)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; IXEQ2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXEQ4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo.
Source: 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Table RHAZ.14.21; 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Japan Addendum Table RHAZ.11.1.

2.7.3.3.3.1.1.1.2 PASI 及び sPGA

PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）

RHAZ 試験の主要評価項目である、PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率を表 2.7.3.3-35 に示す。

日本人被験者において、PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 80 mg Q4W 投与群と比較して高かった。プラセボ投与群では、PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）を達成した被験者はいなかった。

全体集団での PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で Q4W 投与群と比べて高く、プラセボ投与群では顕著に低かった。全体集団での PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、イキセキズマブの投与量の増加に応じて高い傾向がみられ、この傾向は日本人集団でも認められた。したがって、PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率に日本人集団と全体集団で一貫性が示された。同様に、日本人集団と外国人集団の結果も類似していることが示された。

表 2.7.3.3-35 主要評価項目：12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率（NRI）（ITT 解析対象集団）（RHAZ 試験）

Week 12	Japanese			Non-Japanese			Overall		
	PBO (N=13)	IXE Q4W (N=12)	IXE Q2W (N=8)	PBO (N=418)	IXE Q4W (N=420)	IXE Q2W (N=425)	PBO (N=431)	IXE Q4W (N=432)	IXE Q2W (N=433)
sPGA(0,1) (NRI) n (%)	0	8 (66.7)	8 (100)	14 (3.3)	322 (76.7)	346 (81.4)	14 (3.2)	330 (76.4)	354 (81.8)
PASI 75 (NRI) n (%)	0	9 (75.0)	8 (100)	17 (4.1)	348 (82.9)	378 (88.9)	17 (3.9)	357 (82.6)	386 (89.1)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; IXEQ2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXEQ4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; sPGA = static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Table RHAZ.11.3, 11.4; 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Japan Addendum Table RHAZ.11.4.

高い PASI 改善（PASI 90）及び寛解［PASI 100 又は sPGA（0）］

RHAZ 試験の副次的評価項目である、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率を表 2.7.3.3-36 に示す。

日本人集団において、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 80 mg Q4W 投与群と比較して高かった。プラセボ投与群では、PASI 90、PASI 100 及び sPGA（0）を達成した被験者はいなかった。

全体集団での PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で Q4W 投与群と比べて高く、プラセボ投与群では顕著に低いか達成した被験者はいなかった。全体集団での PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び

sPGA（0）達成率は、イキセキズマブの投与量の増加に応じて高い傾向がみられ、この傾向は日本人集団でも認められた。したがって、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率に日本人集団と全体集団で一貫性が示された。同様に、日本人集団と外国人集団の結果も類似していることが示された。

表 2.7.3.3-36　12 週時の sPGA（0）達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率（NRI）（ITT 解析対象集団）（RHAZ 試験）

Week 12	Japanese			Non-Japanese			Overall		
	PBO (N=13)	IXE Q4W (N=12)	IXE Q2W (N=8)	PBO (N=418)	IXE Q4W (N=420)	IXE Q2W (N=425)	PBO (N=431)	IXE Q4W (N=432)	IXE Q2W (N=433)
sPGA(0) (NRI) n (%)	0	4 (33.3)	5 (62.5)	0	145 (34.5)	155 (36.5)	0	149 (34.5)	160 (37.0)
PASI 90 (NRI) n %	0	7 (58.3)	6 (75.0)	2 (0.5)	272 (64.8)	301 (70.8)	2 (0.5)	279 (64.6)	307 (70.9)
PASI 100 (NRI) n (%)	0	4 (33.3)	3 (37.5)	0	141 (33.6)	150 (35.3)	0	145 (33.6)	153 (35.3)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; IXEQ2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXEQ4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; sPGA = static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Table RHAZ.11.6, 11.8, 11.9; 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Japan Addendum Table RHAZ.11.5.

2.7.3.3.3.1.1.1.3　その他の評価項目：NAPSI

RHAZ 試験の主な副次的評価項目である 12 週時の NAPSI スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-37 に示す。

RHAZ 試験の日本人集団において、12 週時に NAPSI スコアのベースラインからの顕著な改善がイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で認められたが、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及びプラセボ投与群では認められなかった。

全体集団での 12 週時の NAPSI スコアのベースラインからの変化量は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群でプラセボ投与群と比べて顕著に大きかった。日本人集団では、12 週時の NAPSI スコアにイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群でプラセボ投与群と比較して顕著な改善がみられたが、イキセキズマブ 80 mg Q4W 群でこのような NAPSI スコアの顕著な改善はみられなかった。これは、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群のベースラインの NASPI スコアが他の試験群と比べて低かったことが影響したものと考えられた（表 2.7.3.3-33）。したがって、イキセキズマブの投与で NAPSI スコアが顕著に改善する傾向は日本人集団と全体集団で一貫していると考えた。同様に、日本人集団と外国人集団の結果も類似していると考えた。

表 2.7.3.3-37 主な副次的評価項目：12 週時の NAPSI スコアのベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）（RHAZ 試験）

Week 12	Japanese			Non-Japanese			Overall		
	PBO (N=8)	IXE Q4W (N=7)	IXE Q2W (N=7)	PBO (N=259)	IXE Q4W (N=261)	IXE Q2W (N=269)	PBO (N=267)	IXE Q4W (N=266)	IXE Q2W (N=275)
NAPSI Change from Baseline n, mean (SD)	8 -1.00 (12.524)	7 -1.14 (5.956)	7 -11.29 (7.994)	259 2.09 (9.058)	259 -7.36 (11.462)	268 -7.23 (11.992)	267 2.17 (0.672)[a]	266 -7.19 (0.671)[a]	275 -7.24 (0.657)[a]

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; IXEQ2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXEQ4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NAPSI = nail psoriasis severity index; PBO = placebo; SD = standard deviation.
[a] Least squares mean and standard error.
Source: 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Table RHAZ.11.14; 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Japan Addendum Table RHAZ.14.43.

2.7.3.3.3.1.1.1.4 ヘルスアウトカム：Itch NRS、DLQI

Itch NRS スコアのベースラインからの 4 ポイント以上の改善

RHAZ 試験で 12 週時に Itch NRS スコアがベースラインから 4 ポイント以上減少していた被験者の割合を表 2.7.3.3-38 に示す。

RHAZ 試験の日本人被験者において、Itch NRS が 4 ポイント以上減少した被験者の割合は、イキセキズマブ Q2W 投与群で 80 mg Q4W 投与群と比較して高かった。イキセキズマブ投与群での Itch NRS スコアの減少は、プラセボ投与群と比較して顕著に高かった。

全体集団で Itch NRS スコアが 4 ポイント以上減少した被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で Q4W 投与群と比べて高く、プラセボ投与群では顕著に低かった。全体集団での Itch NRS 改善は、イキセキズマブの投与量に応じて高い傾向がみられ、この傾向は日本人集団でも認められた。したがって、Itch NRS のベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合に日本人集団と全体集団で一貫性が示された。同様に、日本人集団と外国人集団の結果も類似していることが示された。

RHAZ 試験の日本人被験者において、Itch NRS が 4 ポイント以上減少した被験者の割合は、イキセキズマブ Q2W 投与群で 80 mg Q4W 投与群と比較して高かった。イキセキズマブ投与群での Itch NRS スコアの減少は、プラセボ投与群と比較して顕著に高かった。

表 2.7.3.3-38　主な副次的評価項目：12 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上減少していた被験者の割合（ITT 解析対象集団）（RHAZ 試験）

Week 12	Japanese			Non-Japanese			Overall		
	PBO (N=11)	IXE Q4W (N=11)	IXE Q2W (N=7)	PBO (N=363)	IXE Q4W (N=368)	IXE Q2W (N=384)	PBO (N=374)	IXE Q4W (N=379)	IXE Q2W (N=391)
Itch NRS Score >= 4 Point Reduction From Baseline (NRI) n (%)	2 (18.2)	5 (45.5)	7 (100)	56 (15.4)	300 (81.5)	329 (85.7)	58 (15.5)	305 (80.5)	336 (85.9)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; IXEQ2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXEQ4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; NRS = numeric rating scale; PBO = placebo.
Source: 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Table RHAZ.11.12; 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Japan Addendum Table RHAZ.14.71.

DLQI スコア

RHAZ 試験における 12 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-39 に示す。

RHAZ 試験の日本人被験者において、DLQI スコアのベースラインからの改善は、両イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して顕著に大きかった。

全体集団での DLQI スコアのベースラインからの変化量は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で、プラセボ投与群と比べて顕著に高かった。この傾向は、日本人集団でも認められた。したがって、DLQI スコアのベースラインからの変化に日本人集団と全体集団で一貫性が示された。同様に、日本人集団と外国人集団の結果も類似していることが示された。

表 2.7.3.3-39　主な副次的評価項目：12 週時の DLQI のベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）（RHAZ 試験）

Week 12	Japanese			Non-Japanese			Overall		
	PBO (N=13)	IXE Q4W (N=12)	IXE Q2W (N=8)	PBO (N=418)	IXE Q4W (N=420)	IXE Q2W (N=425)	PBO (N=431)	IXE Q4W (N=432)	IXE Q2W (N=433)
DLQI Change from Baseline n, mean (SD)	10 -2.6 (8.22)	9 -9.0 (6.91)	8 -13.3 (7.38)	393 -1.0 (5.79)	398 -11.0 (6.85)	406 -11.4 (6.87)	403 -1.0 (0.27)[a]	407 -10.7 (0.27)[a]	414 -11.1 (0.26)[a]

Abbreviations: DLQI = dermatology life quality index; ITT = intent-to-treat; IXEQ2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXEQ4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; SD = standard deviation.
[a] Least squares mean and standard error.
Source: 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Table RHAZ.11.13; 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Japan Addendum Table RHAZ.14.74.

2.7.3.3.3.1.1.2　維持投与期間の有効性

2.7.3.3.3.1.1.2.1　被験者背景及び被験者の内訳

導入投与期間にイキセキズマブを投与されレスポンダー［12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成した被験者］に分類され、再無作為化された被験者（維持投与期間主要解析集団）の人口統計学的データ及びベースライン特性をそれぞれ表 2.7.3.3-40 及び表 2.7.3.3-41 に示す。乾癬の前治療を表 2.7.3.3-42 に示す。

維持投与期間主要解析集団の人口統計学的データ及びベースライン特性は、導入投与期間でみられた日本人集団と全体集団及び外国人集団との違いをそのまま反映した。すなわち、日本人集団では全体集団及び外国人集団と比較して男性の割合が高く（それぞれ 93.8%、67.4%、66.8%）、体重（それぞれ 72.84、91.00、91.43 kg）及び BMI（それぞれ 25.31、30.18、30.29 kg/m^2）は低かった（表 2.7.3.3-40）。また、日本人集団では全体集団及び外国人集団と比較して罹患期間が短く（それぞれ 16.91、19.90、19.97 年）、BSA、PASI、sPGA スコアに基づく乾癬の重症度が高かった（表 2.7.3.3-41）。日本人集団における生物学的製剤の使用歴のある被験者の割合（12.5%）は、全体集団及び外国人集団（それぞれ 37.0%、37.5%）と比較して低かった（表 2.7.3.3-42）。

日本人集団のベースライン特性には投与群間で不均衡がみられたが、被験者数が少ない（16 例）ことによるものと考えられた。

表 2.7.3.3-40　人口統計学的データ（維持投与期間主要解析集団、維持投与期間）（RHAZ 試験）

	Japanese				Non-Japanese				Overall			
	PBO (N=6)	IXE Q12W (N=5)	IXE Q4W (N=5)	Total (N=16)	PBO (N=220)	IXE Q12W (N=222)	IXE Q4W (N=224)	Total (N=666)	PBO (N=226)	IXE Q12W (N=227)	IXE Q4W (N=229)	Total (N=682)
Age (Years)												
Mean (SD)	47.8 (14.12)	42.6 (9.32)	47.8 (8.17)	46.2 (10.66)	44.2 (12.30)	45.5 (12.47)	44.8 (13.06)	44.8 (12.61)	44.3 (12.33)	45.4 (12.41)	44.8 (12.97)	44.8 (12.56)
Gender, n (%)												
Male	6 (100)	4 (80.0)	5 (100)	15 (93.8)	148 (67.3)	146 (65.8)	151 (67.4)	445 (66.8)	154 (68.1)	150 (66.1)	156 (68.1)	460 (67.4)
Race, n (%)												
American Indian or Alaska Native					0	2 (0.9)	0	2 (0.3)	0	2 (0.9)	0	2 (0.3)
Asian	6 (100)	5 (100)	5 (100)	16 (100)	4 (1.8)	3 (1.4)	7 (3.1)	14 (2.1)	10 (4.4)	8 (3.5)	12 (5.2)	30 (4.4)
Black or African American					7 (3.2)	5 (2.3)	3 (1.3)	15 (2.3)	7 (3.1)	5 (2.2)	3 (1.3)	15 (2.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander					1 (0.5)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
White					206 (93.6)	211 (95.0)	212 (94.6)	629 (94.4)	206 (91.2)	211 (93.0)	212 (92.6)	629 (92.2)
Multiple					2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	5 (0.8)	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	5 (0.7)
Height (cm)												
Mean (SD)	172.82 (3.871)	165.22 (8.027)	169.58 (5.637)	169.43 (6.415)	173.99 (8.540)	173.21 (9.651)	173.49 (9.581)	173.57 (9.265)	173.96 (8.447)	173.04 (9.675)	173.41 (9.522)	173.47 (9.226)
Weight (kg)												
Mean (SD)	76.55 (13.193)	68.20 (15.193)	73.02 (7.130)	72.84 (12.076)	91.51 (21.404)	90.77 (21.028)	92.02 (22.725)	91.43 (21.709)	91.11 (21.345)	90.27 (21.155)	91.60 (22.665)	91.00 (21.710)
BMI (kg/m^2)												
Mean (SD)	25.68 (4.559)	24.83 (3.981)	25.35 (1.359)	25.31 (3.432)	30.17 (6.568)	30.19 (6.086)	30.53 (7.104)	30.29 (6.594)	30.05 (6.556)	30.07 (6.093)	30.41 (7.068)	30.18 (6.579)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; IXEQ4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXEQ12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Table RHAZ.14.22; 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Japan Addendum Table RHAZ.11.2.

表 2.7.3.3-41　ベースライン特性（維持投与期間主要解析集団、維持投与期間）（RHAZ 試験）

	Japanese				Non-Japanese				Overall			
	PBO (N=6)	IXE Q12W (N=5)	IXE Q4W (N=5)	Total (N=16)	PBO (N=220)	IXE Q12W (N=222)	IXE Q4W (N=224)	Total (N=666)	PBO (N=226)	IXE Q12W (N=227)	IXE Q4W (N=229)	Total (N=682)
Duration of Psoriasis Symptoms in Years												
Mean (SD)	18.81 (7.489)	17.29 (11.059)	14.25 (7.933)	16.91 (8.482)	19.23 (11.053)	20.26 (12.373)	20.40 (12.843)	19.97 (12.112)	19.22 (10.962)	20.20 (12.332)	20.26 (12.776)	19.90 (12.044)
Age of Psoriasis onset (Years)												
Mean (SD)	29.5 (18.45)	25.6 (11.80)	34.1 (15.06)	29.7 (14.94)	25.4 (13.94)	25.6 (13.28)	24.8 (13.33)	25.3 (13.50)	25.5 (14.04)	25.6 (13.22)	25.0 (13.41)	25.4 (13.54)
Baseline static Physician Global Assessment (sPGA)												
Mean Score (SD)	3.5 (0.55)	3.6 (0.55)	3.8 (0.84)	3.6 (0.62)	3.6 (0.61)	3.6 (0.62)	3.5 (0.59)	3.6 (0.61)	3.6 (0.61)	3.6 (0.62)	3.5 (0.60)	3.6 (0.61)
Number of Patients with sPGA = 4,5 (%)	50.0	60.0	60.0	56.3	50.9	51.4	47.3	49.8	50.9	51.5	47.6	50.0
Baseline Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Score												
Mean (SD)	24.70 (13.674)	23.54 (11.500)	26.00 (15.222)	24.74 (12.664)	19.98 (7.516)	19.94 (6.466)	19.53 (7.590)	19.81 (7.201)	20.10 (7.728)	20.02 (6.596)	19.67 (7.830)	19.93 (7.398)
Baseline Itch Numeric Rating Scale (NRS) Score												
Mean (SD)	5.3 (2.66)	7.8 (1.48)	7.8 (2.86)	6.9 (2.58)	7.0 (2.54)	7.4 (2.44)	6.7 (2.57)	7.0 (2.53)	7.0 (2.55)	7.4 (2.42)	6.7 (2.58)	7.0 (2.53)
Nail Psoriasis, n (%)												
Yes	6 (100)	4 (80.0)	3 (60.0)	13 (81.3)	150 (68.2)	151 (68.0)	147 (65.6)	448 (67.3)	156 (69.0)	155 (68.3)	150 (65.5)	461 (67.6)
Baseline Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) Total Score												
Mean (SD)	18.17 (12.106)	20.00 (9.832)	15.00 (19.975)	18.00 (12.463)	24.83 (18.171)	23.21 (19.189)	22.97 (16.987)	23.67 (18.126)	24.57 (17.994)	23.12 (18.993)	22.81 (17.011)	23.51 (18.005)
Scalp Psoriasis, n (%)												
Yes	6 (100)	5 (100)	5 (100)	16 (100)	203 (92.3)	213 (95.9)	209 (93.3)	625 (93.8)	209 (92.5)	218 (96.0)	214 (93.4)	641 (94.0)

	Japanese				Non-Japanese				Overall			
	PBO (N=6)	**IXE Q12W (N=5)**	**IXE Q4W (N=5)**	**Total (N=16)**	**PBO (N=220)**	**IXE Q12W (N=222)**	**IXE Q4W (N=224)**	**Total (N=666)**	**PBO (N=226)**	**IXE Q12W (N=227)**	**IXE Q4W (N=229)**	**Total (N=682)**
Palmoplantar Psoriasis, n (%)												
Yes	4 (66.7)	1 (20.0)	4 (80.0)	9 (56.3)	68 (30.9)	61 (27.5)	60 (26.8)	189 (28.4)	72 (31.9)	62 (27.3)	64 (27.9)	198 (29.0)
Psoriatic Arthritis[a], n (%)												
Yes	1 (16.7)	0	0	1 (6.3)	50 (22.7)	59 (26.6)	59 (26.3)	168 (25.2)	51 (22.6)	59 (26.0)	59 (25.8)	169 (24.8)
Baseline Percentage (%) of Body Surface Area (BSA)												
Mean (SD)	45.5 (27.51)	29.4 (24.54)	36.4 (19.10)	37.6 (23.62)	26.9 (16.60)	27.3 (15.07)	27.7 (17.03)	27.3 (16.24)	27.4 (17.15)	27.3 (15.26)	27.9 (17.08)	27.5 (16.50)
Baseline Dermatology Life Quality Index (DLQI) Score												
Mean (SD)	13.0 (8.10)	10.6 (9.21)	13.4 (8.91)	12.4 (8.20)	13.4 (7.05)	13.3 (7.03)	12.6 (6.99)	13.1 (7.02)	13.4 (7.06)	13.2 (7.07)	12.7 (7.01)	13.1 (7.04)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; IXEQ4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXEQ12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; SD = standard deviation.
[a] Only 3 Japanese patients were diagnosed with CASPAR criteria at study entry.
Source: 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Table RHAZ.14.22; 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Japan Addendum Table RHAZ.11.2.

表 2.7.3.3-42　乾癬の前治療（維持投与期間主要解析集団、維持投与期間）（RHAZ 試験）

	Japanese				Non-Japanese				Overall			
	PBO (N=6)	IXE Q12W (N=5)	IXE Q4W (N=5)	Total (N=16)	PBO (N=220)	IXE Q12W (N=222)	IXE Q4W (N=224)	Total (N=666)	PBO (N=226)	IXE Q12W (N=227)	IXE Q4W (N=229)	Total (N=682)
Previous Systemic Therapy, n (%)												
Never Used	2 (33.3)	0	2 (40.0)	4 (25.0)	75 (34.1)	53 (23.9)	68 (30.4)	196 (29.4)	77 (34.1)	53 (23.3)	70 (30.6)	200 (29.3)
Nonbiologic Only	3 (50.0)	5 (100)	2 (40.0)	10 (62.5)	70 (31.8)	89 (40.1)	61 (27.2)	220 (33.0)	73 (32.3)	94 (41.4)	63 (27.5)	230 (33.7)
Biologic Only	0	0	0	0	25 (11.4)	30 (13.5)	32 (14.3)	87 (13.1)	25 (11.1)	30 (13.2)	32 (14.0)	87 (12.8)
Biologic and Nonbiologic	1 (16.7)	0	1 (20.0)	2 (12.5)	50 (22.7)	50 (22.5)	63 (28.1)	163 (24.5)	51 (22.6)	50 (22.0)	64 (27.9)	165 (24.2)
Previous Nonbiologic Systemic Therapy, n (%)												
Never Used	2 (33.3)	0	2 (40.0)	4 (25.0)	100 (45.5)	83 (37.4)	100 (44.6)	283 (42.5)	102 (45.1)	83 (36.6)	102 (44.5)	287 (42.1)
Used 1 Therapy	1 (16.7)	3 (60.0)	2 (40.0)	6 (37.5)	60 (27.3)	74 (33.3)	63 (28.1)	197 (29.6)	61 (27.0)	77 (33.9)	65 (28.4)	203 (29.8)
Used 2 Therapies	1 (16.7)	2 (40.0)	0	3 (18.8)	25 (11.4)	29 (13.1)	30 (13.4)	84 (12.6)	26 (11.5)	31 (13.7)	30 (13.1)	87 (12.8)
Used ≥3 Therapies	2 (33.3)	0	1 (20.0)	3 (18.8)	35 (15.9)	36 (16.2)	31 (13.8)	102 (15.3)	37 (16.4)	36 (15.9)	32 (14.0)	105 (15.4)
Previous Biologic Therapy, n (%)												
Never Used	5 (83.3)	5 (100)	4 (80.0)	14 (87.5)	145 (65.9)	142 (64.0)	129 (57.6)	416 (62.5)	150 (66.4)	147 (64.8)	133 (58.1)	430 (63.0)
Used 1 Therapy	1 (16.7)	0	1 (20.0)	2 (12.5)	47 (21.4)	43 (19.4)	63 (28.1)	153 (23.0)	48 (21.2)	43 (18.9)	64 (27.9)	155 (22.7)
Used 2 Therapies	0	0	0	0	18 (8.2)	23 (10.4)	13 (5.8)	54 (8.1)	18 (8.0)	23 (10.1)	13 (5.7)	54 (7.9)
Used ≥3 Therapies	0	0	0	0	10 (4.5)	14 (6.3)	19 (8.5)	43 (6.5)	10 (4.4)	14 (6.2)	19 (8.3)	43 (6.3)

	Japanese				Non-Japanese				Overall			
	PBO (N=6)	**IXE Q12W (N=5)**	**IXE Q4W (N=5)**	**Total (N=16)**	**PBO (N=220)**	**IXE Q12W (N=222)**	**IXE Q4W (N=224)**	**Total (N=666)**	**PBO (N=226)**	**IXE Q12W (N=227)**	**IXE Q4W (N=229)**	**Total (N=682)**
Previous Phototherapy Therapy, n (%)												
Never Used	0	1 (20.0)	3 (60.0)	4 (25.0)	118 (53.6)	110 (49.5)	121 (54.0)	349 (52.4)	118 (52.2)	111 (48.9)	124 (54.1)	353 (51.8)
Ever Used	6 (100)	4 (80.0)	2 (40.0)	12 (75.0)	102 (46.4)	112 (50.5)	103 (46.0)	317 (47.6)	108 (47.8)	116 (51.1)	105 (45.9)	329 (48.2)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; IXEQ4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXEQ12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Table RHAZ.14.22; 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Japan Addendum Table RHAZ.11.2.

2.7.3.3.3.1.1.2.2 PASI 及び sPGA

PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率

RHAZ 試験における維持投与期間主要解析集団の 60 週時の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率を表 2.7.3.3-43 に示す。

日本人集団において、PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 80 mg Q12W 投与群と比べて顕著に高かった。プラセボ投与群の PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率はイキセキズマブ投与群と比較して顕著に低かった。

全体集団での PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 80 mg Q12W 投与群と比べて高く、プラセボ投与群では顕著に低かった。全体集団での PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、イキセキズマブの投与量の増加に応じて高い傾向がみられ、この傾向は日本人集団でも認められた。したがって、PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率に日本人集団と全体集団で一貫性が示された。

同様に、日本人集団と外国人集団の結果も類似していることが示された。

表 2.7.3.3-43 有効性評価項目：60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率（NRI）（維持投与期間主要解析集団、維持投与期間）（RHAZ 試験）

Week 60	Japanese			Non-Japanese			Overall		
	PBO (N=6)	IXE Q12W (N=5)	IXE Q4W (N=5)	PBO (N=220)	IXE Q12W (N=222)	IXE Q4W (N=224)	PBO (N=226)	IXE Q12W (N=227)	IXE Q4W (N=229)
sPGA(0,1) (NRI) n (%)	1 (16.7)	2 (40.0)	5 (100)	16 (7.3)	83 (37.4)	162 (72.3)	17 (7.5)	85 (37.4)	167 (72.9)
PASI 75 (NRI) n (%)	1 (16.7)	2 (40.0)	5 (100)	19 (8.6)	102 (45.9)	173 (77.2)	20 (8.8)	104 (45.8)	178 (77.7)

Abbreviations: IXEQ4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXEQ12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; sPGA = static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Table RHAZ.11.11; 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Japan Addendum Table RHAZ.11.5, 14.57.

高い PASI 改善（PASI 90）及び寛解［PASI 100 又は sPGA（0）］

RHAZ 試験における維持投与期間主要解析集団の 60 週時の PASI 90 達成率、PASI 100 達成率、及び sPGA（0）達成率を表 2.7.3.3-44 に示す。

日本人集団において、60 週時の PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 80 mg Q12W 投与群と比べて高く、プラセボ投与群で顕著に低かった。プラセボ投与群で、60 週時に PASI 100 又は sPGA（0）を達成した被験者はいなかった。

全体集団での PASI 90 達成率、PASI 100 達成率、及び sPGA（0）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で Q12W 投与群と比べて高く、プラセボ投与群で顕著に低かった。全体集団での PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率は、イキセキズマブの投与量の増加に応じて高い傾向がみられ、この傾向は日本人集団でも認められた。したがって、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率、及び sPGA（0）達成率に、日本人集団と全体集団で一貫性が示された。

同様に、日本人集団と外国人集団の結果も類似していることが示された。

表 2.7.3.3-44 有効性評価項目：60 週時の sPGA（0）達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率（NRI）（維持投与期間主要解析集団、維持投与期間）（RHAZ 試験）

Week 60	Japanese			Non-Japanese			Overall		
	PBO (N=6)	IXE Q12W (N=5)	IXE Q4W (N=5)	PBO (N=220)	IXE Q12W (N=222)	IXE Q4W (N=224)	PBO (N=226)	IXE Q12W (N=227)	IXE Q4W (N=229)
sPGA(0) (NRI) n (%)	0	2 (40.0)	3 (60.0)	6 (2.7)	44 (19.8)	119 (53.1)	6 (2.7)	46 (20.3)	122 (53.3)
PASI 90 (NRI) n (%)	1 (16.7)	2 (40.0)	5 (100)	9 (4.1)	81 (36.5)	157 (70.1)	10 (4.4)	83 (36.6)	162 (70.7)
PASI 100 (NRI) n (%)	0	2 (40.0)	3 (60.0)	6 (2.7)	44 (19.8)	116 (51.8)	6 (2.7)	46 (20.3)	119 (52.0)

Abbreviations: IXEQ4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXEQ12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; sPGA = static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Table RHAZ.11.11, 14.121; 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Japan Addendum Table RHAZ.14.55, 14.57.

2.7.3.3.3.1.1.3 有効性の結論：日本人集団と外国人集団及び全体集団

日本人集団における有効性の結果の要約

導入投与期間：

イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群で 12 週時の sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率はプラセボ投与群と比較して顕著に高かった。12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 80 mg Q4W 投与群と比較して高値を示した。

維持投与期間：

イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で 60 週時の sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）及び PASI 75 達成率はプラセボ投与群と比較して顕著に高かった。60 週時の sPGA（0）及び PASI 75 達成率はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 80 mg Q12W 投与群と比較して顕著に高かった。

日本人集団と外国人集団及び全体集団間の比較

日本人集団の sPGA、PASI、NAPSI、Itch NRS 及び DLQI の結果に、外国人集団及び全体集団との一貫性が示された。RHAZ 試験の全体集団での有効性の結果に基づいて日本人集団での有効性の評価が可能と考えられる。

また、全体集団と日本人集団で患者背景の一部に違いがみられたが、有効性評価に影響しないと考えられた。

2.7.3.3.3.2　第 III 相比較試験の併合解析セットを用いた部分集団解析

内因性及び外因性要因がイキセキズマブの有効性に与える影響について、第 III 相比較試験（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）の併合解析セット（第 2.7.3.3.2.3 項）を用いて部分集団解析を行った。

PPC 及び MPP を用いて、イキセキズマブの有効性［12 週時（導入投与期間）及び 60 週時（維持投与期間）の PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）の達成率］に与える部分集団の影響を検討した（表 2.7.3.3-45 及び表 2.7.3.3-46）。事前に規定した部分集団には、人口統計学的データ（年齢、性別、人種/民族、体重、地域）、疾患関連データ（乾癬に対する前治療の有無、種類及び頻度、ベースラインの乾癬病変の重症度、乾癬発症年齢及び併用外用療法）、及び乾癬の部位（爪、頭皮、掌蹠）を含めた。PPC 及び MPP を用いた部分集団解析の結果、投与群と部分集団の要因の一部との間で統計学的に有意な交互作用が認められた（付録表 2.7.3.6-24）。これら部分集団の要因のプラセボに対するイキセキズマブの有効性に与える影響に違いは認められず、臨床的に重要な交互作用はないと考えられた。すなわち、導入投与期間及び維持投与期間における PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）達成率は、どの部分集団でも一貫してプラセボ投与群と比べてイキセキズマブ投与群で高かった（表 2.7.3.3-45 及び表 2.7.3.3-46）。

以上の部分集団解析の結果から、イキセキズマブ投与群は、患者の人口統計学的背景、乾癬の前治療の有無、種類及び頻度、ベースラインの乾癬病変の重症度、並びに爪乾癬、頭皮乾癬及び掌蹠の乾癬の有無に関係なく、プラセボ投与群に対する優越性が認められると考える。

表 2.7.3.3-45　部分集団別の 12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率、PASI 75 達成率（NRI）（PPC、導入投与期間）
（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	Placebo N=792 n (%)	80 mg Q4W N=1165 n (%)	80 mg Q2W N=1169 n (%)	All Ixekizumab N=2334 n (%)
Age						
<40 years	Patients in Subgroup		237 (29.9)	388 (33.3)	419 (35.8)	807 (34.6)
≥40 years			554 (69.9)	773 (66.4)	748 (64.0)	1521 (65.2)
<40 years	sPGA (0,1)	0.116	6 (2.5)	311 (80.2)[b]	355 (84.7)[b]	666 (82.5)
≥40 years			25 (4.5)	563 (72.8)[b]	601 (80.3)[b,c]	1164 (76.5)
<40 years	PASI 75	0.089	9 (3.8)	333 (85.8)[b]	370 (88.3)[b]	703 (87.1)
≥40 years			26 (4.7)	618 (79.9)[b]	667 (89.2)[b,c]	1285 (84.5)
<65 years	Patients in Subgroup		731 (92.3)	1079 (92.6)	1083 (92.6)	2162 (92.6)
≥65 to <75 years			49 (6.2)	70 (6.0)	76 (6.5)	146 (6.3)
≥75 years			11 (1.4)	12 (1.0)	8 (0.7)	20 (0.9)
<65 years	sPGA (0,1)	0.204	28 (3.8)	822 (76.2)[b]	886 (81.8)[b,c]	1708 (79.0)
≥65 to <75 years			2 (4.1)	46 (65.7)[b]	63 (82.9)[b,e]	109 (74.7)
≥75 years			1 (9.1)	6 (50.0)[d]	7 (87.5)[d]	13 (65.0)
<65 years	PASI 75	0.125	32 (4.4)	893 (82.8)[b]	958 (88.5)[b,c]	1851 (85.6)
≥65 to <75 years			2 (4.1)	50 (71.4)[b]	71 (93.4)[b,c]	121 (82.9)
≥75 years			1 (9.1)	8 (66.7)[d]	8 (100.0)[b]	16 (80.0)

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	Placebo N=792 n (%)	80 mg Q4W N=1165 n (%)	80 mg Q2W N=1169 n (%)	All Ixekizumab N=2334 n (%)
Weight						
<100 kg	Patients in Subgroup		538 (67.9)	791 (67.9)	819 (70.1)	1610 (69.0)
≥100 kg			251 (31.7)	368 (31.6)	349 (29.9)	717 (30.7)
<100 kg	sPGA (0,1)	0.793	26 (4.8)	625 (79.0)[b]	692 (84.5)[b,e]	1317 (81.8)
≥100 kg			5 (2.0)	248 (67.4)[b]	264 (75.6)[b,e]	512 (71.4)
<100 kg	PASI 75	0.448	27 (5.0)	677 (85.6)[b]	738 (90.1)[b,e]	1415 (87.9)
≥100 kg			8 (3.2)	273 (74.2)[b]	299 (85.7)[b,c]	572 (79.8)
<80 kg	Patients in Subgroup		258 (32.6)	354 (30.4)	394 (33.7)	748 (32.0)
≥80 to <100 kg			280 (35.4)	437 (37.5)	425 (36.4)	862 (36.9)
≥100 kg			251 (31.7)	368 (31.6)	349 (29.9)	717 (30.7)
<80 kg	sPGA (0,1)	0.924	14 (5.4)	281 (79.4)[b]	338 (85.8)[b,e]	619 (82.8)
≥80 to <100 kg			12 (4.3)	344 (78.7)[b]	354 (83.3)[b]	698 (81.0)
≥100 kg			5 (2.0)	248 (67.4)[b]	264 (75.6)[b,e]	512 (71.4)
<80 kg	PASI 75	0.616	11 (4.3)	303 (85.6)[b]	358 (90.9)[b,e]	661 (88.4)
≥80 to <100 kg			16 (5.7)	374 (85.6)[b]	380 (89.4)[b]	754 (87.5)
≥100 kg			8 (3.2)	273 (74.2)[b]	299 (85.7)[b,c]	572 (79.8)
<90 kg	Patients in Subgroup		422 (53.3)	583 (50.0)	622 (53.2)	1205 (51.6)
≥90 kg			367 (46.3)	576 (49.4)	546 (46.7)	1122 (48.1)
<90 kg	sPGA (0,1)	0.517	23 (5.5)	463 (79.4)[b]	531 (85.4)[b,e]	994 (82.5)
≥90 kg			8 (2.2)	410 (71.2)[b]	425 (77.8)[b,e]	835 (74.4)
<90 kg	PASI 75	0.845	21 (5.0)	499 (85.6)[b]	565 (90.8)[b,e]	1064 (88.3)
≥90 kg			14 (3.8)	451 (78.3)[b]	472 (86.4)[b,c]	923 (82.3)

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	Placebo N=792 n (%)	80 mg Q4W N=1165 n (%)	80 mg Q2W N=1169 n (%)	All Ixekizumab N=2334 n (%)
Body Mass Index						
<18.5 kg/m^2	Patients in Subgroup		10 (1.3)	7 (0.6)	7 (0.6)	14 (0.6)
≥18.5 to 25 kg/m^2			164 (20.7)	229 (19.7)	245 (21.0)	474 (20.3)
≥25 to <30 kg/m^2			259 (32.7)	388 (33.3)	400 (34.2)	788 (33.8)
≥30 to <40 kg/m^2			271 (34.2)	414 (35.5)	399 (34.1)	813 (34.8)
>40 kg/m^2			84 (10.6)	117 (10.0)	116 (9.9)	233 (10.0)
<18.5 kg/m^2	sPGA (0,1)	0.917	1 (10.0)	5 (71.4)[d]	5 (71.4)[d]	10 (71.4)
≥18.5 to 25 kg/m^2			8 (4.9)	192 (83.8)[b]	211 (86.1)[b]	403 (85.0)
≥25 to <30 kg/m^2			11 (4.2)	309 (79.6)[b]	343 (85.8)[b,e]	652 (82.7)
≥30 to <40 kg/m^2			9 (3.3)	296 (71.5)[b]	320 (80.2)[b,e]	616 (75.8)
>40 kg/m^2			2 (2.4)	69 (59.0)[b]	76 (65.5)[b]	145 (62.2)
<18.5 kg/m^2	PASI 75	0.283	1 (10.0)	6 (85.7)[b]	5 (71.4)[c]	11 (78.6)
≥18.5 to 25 kg/m^2			9 (5.5)	203 (88.6)[b]	222 (90.6)[b]	425 (89.7)
≥25 to <30 kg/m^2			9 (3.5)	332 (85.6)[b]	367 (91.8)[b,e]	699 (88.7)
≥30 to <40 kg/m^2			11 (4.1)	323 (78.0)[b]	345 (86.5)[b,e]	668 (82.2)
>40 kg/m^2			5 (6.0)	84 (71.8)[b]	97 (83.6)[b,e]	181 (77.7)
Sex						
Male	Patients in Subgroup		560 (70.7)	791 (67.9)	766 (65.5)	1557 (66.7)
Female			232 (29.3)	374 (32.1)	403 (34.5)	777 (33.3)
Male	sPGA (0,1)	0.338	20 (3.6)	587 (74.2)[b]	632 (82.5)[b,c]	1219 (78.3)
Female			11 (4.7)	287 (76.7)[b]	324 (80.4)[b]	611 (78.6)
Male	PASI 75	0.767	23 (4.1)	641 (81.0)[b]	680 (88.8)[b,c]	1321 (84.8)
Female			12 (5.2)	310 (82.9)[b]	357 (88.6)[b,e]	667 (85.8)

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	Placebo N=792 n (%)	80 mg Q4W N=1165 n (%)	80 mg Q2W N=1169 n (%)	All Ixekizumab N=2334 n (%)
Race						
American Indian or Alaska Native	Patients in Subgroup		4 (0.5)	6 (0.5)	5 (0.4)	11 (0.5)
Asian			34 (4.3)	45 (3.9)	42 (3.6)	87 (3.7)
Black or African American			26 (3.3)	30 (2.6)	18 (1.5)	48 (2.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander			1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.3)	7 (0.3)
White			726 (91.7)	1072 (92.0)	1092 (93.4)	2164 (92.7)
Multiple			1 (0.1)	5 (0.4)	7 (0.6)	12 (0.5)
American Indian or Alaska Native	sPGA (0,1)	0.989	0	4 (66.7)	3 (60.0)	7 (63.6)
Asian			1 (2.9)	31 (68.9)[b]	32 (76.2)[b]	63 (72.4)
Black or African American			0	20 (66.7)[b]	14 (77.8)[b]	34 (70.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander			0	2 (66.7)	1 (25.0)	3 (42.9)
White			30 (4.1)	812 (75.7)[b]	900 (82.4)[b,c]	1712 (79.1)
Multiple			0	3 (60.0)	6 (85.7)	9 (75.0)
American Indian or Alaska Native	PASI 75	0.987	0	5 (83.3)[d]	5 (100.0)[d]	10 (90.9)
Asian			2 (5.9)	36 (80.0)[b]	34 (81.0)[b]	70 (80.5)
Black or African American			2 (7.7)	24 (80.0)[b]	17 (94.4)[b]	41 (85.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander			0	2 (66.7)	3 (75.0)	5 (71.4)
White			31 (4.3)	878 (81.9)[b]	971 (88.9)[b,c]	1849 (85.4)
Multiple			0	4 (80.0)	7 (100.0)	11 (91.7)

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	Placebo N=792 n (%)	80 mg Q4W N=1165 n (%)	80 mg Q2W N=1169 n (%)	All Ixekizumab N=2334 n (%)
Geographic Region						
North America	Patients in Subgroup		403 (50.9)	603 (51.8)	596 (51.0)	1199 (51.4)
Central/South America			14 (1.8)	29 (2.5)	29 (2.5)	58 (2.5)
Asia			13 (1.6)	12 (1.0)	8 (0.7)	20 (0.9)
Australia			26 (3.3)	30 (2.6)	24 (2.1)	54 (2.3)
Europe[f]			336 (42.4)	491 (42.1)	512 (43.8)	1003 (43.0)
North America	sPGA (0,1)	0.809	17 (4.2)	425 (70.5)[b]	468 (78.5)[b,c]	893 (74.5)
Central/South America			1 (7.1)	24 (82.8)[b]	28 (96.6)[b]	52 (89.7)
Asia			0	8 (66.7)[b]	8 (100.0)[b]	16 (80.0)
Australia			1 (3.8)	24 (80.0)[b]	20 (83.3)[b]	44 (81.5)
Europe[f]			12 (3.6)	393 (80.0)[b]	432 (84.4)[b]	825 (82.3)
North America	PASI 75	0.296	18 (4.5)	475 (78.8)[b]	535 (89.8)[b,c]	1010 (84.2)
Central/South America			0	24 (82.8)[b]	28 (96.6)[b]	52 (89.7)
Asia			0	9 (75.0)[b]	8 (100.0)[b]	17 (85.0)
Australia			1 (3.8)	25 (83.3)[b]	20 (83.3)[b]	45 (83.3)
Europe[f]			16 (4.8)	418 (85.1)[b]	446 (87.1)[b]	864 (86.1)

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	Placebo N=792 n (%)	80 mg Q4W N=1165 n (%)	80 mg Q2W N=1169 n (%)	All Ixekizumab N=2334 n (%)
Previous systemic therapy						
Never used	Patients in Subgroup		284	409	404	813
Non-biologic only			251	445	450	895
Biologic only			92	113	103	216
Non-biologic and biologic			165	198	212	410
Never used	sPGA (0,1)	0.218	17 (6.0)	303 (74.1) [a]	326 (80.7) [a, d]	629 (77.4)
Non-biologic only			10 (4.0)	360 (80.9) [a]	379 (84.2) [a]	739 (82.6)
Biologic only			1 (1.1)	79 (69.9) [a]	83 (80.6) [a d]	162 (75.0)
Non-biologic and biologic			3 (1.8)	132 (66.7) [a]	168 (79.2) [a, d]	300 (73.2)
Never used	PASI 75	0.316	17 (6.0)	337 (82.4) [a]	354 (87.6) [a, d]	691 (85.0)
Non-biologic only			11 (4.4)	373 (83.8) [a]	401 (89.1) [a, d]	774 (86.5)
Biologic only			2 (2.2)	88 (77.9) [a]	96 (93.2) [a, d]	184 (85.2)
Non-biologic and biologic			5 (3.0)	153 (77.3) [a]	186 (87.7) [a, d]	339 (82.7)

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	Placebo N=792 n (%)	80 mg Q4W N=1165 n (%)	80 mg Q2W N=1169 n (%)	All Ixekizumab N=2334 n (%)
Previous Biologic Therapy						
Never used	Patients in Subgroup		535 (67.6)	854 (73.3)	854 (73.1)	1708 (73.2)
Ever used			257 (32.4)	311 (26.7)	315 (26.9)	626 (26.8)
Never used	sPGA (0,1)	0.115	27 (5.0)	663 (77.6)[b]	705 (82.6)[b,e]	1368 (80.1)
Ever used			4 (1.6)	211 (67.8)[b]	251 (79.7)[b,c]	462 (73.8)
Never used	PASI 75	0.115	28 (5.2)	710 (83.1)[b]	755 (88.4)[b,e]	1465 (85.8)
Ever used			7 (2.7)	241 (77.5)[b]	282 (89.5)[b,c]	523 (83.5)
Never used	Patients in Subgroup		535 (67.6)	854 (73.3)	854 (73.1)	1708 (73.2)
Used 1			155 (19.6)	190 (16.3)	189 (16.2)	379 (16.2)
Used 2			56 (7.1)	76 (6.5)	68 (5.8)	144 (6.2)
Used ≥3			46 (5.8)	45 (3.9)	58 (5.0)	103 (4.4)
Never used	sPGA (0,1)	0.579	27 (5.0)	663 (77.6)[b]	705 (82.6)[b,e]	1368 (80.1)
Used 1			3 (1.9)	138 (72.6)[b]	160 (84.7)[b,e]	298 (78.6)
Used 2			1 (1.8)	48 (63.2)[b]	50 (73.5)[b]	98 (68.1)
Used ≥3			0	25 (55.6)[b]	41 (70.7)[b]	66 (64.1)
Never used	PASI 75	0.201	28 (5.2)	710 (83.1)[b]	755 (88.4)[b,e]	1465 (85.8)
Used 1			3 (1.9)	150 (78.9)[b]	176 (93.1)[b,c]	326 (86.0)
Used 2			2 (3.6)	58 (76.3)[b]	56 (82.4)[b]	114 (79.2)
Used ≥3			2 (4.3)	33 (73.3)[b]	50 (86.2)[b]	83 (80.6)

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	Placebo N=792 n (%)	80 mg Q4W N=1165 n (%)	80 mg Q2W N=1169 n (%)	All Ixekizumab N=2334 n (%)
Previous Nonbiologic Systemic Therapy: Inadequate Response, Intolerance or Contraindication						
<3	Patients in Subgroup		734 (92.7)	1064 (91.3)	1057 (90.4)	2121 (90.9)
≥3			58 (7.3)	98 (8.4)	112 (9.6)	210 (9.0)
<3	sPGA (0,1)	0.664	30 (4.1)	806 (75.8)[b]	866 (81.9)[b,c]	1672 (78.8)
≥3			1 (1.7)	68 (69.4)[b]	90 (80.4)[b]	158 (75.2)
<3	PASI 75	0.648	33 (4.5)	876 (82.3)[b]	946 (89.5)[b,c]	1822 (85.9)
≥3			2 (3.4)	75 (76.5)[b]	91 (81.3)[b]	166 (79.0)
Age of Psoriasis Onset						
<40 years	Patients in Subgroup		631 (79.7)	926 (79.5)	953 (81.5)	1879 (80.5)
≥40 years			161 (20.3)	236 (20.3)	216 (18.5)	452 (19.4)
<40 years	sPGA (0,1)	0.013	21 (3.3)	719 (77.6)[b]	790 (82.9)[b,e]	1509 (80.3)
≥40 years			10 (6.2)	155 (65.7)[b]	166 (76.9)[b,e]	321 (71.0)
<40 years	PASI 75	<0.001	21 (3.3)	781 (84.3)[b]	852 (89.4)[b,c]	1633 (86.9)
≥40 years			14 (8.7)	170 (72.0)[b]	185 (85.6)[b,c]	355 (78.5)
Baseline Disease Severity						
sPGA (3)	Patients in Subgroup		382 (48.2)	569 (48.8)	616 (52.7)	1185 (50.8)
sPGA (4,5)			410 (51.8)	593 (50.9)	553 (47.3)	1146 (49.1)
sPGA (3)	sPGA (0,1)	0.213	21 (5.5)	449 (78.9)[b]	511 (83.0)[b]	960 (81.0)
sPGA (4,5)			10 (2.4)	425 (71.7)[b]	445 (80.5)[b,c]	870 (75.9)
sPGA (3)	PASI 75	0.282	22 (5.8)	467 (82.1)[b]	547 (88.8)[b,c]	1014 (85.6)
sPGA (4,5)			13 (3.2)	484 (81.6)[b]	490 (88.6)[b,c]	974 (85.0)
PASI <20	Patients in Subgroup		490 (61.9)	701 (60.2)	755 (64.6)	1456 (62.4)
PASI ≥20			302 (38.1)	464 (39.8)	414 (35.4)	878 (37.6)
PASI <20	sPGA (0,1)	0.565	22 (4.5)	528 (75.3)[b]	616 (81.6)[b,e]	1144 (78.6)
PASI ≥20			9 (3.0)	346 (74.6)[b]	340 (82.1)[b,e]	686 (78.1)
PASI <20	PASI 75	0.227	25 (5.1)	562 (80.2)[b]	664 (87.9)[b,c]	1226 (84.2)
PASI ≥20			10 (3.3)	389 (83.8)[b]	373 (90.1)[b,e]	762 (86.8)

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	Placebo N=792 n (%)	80 mg Q4W N=1165 n (%)	80 mg Q2W N=1169 n (%)	All Ixekizumab N=2334 n (%)
Baseline Nail Psoriasis						
Yes	Patients in Subgroup		512 (64.6)	730 (62.7)	722 (61.8)	1452 (62.2)
No			280 (35.4)	435 (37.3)	447 (38.2)	882 (37.8)
Yes	sPGA (0,1)	<0.001	11 (2.1)	562 (77.0)[b]	605 (83.8)[b,c]	1167 (80.4)
No			20 (7.1)	312 (71.7)[b]	351 (78.5)[b,e]	663 (75.2)
Yes	PASI 75	<0.001	14 (2.7)	607 (83.2)[b]	659 (91.3)[b,c]	1266 (87.2)
No			21 (7.5)	344 (79.1)[b]	378 (84.6)[b,e]	722 (81.9)
Baseline Scalp Psoriasis						
Yes	Patients in Subgroup		720 (90.9)	1074 (92.2)	1062 (90.8)	2136 (91.5)
No			72 (9.1)	91 (7.8)	107 (9.2)	198 (8.5)
Yes	sPGA (0,1)	0.005	24 (3.3)	812 (75.6)[b]	876 (82.5)[b,c]	1688 (79.0)
No			7 (9.7)	62 (68.1)[b]	80 (74.8)[b]	142 (71.7)
Yes	PASI 75	0.005	28 (3.9)	883 (82.2)[b]	950 (89.5)[b,c]	1833 (85.8)
No			7 (9.7)	68 (74.7)[b]	87 (81.3)[b]	155 (78.3)
Baseline Palmoplantar Psoriasis						
Yes	Patients in Subgroup		242 (30.6)	320 (27.5)	340 (29.1)	660 (28.3)
No			550 (69.4)	845 (72.5)	829 (70.9)	1674 (71.7)
Yes	sPGA (0,1)	0.883	7 (2.9)	222 (69.4)[b]	267 (78.5)[b,e]	489 (74.1)
No			24 (4.4)	652 (77.2)[b]	689 (83.1)[b,e]	1341 (80.1)
Yes	PASI 75	0.475	11 (4.5)	245 (76.6)[b]	294 (86.5)[b,c]	539 (81.7)
No			24 (4.4)	706 (83.6)[b]	743 (89.6)[b,c]	1449 (86.6)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity index; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; sPGA = static Physician Global Assessment.

[a] A logistic regression analysis with treatment, subgroup, and the interaction of treatment-by-subgroup included as factors, and the treatment-by-subgroup interaction is tested at the 10% significance level.

[b] p<0.001 versus PBO

[c] p<0.001 versus 80 mg Q4W

[d] p≤0.05 versus PBO

[e] p≤0.05 versus 80 mg Q4W

[f] Europe's geographic region includes patients from European Union member states (1576 patients, 95.3% across all treatment arms [including etanercept], in Austria, France, Netherlands, Spain, United Kingdom, Germany, Italy, Denmark, Poland, Romania, Czech Republic, Hungary, and Bulgaria), and from Russia (77 patients, 4.7% across all treatment arms [including etanercept]), for the purpose of this report, due to the small number of Russian patients and the preponderance of investigative sites in the west of Russia.

表 2.7.3.3-46　部分集団別の 60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率、PASI 75 達成率（NRI）（MPP、維持投与期間）（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	IXE/PBO N=384 n (%)	IXE / 80 mg Q12W N=355 n (%)	IXE / 80 mg Q4W N=348 n (%)	IXE/IXE N=703 n (%)	Total N=1087 n (%)
Age							
<40 years	Patients in		133 (34.6)	124 (34.9)	140 (40.2)	264 (37.6)	397 (36.5)
≥40 years	Subgroup		251 (65.4)	231 (65.1)	208 (59.8)	439 (62.4)	690 (63.5)
<40 years	sPGA (0,1)	0.735	10 (7.5)	43 (34.7)[b]	96 (68.6)[b,c]	139 (52.7)	149 (37.5)
≥40 years			16 (6.4)	83 (35.9)[b]	151 (72.6)[b,c]	234 (53.3)	250 (36.2)
<40 years	PASI 75	0.872	9 (6.8)	53 (42.7)[b]	105 (75.0)[b,c]	158 (59.8)	167 (42.1)
≥40 years			19 (7.6)	98 (42.4)[b]	162 (77.9)[b,c]	260 (59.2)	279 (40.4)
<65 years	Patients in		361 (94.0)	330 (93.0)	331 (95.1)	661 (94.0)	1022 (94.0)
≥65 to <75 years	Subgroup		20 (5.2)	22 (6.2)	14 (4.0)	36 (5.1)	56 (5.2)
≥75 years			3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.9)	6 (0.9)	9 (0.8)
<65 years	sPGA (0,1)	0.599	23 (6.4)	122 (37.0)[b]	234 (70.7)[b,c]	356 (53.9)	379 (37.1)
≥65 to <75 years			2 (10.0)	4 (18.2)	10 (71.4) [b,e]	14 (38.9)	16 (28.6)
≥75 years			1 (33.3)	0	3 (100.0)[e]	3 (50.0)	4 (44.4)
<65 years	PASI 75	0.282	25 (6.9)	146 (44.2)[b]	254 (76.7)[b,c]	400 (60.5)	425 (41.6)
≥65 to <75 years			2 (10.0)	4 (18.2)	10 (71.4)[b,e]	14 (38.9)	16 (28.6)
≥75 years			1 (33.3)	1 (33.3)	3 (100.0)	4 (66.7)	5 (55.6)

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	IXE/PBO N=384 n (%)	IXE / 80 mg Q12W N=355 n (%)	IXE / 80 mg Q4W N=348 n (%)	IXE/IXE N=703 n (%)	Total N=1087 n (%)
Weight							
<100 kg	Patients in		268 (69.8)	255 (71.8)	236 (67.8)	491 (69.8)	759 (69.8)
≥100 kg	Subgroup		116 (30.2)	100 (28.2)	112 (32.2)	212 (30.2)	328 (30.2)
<100 kg	sPGA (0,1)	0.708	23 (8.6)	102 (40.0)[b]	179 (75.8)[b,c]	281 (57.2)	304 (40.1)
≥100 kg			3 (2.6)	24 (24.0)[b]	68 (60.7)[b,c]	92 (43.4)	95 (29.0)
<100 kg	PASI 75	0.650	24 (9.0)	124 (48.6)[b]	190 (80.5)[b,c]	314 (64.0)	338 (44.5)
≥100 kg			4 (3.4)	27 (27.0)[b]	77 (68.8)[b,c]	104 (49.1)	108 (32.9)
<80 kg	Patients in		108 (28.1)	124 (34.9)	114 (32.8)	238 (33.9)	346 (31.8)
≥80 to <100 kg	Subgroup		160 (41.7)	131 (36.9)	122 (35.1)	253 (36.0)	413 (38.0)
≥100 kg			116 (30.2)	100 (28.2)	112 (32.2)	212 (30.2)	328 (30.2)
<80 kg	sPGA (0,1)	0.418	11 (10.2)	53 (42.7)[b]	82 (71.9)[b,c]	135 (56.7)	146 (42.2)
≥80 to <100 kg			12 (7.5)	49 (37.4)[b]	97 (79.5)[b,c]	146 (57.7)	158 (38.3)
≥100 kg			3 (2.6)	24 (24.0)[b]	68 (60.7)[b,c]	92 (43.4)	95 (29.0)
<80 kg	PASI 75	0.898	10 (9.3)	59 (47.6)[b]	90 (78.9)[b,c]	149 (62.6)	159 (46.0)
≥80 to <100 kg			14 (8.8)	65 (49.6)[b]	100 (82.0)[b,c]	165 (65.2)	179 (43.3)
≥100 kg			4 (3.4)	27 (27.0)[b]	77 (68.8)[b,c]	104 (49.1)	108 (32.9)
<90 kg	Patients in		193 (50.3)	199 (56.1)	183 (52.6)	382 (54.3)	575 (52.9)
≥90 kg	Subgroup		191 (49.7)	156 (43.9)	165 (47.4)	321 (45.7)	512 (47.1)
<90 kg	sPGA (0,1)	0.785	17 (8.8)	80 (40.2)[b]	136 (74.3)[b,c]	216 (56.5)	233 (40.5)
≥90 kg			9 (4.7)	46 (29.5)[b]	111 (67.3)[b,c]	157 (48.9)	166 (32.4)
<90 kg	PASI 75	0.765	18 (9.3)	97 (48.7)[b]	146 (79.8)[b,c]	243 (63.6)	261 (45.4)
≥90 kg			10 (5.2)	54 (34.6)[b]	121 (73.3)[b,c]	175 (54.5)	185 (36.1)

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	IXE/PBO N=384 n (%)	IXE / 80 mg Q12W N=355 n (%)	IXE / 80 mg Q4W N=348 n (%)	IXE/IXE N=703 n (%)	Total N=1087 n (%)
Body Mass Index							
<18.5 kg/m^2	Patients in		3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (0.6)	7 (0.6)
≥18.5 to <25 kg/m^2	Subgroup		70 (18.2)	72 (20.3)	68 (19.5)	140 (19.9)	210 (19.3)
≥25 to <30 kg/m^2			139 (36.2)	132 (37.2)	123 (35.3)	255 (36.3)	394 (36.2)
≥30 to <40 kg/m^2			144 (37.5)	126 (35.5)	117 (33.6)	243 (34.6)	387 (35.6)
>40 kg/m^2			27 (7.0)	23 (6.5)	37 (10.6)	60 (8.5)	87 (8.0)
<18.5 kg/m^2	sPGA (0,1)	0.844	0	1 (100)	2 (66.7)	3 (75.0)	3 (42.9)
≥18.5 to <25 kg/m^2			7 (10.0)	26 (36.1)[b]	50 (73.5)[b,c]	76 (54.3)	83 (39.5)
≥25 to <30 kg/m^2			10 (7.2)	54 (40.9)[b]	95 (77.2)[b,c]	149 (58.4)	159 (40.4)
≥30 to <40 kg/m^2			8 (5.6)	41 (32.5)[b]	75 (64.1)[b,c]	116 (47.7)	124 (32.0)
>40 kg/m^2			1 (3.7)	3 (13.0)	25 (67.6)[b,c]	28 (46.7)	29 (33.3)
<18.5 kg/m^2	PASI 75	0.710	0	1 (100.0)	3 (100.0)[d]	4 (100.0)	4 (57.1)
≥18.5 to <25 kg/m^2			7 (10.0)	31 (43.1)[b]	53 (77.9)[b,c]	84 (60.0)	91 (43.3)
≥25 to <30 kg/m^2			12 (8.6)	67 (50.8)[b]	98 (79.7)[b,c]	165 (64.7)	177 (44.9)
≥30 to <40 kg/m^2			8 (5.6)	48 (38.1)[b]	85 (72.6)[b,c]	133 (54.7)	141 (36.4)
>40 kg/m^2			1 (3.7)	3 (13.0)	28 (75.7)[b,c]	31 (51.7)	32 (36.8)
Sex							
Male	Patients in		254 (66.1)	240 (67.6)	240 (69.0)	480 (68.3)	734 (67.5)
Female	Subgroup		130 (33.9)	115 (32.4)	108 (31.0)	223 (31.7)	353 (32.5)
Male	sPGA (0,1)	0.203	15 (5.9)	81 (33.8)[b]	175 (72.9)[b,c]	256 (53.3)	271 (36.9)
Female			11 (8.5)	45 (39.1)[b]	72 (66.7)[b,c]	117 (52.5)	128 (36.3)
Male	PASI 75	0.770	18 (7.1)	100 (41.7)[b]	186 (77.5)[b,c]	286 (59.6)	304 (41.4)
Female			10 (7.7)	51 (44.3)[b]	81 (75.0)[b,c]	132 (59.2)	142 (40.2)

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	IXE/PBO N=384 n (%)	IXE / 80 mg Q12W N=355 n (%)	IXE / 80 mg Q4W N=348 n (%)	IXE/IXE N=703 n (%)	Total N=1087 n (%)
Race							
American Indian or Alaska Native	Patients in Subgroup		0	4 (1.1)	0	4 (0.6)	4 (0.4)
Asian			16 (4.2)	10 (2.8)	17 (4.9)	27 (3.8)	43 (4.0)
Black or African American			10 (2.6)	5 (1.4)	5 (1.4)	10 (1.4)	20 (1.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander			1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.2)
White			353 (91.9)	332 (93.5)	324 (93.1)	656 (93.3)	1009 (92.8)
Multiple			3 (0.8)	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)	7 (0.6)
American Indian or Alaska Native	sPGA (0,1)	0.883	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (25.0)
Asian			1 (6.3)	5 (50.0)[d]	16 (94.1)[b,e]	21 (77.8)	22 (51.2)
Black or African American			0	4 (80.0)[d]	4 (80.0)[d]	8 (80.0)	8 (80.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander			0	0	0	0	0
White			25 (7.1)	115 (34.6)[b]	225 (69.4)[b,c]	340 (51.8)	365 (36.2)
Multiple			0	1 (50.0)	2 (100.0)	3 (75.0)	3 (42.9)
American Indian or Alaska Native	PASI 75	0.984	0	2 (50.0)	0	2 (50.0)	2 (50.0)
Asian			2 (12.5)	7 (70.0)[d]	17 (100.0)[b,e]	24 (88.9)	26 (60.5)
Black or African American			1 (10.0)	4 (80.0)[d]	4 (80.0)[d]	8 (80.0)	9 (45.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander			0	0	0	0	0
White			25 (7.1)	137 (41.3)[b]	244 (75.3)[b,c]	381 (58.1)	406 (40.2)
Multiple			0	1 (50.0)	2 (100.0)	3 (75.0)	3 (42.9)

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	IXE/PBO N=384 n (%)	IXE / 80 mg Q12W N=355 n (%)	IXE / 80 mg Q4W N=348 n (%)	IXE/IXE N=703 n (%)	Total N=1087 n (%)
Geographic Region							
North America	Patients in Subgroup		191 (49.7)	182 (51.3)	187 (53.7)	369 (52.5)	560 (51.5)
Central/South America			0	0	0	0	0
Asia			6 (1.6)	5 (1.4)	5 (1.4)	10 (1.4)	16 (1.5)
Australia			16 (4.2)	11 (3.1)	7 (2.0)	18 (2.6)	34 (3.1)
Europe			171 (44.5)	157 (44.2)	149 (42.8)	306 (43.5)	477 (43.9)
North America	sPGA (0,1)	0.733	10 (5.2)	63 (34.6)[b]	125 (66.8)[b,c]	188 (50.9)	198 (35.4)
Central/South America			0	0	0	0	0
Asia			1 (16.7)	2 (40.0)	5 (100.0)[d,e]	7 (70.0)	8 (50.0)
Australia			2 (12.5)	5 (45.5)	4 (57.1)[d]	9 (50.0)	11 (32.4)
Europe			13 (7.6)	56 (35.7)[b]	113 (75.8)[b,c]	169 (55.2)	182 (38.2)
North America	PASI 75	0.682	12 (6.3)	76 (41.8)[b]	137 (73.3)[b,c]	213 (57.7)	225 (40.2)
Central/South America			0	0	0	0	0
Asia			1 (16.7)	2 (40.0)	5 (100.0)[d,e]	7 (70.0)	8 (50.0)
Australia			2 (12.5)	5 (45.5)	4 (57.1)[d]	9 (50.0)	11 (32.4)
Europe			13 (7.6)	68 (43.3)[b]	121 (81.2)[b,c]	189 (61.8)	202 (42.3)

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	IXE/PBO N=384 n (%)	IXE / 80 mg Q12W N=355 n (%)	IXE / 80 mg Q4W N=348 n (%)	IXE/IXE N=703 n (%)	Total N=1087 n (%)
Previous systemic therapy							
Never used	Patients in Subgroup		137	89	106	195	332
Non-biologic only			140	147	116	263	403
Biologic only			38	44	41	85	123
Non-biologic and biologic			69	75	85	160	229
Never used	sPGA (0,1)	0.389	11 (8.0)	38 (42.7) [b]	72 (67.9) [b, c]	110 (56.4)	121 (36.4)
Non-biologic only			10 (7.1)	54 (36.7) [b]	83 (71.6) [b, c]	137 (52.1)	147 (36.5)
Biologic only			1 (2.6)	15 (34.1) [b]	29 (70.7) [b, c]	44 (51.8)	45 (36.6)
Non-biologic and biologic			4 (5.8)	19 (25.3) [d]	63 (74.1) [b, c]	82 (51.3)	86 (37.6)
Never used	PASI 75	0.492	8 (5.8)	43 (48.3) [b]	76 (71.7) [b, d]	119 (61.0)	127 (38.3)
Non-biologic only			13 (9.3)	64 (43.5) [b]	93 (80.2) [b, c]	157 (59.7)	170 (42.2)
Biologic only			2 (5.3)	18 (40.9) [b]	31 (75.6) [b, d]	49 (57.6)	51 (41.5)
Non-biologic and biologic			5 (7.2)	26 (34.7) [b]	67 (78.8) [b, c]	93 (58.1)	98 (42.8)

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	IXE/PBO N=384 n (%)	IXE / 80 mg Q12W N=355 n (%)	IXE / 80 mg Q4W N=348 n (%)	IXE/IXE N=703 n (%)	Total N=1087 n (%)
Previous Biologic Therapy							
Never used	Patients in Subgroup		277 (72.1)	236 (66.5)	222 (63.8)	458 (65.1)	735 (67.6)
Ever used			107 (27.9)	119 (33.5)	126 (36.2)	245 (34.9)	352 (32.4)
Never used	sPGA (0,1)	0.160	21 (7.6)	92 (39.0)[b]	155 (69.8)[b,c]	247 (53.9)	268 (36.5)
Ever used			5 (4.7)	34 (28.6)[b]	92 (73.0)[b,c]	126 (51.4)	131 (37.2)
Never used	PASI 75	0.459	21 (7.6)	107 (45.3)[b]	169 (76.1)[b,c]	276 (60.3)	297 (40.4)
Ever used			7 (6.5)	44 (37.0)[b]	98 (77.8)[b,c]	142 (58.0)	149 (42.3)
Never used	Patients in Subgroup		277 (72.1)	236 (66.5)	222 (63.8)	458 (65.1)	735 (67.6)
Used 1			72 (18.8)	64 (18.0)	88 (25.3)	152 (21.6)	224 (20.6)
Used 2			22 (5.7)	37 (10.4)	17 (4.9)	54 (7.7)	76 (7.0)
Used ≥3			13 (3.4)	18 (5.1)	21 (6.0)	39 (5.5)	52 (4.8)
Never used	sPGA (0,1)	0.733	21 (7.6)	92 (39.0)[b]	155 (69.8)[b,c]	247 (53.9)	268 (36.5)
Used 1			5 (6.9)	25 (39.1)[b]	67 (76.1)[b,c]	92 (60.5)	97 (43.3)
Used 2			0	6 (16.2)[d]	10 (58.8)[b,e]	16 (29.6)	16 (21.1)
Used ≥3			0	3 (16.7)	15 (71.4)[b,c]	18 (46.2)	18 (34.6)
Never used	PASI 75	0.782	21 (7.6)	107 (45.3)[b]	169 (76.1)[b,c]	276 (60.3)	297 (40.4)
Used 1			6 (8.3)	31 (48.4)[b]	70 (79.5)[b,c]	101 (66.4)	107 (47.8)
Used 2			1 (4.5)	10 (27.0)[d]	13 (76.5)[b,e]	23 (42.6)	24 (31.6)
Used ≥3			0	3 (16.7)	15 (71.4)[b,c]	18 (46.2)	18 (34.6)

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	IXE/PBO N=384 n (%)	IXE / 80 mg Q12W N=355 n (%)	IXE / 80 mg Q4W N=348 n (%)	IXE/IXE N=703 n (%)	Total N=1087 n (%)
Previous Non-Biologic Systemic Therapy: Inadequate Response, Intolerance or Contraindication							
<3	Patients in		353 (91.9)	316 (89.0)	313 (89.9)	629 (89.5)	982 (90.3)
≥3	Subgroup		31 (8.1)	39 (11.0)	35 (10.1)	74 (10.5)	105 (9.7)
<3	sPGA (0,1)	0.885	24 (6.8)	114 (36.1)[b]	222 (70.9)[b,c]	336 (53.4)	360 (36.7)
≥3			2 (6.5)	12 (30.8)[d]	25 (71.4)[b,c]	37 (50.0)	39 (37.1)
<3	PASI 75	0.821	26 (7.4)	133 (42.1)[b]	241 (77.0)[b,c]	374 (59.5)	400 (40.7)
≥3			2 (6.5)	18 (46.2)[b]	26 (74.3)[b,e]	44 (59.5)	46 (43.8)
Age of Psoriasis Onset							
<40 years	Patients in		316 (82.3)	297 (83.7)	300 (86.2)	597 (84.9)	913 (84.0)
≥40 years	Subgroup		68 (17.7)	58 (16.3)	48 (13.8)	106 (15.1)	174 (16.0)
<40 years	sPGA (0,1)	0.223	18 (5.7)	107 (36.0)[b]	212 (70.7)[b,c]	319 (53.4)	337 (36.9)
≥40 years			8 (11.8)	19 (32.8)[d]	35 (72.9)[b,c]	54 (50.9)	62 (35.6)
<40 years	PASI 75	0.256	21 (6.6)	131 (44.1)[b]	230 (76.7)[b,c]	361 (60.5)	382 (41.8)
≥40 years			7 (10.3)	20 (34.5)[d]	37 (77.1)[b,c]	57 (53.8)	64 (36.8)
Baseline Disease Severity							
sPGA (3)	Patients in		199 (51.8)	173 (48.7)	179 (51.4)	352 (50.1)	551 (50.7)
sPGA (4,5)	Subgroup		185 (48.2)	182 (51.3)	169 (48.6)	351 (49.9)	536 (49.3)
sPGA (3)	sPGA (0,1)	0.078	20 (10.1)	63 (36.4)[b]	128 (71.5)[b,c]	191 (54.3)	211 (38.3)
sPGA (4,5)			6 (3.2)	63 (34.6)[b]	119 (70.4)[b,c]	182 (51.9)	188 (35.1)
sPGA (3)	PASI 75	0.301	19 (9.5)	74 (42.8)[b]	138 (77.1)[b,c]	212 (60.2)	231 (41.9)
sPGA (4,5)			9 (4.9)	77 (42.3)[b]	129 (76.3)[b,c]	206 (58.7)	215 (40.1)
PASI <20	Patients in		255 (66.4)	219 (61.7)	233 (67.0)	452 (64.3)	707 (65.0)
PASI ≥20	Subgroup		129 (33.6)	136 (38.3)	115 (33.0)	251 (35.7)	380 (35.0)
PASI <20	sPGA (0,1)	0.589	21 (8.2)	83 (37.9)[b]	169 (72.5)[b,c]	252 (55.8)	273 (38.6)
PASI ≥20			5 (3.9)	43 (31.6)[b]	78 (67.8)[b,c]	121 (48.2)	126 (33.2)
PASI <20	PASI 75	0.792	21 (8.2)	97 (44.3)[b]	180 (77.3)[b,c]	277 (61.3)	298 (42.1)
PASI ≥20			7 (5.4)	54 (39.7)[b]	87 (75.7)[b,c]	141 (56.2)	148 (38.9)

Subgroup	Endpoint	p-value (Interaction)[a]	IXE/PBO N=384 n (%)	IXE / 80 mg Q12W N=355 n (%)	IXE / 80 mg Q4W N=348 n (%)	IXE/IXE N=703 n (%)	Total N=1087 n (%)
Baseline Nail Psoriasis							
Yes	Patients in Subgroup		251 (65.4)	234 (65.9)	226 (64.9)	460 (65.4)	711 (65.4)
No			133 (34.6)	121 (34.1)	122 (35.1)	243 (34.6)	376 (34.6)
Yes	sPGA (0,1)	0.996	16 (6.4)	79 (33.8)[b]	157 (69.5)[b,c]	236 (51.3)	252 (35.4)
No			10 (7.5)	47 (38.8)[b]	90 (73.8)[b,c]	137 (56.4)	147 (39.1)
Yes	PASI 75	0.674	17 (6.8)	98 (41.9)[b]	168 (74.3)[b,c]	266 (57.8)	283 (39.8)
No			11 (8.3)	53 (43.8)[b]	99 (81.1)[b,c]	152 (62.6)	163 (43.4)
Baseline Scalp Psoriasis							
Yes	Patients in Subgroup		351 (91.4)	335 (94.4)	318 (91.4)	653 (92.9)	1004 (92.4)
No			33 (8.6)	20 (5.6)	30 (8.6)	50 (7.1)	83 (7.6)
Yes	sPGA (0,1)	0.834	24 (6.8)	120 (35.8)[b]	225 (70.8)[b,c]	345 (52.8)	369 (36.8)
No			2 (6.1)	6 (30.0)[d]	22 (73.3)[b,e]	28 (56.0)	30 (36.1)
Yes	PASI 75	0.507	26 (7.4)	144 (43.0)[b]	242 (76.1)[b,c]	386 (59.1)	412 (41.0)
No			2 (6.1)	7 (35.0)[d]	25 (83.3)[b,c]	32 (64.0)	34 (41.0)
Baseline Palmoplantar Psoriasis							
Yes	Patients in Subgroup		117 (30.5)	102 (28.7)	98 (28.2)	200 (28.4)	317 (29.2)
No			267 (69.5)	253 (71.3)	250 (71.8)	503 (71.6)	770 (70.8)
Yes	sPGA (0,1)	0.196	10 (8.5)	32 (31.4)[b]	62 (63.3)[b,c]	94 (47.0)	104 (32.8)
No			16 (6.0)	94 (37.2)[b]	185 (74.0)[b,c]	279 (55.5)	295 (38.3)
Yes	PASI 75	0.210	11 (9.4)	44 (43.1)[b]	70 (71.4)[b,c]	114 (57.0)	125 (39.4)
No			17 (6.4)	107 (42.3)[b]	197 (78.8)[b,c]	304 (60.4)	321 (41.7)

Abbreviations: IXE = ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks; sPGA = static Physician Global Assessment.

[a] A logistic regression analysis with treatment, subgroup, and the interaction of treatment-by-subgroup included as factors, and the treatment-by-subgroup interaction is tested at the 10% significance level.

[b] $p<0.001$ versus PBO

[c] $p<0.001$ versus 80 mg Q12W

[d] $p\leq0.05$ versus PBO

[e] $p\leq0.05$ versus 80 mg Q12W

2.7.3.3.3.3　免疫原性が有効性に与える影響

第 III 相比較試験（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）、及び非盲検第 III 相試験（RHAT 試験）において、免疫原性が有効性に与える影響について評価した。なお、免疫原性の測定方法、抗イキセキズマブ抗体（ADA）の発現率の結果、免疫原性が薬物動態に及ぼす影響、曝露量有効性関係に及ぼす影響は、第 2.7.2.4 項に記載する。また、免疫原性の定義を第 2.7.2.4.1.2.1 項に記載する。

RHAT 試験において、導入投与期間及び維持投与期間を通じて 91 例中 10 例（11.0%）に治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（TE-ADA）陽性例が認められ、すべて局面型皮疹を有する乾癬患者であった。この TE-ADA 陽性例 10 例のうち、9 例は持続的 TE-ADA 陽性例[2]であり、1 例は一過性 TE-ADA 陽性例[3]であった。最初に TE-ADA 陽性例が認められたのは 24 週時であり、導入投与期間には認められなかった。また、中和抗体陽性例[4]は特定されず、すべて中和抗体未確定例[5]であった。52 週時の PASI 75、PASI 90、PASI 100 達成率、並びに sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）達成率に、TE-ADA の有無又は中和抗体の有無で、顕著な差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 ADA 発現が認められた被験者数が少ないことから、免疫原性と有効性の明確な関連性は特定されなかった。そこで、第 III 相比較試験の併合解析セットを用いて免疫原性が有効性に与える影響を検討した。

本項では、免疫原性発現率の簡単な要約と併せて、PPC 及び MPP の免疫原性評価可能例のデータを用いて免疫原性が PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率に及ぼす影響について示す。また、導入投与期間にプラセボを投与され、12 週時にノンレスポンダーであった被験者を含む、維持投与期間副次解析集団に対する事後解析の結果も示す。

2.7.3.3.3.3.1　導入投与期間の免疫原性

第 III 相比較試験の免疫原性評価可能例は、イキセキズマブ投与群で 2293 例であり、プラセボ投与群で 781 例であった。導入投与期間の TE-ADA 陽性例は、イキセキズマブ投与併合群（80 mg Q4W 及び 80 mg Q2W 投与群）で 11.2%（256/2293 例）、80 mg Q4W 投与群で 13.4%（153/1143 例）、80 mg Q2W 投与群で 9.0%（103/1150 例）、及びプラセボ投与群で 0.5%（4/781 例）であった。導入投与期間にイキセキズマブが投与された被験者における中和抗体陽性例の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 1.0%（24/2293 例）、80 mg Q4W 投与群で 1.7%（19/1143 例）、80 mg Q2W 投与群で 0.4%（5/1150 例）であり、80 mg Q2W 投与群の方が中和抗体陽性例は少なかった（表 2.7.3.3-47）。

イキセキズマブ投与併合群の TE-ADA 陽性例 256 例のうち、157 例（61.3%）は ADA 抗体価が低抗体価（<1:160）であった。中和抗体陽性例 24 例（全例）で、ADA 抗体価

---

[2] 治験薬投与期間中の 2 時点以上の試料から TE-ADA 陽性結果が得られ、初回 TE-ADA 陽性結果と最終 TE-ADA 陽性結果との期間が 12 週以上、又は後観察期間中の最終試料が TE-ADA 陽性であるが、以降の評価が行われていない、又は治験薬投与期間の最終試料が TE-ADA 陽性であり、後観察期間の初回試料も TE-ADA 陽性の場合

[3] TE-ADA 陽性例のうち、持続的 TE-ADA 陽性例の規定を満たさない被験者

[4] 1 時点以上の TE-ADA 陽性試料で中和抗体が検出された被験者

[5] 中和抗体陽性と判断された試料はないが、中和抗体陰性を確定できない被験者

は中程度から高度（≥1:160）であった。ただし、TE-ADA 陽性例のうち、213 例（83.2%）では、血清試料中のイキセキズマブ濃度が中和抗体分析法で許容している共存薬物濃度範囲を超えていたため、中和抗体未確定例と判断された（測定法及びバリデーション成績の詳細は第 2.7.2.4.1.1 項を参照）。

免疫原性の有効性に及ぼす影響

導入投与期間において、イキセキズマブ投与群の TE-ADA 陽性例での 12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、65.6%（168/256 例）であり、TE-ADA 陰性例の sPGA（0 又は 1）達成率 81.1%（1652/2037 例）と比べて低かった。しかし、TE-ADA 陽性例のうち、ADA 抗体価が低抗体価（<1:160）の被験者では、sPGA（0 又は 1）達成率は 78.8%（52/66 例）と TE-ADA 陰性例と同程度であった（表 2.7.3.3-47）。

イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の TE-ADA 陽性例における 12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、ADA 抗体価が低抗体価（<1:160）の被験者で 74.7%であり、TE-ADA 陰性例では 78.5%であった。また、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群では、ADA 抗体価が低抗体価（<1:160）の被験者で 78.8%、TE-ADA 陰性例では 83.6%であった。

一方、イキセキズマブ投与併合群の TE-ADA 陽性例のうち、ADA 抗体価が中程度から高度（≥1:160）の被験者における sPGA（0 又は 1）達成率は 48.5%（48/99 例）であり、これは、導入投与期間に大多数を占める TE-ADA 陰性例及び TE-ADA 陽性例で ADA 抗体価が低抗体価であった被験者の達成率（それぞれ 81.1%及び 76.4%）と比較して低かった。TE-ADA 陽性例で ADA 抗体価が中程度から高度（≥1:160）の被験者での 12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 43.5%、80 mg Q2W 投与群で 56.8%であった（表 2.7.3.3-47 及び図 2.7.3.3-19）。

イキセキズマブ投与併合群の中和抗体陽性例における 12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は 4.2%（1/24 例）であった。一方、中和抗体未確定例での達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群で、それぞれ 73.9%（88/119 例）及び 75.5%（71/94 例）であった。TE-ADA 及び中和抗体の発現有無と 12 週時の PASI 75 達成率との関連性は、sPGA（0 又は 1）達成率でみられた結果と同様の傾向を示した。

投与群と TE-ADA 発現有無についての部分集団解析では、投与群と TE-ADA 発現有無の間に統計学的に有意な交互作用が認められたが、プラセボ投与群の TE-ADA 陽性例が少なく、4 例中 1 例（25%）が sPGA（0 又は 1）を達成したことによると考えられた。

以上、導入投与期間の TE-ADA 陽性例の割合は 80 mg Q2W 投与群で 9.0%、80 mg Q4W 投与群で 13.4%であり、イキセキズマブの投与頻度が高いほど、免疫原性の発現率が低下する傾向が認められた。TE-ADA 陽性例では、sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率に若干のばらつきが認められた。ADA 抗体価が低い被験者は TE-ADA 陽性例の多数を占めており、有効性達成率は TE-ADA 陰性例と同程度であった。また、ADA 抗体価が中程度から高度（≥1:160）の被験者で sPGA（0 又は 1）達成及び PASI 75 達成が認められたものの、ADA 抗体価が低抗体価の被験者と比較して有効性評価項目の達成率は低かった。なお、イキセキズマブ投与併合群の大多数は、TE-ADA 陰性例及び TE-ADA 陽性例で低抗体価の被験者であった。一方、TE-ADA 陽性例のうち中和抗体陽

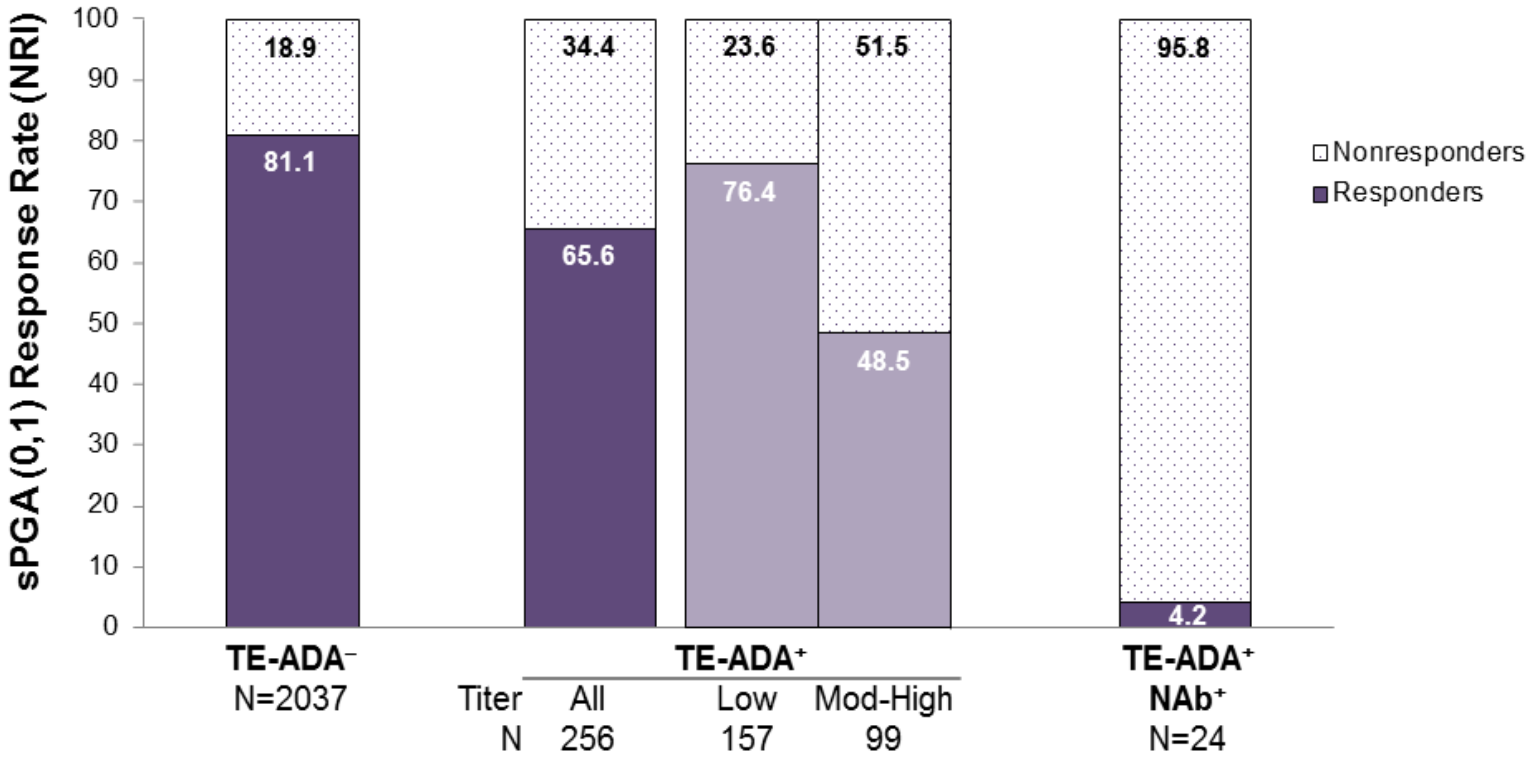
性例は少ないものの、有効性評価指標達成率が低いか達成しなかったため、中和抗体発現の有無が有効性に影響する可能性が示唆された。TE-ADA 陽性例に占める中和抗体未確定例の割合は高く、これらの被験者における有効性評価項目の結果は、TE-ADA 陰性例と同程度であった。

表 2.7.3.3-47　TE-ADA 発現有無別（陽性／陰性）の 12 週時の PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）達成率（PPC、導入投与期間）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

Endpoint	TE-ADA Status	NAb Status	PBO N=792 n (%)	80 mg Q4W N=1165 n (%)	80 mg Q2W N=1169 n (%)	All Ixekizumab N=2334 n (%)
Evaluable patients	NA	NA	781 (98.6)	1143 (98.1)	1150 (98.4)	2293 (98.2)
Patients in subgroup	Positive (low-titer, <1:160)		3 (0.4)	91 (8.0)	66 (5.7)	157 (6.8)
	Positive (mod-high titer, ≥1:160)		1 (0.1)	62 (5.4)	37 (3.2)	99 (4.3)
	Positive (all)	All	4 (0.5)	153 (13.4)	103 (9.0)	256 (11.2)
		Positive	1 (0.1)	19 (1.7)	5 (0.4)	24 (1.0)
		Negative	2 (0.3)	15 (1.3)	4 (0.3)	19 (0.8)
		Inconclusive	1 (0.1)	119 (10.4)	94 (8.2)	213 (9.3)
	Negative	NA	777 (99.5)	990 (86.6)	1047 (91.0)	2037 (88.8)
sPGA (0,1)	Positive (low-titer, <1:160)		0	68 (74.7)[b]	52 (78.8)[b]	120 (76.4)
	Positive (mod-high titer, ≥1:160)		1 (100.0)	27 (43.5)	21 (56.8)	48 (48.5)
	Positive (all)	All	1 (25.0)	95 (62.1)	73 (70.9)	168 (65.6)
		Positive	1 (100.0)	1 (5.3)[b]	0	1 (4.2)
		Negative	0	6 (40.0)	2 (50.0)	8 (42.1)
		Inconclusive	0	88 (73.9)	71 (75.5)	159 (74.6)
	Negative	NA	30 (3.9)	777 (78.5)[a]	875 (83.6)[b]	1652 (81.1)

PASI 75	Positive	All	1 (25.0)	108 (70.6)	78 (75.7)	186 (72.7)
		Positive	1 (100.0)	2 (10.5)[b]	0	2 (8.3)
		Negative	0	6 (40.0)	2 (50.0)	8 (42.1)
		Inconclusive	0	100 (84.0)	76 (80.9)	176 (82.6)
	Negative	NA	34 (4.4)	841 (84.9)[a]	950 (90.7)[a]	1791 (87.9)

Abbreviations: IXE = ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NAb = neutralizing antibody; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; sPGA = static Physician Global Assessment; TE-ADA = treatment-emergent anti-drug antibody.
Notes: A TE-ADA positive patient is defined as: a) a patient with a ≥4-fold increase over a positive baseline antibody titer; or b) for a negative baseline titer, a patient with an increase from the baseline to a level of ≥1:10.
When ADA/NAb is not detected in a sample but drug is present in the same sample at a level that can cause interference in the ADA/NAb detection method, then the negative ADA/NAb result could not be incontrovertibly confirmed and the sample was considered inconclusive.
[a] $p<0.001$ versus PBO
[b] $p\leq0.05$ versus PBO (p-value versus placebo not calculated for Total IXE, NAb Inconclusive, All TE-ADA Positive)



Abbreviations: NAb = neutralizing antibody; sPGA = static Physician Global Assessment; TE-ADA = treatment-emergent anti-drug antibody.

図 2.7.3.3-19　TE-ADA 及び中和抗体発現有無別（陽性／陰性）の 12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率（PPC、導入投与期間）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

2.7.3.3.3.3.2 維持投与期間の免疫原性

第 III 相プラセボ対照試験の維持投与期間での、MPP-有効性解析対象集団の免疫原性を表 2.7.3.3-48 に示す。

維持投与期間の免疫原性評価可能例は、イキセキズマブ投与併合群で 659 例であった。イキセキズマブ投与群での TE-ADA 陽性例は 141 例（21.4%）であり、投与群別では、80 mg Q4W 投与群で 330 例中 57 例（17.3%）、80 mg Q12W 投与群で 329 例中 84 例（25.5%）であった。プラセボ投与群では、330 例中 80 例（24.2%）であった。免疫原性評価可能例のうち、イキセキズマブ投与併合群の中和抗体陽性例は 659 例中 5 例（0.8%）であり、このうち、80 mg Q4W 投与群は 1 例のみであった。

導入投与期間と同様に、TE-ADA 陽性例の大多数の被検者で、ADA 抗体価が低抗体価（<1:160）であった。すなわち、導入投与期に TE-ADA 陽性となった被験者で維持投与期にイキセキズマブ投与群に再無作為化された被験者 141 例中 128 例（90.8%）は、60 週時に TE-ADA 陽性であったが、ADA 抗体価は低抗体価（<1:160）であった。投与群別では、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群の TE-ADA 陽性例で 84 例中 74 例（88.1%）、80 mg Q4W 投与群の TE-ADA 陽性例で 57 例中 54 例（94.7%）は ADA 低抗体価であった。TE-ADA 陽性例 141 例のうち、中和抗体陽性例は 5 例と少なかった。ただし、73 例（51.8%）では、血清試料中のイキセキズマブ濃度が中和抗体分析法で許容している共存薬物濃度範囲を超えていたため、中和抗体未確定例と判断された（測定法及びバリデーション成績の詳細は第 2.7.2.4.1.1 項を参照）。

導入投与期間にプラセボ投与群に無作為化され、12 週時にノンレスポンダーと判断されて維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W を投与された被験者（維持投与期間副次解析集団に含まれる）における TE-ADA 陽性例の割合は、543 例中 74 例（13.6%）であった。この TE-ADA 陽性例のうち、52 例（70.3%）は ADA 抗体価が低抗体価（<1:160）であった。TE-ADA 陽性例のうち、中和抗体陽性例は 13 例、中和抗体陰性例は 3 例であり、中和抗体未確定例は 58 例であった。中和抗体陽性例 13 例の 11 例で ADA 抗体価が中程度から高度（≥1:160）であった。

免疫原性の有効性に及ぼす影響

維持投与期間において、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、TE-ADA 陽性例で 75.4%（43/57 例）であった。この TE-ADA 陽性例のうち、54 例（94.7%）は ADA 抗体価が低抗体価（<1:160）であった。ADA 抗体価が低抗体価（<1:160）の被験者での 60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は 75.9%（41/54 例）であり、TE-ADA 陰性例では 74.0%（202/273 例）であった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の TE-ADA 陽性例で、ADA 抗体価が中程度から高度（≥1:160）であった被験者は 3 例のみであり、うち 2 例が 60 週時に sPGA（0 又は 1）を達成した（図 2.7.3.3-20）。

イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群の TE-ADA 陽性例では、ADA 抗体価が低抗体価であった被験者と TE-ADA 陰性であった被験者で、60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は同程度であった。イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群の TE-ADA 陽性例で ADA 抗体価が中程度から高度（≥1:160）であった被験者は 10 例のみであり、1 例が sPGA（0 又は 1）

を達成した。イキセキズマブ投与群の中和抗体陽性例 5 例のうち、2 例が 60 週時に sPGA（0 又は 1）を達成した。TE-ADA 陽性例で中和抗体未確定例での 60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、TE-ADA 陰性例と同程度であった。TE-ADA 及び中和抗体の発現有無と 60 週時の PASI 75 達成率との関連性は、sPGA（0 又は 1）達成率でみられた結果と同様の傾向を示した。

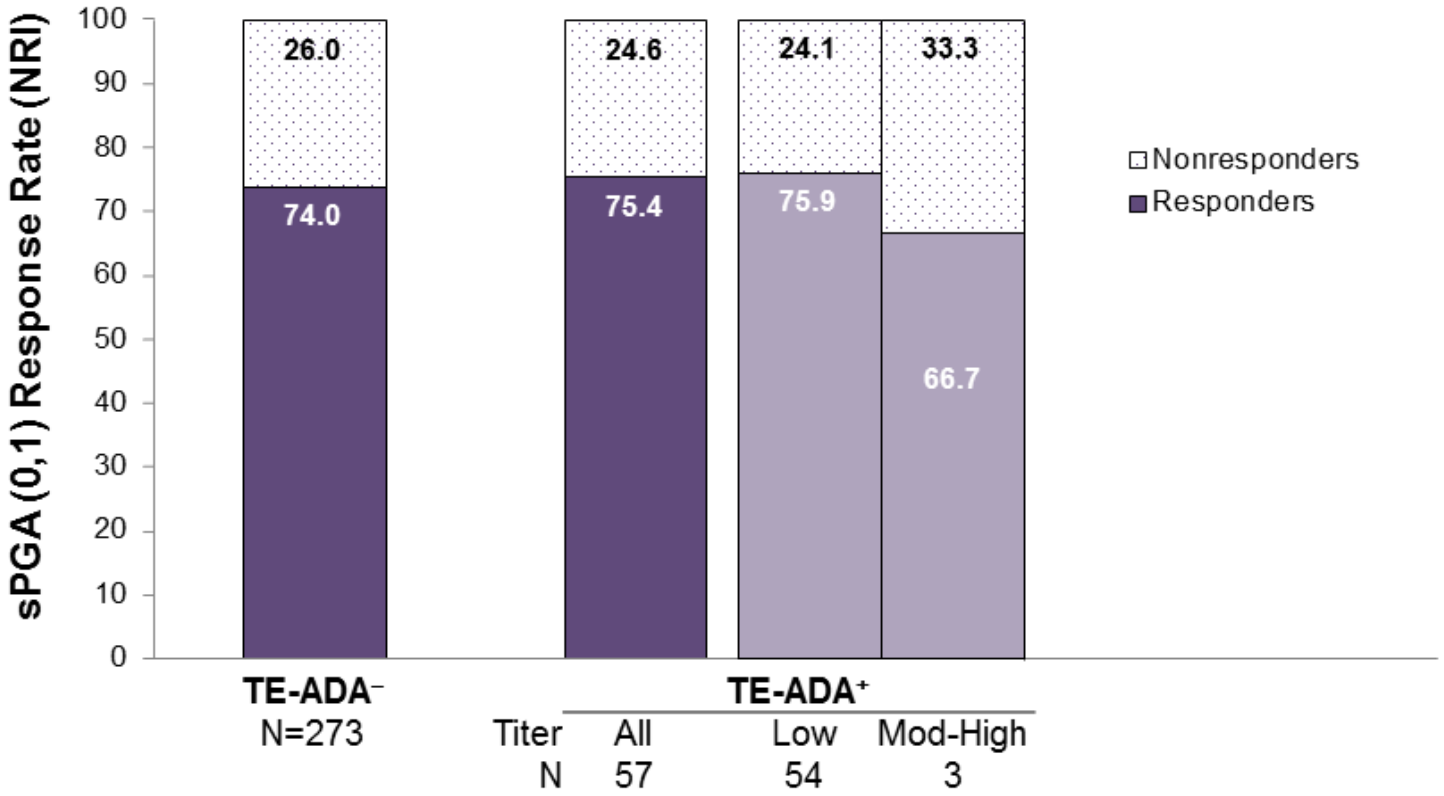
導入投与期間のプラセボ投与群で 12 週時にノンレスポンダーと判断されて維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W を投与された被験者（維持投与期間副次解析集団に含まれる）のうち、TE-ADA 陽性例で ADA 抗体価が低抗体価（<1:160）であった被験者 33 例の 60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は 63.5%であった。一方、TE-ADA 陰性例 314 例での達成率は、67.0%であった。中和抗体陽性例 13 例中 4 例（30.8%）が、60 週時に sPGA（0 又は 1）を達成した。中和抗体未確定例 58 例中 36 例（62.1%）が sPGA（0 又は 1）を達成した。これは、TE-ADA 陰性例と同程度であった。

以上、導入投与期間にイキセキズマブ（80 mg Q2W 投与又は 80 mg Q4W 投与）もしくはプラセボを投与され、維持投与期間（60 週時まで）に、イキセキズマブを 80 mg Q4W で投与した被験者における免疫原性の発現率は 13.6%～17.3%であった。導入投与期間と同様に、維持投与期間でもイキセキズマブの投与頻度が高いほど、免疫原性の発現率が低下する傾向が認められた。大多数の TE-ADA 陽性例で ADA 抗体価は低抗体価（<1:160）であり、この被験者での PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、TE-ADA 陰性例と同程度であった。ADA 抗体価が中程度から高度（≥1:160）の被験者は少なく、これら有効性評価項目の達成率に大きなばらつきが認められた。維持投与期間にイキセキズマブを投与した被験者における中和抗体陽性例は少ないものの、中和抗体陽性例では、これら有効性評価項目の達成率は低かった。TE-ADA 陽性例に占める中和抗体未確定例の割合は高く、これらの被験者の有効性評価項目の結果は、TE-ADA 陰性例と同程度であった。

表 2.7.3.3-48　TE-ADA 発現有無別（陽性／陰性）の 60 週時の PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）達成率
（MPP-有効性解析対象集団、維持投与期間）（RHAZ 試験、RHBA 試験）

Endpoint	TE-ADA Status	NAb Status	IXE/PBO N=384 n (%)	IXE/IXE80Q12W N=355 n (%)	IXE/IXE80Q4W N=348 n (%)	IXE/IXE N=703 n (%)
Evaluable patients	NA	NA	330 (85.9)	329 (92.7)	330 (94.8)	659 (93.7)
Patients in subgroup	Positive (low-titer, <1:160)		68 (20.6)	74 (22.5)	54 (16.4)	128 (19.4)
	Positive (mod-high titer, ≥1:160)		12 (3.6)	10 (3.0)	3 (0.9)	13 (2.0)
	Positive (all)	All	80 (24.2)	84 (25.5)	57 (17.3)	141 (21.4)
		Positive	4 (1.2)	4 (1.2)	1 (0.3)	5 (0.8)
		Negative	68 (20.5)	62 (18.8)	1 (0.3)	63 (9.6)
		Inconclusive	8 (2.4)	18 (5.5)	55 (16.7)	73 (11.1)
	Negative	NA	250 (75.8)	245 (74.5)	273 (82.7)	518 (78.6)
sPGA (0,1)	Positive (low-titer, <160)		7 (10.3)	32 (43.2)	41 (75.9)	73 (57.0)
	Positive (mod-high titer, ≥160)		0	1 (10.0)	2 (66.7)	3 (23.1)
	Positive	All	7 (8.8)	33 (39.3)	43 (75.4)	76 (53.9)
		Positive	0	1 (25.0)	1 (100.0)	2 (40.0)
		Negative	6 (8.8)	23 (37.1)	0	23 (36.5)
		Inconclusive	1 (12.5)	9 (50.0)	42 (76.4)	51 (69.9)
	Negative	NA	19 (7.6)	93 (38.0)	202 (74.0)	295 (56.9)
PASI 75	Positive	All	9 (11.3)	39 (46.4)	48 (84.2)	87 (61.7)
		Positive	0	2 (50.0)	1 (100.0)	3 (60.0)
		Negative	8 (11.8)	26 (41.9)	0	26 (41.3)
		Inconclusive	1 (12.5)	11 (61.1)	47 (85.5)	58 (79.5)
	Negative	NA	19 (7.6)	112 (45.7)	217 (79.5)	329 (63.5)

Abbreviations: IXE = ixekizumab; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NAb = neutralizing antibody; NRI = non-responder imputation; Ns = number of patients in each subgroup; Nx = number of evaluable patients, an evaluable patient is defined as: a) a patient with an evaluable baseline sample and at least 1 evaluable postbaseline sample (that is, sample after administration of study drug); b) a patient with no evaluable baseline sample whose evaluable postbaseline samples are all ADA negative; PASI = Psoriasis and Area Severity Index; PBO = placebo; sPGA = static Physician Global Assessment; TE-ADA = treatment-emergent anti-drug antibody.
Note: A TE-ADA positive patient is defined as: a) a patient with a ≥4-fold increase over a positive baseline antibody titer; or b) for a negative baseline titer, a patient with an increase from the baseline to a level of ≥1:10.
[a] p<0.001 versus PBO
[b] p≤0.05 versus PBO (p-value versus PBO not calculated for Total IXE, NAb Inconclusive, All TE-ADA Positive)



Abbreviations: NRI = non-responder imputation; Q4W = every 4 weeks; sPGA = static Physician Global Assessment; TE-ADA = treatment-emergent anti-drug antibody.

図 2.7.3.3-20　TE-ADA 発現有無別（陽性／陰性）の 60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率
（MPP-有効性解析対象集団のうち 12 週時にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群に再無作為化された被験者集団、維持投与期間）
（RHAZ 試験、RHBA 試験）

2.7.3.3.3.4　日本人集団における部分集団解析

2.7.3.3.3.4.1　日本人集団における部分集団解析

RHAT 試験において、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象として、12 及び 52 週時に PASI 75 達成率について、部分集団解析を実施した。層別因子には、人口統計学的データ、ベースライン時の乾癬の重症度、乾癬の前治療の有無、乾癬病変（爪及び頭皮）の有無、及びアレルギー反応を防ぐための治験薬投与前の対処療法の有無を含めた。

PASI 75

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、12 及び 52 週時の PASI 75 達成率の部分集団解析の結果を表 2.7.3.3-49 に示す。

PASI 75 達成率について、性別、年齢、ベースライン時の sPGA スコア、ベースライン時の BSA、全身療法による前治療歴の有無、光線療法による前治療歴の有無、爪乾癬の有無、頭皮乾癬の有無及びアレルギー反応を防ぐための治験薬投与前の対処療法の有無別に、部分集団解析を実施した。

FAS を対象とした、12 及び 52 週時の PASI 75 達成率は高く、部分集団別に差は認められなかった。ベースライン時の sPGA スコア及び全身療法による前治療歴別の部分集団間でも、PASI 75 達成率に注目すべき差は認められなかった。65 歳以上の被験者 7 例全例が、12 及び 52 週時に PASI 75 を達成した。ベースライン時の sPGA スコアが、重度又は極めて重度であった被験者 53 例のうち、49 例（92.5%）が PASI 75 を達成した。ベースライン時に全身療法を受けていなかった被験者（20 例）の 12 及び 52 週時の PASI 75 達成率は高く、それぞれ 100%（20/20 例）及び 95.0%（19/20 例）であった。

表 2.7.3.3-49　部分集団別の 12 週時及び 52 週時の PASI 75 達成率（NRI）（FAS のうち局面型皮疹を有する乾癬患者、導入投与期間）（RHAT 試験）

PASI 75 Response Rate		Week 12	Week 52
Subgroup		Plaque psoriasis (N=78) n/N (%)	Plaque psoriasis (N=78) n/N (%)
Total		77/78 (98.7%)	72/78 (92.3%)
Gender	Female	16/17 (94.1%)	14/17 (82.4%)
	Male	61/61 (100%)	58/61 (95.1%)
Age group	<65	70/71 (98.6)	65/71 (91.5%)
	>=65 – 74	7/7 (100%)	7/7 (100%)
	>= 75	0/0	0/0
Baseline sPGA score	3 (moderate)	24/25 (96.0%)	23/25 (92.0%)
	4 (severe)	46/46 (100%)	45/46 (97.8%)
	5 (very severe)	7/7 (100%)	4/7 (57.1%)
	4 (severe) or 5 (very severe)	53/53 (100%)	49/53 (92.5%)
Baseline %BSA	<20%	7/7 (100%)	7/7 (100%)
	>=20%	70/71 (98.6%)	65/71 (91.5%)
Previous systemic therapy	Never used	20/20 (100%)	19/20 (95.0%)
	Non-biologic only	43/44 (97.7%)	40/44 (90.9%)
	Biologic only	1/1 (100%)	1/1 (100%)
	Non-biologic and biologic	13/13 (100%)	12/13 (92.3%)
Previous phototherapy (UVB or topical PUVA)	Never used	39/39 (100%)	36/39 (92.3%)
	Ever used	38/39 (97.4%)	36/39 (92.3%)
Nail psoriasis	Yes	43/44 (97.7%)	40/44 (90.9%)
	No	34/34 (100%)	32/34 (94.1%)
Scalp psoriasis	Yes	76/77 (98.7%)	71/77 (92.2%)
	No	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Premedication for allergic reactions prior to future injections	Yes	0/0	0/1 (0.0%)
	No	77/78 (98.7%)	72/77 (93.5%)

Abbreviations: BSA = Body Surface Area; N = Number of patients in Full Analysis Set; NRI = Non-Responder Imputation; Nx = Number of patients within each subgroup; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Ps = psoriasis; PUVA = Psoralens and Ultraviolet A; sPGA = static Physician Global Assessment; UVB = Ultraviolet B.
Note1: Percentages are based on the number of patients in each subgroup.
Note2: All non-responders at week 12 and 52 as well as all patients who discontinue study treatment at any time prior to week 12 and 52, or for any reason, will be defined as non-responders for the NRI analysis for PASI analysis at week 12 and 52.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.14.28, 14.29.

2.7.3.3.3.4.2　自己投与が有効性に与える影響: RHAZ 試験、RHAT 試験及び RHAP 試験

RHAZ 試験、RHAT 試験及び RHAP 試験で、イキセキズマブの自己投与が有効性に与える影響を、日本人集団を対象に評価した。試験期間中に治験薬を 1 回以上自己投与した被験者を、自己投与集団と定義した。自己投与集団と日本人集団全体で、有効性（RHAZ 試験及び RHAT 試験では PASI 及び sPGA、RHAP 試験では ACR20）を比較する。

2.7.3.3.3.4.2.1　RHAZ 試験

試験集団

日本人の自己投与集団を対象とした自己投与の回数を表 2.7.3.3-50 に示す。

RHAZ 試験の日本人全体集団は導入投与期間で 33 例、維持投与期間で 16 例であった。導入投与期間に、1 回以上自己投与した被験者は 25 例であり、3 回以上自己投与した被験者は 22 例（88.0%）であった。

導入投与期間の日本人の自己投与集団は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 11 例及び 80 mg Q2W 投与群 8 例であり、日本人集団全体ではイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 12 例及び 80 mg Q2W 投与群 8 例であった。

維持投与期間では、維持投与期間主要解析集団の 16 例全例が 1 回以上自己投与し、全例が 3 回以上自己投与した。イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 5 例及び 80 mg Q4W 投与群で 5 例が自己投与を行った。

表 2.7.3.3-50 自己投与の回数（ITT 解析対象集団のうち日本人の自己投与集団、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAZ 試験）

All Japanese population	Induction Dosing period (N=33)			Maintenance Dosing Period (N=16)		
	PBO (N=13)	IXE80 Q4W (N=12)	IXE80 Q2W (N=8)	IXE/PBO (N=6)	IXE/IXE80 Q12W (N=5)	IXE/IXE80 Q4W (N=5)
Japanese Self-injection population	**Induction Dosing Period (N=25)**			**Maintenance Dosing Period (N=16)**		
	PBO (N=6)	**IXE80 Q4W (N=11)**	**IXE80 Q2W (N=8)**	**IXE/PBO (N=6)**	**IXE/IXE80 Q12W (N=5)**	**IXE/IXE80 Q4W (N=5)**
Number of self-injection, n						
Mean	4.5	5.2	4.9	10.3	12.8	12.8
SD	1.22	1.60	1.89	3.50	0.45	0.45
Min	3	2	1	5	12	12
Med	5.0	6.0	6.0	12.0	13.0	13.0
Max	6	6	6	13	13	13
Number of self-injection, n (%)						
>0 to <3	0	2 (18.2)	1 (12.5)	0	0	0
>=3 to <5	2 (33.3)	0	1 (12.5)	0	0	0
>=5 to <7	4 (66.7)	9 (81.8)	6 (75.0)	1 (16.7)	0	0
>=7	0	0	0	NC	NC	NC
>=7 to <10	NA	NA	NA	1 (16.7)	0	0
>=10 to <13	NA	NA	NA	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (20.0)
>=13	NA	NA	NA	3 (50.0)	4 (80.0)	4 (80.0)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; IXE = ixekizumab; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with assessment; NA = not applicable; NC = not calculated; PBO = placebo.
Source: 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Japan Addendum Table RHAZ.10.3, 10.4.

PASI 及び sPGA

日本人の自己投与集団及び日本人集団を対象とした、有効性評価項目（PASI、sPGA）の結果を表 2.7.3.3-51 に示す。

導入投与期間の日本人自己投与集団における有効性の結果は、日本人集団全体と同様であった。維持投与期間でも同様であった。本試験の自己投与集団及び日本人集団全体の被験者数はいずれも少なかったが、両集団の有効性に違いはなかった。

表 2.7.3.3-51 有効性の結果（日本人の自己投与集団及び日本人集団全体、導入投与期間）（RHAZ 試験）

Week12	All Japanese population (N=33)			Japanese Self-injection population (N=25)		
	PBO (N=13)	IXE80Q4W (N=12)	IXE80Q2W (N=8)	PBO (N=6)	IXE80Q4W (N=11)	IXE80Q2W (N=8)
sPGA(0,1) (NRI) n, (%)	0	8 (66.7)	8 (100)	0	8 (72.7)	8 (100)
PASI 75 (NRI) n, (%)	0	9 (75.0)	8 (100)	0	9 (81.8)	8 (100)
sPGA(0) (NRI) n, (%)	0	4 (33.3)	5 (62.5)	0	4 (36.4)	5 (62.5)
PASI 90 (NRI) n, (%)	0	7 (58.3)	6 (75.0)	0	7 (63.6)	6 (75.0)
PASI 100 (NRI) n, (%)	0	4 (33.3)	3 (37.5)	0	4 (36.4)	3 (37.5)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with assessment; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; sPGA = static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.5.1.2 RHAZ Clinical Study Report Japan Addendum Table RHAZ.11.4, 11.5, 14.32, 14.39.

2.7.3.3.3.4.2.2 RHAT 試験

試験集団

自己投与が有効性に与える影響を、RHAT 試験の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に評価した。

RHAT 試験の全体集団での人口統計学的データ、ベースライン特性及び乾癬の前治療歴を、第 2.7.3.3.1.2 項及び表 2.7.3.3-3 に示す。

RHAT 試験において、自己投与集団は 7 例であった。自己投与集団と FAS に、人口統計学的データ、ベースライン特性及び乾癬の前治療について、注目すべき差は認められなかった。自己投与集団の年齢の平均値は 45.7 歳（27～65 歳）であり、そのうち 5 例（71.4%）は男性であった。BMI の平均値は 24.4 kg/m^2 であった。乾癬の罹病期間の平均値は 12.5 年で、4 例（57.1%）が爪に、7 例全例が頭皮に病変を有していた。ベースライン時の sPGA スコアの平均値は、3.6 であり、4 例（57.1%）が sPGA で評価する乾癬の重症度において重度に該当した。ベースライン時の PASI スコアの平均値は 26.7 であった。6 例（85.7%）が乾癬の全身療法を受けており、うち 5 例（71.4%）が生物学的製剤以外の薬剤の投与を受けていた（5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report Table RHAT.14.12.）。

日本人の自己投与集団を対象とした自己投与の回数を表 2.7.3.3-52 に示す。

自己投与集団は、導入投与期間に 7 例、維持投与期間では 6 例であり、いずれの投与期間でも約 10%の被験者が 1 回以上自己投与した。RHAZ 試験と RHAT 試験の自己投与

率の差は、以下の様に、各試験の治験実施計画書における自己投与に関する規定の違いによるものと考えられた。

- RHAZ 試験：0 週時の 2 回目の治験薬投与は、本試験の治験実施医療機関の担当者の監視下で被験者又は保護者によって行われた。これ以降は被験者による自己投与が可能であった。
- RHAT 試験：被験者が自己投与可能と治験担当医師により判断されるまで、治験薬は治験担当医師の監視下で投与された。被験者による自己投与が不可能と判断された場合、治験担当医師又は保護者が治験薬を投与した。

表 2.7.3.3-52　自己投与の回数（FAS のうち日本人の自己投与集団、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

All Japanese population	**Induction Dosing period (N=78)**	**Maintenance Dosing Period (N=77)**
Japanese Self-injection population	**Induction Dosing Period IXE80Q2W (N=7)**	**Maintenance Dosing Period IXE80Q4W (N=6)**
Number of self-injection, n		
Mean	4.4	9.8
SD	1.81	0.41
Min	2	9
Med	5.0	10.0
Max	6	10
Number of self-injection, n (%)		
>0 to <3	2 (28.6)	0
>=3 to <5	1 (14.3)	0
>=5 to <7	4 (57.1)	0
>=7	0	6 (100)

Abbreviations: FAS = Full Analysis Set; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in Full Analysis Set; n = number of patients with assessment.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.14.22, 14.23.

PASI 及び sPGA

日本人の自己投与集団を対象とした有効性の結果を表 2.7.3.3-53 に示す。

自己投与集団での PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、FAS と同程度であった。自己投与集団 7 例全例が 12 週時に PASI 75 を達成し、52 週時まで維持した。PASI 100 達成率は 12 週時で 42.9%（3/7 例）、52 週時で 83.3%（5/6 例）であった。7 例全例が 12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成し、52 週時まで維持した。sPGA（0）達成率は、12 週時で 42.9%（3/7 例）、52 週時で 83.3%（5/6 例）であった。以上から、自己投与での有効性が確認された。

表 2.7.3.3-53 有効性の比較（日本人の自己投与集団及び全体集団、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

		Week 12		Week 52	
PASI 75 n (%)	All Japanese population	(N=77)	77 (100.0)	(N=72)	72 (100.0)
	Japanese Self-injection population	(N=7)	7 (100.0)	(N=6)	6 (100.0)
PASI 90 n (%)	All Japanese population	(N=77)	65 (84.4)	(N=72)	63 (87.5)
	Japanese Self-injection population	(N=7)	7 (100.0)	(N=6)	6 (100.0)
PASI 100 n (%)	All Japanese population	(N=77)	25 (32.5)	(N=72)	38 (52.8)
	Japanese Self-injection population	(N=7)	3 (42.9)	(N=6)	5 (83.3)
sPGA(0,1) n (%)	All Japanese population	(N=77)	70 (90.9)	(N=72)	65 (90.3)
	Japanese Self-injection population	(N=7)	7 (100.0)	(N=6)	6 (100.0)
sPGA(0) n (%)	All Japanese population	(N=77)	28 (36.4)	(N=72)	41 (56.9)
	Japanese Self-injection population	(N=7)	3 (42.9)	(N=6)	5 (83.3)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with assessment; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.4, 11.5, 14.41, 14.42, 14.43, 14.44.

2.7.3.3.3.4.2.3 RHAP 試験

RHAP 試験での日本人の自己投与集団の結果は第 2.7.6.12 項に示した。RHAP 試験の日本人集団は 12 例であり、二重盲検投与期間に 1 回以上自己投与した被験者は 10 例であった（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 1 例、80 mg Q2W 投与群 3 例、アダリムマブ投与群 2 例、プラセボ投与群 4 例）。日本人の自己投与集団における 24 週時の ACR20 改善率は、日本人集団全体と同様であった（表 2.7.6.12-46）。

2.7.3.3.3.4.3 汎発性膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症における有効性：RHAT 試験

2.7.3.3.3.4.3.1 被験者背景及び被験者の内訳

RHAT 試験では、膿疱性乾癬患者は 5 例、乾癬性紅皮症患者は 8 例組み入れられた。これらの被験者の人口統計学的データ、ベースライン特性及び乾癬の前治療歴を、第 2.7.3.3.1.2 項及び表 2.7.3.3-3 に示す。

2.7.3.3.3.4.3.2 導入投与期間の有効性（12 週時まで）

2.7.3.3.3.4.3.2.1 有効性評価項目：全般改善度、皮膚症状の評価、PASI、sPGA

全般改善度

FAS を対象とした 12 週時の全般改善度を表 2.7.3.3-54 に示す。

2 週時までに膿疱性乾癬患者の 60.0%（3/5 例）に改善が認められ、40.0%（2/5 例）では変化なしであった。4 週までに全例に改善が認められ、12 週までに 20.0%（1/5 例）に寛解、80%（4/5 例）に改善が認められた。

2 週までに乾癬性紅皮症患者の 12.5%（1/8 例）に消失、87.5%（7/8 例）に改善が認められ、この改善は 12 週時でも認められた。

表 2.7.3.3-54 12 週時の全般改善度（FAS、導入投与期間）（RHAT 試験）

Week 12	Erythrodermic psoriasis (N=8)	Pustular psoriasis (N=5)
Global Improvement Scores, n (%)		
Resolved	1 (12.5)	1 (20.0)
Improved	7 (87.5)	4 (80.0)
Unchanged	0	0
Worsened	0	0

Abbreviations: FAS = Full Analysis Set; N = Number of patients in Full Analysis Set; n = Number of patients with assessment
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.8, 11.9.

皮膚症状の評価

FAS を対象とした 12 週時の皮膚症状の評価を表 2.7.3.3-55 に示す。

膿疱性乾癬患者の皮膚症状は、紅斑面積（0～3）、膿疱を伴う紅斑面積（0～3）、浮腫の面積（0～3）のスコアの合計で評価した。皮膚症状の評価の平均値は、ベースラインの 2.8 から 12 週時に 1.4 に減少した。

表 2.7.3.3-55 12 週時の皮膚症状の評価（LOCF）（FAS、導入投与期間）（RHAT 試験）

	Pustular psoriasis (N=5)	
	Baseline	**Week 12**
Assessment of Dermal Symptoms, mean (SD)	2.8 (1.92)	1.4 (1.52)
Assessment of Dermal Symptoms change from baseline, mean (SD)		-1.4 (0.55)

Abbreviations: FAS = Full Analysis Set; N = Number of patients in Full Analysis Set; n = Number of patients with assessment; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.9.

PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率

FAS を対象とした 12 週時の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率、sPGA（0 又は 1）達成率及び sPGA（0）達成率を表 2.7.3.3-56 に示す。

イキセキズマブ 80 mg の Q2W 投与で、12 週時に PASI 75 を達成した被験者は、膿疱性乾癬患者 4 例（80.0%）、乾癬性紅皮症患者 8 例全例であった。膿疱性乾癬患者 5 例では、1 週時に 1 例（20.0%）が PASI 75 を達成し、12 週時には 4 例（80.0%）が PASI 75 を達成した。乾癬性紅皮症患者 8 例では、1 週時に 1 例（12.5%）が PASI 75 を達成し、2 週時に 4 例（50.0%）が PASI 75 を達成した。乾癬性紅皮症患者 8 例全例が 12 週時に PASI 75 を達成した。

イキセキズマブ 80 mg の Q2W 投与で、12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成した被験者は、膿疱性乾癬患者 3 例（60.0%）、乾癬性紅皮症患者 4 例（50.0%）であった。膿疱性乾癬患者 5 例では、1 週時に 1 例（20.0%）が sPGA（0 又は 1）を達成し、12 週時に 3 例（60.0%）が sPGA（0 又は 1）を達成した。乾癬性紅皮症患者 8 例では、2 週時に 2 例

（25.0%）が sPGA（0 又は 1）を達成し、12 週時に 4 例（50.0%）が sPGA（0 又は 1）を達成した。

高い PASI 改善（PASI 90）及び寛解［sPGA（0）又は PASI 100］

12 週時の PASI 90 達成率は膿疱性乾癬患者で 60.0%（3/5 例）、乾癬性紅皮症患者で 62.5%（5/8 例）であった。膿疱性乾癬患者 5 例では、4 週時に 1 例（20.0%）が PASI 90 を達成し、12 週時に 3 例（60.0%）が達成した。乾癬性紅皮症患者 8 例では、2 週時に 1 例（12.5%）が PASI 90 を達成し、12 週時に 5 例（62.5%）が達成した。

12 週時の PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率は、膿疱性乾癬患者でそれぞれ 20.0%（1/5 例）であった。

12 週時の PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率は、乾癬性紅皮症患者でともに 25.0%（2/8 例）であった。乾癬性紅皮症患者 8 例では、2 週時に 1 例（12.5%）が sPGA（0）を達成した。4 週時に sPGA（0）を達成した被験者はいなかったが、12 週時に 2 例（25.0%）が達成した。12 週時の PASI 100 達成率は、乾癬性紅皮症患者で 25.0%（2/8 例）であった。

表 2.7.3.3-56　12 週時の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率、sPGA（0 又は 1）達成率及び sPGA（0）達成率（NRI）（FAS、導入投与期間）（RHAT 試験）

Week 12	Erythrodermic psoriasis (N=8)	Pustular psoriasis (N=5)
PASI 75 (NRI), n (%)	8 (100)	4 (80.0)
PASI 90 (NRI), n (%)	5 (62.5)	3 (60.0)
PASI 100 (NRI), n (%)	2 (25.0)	1 (20.0)
sPGA (0,1) (NRI), n (%)	4 (50.0)	3 (60.0)
sPGA (0) (NRI), n (%)	2 (25.0)	1 (20.0)

Abbreviations: FAS = Full Analysis Set; N = Number of patients in Full Analysis Set; n = Number of patients with assessment; NRI = Non-Responder Imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = Static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.8, 11.9.

2.7.3.3.3.4.3.2.2　　他の有効性評価項目：NAPSI、BSA、PSSI

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした 12 週時の NAPSI、BSA 及び PSSI のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-57 に示す。

NAPSI

ベースライン時の NAPSI スコアの平均値は膿疱性乾癬患者で 24.8、12 週時の平均値は 14.8 で、ベースラインからの平均変化量は-10.0 であった。乾癬性紅皮症患者ではそれぞれ 30.9 及び 23.9 で、ベースラインからの平均変化量は-7.0 であった。

BSA

ベースライン時の BSA の平均値は膿疱性乾癬患者で 19.6%、12 週時の平均値は 6.8%で、ベースラインからの平均変化量は-12.8%であった。乾癬性紅皮症患者ではそれぞれ 86.8%及び 20.4%で、ベースラインからの平均変化量は-66.4%であった。

PSSI

ベースライン時の PSSI スコアの平均値は膿疱性乾癬患者で 15.0、12 週時の平均値は 4.6 で、ベースラインからの平均変化量は-10.4 であった。乾癬性紅皮症患者ではそれぞれ 39.8 及び 3.3 で、ベースラインからの平均変化量は-36.5 であった。

表 2.7.3.3-57　12 週時の NAPSI、BSA 及び PSSI のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS のうち膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者、導入投与期間）（RHAT 試験）

	Erythrodermic psoriasis (N=8)		Pustular psoriasis (N=5)	
	Baseline	**Week 12**	**Baseline**	**Week 12**
NAPSI, mean (SD)	30.9 (15.12)	23.9 (23.83)	24.8 (18.91)	14.8 (18.10)
NAPSI change from baseline, mean (SD)		-7.0 (15.28)		-10.0 (12.73)
%BSA, mean (SD)	86.8 (5.01)	20.4 (21.35)	19.6 (2.51)	6.8 (11.95)
%BSA change from baseline, mean (SD)		-66.4 (19.38)		-12.8 (11.03)
PSSI, mean (SD)	39.8 (17.47)	3.3 (6.92)	15.0 (8.60)	4.6 (6.31)
PSSI change from baseline, mean (SD)		-36.5 (18.11)		-10.4 (6.80)

Abbreviations: %BSA = percent of Body Surface Area; FAS = Full Analysis Set; LOCF = Last observation carried forward; N = Number of patients in Full Analysis Set; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PSSI = Psoriasis Scalp Severity Index; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.8, 11.9.

2.7.3.3.3.4.3.2.3　　ヘルスアウトカム：Itch NRS、DLQI

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした 12 週時の Itch NRS 及び DLQI のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-58 に示す。

Itch NRS

膿疱性乾癬患者のベースラインの Itch NRS の平均値は 7.2 であった（0 が「そう痒なし」、10 が「想像できる最悪のそう痒」を表す）。12 週時の Itch NRS の平均値は 2.0 で、ベースラインからの平均変化量は-5.2 であった。乾癬性紅皮症患者のベースラインの Itch NRS の平均値は 4.5 であった。12 週時の Itch NRS の平均値は 1.0 で、ベースラインからの平均変化量は-3.5 であった。

DLQI

膿疱性乾癬患者のベースラインの DLQI スコアの平均値は 9.6 であった。12 週時の DLQI スコアの平均値は 4.2 で、ベースラインからの平均変化量は-5.4 であった。乾癬性紅皮症患者のベースラインの DLQI スコアの平均値は 11.4 であった。12 週時の DLQI スコアの平均値は 1.8 で、ベースラインからの平均変化量は-9.6 であった。

表 2.7.3.3-58　12 週時の Itch NRS 及び DLQI のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS のうち膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者、導入投与期間）（RHAT 試験）

	Erythrodermic psoriasis (N=8)		Pustular psoriasis (N=5)	
	Baseline	**Week 12**	**Baseline**	**Week 12**
Itch NRS, mean (SD)	4.5 (2.51)	1.0 (0.53)	7.2 (2.39)	2.0 (1.73)
Itch NRS change from baseline, mean (SD)		-3.5 (2.27)		-5.2 (2.28)
DLQI, mean (SD)	11.4 (7.56)	1.8 (3.01)	9.6 (6.47)	4.2 (6.61)
DLQI change from baseline, mean (SD)		-9.6 (4.84)		-5.4 (3.91)

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = Full Analysis Set; LOCF = Last observation carried forward; N = Number of patients in Full Analysis Set; NRS = Numeric Rating Scale; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.8, 11.9.

2.7.3.3.3.4.3.3　維持投与期間の有効性（52 週時まで）

2.7.3.3.3.4.3.3.1　有効性評価項目：全般改善度、皮膚症状の評価、PASI、sPGA

全般改善度

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした 12 及び 52 週時の全般改善度を表 2.7.3.3-59 及び表 2.7.3.3-60 に示す。

12 週までに膿疱性乾癬患者の 20.0%（1/5 例）が寛解、80.0%（4/5 例）が改善した。24 週時及び 36 週時に 40.0%（2/5 例）が寛解、60.0%（3/5 例）が改善し、これを 52 週まで維持した。12 週までに乾癬性紅皮症患者の 12.5%（1/8 例）が寛解、87.5%（7/8 例）が改善し、この反応が 52 週時にも認められた。

表 2.7.3.3-59 12 週時及び 52 週時の全般改善度
（FAS のうち膿疱性乾癬患者、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

	Pustular psoriasis (N=5)	
	Week 12 Induction Dosing Period	Week 52 Maintenance Dosing Period
Global Improvement Scores, n (%)		
Resolved	1 (20.0)	2 (40.0)
Improved	4 (80.0)	3 (60.0)
Unchanged	0	0
Worsened	0	0

Abbreviations: FAS = Full Analysis Set; N = Number of patients in Full Analysis Set; n = Number of patients with assessment
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.9.

表 2.7.3.3-60 12 週時及び 52 週時の全般改善度
（FAS のうち乾癬性紅皮症患者、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

	Erythrodermic psoriasis (N=8)	
	Week 12 Induction Dosing Period	Week 52 Maintenance Dosing Period
Global Improvement Scores, n (%)		
Resolved	1 (12.5)	1 (12.5)
Improved	7 (87.5)	7 (87.5)
Unchanged	0	0
Worsened	0	0

Abbreviations: FAS = Full Analysis Set; N = Number of patients in Full Analysis Set; n = Number of patients with assessment
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.8.

皮膚症状の評価

膿疱性乾癬患者を対象とした 12 週時及び 52 週時の皮膚症状の評価を表 2.7.3.3-61 に示す。

ベースライン時の皮膚症状の評価の平均値は膿疱性乾癬患者で 2.8 であった。12 週時の平均値は 1.4 で、ベースラインからの平均変化量は-1.4 であった。52 週時の平均値は 0.8 で、ベースラインからの平均変化量は-2.0 であった。

表 2.7.3.3-61 12 週時及び 52 週時の皮膚症状の評価（LOCF）
（FAS のうち膿疱性乾癬患者、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

	Pustular psoriasis (N=5)	
	Week 12 Induction Dosing Period	**Week 52 Maintenance Dosing Period**
Assessment of Dermal Symptoms, mean (SD)	1.4 (1.52)	0.8 (0.84)
Assessment of Dermal Symptoms change from baseline, mean (SD)	-1.4 (0.55)	-2.0 (1.41)

Abbreviations: FAS = Full Analysis Set; N = Number of patients in Full Analysis Set; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.9.

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした 12 週時及び 52 週時の sPGA（0 又は 1）達成率、sPGA（0）達成率、PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率を表 2.7.3.3-62 及び表 2.7.3.3-63 に示す。

PASI 75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率

イキセキズマブ 80 mg の Q4W 投与で、臨床的に意義のある乾癬症状の改善［PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）］の達成が認められた。

12 週時に PASI 75 を達成した被験者は、膿疱性乾癬患者 4 例（80.0%）、乾癬性紅皮症患者 8 例全例であった。

膿疱性乾癬患者の 4 例（80.0%）が 12 週時に PASI 75 を達成し、この改善が 52 週時にも認められた。膿疱性乾癬患者の 3 例（60.0%）が 12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成し、この改善が 52 週時にも認められた。

乾癬性紅皮症患者の 8 例全例が 12 週時に PASI 75 を達成し、この改善が 52 週時にも認められた。乾癬性紅皮症患者の 4 例（50.0%）が 12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成し、52 週時に 6 例（75.0%）が達成した。

高い PASI 改善（PASI 90）及び寛解［PASI 100 又は sPGA（0）］

膿疱性乾癬患者における、12 週時の PASI 90 達成率は 60.0%（3/5 例）で、52 週まで維持した。PASI 100 達成率は 20.0%（1/5 例）で、52 週時には 40.0%（2/5 例）であった。12 週時の sPGA（0）達成率は 20.0%（1/5 例）で、52 週時には 40.0%（2/5 例）であった。

乾癬性紅皮症患者における、12 週時の PASI 90 達成率は 62.5%（5/8 例）であり、52 週時には 75.0%（6/8 例）であった。12 週時の PASI 100 達成率は 25.0%（2/8 例）であり、52 週時では 12.5%（1/8 例）であった。12 週時の sPGA（0）達成率は 25.0%（2/8 例）で、52 週時の達成率は 12.5%（1/8 例）であった。

表 2.7.3.3-62 12 週時及び 52 週時の sPGA（0 又は 1）達成率、sPGA（0）達成率、PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率（NRI）（FAS のうち膿疱性乾癬患者、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

	Pustular psoriasis (N=5)	
	Week 12 Induction Dosing Period	Week 52 Maintenance Dosing Period
PASI 75 (NRI), n (%)	4 (80.0)	4 (80.0)
PASI 90 (NRI), n (%)	3 (60.0)	3 (60.0)
PASI 100 (NRI), n (%)	1 (20.0)	2 (40.0)
sPGA (0,1) (NRI), n (%)	3 (60.0)	3 (60.0)
sPGA (0) (NRI), n (%)	1 (20.0)	2 (40.0)

Abbreviations: FAS = Full Analysis Set; N = Number of patients in Full Analysis Set; n = Number of patients with assessment; NRI = Non-Responder Imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = Static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.9.

表 2.7.3.3-63 12 週時及び 52 週時の sPGA（0 又は 1）達成率、sPGA（0）達成率、PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率（NRI）（FAS のうち乾癬性紅皮症患者、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

	Erythrodermic psoriasis (N=8)	
	Week 12 Induction Dosing Period	Week 52 Maintenance Dosing Period
PASI 75 (NRI), n (%)	8 (100)	8 (100)
PASI 90 (NRI), n (%)	5 (62.5)	6 (75.0)
PASI 100 (NRI), n (%)	2 (25.0)	1 (12.5)
sPGA (0,1) (NRI), n (%)	4 (50.0)	6 (75.0)
sPGA (0) (NRI), n (%)	2 (25.0)	1 (12.5)

Abbreviations: FAS = Full Analysis Set; N = Number of patients in Full Analysis Set; n = Number of patients with assessment; NRI = Non-Responder Imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = Static Physician Global Assessment.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.8.

2.7.3.3.3.4.3.3.2 他の有効性評価項目：NAPSI、BSA 及び PSSI

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした 12 週時及び 52 週時の NAPSI、BSA 及び PSSI のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-64 及び表 2.7.3.3-65 に示す。

NAPSI

膿疱性乾癬患者における、ベースライン時の NAPSI スコアの平均値は 24.8、12 週時の平均値は 14.8 で、ベースラインからの平均変化量は-10.0 であった。52 週時の平均値は 8.3、ベースラインからの平均変化量は-16.5 であり、52 週まで減少し続けた。

乾癬性紅皮症患者における、ベースライン時の NAPSI スコアの平均値は 30.9、12 週時は 23.9 であり、ベースラインからの平均変化量は-7.0 であった。52 週時の平均値は 10.0、ベースラインからの平均変化量は-20.9 であり、52 週まで減少し続けた。

BSA

膿疱性乾癬患者における、ベースライン時の BSA の平均値は 19.6%、12 週時の平均値は 6.8%で、ベースラインからの平均変化量は-12.8%であった。52 週時の平均値は 1.4%、ベースラインからの平均変化量は-18.2%であり、52 週まで減少し続けた。

乾癬性紅皮症患者における、ベースライン時の BSA の平均値は 86.8%、12 週時の平均値は 20.4%であり、ベースラインからの平均変化量は-66.4%であった。52 週時の平均値は 6.1%、ベースラインからの平均変化量は-80.6%であり、52 週まで減少し続けた。

PSSI

膿疱性乾癬患者における、ベースライン時の PSSI スコアの平均値は 15.0、12 週時の平均値は 4.6 で、ベースラインからの平均変化量は-10.4 であった。52 週時の平均値は 2.2、ベースラインからの平均変化量は-12.8 であり、52 週まで減少し続けた。

乾癬性紅皮症患者における、ベースライン時の PSSI スコアの平均値は 39.8、12 週時の平均値は 3.3 で、ベースラインからの平均変化量は-36.5 であった。52 週時の平均値は 4.3、ベースラインからの平均変化量は-35.5 であり、12 週時にみられた改善が 52 週時にも認められた。

表 2.7.3.3-64　12 週時及び 52 週時の NAPSI、BSA 及び PSSI の
ベースラインからの変化量（LOCF）
（FAS の膿疱性乾癬患者、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

	Pustular psoriasis (N=5)		
	Baseline	**Week 12**	**Week 52**
NAPSI, mean (SD)	24.8 (18.91)	14.8 (18.10)	8.3 (9.54)
NAPSI change from baseline, mean (SD)		-10.0 (12.73)	-16.5 (15.20)
%BSA, mean (SD)	19.6 (2.51)	6.8 (11.95)	1.4 (1.67)
%BSA change from baseline, mean (SD)		-12.8 (11.03)	-18.2 (2.59)
PSSI, mean (SD)	15.0 (8.60)	4.6 (6.31)	2.2 (2.28)
PSSI change from baseline, mean (SD)		-10.4 (6.80)	-12.8 (7.73)

Abbreviations: %BSA = percent of Body Surface Area; FAS = Full Analysis Set; LOCF = Last observation carried forward; N = Number of patients in Full Analysis Set; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PSSI = Psoriasis Scalp Severity Index; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.9.

表 2.7.3.3-65　12 週時及び 52 週時の NAPSI、BSA 及び PSSI の
ベースラインからの変化量（LOCF）
（FAS のうち乾癬性紅皮症患者、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

	Erythrodermic psoriasis (N=8)		
	Baseline	**Week 12**	**Week 52**
NAPSI, mean (SD)	30.9±15.12	23.9±23.83	10.0±12.39
NAPSI change from baseline, mean (SD)		-7.0±15.28	-20.9±14.83
%BSA, mean (SD)	86.8±5.01	20.4±21.35	6.1±8.04
%BSA change from baseline, mean (SD)		-66.4±19.38	-80.6±7.98
PSSI, mean (SD)	39.8±17.47	3.3±6.92	4.3±5.90
PSSI change from baseline, mean (SD)		-36.5±18.11	-35.5±16.95

Abbreviations: %BSA = percent of Body Surface Area; FAS = Full Analysis Set; LOCF = Last observation carried forward; N = Number of patients in Full Analysis Set; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PSSI = Psoriasis Scalp Severity Index; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.8.

2.7.3.3.3.4.3.3.3　ヘルスアウトカム：Itch NRS 及び DLQI

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした 12 週時及び 52 週時の Itch NRS 及び DLQI のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-66 及び表 2.7.3.3-67 に示す。

Itch NRS

膿疱性乾癬患者のベースラインの Itch NRS の平均値は 7.2 であった。12 週時の Itch NRS の平均値は 2.0 で、ベースラインからの平均変化量は-5.2 であった。52 週時の Itch NRS の平均値は 1.8、ベースラインからの平均変化量は-5.4 であり、12 週時にみられた改善が 52 週でも認められた。

乾癬性紅皮症患者のベースラインの Itch NRS の平均値は 4.5 であった。12 週時の Itch NRS の平均値は 1.0 で、ベースラインからの平均変化量は-3.5 であった。52 週時の Itch NRS の平均値は 1.1、ベースラインからの平均変化量は-3.4 であり、12 週時にみられた改善は 52 週時にも認められた。

DLQI

膿疱性乾癬患者のベースラインの DLQI スコアの平均値は 9.6 であった。12 週時の DLQI の平均値は 4.2 で、ベースラインからの平均変化量は-5.4 であった。52 週時の DLQI スコアの平均値は 3.8、ベースラインからの平均変化量は-5.8 であり、12 週時に見られた改善は 52 週時にも認められた。

乾癬性紅皮症患者のベースラインの DLQI スコアの平均値は 11.4 であった。12 週時の DLQI スコアの平均値は 1.8 で、ベースラインからの平均変化量は-9.6 であった。52 週時の DLQI スコアの平均値は 1.9、ベースラインからの平均変化量は-9.5 であり、12 週時に見られた改善は 52 週時にも認められた。

表 2.7.3.3-66 12 週時及び 52 週時の Itch NRS 及び DLQI のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS のうち膿疱性乾癬患者、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

	Pustular psoriasis (N=5)		
	Baseline	**Week 12**	**Week 52**
Itch NRS, mean (SD)	7.2 (2.39)	2.0 (1.73)	1.8 (2.95)
Itch NRS change from baseline, mean (SD)		-5.2 (2.28)	-5.4 (3.13)
DLQI, mean (SD)	9.6 (6.47)	4.2 (6.61)	3.8 (4.38)
DLQI change from baseline, mean (SD)		-5.4 (3.91)	-5.8 (3.90)

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = Full Analysis Set; LOCF = Last observation carried forward; N = Number of patients in Full Analysis Set; NRS = Numeric Rating Scale; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.9.

表 2.7.3.3-67 12 週時及び 52 週時の Itch NRS 及び DLQI のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS のうち乾癬性紅皮症患者、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

	Erythrodermic psoriasis (N=8)		
	Baseline	**Week 12**	**Week 52**
Itch NRS, mean (SD)	4.5 (2.51)	1.0 (0.53)	1.1 (0.83)
Itch NRS change from baseline, mean (SD)		-3.5 (2.27)	-3.4 (2.07)
DLQI, mean (SD)	11.4 (7.56)	1.8 (3.01)	1.9 (1.73)
DLQI change from baseline, mean (SD)		-9.6 (4.84)	-9.5 (6.61)

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = Full Analysis Set; LOCF = Last observation carried forward; N = Number of patients in Full Analysis Set; NRS = Numeric Rating Scale; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.2.1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.11.8.

2.7.3.3.3.4.4 関節症性乾癬患者の関節症状に対する有効性：RHAZ 試験、RHAT 試験

本項には RHAZ 試験及び RHAT 試験に組み入れられた日本人関節症性乾癬患者の結果を示す。なお、RHAP 試験に組み入れられた日本人活動性関節症性乾癬患者の結果は第 2.7.6.12 項に記載した。

2.7.3.3.3.4.4.1 被験者の内訳

RHAZ 試験及び RHAT 試験において、計 14 例（RHAZ 試験で 3 例、RHAT 試験で 11 例）が CASPAR 基準に基づき関節症性乾癬と診断され、被験者による疼痛度の評価（関節炎）を用いて関節症状に対する有効性を評価した。そのうちスクリーニングで（RHAT 試験ではベースラインにおいても）、腫脹及び圧痛関節数が 3 以上であった 8

例（RHAZ 試験で 3 例、RHAT 試験で 5 例）については、ACR20 改善率による評価を行った。

2.7.3.3.3.4.4.2　　導入投与期間の有効性（12 週時まで）

2.7.3.3.3.4.4.2.1　　有効性評価項目：ACR20、被験者による疼痛度の評価（関節炎）

ACR20

RHAZ 試験で ACR20 の評価対象となった被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群、80 mg Q4W 投与群、プラセボ投与群で各 1 例であった。導入投与期間中、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の被験者が 2、4、8 及び 12 週時に ACR20 を達成し、80 mg Q4W 投与群の被験者（治験薬投与開始 44 日後に有害事象により中止）は 1、2、4 週時、プラセボ投与群の被験者は 8 及び 12 週時に ACR20 を達成した（付録表 2.7.3.6-25）。また、RHAT 試験における ACR20 改善率（NRI）は、1 週時 60.0%（3/5 例）、2 週時 100%（5/5 例）であり、速やかに改善した。12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、80.0%（4/5 例）であった（付録表 2.7.3.6-26）。

被験者による疼痛度の評価（関節炎）

RHAZ 試験で被験者による疼痛度の評価（関節炎）は、ベースライン時及び 12 週時において、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例で 21 及び 0、並びにプラセボ投与群の 1 例で 78 及び 62 であった。80 mg Q4W 投与群の 1 例はベースライン時に 77、中止時に 62 であった（付録表 2.7.3.6-25）。また、RHAT 試験で被験者による疼痛度の評価（関節炎）の平均値（11 例）はベースライン時に 62.4、12 週時（LOCF）に 15.1 であり、ベースラインからの平均変化量は-47.3 であった（付録表 2.7.3.6-28）。

2.7.3.3.3.4.4.3　　維持投与期間の有効性（52 週時まで）

2.7.3.3.3.4.4.3.1　　有効性評価項目：ACR20、被験者による疼痛度の評価（関節炎）

ACR20

RHAZ 試験で導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与され維持投与期間にプラセボを投与された被験者、及び導入投与期間にプラセボを投与され維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与された被験者は、維持投与期間中、ACR20 改善を維持した（付録表 2.7.3.6-25）。RHAT 試験において、12 週時に認められた ACR20 改善率は 36 週時まで維持された。また、52 週時の ACR 20 改善率（NRI）は、100.0%（5/5 例）であった（付録表 2.7.3.6-27）。

被験者による疼痛度の評価（関節炎）

RHAZ 試験で、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与され維持投与期間にプラセボを投与された被験者における 12 週時及び 60 週時の被験者による疼痛度の評価（関節炎）はいずれも 0 であり、導入投与期間にプラセボを投与され維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与された被験者では 62 及び 49 であった（付録表 2.7.3.6-25）。RHAT 試験で被験者による疼痛度の評価（関節炎）の平均値（11 例、LOCF）は 12 週時

に 15.1、52 週時に 11.4（ベースラインからの平均変化量は-51.0）であり、52 週時まで低下し続けた（付録表 2.7.3.6-29）。

2.7.3.3.3.5　関節症性乾癬患者における有効性

関節症性乾癬患者におけるイキセキズマブの有効性は、RHAZ 試験及び RHAT 試験に組み入れられた関節症性乾癬患者の結果（第 2.7.3.3.3.4.4 項）に加え、活動性関節症性乾癬患者を対象とした第 III 相試験である RHAP 試験の結果（第 2.7.3.2.5 項）を用いて検討した。

RHAZ 試験及び RHAT 試験に組み入れられ、イキセキズマブ 80 mg Q2W の投与を受けた関節症性乾癬患者のほとんど（5/6 例）が 12 週時に ACR20 を達成した。その後、イキセキズマブ 80 mg Q4W の投与を受けた被験者で有効性は維持された。

RHAP 試験では、イキセキズマブ 80 mg を Q4W 又は Q2W 投与した。有効性の結果として、Graphical approach に基づき多重性を調整した検定により、主要評価項目及びほとんどの副次的評価項目について、両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が示された。すなわち、関節症状の改善について、主要評価項目である 24 週時の ACR20 改善率に、両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が示された（いずれも $p<0.001$、ロジスティック回帰分析）。12 週時の ACR20 改善率についても、両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が示された（いずれも $p<0.001$、ロジスティック回帰分析）。また、身体機能改善及び関節の構造的損傷進展の抑制について、24 週時の HAQ-DI スコア及び mTSS のベースラインからの平均変化量に、両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が示された（HAQ-DI：いずれも $p<0.001$、MMRM。mTSS：イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で $p=0.004$、80 mg Q2W 投与群で $p<0.001$、MMRM）。皮膚症状の改善についても、ベースラインで局面型皮疹を有し、かつ BSA が 3%以上であった被験者で評価した 12 週時の PASI 75 達成率に、両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が示された（いずれも $p<0.001$、ロジスティック回帰分析）。

RHAP 試験に組み入れられた日本人関節症性乾癬患者 12 例における 24 週時の ACR20 改善率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 50.0%（1/2 例）、80 mg Q2W 投与群で 75.0%（3/4 例）、プラセボ投与群の 0%（0/4 例）であり、プラセボ投与群と比較して両イキセキズマブ投与群で高かった。この有効性の結果の傾向は全体集団と同様であった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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、乾癬性紅皮症の効能・効果に対し、推奨される用法・用量は以下のとおりである。

＜用法・用量＞

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。

当該用法・用量を推奨する根拠となった有効性の結果を以下に要約する。また、この推奨用法・用量の裏付けとなる、薬物動態、有効性及び安全性の結果に基づく総合的な考察を第 2.5 項の「臨床に関する概括評価」に示す。さらに、イキセキズマブの薬物動態／薬力学の臨床概要を第 2.7.2 項に、用量に関連する安全性プロファイルを第 2.7.4 項に示す。

第 III 相比較試験（RHAZ 試験）で日本人集団と全体集団の有効性の結果に一貫性が示されており（第 2.7.3.3.3.1.1 項）、本試験結果を日本人患者での有効性及び安全性を検証する試験として用いることは妥当と考えられた。また、イキセキズマブの第 III 相比較試験 3 試験（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）では、試験結果の比較又は併合解析を意図して共通した試験デザインを採用しており、これら 3 試験で一貫したイキセキズマブの有効性の結果が得られている（第 2.7.3.1.1.3 項及び第 2.7.3.3.1.1 項）。日本人に対するイキセキズマブの臨床用量の設定には、RHAZ 試験と RHAT 試験の結果だけでなく、日本人が参加していない国際共同試験（RHBA 試験及び RHBC 試験）の結果も含めた有効性の併合解析結果を用いることは有用であると考えられた。これらのことから、日本人乾癬患者に対するイキセキズマブの用法・用量は、第 III 相比較試験 3 試験（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）の併合解析結果（第 2.7.3.3.2.3 項）、非盲検第 III 相試験（RHAT 試験）における膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者の結果（第 2.7.3.3.3.4.3 項）並びに RHAZ 試験及び RHAT 試験の関節症性乾癬患者の結果（第 2.7.3.3.3.4.4 項）を用いて設定した。

2.7.3.4.1 第 III 相試験における投与量の根拠

乾癬患者を対象とした外国第 I 相試験（RHAG 試験）及び外国第 II 相試験（RHAJ 試験）の曝露量-反応モデルを用いた結果を基に、第 III 相試験での投与量を設定した（第 2.7.2.3 項）。

RHAG 試験では、尋常性乾癬患者を対象として Day 1、Day 15 及び Day 29 にイキセキズマブ 5、15、50、150 mg 又はプラセボを 3 回皮下投与した。その結果、Day 15 から Day 141 のすべての来院時にイキセキズマブ 50 mg 及び 150 mg 皮下投与群ではプラセボ投与群と比較して、PASI スコアの統計学的に有意な改善が認められた（いずれも $p<0.05$、MMRM）（5.3.3.2-3 RHAG Clinical Study Report Table RHAG.11.25.）。

RHAJ 試験では、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象として 0、2、4、8、12 及び 16 週時にイキセキズマブ 10、25、75、150 mg 又はプラセボを皮下投与した。主要評価項目である 12 週時の PASI 75 達成率は、10 mg 投与群を除き、すべてのイキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高く（いずれも $p<0.001$、Fisher の直接確率計算）、イキセキズマブのプラセボに対する優越性が示された。20 週時の PASI 75 達成率及び PASI 90 達成率は、イキセキズマブ 25、75 及び 150 mg 投与群ではプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$、Fisher の直接確率計算）。20 週時の PASI 100 達成率は、イキセキズマブ 75 mg 及び 150 mg 投与群ではプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$、Fisher の直接確率計算）。PASI の改善率においても、統計学的に有意な用量反応性が認められた（$p<0.001$、非線形回帰モデル）。

第 III 相試験の投与量及び投与法は、導入投与期間にイキセキズマブを開始用量として 160 mg（80 mg を 2 回）を 1 回投与し、その後、イキセキズマブ 80 mg Q4W 又は 80 mg Q2W を 12 週間投与とした。第 II 相試験で検討したイキセキズマブ 75 mg Q4W 投与及び 150 mg Q4W 投与に相当する曝露量並びに有効性が得られると予想される投与法（80 mg Q4W 及び 80 mg Q2W）を導入投与期間の投与量及び投与方法と設定した（第 2.7.2.3.3.2 項）。また、第 II 相試験の投与 2 週時の有効性が、検討した最高投与量の 150 mg 投与群で低い投与量群と比べて顕著に高かったことから、血清中イキセキズマブ濃度の定常状態への速やかな到達と効果発現を目的として、開始用量を 160 mg に設定した（第 2.7.2.3.3.2 項）。この投与量及び投与方法で、早期の効果発現、投与間隔と有効性の関連性及びベネフィットとリスクを含む有効性及び安全性の評価が可能と考えた（詳細は第 2.7.3.1 項を参照）。一方、12 週以降の維持投与期間では、イキセキズマブ 80 mg Q12W 又は 80 mg Q4W 投与を設定した。導入投与期と比べて少ない投与頻度で有効性を維持できると予想し、イキセキズマブ 80 mg Q12W 又は 80 mg Q4W 投与で継続投与のベネフィットとリスクが評価可能と考えた。

2.7.3.4.2 曝露量-反応関係

イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与と 80 mg Q4W 投与の有効性の比較検討には、第 III 相比較試験 3 試験の併合解析の結果に加えて、RHAG 試験、RHAJ 試験及び RHAZ 試験に基づく主要母集団薬物動態解析及び主要曝露量反応解析並びに第 III 相比較試験 3 試験に基づく副次曝露量-反応解析でのイキセキズマブの曝露量-反応関係の評価も用いた。イキセキズマブの曝露量と sPGA の間に曝露量-反応関係が認められた（第 2.7.2.3.2 項）。導入投与期間において、イキセキズマブの曝露量は 80 mg Q4W 投与と比べて 80 mg Q2W 投与で高く、有効性評価指標達成率も 80 mg Q2W 投与で高かった（第 2.7.2.3.2 項及び第 2.7.2.3.3.3 項）。曝露量-反応解析の結果は、第 III 相比較試験 3 試験の併合解析結果を支持するものであった。

2.7.3.4.3 イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与（導入投与期間）の妥当性

局面型皮疹を有する乾癬

日本を含む国際共同試験である RHAZ 試験の導入投与期間において、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の有効性評価項目［PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）］の達成率は、80 mg Q4W 投与群と比較して高かった（第 2.7.3.3.3.1.1.1.2 項 表 2.7.3.3-35）。

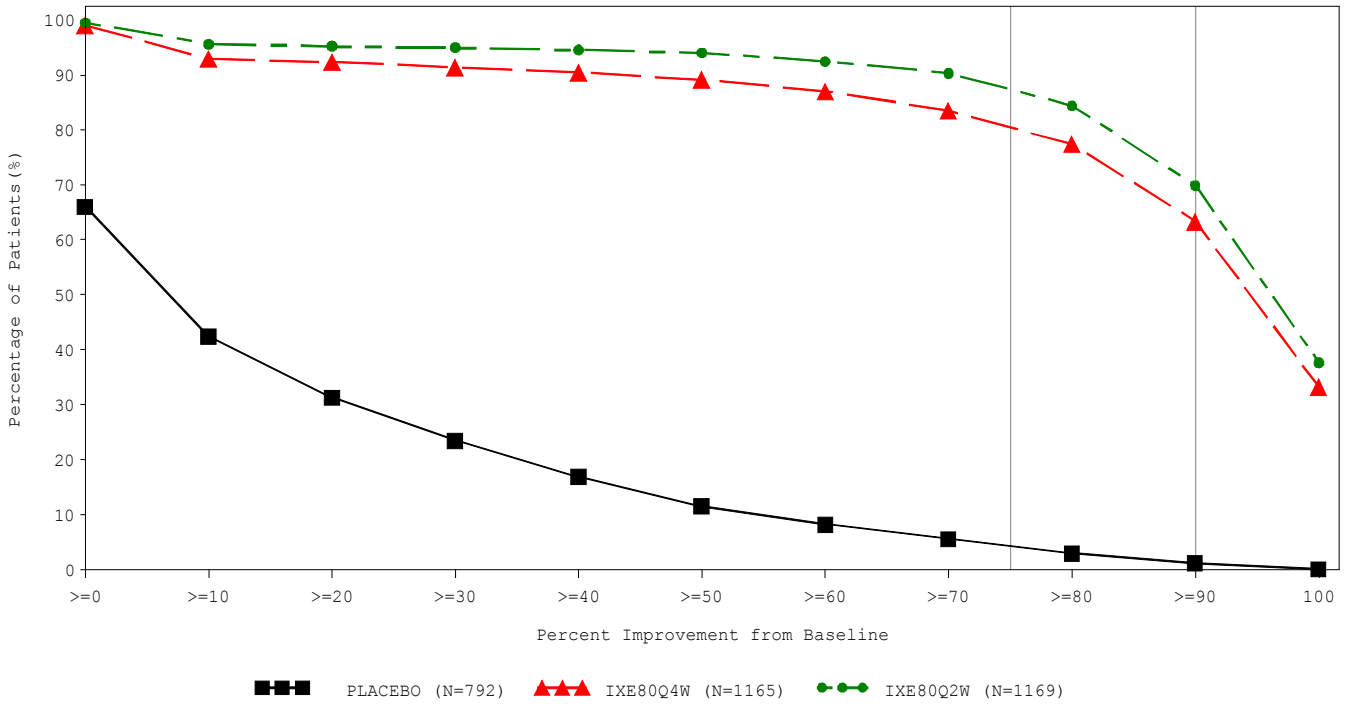
第 III 相比較試験（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）の併合データセット PPC を用いて、12 週時の有効性評価項目（第 2.7.3.3.2.3.2 項）の達成率を検討した。その結果、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の PASI、sPGA、DLQI 及び Itch NRS の達成率は、80 mg Q4W 投与群と比較して統計学的に有意に高かった（第 2.7.3.3.2.3.2 項 図 2.7.3.3-14）。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群での、これらの有効性評価項目（PASI、sPGA、DLQI 及び Itch NRS）の 12 週時の達成率は、80 mg Q4W 投与群と比べて一貫して高く、群間差は 4.0%～7.1%の範囲であった（図 2.7.3.3-14）。

PPC を用いた検討において、PASI スコアを指標とする疾患重症度のベースラインからの改善率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 80 mg Q4W 投与群と比較して高く、より大きな改善が確認された。PASI スコアのベースラインからの改善率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 80 mg Q4W 投与群と比較して高く、イキセキズマブの 80 mg Q2W 投与により、乾癬患者における臨床効果を最大限に高めることが示された（図 2.7.3.4-1）。

PPC を対象とした部分集団解析では、いずれの部分集団においても、12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 80 mg Q4W 投与群と比較して高かった（第 2.7.3.3.3.2 項 表 2.7.3.3-45）。

Threshold Plot on PASI Percent Improvement Score at Week 12
Induction Dosing Period
(Intent to Treat Population)
Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHAZ, RHBA and RHBC)

Page 1 of 1
05FEB2015 14:42:50
PDPM



Kolmogorov-Smirnov P-value IXE80Q4W vs PLACEBO= <.001; IXE80Q2W vs PLACEBO= <.001; IXE80Q4W vs IXE80Q2W= <.001

Data   :\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT043\prd\ly2439821\integrations\ps_submission\data\adam\adslp, adqpasip
Program :\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT043\prd\ly2439821\integrations\ps_submission\programs_lilly\ptata\f_threshplot_pimp.sas
Output :\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT043\prd\ly2439821\integrations\ps_submission\programs_lilly\tfl_output\f_threshplot_pimp.rtf

図 2.7.3.4-1　12 週時の PASI 達成率（PPC、導入投与期間）（RHAZ 試験、RHBA 試験及び RHBC 試験）

第 III 相比較試験の併合データセット MPP-有効性解析対象集団における導入投与期間の投与法別の 60 週時の有効性評価項目及びヘルスアウトカムの達成率を図 2.7.3.4-2 に示す。

統計学的な比較は行っていないが、イキセキズマブを導入投与期間に 80 mg Q4W、維持投与期間に 80 mg Q4W で投与（IXE80Q4W/IXE80Q4W）した投与群と導入投与期間に 80 mg Q2W、維持投与期間に 80 mg Q4W で投与した（IXE80Q2W/IXE80Q4W）投与群の比較によって、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群の良好な長期の臨床効果が確認された。すなわち、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群は IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群と比較して、60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率が高かった。また、ヘルスアウトカムを含むその他の重要な有効性評価項目の維持又は達成した被験者の割合は、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群で IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群と比較して高かった。以上、有効性評価項目及びヘルスアウトカムの達成率は、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群で IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群と比較して一貫して高く、その差は 4.5%～7.5%であった（図 2.7.3.4-2）。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

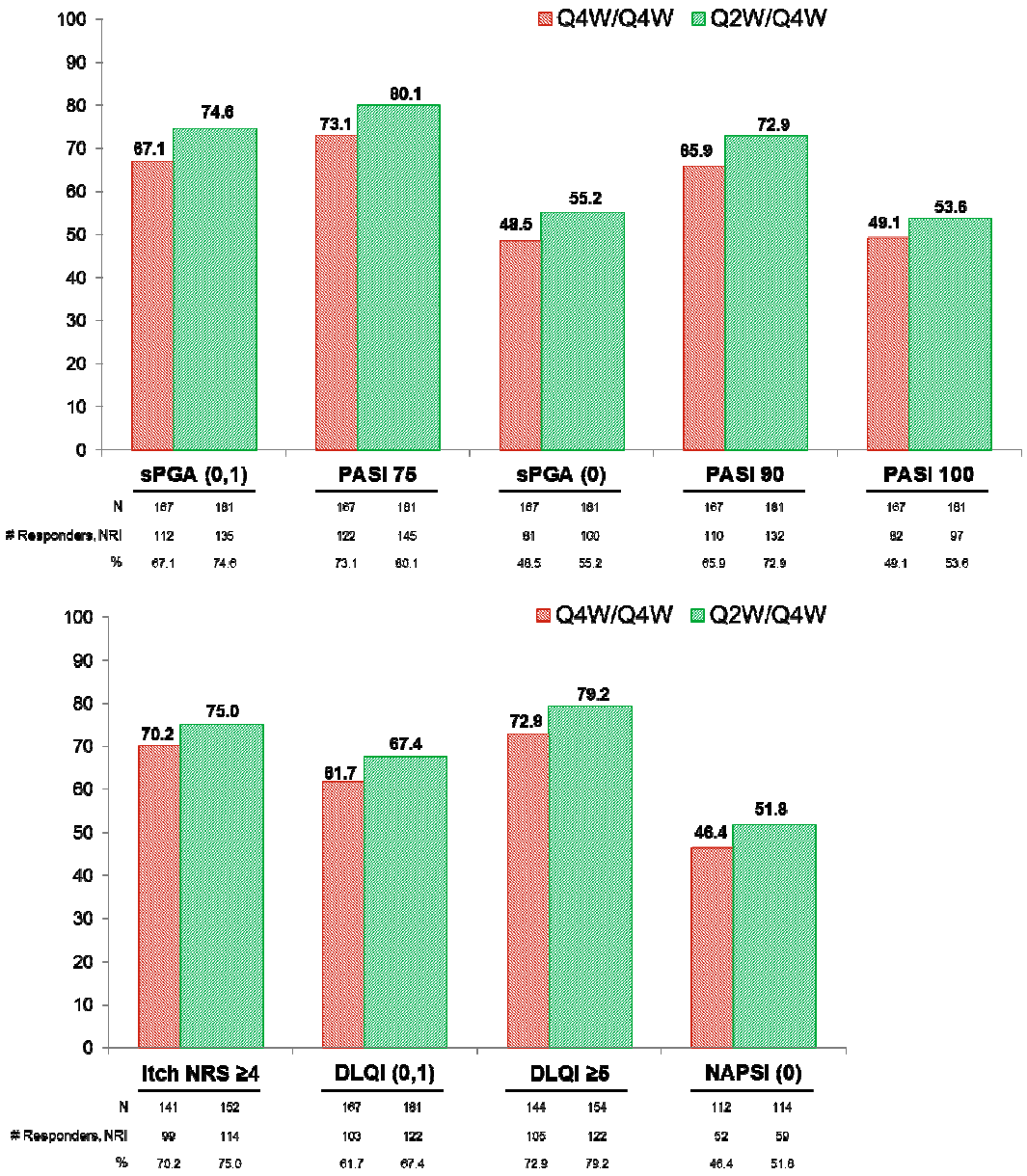
非盲検下で実施した第 III 相国内 RHAT 試験において、重篤かつ難治性である膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象に、イキセキズマブ 80 mg を Q2W で投与した結果、12 週時に全般改善度及び皮膚症状の評価で臨床的に意味のある改善が認められた（第 2.7.3.3.3.4.3.2.1 項）。

関節症性乾癬

RHAZ 試験及び RHAT 試験に組み入れられ、イキセキズマブ 80 mg を Q2W で投与した関節症性乾癬患者のほとんどが、12 週時に ACR20 を達成し（5/6 例）、関節症状に対しても有効性が認められた（第 2.7.3.3.3.4.4.2 項）。

RHAP 試験でも、イキセキズマブ 80 mg を Q2W で投与した活動性関節症性乾癬患者で、12 週時に、ACR20 改善率で評価した関節症状及び PASI 75 達成率で評価した皮膚症状の改善が認められた（第 2.7.3.2.5 項）。

以上の結果より、有効性の観点から局面型皮疹を有する乾癬患者、関節症性乾癬、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者に対する 12 週間のイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与は妥当であると考える。



SOURCES: t_spgaresp_mppee_m_m.rtf, t_pasiresp_mppee_m_m.rtf, t_nrsresp4_mppee_m_m.rtf, t_dlqiresp1_mppee_m_m.rtf, t_dlqiresp5_mppee_m_m.rtf, t_npsiresp1_mppee_m_m.rtf

図 2.7.3.4-2　導入投与期間の投与方法別の 60 週時の有効性評価項目及びヘルスアウトカムの達成率（MPP-有効性解析対象集団、維持投与期間）
（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

2.7.3.4.4　イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与（維持投与期間）の妥当性

局面型皮疹を有する乾癬

RHAZ 試験の維持投与期間では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の有効性評価項目［PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）］の達成率は、80 mg Q12W 投与群と比較して高かった（第 2.7.3.3.3.1.1.2.2 項 表 2.7.3.3-43）。

第 III 相比較試験の併合データセット MPP-有効性解析対象集団の維持投与期間における投与法別の 60 週時の有効性評価項目及びヘルスアウトカムの達成率を図 2.7.3.4-3 に示す。MPP-有効性解析対象集団における 60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 71.0%であり、80 mg Q12W 投与群の 35.5%と比較して統計学的に有意に高かった。60 週時のその他の有効性評価項目及びヘルスアウトカムの達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 80 mg Q12W 投与群と比較して統計学的に有意に高かった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 60 週時のその他の有効性評価項目及びヘルスアウトカムの達成率は、80 mg Q12W 投与群と比べて 30%以上高かった（図 2.7.3.4-3）。維持投与期間中の再発率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 17.2%であり、80 mg Q12W 投与群の 50.4%と比較して統計学的に有意に低かった（第 2.7.3.5.2 項）。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

非盲検下で実施した第 III 相国内 RHAT 試験で、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者にイキセキズマブ 80 mg を Q2W で 12 週間投与し、その後 80 mg Q4W で 40 週間投与した結果、全般改善度及び皮膚症状の評価で臨床的に意味のある改善が認められた（第 2.7.3.3.3.4.3.2.1 項 表 2.7.3.3-54 及び表 2.7.3.3-55）。

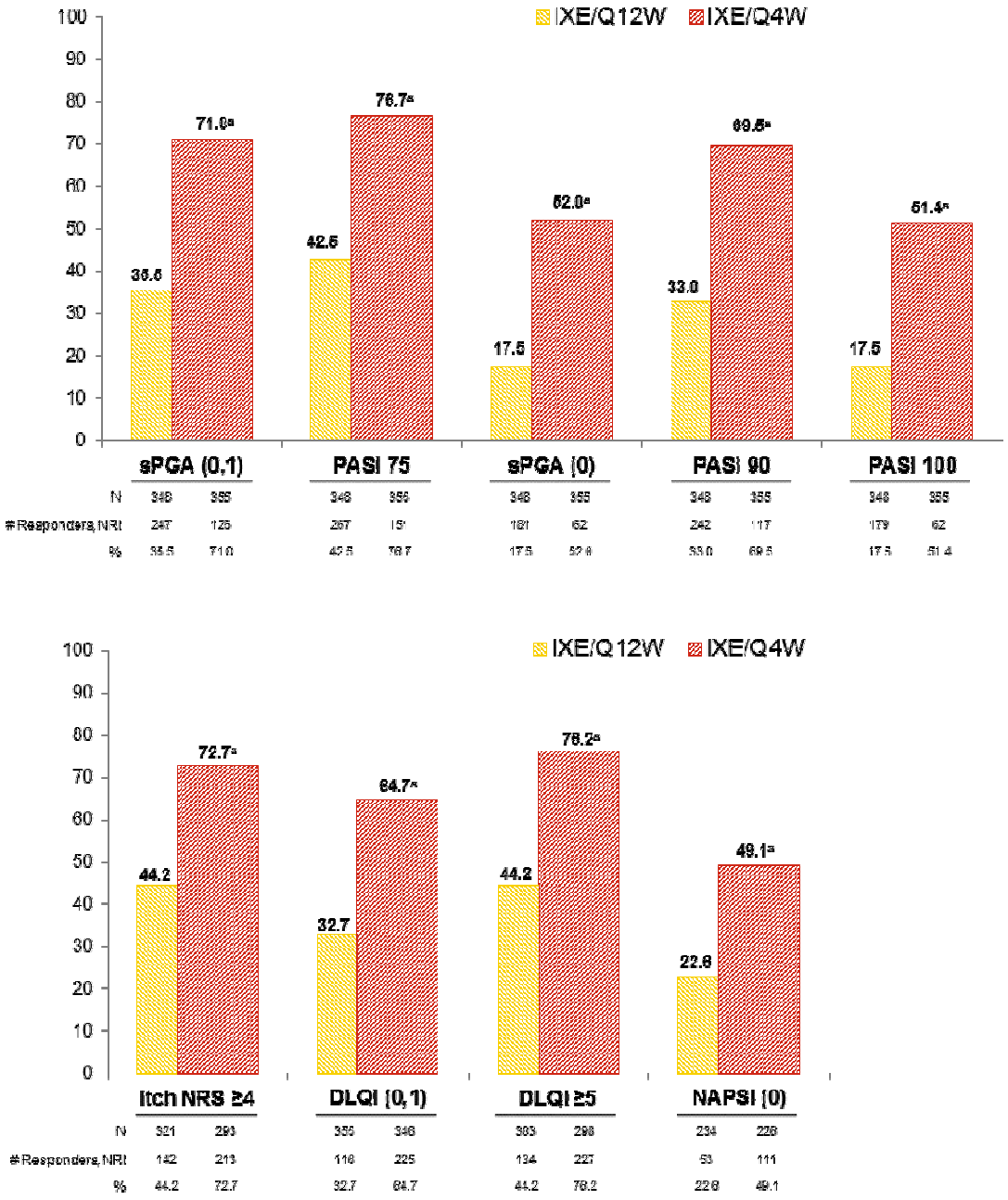
関節症性乾癬

RHAZ 試験及び RHAT 試験で、維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与した関節症性乾癬患者は、12 週時に認められた関節症状に対する有効性を、その後も維持した（第 2.7.3.3.3.4.4.3 項）。

RHAP 試験でも、イキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与した活動性関節症性乾癬患者で、24 週時に、ACR20 改善率で評価した関節症状及び HAQ-DI スコアのベースラインからの平均変化量で評価した身体機能障害の改善、並びに mTSS のベースラインからの平均変化量で評価した関節の構造的損傷進展の抑制が認められた（第 2.7.3.2.5 項）。

以上の結果より、維持投与期間において、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者に対するイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与は妥当であると考える。

以上の有効性及びヘルスアウトカムの結果から、有効性の観点で尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者に対する 12 週間のイキセキズマブ 80 mg Q2W の投与と、その後の 80 mg Q4W による長期間投与は、臨床的効果及び QOL に最大の効果をもたらすと考える。イキセキズマブ 80 mg Q4W 長期投与は、臨床的効果を長期間維持するのに効果的な用法・用量と考える。



IXE/Q12W = Ixekizumab/ixekizumab 80 mg Q12W, IXE/Q4W = Ixekizumab/ixekizumab 80 mg Q4W.

[a] p<.001 versus IXE/Q12W

SOURCES: t_spgaresp_mppee_m_m.rtf, t_pasiresp_mppee_m_m.rtf, t_nrsresp4_mppee_m_m.rtf, t_dlqiresp1_mppee_m_m.rtf, t_dlqiresp5_mppee_m_m.rtf, t_npsiresp1_mppee_m_m.rtf

図 2.7.3.4-3　60 週時の有効性評価項目及びヘルスアウトカムの達成率（MPP-有効性解析対象集団、維持投与期間）（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

局面型皮疹を有する乾癬患者に対するイキセキズマブの有効性の維持効果は、RHAZ 試験及び RHBA 試験における個々の試験結果、及びそれら 2 試験の併合解析セット（MPP-有効性解析対象集団）を用いて評価した（それぞれ第 2.7.3.3.2.2.1.1 項及び第 2.7.3.3.2.3.3 項）。

本項では、副次的目的である維持投与期間中の再発、リバウンド及び再発後の再投与に対する臨床効果に加えて、ノンレスポンダー（12 週時に sPGA スコアが 2 以上の被験者）に分類された被験者の結果を示す。

2.7.3.5.1 被験者の内訳

RHAZ 試験及び RHBA 試験の MPP-有効性解析対象集団 1087 例の被験者の内訳を表 2.7.3.3-31 に示す。

2.7.3.5.2 再発

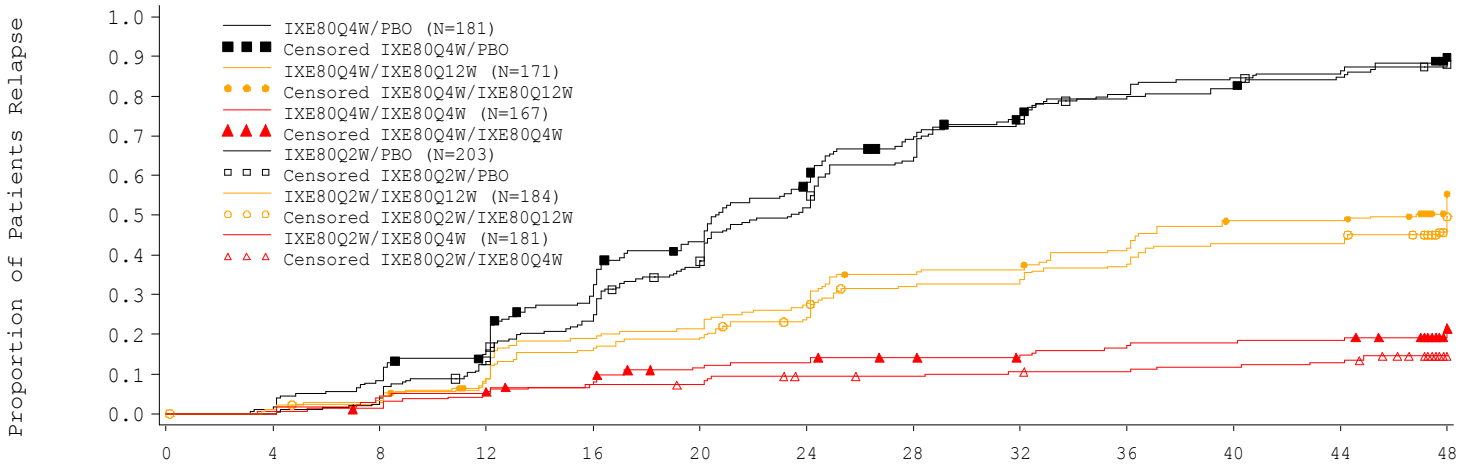
維持投与期間の再発は sPGA スコアが 3 以上（中等度以上）と定義した。RHAZ 試験及び RHBA 試験の MPP-有効性解析対象集団で、再発が認められた被験者の割合（再発率）は、プラセボ投与群で 84.4%、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 50.4%、80 mg Q4W 投与群で 17.2%であった。両イキセキズマブ投与群で、プラセボ投与群と比較して Kaplan-Meier 曲線における再発の割合が統計学的に有意に低く（いずれも $p<0.001$、ログランク検定）、再発までの期間も長かった。また、80 mg Q4W 投与群では 80 mg Q12W 投与群と比較して Kaplan-Meier 曲線における再発の割合が統計学的に有意に低く（$p<0.001$、ログランク検定）（付録表 2.7.3.6-30）、再発までの期間も長かった。

RHAZ 試験及び RHBA 試験における MPP-有効性解析対象集団を対象とした、再発までの期間を図 2.7.3.5-1 に示す。MPP-有効性解析対象集団における、再発までの期間の中央値は、プラセボ投与群で 148 日、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 337 日であった。80 mg Q4W 投与群では再発した被験者が少なく、中央値は算出できなかった。

これらの併合解析セットから得られた結果は、RHAZ 試験及び RHBA 試験の個々の試験結果と類似していた。プラセボ投与群での再発までの期間の中央値は、RHAZ 試験で 148 日であり、RHBA 試験で 147 日であった（付録表 2.7.3.6-31 及び付録表 2.7.3.6-32）。なお、RHAZ 試験の日本人集団における維持投与期間の再発率は、プラセボ投与群で 50.0%（3/6 例）、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 60.0%（3/5 例）、及び 80 mg Q4W 投与群で 0%（0/5 例）であった。

プラセボ投与群では再発率が高く、12 週時に認められたイキセキズマブの効果を維持するためには、12 週時以降もイキセキズマブ投与を継続する必要があることが示された。再発までの期間の中央値からわかるように、プラセボ投与群の半数以上の被験者が 6 ヵ月以内に効果不十分となっており、臨床効果を維持するために 60 週間イキセキズマブを投与することは適切であった。

Kaplan-Meier Plot of Time to Relapse (Loss of Response, sPGA>=3)
Maintenance Dosing Period
(Maintenance Dosing Period Primary Population - Efficacy Evaluable Patients)
Psoriasis Maintenance Integrated Analysis Set (Studies RHAZ and RHBA)
By Individual Dose



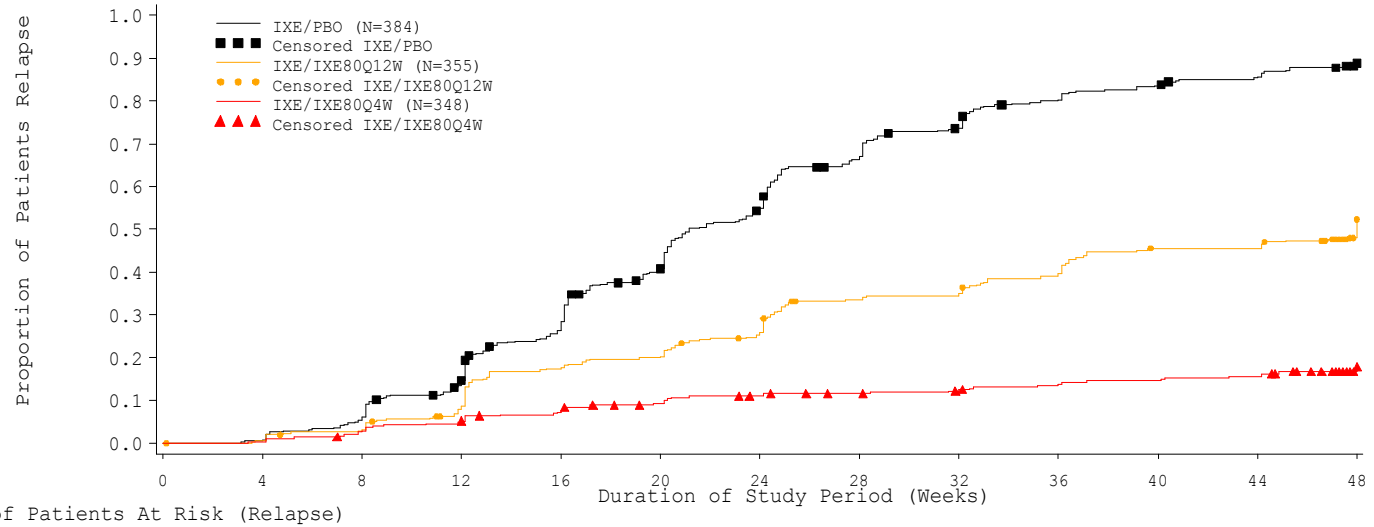
No. of Patients At Risk (Relapse)

IXE80Q4W/PBO	181(2)	179(13)	166(12)	152(26)	124(24)	98(24)	73(20)	50(8)	40(8)	31(4)	27(4)	22(6)	14(1)
IXE80Q4W/IXE80Q12W	171(0)	171(4)	167(10)	154(18)	136(4)	132(10)	122(13)	107(2)	105(8)	96(12)	83(0)	83(3)	70(7)
IXE80Q4W/IXE80Q4W	167(1)	166(1)	164(6)	158(4)	152(7)	142(2)	140(2)	136(0)	134(4)	130(2)	128(1)	127(1)	103(3)
IXE80Q2W/PBO	203(0)	203(5)	198(20)	177(22)	153(27)	124(29)	94(23)	70(18)	52(14)	37(8)	29(2)	26(3)	19(1)
IXE80Q2W/IXE80Q12W	184(2)	181(4)	176(8)	168(15)	153(5)	148(9)	137(15)	120(1)	119(8)	111(10)	101(0)	101(5)	84(6)
IXE80Q2W/IXE80Q4W	181(0)	181(7)	174(2)	172(4)	168(0)	167(4)	161(0)	159(2)	157(0)	156(2)	154(2)	152(3)	123(0)

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; N = number of patients in the analysis population;sPGA = static physician global assessment.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/data/adam/adslp, adtteep
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/f_km_itt_i_ppc.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/tfl_output/f_spgakm_mppee_m_m.rtf

Kaplan-Meier Plot of Time to Relapse (Loss of Response, sPGA>=3)　　Page 2 of 2
Maintenance Dosing Period　　10:03 04FEB2015
(Maintenance Dosing Period Primary Population - Efficacy Evaluable Patients)　　PDPM
Psoriasis Maintenance Integrated Analysis Set (Studies RHAZ and RHBA)
By Pooled Dose



No. of Patients At Risk (Relapse)

IXE/PBO	384(2)	382(18)	364(32)	329(48)	277(51)	222(53)	167(43)	120(26)	92(22)	68(12)	56(6)	48(9)	33(2)
IXE/IXE80Q12W	355(2)	352(8)	343(18)	322(33)	289(9)	280(19)	259(28)	227(3)	224(16)	207(22)	184(0)	184(8)	154(13)
IXE/IXE80Q4W	348(1)	347(8)	338(8)	330(8)	320(7)	309(6)	301(2)	295(2)	291(4)	286(4)	282(3)	279(4)	226(3)

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; N = number of patients in the analysis population;sPGA = static physician global assessment.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/data/adam/adslp, adtteep
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/f_km_itt_i_ppc.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/tfl_output/f_spgakm_mppee_m_m.rtf

図 2.7.3.5-1　各投与群（上）及び併合投与群（下）別の再発（sPGA≥3）までの期間（Kaplan-Meier 法）
（MPP-有効性解析対象集団、維持投与期間）（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

2.7.3.5.3　リバウンド

臨床上の問題として、イキセキズマブの投与中止による疾患のリバウンド（ベースラインからの乾癬症状の著しい悪化）が挙げられる。リバウンドの定義は、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（例、乾癬性紅皮症の発現）とした。

維持投与期間の MPP-有効性解析対象集団において、12 週時にプラセボ投与群へ再無作為化された被験者のうち、再無作為化から 8 週間以内にリバウンドが認められた被験者の割合は 1%未満であった。その内訳は、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q4W 投与された被験者が 2 例、導入投与期間に 80 mg を Q2W 投与された被験者が 1 例であった（付録表 2.7.3.6-33）。

2.7.3.5.4　再発後のイキセキズマブ再投与による有効性

RHAZ 試験及び RHBA 試験の維持投与期間のいずれかの時点で再発（sPGA≥3）を認めた被験者には、イキセキズマブ 80 mg を Q4W で再投与した。

MPP-有効性解析対象集団を対象に、再投与から 12 週間以内に sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）を達成した被験者の割合を表 2.7.3.5-1 に、PASI 75、PASI 90 及び、PASI 100 を達成した被験者の割合を表 2.7.3.5-2 に示す。その他の有効性評価項目の達成率を付録表 2.7.3.6-34、-35、-36、-37、-38 及び-39 に示す。

維持投与期間にプラセボ投与群であり、再発によりイキセキズマブ 80 mg の Q4W 投与を受けた被験者では、12 週間以内の sPGA（0 又は 1）達成率が 69.6%、PASI 75 達成率は 84.5%であった。

乾癬患者を対象とした MPP-有効性解析対象集団の結果は、個々の試験結果と類似していた（付録表 2.7.3.6-40 及び付録表 2.7.3.6-41）。

表 2.7.3.5-1 再投与から 12 週間以内に sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）を達成した被験者の割合（MPP-有効性解析対象集団、維持投与期間）（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

By Individual Dose	PBOResp /PBO (N=11) n (%)	IXE80Q4W /PBO (N=156) n (%)	IXE80Q4W /IXE80Q12W (N=92) n (%)	IXE80Q4W /IXE80Q4W (N=35) n (%)	IXE80Q2W /PBO (N=173) n (%)	IXE80Q2W /IXE80Q12W (N=89) n (%)	IXE80Q2W /IXE80Q4W (N=25) n (%)	Total (N=581) n (%)
Number of Patients Having at Least 1 Assessment Within 12 Weeks after Ixekizumab Re-Treatment (Nx)	11	148	80	28	168	79	24	538
Number (%) of Patients with Response								
sPGA(0,1)	10 (90.9%)	110 (74.3%)	44 (55.0%)	11 (39.3%)	110 (65.5%)	49 (62.0%)	11 (45.8%)	345 (64.1%)
sPGA(0)	6 (54.5%)	54 (36.5%)	11 (13.8%)	4 (14.3%)	49 (29.2%)	13 (16.5%)	3 (12.5%)	140 (26.0%)

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W;
Resp = Responder; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
Percentage is calculated by n/Nx*100%.
All patients in the maintenance dosing period relapse population are on 80 mg ixekizumab Q4W after the time of relapse.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/data/adam/adslp, adqspgap
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/t_spgaresp_mrp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_spgaresp_mrp_m.rtf

By Pooled Dose	IXE/PBO (N=329) n (%)	IXE/IXE80Q12W (N=181) n (%)	IXE/IXE80Q4W (N=60) n (%)	IXE/IXE (N=241) n (%)	Total (N=570) n (%)
Number of Patients Having at Least 1 Assessment Within 12 Weeks after Ixekizumab Re-Treatment (Nx)	316	159	52	211	527
Number (%) of Patients with Response					
sPGA(0,1)	220 (69.6%)	93 (58.5%)	22 (42.3%)	115 (54.5%)	335 (63.6%)
sPGA(0)	103 (32.6%)	24 (15.1%)	7 (13.5%)	31 (14.7%)	134 (25.4%)

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W;
Resp = Responder; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
Percentage is calculated by n/Nx*100%.
All patients in the maintenance dosing period relapse population are on 80 mg ixekizumab Q4W after the time of relapse.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/data/adam/adslp, adqspgap
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/t_spgaresp_mrp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_spgaresp_mrp_m.rtf

表 2.7.3.5-2 再投与から 12 週間以内に PASI 75、PASI 90、PASI 100 を達成した被験者の割合
（MPP-有効性解析対象集団、維持投与期間）（RHAZ 試験及び RHBA 試験）

By Individual Dose	PBOResp /PBO (N=11) n (%)	IXE80Q4W /PBO (N=156) n (%)	IXE80Q4W /IXE80Q12W (N=92) n (%)	IXE80Q4W /IXE80Q4W (N=35) n (%)	IXE80Q2W /PBO (N=173) n (%)	IXE80Q2W /IXE80Q12W (N=89) n (%)	IXE80Q2W /IXE80Q4W (N=25) n (%)	Total (N=581) n (%)
Number of Patients Having at Least 1 Assessment Within 12 Weeks after Ixekizumab Re-Treatment (Nx)	11	148	80	28	168	79	24	538
Number (%) of Patients with Response								
PASI 75	11 (100.0%)	132 (89.2%)	68 (85.0%)	24 (85.7%)	135 (80.4%)	68 (86.1%)	19 (79.2%)	457 (84.9%)
PASI 90	9 (81.8%)	89 (60.1%)	46 (57.5%)	12 (42.9%)	85 (50.6%)	39 (49.4%)	12 (50.0%)	292 (54.3%)
PASI 100	6 (54.5%)	51 (34.5%)	11 (13.8%)	4 (14.3%)	48 (28.6%)	13 (16.5%)	3 (12.5%)	136 (25.3%)

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W;
Resp = Responder; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
Percentage is calculated by n/Nx*100%.
All patients in the maintenance dosing period relapse population are on 80 mg ixekizumab Q4W after the time of relapse.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/data/adam/adslp, adqpasip
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/t_pasiresp_mrp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_pasiresp_mrp_m.rtf

By Pooled Dose	IXE/PBO (N=329) n (%)	IXE/IXE80Q12W (N=181) n (%)	IXE/IXE80Q4W (N=60) n (%)	IXE/IXE (N=241) n (%)	Total (N=570) n (%)
Number of Patients Having at Least 1 Assessment Within 12 Weeks after Ixekizumab Re-Treatment (Nx)	316	159	52	211	527
Number (%) of Patients with Response					
PASI 75	267 (84.5%)	136 (85.5%)	43 (82.7%)	179 (84.8%)	446 (84.6%)
PASI 90	174 (55.1%)	85 (53.5%)	24 (46.2%)	109 (51.7%)	283 (53.7%)
PASI 100	99 (31.3%)	24 (15.1%)	7 (13.5%)	31 (14.7%)	130 (24.7%)

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W;
Resp = Responder; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
Percentage is calculated by n/Nx*100%.
All patients in the maintenance dosing period relapse population are on 80 mg ixekizumab Q4W after the time of relapse.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/data/adam/adslp, adqpasip
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/t_pasiresp_mrp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/integrations/ps_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_pasiresp_mrp_m.rtf

2.7.3.5.5 ノンレスポンダーに対するイキセキズマブの臨床効果

RHAZ 試験及び RHBA 試験において、ノンレスポンダー（12 週時に sPGA スコアが 2 以上）に分類されたすべての被験者に対して、維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与し、臨床効果を検討した。

イキセキズマブ投与に対するノンレスポンダー

RHAZ 試験で、12 週時にノンレスポンダーに分類された被験者に対してイキセキズマブ 80 mg を Q4W 投与した場合の臨床反応を検討した。

導入投与期間はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群であったノンレスポンダー62 例にイキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与した結果、60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は 25.8%（16/62 例）、PASI 75 達成率は 51.6%（32/62 例）であった（付録表 2.7.3.6-42 及び付録表 2.7.3.6-43）。

導入投与期間はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群であったノンレスポンダー78 例にイキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与した結果、60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は 44.9%（35/78 例）、PASI 75 達成率は 62.8%（49/78 例）であった（付録表 2.7.3.6-42 及び付録表 2.7.3.6-43）。

以上の結果より、導入投与期間のイキセキズマブ投与に臨床反応が認められなかった被験者でも、60 週時までの継続投与で臨床的に意義のある乾癬症状の改善を得られることが示唆された。

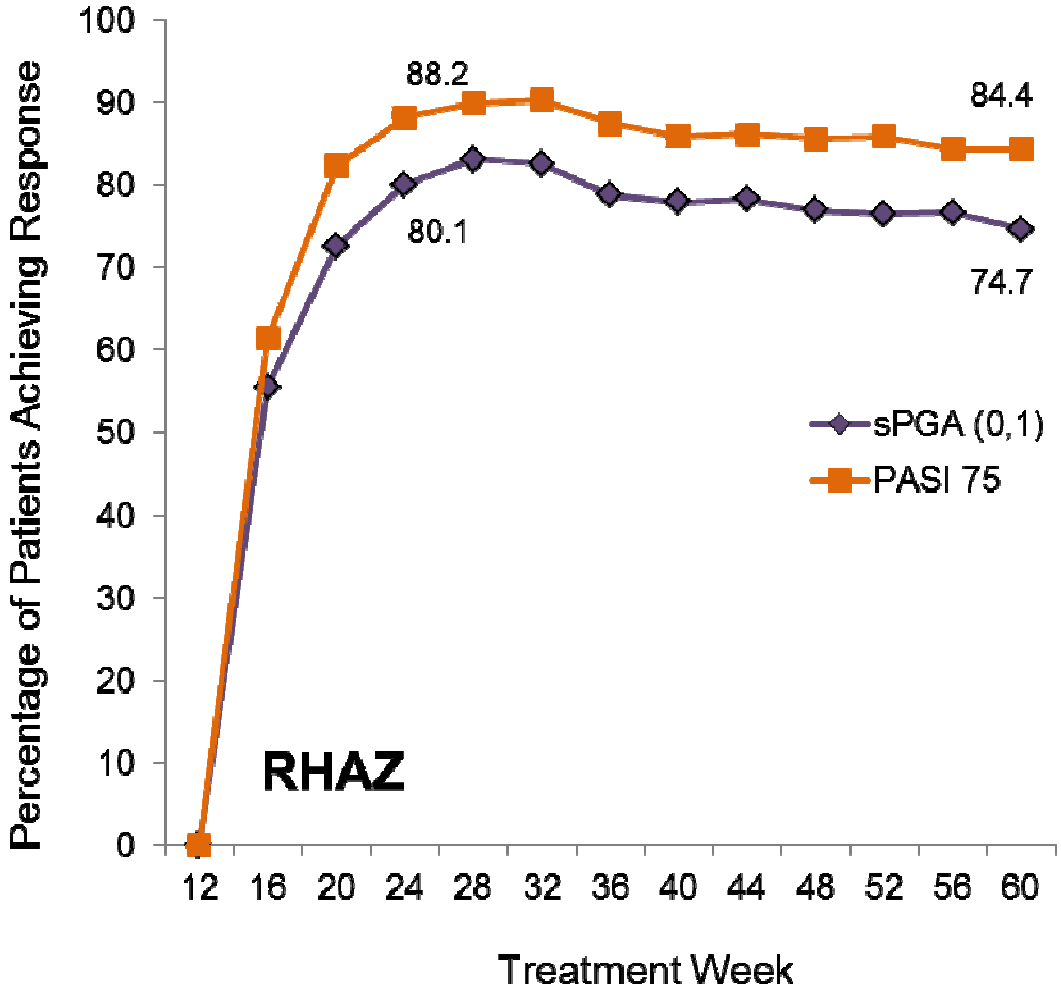
プラセボ投与に対するノンレスポンダー

RHAZ 試験の維持投与期間副次解析集団のうち、導入投与期間はプラセボ投与群であったノンレスポンダー391 例に、イキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与した結果、24 週時（イキセキズマブ投与に切り替え後 12 週時）の sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）は 80.1%（313/391 例）、PASI 75 達成率（NRI）は 88.2%（345/391 例）であった。これら有効性評価指標の高い達成率は維持投与期間を通じて持続し、60 週時（イキセキズマブ投与に切り替え後 48 週時）の sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）は 74.7%（292/391 例）、PASI 75 達成率（NRI）は 84.4%（330/391 例）であった（図 2.7.3.5-2）。

エタネルセプト投与に対するノンレスポンダー

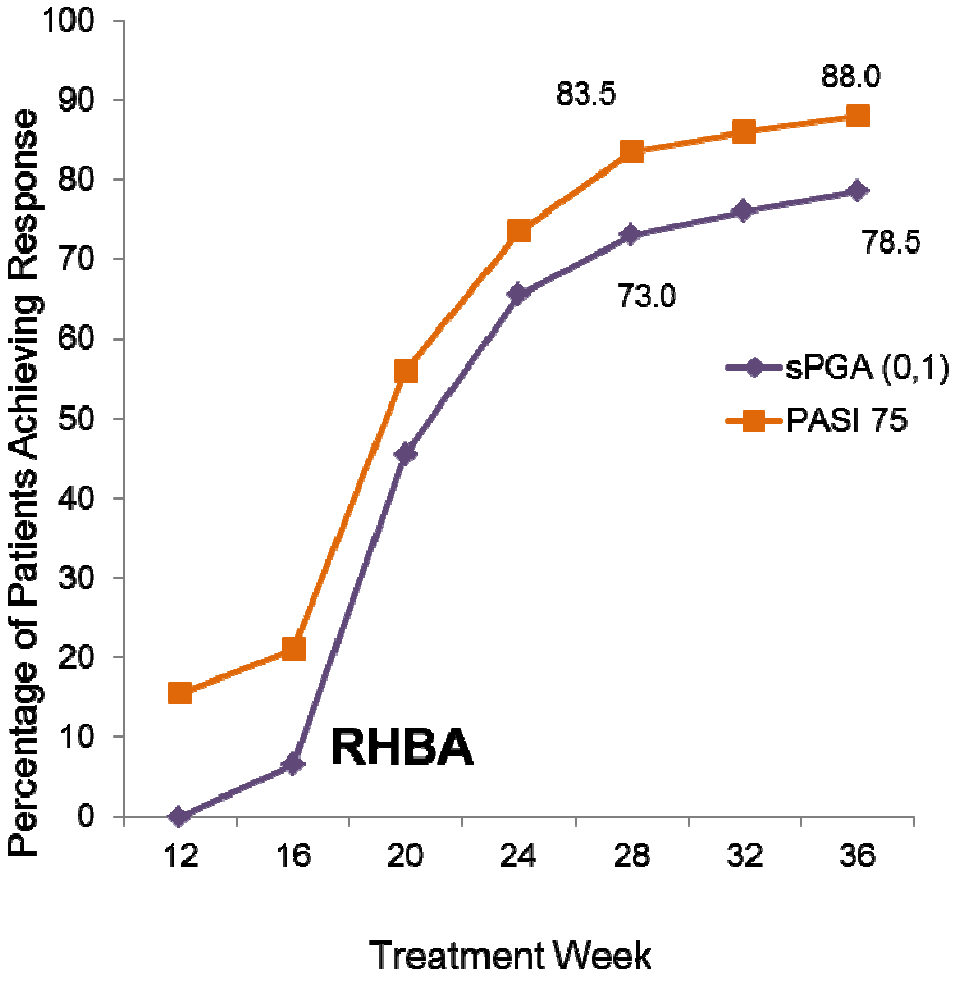
RHBA 試験の維持投与期間副次解析集団のうち、導入投与期間はエタネルセプト投与群であったノンレスポンダー200 例に、イキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与した結果、28 週時（イキセキズマブ投与に切り替え後 12 週時）の sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）は 73.0%（146/200 例）、PASI 75 達成率（NRI）は 83.5%（167/200 例）であった（図 2.7.3.5-3）。

エタネルセプトの投与で臨床効果が認められなかった被験者でも、イキセキズマブの投与に切り替えることにより、臨床的に意義のある乾癬症状の改善を達成する可能性が示唆された。



Abbreviations: NRI = nonresponder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = static Physician Global Assessment.
Note: In RHAZ, 391 patients who did not respond to placebo at Week 12 entered the Maintenance Dosing Period.
SOURCES: t_spgaresp_epbv_msp_m, t_pasi4resp_epbv_msp_m

図 2.7.3.5-2　sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率（NRI）（維持投与期間副次解析集団のうち、プラセボ投与群のノンレスポンダー）（RHAZ 試験）



Abbreviations: NRI = nonresponder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q4W = every 4 weeks; sPGA = static Physician Global Assessment.
Note: Patients treated with etanercept received placebo from Week 12 to Week 16, for drug washout prior to treatment with ixekizumab 80 mg Q4W. Week 28 therefore represents 12 weeks of treatment with ixekizumab 80 mg Q4W in this group. In RHBA, 200 patients who did not respond to etanercept at Week 12 entered the Maintenance Dosing Period.
SOURCES: t_spgaresp_epbv_msp_m, t_pasi4resp_epbv_msp_m

図 2.7.3.5-3　sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率（NRI）（維持投与期間副次解析集団のうち、エタネルセプト投与群のノンレスポンダー）（RHBA 試験）

M2.7.3.6　付録

医薬品部会不提出部分（209 頁～507 頁）

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

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 1
2.7.4.1　医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1　第 III 相試験 4
2.7.4.1.1.2　第 I 相及び第 II 相試験 7
2.7.4.1.1.3　安全性併合解析 15
2.7.4.1.1.4　解析方法及び評価方法 20
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 21
2.7.4.1.2.1　臨床的有効性及び安全性試験 21
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 22
2.7.4.2　有害事象 25
2.7.4.2.1　有害事象の解析 25
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象（TEAE） 25
2.7.4.2.1.2　治験薬との因果関係が否定できない TEAE 37
2.7.4.2.1.3　重症度別の TEAE 41
2.7.4.2.1.4　死亡 43
2.7.4.2.1.5　重篤な有害事象 45
2.7.4.2.1.6　その他の重要な有害事象 52
2.7.4.2.1.6.1　試験中止に至った有害事象 52
2.7.4.2.1.6.2　器官別又は症候群別有害事象の解析 55
2.7.4.2.1.7　治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（TE-ADA）発現有無別の有害事象の要約 64
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 66
2.7.4.3　臨床検査値の評価 67
2.7.4.3.1　血液学的検査値 67
2.7.4.3.1.1　治験薬投与後に発現した血液学的検査値の異常（高値又は低値） 67
2.7.4.3.1.2　ベースラインからの血液学的検査値の平均変化量 71
2.7.4.3.2　生化学的検査値 74
2.7.4.3.2.1　治験薬投与後に発現した生化学的検査値の異常（高値又は低値） 74
2.7.4.3.2.2　ベースラインからの生化学的検査値の平均変化量 78
2.7.4.3.2.3　免疫グロブリンのベースラインからベースライン後最小値への変化 80
2.7.4.3.3　臨床検査値の結論 81
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 83
2.7.4.4.1　バイタルサイン 83
2.7.4.4.1.1　バイタルサインの結論 84
2.7.4.4.2　心電図 84
2.7.4.4.2.1　心電図の結論 88
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 90
2.7.4.5.1　日本人患者の結果 90
2.7.4.5.1.1　日本人乾癬患者に対する安全性 90
2.7.4.5.1.1.1　RHAZ 試験 90
2.7.4.5.1.1.1.1　治験薬への曝露 90
2.7.4.5.1.1.1.1.1　全般的な曝露状況 90
2.7.4.5.1.1.1.1.2　人口統計学的特性及びその他の特性 92
2.7.4.5.1.1.1.2　有害事象 93
2.7.4.5.1.1.1.2.1　有害事象の簡潔な要約 93

2.7.4.5.1.1.1.2.2 比較的よくみられる有害事象 96
2.7.4.5.1.1.1.3 死亡 114
2.7.4.5.1.1.1.4 その他の重篤な有害事象 114
2.7.4.5.1.1.1.5 その他の重要な有害事象 115
2.7.4.5.1.1.1.5.1 試験中止に至った有害事象 115
2.7.4.5.1.1.1.5.2 注目すべき重要な有害事象 116
2.7.4.5.1.1.1.6 臨床検査値の評価 125
2.7.4.5.1.1.1.6.1 血液学的検査値 125
2.7.4.5.1.1.1.6.2 生化学的検査値 127
2.7.4.5.1.1.1.6.3 肝機能検査値 128
2.7.4.5.1.1.1.6.4 結果の要約 129
2.7.4.5.1.1.1.7 免疫原性 130
2.7.4.5.1.1.1.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 130
2.7.4.5.1.1.1.8.1 バイタルサイン 131
2.7.4.5.1.1.1.8.2 心電図 131
2.7.4.5.1.1.1.9 RHAZ 試験の結論 133
2.7.4.5.1.1.2 日本人乾癬患者の安全性併合解析 133
2.7.4.5.1.1.2.1 治験薬への曝露 134
2.7.4.5.1.1.2.1.1 全体的な曝露状況 134
2.7.4.5.1.1.2.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性 137
2.7.4.5.1.1.2.2 有害事象 137
2.7.4.5.1.1.2.2.1 有害事象の簡潔な要約 137
2.7.4.5.1.1.2.2.2 比較的よくみられる有害事象 140
2.7.4.5.1.1.2.2.3 長期投与試験における期間別の有害事象 146
2.7.4.5.1.1.2.2.4 死亡 152
2.7.4.5.1.1.2.2.5 その他の重篤な有害事象 152
2.7.4.5.1.1.2.3 その他の重要な有害事象 152
2.7.4.5.1.1.2.3.1 試験中止に至った有害事象 152
2.7.4.5.1.1.2.3.2 注目すべき重要な有害事象 153
2.7.4.5.1.1.2.4 臨床検査値の評価 157
2.7.4.5.1.1.2.4.1 血液学的検査値、生化学的検査値及び免疫グロブリン 157
2.7.4.5.1.1.2.4.2 免疫原性 158
2.7.4.5.1.1.2.4.3 治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（TE-ADA）発現の有無別の有害事象 158
2.7.4.5.1.1.2.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 159
2.7.4.5.1.1.2.6 日本人乾癬患者の安全性併合解析の結論 160
2.7.4.5.1.1.3 治験薬を自己投与した日本人被験者の安全性評価 160
2.7.4.5.1.1.3.1 RHAZ 試験 160
2.7.4.5.1.1.3.2 RHAT 試験 163
2.7.4.5.1.1.4 日本人乾癬患者に対する安全性結果の要約及び結論 165
2.7.4.5.1.2 日本人関節リウマチ患者の安全性 165
2.7.4.5.1.2.1 RHAL 試験 165
2.7.4.5.1.2.2 日本人関節リウマチ患者の安全性併合解析 165
2.7.4.5.1.2.2.1 日本人関節リウマチ被験者に対する治験薬への曝露 166
2.7.4.5.1.2.2.1.1 日本人関節リウマチ被験者に対する全体の曝露状況 166
2.7.4.5.1.2.2.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性 166
2.7.4.5.1.2.2.2 有害事象 166
2.7.4.5.1.2.2.2.1 有害事象の簡潔な要約 166

2.7.4.5.1.2.2.2.2 比較的よくみられる有害事象 169
2.7.4.5.1.2.2.2.3 死亡 175
2.7.4.5.1.2.2.2.4 重篤な有害事象 175
2.7.4.5.1.2.2.3 その他の重要な有害事象 175
2.7.4.5.1.2.2.3.1 試験中止に至った有害事象 175
2.7.4.5.1.2.2.3.2 注目すべき重要な有害事象 175
2.7.4.5.1.2.2.4 臨床検査値 177
2.7.4.5.1.2.2.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 178
2.7.4.5.1.2.3 日本人関節リウマチ患者に対する安全性の結論 178
2.7.4.5.1.3 日本人膿疱性乾癬患者及び日本人乾癬性紅皮症患者に対する安全性 179
2.7.4.5.1.4 日本人関節症性乾癬患者に対する安全性 179
2.7.4.5.2 関節症性乾癬患者の結果 180
2.7.4.5.2.1 RHAZ 試験及び RHAT 試験における関節症性乾癬患者の結果 180
2.7.4.5.2.2 RHAP 試験における関節症性乾癬患者の結果 180
2.7.4.5.3 内因性要因 184
2.7.4.5.3.1 結論 187
2.7.4.5.4 外因性要因 187
2.7.4.5.4.1 治療歴及び併用薬 187
2.7.4.5.4.1.1 全体集団 187
2.7.4.5.4.1.2 日本人集団 189
2.7.4.5.4.1.3 結論 191
2.7.4.5.4.2 注入器 191
2.7.4.5.5 薬物相互作用 193
2.7.4.5.6 妊娠及び授乳時の使用 193
2.7.4.5.7 薬物乱用 194
2.7.4.5.8 過量投与 195
2.7.4.5.9 離脱症状及びリバウンド 195
2.7.4.5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 195
2.7.4.5.11 注目すべき重要な有害事象 196
2.7.4.5.11.1 感染症 196
2.7.4.5.11.1.1 解析方法 196
2.7.4.5.11.1.1.1 結核又は B 型肝炎に曝露した患者の組み入れ 196
2.7.4.5.11.1.2 感染症に関連する有害事象 197
2.7.4.5.11.1.2.1 PPC 197
2.7.4.5.11.1.2.1.1 TEAE 197
2.7.4.5.11.1.2.1.2 重篤な有害事象 199
2.7.4.5.11.1.2.1.3 試験中止に至った有害事象 199
2.7.4.5.11.1.2.1.4 用量反応性の評価 199
2.7.4.5.11.1.2.1.5 感染症の持続期間 200
2.7.4.5.11.1.2.1.6 注目すべき感染症 200
2.7.4.5.11.1.2.1.7 類似した感染症の分類集団 201
2.7.4.5.11.1.2.1.8 日和見感染 201
2.7.4.5.11.1.2.1.9 Grade 2 以上の好中球数減少を伴う感染症に関連する TEAE 202
2.7.4.5.11.1.2.2 PAC 202
2.7.4.5.11.1.2.3 MPP 203
2.7.4.5.11.1.2.3.1 TEAE 204
2.7.4.5.11.1.2.3.2 重篤な有害事象 205
2.7.4.5.11.1.2.3.3 試験中止に至った有害事象 206
2.7.4.5.11.1.2.3.4 維持投与期間に対する導入投与期間の投与量の影響 206

2.7.4.5.11.1.2.3.5　感染症の持続期間 206
2.7.4.5.11.1.2.3.6　注目すべき感染症 207
2.7.4.5.11.1.2.3.7　日和見感染 208
2.7.4.5.11.1.2.3.8　Grade 2 以上の好中球数減少を伴う感染症に関連する TEAE 208
2.7.4.5.11.1.2.4　APS 208
2.7.4.5.11.1.2.4.1　TEAE 208
2.7.4.5.11.1.2.4.2　重篤な有害事象 209
2.7.4.5.11.1.2.4.3　試験中止に至った有害事象 209
2.7.4.5.11.1.2.4.4　感染症の持続期間 209
2.7.4.5.11.1.2.4.5　注目すべき感染症 209
2.7.4.5.11.1.2.4.6　日和見感染 210
2.7.4.5.11.1.2.4.7　Grade 2 以上の好中球数減少を伴う感染症に関連する TEAE 211
2.7.4.5.11.1.2.5　ARA 211
2.7.4.5.11.1.2.6　カンジダ感染 211
2.7.4.5.11.1.2.6.1　PPC 212
2.7.4.5.11.1.2.6.2　PAC 214
2.7.4.5.11.1.2.6.3　MPP 214
2.7.4.5.11.1.2.6.4　APS 214
2.7.4.5.11.1.2.6.5　ARA 217
2.7.4.5.11.1.2.7　臨床的に重要な症例 217
2.7.4.5.11.1.2.8　結論 218
2.7.4.5.11.2　血球減少症 218
2.7.4.5.11.2.1　解析方法 218
2.7.4.5.11.2.2　血球減少症に関する有害事象 219
2.7.4.5.11.2.2.1　PPC 219
2.7.4.5.11.2.2.2　PAC 220
2.7.4.5.11.2.2.3　MPP 221
2.7.4.5.11.2.2.4　APS 222
2.7.4.5.11.2.2.5　ARA 222
2.7.4.5.11.2.3　血球減少症に関連する臨床検査値 223
2.7.4.5.11.2.3.1　PPC 223
2.7.4.5.11.2.3.2　PAC 225
2.7.4.5.11.2.3.3　MPP 225
2.7.4.5.11.2.3.4　APS 227
2.7.4.5.11.2.3.5　ARA 227
2.7.4.5.11.2.3.6　好中球数の Grade 2 以上へのカテゴリー変化と感染症との関連性 228
2.7.4.5.11.2.3.7　白血球数、好中球数、リンパ球数又は血小板数の CTCAE Grade 異常値の発現又は増悪 228
2.7.4.5.11.2.3.8　Grade 2 以上の好中球減少及びその後の変動 228
2.7.4.5.11.2.3.9　Grade 3 以上の好中球数減少 230
2.7.4.5.11.2.4　結論 230
2.7.4.5.11.3　アレルギー／過敏症 231
2.7.4.5.11.3.1　解析方法 231
2.7.4.5.11.3.2　アレルギー／過敏症に関連する有害事象 232
2.7.4.5.11.3.2.1　PPC 233
2.7.4.5.11.3.2.1.1　TEAE 233
2.7.4.5.11.3.2.1.2　重篤な有害事象 234
2.7.4.5.11.3.2.1.3　試験中止に至った有害事象 235
2.7.4.5.11.3.2.1.4　用量反応性の評価 235
2.7.4.5.11.3.2.2　PAC 235
2.7.4.5.11.3.2.3　MPP 236
2.7.4.5.11.3.2.3.1　TEAE 236

2.7.4.5.11.3.2.3.2　重篤な有害事象 237
2.7.4.5.11.3.2.3.3　試験中止に至った有害事象 237
2.7.4.5.11.3.2.3.4　維持投与期間に対する導入投与期間の投与量の影響 238
2.7.4.5.11.3.2.4　APS 238
2.7.4.5.11.3.2.4.1　TEAE 238
2.7.4.5.11.3.2.4.2　重篤な有害事象 239
2.7.4.5.11.3.2.4.3　試験中止に至った有害事象 240
2.7.4.5.11.3.2.5　ARA 240
2.7.4.5.11.3.2.6　治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（TE-ADA）発現の有無別のアレルギー／過敏症に関連する有害事象 241
2.7.4.5.11.3.2.6.1　PPC 241
2.7.4.5.11.3.2.6.2　APS 244
2.7.4.5.11.3.2.6.3　要約 245
2.7.4.5.11.3.2.7　臨床的に重要な症例 245
2.7.4.5.11.3.2.8　結論 247
2.7.4.5.11.4　注射部位反応 247
2.7.4.5.11.4.1　解析方法 247
2.7.4.5.11.4.2　注射部位反応に関連する有害事象 247
2.7.4.5.11.4.2.1　PPC 248
2.7.4.5.11.4.2.1.1　TEAE 248
2.7.4.5.11.4.2.1.2　重篤な有害事象 248
2.7.4.5.11.4.2.1.3　試験中止に至った有害事象 249
2.7.4.5.11.4.2.1.4　用量反応性の効果 249
2.7.4.5.11.4.2.1.5　その他の解析 249
2.7.4.5.11.4.2.2　PAC 249
2.7.4.5.11.4.2.3　MPP 250
2.7.4.5.11.4.2.3.1　TEAE 250
2.7.4.5.11.4.2.3.2　重篤な有害事象 250
2.7.4.5.11.4.2.3.3　試験中止に至った有害事象 250
2.7.4.5.11.4.2.3.4　維持投与期間に対する導入投与期間の投与量の影響 250
2.7.4.5.11.4.2.3.5　その他の解析 251
2.7.4.5.11.4.2.4　APS 251
2.7.4.5.11.4.2.4.1　TEAE 251
2.7.4.5.11.4.2.4.2　重篤な有害事象 251
2.7.4.5.11.4.2.4.3　試験中止に至った有害事象 252
2.7.4.5.11.4.2.4.4　その他の解析 252
2.7.4.5.11.4.2.5　ARA 252
2.7.4.5.11.4.2.6　治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（TE-ADA）発現の有無別の注射部位反応に関連する有害事象 252
2.7.4.5.11.4.2.6.1　PPC 252
2.7.4.5.11.4.2.6.2　APS 255
2.7.4.5.11.4.2.6.3　要約 255
2.7.4.5.11.4.2.7　臨床的に重要な症例 255
2.7.4.5.11.4.2.8　結論 255
2.7.4.5.11.5　心血管イベント 256
2.7.4.5.11.5.1　解析方法 256
2.7.4.5.11.5.1.1　心血管イベントの判定法 256
2.7.4.5.11.5.1.1.1　主要心血管イベント（MACE） 256
2.7.4.5.11.5.1.1.2　MACE 以外の心血管イベント 256
2.7.4.5.11.5.1.1.3　MedDRA SMQ に基づく MACE の可能性がある事象 256
2.7.4.5.11.5.2　心血管イベントの結果 256

2.7.4.5.11.5.2.1　判定された MACE 256
2.7.4.5.11.5.2.1.1　MACE の概要 256
2.7.4.5.11.5.2.2　乾癬患者における治験薬投与後の心血管イベントのリスク 259
2.7.4.5.11.5.2.3　関節リウマチ患者における MedDRA SMQ 検索に基づく MACE の可能性のある事象 260
2.7.4.5.11.5.2.4　MACE 以外の心血管イベント 260
2.7.4.5.11.5.2.4.1　CEC によって判定された MACE 以外の心血管イベントの概要 260
2.7.4.5.11.5.2.5　考察 261
2.7.4.5.11.5.2.6　結論 263
2.7.4.5.11.6　悪性腫瘍 264
2.7.4.5.11.6.1　解析方法 264
2.7.4.5.11.6.2　悪性腫瘍に関連する有害事象 264
2.7.4.5.11.6.2.1　PPC 264
2.7.4.5.11.6.2.1.1　TEAE 264
2.7.4.5.11.6.2.1.2　重篤な有害事象 265
2.7.4.5.11.6.2.1.3　試験中止に至った有害事象 265
2.7.4.5.11.6.2.1.4　用量反応性の評価 266
2.7.4.5.11.6.2.2　PAC 266
2.7.4.5.11.6.2.3　MPP 266
2.7.4.5.11.6.2.3.1　TEAE 266
2.7.4.5.11.6.2.3.2　重篤な有害事象 267
2.7.4.5.11.6.2.3.3　試験中止に至った有害事象 268
2.7.4.5.11.6.2.3.4　用量反応性の評価 268
2.7.4.5.11.6.2.4　APS 268
2.7.4.5.11.6.2.4.1　TEAE 268
2.7.4.5.11.6.2.4.2　重篤な有害事象 269
2.7.4.5.11.6.2.4.3　試験中止に至った有害事象 269
2.7.4.5.11.6.2.5　ARA 270
2.7.4.5.11.6.3　臨床的に重要な症例 270
2.7.4.5.11.6.3.1　結論 270
2.7.4.5.11.7　肝関連事象 271
2.7.4.5.11.7.1　解析方法 271
2.7.4.5.11.7.2　肝関連事象の臨床検査値 271
2.7.4.5.11.7.2.1　PPC 271
2.7.4.5.11.7.2.2　PAC 273
2.7.4.5.11.7.2.3　MPP 274
2.7.4.5.11.7.2.4　APS 275
2.7.4.5.11.7.2.5　ARA 276
2.7.4.5.11.7.3　肝関連事象の有害事象 277
2.7.4.5.11.7.3.1　PPC 277
2.7.4.5.11.7.3.2　PAC 279
2.7.4.5.11.7.3.3　MPP 279
2.7.4.5.11.7.3.4　APS 280
2.7.4.5.11.7.3.5　ARA 280
2.7.4.5.11.7.4　結論 280
2.7.4.5.11.8　うつ病及び自殺／自傷行為 281
2.7.4.5.11.8.1　解析方法 281
2.7.4.5.11.8.2　QIDS-SR16 によるうつ病及び自殺傾向の評価 282
2.7.4.5.11.8.3　うつ病及び自殺／自傷行為に関連する有害事象 282
2.7.4.5.11.8.3.1　PPC 282
2.7.4.5.11.8.3.2　PAC 283
2.7.4.5.11.8.3.3　MPP 284

2.7.4.5.11.8.3.4　APS 284
2.7.4.5.11.8.3.5　ARA 285
2.7.4.5.11.8.4　結論 285
2.7.4.5.11.9　自己免疫疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む） 286
2.7.4.5.11.9.1　解析方法 286
2.7.4.5.11.9.2　自己免疫疾患に関連する有害事象 286
2.7.4.5.11.9.2.1　PPC 289
2.7.4.5.11.9.2.2　PAC 289
2.7.4.5.11.9.2.3　MPP 290
2.7.4.5.11.9.2.4　APS 290
2.7.4.5.11.9.2.5　ARA 291
2.7.4.5.11.9.2.6　クローン病及び潰瘍性大腸炎が認められた症例の要約 . 292
2.7.4.5.11.9.2.7　結論 292
2.7.4.5.11.10　ニューモシスチス肺炎及び間質性肺炎 293
2.7.4.5.11.10.1　解析方法 293
2.7.4.5.11.10.2　ニューモシスチス肺炎及び間質性肺炎に関連する有害事象.. 293
2.7.4.5.11.10.2.1　PPC 294
2.7.4.5.11.10.2.2　PAC 294
2.7.4.5.11.10.2.3　MPP 294
2.7.4.5.11.10.2.4　APS 294
2.7.4.5.11.10.2.5　ARA 294
2.7.4.5.11.10.2.6　結論 294
2.7.4.6　市販後データ 296

2.7.4　臨床的安全性

略語及び定義一覧

ADA	抗イキセキズマブ抗体（anti-drug antibody）
ALP	アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
ANCOVA	共分散分析（analysis of covariance）
APA	アメリカ精神医学会（American Psychiatric Association）
APS	乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（All Psoriasis Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set）
ARA	関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（All RA Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
ATTC	Antithrombotic Trialists' Collaboration
bDMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬の生物学的製剤（biologic disease-modifying antirheumatic drug）
bDMARD-naive	bDMARD による治療経験のない患者
BSA	体表面積（body surface area）
BMI	体格指数（body mass index）
CASPAR	classification criteria for psoriatic arthritis
CD3	clusters of differentiation 3
CD4	clusters of differentiation 4
CD4/CD8 比	clusters of differentiation 4/ clusters of differentiation 8 ratio
CD8	clusters of differentiation 8
CD16+56	clusters of differentiation 16+56
CD19	clusters of differentiation 19
CEC	臨床事象判定委員会（Clinical Endpoint Committee）
CI	信頼区間（confidence interval）
CK	クレアチンキナーゼ（creatine kinase）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CRF	症例報告書（case report form）
CTCAE	有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse events）
CTD	コモン・テクニカル・ドキュメント（common technical document）
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬（disease-modifying antirheumatic drug）
DNA	デオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid）
HBcAb	B 型肝炎ウイルスコア抗体（hepatitis B core antibody）
HBsAb	B 型肝炎ウイルス表面抗体（hepatitis B surface antibody）
HbsAg	B 型肝炎ウイルス表面抗原（hepatitis B surface antigen）
HBV	B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus）
HDL	高比重リポタンパク（high-density lipoprotein）
HLT	高位語（high level term）
IBD	炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease）
IgA	免疫グロブリン A（immunoglobulin A）
IgG	免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
IgG4	免疫グロブリン G サブクラス 4（immunoglobulin G subclass 4）
IgM	免疫グロブリン M（immunoglobulin M）
IL	インターロイキン（interleukin）
IL-17A	インターロイキン-17A（interleukin-17A）
IXE	イキセキズマブ（ixekizumab）
IXE80Q2W	イキセキズマブ 80 mg を 2 週に 1 回投与
IXE80Q4W	イキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回投与
IXE80Q12W	イキセキズマブ 80 mg を 12 週に 1 回投与

IXE80Q2W/IXE80Q4W	イキセキズマブ 80 mg を導入投与期間に 2 週に 1 回、維持投与期間に 4 週に 1 回投与
IXE80Q2W/IXE80Q12W	イキセキズマブ 80 mg を導入投与期間に 2 週に 1 回、維持投与期間に 12 週に 1 回投与
IXE80Q4W/IXE80Q4W	イキセキズマブ 80 mg を導入投与期間に 4 週に 1 回、維持投与期間に 4 週に 1 回投与
IXE80Q4W/IXE80Q12W	イキセキズマブ 80 mg を導入投与期間に 4 週に 1 回、維持投与期間に 12 週に 1 回投与
J-APS	日本人乾癬患者で構成される併合解析データセット（All Japanese Psoriasis Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set）
J-ARA	日本人関節リウマチ患者で構成される併合解析データセット（All Japanese RA Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set）
LDL	低比重リポタンパク（low-density lipoprotein）
LLLN	the Eli Lilly and Company（Lilly）lower limit of normal
LLN	基準値下限（lower limit of normal）
LSS	Lilly Safety System
MACE	主要心血管イベント（Major Adverse Cardiovascular Events）
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度（mean corpuscular hemoglobin concentration）
MCV	平均赤血球容積（mean corpuscular volume）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MI	心筋梗塞（myocardial infarction）
MPP	乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（Psoriasis Maintenance Integrated Analysis Set）
NK	ナチュラルキラー（natural killer）
NMSC	非黒色腫皮膚癌（non-melanoma skin cancers）
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug）
OR	オッズ比（odds ratio）
PAC	乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（Psoriasis Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set）
PASI	乾癬の面積と重症度の指標（psoriasis area and severity index）
PBO	プラセボ（placebo）
PGA	医師による総合評価（physician global assessment）
PPC	乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set）
PSAP	program safety analysis plan
PT	基本語（preferred term）
PUVA	ソラレン長波長紫外線療法（psoralens and ultraviolet A）
QIDS-SR16	自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価（quick inventory of depressive symptomatology 16 items self report）
QTcF	Fridericia 補正式で補正した QT 間隔（QT interval using Fridericia's correction）
QTcLCTPB	大規模治験対象者集団に基づく補正式を用いた補正 QT 間隔（QT interval corrected for heart rate using a large clinical trial population-based correction）
Q2W	2 週に 1 回（once every 2 weeks）
Q4W	4 週に 1 回（once every 4 weeks）
Q12W	12 週に 1 回（once every 12 weeks）
SD	標準偏差（standard deviation）
SMQ	MedDRA 標準検索式（standardised MedDRA queries）
SOC	器官別大分類（system organ class）

sPGA	医師による静的総合評価（static physician global assessment）
sPGA（0 又は 1）	医師による静的総合評価（sPGA）スコアが 0（無症状）又は 1（ごく軽度）
TE-ADA	治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（treatment-emergent anti-drug antibody）
TEAE	治験薬投与後で、かつ投与期間の最終来院時までに発現又は悪化した有害事象（Treatment-emergent Adverse Event）
TNF	腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）
TNF-IR	腫瘍壊死因子阻害剤の前治療で効果不十分（tumor necrosis factor, inadequate responder）
ULN	基準値上限（upper limit of normal）
VLDL	超低密度リポタンパク（very low density lipoprotein）
γ-GTP	γ - グルタミルトランスペプチダーゼ（gamma-glutamyl-transpeptidase）

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

イキセキズマブの臨床的安全性は、乾癬患者を対象とした 7 試験、関節リウマチ患者を対象とした 4 試験、及び活動性関節症性乾癬患者を対象とした 1 試験の計 12 試験で評価した。各試験の要約を表 2.7.4.1-1 に示す。

12 試験の臨床試験のうち、乾癬患者を対象とした外国第 II 相試験［I1F-MC-RHAJ 試験（RHAJ 試験）］及び第 III 相試験 4 試験［第 III 相国際共同試験 I1F-MC-RHAZ 試験（RHAZ 試験）、外国第 III 相試験 I1F-MC-RHBA 試験（RHBA 試験）及び I1F-MC-RHBC 試験（RHBC 試験）、及び国内第 III 相試験 I1F-JE-RHAT 試験（RHAT 試験）］、活動性関節症性乾癬患者を対象とした第 III 相国際共同試験［I1F-MC-RHAP（RHAP 試験）］、並びに関節リウマチ患者を対象とした国内第 I 相試験［I1F-JE-RHAL 試験（RHAL 試験）］及び外国第 II 相試験［I1F-MC-RHAK 試験（RHAK 試験）］の計 8 試験を国内の医薬品製造販売承認申請（以下、本承認申請）の評価資料とした。その他、乾癬患者を対象とした外国第 I 相試験［I1F-MC-RHAG 試験（RHAG 試験）］及び外国第 III 相試験［I1F-MC-RHBL 試験（RHBL 試験）］、並びに関節リウマチ患者を対象とした第 I 相試験 2 試験［外国第 I 相試験 I1F-MC-RHAF 試験（RHAF 試験）及び国内第 I 相試験 I1F-JE-RHAM 試験（RHAM 試験）］の計 4 試験を参考資料とした。日本人患者は乾癬患者を対象とした 2 試験、活動性関節症性乾癬患者を対象とした 1 試験、及び関節リウマチ患者を対象とした 2 試験に参加した。乾癬患者を対象とした 2 試験は、第 III 相国際共同プラセボ対照比較試験（RHAZ 試験）及び国内第 III 相長期投与試験（RHAT 試験）であった。活動性関節症性乾癬患者を対象とした 1 試験は、第 III 相国際共同プラセボ対照比較試験（RHAP 試験）であった。関節リウマチ患者を対象とした 2 試験は、国内第 I 相試験（RHAL 試験）及び国内第 I 相長期投与試験（RHAM 試験）であった。

12 試験のうち 7 試験（RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC、RHAP 及び RHBL 試験）は試験継続中で、これらの試験については、中間集計の結果を示した（データカットオフ日は RHBA 試験が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、RHAP 試験が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、その他は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

2.7.4.1.1.1 第 III 相試験

RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者［体表面積（BSA）≥10%、医師による静的総合評価（sPGA）≥3、ベースライン時の乾癬の面積と重症度の指標（PASI）≥12］で、光線療法及び／又は乾癬の全身療法の適応となる患者を対象とし、二重盲検、プラセボ対照による、第 III 相試験 3 試験（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）を実施した（表 2.7.4.1-1）。治療早期に最適な投与方法は、反応維持に必要な投与方法と異なる可能性があるため、導入投与期間（12 週間）及び維持投与期間（48 週間）の投与方法を個別に設定した。これらの試験におけるイキセキズマブの投与方法を以下に示す。

導入投与期間

- イキセキズマブ 160 mg 単回皮下投与を開始用量として、以降は 80 mg を 2 週に 1 回（Q2W）皮下投与
- イキセキズマブ 160 mg 単回皮下投与を開始用量として、以降は 80 mg を 4 週に 1 回（Q4W）皮下投与

上記のイキセキズマブ投与群に加え、被験者をプラセボ投与群（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）又は実薬対照のエタネルセプト投与群（RHBA 及び RHBC 試験）に無作為に割り付けた。

維持投与期間

RHAZ 及び RHBA 試験では、導入投与期間にイキセキズマブを投与され、12 週時に sPGA スコアが 0 又は 1［sPGA（0 又は 1）］を達成した被験者（レスポンダー）を、12 週時にプラセボ投与群又は以下のイキセキズマブ投与群のいずれかに 1：1：1 の割合で再無作為化し、維持投与期間主要解析集団とした。

- イキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回（Q4W）皮下投与
- イキセキズマブ 80 mg を 12 週に 1 回（Q12W）皮下投与

導入投与期間にプラセボ又はイキセキズマブを投与され、12 週時に sPGA スコアが 2 以上の被験者（ノンレスポンダー）を、12 週時にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群とし、維持投与期間副次解析集団とした。また、導入投与期間にプラセボを投与され、12 週時にレスポンダーとなった被験者は、維持投与期間にプラセボ（Q4W）投与を継続し、維持投与期間副次解析集団に含めた。12 週時にレスポンダーとなった被験者のうち、維持投与期間に再発が認められた被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q4W を投与し、維持投与期間再発集団とした。

導入投与期間及び維持投与期間を通した 4 つの投与方法（Q2W/Q4W、Q2W/Q12W、Q4W/Q4W 及び Q4W/Q12W）で 60 週間、二重盲検下でプラセボを対照に比較した。

継続投与期間

維持投与期間（RHBC 試験では導入投与期間）を完了した被験者を対象に、264 週時まで、維持投与期間と同じ用量でイキセキズマブ又はプラセボの投与を継続した［RHBC 試験ではすべての被験者にイキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回（Q4W）投与した］。

血清中イキセキズマブ濃度を速やかに定常状態に到達させ、早期の効果発現を誘導するために、イキセキズマブ 160 mg を開始用量として設定した。

RHAZ 試験は日本人が参加した国際共同治験であり、日本人集団及び全体集団の安全性の結果を第 2.7.4.5.1 項に示し、それらの類似性を評価した。また、第 II 相の外国用量設定試験で得た結果の日本人への外挿の可否を検討するにあたり、RHAZ 試験の日本人集団と外国人集団との安全性、有効性（第 2.7.3.3 項）及び薬物動態（第 2.7.2.3 項）を比較した。

なお、RHAZ 試験に参加し、CASPAR（classification criteria for psoriatic arthritis）基準に基づいて関節症性乾癬とも診断された被験者（日本人のみ）の安全性は、局面型皮疹を有する乾癬患者に含めて評価した。

RHAT 試験

RHAT 試験は、国内で実施された第 III 相、単群、非盲検、長期投与試験である。中等症から重症の局面型皮疹を有する日本人乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）患者、膿疱性乾癬（汎発膿疱性乾癬）患者及び乾癬性紅皮症患者を対象に、開始用量 160 mg のイキセキズマブを投与した後、導入投与期間（12 週間）にイキセキズマブ 80 mg を 2 週に 1 回（Q2W）投与し、維持投与期間（40 週間）にイキセキズマブを 4 週に 1 回（Q4W）投与したときの安全性を評価した（第 2.7.4.5.1 項）。なお、CASPAR 基準に基づいて関節症性乾癬とも診断された被験者の安全性は、局面型皮疹を有する乾癬患者に含めて評価した。

RHBL 試験

RHBL 試験は、第 III 相、無作為化、非盲検、並行群間比較試験である。中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、開始用量 160 mg のイキセキズマブを投与した後、投与期間において、プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを用いて 80 mg を 2 週に 1 回（Q2W）、12 週間投与したときの安全性を評価した（第 2.7.4.5.4.2 項）。また、継続投与期間（40 週間）では、投与期間を完了した被験者を対象に、すべての被験者にプレフィルドシリンジを用いてイキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回（Q4W）投与した。本承認申請に用いた臨床試験のうち、オートインジェクターを用いたのは RHBL 試験のみである。

RHAP 試験

RHAP 試験は、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）の生物学的製剤（bDMARD）による治療経験のない活動性関節症性乾癬患者を対象とし、イキセキズマブの有効性及び安全性の評価を目的とした、第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験である。RHAP 試験では開始用量 160 mg のイキセキズマブを投与した後、二重盲検投与期間（24 週間）にイキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回（Q4W）又は 2 週に 1 回（Q2W）投与した。イキセキズマブ投与群に加え、被験者をプラセボ投与群又は実薬対照のアダリムマブ投与群に無作為に割り付けた。

RHAP 試験で得られた活動性関節症性乾癬患者における安全性は第 2.7.6.12 項に示した。

第 III 相試験では、一定の条件を満たした患者では、自己投与することを可とした。0 週時における治験薬の 1 回目の投与は治験担当医師又は実施医療機関の担当者が行い、2 回目の投与は、治験担当医師又は実施医療機関の担当者の監督下で被験者が行った。被験者が一人で自己注射を十分行えると治験担当医師が判断すれば、これ以降は、被験者

による自己投与が可能であった。日本人の自己投与した際の安全性を RHAT、RHAZ 及び RHAP 試験において評価した（第 2.7.4.5.1 項）。

2.7.4.1.1.2 第 I 相及び第 II 相試験

RHAG 試験

RHAG 試験は、第 I 相、無作為化、被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、用量漸増試験である。尋常性乾癬患者を対象とした、イキセキズマブの proof-of-concept 試験であり、イキセキズマブを反復投与したとき（イキセキズマブ 5、15、50 又は 150 mg 皮下投与、又はイキセキズマブ 15 mg 静脈内投与）の安全性及び忍容性をプラセボと比較検討した。

RHAJ 試験

RHAJ 試験は、2 つのパートからなる第 II 相試験であり、Part A（20 週間）は無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量反応試験、Part B（最長 240 週間）は長期継続、非盲検試験である。中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、イキセキズマブの適切な投与方法［最初の 1 ヵ月はイキセキズマブ 10、25、75 又は 150 mg の 2 週に 1 回（Q2W）の皮下投与、その後は 4 週に 1 回（Q4W）の皮下投与］を検討した。

安全性の評価には、関節リウマチ患者を対象とした完了した第 I 相試験 3 試験（RHAF、RHAL 及び RHAM 試験）及び完了した第 II 相試験（RHAK 試験）の計 4 試験の安全性の結果も用いた。

RHAF 試験

RHAF 試験は、関節リウマチ患者を対象とした第 I 相、多施設共同試験であり、Part A と Part B の 2 つのパートに分けて実施した。Part A では、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験でイキセキズマブ 0.06、0.2、0.6 及び 2.0 mg/kg 単回投与時の安全性及び忍容性を検討した。Part B では、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、イキセキズマブ 0.2、0.6 及び 2.0 mg/kg の反復投与時の安全性及び有効性を検討した。

RHAL 試験

RHAL 試験は、メトトレキサート（MTX）を使用している関節リウマチ患者を対象とした、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、用量漸増試験であり、イキセキズマブの 4 用量［30、80 及び 180 mg を 2 週に 1 回投与（Q2W）、又は 120 mg を週 1 回投与（Q1W）］の安全性及び忍容性、並びに薬物動態及び薬力学的特性を検討した。

RHAM 試験

RHAM 試験は、先行する RHAL 試験を完了した関節リウマチ患者を対象とした、多施設共同、非盲検、継続投与試験で、イキセキズマブ 30 mg もしくは 80 mg を 2 週に 1 回、又は 160 mg を 4 週に 1 回、44 週間皮下投与した。

RHAK 試験

RHAK 試験は、従来の DMARD を使用している関節リウマチ患者のうち、疾患修飾性抗リウマチ薬の生物学的製剤による治療経験のない患者（bDMARD-naive）及び腫瘍壊死因子阻害剤の前治療で効果不十分（TNF-IR）の患者を対象にした、第 II 相、多施設共同試験であり、Part A と Part B の 2 つのパートに分けて実施した。Part A では、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量反応試験でイキセキズマブ 3、10、30、80 又は 180 mg の安全性及び有効性を検討した。Part B（任意参加）は長期継続、非盲検試験で、イキセキズマブ 160 mg を 48 週間継続投与した。

表 2.7.4.1-1　イキセキズマブの安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験の種類	適応症	試験番号	試験デザイン	無作為化被験者数（組入れ時）	対象集団	投与期間	被検薬及び対照薬の投与量・投与方法
局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした主軸となる第 III 相試験プラセボ対照及び／又は実薬対照試験							
プラセボ対照試験	乾癬	RHAZ（評価資料）	第 III 相、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	合計 1296 例［イキセキズマブ 80 mg Q2W（433）、イキセキズマブ 80 mg Q4W（432）、プラセボ（431）］	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（関節症性乾癬患者を含む）	導入投与期間：12 週間 維持投与期間：48 週間（12～60 週） 継続投与期間：204 週間（60～264 週）	導入投与期間：イキセキズマブ 160 mg 又はプラセボを 0 週時に皮下投与、以降 80 mg Q2W、80 mg Q4W 又はプラセボ Q2W を皮下投与 維持投与期間：イキセキズマブ 80 mg Q4W、80 mg Q12W 又はプラセボ Q4W を皮下投与 継続投与期間：イキセキズマブ 80 mg Q4W、80 mg Q12W 又はプラセボ Q4W を皮下投与
プラセボ及び実薬対照試験	乾癬	RHBA（評価資料）	第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、実薬対照、並行群間比較試験	合計 1224 例［イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与（351）、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与（347）、エタネルセプト投与（358）、プラセボ投与（168）］	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者で、光線療法及び／又は乾癬の全身療法の対象患者	導入投与期間：12 週間 維持投与期間：48 週間（12～60 週） 継続投与期間：204 週間（60～264 週）	導入投与期間：イキセキズマブ 160 mg、エタネルセプト 50 mg 又はプラセボを 0 週時に皮下投与、以降 80 mg Q2W、80 mg Q4W、エタネルセプト 50 mg（週 2 回）又はプラセボ Q2W を皮下投与 維持投与期間：イキセキズマブ 80 mg Q4W、80 mg Q12W 又はプラセボ Q4W を皮下投与 継続投与期間：イキセキズマブ 80 mg Q4W、80 mg Q12W 又はプラセボ Q4W を皮下投与

試験の種類	適応症	試験番号	試験デザイン	無作為化被験者数（組入れ時）	対象集団	投与期間	被検薬及び対照薬の投与量・投与方法
		RHBC（評価資料）	第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、実薬対照、並行群間比較試験	合計 1346 例［イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与（385）、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与（386）、エタネルセプト投与（382）、プラセボ投与（193）］	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者で、光線療法及び／又は乾癬の全身療法の対象患者	導入投与期間：12 週間 継続投与期間：252 週間（12～264 週）	導入投与期間：イキセキズマブ 160 mg、エタネルセプト 50 mg 又はプラセボを 0 週時に皮下投与、以降 80 mg Q2W、80 mg Q4W、エタネルセプト 50 mg（週 2 回）又はプラセボ Q2W を皮下投与 継続投与期間：イキセキズマブ 80 mg Q4W を皮下投与
申請に含まれるその他の臨床試験							
プラセボ対照試験	乾癬	RHAJ（評価資料）	第 II 相、多施設共同、無作為化、2 Part からなるプラセボ対照試験 Part A：16 週間（A から B へ移行する場合は 20 週間）、二重盲検化、並行群間比較、用量反応試験 Part B：240 週間、非盲検、長期継続試験	合計 142 例［イキセキズマブ投与（115）、プラセボ投与（27）］	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者で、光線療法及び／又は乾癬の全身療法の対象患者	Part A：16 週間（A から B へ移行する場合は 20 週間）、 Part B：240 週間、非盲検、長期継続試験	Part A：イキセキズマブ 10、25、75、150 mg 又はプラセボを 0、2、4、8、12 及び 16 週時に皮下投与 Part B：イキセキズマブ 120 mg Q4W を皮下投与 治験実施計画書（c 版：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日承認）の適用開始以降は、最長 240 週時（5 年）まで、イキセキズマブ 80 mg Q4W を皮下投与
		RHAG（参考資料）	第 I 相、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	合計 46 例［イキセキズマブ投与（37）、プラセボ投与（9）］	重症の尋常性乾癬患者で、生物学的療法の対象患者	6 週間	イキセキズマブ Q2W 又はプラセボ Q2W を合計 3 回投与： 1 回 5、15、50 又は 150 mg を皮下投与、及び 15 mg を静脈内投与

試験の種類	適応症	試験番号	試験デザイン	無作為化被験者数（組入れ時）	対象集団	投与期間	被検薬及び対照薬の投与量・投与方法
プラセボ及び実薬対照試験	関節症性乾癬	RHAP（評価資料）	第 III 相、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	合計 417 例［イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与（107）、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与（103）、アダリムマブ投与（101）、プラセボ投与（106）］	bDMARD による治療経験のない活動性関節症性乾癬患者	二重盲検投与期間：24 週間 継続投与期間：28 週間（24～52 週） 長期継続投与期間：104 週間（52～156 週）	二重盲検投与期間：イキセキズマブ 160 mg、アダリムマブ 40 mg 又はプラセボを 0 週時に皮下投与、以降 80 mg Q4W、80 mg Q2W、アダリムマブ 40 mg Q2W 又はプラセボ Q2W を皮下投与 継続投与期間及び長期継続投与期間：イキセキズマブ 80 mg Q4W 又は 80 mg Q2W を皮下投与
非盲検試験	乾癬	RHAT（評価資料）	第 III 相、多施設共同、単群、非盲検、長期継続試験	合計 91 例	日本人の乾癬患者［中等症から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、乾癬性紅皮症患者］	導入投与期間：12 週間 維持投与期間：40 週間（12～52 週） 治験薬投与休止期間：52～最長 100 週 治験薬再投与期間：治験薬再投与から最長 192 週間	導入投与期間：イキセキズマブを開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg Q2W を皮下投与 維持投与期間及び治験薬再投与期間：イキセキズマブ 80 mg Q4W を皮下投与

試験の種類	適応症	試験番号	試験デザイン	無作為化被験者数（組入れ時）	対象集団	投与期間	被検薬及び対照薬の投与量・投与方法
		RHBL（参考資料）	第 III 相、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較、イキセキズマブの皮下投与後に、注射器材（プレフィルドシリンジ又はオートインジェクター）、投与部位（腕、大腿部又は腹部）及び体重が薬物動態に与える影響を検討する試験	合計 204 例	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者	投与期間：12 週間 継続投与期間：40 週間（12～52 週）	投与期間：イキセキズマブを開始用量 160 mg、以降 80 mg Q2W を、プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを用いて皮下投与 継続投与期間：イキセキズマブ 80 mg Q4W を、プレフィルドシリンジを用いて皮下投与
関節リウマチの評価に用いた試験	関節リウマチ	RHAF（参考資料）	2 つのパートからなる、第 I 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 Part A：単回静脈内投与、用量漸増試験 Part B：並行群間比較、反復投与試験（20 週からなる試験）	Part A：合計 20 例［イキセキズマブ投与（16）、プラセボ投与（4） Part B：合計 77 例［イキセキズマブ投与（59）、プラセボ投与（18）］	経口型の DMARDs の投与を受けていた活動性関節リウマチ患者	10 週間	Part A：イキセキズマブ 0.06、0.2、0.6、2 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与 Part B：イキセキズマブ 0.2、0.6、2 mg/kg Q2W 又はプラセボを合計 5 回静脈内投与

試験の種類	適応症	試験番号	試験デザイン	無作為化被験者数（組入れ時）	対象集団	投与期間	被検薬及び対照薬の投与量・投与方法
		RHAK（評価資料）	2つのパートからなる第II相、多施設共同、無作為化、並行群間比較、プラセボ対照試験 Part A：二重盲検試験 Part B：非盲検試験	合計448例［bDMARD-naive患者（260）、TNF-IR患者（188）］	従来のDMARDを併用している活動性関節リウマチ患者（bDMARD-naive及びTNF-IR患者）	60週間	Part A：bDMARD-naive患者に対し、イキセキズマブ3、10、30、80、180 mg又はプラセボを0、1、2、4、6、8、10週時に皮下投与 TNF-IR患者に対し、イキセキズマブ80、180 mg又はプラセボを皮下投与 Part B：イキセキズマブ160 mgを16、18、20週時に、以降60週時までQ4Wを皮下投与
		RHAL（評価資料）	第I相、12週間からなる多施設共同、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	合計32例［イキセキズマブ投与（24）、プラセボ投与（8）］	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	12週間	最初の3コホート：イキセキズマブ30、80、180 mg又はプラセボを0、1、2、4、6、8、10週時に皮下投与 最終コホート：イキセキズマブを初回用量240 mg、又はプラセボを0週時に皮下投与、以降120 mg又はプラセボを1～10週時にQ1Wを皮下投与
		RHAM（参考資料）	RHAL試験を完了した被験者を対象とした第I相、多施設共同、非盲検試験	合計28例	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	48週間の投与期間、56週時の後観察来院及び68週時の安全性確認の来院からなる	0週時を含め、初回から3回目までイキセキズマブ30、80 mgをQ1W、以降はQ2Wを皮下投与、又は、0週時を含め、初回から3回目までイキセキズマブ160 mgをQ2W、以降はQ4Wを皮下投与 RHAL試験においてイキセキズマブ180 mgの安全性が確認された後は、160 mg Q4Wを皮下投与

略称： bDMARD＝疾患修飾性抗リウマチ薬の生物学的製剤、bDMARD-naive患者＝bDMARDによる治療経験のない患者、TFN-IR患者＝腫瘍壊死因子阻害剤（TNF 阻害剤）に効果不十分の関節リウマチ患者、BSA＝体表面積、DMARD＝疾患修飾性抗リウマチ薬、PASI＝乾癬の面積と重症度の指標、Q1W=週に 1 回、Q2W=2 週に 1 回、Q4W=4 週に 1 回、Q12W=12 週に 1 回、RHBA=I1F-MC-RHBA 試験、RHBC=I1F-MC-RHBC 試験、RHAF=I1F-MC-RHAF 試験、RHAG=I1F-MC-RHAG 試験、RHAJ=I1F-MC-RHAJ 試験、RHAK=I1F-MC-RHAK 試験、RHAL=I1F-JE-RHAL 試験、RHAM=I1F-JE-RHAM 試験、RHAT=I1F-JE-RHAT 試験、

RHAZ=I1F-MC-RHAZ 試験、RHBL=I1F-MC-RHBL 試験、sPGA＝医師による静的総合評価、TNF＝腫瘍壊死因子、TNF-IR 患者＝TNF 阻害剤に効果不十分の関節リウマチ患者
（Sources：各試験の治験実施計画書及び総括報告書）

2.7.4.1.1.3 安全性併合解析

イキセキズマブの安全性の解析には、計 7 種類の併合解析データセットを用いた。併合解析データセットの詳細を表 2.7.4.1-2 に示す。なお、併合解析には乾癬患者及び関節リウマチ患者を対象とした試験を用い、活動性関節症性乾癬患者を対象とした RHAP 試験を含めた併合解析は実施しなかった。

全体集団での安全性を 5 種類の併合解析データセットを用いて評価した。

導入投与期間（0～12 週）におけるイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群、80 mg Q4W 投与群及びプラセボ投与群での安全性の比較を RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験を併合した「乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set、PPC）」に基づき実施した。

加えて、実薬対照比較試験（RHBA 及び RHBC 試験）の導入投与期間の結果（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群）で構成される「乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（Psoriasis Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set、PAC）」に基づき、主にイキセキズマブ投与群とエタネルセプト投与群との安全性を比較した。

維持投与期間（12～60 週）におけるイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q12W 投与群及びプラセボ投与群での安全性の比較は RHAZ 及び RHBA 試験を併合した「乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（Psoriasis Maintenance Integrated Analysis Set、MPP）」に基づき実施した。MPP には、12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成した被験者（レスポンダーとなった被験者）の維持投与期間での結果が含まれ、維持投与期間は、60 週までの投与、中止時、もしくは再発時（sPGA≥3）までとした。維持投与期間副次解析集団及び維持投与期間再発集団の結果は、MPP-安全性解析対象集団の対象外とした。

イキセキズマブの長期投与時の安全性は、イキセキズマブを投与されたすべての乾癬患者を含む「乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（All Psoriasis Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set、APS）」に基づき評価した。APS では、導入投与期間、維持投与期間及び継続投与期間を含むすべての投与期間を集計対象とした。

また、RHAF、RHAK、RHAL 及び RHAM 試験を併合した「関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の併合解析セット［All Rheumatoid Arthritis (RA) Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set、ARA］」の結果を評価に用いた。

日本人集団での安全性は 2 種類の併合解析データセットを用いて評価した。イキセキズマブを投与されたすべての日本人乾癬患者で構成される併合解析データセット（All Japanese Psoriasis Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set、J-APS）及び関節リウマチ患者で構成される併合解析データセット（All Japanese RA Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set、J-ARA）を作成した（第 2.7.4.5.1 項）。国内の承認申請において、全体集団での安全性の結果に基づいて日本人集団での安全性の評価を行うことの可否を検討するにあたり、J-APS と APS の結果の類似性を評価した（第 2.7.4.5.1 項）。

表 2.7.4.1-2　乾癬を適応症としたイキセキズマブの安全性併合解析に用いた試験（各併合解析における投与群）
（投与期間及び解析対象集団）

併合解析データセット	投与期間	解析対象集団	投与群	比較した投与群
乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）[a]	導入投与期間	Ps Safety Population[b]	· Pooled placebo · Pooled ixekizumab · Pooled ixekizumab 80 mg Q4W · Pooled ixekizumab 80 mg Q2W	· Pooled ixekizumab vs pooled placebo (safety only) · Pooled ixekizumab 80 mg Q4W vs pooled placebo · Pooled ixekizumab 80 mg Q2W vs pooled placebo · Pooled ixekizumab 80 mg Q2W vs pooled 80 mg Q4W (dose-response relationship)
乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PAC）（RHBA 及び RHBC 試験）	導入投与期間	Ps Safety Population[b]	· Pooled placebo · Pooled etanercept · Pooled ixekizumab · Pooled ixekizumab 80 mg Q4W · Pooled ixekizumab 80 mg Q2W	· Pooled ixekizumab vs pooled placebo (safety only) · Pooled etanercept vs pooled placebo (safety only) · Pooled ixekizumab vs pooled etanercept · Pooled ixekizumab 80 mg Q4W vs pooled placebo · Pooled ixekizumab 80 mg Q2W vs pooled placebo · Pooled ixekizumab 80 mg Q4W vs pooled etanercept · Pooled ixekizumab 80 mg Q2W vs pooled etanercept

併合解析データセット	投与期間	解析対象集団	投与群	比較した投与群
乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（MPP）（RHAZ及びRHBA試験）	維持投与期間	Maintenance Dosing Period Primary Population（MPP-安全性解析対象集団）[c]	· Pooled placebo · Pooled ixekizumab 80 mg Q12W · Pooled ixekizumab 80 mg Q4W · Pooled ixekizumab · Pooled ixekizumab 80 mg Q2W/Q4W (dose-response relationship only) · Pooled ixekizumab 80 mg Q4W/Q4W (dose-response relationship only)	· Pooled ixekizumab vs pooled placebo (safety only) · Pooled ixekizumab 80 mg Q12W vs pooled placebo · Pooled ixekizumab 80 mg Q4W vs pooled placebo · Pooled ixekizumab 80 mg Q4W vs pooled 80 mg Q12W (dose-response relationship) · Pooled ixekizumab 80 mg Q2W/Q4W vs pooled 80 mg Q4W/Q4W (dose-response relationship)
乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC及びRHBL試験）	イキセキズマブを投与されたすべての投与期間	All Ps Ixekizumab Exposures Safety Population（APS-安全性解析対象集団）[d]	Pooled ixekizumab[f]	NA
関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（ARA）（RHAF、RHAK、RHAL及びRHAM試験）	イキセキズマブを投与されたすべての投与期間	All RA Ixekizumab Exposures Safety Population（ARA-安全性解析対象集団）[e]	Pooled ixekizumab[f]	NA

併合解析データセット	投与期間	解析対象集団	投与群	比較した投与群
イキセキズマブを投与されたすべての日本人乾癬患者で構成される併合解析データセット（J-APS）［RHAT（52 週時までのカットオフデータ）及び RHAZ 試験（60 週時までのカットオフデータ）］	日本人乾癬患者がイキセキズマブを投与されたすべての投与期間	All Japanese Ps ixekixumab Exposures Safety Population（J-APS-安全性解析対象集団）	Pooled ixekizumab[f]	NA
イキセキズマブを投与されたすべての日本人関節リウマチ患者で構成される併合解析データセット（J-ARA）（RHAL 及び RHAM 試験）	日本人関節リウマチ患者がイキセキズマブを投与されたすべての投与期間	All Japanese RA ixekixumab Exposures Safety Population（J-ARA-安全性解析対象集団）	Pooled ixekizumab[f]	NA

略称： Ps=乾癬、Q2W=2 週に 1 回、Q4W=4 週に 1 回、Q12W=12 週に 1 回、Q2W/Q4W=導入投与期間に Q2W/維持投与期間に Q4W、Q4W/Q4W=導入投与期間に Q4W/維持投与期間に Q4W、NA=該当なし、RA=関節リウマチ、RHBA=I1F-MC-RHBA 試験、RHBC=I1F-MC-RHBC 試験、RHAF=I1F-MC-RHAF 試験、RHAG=I1F-MC-RHAG 試験、RHAJ=I1F-MC-RHAJ 試験、RHAK=I1F-MC-RHAK 試験、RHAL=I1F-JE-RHAL 試験、RHAM=I1F-JE-RHAM 試験、RHAT=I1F-JE-RHAT 試験、RHAZ=I1F-MC-RHAZ 試験、RHBL=I1F-MC-RHBL 試験、sPGA＝医師による静的総合評価、sPGA（0 又は 1）=sPGA スコアが 0 又は 1、vs=versus

*　RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験の継続投与期間は初回の申請時点で実施中である。実施中の継続投与期間から得られた結果は APS に含まれる。

a　第 II 相試験 RHAJ 試験は PPC から除いた。添付文書に記載予定とされる用量範囲のみの結果を含む。

b　Ps Safety Population：乾癬患者を対象とした試験で 1 回以上治験薬を投与された安全性解析対象集団。被験者は無作為化された投与群ごとに解析した。

c　MPP-安全性解析対象集団：乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セットで、再無作為化された被験者［12 週時に sPGA（0 又 1）を達成した被験者］で MPP において維持投与期間で 1 回以上治験薬を投与された安全性解析対象集団。被験者は再無作為化された投与群ごとに解析した。

d　APS-安全性解析対象集団：乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セットで 1 回以上イキセキズマブの投与を受けた安全性解析対象集団。

e　ARA-安全性解析対象集団：関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の併合解析セットで 1 回以上イキセキズマブの投与を受けた安全性解析対象集団。

f　用量が異なる投与群を含む（例、第 I 相用量反応試験における各用量の投与群）。

2.7.4.1.1.4 解析方法及び評価方法

全般的な解析方法、ベースライン及び有害事象の定義を以下に記載する。

Treatment-emergent Adverse Event（TEAE）：治験薬投与後で、かつ投与期間の最終来院時までに発現又は悪化した有害事象を「TEAE」とした。投与実施日時及び有害事象の発現日時に基づき、TEAE を特定した。さらに、発現した投与期間別に TEAE を集計した。本 2.7.4 項では、1%以上の被験者に発現した TEAE を集計対象とした。「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る CTD フォーマットについて（平成 23 年 1 月 17 日事務連絡）」では、2%以上が推奨されているが、より発現割合の低い有害事象を含めて安全性を評価するために 1%以上と設定した。TEAE は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用い、基本語（PT）、高位語（HLT）又は器官別大分類（SOC）を用いて要約した。TEAE の重症度は判定された重症度のうち、治験薬投与後に認められた最も重症度の高い判定を採用した。治験担当医師により治験薬との因果関係を否定されなかった TEAE は、MedDRA を用い、PT 又は SOC を用いて投与群別に要約した。導入投与期間及び維持投与期間における有害事象は、曝露期間で調整していない発現割合及び曝露期間で調整した発現率（100 人年当たり）で示す。

重篤な有害事象：以下のいずれかに該当する「有害事象」を「重篤な有害事象」と定義した。

- 死に至るもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 生命を脅かすもの（死の危険にさらされていた）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

免疫原性：免疫原性に関する解析方法は、第 2.7.2 項に記載した。

注目すべき重要な有害事象：感染症、悪性腫瘍 、血球減少症、アレルギー／過敏症、注射部位反応、心血管イベント、肝関連事象、うつ病及び自殺／自傷行為、自己免疫疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患を「注目すべき重要な有害事象」と定義した。注目すべき重要な有害事象の各カテゴリーの定義は、各カテゴリーの結果の項に記載した（第 2.7.4.5 項）。

解析対象集団の詳細を表 2.7.4.1-2 に示す。導入投与期間は、治験薬の初回投与後から 12 週時の治験薬投与前までとし、0 週時から 12 週時までに試験を中止した場合には中止時来院までを導入投与期間とした。維持投与期間は、12 週時の治験薬の投与後から 60 週時の治験薬投与前まで又は中止時来院までとし、再発（すなわち、sPGA≥3）の基準に該当すると判断された場合は、この判断された日までを維持投与期間とした。各投与期間のベースラインを原則以下のように定義した。

- TEAE 評価時のベースライン：
  - 評価対象期間（治験薬投与期間）前に治験薬を投与しない期間（例、スクリーニング期間）がある場合には、当該期間全体をベースラインとする。

・ 評価対象期間（治験薬投与期間）前に治験薬投与期間がある場合には、当該期間の最終来院時をベースラインとする。

安全性の結果の要約には原則、統計学的手法を用いた。

・ 二値変数の投与群間の比較は、試験で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した。

・ 連続変数の平均変化量に関する投与群間の比較には共分散分析（ANCOVA）を用い、投与群及び各試験を固定効果としてモデルに含め、さらに連続変数のベースライン値を共変量としてモデルに含めた。投与群内の変化量は、最小二乗平均値で示し、t-統計量を用いて変化量が 0 であるという仮説を検定した。

本項では、統計学的検定を実施した結果、両側有意水準が 0.05 未満の場合には「統計学的に有意」と記載した（別途定める場合を除く）。なお、安全性の結果は記述的に要約することを主としており、事前に定められた仮説がない限り、検定の p 値及び信頼区間は注意すべき安全性シグナルを検出する手段として用い、結果を解釈した。解析方法の詳細は Program safety analysis plan［PSAP（5.3.5.3-5-Program safety analysis plan）］に示した。

なお、併合解析に含めなかった RHAP 試験では、上記と同様に TEAE、重篤な有害事象及び注目すべき重要な有害事象を定義し、集計では曝露期間で調整していない発現割合のみを示した。また、二重盲検投与期間は、治験薬の初回投与後から 24 週時の治験薬投与前までとし、0 週時から 24 週時までに試験を中止した場合には中止時来院までを二重盲検投与期間とした。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 臨床的有効性及び安全性試験

安全性併合解析データセットにおけるイキセキズマブ及び対照薬の曝露量を表 2.7.4.1-3 に示す。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに 4736 例の乾癬患者及び関節リウマチ患者にイキセキズマブが投与された。

乾癬患者を対象として完了した試験及び実施中の試験では、合計 4204 例（4729.7 人年）にイキセキズマブが 1 回以上投与され、このうち 2190 例（52.1%）は 1 年以上投与（3530.7 人年）を継続した（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.4）。導入投与期間では、PPC 及び PAC において、プラセボ投与群、各イキセキズマブ投与群、及びエタネルセプト投与群の曝露期間の中央値はいずれも 85.0 日であり、曝露期間に大きな違いはなかった。一方、維持投与期間（MPP）では、曝露期間の中央値はイキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群、80 mg Q4W 投与群及びプラセボ投与群でそれぞれ 267.0 日、336.0 日及び 152.0 日であり、プラセボ投与群で短かった。このため、導入投与期間では、各試験で投与期間が同程度であることから、主に曝露期間で調整していない発現割合を用いて安全性を評価し、維持投与期間では、投与群間で投与期間が大きく異なることから、主に曝露期間で調整した発現率（100 人年当たり）を用いて安全性を評価した。APS には、イキセキズマブを長期間（104 週間以上）投与された被験者が含まれた。

完了した関節リウマチ患者を対象とした臨床試験では、合計 532 例（533.7 人年）にイキセキズマブが投与され、このうち 348 例（65.4%）は 1 年以上投与を継続した（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.5）。

また、活動性関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験（RHAP 試験）では、24 週時点までに合計 209 例（90.1 人年）にイキセキズマブが投与された（表 2.7.6.12-48）。

表 2.7.4.1-3 イキセキズマブ及び対照薬の曝露量の要約（例数及び人年）（併合解析データセット）

投与期間	併合解析データセット	用法･用量	被験者数 [a]	曝露期間（日）の中央値（最小値、最大値）	人年
導入投与期間	Primary Ps Placebo Controlled（PPC）	プラセボ	791	85.0 (8, 183)	180.0
		Ixe 80 mg Q4W	1161	85.0 (1, 197)	265.9
		Ixe 80 mg Q2W	1167	85.0 (8, 116)	268.6
		Total Ixe 80 mg	2328	85.0 (1, 197)	534.5
	Ps Placebo and Active Controlled（PAC）	プラセボ	360	85.0 (11, 146)	83.2
		Ixe 80 mg Q4W	729	85.0 (1, 197)	167.6
		Ixe 80 mg Q2W	734	85.0 (8, 116)	168.9
		Total Ixe 80 mg	1463	85.0 (1, 197)	336.5
		エタネルセプト	739	85.0 (7, 217)	169.2
維持投与期間	Ps Maintenance[b]（MPP）	プラセボ	402	152.0 (20, 423)	184.1
		Ixe 80 mg Q12W	408	267.0 (1, 361)	269.5
		Ixe 80 mg Q4W	416	336.0 (24, 370)	326.7
		Total Ixe 80 mg	824	316.0 (1, 370)	596.2
全投与期間	All Ps Ixekizumab Exposures（APS）	Total Pooled Ixe	4204	366.0 (1, 1591)	4729.7
	All RA Ixekizumab Exposures（ARA）	Total Pooled Ixe	532	418.0 (1, 599)	533.5

略語： Ixe=イキセキズマブ、Ps=乾癬、Q2W=2 週に 1 回、Q4W=4 週に 1 回、Q12W=12 週に 1 回、RA=関節リウマチ、RHBA=I1F-MC-RHBA 試験、RHAZ＝I1F-MC-RHAZ 試験、sPGA=医師による静的総合評価、sPGA（0 又は 1）=sPGA スコアが 0 又は 1

[a] 導入投与期間、維持投与期間及び全投与期間の例数は合算できない。

[b] 導入投与期間においてレスポンダー［12 週時の sPGA（0 又は 1）］であり、維持投与期間において再無作為化された 1226 例が、MPP（RHAZ 及び RHBA 試験）に含まれた。

Sources: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.1.; 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.2.; 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.3.; 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.4.; 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.5.

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期解析セット（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

導入投与期間の完了例の割合は約 95%であった（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 94.4%、80 mg Q2W 投与群 96.0%及びプラセボ投与群 94.6%）。中止理由とその割合に、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群、80 mg Q4W 投与群、プラセボ投与群で大きな違いはなかった。

イキセキズマブ投与併合群において最も多かった中止理由は有害事象（2.0%）で、次いで、被験者の判断（1.2%）及び治験実施計画書からの重大な逸脱（1.0%）であった。

中止理由のうち、効果不十分及び追跡不能となったため試験を中止した割合は、プラセボ投与群でイキセキズマブ投与併合群と比較して高かった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.6）。

本解析セットにおける人口統計学的特性及びベースライン特性は、イキセキズマブ投与併合群及びプラセボ投与群で大きな差はみられなかった。また、大多数の被験者が、男性（67.7%）及び白人（92.6%）であった。年齢の平均値は、イキセキズマブ投与併合群及びプラセボ投与群でそれぞれ 45.2 歳及び 46.2 歳であった。体重の平均値は、イキセキズマブ投与併合群及びプラセボ投与群で、それぞれ 91.4 kg 及び 91.6 kg であった。全身療法による治療経験のない被験者（生物学的製剤又は生物学的製剤以外の薬剤を用いた全身療法を経験していない被験者）の割合は、イキセキズマブ投与併合群（34.7%）及びプラセボ投与群（35.8%）で同程度であった。また、生物学的製剤による治療経験のある被験者の割合もイキセキズマブ投与併合群（26.9%）及びプラセボ投与群（32.5%）で同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.7）。高血圧、糖尿病（1 型又は 2 型）、冠動脈疾患、脳卒中又は脂質異常症の病歴を有する被験者の割合はイキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群で同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.10）。また、肥満［体格指数（BMI）30 以上］、高血圧、脂質異常症又は糖尿病の合併症を有する被験者の割合は各イキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群で同程度であった。認められた合併症には、心血管系疾患、精神疾患、メタボリック・シンドローム、自己免疫疾患及び肝疾患などが含まれていた（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.8）。1 つ以上の併用薬がある被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（42.2%）及びプラセボ投与群（39.9%）で同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.11）。

乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PAC）（RHBA 及び RHBC 試験）

導入投与期間の完了例の割合は約 95%であった。イキセキズマブ投与併合群において最も多かった中止理由は、有害事象（1.8%）で、次いで、治験実施計画書からの重大な逸脱（1.2%）及び被験者の判断（1.1%）であった。エタネルセプト投与群では、被験者の判断及び有害事象（各 1.2%）であり、プラセボ投与群では、被験者の判断（1.4%）及び追跡不能（1.1%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.12）。

人口統計学的特性及びその他の特性は上述の PPC 同様に各イキセキズマブ投与群、エタネルセプト投与群及びプラセボ投与群で同程度であり、おおむね均衡がとれていた（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.13）。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

維持投与期間の完了例の割合はイキセキズマブ投与併合群で 51.9%（イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群 39.2%及びイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 64.4%）であり、データカットオフ時点で 14.2%（イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群 12.5%及び 80 mg Q4W 投与群 15.9%）が維持投与期間を継続中、29.2%が再発のため本解析集団において観測打ち切りとして扱われ（イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群 44.4%及びイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 14.4%）、4.6%が試験を中止した（イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群 3.9%及びイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 5.3%）。イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及びプラセボ投与群で 80 mg Q4W 投与群と比べて、完了例は少なく、また再発が多くみられた（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.18）。

プラセボ投与群において、維持投与期間の完了例は 8.2%であり、3.5%が維持投与期間を継続中（RHBA 試験）、81.8%に再発がみられイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群に切り替えて維持投与期間副次解析集団に含まれた。6.5%が試験を中止した。

主な中止理由は、有害事象（イキセキズマブ投与併合群 2.2%、80 mg Q12W 投与群 2.0%、80 mg Q4W 投与群 2.4%及びプラセボ投与群 2.0%）並びに被験者の判断（イキセキズマブ投与併合群 1.1%、80 mg Q12W 投与群 1.0%、80 mg Q4W 投与群 1.2%及びプラセボ投与群 2.0%）であった。

本解析セットにおける人口統計学的特性及びその他の特性は投与群間でおおむね均衡がとれており、上述の PPC と同様の結果がみられた（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.19）。

乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

イキセキズマブを投与された乾癬の被験者において、大多数の被験者が、男性（67.7%）及び白人（90.5%）であった。年齢の平均値は 45.5 歳であった。生物学的製剤による治療経験のある被験者の割合は 27.8%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.24）。

関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（ARA）（RHAF、RHAK、RHAL 及び RHAM 試験）

イキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者において、大多数の被験者が、女性（83.8%）及び白人（68.4%）であった。アジア人の割合は 21.8%であった。年齢の平均値は 53.3 歳であった。生物学的製剤による治療経験のある被験者は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.25）。

なお、活動性関節症性乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験（RHAP 試験）での人口統計学的特性及びベースライン特性は第 2.7.3.2.5 項及び第 2.7.6.12.1.2 項に記載した。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

本項では、乾癬患者及び関節リウマチ患者を対象とした各併合解析セット（PPC、PAC、MPP、APS 及び ARA）を用いた併合解析の結果を示す。個々の試験における安全性の結果は、第 2.7.6 項に示し、関節症性乾癬患者での結果は第 2.7.4.5.2 項に示す。また、RHAZ 試験における日本人集団と全体集団の結果の比較、及び日本人乾癬患者の併合解析セット（J-APS）と全体集団の併合解析セット（APS）の結果の比較を第 2.7.4.5.1 項に示す。注目すべき重要な有害事象については、RHAZ 試験における日本人集団と全体集団の結果を第 2.7.4.5.3 項、各併合解析セットを用いた併合解析の結果を第 2.7.4.5.11 項に示す。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象（TEAE）

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

イキセキズマブ投与併合群において 1%以上の発現割合で認められた TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-1 に示す。

イキセキズマブ投与併合群における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は 58.6%であった。各イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群）における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高く、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群と 80 mg Q4W 投与群の TEAE の発現割合は同程度であった。

イキセキズマブ投与併合群において 2%以上の発現割合で認められた TEAE は、鼻咽頭炎（9.2%）、注射部位反応（8.8%）、頭痛（4.3%）、上気道感染（4.1%）、注射部位紅斑（3.6%）、関節痛（2.2%）及びそう痒症（2.0%）であった。イキセキズマブ投与併合群では、そう痒症以外はすべてプラセボ投与群と比較して発現割合が高かった。

投与群別の発現割合を比較した結果、イキセキズマブ投与併合群において、プラセボ投与群と比較して発現割合が統計学的に有意に高かった TEAE は、注射部位反応、注射部位紅斑、悪心及び口腔咽頭痛であった。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群のいずれの投与群でも注射部位反応及び注射部位紅斑の発現割合が、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群では、悪心の発現割合が、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（80 mg Q4W 投与群では有意差なし）。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群では、口腔咽頭痛の発現割合がプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（80 mg Q2W 投与群では有意差なし）。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の注射部位反応及び注射部位紅斑の発現割合は、80 mg Q4W 投与群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 2.7.4.2-1 イキセキズマブ投与併合群において 1%以上の発現割合で認められた TEAE の発現例数及び割合（導入投与期間）（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

PT	PT	Placebo N=791 n (%)	80 mg Q4W N=1161 n (%)	80 mg Q2W N=1167 n (%)	Total IXE N=2328 n (%)
1 件以上の TEAE が認められた被験者数	**Patients with ≥1 TEAE**	370 (46.8%)	683 (58.8%)[a]	681 (58.4%)[a]	1364 (58.6%)[a]
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	69 (8.7%)	104 (9.0%)	111 (9.5%)	215 (9.2%)
注射部位反応	Injection site reaction	9 (1.1%)	89 (7.7%)[a]	117 (10.0%)[a,b]	206 (8.8%)[a]
頭痛	Headache	23 (2.9%)	50 (4.3%)	51 (4.4%)	101 (4.3%)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	28 (3.5%)	45 (3.9%)	51 (4.4%)	96 (4.1%)
注射部位紅斑	Injection site erythema	2 (0.3%)	32 (2.8%)[a]	52 (4.5%)[a,b]	84 (3.6%)[a]
関節痛	Arthralgia	17 (2.1%)	22 (1.9%)	29 (2.5%)	51 (2.2%)
そう痒症	Pruritus	18 (2.3%)	26 (2.2%)	20 (1.7%)	46 (2.0%)
注射部位疼痛	Injection site pain	14 (1.8%)	17 (1.5%)	28 (2.4%)	45 (1.9%)
下痢	Diarrhoea	8 (1.0%)	18 (1.6%)	25 (2.1%)	43 (1.8%)
疲労	Fatigue	9 (1.1%)	20 (1.7%)	19 (1.6%)	39 (1.7%)
悪心	Nausea	5 (0.6%)	15 (1.3%)	23 (2.0%)[a]	38 (1.6%)[a]
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	4 (0.5%)	20 (1.7%)[a]	16 (1.4%)	36 (1.5%)[a]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	10 (1.3%)	13 (1.1%)	19 (1.6%)	32 (1.4%)
尿路感染	Urinary tract infection	10 (1.3%)	19 (1.6%)	12 (1.0%)	31 (1.3%)
咳嗽	Cough	7 (0.9%)	14 (1.2%)	16 (1.4%)	30 (1.3%)
背部痛	Back pain	9 (1.1%)	16 (1.4%)	14 (1.2%)	30 (1.3%)
気管支炎	Bronchitis	7 (0.9%)	15 (1.3%)	12 (1.0%)	27 (1.2%)
乾癬	Psoriasis	24 (3.0%)	13 (1.1%)[a]	13 (1.1%)[a]	26 (1.1%)[a]
副鼻腔炎	Sinusitis	6 (0.8%)	13 (1.1%)	11 (0.9%)	24 (1.0%)

Abbreviations: 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; AE = adverse event; IXE = ixekizumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the analysis population; n = patients with ≥1 event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
PT はイキセキズマブ投与併合群において発現割合の高い順に示した。
a Statistically significant compared with placebo.
b Statistically significant comparison for ixekizumab 80 mg Q2W versus ixekizumab 80 mg Q4W.
事象名：MedDRA ver.17.0
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.28.

乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PAC）（RHBA 及び RHBC 試験）

イキセキズマブ投与併合群において 1%以上の発現割合で認められた TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-2 に示す。

イキセキズマブ投与併合群における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は 57.6%であった。各イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ投与併合群、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群）並びにエタネルセプト投与群における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は同程度であった。

PT 別に、最も発現割合が高かった事象は、各イキセキズマブ投与群及びエタネルセプト投与群では、注射部位反応であり、次いで鼻咽頭炎の発現割合が高かった。これに次いで各イキセキズマブ投与群では頭痛、上気道感染、エタネルセプト投与群では上気道感染、頭痛の順に発現割合が高かった。イキセキズマブ投与併合群及び 80 mg Q2W 投与群において、悪心の発現割合がエタネルセプト投与群と比較して統計学的に有意に高かった。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群のみで、注射部位疼痛の発現割合がエタネルセプト投与群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 2.7.4.2-2 イキセキズマブ投与併合群において 1%以上の発現割合で認められた TEAE の発現例数及び割合（導入投与期間）（PAC）（RHBA 及び RHBC 試験）

PT	PT	Placebo N=360 n (%)	Etanercept N=739 n (%)	80 mg Q4W N=729 n (%)	80 mg Q2W N=734 n (%)	Total IXE N=1463 n (%)
1 件以上の TEAE が認められた被験者数	**Patients with ≥1 TEAE**	160 (44.4%)	399 (54.0%)[a]	419 (57.5%)[a]	424 (57.8%)[a]	843 (57.6%)[a]
注射部位反応	Injection site reaction	4 (1.1%)	80 (10.8%)[a]	62 (8.5%)[a]	76 (10.4%)[a]	138 (9.4%)[a]
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	28 (7.8%)	55 (7.4%)	58 (8.0%)	61 (8.3%)	119 (8.1%)
頭痛	Headache	8 (2.2%)	31 (4.2%)	34 (4.7%)[a]	33 (4.5%)	67 (4.6%)[a]
上気道感染	Upper respiratory tract infection	12 (3.3%)	34 (4.6%)	24 (3.3%)	27 (3.7%)	51 (3.5%)
注射部位紅斑	Injection site erythema	2 (0.6%)	29 (3.9%)[a]	14 (1.9%)[b]	24 (3.3%)[a]	38 (2.6%)[a]
関節痛	Arthralgia	8 (2.2%)	17 (2.3%)	18 (2.5%)	20 (2.7%)	38 (2.6%)
注射部位疼痛	Injection site pain	5 (1.4%)	9 (1.2%)	10 (1.4%)	21 (2.9%)[b]	31 (2.1%)
そう痒症	Pruritus	5 (1.4%)	8 (1.1%)	16 (2.2%)	14 (1.9%)	30 (2.1%)
疲労	Fatigue	5 (1.4%)	11 (1.5%)	13 (1.8%)	13 (1.8%)	26 (1.8%)
下痢	Diarrhoea	3 (0.8%)	8 (1.1%)	8 (1.1%)	17 (2.3%)	25 (1.7%)
悪心	Nausea	2 (0.6%)	3 (0.4%)	9 (1.2%)	15 (2.0%)[b]	24 (1.6%)[b]
尿路感染	Urinary tract infection	2 (0.6%)	5 (0.7%)	13 (1.8%)	10 (1.4%)	23 (1.6%)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	3 (0.8%)	7 (0.9%)	12 (1.6%)	9 (1.2%)	21 (1.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	5 (1.4%)	7 (0.9%)	9 (1.2%)	11 (1.5%)	20 (1.4%)
背部痛	Back pain	5 (1.4%)	7 (0.9%)	10 (1.4%)	10 (1.4%)	20 (1.4%)
乾癬	Psoriasis	8 (2.2%)	7 (0.9%)	11 (1.5%)	9 (1.2%)	20 (1.4%)
咳嗽	Cough	1 (0.3%)	11 (1.5%)	10 (1.4%)	9 (1.2%)	19 (1.3%)
気管支炎	Bronchitis	3 (0.8%)	9 (1.2%)	10 (1.4%)	6 (0.8%)	16 (1.1%)
注射部位内出血	Injection site bruising	2 (0.6%)	5 (0.7%)	8 (1.1%)	7 (1.0%)	15 (1.0%)
咽頭炎	Pharyngitis	1 (0.3%)	7 (0.9%)	11 (1.5%)	4 (0.5%)	15 (1.0%)

Abbreviations: 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; AE = adverse event; IXE = ixekizumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the analysis population; n = patients with ≥1 event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

PT はイキセキズマブ投与併合群において発現割合の高い順に示した。

a Statistically significant compared with placebo.

b Statistically significant compared with etanercept.

事象名：MedDRA ver.17.0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.30.

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

イキセキズマブ投与併合群に 1 以上の曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率で認められた TEAE の発現例数及び発現率を表 2.7.4.2-3 に示す。

維持投与期間では、イキセキズマブの投与期間が導入投与期間と比べて長く（48 週間）、投与群間で投与期間が大きく異なるため、安全性の検討には発現率（100 人年当たり）を主に用いた。

イキセキズマブ投与併合群における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）は 103.0 であった。イキセキズマブ投与併合群及び 80 mg Q4W 投与群では、1 件以上の TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）がプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に低かった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群と 80 mg Q12W 投与群の 1 件以上の TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）に統計学的に有意な差は認められなかった。なお、発現割合で比較した場合、各イキセキズマブ投与群では、1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合はプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.32）。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群における TEAE の発現率は、導入投与期間での 80 mg Q4W 投与群の発現率と比較して低かった（検定は実施せず）。PT 別に、最も発現率（100 人年当たり）が高かった事象は、いずれの投与群でも、鼻咽頭炎であり、次いで上気道感染の発現率が高かった。

100 人年当たりの各 TEAE の発現率を解析した結果、イキセキズマブ投与併合群では、注射部位反応の発現率のみプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群では、注射部位反応の発現率のみ 80 mg Q12W 投与群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 2.7.4.2-3 イキセキズマブ投与併合群に 1 以上の曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率で認められた TEAE の発現例数及び発現率（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

PT	PT	Placebo N=402 n (IR)	80 mg Q12W N=408 n (IR)	80 mg Q4W N=416 n (IR)	Total IXE N=824 n (IR)
合計（人年）	**Total patient-years**	184.1	269.5	326.7	596.2
1 件以上の TEAE が認められた被験者数	**Patients with ≥1 TEAE**	231 (125.5)	294 (109.1)	320 (97.9)	614 (103.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	46 (25.0)	66 (24.5)	82 (25.1)	148 (24.8)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	31 (16.8)	38 (14.1)	38 (11.6)	76 (12.7)
頭痛	Headache	11 (6.0)	24 (8.9)	19 (5.8)	43 (7.2)
関節痛	Arthralgia	12 (6.5)	23 (8.5)	19 (5.8)	42 (7.0)
注射部位反応	Injection site reaction	2 (1.1)	11 (4.1)	27 (8.3)[a,b]	38 (6.4)[a]
副鼻腔炎	Sinusitis	10 (5.4)	16 (5.9)	15 (4.6)	31 (5.2)
背部痛	Back pain	8 (4.3)	18 (6.7)	13 (4.0)	31 (5.2)
インフルエンザ	Influenza	6 (3.3)	14 (5.2)	13 (4.0)	27 (4.5)
気管支炎	Bronchitis	4 (2.2)	15 (5.6)	12 (3.7)	27 (4.5)

PT	PT	Placebo N=402 n (IR)	80 mg Q12W N=408 n (IR)	80 mg Q4W N=416 n (IR)	Total IXE N=824 n (IR)
尿路感染	Urinary tract infection	7 (3.8)	8 (3.0)	15 (4.6)	23 (3.9)
下痢	Diarrhoea	12 (6.5)	9 (3.3)	11 (3.4)	20 (3.4)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	5 (2.7)	8 (3.0)	11 (3.4)	19 (3.2)
咽頭炎	Pharyngitis	6 (3.3)	11 (4.1)	8 (2.4)	19 (3.2)
高血圧	Hypertension	6 (3.3)	10 (3.7)	8 (2.4)	18 (3.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	4 (2.2)	8 (3.0)	8 (2.4)	16 (2.7)
注射部位紅斑	Injection site erythema	2 (1.1)	7 (2.6)	8 (2.4)	15 (2.5)
胃腸炎	Gastroenteritis	9 (4.9)	8 (3.0)	7 (2.1)	15 (2.5)
乾癬	Psoriasis	9 (4.9)	10 (3.7)	5 (1.5)	15 (2.5)
足部白癬	Tinea pedis	1 (0.5)	5 (1.9)	9 (2.8)	14 (2.3)
そう痒症	Pruritus	5 (2.7)	6 (2.2)	8 (2.4)	14 (2.3)
鼻炎	Rhinitis	2 (1.1)	9 (3.3)	5 (1.5)	14 (2.3)
毛包炎	Folliculitis	2 (1.1)	5 (1.9)	8 (2.4)	13 (2.2)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	1 (0.5)	5 (1.9)	8 (2.4)	13 (2.2)
上腹部痛	Abdominal pain upper	3 (1.6)	2 (0.7)	10 (3.1)	12 (2.0)
発熱	Pyrexia	2 (1.1)	4 (1.5)	8 (2.4)	12 (2.0)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	1 (0.5)	5 (1.9)	7 (2.1)	12 (2.0)
咳嗽	Cough	3 (1.6)	6 (2.2)	6 (1.8)	12 (2.0)
歯痛	Toothache	2 (1.1)	6 (2.2)	6 (1.8)	12 (2.0)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	1 (0.5)	6 (2.2)	6 (1.8)	12 (2.0)
疲労	Fatigue	1 (0.5)	8 (3.0)	4 (1.2)	12 (2.0)
四肢痛	Pain in extremity	3 (1.6)	6 (2.2)	5 (1.5)	11 (1.8)
結膜炎	Conjunctivitis	2 (1.1)	6 (2.2)	5 (1.5)	11 (1.8)
筋肉痛	Myalgia	1 (0.5)	7 (2.6)	4 (1.2)	11 (1.8)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	3 (1.6)	3 (1.1)	7 (2.1)	10 (1.7)
外耳炎	Otitis externa	0	3 (1.1)	7 (2.1)	10 (1.7)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	2 (1.1)	4 (1.5)	6 (1.8)	10 (1.7)
扁桃炎	Tonsillitis	1 (0.5)	4 (1.5)	6 (1.8)	10 (1.7)
挫傷	Contusion	0	5 (1.9)	5 (1.5)	10 (1.7)
口腔ヘルペス	Oral herpes	3 (1.6)	7 (2.6)	3 (0.9)	10 (1.7)
外陰腟真菌感染 c	Vulvovaginal mycotic infection[c]	0	1 (1.1)	2 (2.0)	3 (1.6)
嘔吐	Vomiting	8 (4.3)	5 (1.9)	4 (1.2)	9 (1.5)

Abbreviations: 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; AE = adverse event; IXE = ixekizumab; IR = incidence rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the analysis population; n = patients with ≥1 event; OR = odds ratio; PY = person years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

PT はイキセキズマブ投与併合群において発現率の高い順に示した。

a Statistically significant compared with placebo and OR >1.

b Statistically significant comparison between ixekizumab 80 mg Q12W and ixekizumab 80 mg Q4W.

c Denominator adjusted because gender-specific event for females: PY=61.8 (Placebo), PY=88.9 (Ixekizumab 80 mg Q12W), PY=100.8 (Ixekizumab 80 mg Q4W).

事象名：MedDRA ver.17.0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.57.

導入投与期間の用量が維持投与期間に認められた TEAE の発現割合に及ぼす影響の評価

導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W を投与され、維持投与期間に 80 mg Q4W 投与群に無作為化された被験者（IXE80Q2W/IXE80Q4W）、及び導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W を投与され、維持投与期間にも 80 mg Q4W 投与群に無作為化された被験者（IXE80Q4W/IXE80Q4W）の用量反応性を比較した結果、TEAE を発現した被験者の割合に統計学的に有意な差は認められなかった。PT 別では、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群では裂傷の発現割合が統計学的に有意に高く、IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群では、上腹部痛、季節性アレルギー及び筋骨格痛の発現割合が統計学的に有意に高かった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.34）。しかし、曝露期間で調整した結果、IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群の上腹部疼痛の発現率のみが統計学的に有意に高かった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.35）。

概して、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群では、IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群と比較して臨床的に重要なイベントリスクの増加は認められなかった。

乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

イキセキズマブを投与された乾癬の被験者に 1%以上の発現割合で認められた TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-4 に示す。

イキセキズマブを投与された乾癬の被験者における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は 78.3%であった。よく認められた TEAE（2%以上）は、鼻咽頭炎（18.6%）、注射部位反応（9.9%）、上気道感染（9.8%）、頭痛（6.5%）、関節痛（5.1%）、副鼻腔炎（4.2%）、背部痛（4.1%）、下痢（3.7%）、尿路感染（3.6%）、気管支炎（3.4%）、注射部位紅斑（3.2%）、高血圧（3.0%）、口腔咽頭痛（2.9%）、咳嗽、そう痒症及び咽頭炎（各 2.8%）、インフルエンザ（2.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び乾癬（各 2.4%）、悪心（2.3%）、胃腸炎（2.2%）及び疲労（2.0%）であった。

表 2.7.4.2-4 1%以上の発現割合で認められた TEAE の発現例数及び割合（全投与期間）（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

PT	**PT**	**Pooled IXE N=4204 n (%)**
1 件以上の TEAE が認められた被験者数	**Patients with ≥1 TEAE**	3293 (78.3%)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	783 (18.6%)
注射部位反応	Injection site reaction	417 (9.9%)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	410 (9.8%)
頭痛	Headache	272 (6.5%)
関節痛	Arthralgia	215 (5.1%)
副鼻腔炎	Sinusitis	176 (4.2%)
背部痛	Back pain	171 (4.1%)
下痢	Diarrhoea	156 (3.7%)

PT	PT	Pooled IXE N=4204 n (%)
尿路感染	Urinary tract infection	150 (3.6%)
気管支炎	Bronchitis	143 (3.4%)
注射部位紅斑	Injection site erythema	135 (3.2%)
高血圧	Hypertension	125 (3.0%)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	124 (2.9%)
咳嗽	Cough	119 (2.8%)
そう痒症	Pruritus	118 (2.8%)
咽頭炎	Pharyngitis	116 (2.8%)
インフルエンザ	Influenza	113 (2.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	102 (2.4%)
乾癬	Psoriasis	101 (2.4%)
悪心	Nausea	97 (2.3%)
胃腸炎	Gastroenteritis	91 (2.2%)
疲労	Fatigue	86 (2.0%)
毛包炎	Folliculitis	78 (1.9%)
裂傷	Laceration	78 (1.9%)
筋肉痛	Myalgia	74 (1.8%)
注射部位疼痛	Injection site pain	72 (1.7%)
湿疹	Eczema	71 (1.7%)
足部白癬	Tinea pedis	71 (1.7%)
結膜炎	Conjunctivitis	69 (1.6%)
外陰部腟カンジダ症 [a]	Vulvovaginal candidiasis[a]	22 (1.6%)
肉離れ	Muscle strain	68 (1.6%)
発熱	Pyrexia	68 (1.6%)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	67 (1.6%)
四肢痛	Pain in extremity	66 (1.6%)
口腔ヘルペス	Oral herpes	62 (1.5%)
鼻炎	Rhinitis	62 (1.5%)
挫傷	Contusion	61 (1.5%)
嘔吐	Vomiting	60 (1.4%)
歯痛	Toothache	59 (1.4%)
靭帯捻挫	Ligament sprain	57 (1.4%)
扁桃炎	Tonsillitis	57 (1.4%)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	56 (1.3%)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	56 (1.3%)
外耳炎	Otitis externa	54 (1.3%)
上腹部痛	Abdominal pain upper	53 (1.3%)
浮動性めまい	Dizziness	53 (1.3%)
外陰腟真菌感染 [a]	Vulvovaginal mycotic infection[a]	17 (1.3%)
耳感染	Ear infection	52 (1.2%)
蜂巣炎	Cellulitis	51 (1.2%)
乾癬性関節症	Psoriatic arthropathy	51 (1.2%)
膀胱炎	Cystitis	50 (1.2%)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	50 (1.2%)
蕁麻疹	Urticaria	50 (1.2%)
腹痛	Abdominal pain	48 (1.1%)

PT	PT	Pooled IXE N=4204 n (%)
うつ病	Depression	47 (1.1%)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	47 (1.1%)
中耳炎	Otitis media	46 (1.1%)
歯膿瘍	Tooth abscess	45 (1.1%)
歯感染	Tooth infection	45 (1.1%)
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	45 (1.1%)
麦粒腫	Hordeolum	44 (1.0%)
注射部位腫脹	Injection site swelling	44 (1.0%)
不安	Anxiety	43 (1.0%)
2 型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	43 (1.0%)

Abbreviations: 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; AE = adverse event; IXE = ixekizumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the analysis population; n = patients with ≥1 event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
PT は発現割合の高い順に示した。
[a] Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=1358 (ixekizumab)
事象名：MedDRA ver.17.0
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.36.

APS のイキセキズマブ投与群で、1%以上の被験者に認められた TEAE の期間別の発現例数を表 2.7.4.2-5 に示す。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象並びに初発 TEAE が認められた例数を 3 ヵ月ごとに集計した。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象並びに初発 TEAE が認められた例数に、概して経時的に増加する傾向は認められなかった。注射部位反応を含む個々の TEAE の大多数の初回発現は、投与開始後 3 ヵ月以内に最も多く、経時的に発現例数に増加が認められた特定の TEAE はなかった。

表 2.7.4.2-5　1%以上の被験者に認められた TEAE を 3 ヵ月ごとに集計した発現例数（全投与期間）（APS）
（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

SOC PT		合計 (N=4204) n (%)	～3 ヵ月*c (N=4204) n	4～6 ヵ月*c (N=3969) n	7～9 ヵ月*c (N=3582) n	10～12 ヵ月*c (N=2961) n	12 ヵ月～*c (N=2313) n
全 TEAE		3293 (78.3)	2293	540	235	124	101
死亡に至った有害事象		5 (0.1)	0	2	2	0	1
死亡以外の重篤な有害事象		298 (7.1)	84	64	49	42	87
試験中止に至った有害事象		190 (4.5)	80	28	22	26	34
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	679 (16.2)	301	131	92	68	87
下痢	Diarrhoea	156 (3.7)	70	33	25	14	14
悪心	Nausea	97 (2.3)	56	20	7	6	8
嘔吐	Vomiting	60 (1.4)	27	7	13	3	10
歯痛	Toothache	59 (1.4)	20	8	14	9	8
上腹部痛	Abdominal pain upper	53 (1.3)	24	6	10	6	7
腹痛	Abdominal pain	48 (1.1)	18	13	7	2	8
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	47 (1.1)	12	10	6	10	9
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	887 (21.1)	655	80	57	40	55
注射部位反応	Injection site reaction	417 (9.9)	324	36	28	18	11
注射部位紅斑	Injection site erythema	135 (3.2)	111	17	2	4	1
疲労	Fatigue	86 (2.0)	52	10	10	7	7
注射部位疼痛	Injection site pain	72 (1.7)	71	1	0	0	0
発熱	Pyrexia	68 (1.6)	32	10	10	8	8
注射部位腫脹	Injection site swelling	44 (1.0)	30	5	3	1	5

SOC PT		合計 (N=4204) n (%)	～3 ヵ月*c (N=4204) n	4～6 ヵ月*c (N=3969) n	7～9 ヵ月*c (N=3582) n	10～12 ヵ月*c (N=2961) n	12 ヵ月～*c (N=2313) n
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	2219 (52.8)	1045	533	284	190	167
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	783 (18.6)	347	173	110	84	69
上気道感染	Upper respiratory tract infection	410 (9.8)	147	93	68	49	53
副鼻腔炎	Sinusitis	176 (4.2)	38	35	33	25	45
尿路感染	Urinary tract infection	150 (3.6)	49	29	23	16	33
気管支炎	Bronchitis	143 (3.4)	39	36	28	15	25
咽頭炎	Pharyngitis	116 (2.8)	40	24	20	12	20
インフルエンザ	Influenza	113 (2.7)	29	25	16	19	24
胃腸炎	Gastroenteritis	91 (2.2)	23	18	18	12	20
毛包炎	Folliculitis	78 (1.9)	25	22	16	5	10
足部白癬	Tinea pedis	71 (1.7)	19	19	12	9	12
結膜炎	Conjunctivitis	69 (1.6)	18	20	10	13	8
外陰部腟カンジダ症*b	Vulvovaginal candidiasis*b	22 (1.6)	10	5	3	1	3
口腔ヘルペス	Oral herpes	62 (1.5)	27	14	8	6	7
鼻炎	Rhinitis	62 (1.5)	24	13	13	5	7
扁桃炎	Tonsillitis	57 (1.4)	16	15	11	6	9
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	56 (1.3)	12	14	12	12	6
外耳炎	Otitis externa	54 (1.3)	13	8	12	9	12
外陰腟真菌感染*b	Vulvovaginal mycotic infection*b	17 (1.3)	6	4	3	1	3
耳感染	Ear infection	52 (1.2)	17	13	8	5	9
蜂巣炎	Cellulitis	51 (1.2)	17	6	13	5	10
膀胱炎	Cystitis	50 (1.2)	11	12	12	5	10
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	50 (1.2)	9	19	4	8	10
中耳炎	Otitis media	46 (1.1)	11	8	12	6	9
歯膿瘍	Tooth abscess	45 (1.1)	12	8	9	6	10
歯感染	Tooth infection	45 (1.1)	8	11	5	5	16

SOC PT		合計 (N=4204) n (%)	～3 ヵ月*c (N=4204) n	4～6 ヵ月*c (N=3969) n	7～9 ヵ月*c (N=3582) n	10～12 ヵ月*c (N=2961) n	12 ヵ月～*c (N=2313) n
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	45 (1.1)	18	8	11	3	5
麦粒腫	Hordeolum	44 (1.0)	16	12	4	7	5
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	582 (13.8)	188	126	82	76	110
裂傷	Laceration	78 (1.9)	25	19	12	13	9
肉離れ	Muscle strain	68 (1.6)	16	14	10	6	22
挫傷	Contusion	61 (1.5)	22	10	7	9	13
靭帯捻挫	Ligament sprain	57 (1.4)	20	7	6	9	15
臨床検査	Investigations	399 (9.5)	143	87	41	65	63
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	102 (2.4)	46	19	7	20	10
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	252 (6.0)	85	52	39	35	41
2 型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	43 (1.0)	16	12	4	4	7
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	806 (19.2)	293	174	117	93	129
関節痛	Arthralgia	215 (5.1)	71	61	23	25	35
背部痛	Back pain	171 (4.1)	52	39	29	24	27
筋肉痛	Myalgia	74 (1.8)	29	11	16	10	8
四肢痛	Pain in extremity	66 (1.6)	24	15	8	7	12
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	56 (1.3)	18	13	5	5	15
乾癬性関節症	Psoriatic arthropathy	51 (1.2)	18	13	3	5	12
神経系障害	Nervous system disorders	490 (11.7)	243	86	58	48	55
頭痛	Headache	272 (6.5)	152	46	31	23	20
浮動性めまい	Dizziness	53 (1.3)	26	12	5	5	5
精神障害	Psychiatric disorders	152 (3.6)	50	42	19	12	29
うつ病	Depression	47 (1.1)	14	14	4	3	12
不安	Anxiety	43 (1.0)	11	11	6	3	12

SOC PT		合計 (N=4204) n (%)	～3 ヵ月*c (N=4204) n	4～6 ヵ月*c (N=3969) n	7～9 ヵ月*c (N=3582) n	10～12 ヵ月*c (N=2961) n	12 ヵ月～*c (N=2313) n
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	454 (10.8)	177	92	75	56	54
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	124 (2.9)	53	23	20	15	13
咳嗽	Cough	119 (2.8)	51	28	16	18	6
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	820 (19.5)	376	183	116	72	73
そう痒症	Pruritus	118 (2.8)	69	20	14	8	7
乾癬	Psoriasis	101 (2.4)	44	17	16	12	12
湿疹	Eczema	71 (1.7)	18	20	14	8	11
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	67 (1.6)	24	11	14	8	10
蕁麻疹	Urticaria	50 (1.2)	26	10	4	4	6
血管障害	Vascular disorders	178 (4.2)	65	24	37	22	30
高血圧	Hypertension	125 (3.0)	42	18	28	14	23

N = 全被験者数、n = 発現例数
PT は合計で発現割合の高い順に示した。
事象名：MedDRA ver.17.0
治験薬投与期間に発現した有害事象を集計対象とした。
死亡・死亡以外の重篤な有害事象・試験中止に至った有害事象については、当該期間での報告例を示す。同一被験者で同一の TEAE が複数回発現した際は、初発のみ集計する。各評価期間の全被験者数は、当該期間の 1 日目の評価被験者数を示す。
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N = 1358
*c: ～3 ヵ月は 1～90 日の期間を、4～6 ヵ月は 91～180 日の期間を、7～9 ヵ月は 181～270 日の期間を、10～12 ヵ月は 271～360 日の期間を、12 ヵ月～は 361 日～の期間を集計対象とした。ただし、死亡・死亡以外の重篤な有害事象・試験中止に至った有害事象について、治験薬投与前に発現した場合には～3 ヵ月の期間に含めた。
全被験者集団において 1.0%以上の発現割合で認められた TEAE を示す。

関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（ARA）（RHAF、RHAK、RHAL 及び RHAM 試験）

イキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者に 1%以上の発現割合で認められた TEAE の発現例数及び割合を 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.37 に示す。

イキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は 75.8%（403/532 例）であった。最もよく認められた TEAE（2%以上）は、上気道感染（10.7%）であり、次いで頭痛（8.3%）、関節リウマチ（8.1%）、鼻咽頭炎及び尿路感染（各 7.9%）、注射部位疼痛（6.2%）、注射部位紅斑（4.9%）、高血圧（4.1%）、背部痛（3.9%）、気管支炎及び下痢（各 3.8%）、浮動性めまい（3.6%）、関節痛、咳嗽、悪心及び回転性めまい（各 3.4%）、咽頭炎及び嘔吐（各 2.8%）、副鼻腔炎（2.6%）、注射部位反応（2.4%）、上腹部痛、不眠症及び白血球減少症（各 2.3%）、胃腸炎、インフルエンザ及び発熱（各 2.1%）であった。

2.7.4.2.1.2 治験薬との因果関係が否定できない TEAE

PPC（表 2.7.4.2-6）、PAC（付録表 2.7.4.7-1）、MPP（表 2.7.4.2-7）、APS（付録表 2.7.4.7-2）及び ARA（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.79）について、治験薬との因果関係が否定できないと評価された TEAE を要約する。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

PPC のイキセキズマブ投与併合群に 1%以上の発現割合で認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-6 に示す。

PPC において、1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 27.1%であった。各イキセキズマブ投与群［イキセキズマブ投与併合群（27.1%）、80 mg Q4W 投与群（24.5%）及び 80 mg Q2W 投与群（29.7%）］のいずれの発現割合においても、プラセボ投与群（13.0%）と比較して統計学的に有意に高く、また同様に、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群と比較して 80 mg Q2W 投与群で統計学的に有意に高かった。

PPC の各イキセキズマブ投与群において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE で発現割合の最も高い SOC は、注射部位反応に関連する TEAE を含む「一般・全身障害および投与部位の状態」（イキセキズマブ投与併合群での発現割合は 14.6%）であった。

表 2.7.4.2-6　イキセキズマブ投与併合群に 1%以上の発現割合で認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合
（導入投与期間）（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

器官別大分類 基本語		PBO (N=791)	IXE80Q4W (N=1161)	IXE80Q2W (N=1167)	Total IXE (N=2328)
有害事象発現例数（%）		103 (13.0)	285 (24.5)	347 (29.7)	632 (27.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	31 (3.9)	138 (11.9)	202 (17.3)	340 (14.6)
注射部位反応	Injection site reaction	9 (1.1)	78 (6.7)	113 (9.7)	191 (8.2)
注射部位紅斑	Injection site erythema	1 (0.1)	30 (2.6)	52 (4.5)	82 (3.5)
注射部位疼痛	Injection site pain	13 (1.6)	15 (1.3)	27 (2.3)	42 (1.8)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	34 (4.3)	84 (7.2)	92 (7.9)	176 (7.6)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	15 (1.9)	29 (2.5)	25 (2.1)	54 (2.3)
神経系障害	Nervous system disorders	6 (0.8)	22 (1.9)	22 (1.9)	44 (1.9)
頭痛	Headache	5 (0.6)	13 (1.1)	16 (1.4)	29 (1.2)

N = 全被験者数
事象名：MedDRA ver17.0
因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」、「不明」の 3 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
*a: 男性特異的な事象に対する分母： N = 559 (Placebo), N = 787 (Ixekizumab 80 mg Q4W), N = 766 (Ixekizumab 80 mg Q2W).
*b: 女性特異的な事象に対する分母： N = 232 (Placebo), N = 374 (Ixekizumab 80 mg Q4W), N = 401 (Ixekizumab 80 mg Q2W).
1.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す。
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.75.

乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PAC）（RHBA 及び RHBC 試験）

PAC のイキセキズマブ投与併合群に 1%以上の発現割合で認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を付録表 2.7.4.7-1 に示す。

PAC において、1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は、エタネルセプト投与群（23.8%）と比較して、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群（30.0%）では統計学的に有意に高かったが、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（23.9%）又はイキセキズマブ投与併合群（26.9%）では統計学的有意差は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE で発現割合の最も高い SOC は、注射部位に関連する TEAE を含む「一般・全身障害および投与部位の状態」（イキセキズマブ投与併合群での発現割合は 14.9%）であった。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

MPP のイキセキズマブ投与併合群に 1%以上の発現割合で認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-7 に示す。

MPP において、1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は、プラセボ投与群（20.1%）と比較して、イキセキズマブ投与併合群（26.2%）及び 80 mg Q4W 投与群（31.0%）で統計学的に有意に高く、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群と 80 mg Q12W 投与群（21.3%）の比較では、80 mg Q4W 投与群が統計学的に有意に高かった。イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群とプラセボ投与群の間では統計学的に有意な差は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE で発現割合の最も高い SOC は、「感染症および寄生虫症」（イキセキズマブ投与併合群での発現割合 15.9%）であり、この SOC の発現割合はイキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群（13.2%）と比較して、80 mg Q4W 投与群（18.5%）で統計学的に有意に高かった。

表 2.7.4.2-7　イキセキズマブ投与併合群に 1%以上の発現割合で認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合
（維持投与期間）（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

器官別大分類 基本語		PBO (N=402)	IXE80Q12W (N=408)	IXE80Q4W (N=416)	Total IXE (N=824)
有害事象発現例数（%）		81 (20.1)	87 (21.3)	129 (31.0)	216 (26.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	11 (2.7)	27 (6.6)	36 (8.7)	63 (7.6)
注射部位反応	Injection site reaction	1 (0.2)	11 (2.7)	25 (6.0)	36 (4.4)
注射部位紅斑	Injection site erythema	2 (0.5)	7 (1.7)	7 (1.7)	14 (1.7)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	48 (11.9)	54 (13.2)	77 (18.5)	131 (15.9)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	15 (3.7)	23 (5.6)	30 (7.2)	53 (6.4)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	7 (1.7)	7 (1.7)	5 (1.2)	12 (1.5)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	1 (0.2)	3 (0.7)	6 (1.4)	9 (1.1)

N = 全被験者数
事象名：MedDRA ver17.0
因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」、「不明」の 3 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
*a: 男性特異的な事象に対する分母： N = 264 (Placebo), N = 270 (Ixekizumab 80 mg Q12W), N = 287 (Ixekizumab 80 mg Q4W).
*b: 女性特異的な事象に対する分母： N = 138 (Placebo), N = 138 (Ixekizumab 80 mg Q12W), N = 129 (Ixekizumab 80 mg Q4W).
1.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す。
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.77.

乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

APS のイキセキズマブ投与併合群に 1%以上の発現割合で認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を付録表 2.7.4.7-2 に示す。

APS のイキセキズマブを投与された乾癬の被験者における、1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は 34.2%（1436/4204 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE で発現割合の最も高い SOC は、「感染症および寄生虫症」（16.2%）であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（15.4%）であった。PT 別に最も発現割合が高い治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、注射部位反応（9.2%）であり、次いで鼻咽頭炎（5.2%）、注射部位紅斑（3.1%）の順であった。

関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（ARA）（RHAF、RHAK、RHAL 及び RHAM 試験）

ARA のイキセキズマブ投与併合群に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.79 に示す。

ARA のイキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者における、1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は 39.1%（208/532 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE で発現割合の最も高い SOC は、「感染症および寄生虫症」（19.4%）であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（15.2%）であった。PT 別に最も発現割合が高い治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、注射部位疼痛（6.0%）、次いで、注射部位紅斑（4.5%）、上部気道感染（3.9%）の順であった。

2.7.4.2.1.3 重症度別の TEAE

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

PPC のイキセキズマブ投与併合群に 1%以上の発現割合で認められた TEAE の重症度別の発現例数及び割合を 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.80 に示す。

PPC のイキセキズマブ投与併合群では、1 件以上の重症度が高度な TEAE が認められた被験者の割合は 3.3%（77/2328 例）であった。PPC における 1 件以上の重症度が高度な TEAE が認められた被験者の割合に、各イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ投与併合群 3.3%、80 mg Q4W 投与群 3.5%及び 80 mg Q2W 投与群 3.1%）及びプラセボ投与群（3.5%）の間に統計学的有意差は認められなかった。大多数の TEAE は、重症度が軽度又は中等度であった。

PT 別では、ほとんどの重症度が高度な TEAE は各投与群 1 例ずつの発現であり、イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に発現した重症度が高度な TEAE（発現割合）は、注射部位反応（6 例、0.3%）、鼻咽頭炎（4 例、0.2%）、頭痛（3 例、0.1%）、注射部位紅斑、そう痒症及び乾癬（各 2 例、0.1%）であった。このうち、注射部位反応は、イキセ

キズマブ 80 mg Q2W 投与群では 6 例（0.5%）が、重症度が高度であったが、プラセボ投与群及び 80 mg Q4W 投与群では高度とされた被験者はいなかった。

乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PAC）（RHBA 及び RHBC 試験）

PAC のイキセキズマブ投与併合群に 1%以上の発現割合で認められた TEAE の重症度別の発現例数及び割合を 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.81 に示す。

PAC のイキセキズマブ投与併合群では、1 件以上の重症度が高度な TEAE が認められた被験者の割合は 3.1%（46/1463 例）であった。PAC における 1 件以上の重症度が高度な TEAE が認められた被験者の割合は、エタネルセプト投与群（4.9%）と比較してイキセキズマブ投与併合群で統計学的に有意に低かったが、各イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 3.3%及び 80 mg Q2W 投与群 3.0%）及びプラセボ投与群（2.8%）の間に統計学的有意差は認められなかった。大多数の TEAE は、重症度が軽度又は中等度であった。

PT 別では、ほとんどの重症度が高度な TEAE は各投与群 1 例ずつの発現であり、イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に発現した重症度が高度な TEAE（発現割合）は、注射部位反応（6 例、0.4%）、頭痛及び注射部位紅斑（各 2 例、0.1%）であった。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

MPP のイキセキズマブ投与併合群に 1%以上の発現割合で認められた TEAE の重症度別の発現例数及び割合を 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.82 に示す。

MPP のイキセキズマブ投与併合群では、1 件以上の重症度が高度な TEAE が認められた被験者の割合は 6.8%（56/824 例）であった。MPP における 1 件以上の試験中止に至った重症度が高度な有害事象が認められた被験者の割合に、各イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ投与併合群 6.8%、80 mg Q12W 投与群 5.9%及び 80 mg Q4W 投与群 7.7%）及びプラセボ投与群（5.2%）の間に統計学的有意差は認められなかった。大多数の TEAE は、重症度が軽度又は中等度であった。

PT 別では、ほとんどの重症度が高度な TEAE は各投与群 1 例ずつの発現であり、イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に発現した重症度が高度な TEAE（発現割合）は、注射部位反応及びインフルエンザ（各 3 例、0.4%）、背部痛、気管支炎、下痢、胃腸炎及び口腔カンジダ症（各 2 例、0.2%）であった。

乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

APS のイキセキズマブ投与併合群に 1%以上の発現割合で認められた TEAE の重症度別の発現例数及び割合を 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.83 に示す。

APS のイキセキズマブを投与された乾癬の被験者では、1 件以上の重症度が高度な TEAE が認められた被験者の割合は 9.2%（385/4204 例）であった。大多数の TEAE は、重症度が軽度又は中等度であった。

PT 別で発現例数が最も多かった重症度が高度な TEAE（発現割合）は注射部位反応（20 例、0.5%）であり、次いで頭痛及び乾癬（各 11 例、0.3%）、鼻咽頭炎及び背部痛（各 9 例、0.2%）、蜂巣炎及び乾癬性関節症（各 8 例、0.2%）、そう痒症（7 例、0.2%）、関節痛、インフルエンザ及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 6 例、0.1%）の順であった。

関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（ARA）（RHAF、RHAK、RHAL 及び RHAM 試験）

ARA のイキセキズマブ投与併合群に 1%以上の発現割合で認められた TEAE の重症度別の発現例数及び割合を 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.84 に示す。

ARA のイキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者では、1 件以上の重症度が高度な TEAE が認められた被験者の割合は 10.3%（55/532 例）であった。大多数の TEAE は、重症度が軽度又は中等度であった。

PT 別で発現例数が最も多かった重症度が高度な TEAE（発現割合）は関節リウマチ及び関節痛（各 4 例、0.8%）であり、次いで蜂巣炎、肺炎及び貧血（各 2 例、0.4%）の順であった。

2.7.4.2.1.4 死亡

イキセキズマブの臨床試験全体での死亡例は 10 例であった。死亡例のうち 9 例は、実薬投与群（イキセキズマブ：8 例、エタネルセプト：1 例）に無作為化された被験者であり、うち 5 例がイキセキズマブを投与された乾癬の被験者であった。RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験の導入投与期間に死亡はなかった。RHAZ 試験の維持投与期間に 2 例の死亡が認められ、いずれもイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群であった。RHBA 及び RHBC 試験の継続投与期間に各 1 例の死亡が認められ、それぞれ導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W を投与され、維持投与期間に 80 mg Q12W 投与群に無作為化された、IXE80Q4W/IXE80Q12W 投与群及び導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W を投与され、維持投与期間に 80 mg Q4W 投与群に無作為化された、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群であった。RHBL 試験の継続投与期間に、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 1 例の死亡が認められた。3 例の死亡がイキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者で認められ、この 3 例はすべて RHAK 試験の Part B を中止した後に死亡した（これらの 3 例は、RHAK 試験の Part A では、2 例がイキセキズマブ 180 mg、1 例がイキセキズマブ 10 mg を投与されていた）。エタネルセプト投与群では、RHBC 試験に 1 例の死亡が認められた。

RHAZ 試験の心筋梗塞（報告名：心筋梗塞）及び RHAK 試験の髄膜炎（報告名：肉芽腫性髄膜炎）が、治験担当医師によりイキセキズマブとの因果関係を否定できないと判

断された。治験依頼者の評価では、いずれの死亡もイキセキズマブ投与との因果関係を否定された。

試験ごとの死亡例の一覧を付録表 2.7.4.7-3（RHAZ 試験）、付録表 2.7.4.7-4（RHBA 試験）、付録表 2.7.4.7-5（RHBC 試験）、付録表 2.7.4.7-6（RHBL 試験）及び付録表 2.7.4.7-7（RHAK 試験）に示す。症例ごとの詳細な経過は第 2.7.6 項に示す。

以下にイキセキズマブ投与群で報告された 8 例の死亡の経過の要約を示す。

イキセキズマブを投与された乾癬の被験者

- RHAZ 試験、RHAZ [redacted]：被験者は 5[redacted] 歳の男性であった。導入投与期間、維持投与期間のいずれもイキセキズマブ 80 mg Q4W の投与を受け、維持投与期間の 49 日目に死亡したが、死因は不明であった（PT は死亡）。治験担当医師により、イキセキズマブ投与との因果関係は不明と判断された。
- RHAZ 試験、RHAZ [redacted]：被験者は 7[redacted] 歳の女性であった。導入投与期間ではイキセキズマブ 80 mg Q2W、維持投与期間ではイキセキズマブ 80 mg Q4W の投与を受け、維持投与期間の 162 日目に心筋梗塞を発現し、同日、死亡した。治験担当医師により、本事象の重症度は高度で、イキセキズマブ投与との因果関係を否定できないと判断された。治験依頼者は、本事象（心筋梗塞）と治験薬の因果関係について、心筋梗塞は乾癬の患者集団において高頻度で発現することが知られていること、また、本被験者は高血圧、冠疾患及び糖尿病のリスク因子を有していたことから、本事象と治験薬との関連性を示す十分なエビデンスが得られていないと判断した。さらに治験担当医師の見解（治験薬により血圧が上昇し、心筋梗塞を引き起こした可能性）に対して、治験薬のリスクとして血圧上昇は知られていないこと、及び治験薬の最終投与日から本事象の発現までの期間が長かったことから、治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した。
- RHBA 試験、RHBA [redacted]：被験者は 3[redacted] 歳の男性であった。導入投与期間ではイキセキズマブ 80 mg Q4W、維持投与期間ではイキセキズマブ 80 mg Q12W の投与を受けた。継続投与期間ではイキセキズマブ 80 mg Q12W で投与を継続していたが、継続投与期間の 31 日目に急性心停止を発現し、死亡した。治験担当医師により、本事象の重症度は高度で、イキセキズマブとの因果関係はなしと判断された。
- RHBC 試験、RHBC [redacted]：被験者は 6[redacted] 歳の女性であった。導入投与期間ではイキセキズマブ 80 mg Q2W、継続投与期間ではイキセキズマブ 80 mg Q4W の投与を受け、継続投与期間の 134 日目に脳血管発作を発現し、死亡した。治験担当医師により、イキセキズマブとの因果関係はなしと判断された。脳血管発作（脳卒中）は虚血性脳卒中と判定され、本事象により心房細動及び上室性頻脈も発現した。
- RHBL 試験、RHBL [redacted]：被験者は 5[redacted] 歳の男性であった。投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W をオートインジェクターで、継続投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W をプレフィルドシリンジで投与を受け、継続投与期間の 128 日目に心肺停止を発現した。死亡を確認した外部の医師により、本事象は予測された心血管イベントの基準に合致すると判定された。治験担当医師は、心肺停止とイキセキズマ

ブ、治験手順、医療機器との因果関係はなしと判断した。

イキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者

- RHAK 試験、RHAK [redacted]：被験者は 6[redacted] 歳の女性の TFN-IR 患者であった。RHAK 試験 Part A のイキセキズマブ 180 mg の治療を終了し、Part B でイキセキズマブ 160 mg の治療を開始した。Part B の治療開始 3 ヵ月後投与中止となり、その後まもなく転移性肺腺癌により死亡した。治験担当医師は、イキセキズマブ投与と転移性肺腺癌との因果関係はなしと判断した。
- RHAK 試験、RHAK [redacted]：被験者は 7[redacted] 歳の男性の bDMARD-naive 患者であった。RHAK 試験 Part A のイキセキズマブ 180 mg の治療を終了し、Part B では 2 回投与を受けた後、効果不十分のため投与中止となった。投与中止の数週間後に進行性難聴を発現した。その後、脳底部に腫瘤が認められた。高用量の副腎皮質ステロイド、インフリキシマブ、リツキシマブその他の生物学的製剤の免疫抑制剤の多剤療法が試みられたが、さまざまな治療にもかかわらず、被験者は死亡した。治験担当医師は、肉芽腫性髄膜炎とイキセキズマブとの因果関係は否定できないと判断した。治験依頼者は、本事象（髄膜炎）と治験薬（イキセキズマブ）との因果関係について、本被験者では髄膜炎菌は検出されておらず、また髄膜炎については関節リウマチ患者での発現が報告されていることから、本症例では、治験薬との関連性を支持する十分なエビデンスが得られていないと判断した。
- RHAK 試験、RHAK [redacted]：被験者は 6[redacted] 歳の女性の bDMARD-naive 患者であった。RHAK 試験 Part A のイキセキズマブ 10 mg の治療を終了し、Part B では約 7.5 ヵ月投与を受けた。イキセキズマブの最終投与約 5 ヵ月後、尿路感染により入院した。約 3 週間後死亡したが、死因は不明であった。治験担当医師、治験依頼者ともに死亡と治験薬の因果関係はなしと判断した。治験参加中、自己免疫性肝炎の可能性についても懸念があったが、死亡前に確認できなかった。

2.7.4.2.1.5 重篤な有害事象

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

PPC において認められた重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-8 に示す。

PPC において、イキセキズマブ投与併合群での 1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者の割合は 2.0%であった。イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間、及びイキセキズマブ投与群間において、1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者の割合に差は認められず、いずれの投与群でも被験者の 1%超で発現した事象はなかった（表 2.7.4.2-8）。PT 別では、ほとんどの事象が各投与群 1 例ずつの発現であり、イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（発現割合）は、蜂巣炎（3 例、0.1%）、虫垂炎、うつ病、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、自殺企図、及び丹毒（各 2 例、0.1%）であった。イキセキズマブ投与併合群では、発現割合がプラセボ投与群と比較して高い特定の重篤な有害事象はなかった。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及び

80 mg Q4W 投与群に認められた、いずれの重篤な有害事象においても発現割合に差は認められなかった。

表 2.7.4.2-8 1 件以上認められた重篤な有害事象の発現例数及び割合
（導入投与期間）（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

PT	PT	Placebo N=791 n (%)	80 mg Q4W N=1161 n (%)	80 mg Q2W N=1167 n (%)	Total IXE N=2328 n (%)
1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者数	**Patients with ≥1 SAE**	12 (1.5)	26 (2.2)	20 (1.7)	46 (2.0)
蜂巣炎	Cellulitis	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
虫垂炎	Appendicitis	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
うつ病	Depression	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
クローン病	Crohn's disease	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
自殺企図	Suicide attempt	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
丹毒	Erysipelas	0	2 (0.2)	0	2 (0.1)
前立腺炎 [a]	Prostatitis[a]	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
双極性障害	Bipolar disorder	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.0)
転倒	Fall	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.0)
口腔膿瘍	Abscess oral	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
不安	Anxiety	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
関節炎	Arthritis	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
胆道仙痛	Biliary colic	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
胆嚢炎	Cholecystitis	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
脱水	Dehydration	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
糖尿病	Diabetes mellitus	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
十二指腸炎	Duodenitis	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
胃炎	Gastritis	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
過敏性血管炎	Hypersensitivity vasculitis	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
腰髄神経根障害	Lumbar radiculopathy	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
食道炎	Oesophagitis	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
腹膜炎	Peritonitis	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
腎機能障害	Renal impairment	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
皮膚病変	Skin lesion	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
硬膜下血腫	Subdural haematoma	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
蕁麻疹	Urticaria	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.0)
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.0)
血管浮腫	Angioedema	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
心房細動	Atrial fibrillation	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
第一度房室ブロック	Atrioventricular block first degree	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
気管支肺炎	Bronchopneumonia	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)

PT	PT	Placebo N=791 n (%)	80 mg Q4W N=1161 n (%)	80 mg Q2W N=1167 n (%)	Total IXE N=2328 n (%)
大脳動脈塞栓症	Cerebral artery embolism	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
虚血性大腸炎	Colitis ischaemic	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
てんかん	Epilepsy	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
浸潤性乳管癌	Invasive ductal breast carcinoma	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
急性膵炎	Pancreatitis acute	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
膿疱性乾癬	Pustular psoriasis	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
急性腎盂腎炎	Pyelonephritis acute	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
急性腎不全	Renal failure acute	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
網膜剥離	Retinal detachment	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
胸椎骨折	Thoracic vertebral fracture	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
扁桃炎	Tonsillitis	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
2 型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
尿路性敗血症	Urosepsis	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
急性呼吸不全	Acute respiratory failure	1 (0.1)	0	0	0[b]
胆石症	Cholelithiasis	1 (0.1)	0	0	0
薬疹	Drug eruption	1 (0.1)	0	0	0
乾癬性紅皮症	Erythrodermic psoriasis	1 (0.1)	0	0	0[b]
下咽頭癌	Hypopharyngeal cancer	1 (0.1)	0	0	0
伝染性単核症	Infectious mononucleosis	1 (0.1)	0	0	0
掌蹠角皮症	Palmoplantar keratoderma	1 (0.1)	0	0	0[b]
乾癬	Psoriasis	1 (0.1)	0	0	0[b]
皮膚細菌感染	Skin bacterial infection	1 (0.1)	0	0	0[b]
脛骨骨折	Tibia fracture	1 (0.1)	0	0	0[b]

Abbreviations: IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = ixekizumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least 1 serious adverse event in the specified category; SAE = serious adverse event.
PT はイキセキズマブ投与併合群において発現割合の高い順に示した。
[a] Denominator adjusted because gender-specific event for males: N = 559 (placebo), N = 787 (ixekizumab 80 mg Q4W), N = 766 (ixekizumab 80 mg Q2W).
[b] p<.05 compared to placebo.
事象名：MedDRA ver.17.0
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.49.

乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PAC）（RHBA 及び RHBC 試験）

PAC において認められた重篤な有害事象の発現例数及び割合を付録表 2.7.4.7-8 に示す。

PAC において、イキセキズマブ投与併合群での 1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者の割合は 1.9%（28/1463 例）及びエタネルセプト投与群で 1.9%であった。PAC のイキセキズマブ、エタネルセプト及びプラセボ投与群において、1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者の割合に差は認められず、いずれの投与群でも被験者の 1%超で発現した事象はなかった（付録表 2.7.4.7-8）。PT 別では、ほとんどの事象が各投与群 1 例ずつの発現であり、イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に発現した重篤な有害

事象（発現割合）は、うつ病、自殺企図、丹毒（各 2 例、0.1%）、エタネルセプト投与群では腎結石症（2 例、0.3%）であった。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

MPP において認められた重篤な有害事象の発現例数及び曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率を表 2.7.4.2-9 に示す。

MPP において、イキセキズマブ投与併合群での 1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者の率（100 人年）は 8.1（48/824 例）であった。MPP のイキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群において、1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者の率に差は認められず、いずれのイキセキズマブ投与群でも発現率（100 人年）が 1 以上の重篤な有害事象はみられなかった（表 2.7.4.2-9）。PT 別では、ほとんどの事象が各投与群 1 例ずつの発現であり、イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（発現率）は、転倒、胆嚢炎、冠動脈疾患、鼠径ヘルニア、変形性関節症、及び椎間板突出（各 2 例、0.3）であった。

表 2.7.4.2-9 1 件以上認められた重篤な有害事象の発現例数及び曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

		Placebo N=402 n (IR)	**80 mg Q12W N=408 n (IR)**	**80 mg Q4W N=416 n (IR)**	**Total IXE N=824 n (IR)**
1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者数	**Patients with ≥1 SAE**	15 (8.1)	23 (8.5)	25 (7.7)	48 (8.1)
合計（人年）	**Total Patient-Years**	184.1	269.5	326.7	596.2
PT	**PT**				
転倒	Fall	2 (1.1)	0	2 (0.6)	2 (0.3)
胆嚢炎	Cholecystitis	0	0	2 (0.6)	2 (0.3)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	0	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	0	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
変形性関節症	Osteoarthritis	0	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
椎間板突出	Intervertebral disc protrusion	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
前立腺癌 [a]	Prostate cancer[a]	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
毛巣嚢胞	Pilonidal cyst	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.1)
皮下組織膿瘍	Subcutaneous abscess	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.1)
膿瘍	Abscess	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
アルコール中毒	Alcohol poisoning	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
喘息	Asthma	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
胆管閉塞	Bile duct obstruction	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
滑液包炎	Bursitis	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
胆石症	Cholelithiasis	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
慢性扁桃炎	Chronic tonsillitis	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
先天性異所性膵	Congenital ectopic pancreas	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
死亡	Death	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)

		Placebo N=402 n (IR)	80 mg Q12W N=408 n (IR)	80 mg Q4W N=416 n (IR)	Total IXE N=824 n (IR)
呼吸困難	Dyspnoea	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
感染性皮膚潰瘍	Infected skin ulcer	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
椎間板障害	Intervertebral disc disorder	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
関節脱臼	Joint dislocation	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
関節損傷	Joint injury	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
心筋梗塞	Myocardial infarction	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
再発性膵炎	Pancreatitis relapsing	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
術後創感染	Postoperative wound infection	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
化膿性肉芽腫	Pyogenic granuloma	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
交通事故	Road traffic accident	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
肩回旋筋腱板症候群	Rotator cuff syndrome	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
敗血症	Sepsis	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
失神	Syncope	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
腱断裂	Tendon rupture	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
上肢骨折	Upper limb fracture	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
手首関節骨折	Wrist fracture	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.1)
大動脈狭窄	Aortic stenosis	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
虫垂炎	Appendicitis	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
胆汁うっ滞	Cholestasis	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
潰瘍性大腸炎	Colitis ulcerative	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
冠動脈閉塞	Coronary artery occlusion	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
冠動脈狭窄	Coronary artery stenosis	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
脳症	Encephalopathy	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
伝染性単核症	Infectious mononucleosis	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
多発性硬化症	Multiple sclerosis	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
腎結石症	Nephrolithiasis	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
心嚢液貯留	Pericardial effusion	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
シュードモナス菌性肺炎	Pneumonia pseudomonal	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
膿疱性乾癬	Pustular psoriasis	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
小腸腺癌	Small intestine adenocarcinoma	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
自殺企図	Suicide attempt	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
2 型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
子宮平滑筋腫 b	Uterine leiomyoma[b]	1 (0.5)	0	0	0
クローン病	Crohn's disease	2 (1.1)	0	0	0
関節痛	Arthralgia	1 (0.5)	0	0	0
徐脈	Bradycardia	1 (0.5)	0	0	0
頚動脈狭窄	Carotid artery stenosis	1 (0.5)	0	0	0

		Placebo N=402 n (IR)	80 mg Q12W N=408 n (IR)	80 mg Q4W N=416 n (IR)	Total IXE N=824 n (IR)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	Clostridium difficile infection	1 (0.5)	0	0	0
腓骨骨折	Fibula fracture	1 (0.5)	0	0	0
肝腫瘤	Hepatic mass	1 (0.5)	0	0	0
上腕骨骨折	Humerus fracture	1 (0.5)	0	0	0
虚血性脳卒中	Ischaemic stroke	1 (0.5)	0	0	0
乳頭様甲状腺癌	Papillary thyroid cancer	1 (0.5)	0	0	0
パーキンソン病	Parkinson's disease	1 (0.5)	0	0	0
胸膜炎	Pleurisy	1 (0.5)	0	0	0
肺炎	Pneumonia	1 (0.5)	0	0	0
上部消化管出血	Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.5)	0	0	0

Abbreviations: IR = Incidence Rate; IXE = ixekizumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg Q12W; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least 1 serious adverse event in the specified category; SAE = serious adverse event.
PT はイキセキズマブ投与併合群において発現率の高い順に示した。
a Denominator adjusted because gender-specific event for male patients: PY=122.3 (Placebo), PY=180.6 (Ixekizumab 80 mg Q12W), 225.9 (Ixekizumab 80 mg Q4W).
b Denominator adjusted because gender-specific event for female patients: PY=61.8 (Placebo), PY=88.9 (Ixekizumab 80 mg Q12W), PY = 100.8 (Ixekizumab 80 mg Q4W).
事象名：MedDRA ver.17.0
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.60.

乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

APS のイキセキズマブを投与された乾癬の被験者で 0.1%以上の発現割合で認められた重篤な有害事象の発現例数及び割合及び曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率を表 2.7.4.2-10 に示す。1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者の割合は 7.2%、1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者の率（100 人年当たり）は 6.4 であり、SOC 別では、「感染症および寄生虫症」（1.5）が最も高かった。PT 別で発現例数が最も多かった事象（発現割合）は蜂巣炎（14 例、0.3%）であり、次いで、転倒（9 例、0.2%）、急性心筋梗塞及び心筋梗塞（各 8 例、0.2%）の順であった。死亡以外のすべての重篤な有害事象の一覧を付録表 2.7.4.7-9（RHAG 試験）、付録表 2.7.4.7-10（RHAT 試験）、付録表 2.7.4.7-11（RHAZ 試験）、付録表 2.7.4.7-12（RHBA 試験）、付録表 2.7.4.7-13（RHBC 試験）及び付録表 2.7.4.7-14（RHBL 試験）に示す。

RHAJ 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-10 0.1%以上の発現割合で認められた重篤な有害事象の発現例数及び割合、並びに曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率（全投与期間）（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

		Pooled IXE N=4204 n (%)	**Pooled IXE N=4204 n [IR]**
1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者数	**Patients with ≥1 SAE**	303 (7.2%)	303 [6.4]
合計（人年）	**Total patient-years**	N/A	4729.7
PT	**PT**		
蜂巣炎	Cellulitis	14 (0.3%)	14 [0.3]
転倒	Fall	9 (0.2%)	9 [0.2]
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	8 (0.2%)	8 [0.2]
心筋梗塞	Myocardial infarction	8 (0.2%)	8 [0.2]
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	7 (0.2%)	7 [0.1]
うつ病	Depression	6 (0.1%)	6 [0.1]
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	6 (0.1%)	6 [0.1]
腎結石症	Nephrolithiasis	6 (0.1%)	6 [0.1]
狭心症	Angina pectoris	5 (0.1%)	5 [0.1]
胆嚢炎	Cholecystitis	5 (0.1%)	5 [0.1]
冠動脈疾患	Coronary artery disease	5 (0.1%)	5 [0.1]
自殺企図	Suicide attempt	5 (0.1%)	5 [0.1]
2 型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	5 (0.1%)	5 [0.1]
前立腺癌 [a]	Prostate cancer[a]	3 (0.1%)	3 [0.1]
虫垂炎	Appendicitis	4 (0.1%)	4 [0.1]
手骨折	Hand fracture	4 (0.1%)	4 [0.1]
変形性関節症	Osteoarthritis	4 (0.1%)	4 [0.1]
肺塞栓症	Pulmonary embolism	4 (0.1%)	4 [0.1]
睡眠時無呼吸症候群	Sleep apnoea syndrome	4 (0.1%)	4 [0.1]
稽留流産 [b]	Abortion missed[b]	1 (0.1%)	1 [0.1]
自然流産 [b]	Abortion spontaneous[b]	1 (0.1%)	1 [0.1]
バルトリン腺膿瘍 [b]	Bartholin's abscess[b]	1 (0.1%)	1 [0.1]
卵巣嚢胞 [b]	Ovarian cyst[b]	1 (0.1%)	1 [0.1]
不安定狭心症	Angina unstable	3 (0.1%)	3 [0.1]
気管支肺炎	Bronchopneumonia	3 (0.1%)	3 [0.1]
脳血管発作	Cerebrovascular accident	3 (0.1%)	3 [0.1]
胆石症	Cholelithiasis	3 (0.1%)	3 [0.1]
クローン病	Crohn's disease	3 (0.1%)	3 [0.1]
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	3 (0.1%)	3 [0.1]
憩室炎	Diverticulitis	3 (0.1%)	3 [0.1]
呼吸困難	Dyspnoea	3 (0.1%)	3 [0.1]
丹毒	Erysipelas	3 (0.1%)	3 [0.1]
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	3 (0.1%)	3 [0.1]
椎間板突出	Intervertebral disc protrusion	3 (0.1%)	3 [0.1]

		Pooled IXE N=4204 n (%)	Pooled IXE N=4204 n [IR]
肺炎	Pneumonia	3 (0.1%)	3 [0.1]
膿疱性乾癬	Pustular psoriasis	3 (0.1%)	3 [0.1]
交通事故	Road traffic accident	3 (0.1%)	3 [0.1]
尿路感染	Urinary tract infection	3 (0.1%)	3 [0.1]
蕁麻疹	Urticaria	3 (0.1%)	3 [0.1]

Abbreviations: IR = Incidence Rate; IXE = ixekizumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least one serious adverse event in the specified category; SAE = serious adverse event.
PT はイキセキズマブ投与併合群において発現割合の高い順に示した。
a Denominator adjusted because gender-specific event for males: N = 2846 (Pooled IXE)
b Denominator adjusted because gender-specific event for females: N = 1358 (Pooled IXE)
事象名：MedDRA ver.17.0
Sources: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.39.; 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.67.

関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（ARA）（RHAF、RHAK、RHAL、及び RHAM 試験）

ARA のイキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者で 1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者の割合は 10.0%（53/532 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.40）。PT 別では、ほとんどの事象が 1 例ずつの発現であり、2 例以上に発現した重篤な有害事象（発現割合）は、急性膵炎及び肺炎（各 3 例、0.6%）、貧血、虫垂炎、心房細動、虚血性脳卒中、及び非心臓性胸痛（各 2 例、0.4%）であった。死亡以外のすべての重篤な有害事象の一覧を付録表 2.7.4.7-15（RHAF 試験）、付録表 2.7.4.7-16（RHAK 試験）及び付録表 2.7.4.7-17（RHAM 試験）に示す。RHAL 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.6.1 試験中止に至った有害事象

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

PPC のイキセキズマブ投与併合群では、1 件以上の試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は 2.1%（49/2328 例）であった。PPC における 1 件以上の試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合に、各イキセキズマブ投与群（いずれも 2.1%）とプラセボ投与群（1.1%）の間に差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.41）。

PT 別では、ほとんどの事象が各投与群 1 例ずつの発現であり、イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に発現した試験中止に至った有害事象（発現割合）は注射部位反応（4 例、0.2%）、虫垂炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、乾癬、蜂巣炎、クローン病及び下痢（各 2 例、0.1%）であった。このうち、注射部位反応では、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群（4 例、0.3%）とイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（0 例、0%）の間で発現割合に差が認められた。

乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PAC）（RHBA 及び RHBC 試験）

PAC のイキセキズマブ投与併合群では、1 件以上の試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は 2.0%（29/1463 例）であった。PAC における 1 件以上の試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合に、各イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 2.0%、80 mg Q4W 投与群 1.9%）、エタネルセプト投与群（1.2%）及びプラセボ投与群（0.8%）の間に差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.42）。

PT 別では、ほとんどの事象が各投与群 1 例ずつの発現であり、イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に発現した試験中止に至った有害事象（発現割合）は、乾癬及び下痢（各 2 例、0.1%）、エタネルセプト投与群では注射部位反応（2 例、0.3%）であった。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

MPP のイキセキズマブ投与併合群では、1 件以上の試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は 2.5%（21/824 例）であった。MPP における 1 件以上の試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合に、各イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 2.9%、80 mg Q12W 投与群 2.2%）及びプラセボ投与群（2.0%）の間に差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.43）。PT 別では、ほとんどの事象が各投与群 1 例ずつの発現であり、イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に発現した試験中止に至った有害事象（発現割合）は、ツベルクリン反応陽性及び結核菌群検査陽性（各 2 例、0.2%）であった。

IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群及び IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群の間でも、1 件以上の試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合に差はなかった（IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群 2.3%、IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群 3.6%）（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.44）。

乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

APS のイキセキズマブを投与された乾癬の被験者に 2 例以上で認められた試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-11 に示す。

APS のイキセキズマブを投与された乾癬の被験者では、1 件以上の試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は 4.5%（190/4204 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.45）。

PT 別で発現例数が最も多かった事象（発現割合）はツベルクリン反応陽性（14 例、0.3%）であり、次いで潜伏結核（7 例、0.2%）、注射部位反応（6 例、0.1%）、妊娠、潰瘍性大腸炎、クローン病、薬物過敏症、妊娠時曝露、結核菌群検査陽性、乾癬［各 4 例、0.1%（妊娠のみ、女性を母数とした発現割合は 0.3%）］の順であった。

表 2.7.4.2-11　2 例以上で認められた試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合（全投与期間）（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

PT	PT	Pooled IXE N=4204 n (%)
1 件以上の試験中止に至った有害事象が認められた被験者数	**Patients with ≥1 AE Leading to Discontinuation of Study (Including Death)**	190 (4.5%)
ツベルクリン反応陽性	Tuberculin test positive	14 (0.3%)
妊娠 b	Pregnancy[b]	4 (0.3%)
潜伏結核	Latent tuberculosis	7 (0.2%)
注射部位反応	Injection site reaction	6 (0.1%)
潰瘍性大腸炎	Colitis ulcerative	4 (0.1%)
クローン病	Crohn's disease	4 (0.1%)
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	4 (0.1%)
妊娠時曝露	Exposure during pregnancy	4 (0.1%)
結核菌群検査陽性	Mycobacterium tuberculosis complex test positive	4 (0.1%)
乾癬	Psoriasis	4 (0.1%)
妊娠時の母体の曝露 b	Maternal exposure during pregnancy[b]	1 (0.1%)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	3 (0.1%)
蜂巣炎	Cellulitis	3 (0.1%)
うつ	Depression	3 (0.1%)
過敏症	Hypersensitivity	3 (0.1%)
インターフェロンγ応答測定陽性	Interferon gamma release assay positive	3 (0.1%)
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	3 (0.1%)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	3 (0.1%)
膿疱性乾癬	Pustular psoriasis	3 (0.1%)
蕁麻疹	Urticaria	3 (0.1%)
前立腺癌 a	Prostate cancer[a]	2 (0.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (0.0%)
アナフィラキシー反応	Anaphylactic reaction	2 (0.0%)
虫垂炎	Appendicitis	2 (0.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (0.0%)
気管支炎	Bronchopneumonia	2 (0.0%)
結腸癌	Colon cancer	2 (0.0%)
下痢	Diarrhoea	2 (0.0%)
頭痛	Headache	2 (0.0%)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	2 (0.0%)
心筋梗塞	Myocardial infarction	2 (0.0%)
好中球減少症	Neutropenia	2 (0.0%)
乾癬性関節症	Psoriatic arthropathy	2 (0.0%)
全身性皮疹	Rash generalised	2 (0.0%)
座骨神経痛	Sciatica	2 (0.0%)
自殺企図	Suicide attempt	2 (0.0%)

Abbreviations: AE = adverse event; IXE = ixekizumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the analysis population; n = patients with ≥1 event
PT は発現割合の高い順に示した。
a Denominator adjusted because gender-specific event for males: N = 2846 (Pooled IXE)
b Denominator adjusted because gender-specific event for females: N = 1358 (Pooled IXE)
事象名：MedDRA ver.17.0
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.45.

関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（ARA）（RHAF、RHAK、RHAL 及び RHAM 試験）

ARA のイキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者では、1 件以上の試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は 3.9%（21/532 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.46）。

PT 別では、ほとんどの事象が 1 例ずつの発現であり、2 例以上に発現した試験中止に至った有害事象（発現割合）はせつ及び関節リウマチ（各 2 例、0.4%）であった。

2.7.4.2.1.6.2 器官別又は症候群別有害事象の解析

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

PPC のイキセキズマブ投与併合群に 1%以上の発現割合で認められた SOC 別の TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-12 に示す。

発現割合の最も高い SOC は、「感染症および寄生虫症」であり、イキセキズマブ投与併合群の 27.2%に発現が認められ（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 27.4%、80 mg Q2W 投与群 27.0%）、この発現割合はプラセボ投与群（22.9%）と比較して統計学的に有意に高かった。

イキセキズマブ投与併合群において、10%以上の発現割合が認められた SOC は「感染症および寄生虫症」以外では、「一般・全身障害および投与部位の状態」のみであった。「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群の 17.7%はプラセボ投与群（6.7%）と比較して統計学的に有意に高く、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群（19.5%）は 80 mg Q4W 投与群（15.8%）と比較して発現割合が統計学的に有意に高かった。

イキセキズマブ投与併合群において、プラセボ投与群と比較して発現割合が統計学的に有意に高かった SOC は、「胃腸障害」（8.3% vs. 5.2%）及び「神経系障害」（7.0% vs. 4.8%）であった。

表 2.7.4.2-12　イキセキズマブ投与併合群に 1%以上の発現割合で認められた SOC 別の TEAE の発現例数及び割合（導入投与期間）（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

SOC PT	SOC PT	Placebo N=791 n (%)	80 mg Q4W N=1161 n (%)	80 mg Q2W N=1167 n (%)	Total IXE N=2328 n (%)
1 件以上の TEAE が認められた被験者数	**Patients with ≥1 TEAE**	370 (46.8%)	683 (58.8%)[a]	681 (58.4%)[a]	1364 (58.6%)[a]
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	181 (22.9%)	318 (27.4%)[a]	315 (27.0%)[a]	633 (27.2%)[a]
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	69 (8.7%)	104 (9.0%)	111 (9.5%)	215 (9.2%)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	28 (3.5%)	45 (3.9%)	51 (4.4%)	96 (4.1%)
尿路感染	Urinary tract infection	10 (1.3%)	19 (1.6%)	12 (1.0%)	31 (1.3%)
気管支炎	Bronchitis	7 (0.9%)	15 (1.3%)	12 (1.0%)	27 (1.2%)
副鼻腔炎	Sinusitis	6 (0.8%)	13 (1.1%)	11 (0.9%)	24 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	53 (6.7%)	183 (15.8%)[a]	228 (19.5%)[a,b]	411 (17.7%)[a]
注射部位反応	Injection site reaction	9 (1.1%)	89 (7.7%)[a]	117 (10.0%)[a,b]	206 (8.8%)[a]
注射部位紅斑	Injection site erythema	2 (0.3%)	32 (2.8%)[a]	52 (4.5%)[a,b]	84 (3.6%)[a]
注射部位疼痛	Injection site pain	14 (1.8%)	17 (1.5%)	28 (2.4%)	45 (1.9%)
疲労	Fatigue	9 (1.1%)	20 (1.7%)	19 (1.6%)	39 (1.7%)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	71 (9.0%)	112 (9.6%)	113 (9.7%)	225 (9.7%)
そう痒症	Pruritus	18 (2.3%)	26 (2.2%)	20 (1.7%)	46 (2.0%)
乾癬	Psoriasis	24 (3.0%)	13 (1.1%)[a]	13 (1.1%)[a]	26 (1.1%)[a]
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	41 (5.2%)	94 (8.1%)[a]	100 (8.6%)[a]	194 (8.3%)[a]
下痢	Diarrhoea	8 (1.0%)	18 (1.6%)	25 (2.1%)	43 (1.8%)
悪心	Nausea	5 (0.6%)	15 (1.3%)	23 (2.0%)[a]	38 (1.6%)[a]
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	53 (6.7%)	89 (7.7%)	89 (7.6%)	178 (7.6%)
関節痛	Arthralgia	17 (2.1%)	22 (1.9%)	29 (2.5%)	51 (2.2%)
背部痛	Back pain	9 (1.1%)	16 (1.4%)	14 (1.2%)	30 (1.3%)
神経系障害	Nervous system disorders	38 (4.8%)	86 (7.4%)[a]	78 (6.7%)[a]	164 (7.0%)[a]
頭痛	Headache	23 (2.9%)	50 (4.3%)	51 (4.4%)	101 (4.3%)

SOC PT	SOC PT	Placebo N=791 n (%)	80 mg Q4W N=1161 n (%)	80 mg Q2W N=1167 n (%)	Total IXE N=2328 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	29 (3.7%)	53 (4.6%)	52 (4.5%)	105 (4.5%)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	4 (0.5%)	20 (1.7%)[a]	16 (1.4%)	36 (1.5%)[a]
咳嗽	Cough	7 (0.9%)	14 (1.2%)	16 (1.4%)	30 (1.3%)
臨床検査	Investigations	30 (3.8%)	34 (2.9%)	47 (4.0%)	81 (3.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	10 (1.3%)	13 (1.1%)	19 (1.6%)	32 (1.4%)

Abbreviations: 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the analysis population; n = patients with ≥1 event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

PT はイキセキズマブ投与併合群において発現割合の高い順に示した。

a Statistically significant compared with placebo (p≤.05).

b Statistically significant comparison for ixekizumab 80 mg Q2W versus ixekizumab 80 mg Q4W (p≤.05).

事象名：MedDRA ver.17.0

Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.29.

乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PAC）（RHBA 及び RHBC 試験）

PAC のイキセキズマブ投与併合群に 1%以上の発現割合で認められた SOC 別の TEAE の発現例数及び割合を付録表 2.7.4.7-18 に示す。

発現割合の最も高い SOC は、「感染症および寄生虫症」であり、イキセキズマブ投与併合群の 26.0%に発現が認められた（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 26.2%、80 mg Q2W 投与群 25.9%）。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群での発現割合は、プラセボ投与群（20.6%）と比較して統計学的に有意に高かった。また、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群での発現割合のいずれも、エタネルセプト投与群（21.5%）と比較して統計学的に有意に高かった。

イキセキズマブ投与併合群において、10%以上の発現割合で認められた SOC は「感染症および寄生虫症」以外で「一般・全身障害および投与部位の状態」のみであった。「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合は、各イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ投与併合群 18.0%、80 mg Q4W 投与群 16.0%、80 mg Q2W 投与群 19.9%）及びエタネルセプト投与群（20.4%）での発現割合はいずれも、プラセボ投与群（8.3%）と比較して統計学的に有意に高かった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（16.0%）は、エタネルセプト投与群（20.4%）と比較して統計学的に有意に低かった。

イキセキズマブ投与併合群において、上記以外にプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった SOC は、「胃腸障害」であった（8.5% vs. 4.7%）。「神経系障害」の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群（6.6%）及びエタネルセプト投与群（6.6%）での発現割合はいずれも、プラセボ投与群（3.6%）と比較して統計学的に有意に高かった。「筋骨格系および結合組織障害」の発現割合では、エタネルセプト投与群（6.0%）と比較して、イキセキズマブ投与併合群（8.5%）で統計学的に有意に高かった。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

MPP のイキセキズマブ投与併合群において 1 以上の曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率が認められた SOC 別の TEAE の発現例数及び発現率を表 2.7.4.2-13 に示す。

イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及びイキセキズマブ投与併合群における TEAE の発現率は、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に低く、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群の TEAE 発現率は同程度であった。イキセキズマブ投与併合群、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群、80 mg Q4W 投与群で、発現率がプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高い SOC はなかった。「神経系障害」の発現率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群と比較して、80 mg Q12W 投与群で統計学的に有意に高かった（ただし、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群とプラセボ投与群の間では統計学的有意差は認められなかった）。

100 人年当たりの重篤な有害事象の発現率を 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.60 に SOC 別に示す。曝露期間で調整した 100 人年当たりの重篤な有害事象の発現率は、イキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群で同程度であった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投

与群及び 80 mg Q12W 投与群の投与群間に統計学的有意差は認められず（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.60）、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群及び IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群の投与群間に統計学的有意差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.61）。

表 2.7.4.2-13　イキセキズマブ投与併合群に 1 以上の曝露期間で調整した発現率が認められた SOC 別の TEAE の発現例数及び発現率
（維持投与期間）（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

SOC **PT**	**SOC** **PT**	**Placebo** **N=402** **n (IR)**	**80 mg Q12W** **N=408** **n (IR)**	**80 mg Q4W** **N=416** **n (IR)**	**Total IXE** **N=824** **n (IR)**
1 件以上の TEAE が認められた被験者数	**Patients with ≥1 TEAE**	231 (125.5)	294 (109.1)	320 (97.9)[a]	614 (103.0)[a]
合計（人年）	**Total patient-years**	184.1	269.5	326.7	596.2
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	143 (77.7)	197 (73.1)	233 (71.3)	430 (72.1)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	46 (25.0)	66 (24.5)	82 (25.1)	148 (24.8)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	31 (16.8)	38 (14.1)	38 (11.6)	76 (12.7)
副鼻腔炎	Sinusitis	10 (5.4)	16 (5.9)	15 (4.6)	31 (5.2)
インフルエンザ	Influenza	6 (3.3)	14 (5.2)	13 (4.0)	27 (4.5)
気管支炎	Bronchitis	4 (2.2)	15 (5.6)	12 (3.7)	27 (4.5)
尿路感染	Urinary tract infection	7 (3.8)	8 (3.0)	15 (4.6)	23 (3.9)
咽頭炎	Pharyngitis	6 (3.3)	11 (4.1)	8 (2.4)	19 (3.2)
胃腸炎	Gastroenteritis	9 (4.9)	8 (3.0)	7 (2.1)	15 (2.5)
足部白癬	Tinea pedis	1 (0.5)	5 (1.9)	9 (2.8)	14 (2.3)
鼻炎	Rhinitis	2 (1.1)	9 (3.3)	5 (1.5)	14 (2.3)
毛包炎	Folliculitis	2 (1.1)	5 (1.9)	8 (2.4)	13 (2.2)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	1 (0.5)	5 (1.9)	7 (2.1)	12 (2.0)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	1 (0.5)	6 (2.2)	6 (1.8)	12 (2.0)
結膜炎	Conjunctivitis	2 (1.1)	6 (2.2)	5 (1.5)	11 (1.8)
外耳炎	Otitis externa	0	3 (1.1)	7 (2.1)	10 (1.7)
扁桃炎	Tonsillitis	1 (0.5)	4 (1.5)	6 (1.8)	10 (1.7)
口腔ヘルペス	Oral herpes	3 (1.6)	7 (2.6)	3 (0.9)	10 (1.7)
外陰腟真菌感染 [c]	Vulvovaginal mycotic infection[c]	0	1 (1.1)	2 (2.0)	3 (1.6)
歯髄炎	Pulpitis dental	2 (1.1)	2 (0.7)	5 (1.5)	7 (1.2)
耳感染	Ear infection	1 (0.5)	2 (0.7)	5 (1.5)	7 (1.2)

SOC PT	SOC PT	Placebo N=402 n (IR)	80 mg Q12W N=408 n (IR)	80 mg Q4W N=416 n (IR)	Total IXE N=824 n (IR)
歯感染	Tooth infection	2 (1.1)	3 (1.1)	4 (1.2)	7 (1.2)
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	1 (0.5)	3 (1.1)	4 (1.2)	7 (1.2)
せつ	Furuncle	1 (0.5)	3 (1.1)	3 (0.9)	6 (1.0)
膀胱炎	Cystitis	2 (1.1)	5 (1.9)	1 (0.3)	6 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	40 (21.7)	74 (27.5)	65 (19.9)	139 (23.3)
関節痛	Arthralgia	12 (6.5)	23 (8.5)	19 (5.8)	42 (7.0)
背部痛	Back pain	8 (4.3)	18 (6.7)	13 (4.0)	31 (5.2)
四肢痛	Pain in extremity	3 (1.6)	6 (2.2)	5 (1.5)	11 (1.8)
筋肉痛	Myalgia	1 (0.5)	7 (2.6)	4 (1.2)	11 (1.8)
変形性関節症	Osteoarthritis	1 (0.5)	3 (1.1)	5 (1.5)	8 (1.3)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	7 (3.8)	1 (0.4)[a]	5 (1.5)	6 (1.0)[a]
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	48 (26.1)	52 (19.3)	69 (21.1)	121 (20.3)
乾癬	Psoriasis	9 (4.9)	10 (3.7)	5 (1.5)[a]	15 (2.5)
そう痒症	Pruritus	5 (2.7)	6 (2.2)	8 (2.4)	14 (2.3)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	2 (1.1)	4 (1.5)	6 (1.8)	10 (1.7)
皮膚炎	Dermatitis	0	2 (0.7)	4 (1.2)	6 (1.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	35 (19.0)	48 (17.8)	63 (19.3)	111 (18.6)
下痢	Diarrhoea	12 (6.5)	9 (3.3)	11 (3.4)	20 (3.4)
上腹部痛	Abdominal pain upper	3 (1.6)	2 (0.7)	10 (3.1)	12 (2.0)
歯痛	Toothache	2 (1.1)	6 (2.2)	6 (1.8)	12 (2.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	3 (1.6)	3 (1.1)	7 (2.1)	10 (1.7)
嘔吐	Vomiting	8 (4.3)	5 (1.9)	4 (1.2)[a]	9 (1.5)[a]
悪心	Nausea	4 (2.2)	3 (1.1)	4 (1.2)	7 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	20 (10.9)	45 (16.7)	54 (16.5)	99 (16.6)
注射部位反応	Injection site reaction	2 (1.1)	11 (4.1)	27 (8.3)[a,b]	38 (6.4)[a]
注射部位紅斑	Injection site erythema	2 (1.1)	7 (2.6)	8 (2.4)	15 (2.5)

SOC PT	SOC PT	Placebo N=402 n (IR)	80 mg Q12W N=408 n (IR)	80 mg Q4W N=416 n (IR)	Total IXE N=824 n (IR)
発熱	Pyrexia	2 (1.1)	4 (1.5)	8 (2.4)	12 (2.0)
疲労	Fatigue	1 (0.5)	8 (3.0)	4 (1.2)	12 (2.0)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	3 (1.6)	4 (1.5)	2 (0.6)	6 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	20 (10.9)	31 (11.5)	52 (15.9)	83 (13.9)
挫傷	Contusion	0	5 (1.9)	5 (1.5)	10 (1.7)
肉離れ	Muscle Strain	2 (1.1)	5 (1.9)	3 (0.9)	8 (1.3)
裂傷	Laceration	2 (1.1)	2 (0.7)	5 (1.5)	7 (1.2)
靭帯捻挫	Ligament sprain	3 (1.6)	2 (0.7)	4 (1.2)	6 (1.0)
神経系障害	Nervous system disorders	30 (16.3)	43 (16.0)	32 (9.8)[a,b]	75 (12.6)
頭痛	Headache	11 (6.0)	24 (8.9)	19 (5.8)	43 (7.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	20 (10.9)	30 (11.1)	36 (11.0)	66 (11.1)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	5 (2.7)	8 (3.0)	11 (3.4)	19 (3.2)
咳嗽	Cough	3 (1.6)	6 (2.2)	6 (1.8)	12 (2.0)
副鼻腔うっ血	Sinus Congestion	3 (1.6)	1 (0.4)	6 (1.8)	7 (1.2)
臨床検査	Investigations	15 (8.1)	27 (10.0)	38 (11.6)	65 (10.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	4 (2.2)	8 (3.0)	8 (2.4)	16 (2.7)
血中トリグリセリド増加	Blood triglycerides increased	1 (0.5)	2 (0.7)	5 (1.5)	7 (1.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.5)	2 (0.7)	5 (1.5)	7 (1.2)
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	1 (0.5)	2 (0.7)	5 (1.5)	7 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (0.5)	4 (1.5)	3 (0.9)	7 (1.2)
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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (2.7)	13 (4.8)	14 (4.3)	27 (4.5)
皮膚乳頭腫	Skin Papilloma	2 (1.1)	5 (1.9)	3 (0.9)	8 (1.3)

SOC PT	SOC PT	Placebo N=402 n (IR)	80 mg Q12W N=408 n (IR)	80 mg Q4W N=416 n (IR)	Total IXE N=824 n (IR)
血管障害	Vascular disorders	6 (3.3)	12 (4.5)	11 (3.4)	23 (3.9)
高血圧	Hypertension	6 (3.3)	10 (3.7)	8 (2.4)	18 (3.0)
免疫系障害	Immune system disorders	2 (1.1)	10 (3.7)	10 (3.1)	20 (3.4)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	1 (0.5)	5 (1.9)	8 (2.4)	13 (2.2)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	4 (2.2)	4 (1.5)	10 (3.1)	14 (2.3)
白血球減少症	Leukopenia	2 (1.1)	2 (0.7)	4 (1.2)	6 (1.0)

Abbreviations: 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; 80 mg Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks; AE = adverse event; IR = incidence rate per 100 patient-years; IXE = ixekizumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the analysis population; n = patients with ≥1 event; incl = including; PY = patient-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

PT はイキセキズマブ投与併合群において発現率の高い順に示した。

a Statistically significant compared with placebo.
b Statistically significant comparison between ixekizumab 80 mg Q12W and ixekizumab 80 mg Q4W.
c Denominator adjusted because gender-specific event for females: PY=61.8 (Placebo), PY=88.9 (Ixekizumab 80 mg Q12W), PY=100.8 (Ixekizumab 80 mg Q4W).

事象名：MedDRA ver.17.0
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.57.

乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

イキセキズマブを投与された乾癬の被験者において 1%以上の発現割合で認められた SOC 別の TEAE の発現例数及び割合を付録表 2.7.4.7-19 に示す。発現割合の最も高い SOC は、「感染症および寄生虫症」であり、イキセキズマブ投与群の 52.8%に発現が認められた［このうち、PT 別では鼻咽頭炎（18.6%）及び上気道感染（9.8%）が最もよく認められた TEAE であった］。

イキセキズマブを投与された乾癬の被験者において、上記以外の 10%以上の発現割合で認められた SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」［21.1%、このうち、PT 別では注射部位反応（9.9%）が最もよく認められた TEAE であった］、「皮膚及び皮下組織障害」（19.5%）、「筋骨格系および結合組織障害」［19.2%、このうち、PT 別では関節痛（5.1%）が最もよく認められた TEAE であった］、「胃腸障害」（16.2%）、「傷害、中毒および処置合併症」（13.8%）、「神経系障害」［11.7%、このうち、PT 別では頭痛（6.5%）が最もよく認められた TEAE であった］、及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（10.8%）であった。

関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（ARA）（RHAF、RHAK、RHAL 及び RHAM 試験）

イキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者において 1%以上の発現割合で認められた SOC 別の TEAE の発現例数及び割合を 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.69 に示す。発現割合の最も高い SOC は、「感染症および寄生虫症」であり、イキセキズマブ投与群の 45.7%に発現が認められた［このうち、PT 別では上気道感染（10.7%）、鼻咽頭炎（7.9%）及び尿路感染症（7.9%）が最もよく認められた TEAE であった］。

イキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者において、上記以外の 10%以上の発現割合で認められた SOC は、「筋骨格系および結合組織障害」［24.1%、このうち、PT 別では関節リウマチ（8.1%）が最もよく認められた TEAE であった］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［22.4%、このうち、PT 別では注射部位疼痛（6.2%）が最もよく認められた TEAE であった］、「胃腸障害」（20.3%）、「神経系障害」［18.6%、このうち、PT 別では頭痛（8.3%）が最もよく認められた TEAE であった］、「皮膚および皮下組織障害」（14.1%）、及び「傷害、中毒および処置合併症」（10.3%）であった。

2.7.4.2.1.7 治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（TE-ADA）発現有無別の有害事象の要約

治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（TE-ADA）の定義については第 2.7.2.4 項に記載する。TE-ADA 発現有無別の TEAE に関する解析結果を以下に要約する。

TE-ADA 陽性例における TEAE 及び試験中止に至った有害事象の集計対象を、TE-ADA 陽性と判定される 14 日前から判定 14 日後までの期間に発現した有害事象のみとした（導入投与期間での TE-ADA 発現の有無は、ベースライン、4 週時及び 12 週時に検査した）。また、TE-ADA 陽性と判定される 14 日以前の有害事象による試験中止例及び

TE-ADA 陽性判定後 14 日以降の有害事象による試験中止例は、TE-ADA 陽性例での集計対象外とした。TE-ADA 陰性例における有害事象の集計対象は、各併合解析セットの投与期間に発現した有害事象とした。アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE、重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象の TE-ADA 発現有無別解析を第 2.7.4.5.11.3.2.6 項に、注射部位反応に関連する有害事象の TE-ADA 発現有無別解析を第 2.7.4.5.11.4.2.6 項に示す。

個々の有害事象では発現件数が少ないこと、試験デザインに限界があること（特に、導入投与期間に被験者から得られた検体数が少ないこと）、並びに TE-ADA 陽性期間の定義によって TE-ADA 陽性又は陰性別の TEAE の集計数に不均衡が生じる可能性があることから、結果の解釈には限界があるが、以下の解析結果が得られた。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

PPC の TE-ADA 発現有無別［TE-ADA 陽性（持続性又は一過性）及び TE-ADA 陰性］の有害事象に関する概要を 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.85 に示す。TE-ADA 発現の有無は安全性に重要な影響を及ぼさなかった。

いずれのイキセキズマブ投与群においてもプラセボ投与群と比較して、TE-ADA 陽性例における、TEAE の発現割合に統計学的有意差は認められなかった。また、重篤な有害事象又は試験中止に至った有害事象の発現割合にも、差は認められなかった。

イキセキズマブ投与併合群において、TE-ADA 陽性である評価可能な被験者についての結果を示す。TEAE の発現割合は、TE-ADA 陰性例では 58.3%であったのに対し、TE-ADA 陽性例では 34.4%であった。SOC 別では、「一般・全身障害および投与部位の状態」で投与群と TE-ADA 発現の有無に統計学的に有意な交互作用が認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.88）。TE-ADA 陽性例において、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の TEAE 発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 16.5%、80 mg Q4W 投与群で 5.2%であったが、TE-ADA 陰性例ではイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 18.1%、80 mg Q4W 投与群で 14.5%であった。しかし、この SOC で 1%以上認められた個々の TEAE では統計学的に有意な交互作用はみられなかった。TE-ADA 陽性例では死亡はなかった。TE-ADA 陽性例の 3.1%に重篤な有害事象が認められた（TE-ADA 陰性例では 1.8%）（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.94）。注射部位反応に関連する重篤な有害事象は認められず、過敏症に関連する重篤な有害事象もほとんど認められなかった（第 2.7.4.5.11.4.2.1.2 項及び第 2.7.4.5.11.3.2.1.2 項）。SOC 別の重篤な有害事象の解析において、投与群と TE-ADA 発現の有無に統計学的に有意な交互作用は認められなかった。TE-ADA 陽性例の 2.0%が TEAE により試験を中止した（TE-ADA 陰性例では 1.8%）（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.91）。SOC 別の試験中止に至った有害事象の解析において、投与群と TE-ADA 発現の有無に統計学的に有意な交互作用は認められなかった。

乾癬患者を対象としたプラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PAC）（RHBA 及び RHBC 試験）

PAC における有害事象、TEAE、試験中止に至った有害事象又は重篤な有害事象の解析結果（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.86、5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.89、5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.92 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.95）を PPC の結果と比較した結果、重要と思われる新たな知見はなかった。

乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

APS における TE-ADA 発現有無別の有害事象の概要を 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.87 に示す。TE-ADA 発現の有無は、安全性に重要な影響を及ぼさなかった。

TE-ADA 陽性であった被験者の結果を示す。TEAE 発現割合は、TE-ADA 陰性例では 78.4%であったのに対し、TE-ADA 陽性例では 47.2%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.90）。TE-ADA 陽性例では死亡はなかった［TE-ADA 陰性例では 4 例（0.1%）に認められた］。TE-ADA 陽性例の 2.3%に試験中止に至った TEAE（TE-ADA 陰性例では 4.4%）、8.0%に重篤な有害事象が認められた（TE-ADA 陰性例では 6.9%）（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.93、5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.96）。個々の被験者の重篤な有害事象のレビューの結果、過敏症が数件認められたが（第 2.7.4.5.11.3.2.7 項）、TE-ADA 陽性例に特有の重篤な有害事象が発現する傾向は認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料での死亡例及び重篤な有害事象発現例の詳細な経過は、第 2.7.6 項に示す。参考資料の死亡例及び重篤な有害事象発現例の詳細な経過は、第 5 項の各試験の総括報告書に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

重要な臨床検査値の要約（PPC 及び MPP）を付録表 2.7.4.7-20 に示す。なお、本項では、乾癬患者及び関節リウマチ患者を対象とした各併合解析セットを用いた併合解析の結果を示し、関節症性乾癬患者での結果は第 2.7.4.5.2 項に示す。

2.7.4.3.1 血液学的検査値

2.7.4.3.1.1 治験薬投与後に発現した血液学的検査値の異常（高値又は低値）

PPC における治験薬投与後に発現した重要な血液学的検査値の異常（低値）の要約を表 2.7.4.3-1 に示し、PPC（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.97）、PAC（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.98）、MPP（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.99）、APS（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.101）及び ARA（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.102）における治験薬投与後に発現した血液学的検査値の異常（高値又は低値）の解析結果を以下に考察する。

白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数のベースラインからの有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade の変動との解析については、第 2.7.4.5.11.2.3 項の血球減少症に関する項目に記載する。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

白血球数及び血小板数

治験薬投与後に好中球数の低値が認められた被験者の割合は、各イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ投与併合群 4.7%、80 mg Q4W 投与群 4.5%、80 mg Q2W 投与群 4.9%）でプラセボ投与群（1.4%）と比較して統計学的有意差が認められた（表 2.7.4.3-1）。好中球減少の大多数は Grade 1（73%）であり、26%が Grade 2 であった。イキセキズマブ投与併合群において、治験薬投与後に好中球減少が認められた被験者のうち導入投与期間終了時では、92%が正常又は Grade 1、8%が Grade 2 以上であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.36）。高いグレード（Grade 3 以上）が 3 例に認められたが、すべて一過性であった。3 例中 2 例は Grade 3 で、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群であった。Grade 4 と報告されたイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例は、報告の 1 週間前まで好中球数は正常であり、報告から 48 時間後まで感染症の併発は認められなかった。Grade 2 以上の好中球減少に先行又は付随した感染症の TEAE の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群（0.3%）及びプラセボ投与群（0.3%）で同程度であった。これらの事象に関する詳細は第 2.7.4.5.11.2 項に示す。好中球減少に関連する重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った好中球減少は認められなかった。

イキセキズマブ投与併合群で治験薬投与後に白血球数の低値が認められた被験者の割合は 3.6%であり、プラセボ投与群（1.7%）と比較して高かったが、ベースラインからの悪化の程度を評価したシフトテーブルを比較すると、主に正常から Grade 1 への悪化であり、変化の度合いは好中球数及び白血球数全体で同様であった。これは白血球数の低値（白血球減少）が主に好中球減少によって生じたと考えると矛盾がなく、独立した事

象ではないと考えられる。白血球数の最終観察時におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は臨床的に重要ではないと考えられた［プラセボ投与群 0.008、イキセキズマブ投与併合群-0.473、80 mg Q4W 投与群-0.388、80 mg Q2W 投与群-0.557（10^9/L）］（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.106）。

治験薬投与後に血小板数の低値が認められた被験者の割合は、各イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ投与併合群 2.1%、80 mg Q4W 投与群 2.2%及び 80 mg Q2W 投与群 1.9%）でプラセボ投与群（0.9%）と比較して差異が認められた。プラセボ投与群と比較してイキセキズマブ投与群では血小板数の最終観察時におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）に統計学的有意差が認められたが［プラセボ投与群-0.4、イキセキズマブ投与併合群-10.4、80 mg Q4W 投与群-10.3、80 mg Q2W 投与群-10.5（10^9/L）］（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.106）、臨床的に重要ではなかった。全体で 3 例（プラセボ投与群 1 例、イキセキズマブ投与併合群 2 例）に血小板数が 75000/μL 未満への減少がみられたが、50000/μL 未満になった被験者は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.24）。全臨床試験において、血小板減少に関連する異常出血は報告されていない。なお、APS において出血性事象が認められた被験者のうち、ほとんどの被験者で血小板数の異常は認められなかった。出血性事象が認められた被験者のうち、治験薬投与後に血小板数の低値が認められた少数の被験者では、低値は 1 時点のみ又は一過性であり、50000/μL 未満にはならなかった。

白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数における、治験薬投与後に発現した臨床検査値の異常（高値又は低値）の詳細な解析、並びにベースラインからの CTCAE Grade の変動との解析については、第 2.7.4.5.11.2.3 項の血球減少症に関する項目に詳細を記載する。

リンパ球サブセット

リンパ球サブセット（CD19、CD4/CD8 比、CD8、CD16+56 及び CD3）における、治験薬投与後に発現した臨床検査値の異常（高値又は低値）を 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.97 に示し、このうち重要な検査値の異常を表 2.7.4.3‑1 に示す。

リンパ球サブセットの相対比率を解析した結果、変化なし、又は変化量が小さく臨床的に重要ではないと判断された。さらに、疾患の重症度、感染性の発作、及び併用する免疫抑制剤に関連して臨床検査値が変動する可能性があるため、これらの変化は臨床的に重要ではないと判断された。

CD8+T 細胞数及び CD4/CD8 比における変化は、イキセキズマブの作用機序によるものと考えられる。これらの細胞の減少は、イキセキズマブの薬力学的活性に起因する可能性がある。

その他の血液学的検査

治験薬投与後に平均赤血球容積（MCV）の低値が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 0.6%でプラセボ投与群（0%）と比較して差異が認められ、イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群はプラセボ投与群

と比較して MCV のベースラインからの減少量の平均値に統計学的有意差が認められた。しかし、これらの変化は臨床的に重要ではないと判断された。

表 2.7.4.3-1 治験薬投与後に発現した重要な血液学的検査値の異常（低値）（導入投与期間）（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

Laboratory Value	TE High or Low*	Placebo N=791 n/Nx (%)	80 mg Q4W N=1161 n/Nx (%)	80 mg Q2W N=1167 n/Nx (%)	Total IXE N=2328 n/Nx (%)
Neutrophils (10^9/L)	TE low	11/780 (1.4%)	52/1143 (4.5%)[a,b]	56/1148 (4.9%)[a,b]	108/2291 (4.7%)[a,b]
Neutrophils, segmented (10^9/L)	TE low	11/780 (1.4%)	52/1143 (4.5%)[a,b]	56/1148 (4.9%)[a,b]	108/2291 (4.7%)[a,b]
Leukocytes (10^9/L)	TE low	13/774 (1.7%)	39/1141 (3.4%)[a]	43/1149 (3.7%)[a,b]	82/2290 (3.6%)[a,b]
Platelets (10^9/L)	TE low	7/775 (0.9%)	25/1124 (2.2%)[a,b]	22/1148 (1.9%)[a,b]	47/2272 (2.1%)[a,b]
Lymphocyte subsets					
CD19 fraction	TE low	4/689 (0.6%)	13/1048 (1.2%)[b]	16/1050 (1.5%)[b]	29/2098 (1.4%)[b]
CD4/CD8 ratio	TE low	16/695 (2.3%)	9/1024 (0.9%)	22/1040 (2.1%)[c,d]	31/2064 (1.5%)
CD8 fraction	TE low	8/661 (1.2%)	28/967 (2.9%)[a,b]	27/1016 (2.7%)[b]	55/1983 (2.8%)[a,b]
MCV (fL)	TE low	0/777	3/1138 (0.3%)	7/1151 (0.6%)[a,d]	10/2289 (0.4%)

Abbreviations: 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE = ixekizumab; LLN = lower limit of normal; LY = ixekizumab; MCV = ery. mean corpuscular volume; N = number of patients in the analysis population; n = patients with ≥1 event; Nx = Number of evaluable patients; OR = odds ratio; TE = treatment-emergent; ULN = upper limit of normal.

*A treatment-emergent low result is defined as a change from values greater than or equal to the LLN at baseline, to a value less than the LLN at any time during the treatment period.

[a] Statistically significant compared with placebo (p<.05) and OR>1.

[b] Mantel Haenszel OR >2 versus placebo; the absolute count among LY-treated subjects is at least 4; and incidence >1%.

[c] Statistically significant comparison between ixekizumab 80 mg Q2W and ixekizumab 80 mg Q4W.

[d] OR ≥2 for ixekizumab 80 mg Q2W versus ixekizumab 80 mg Q4W.

Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.97.

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

治験薬投与後に血液学的検査値の異常（高値又は低値）が認められた被験者の割合において、複数の検査項目でイキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差が認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.99）。結果の大多数は、最初の 12 週間に得られた結果と一貫しており、インターロイキン-17A（IL-17A）の抑制が免疫系の様々な細胞に及ぼす影響に関連していると考えられる。IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群と IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群の間に統計学的有意差はほとんど認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.100）。

白血球数及び血小板数

白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数における、治験薬投与後に発現した臨床検査値の異常（高値又は低値）の解析、並びにベースラインからの CTCAE Grade の変動との解析については、第 2.7.4.5.11.2.3 項の血球減少症に関する項目に記載する。

リンパ球サブセット

リンパ球サブセット（CD19、CD4/CD8 比、CD8、CD16+56 及び CD3）における、治験薬投与後に発現した臨床検査値の異常（高値又は低値）を 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.99 に示す。PPC で考察したとおり、これらの変化は臨床的に重要ではないと考えられた。

その他の血液学的検査

治験薬投与後に好塩基球数の高値が認められた被験者の割合は、プラセボ投与群で 2.5%、イキセキズマブ投与併合群で 3.8%、80 mg Q12W 投与群で 2.3%、80 mg Q4W 投与群で 5.4%であり、80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群はプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった。同様の結果がイキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群との比較でも認められた。イキセキズマブ投与併合群とプラセボ投与群の間の差異は統計学的に有意ではなかった。この所見の臨床的な意義は不明である。

治験薬投与後に平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）の低値が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（4.7%）及び 80 mg Q4W 投与群（5.1%）でプラセボ投与群（2.0%）と比較して統計学的に有意に高かったが、臨床的に重要ではないと考えられた。IL-17A は赤血球産生へ関与するが、プラセボ投与群とイキセキズマブ投与群の間に貧血の TEAE に関する不均衡は認められず、貧血が報告された事例において関連するヘモグロビン数の減少又は貧血に関連する TEAE の報告はなかった。最終観察時におけるベースラインからの平均変化量の解析において、ヘモグロビン数の最小二乗平均値に統計学的有意差が認められたが、これはプラセボ投与群の平均値の減少に対するイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の平均値の増加によるものであった。したがって、これらの所見は臨床的に重要ではないと考えられた。

乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

APS のイキセキズマブを投与された乾癬の被験者における治験薬投与後に発現した重要な血液学的検査値の異常（高値又は低値）の解析結果を以下に考察する（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.101）。血球減少症については、第 2.7.4.5.11.2.3 項に詳細を記載する。

白血球数及び血小板数

治験薬投与後に臨床検査値の異常が認められた被験者の割合は、白血球数の低値 4.8%及び高値 3.1%、リンパ球数の低値 3.5%及び高値 1.0%、好中球数の低値 5.8%及び高値 5.4%、並びに血小板数の低値 3.4%及び高値 1.6%であった。

リンパ球サブセット

治験薬投与後に CD4/CD8 比の低値が認められた被験者の割合は 2.2%、高値が認められた被験者の割合は 5.4%であった。PPC で考察したとおり、これらの変化は臨床的に重要ではないと考えられた。

その他の血液学的検査

前述した以外に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（ARA）（RHAF、RHAK、RHAL 及び RHAM 試験）

ARA のイキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者における、治験薬投与後に発現した重要な血液学的検査値の異常（高値又は低値）の解析結果を以下に考察する（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.102）。

白血球数及び血小板数

治験薬投与後に臨床検査値の異常が認められた被験者の割合は、白血球数の低値 8.4%及び高値 9.4%、リンパ球数の低値 11.9%及び高値 1.7%、分葉核好中球数の低値 5.3%及び高値 12.8%、並びに血小板数の低値 2.5%及び高値 4.8%であった。

リンパ球サブセット

CD4、CD8、CD4/CD8 比に異常は認められなかった。

その他の血液学的検査

治験薬投与後に発現した MCHC の低値（23.9%）及びヘマトクリットの低値（9.6%）以外に臨床的に重要な傾向はなかった。治験薬投与後に高頻度で認められたヘマトクリットの低値は、関節リウマチ患者の解析対象集団のみで認められ、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）及び全身性免疫抑制剤（メトトレキサートなど）などの併用薬によって悪化した可能性がある。

2.7.4.3.1.2 ベースラインからの血液学的検査値の平均変化量

PPC での最終観察時における血液学的検査値のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.4.3‑2 に示し、PAC（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.107）及び MPP（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.108）での最終観察時における血液学的検査値のベースラインからの変化量（最小値及び最大値）の解析結果を以下に考察する。

白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数のベースラインからの平均変化量、白血球数、好中球数及び血小板数について基準値下限（LLN）未満の値が報告された被験者の割合、並びに LLN 未満への変化の解析は第 2.7.4.5.11.2.3 項に記載する。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

上記の第 2.7.4.3.1.1 項に記載した、最終観察時におけるベースラインからの平均変化量に統計学的有意差が認められた血液学的検査項目以外に、以下の項目に統計学的有意差が認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.106）。

イキセキズマブ投与併合群及び 80 mg Q4W 投与群でプラセボ投与群と比較して好塩基球数の大きな減少が認められた。しかし、変化量の絶対値は小さく、5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table 2.7.4.97 に示した治験薬投与後に発現した好塩基球数の高値に関する結果とは対照的なことから、これらの結果は臨床的に重要ではないと考えられた。

イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群でプラセボ投与群と比較して CD8 の大きな減少が認められた。

好酸球数では、イキセキズマブ投与併合群及び 80 mg Q2W 投与群で減少したのに対して、プラセボ投与群では増加が認められた。好酸球数が増加した被験者で関連する過敏性の事象が認められた被験者はほとんど認められなかった。この結果の臨床的な意義は不明である。

イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群でプラセボ投与群と比較して単球数の大きな減少が認められた。

イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群でプラセボ投与群と比較して CD4 の大きな増加が認められた。

表 2.7.4.3-2 ベースラインからの血液学的検査値の平均変化量（導入投与期間）（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

Parameter	Placebo N=791	80 mg Q4W N=1161	80 mg Q2W N=1167	Total IXE N=2328
Basophils (10x9/L)	n=787	n=1152	n=1163	n=2315
Mean baseline	0.054	0.055	0.054	0.054
LSMean change from baseline (SE)	-0.000 (0.0012)	-0.003 (0.0010)[a]	-0.003 (0.0010)	-0.003 (0.0007)[a]
Eosinophils (10x9/L)	n=787	n=1152	n=1163	n=2315
Mean baseline	0.198	0.193	0.196	0.195
LSMean change from baseline (SE)	0.005 (0.0034)	-0.003 (0.0028)	-0.006 (0.0027)[a]	-0.004 (0.0019)[a]
Monocytes (10x9/L)	n=787	n=1152	n=1163	n=2315
Mean baseline	0.447	0.431	0.428	0.430
LSMean change from baseline (SE)	-0.003 (0.0044)	-0.022 (0.0036)	-0.029 (0.0035)	-0.025 (0.0025)
Erythrocytes (10x12/L)	n=787	n=1152	n=1163	n=2315
Mean baseline	4.813	4.824	4.813	4.818
LSMean change from baseline (SE)	0.023 (0.0091)	0.045 (0.0073)	0.045 (0.0073)	0.045 (0.0052)[a]
Hemoglobin (g/dL)	n=787	n=1152	n=1163	n=2315
Mean baseline	14.59	14.57	14.55	14.56
LSMean change from baseline (SE)	0.00 (0.026)	0.09 (0.021)[a]	0.09 (0.021)[a]	0.09 (0.015)[a]
CD4 (%)	n=718	n=1065	n=1083	n=2148
Mean baseline	47.4	47.4	46.7	47.1
LSMean change from baseline (SE)	0.0 (0.14)	0.4 (0.11)[a]	0.2 (0.11)	0.3 (0.08)
CD8 (%)	n=718	n=1065	n=1083	n=2148
Mean baseline	23.4	23.5	24.1	23.8
LSMean change from baseline (SE)	0.0 (0.09)	-0.5 (0.07)[b]	-0.3 (0.07)[a]	-0.4 (0.05)[b]
CD4/CD8 (Ratio)	n=718	n=1065	n=1083	n=2148
Mean baseline	2.37	2.39	2.28	2.34
LSMean change from baseline (SE)	0.01 (0.016)	0.05 (0.013)[a]	0.02 (0.013)	0.04 (0.009)
MCV (fL)	n=785	n=1151	n=1161	n=2312
Mean baseline	89.8	89.6	89.8	89.7
LSMean change from baseline (SE)	0.0 (0.11)	-0.3 (0.09)[a]	-0.5 (0.09)[a]	-0.4 (0.06)[a]

Abbreviations: 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE = ixekizumab; LSMean = least squares mean; MCV = ery. mean corpuscular volume; N = number of patients in that treatment group; n = number of patients with baseline and postbaseline measurement; SE = standard error.

[a] p<.05 compared to placebo, and LSMean change was greater for ixekizumab than placebo.

[b] p<.001compared to placebo, and LSMean change was greater for ixekizumab than placebo.

Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.106.

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

最終観察時におけるベースラインからの変化量の解析において、ヘモグロビン数及び CD16+56 で統計学的有意差が認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.108）。

ヘモグロビン数では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で増加したのに対して、プラセボ投与群では減少し、統計学的有意差が認められた。

CD16+56 では、イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群でプラセボ投与群と比較して増加量の最小二乗平均値は統計学的有意差が認められた。

2.7.4.3.2 生化学的検査値

2.7.4.3.2.1 治験薬投与後に発現した生化学的検査値の異常（高値又は低値）

PPC における治験薬投与後に発現した重要な生化学的検査値の異常（高値又は低値）の要約を表 2.7.4.3‑3 に示し、PPC（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.97）、PAC（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.98）、MPP（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.99）、APS（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.101）及び ARA（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.102）における、治験薬投与後に発現した生化学的検査値の異常（高値又は低値）の解析結果を以下に考察する。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビンの治験薬投与後に発現した検査値の異常（高値又は低値）を表 2.7.4.3‑3 に示す。肝障害のリスクを検討するための別の解析については、第 2.7.4.5.11.7.3 項の注目すべき重要な有害事象（肝関連事象）に記載する。

表 2.7.4.3-3 治験薬投与後に発現した重要な生化学的検査値の異常（高値又は低値）（導入投与期間）（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

Laboratory Value	TE High or Low*	Placebo N=791 n/Nx (%)	80 mg Q4W N=1161 n/Nx (%)	80 mg Q2W N=1167 n/Nx (%)	Total IXE N=2328 n/Nx (%)
Alkaline phosphatase (U/L)	TE low	0/784	3/1148 (0.3%)	8/1158 (0.7%)[a,d]	11/2306 (0.5%)[a]
Apolipoprotein B (g/L)	TE high	18/657 (2.7%)	50/ 979 (5.1%)[a]	33/998 (3.3%)	83/1977 (4.2%)
Aspartate aminotransferase (U/L)	TE high	67/664 (10.1%)	144/ 974 (14.8%)[a]	148/991 (14.9%)[a]	292/1965 (14.9%)[a]
Bilirubin (µmol/L)	TE high	16/735 (2.2%)	44/1110 (4.0%)[a]	38/1124 (3.4%)	82/2234 (3.7%)
Blood urea nitrogen (mmol/L)	TE high	7/778 (0.9%)	22/1137 (1.9%)[b]	23/1151 (2.0%)[b]	45/2288 (2.0%)[b]
Creatine kinase (U/L)	TE high	33/767 (4.3%)	78/1124 (6.9%)[a]	75/1140 (6.6%)[a]	153/2264 (6.8%)[a]
Glucose (mmol/L)	TE low	7/112 (6.3%)	0/199	8/183 (4.4%)[c]	8/382 (2.1%)
LDL cholesterol (mmol/L)	TE high	0/766	6/1116 (0.5%)[a]	3/1136 (0.3%)	9/2252 (0.4%)
Phosphate (mmol/L)	TE high	13/782 (1.7%)	38/1148 (3.3%)[a,b]	25/1158 (2.2%)	63/2306 (2.7%)
Protein (g/L)	TE high	5/771 (0.6%)	10/1131 (0.9%)	19/1140 (1.7%)[a,b]	29/2271 (1.3%)[b]
Sodium (mmol/L)	TE high	6/785 (0.8%)	11/1149 (1.0%)	20/1159 (1.7%)[b]	31/2308 (1.3%)
Urine nitrite	TE abnormal	3/769 (0.4%)	11/1122 (1.0%)[b]	12/1133 (1.1%)[b]	23/2255 (1.0%)[b]
Urine specific gravity	TE high	0/779	6/1142 (0.5%)[a]	1/1151 (0.1%)	7/2293 (0.3%)

Abbreviations: 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE = ixekizumab; LLN = lower limit of normal; LY = ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = patients with ≥1 event; Nx = Number of evaluable patients; OR = odds ratio; TE = treatment-emergent; ULN = upper limit of normal.
*A treatment-emergent low result is defined as a change from values greater than or equal to the LLN at baseline, to a value less than the LLN at any time during the treatment period. A treatment-emergent high result is defined as a change from values less than or equal to the ULN at baseline, to a value more than the ULN at any time during the treatment period.
[a] Statistically significant compared with placebo (p<.05) and OR>1.
[b] Mantel Haenszel OR >2 versus placebo; the absolute count among LY-treated subjects is at least 4; and incidence >1% for total ixekizumab group.
[c] Statistically significant comparison between ixekizumab 80 mg Q2W and ixekizumab 80 mg Q4W.
[d] OR ≥2 for ixekizumab 80 mg Q2W versus ixekizumab 80 mg Q4W.
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.97.

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

PPC におけるクレアチンキナーゼ（CK）の治験薬投与後に発現した高値（カテゴリカル解析）を付録表 2.7.4.7-21 に示す。

治験薬投与後に CK の高値が認められた被験者の割合は、プラセボ投与群で 4.3%、イキセキズマブ投与併合群で 6.8%、80 mg Q4W 投与群で 6.9%及び 80 mg Q2W 投与群で 6.6%であった。イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群はプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かったが、投与終了時点で治験薬投与

後に CK の高値が認められた被験者数に投与群間の差異は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.103）。治験薬投与後に CK 値が 800 U/L 以上になった被験者の割合は、プラセボ投与群（2.2%）と比較して、イキセキズマブ投与併合群（2.8%）、80 mg Q4W 投与群（2.5%）及び 80 mg Q2W 投与群（3.0%）の間に統計学的有意差は認められなかった（付録表 2.7.4.7-21）。CK 値が 5000 U/L 以上になった被験者の割合も、同様に統計学的有意差は認められなかった。また、最終観察時におけるベースラインからの平均変化量の解析においても、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

血清リン酸塩濃度の異常（高値）が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（3.3%）でプラセボ投与群（1.7%）と比較して統計学的に有意に高かった。治験薬投与後に発現した CK の高値と関連している可能性がある。血清リン酸塩濃度の上昇は、細胞内から細胞外への移動増加（治験薬投与後に CK の高値が認められている）、もしくは摂取量の増加による可能性が考えられる。しかし、これらの結果の臨床的な意義は不明である。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

治験薬投与後に重要な生化学的検査値の異常（高値又は低値）が認められた被験者の割合において、いくつかの検査項目でイキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差が認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.99）。

治験薬投与後にクレアチニンクリアランスの低値が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群の 8.9%及び 80 mg Q4W 投与群の 9.6%でプラセボ投与群（5.6%）と比較して統計学的に有意に高かったが、ベースラインからのクレアチニンクリアランスの平均変化量に統計学的有意差は認められなかった。SOC「腎および尿路障害」の TEAE の発現割合において、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間に差異は認められなかった。MPP では、腎不全の有害事象が 1 例のみ報告された［RHAZ [redacted]：軽度の腎不全（医師記載名は腎機能不全）、非重篤、治験継続中に回復、治験薬との因果関係なし］。これらの結果の臨床的な意義は不明である。

治験薬投与後に血清リン酸塩濃度の高値が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群の 3.2%、80 mg Q12W 投与群の 3.7%及び 80 mg Q4W 投与群の 2.7%でプラセボ投与群（0.5%）と比較して高かった。これは、上記で考察した PPC のイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群においても認められた。

治験薬投与後にクレアチニンの高値が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（7.6%）でプラセボ投与群（3.8%）と比較して統計学的に有意に高かった。また、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群は 80 mg Q12W 投与群（3.5%）と比較しても統計学的に有意に高かった。

治験薬投与後に CK の高値が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（7.9%）及び 80 mg Q4W 投与群（9.8%）でプラセボ投与群（4.4%）と比較して統計学的に有意に高かった。また、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群は 80 mg Q12W 投与群

（6.0%）と比較しても統計学的に有意に高かった。イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間の統計学的有意差は、上記で考察した PPC の結果においても認められた。

治験薬投与後に血清超低密度リポタンパク（VLDL）コレステロールの異常（高値）が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（20.7%）及び 80 mg Q4W 投与群（21.6%）でプラセボ投与群（14.1%）と比較して統計学的に有意に高かった。

治験薬投与後に C 反応性タンパクの高値（プラセボ投与群 7.6% vs.イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 12.5%）及び免疫グロブリン A（IgA）の異常（高値）（プラセボ投与群 4.7% vs.イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 8.5%）が認められた被験者の割合は、いずれもイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった。一方、プラセボ投与群と比較して、各イキセキズマブ投与群のベースラインからの平均変化量は明らかに減少している。これらの結果の臨床的な意義は不明である。

治験薬投与後に尿中亜硝酸塩の異常値が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（2.2%）及び 80 mg Q12W 投与群（2.7%）でプラセボ投与群（0.3%）と比較して高かった。これは、上記で考察した PPC においても認められた［プラセボ投与群に対して各イキセキズマブ投与群で異常値が認められた被験者の割合が高い（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.98）］。

治験薬投与後に尿タンパクの異常値が認められた被験者の割合は、プラセボ投与群で 40.8%、イキセキズマブ投与併合群で 53.8%、80 mg Q12W 投与群で 52.1%及び 80 mg Q4W 投与群で 55.3%であり、プラセボ投与群と比較して、各イキセキズマブ投与群は統計学的に有意に高かった。

上記の他にも、プラセボ投与群に対して統計学的有意差が認められた尿検査項目（治験薬投与後に発現した尿透明度、尿潜血、尿中ケトン及び尿中グルコースの異常値）があったが、臨床的に重要ではないと考えられた。

IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群と IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群の間に統計学的有意差はほとんど認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.100）。

乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

APS のイキセキズマブを投与された乾癬の被験者の 10%以上に認められた、治験薬投与後に発現した生化学的検査値の異常（高値又は低値）を 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.101 に示し、このうち重要な検査値の異常の解析結果を以下に考察する。

治験薬投与後に CK の高値が認められた被験者の割合は 10.5%であった。イキセキズマブを投与され、治験薬投与後に CK 値が 5000 U/L を超えた被験者の大多数では、CK 値の上昇は 1 時点のみ又は一過性であった。これらの事象の多くは、身体的活動量の増加と関連があった。CK 値に対するイキセキズマブの影響及び関連する可能性のある臨床結果を更に評価するために、TEAE（腎機能不全や横紋筋融解症など）を評価した。その結果、CK 値の上昇と腎機能不全に関連する有害事象には関連がないことが示された。さらに、イキセキズマブを投与された被験者で報告された横紋筋融解症の 4 例中 3 例において、2 例は運動が原因であり、3 例全例でイキセキズマブ継続投与中に CK 値がベー

スライン又はベースライン付近まで戻った。残り 1 例は悪化する他の因子（脳血管発作、上室性頻脈、痙攣発作）があり、これらによって CK 値が上昇した可能性がある。神経筋関連の重篤な有害事象又は重症度が高度な TEAE は認められなかった。

その他、イキセキズマブを投与された乾癬の被験者の 10%以上に認められた、治験薬投与後に発現した重要な生化学的検査項目は、血清 VLDL コレステロールの高値（23.8%）、尿透明度の異常値（52.8%）、尿中ケトンの異常値（10.8%）、尿中白血球エステラーゼの異常値（13.6%）、尿潜血の異常値（13.5%）、尿タンパクの異常値（55.6%）を含む尿検査結果の異常値、C 反応性タンパクの高値（16.4%）、クレアチンクリアランスの高値（19.2%）、重炭酸塩の低値（59.3%）及び活性化部分トロンボプラスチン時間の低値（10.1%）であった。

関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（ARA）（RHAF、RHAK、RHAL 及び RHAM 試験）

ARA のイキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者の 10%以上に認められた、治験薬投与後に発現した生化学的検査値の異常（高値又は低値）を 5.3.5.3-3-SCS-APP1-APP.2.7.4.102 に示し、このうち重要な検査値の異常の解析結果を以下に考察する。

イキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者の 10%以上に認められた、治験薬投与後に発現した重要な生化学的検査項目は、MCHC の低値（23.9%）、血清グルコース（ランダム測定）の低値（14.8%）、尿酸塩の低値（12.5%）及びアルブミンの低値（12.6%）であった。

2.7.4.3.2.2 ベースラインからの生化学的検査値の平均変化量

PPC （ 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.106 ） 、 PAC （ 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.107）及び MPP（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.108）での最終観察時におけるベースラインからの変化量（最小値及び最大値）の解析結果を以下に考察する。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

最終観察時における生化学的検査値のベースラインからの変化量の解析では、以下の項目に統計学的有意差が認められた。

肝機能に関する検査項目は、第 2.7.4.5.11.7.2 項に記載する。

電解質に関する検査項目では、最終観察時におけるベースラインからの変化量の解析で、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

腎機能に関する検査項目（クレアチニン及びクレアチニンクリアランス）では、最終観察時におけるベースラインからの変化量の解析で、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差は認められなかったが、イキセキズマブ投与併合群及び 80 mg Q2W 投与群でプラセボ投与群と比較して血中尿素窒素値の上昇が統計学的に有意に大きかった。

尿検査では、いずれの検査項目でも最終観察時におけるベースラインからの変化量の解析で、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

その他の検査項目では、最終観察時におけるベースラインからの変化量の解析で、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間に以下の検査項目に統計学的有意差が認められた。

血清アポリポタンパク B、血清総コレステロール、血清低比重リポタンパク（LDL）コレステロール、血清 VLDL コレステロール及びプロトロンビン時間（国際標準化比）では、各イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群）で増加したのに対して、プラセボ投与群では減少が認められた。

血清グルコース（ランダム測定）では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群とプラセボ投与群間のみに統計学的有意差が認められた。

血清尿酸の平均減少量は、各イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群）でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に大きかった。これは臨床的に重要な可能性があり、疾患活動性の低下（表皮細胞ターンオーバーの減少）に関連する可能性がある（Isha and Lal 2011）。しかし、関連する治験薬投与後に発現した尿酸の低値又は高値は認められなかった。

C 反応性タンパクの平均減少量は、各イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群）でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に大きかった。これは臨床的に重要な可能性があり、疾患活動性の低下（表皮細胞ターンオーバーの減少）に関連する可能性がある（Isha and Lal 2011）。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

最終観察時における生化学的検査値のベースラインからの平均変化量の解析では、以下の結果が認められた。

肝機能に関する検査項目は、第 2.7.4.5.11.7.2 項に記載する。

電解質に関する検査項目では、最終観察時におけるベースラインからの変化量の解析で、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差及び臨床的に重要な差異は認められなかった。

腎機能に関する検査項目では、最終観察時におけるベースラインからの変化量の解析で、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

尿検査では、いずれの検査項目でも最終観察時におけるベースラインからの変化量の解析で、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

その他の検査項目では、最終観察時におけるベースラインからの変化量の解析で投与群間に臨床的に重要な差異は認められなかったが、アルブミン（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群でプラセボ投与群より大きな増加）、IgA（イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群でプラセボ投与群より大きな増加）、及び免

疫グロブリン G（IgG）（イキセキズマブ投与併合群及びイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で大きく増加したのに対して、プラセボ投与群では減少）では、プラセボ投与群に対する統計学的有意差が認められた。

2.7.4.3.2.3 免疫グロブリンのベースラインからベースライン後最小値への変化

免疫グロブリン［IgA、IgG 及び免疫グロブリン M（IgM）］のベースライン後最小値について、カテゴリー別にした被験者数及び割合のシフトテーブルを全体、投与群、及びベースライン値別に示した。

以下のカテゴリーを用いてシフトテーブルを作成した。

- IgA：≥1×LLN、<LLN～≥0.35 g/L 及び<0.35 g/L
- IgG：≥1×LLN、<LLN～≥2.82 g/L 及び<2.82 g/L
- IgM：≥1×LLN、<LLN～≥0.20 g/L 及び<0.20 g/L

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

イキセキズマブ投与併合群で、免疫グロブリンカテゴリーに変化が認められた被験者は少数（IgA 0.3%、IgG 0.6%及び IgM 2.6%）であり、減少が認められた被験者の割合と増加が認められた被験者の割合は同程度であった。免疫グロブリンカテゴリーに変化が認められた被験者数に、イキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群の間、又は 2 つのイキセキズマブ投与群（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群）の間で、明らかな差異は認められなかった。いずれの免疫グロブリンにおいても、極端な変化が認められたカテゴリーはなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Figure APP.2.7.4.7、5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.109）。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

イキセキズマブ投与併合群で、免疫グロブリンカテゴリーに変化が認められた被験者は少数（IgA 0.1%、IgG 0.9%及び IgM 4.2%）であった。IgA 及び IgG では、減少が認められた被験者の割合と増加が認められた被験者の割合は同程度であり、イキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群の間、又は 2 つのイキセキズマブ投与群（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q12W 投与群）の間で、明らかな差異は認められなかった。IgM では、増加が認められた被験者の割合より減少が認められた被験者の割合が高く（イキセキズマブ投与併合群で減少が 3.8%に対して、増加は 0.4%）、IgM の減少が認められた被験者の割合はイキセキズマブ投与併合群（3.8%）でプラセボ投与群（2.3%）より高かった。いずれの免疫グロブリンにおいても、極端な変化が認められたカテゴリーはなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Figure APP.2.7.4.9、5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.111）。IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群及び IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群でも同様の結果が認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.112）。

乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

APS のイキセキズマブを投与された乾癬の被験者において、免疫グロブリンカテゴリーに変化が認められた被験者は少数（IgA 0.2%、IgG 0.7%及び IgM 4.1%）であった。IgA 及び IgG では、減少が認められた被験者の割合と増加が認められた被験者の割合は同程度であった。IgM では、増加が認められた被験者の割合（0.6%）より減少が認められた被験者の割合（3.5%）が高かった。IgA 及び IgM では、極端な変化が認められたカテゴリーはなかったが、IgG で≥1×LLN から<2.82 g/L までに変化（減少）した被験者が 1 例認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.113）。

関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（ARA）（RHAF、RHAK、RHAL 及び RHAM 試験）

ARA のイキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者において、免疫グロブリンカテゴリーに変化が認められた被験者は少数（IgA 0.5%、IgG 0%及び IgM 2.4%）であった。IgA 及び IgG では、減少が認められた被験者の割合と増加が認められた被験者の割合は同程度であった。IgM では、減少が認められた被験者の割合（2.2%）は、増加が認められた被験者の割合（0.3%）よりも高かった。いずれの免疫グロブリンにおいても、極端な変化が認められたカテゴリーはなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.114）。

2.7.4.3.3　臨床検査値の結論

血液学的検査値の異常（高値又は低値）の解析、及びベースラインからの平均変化量の解析から得られた結果は、解析対象集団全体にわたって比較的一貫しており、免疫系の様々な細胞に対して IL-17A の抑制がもたらす多くの影響に関連していると考えられる。肝機能に関する検査項目（ALT や AST など）及び血球減少症に関する検査項目（白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数）に関する結論は、それぞれ注目すべき重要な有害事象の項（第 2.7.4.5.11 項）に記載する。その他の臨床検査の結果において、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との間における重要な所見［CD4+T 細胞、CD8+T 細胞、CD19+B 細胞及び CD16+56 ナチュラルキラー（NK）細胞の減少、並びに好塩基球及び CD3+T 細胞の増加を含む］は、偶発的であるか、イキセキズマブの有効性及び免疫機能への影響に関連すると考えられた。イキセキズマブ投与群において、治験薬投与後に発現した臨床検査値の異常（高値又は低値）が認められた被験者の割合は、プラセボ投与群と比較して高く、ベースラインからの平均変化量にも統計学的有意差が認められた検査項目（CD16+56NK 細胞など）は、平均変化量の絶対値は小さく、臨床的に重要ではないと考えられた。治験薬投与後に発現したヘマトクリットの低値が顕著（10%前後）に認められたのは、関節リウマチ患者の解析対象集団のみであり、NSAID 及び全身性免疫抑制剤（メトトレキサートなど）などの併用薬によって悪化した可能性がある。

導入投与期間中、血清グルコース（ランダム測定）に関して、有害事象の解析からイキセキズマブ投与に関連する可能性のある所見が認められた。しかし、カテゴリー別の

解析や血清グルコースの平均変化量の解析のいずれにおいても一貫した注目すべき所見は認められなかった。更に重要なことに、維持投与期間では注目すべき所見は認められず、イキセキズマブ投与との因果関係はないことが示唆された（第 2.7.4.5.11.5.2.2 項）。

導入投与期間中、動脈硬化促進因子である脂質パネル（血清 LDL コレステロール、血清 VLDL コレステロール及び血清アポリポタンパク B）に、イキセキズマブ投与に関連する増加が認められた。しかし、平均変化量の程度は小さく、維持投与期間中にさらなる増加は認められなかった。また、関連するカテゴリー別の解析でも用量反応を示唆する結果は認められなかった（第 2.7.4.5.11.5.2.2 項）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

治験薬投与後に発現したバイタルサインの高値又は低値及び体重の増加又は減少の基準（表 2.7.4.4-1）に 1 回以上該当する被験者の割合並びに最終観察時におけるベースラインからの変化量を乾癬患者及び関節リウマチ患者を対象とした併合解析対象集団ごとに評価した。なお、関節症性乾癬患者での結果は第 2.7.4.5.2 項に示す。

表 2.7.4.4-1 治験薬投与後に発現したバイタルサインの低値又は高値及び体重の増加又は減少の評価基準

Parameter	Low	High
Systolic BP (mm Hg)[1]	≤90 and decrease from baseline ≥20	≥140 and increase from baseline ≥20
Diastolic BP (mm Hg)[1]	≤50 and decrease from baseline ≥10	≥90 and increase from baseline ≥10
Pulse (bpm)[1]	<50 and decrease from baseline ≥15	>100 and increase from baseline ≥15
Weight (kg)	(Loss) decrease from baseline ≥7%	(Gain) increase from baseline ≥7%

Abbreviations: BP = blood pressure; bpm = beats per minute; kg = kilogram; mm Hg = millimeters of mercury.
[1]: Baseline abnormal values are defined by the value presented.
Source: 5.3.5.3-5-Program safety analysis plan-Table 5.1.

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

概して、バイタルサインは導入投与期間を通して安定していた。治験薬投与後に収縮期及び拡張期血圧、脈拍数の高値又は低値並びに体重の増加又は減少が認められた被験者の割合に、投与群間で統計学的有意差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.115）。

収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、体重、BMI、体温又は胴囲の最終観察時におけるベースラインからの変化量に、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間で統計学的有意差又は臨床的に重要な差異は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.116）。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

概して、バイタルサインは維持投与期間を通して安定していた。治験薬投与後に収縮期血圧の高値が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（16.9%）で、プラセボ投与群（11.8%）と比較して統計学的に有意に高かった。治験薬投与後に拡張期血圧の低値が認められた被験者の割合も、イキセキズマブ投与併合群（2.1%）でプラセボ投与群（1.0%）と比較して高かったが、統計学的有意差は認められなかった。これらの結果は、PPC の結果と一貫していなかった。治験薬投与後に体重の増加が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（5.8%）でプラセボ投与群（2.8%）と比較して高かったが、統計学的有意差は認められなかった。

拡張期血圧の最終観察時におけるベースラインからの平均変化量は、イキセキズマブ投与併合群で-0.4 mmHg、プラセボ投与群で-0.0 mmHg であった。収縮期血圧の最終観察時におけるベースラインからの平均変化量は、イキセキズマブ投与併合群で 0.2 mmHg、プラセボ投与群で 1.0 mmHg であった。体重の最終観察時におけるベースラインからの平均変化量は、イキセキズマブ投与併合群で 0.33 kg、プラセボ投与群で 0.07 kg であった。

治験薬投与後に拡張期血圧の高値、収縮期血圧の低値、脈拍数の高値又は低値、及び体重の減少が認められた被験者の割合では、投与群間に統計学的有意差は認められず（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.119）、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群及び IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群の間にも統計学的有意差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.120）。

収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、BMI、体重又は胴囲の最終観察時におけるベースラインからの変化量では、いずれのイキセキズマブ投与群もプラセボ投与群と比較して統計学的有意差又は臨床的に重要な差異は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.121）。

乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

APS のイキセキズマブを投与された乾癬の被験者において、10%を超える割合に認められた治験薬投与後に発現したバイタルサインの高値又は低値の項目は、拡張期血圧の高値（24.1%）及び収縮期血圧の高値（15.6%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.122）。

関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（ARA）（RHAF、RHAK、RHAL 及び RHAM 試験）

ARA のイキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者において、10%を超える割合に認められた治験薬投与後に発現したバイタルサインの高値又は低値の項目は、拡張期血圧の高値（27.4%）及び収縮期血圧の高値（24.9%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.123）。

2.7.4.4.1.1 バイタルサインの結論

概して、バイタルサインでは導入投与期間及び維持投与期間を通して安定していた。バイタルサインは、イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して臨床的に重要な差異は認められなかった。

2.7.4.4.2 心電図

心電図パラメータ［心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Fridericia 法の補正 QT 間隔（$QTcF=QT/RR^{0.333}$）及び大規模治験対象者集団に基づく補正式を用いた補正 QT 間隔（$QTcLCTPB=QT/RR^{0.413}$）］について、治験薬投与後に発現した延長又は短縮（高値又

は低値）の基準（表 2.7.4.4-2）及び最終観察時におけるベースラインからの変化量を、乾癬患者及び関節リウマチ患者を対象とした併合解析対象集団ごとに評価した（注：上記の式において、QT の単位はミリ秒、RR の単位は秒）（Dmitrienko et al. 2005）。QT 間隔、QTcF 及び QTcLCTPB については、500 msec を超える被験者並びにベースライン時の最大値から 30、60 又は 75 msec を超える延長が認められた被験者の割合を集計した。なお、関節症性乾癬患者での結果は第 2.7.4.5.2 項に示す。

表 2.7.4.4-2 心電図パラメータの評価基準

Parameter	Low		High	
	Males Age (yrs): Limit	Females Age (yrs): Limit	Males Age (yrs): Limit	Females Age (yrs): Limit
Heart Rate (bpm)	≥18: <50 and decrease ≥15	≥18: <50 and decrease ≥15	≥18: >100 and increase ≥15	≥18: >100 and increase ≥15
PR Interval (msec)	All ages: <120	All ages: <120	All ages: ≥220	All ages: ≥220
QRS Interval (msec)	All ages: <60	All ages: <60	All ages: ≥120	All ages: ≥120
QTcF (msec)	All ages: <330	All ages: <340	≥16: >450	≥16: >470
QTcLCTPB (msec)[a]	All ages: <330	All ages: <340	18: >444 18-25: >449 26-35: >438 36-45: >446 46-55: >452 56-65: >448 >65: >460	<18: >445 18-25: >455 26-35: >455 36-45: >459 46-55: >464 56-65: >469 >65: >465

Abbreviations: bpm = beats per minute; QTcF = Fridericia's correction factor ($QTcF=QT/RR^{0.333}$); QTcLCTPB = clinical trial population based correction factor ($QTcLCTPB=QT/RR^{0.413}$).
a Dmitrienko et al. 2005.
Source: 5.3.5.3-5-Program safety analysis plan-Table 5.2.

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の導入投与期併合解析セット（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

PPC における主な心電図所見を以下に示す。

ベースライン後のいずれの時点でも、治験薬投与後に QTcF、QTcLCTPB 及び QRS 間隔の延長又は短縮並びに心拍数の高値又は低値が認められた被験者の割合に、プラセボ投与群と各イキセキズマブ投与群の間、又はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群と 80 mg Q2W 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.124）。

最終観察時におけるベースラインからの平均変化量では、PR 間隔のみ、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群（1.3 msec）でプラセボ投与群（-0.0 msec）と比較して統計学的に有意な増加が認められ、更に 80 mg Q2W 投与群（1.3 msec）で 80 mg Q4W 投与群（0.2 msec）と比較して統計学的に有意な増加が認められた。しかし、平均変化量の絶対値は小さく、臨床的に重要ではないと考えられた（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.125）。プラセボ投与群と比較した、QTcF の最終観察時におけるベースラインからの変化量の投与群間差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で-0.79 msec（-2.02～0.44 msec）、80 mg Q2W 投与群で-0.66 msec（-1.89～0.57 msec）であった。QTcLCTPB においても同様の結果が得られた。

各投与群でベースライン後に QT 間隔及び QTc 間隔の延長が認められた被験者の割合について、各項目別の閾値を用いた解析結果を以下に示す（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.126）。また、500 msec を超える QTcF 又は QTcLCTPB が認められた被験者の要約を表 2.7.4.4-3 に示す。

QTcF 又は QTcLCTPB がベースライン時の最大値から 30、60 及び 75 msec を超えて延長した被験者は認められなかった。500 msec を超える QTcLCTPB が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群（0.4%、4 例）でプラセボ投与群（0.1%、1 例）及び 80 mg Q4W 投与群（0 例）と比較して高かった。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 500 msec を超える QTcLCTB が認められた被験者のうち 2 例では 500 msec を超える QTcF も認められた。これら 4 例の被験者の叙述を以下に示す。

- 1 例は、イキセキズマブ投与群に無作為化された日に重篤な有害事象として心房細動が認められ、ラミプリル及びインダパミドの投与を開始したが、その 1 週間後に 500 msec を超える QTcLCTPB が認められ、治験依頼者の判断により治験を中止した。
- 1 例は QTcLCTPB のベースラインの値が 505.55 msec であった。悪心の有害事象により投与中止となった来院時に、QTcLCTPB が 500 msec を超える基準に該当した。それ以外の心電図測定は行われなかった。
- 2 例はイキセキズマブ投与を継続し、治験を続行した。QTcLCTPB は 500 msec 未満に減少した。

このほか、プラセボ投与群の 1 例に、500 msec を超える QTcLCTPB 及び QTcF が認められた。

表 2.7.4.4-3　500 msec を超える QTcF 又は QTcLCTPB が認められた被験者の要約
（導入投与期間）（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

	Dose during Treatment Period	Dose for Treatment Period	Baseline ECG Measurements (V2 unless Otherwise Noted)		Postbaseline/End of Induction Period ECG Measurements (V7/W12)		V10 (W24) Maintenance Period/ Long-Term Extension Period ECG Measurements	
Patient Number	Induction Dosing Period	Maintenance Dosing Period / Long-Term Extension	QTcLCTPB Interval (ms)	QTcF Interval (ms)	QTcLCTPB Interval (ms)	QTcF Interval (ms)	QTcLCTPB Interval (ms)	QTcF Interval (ms)
RHAZ-[redacted]	IXEQ2W	IXEQ4W	493.37	488.37	507.32	501.13	475.67	468.57
RHAZ-[redacted]	IXEQ2W	NA	NA	NA	503.41	492.21	NA	NA
RHBC-[redacted]	IXEQ2W	IXEQ4W	491.87	478.42	500.53	486.94	468.83	459.83
RHBC-[redacted]	IXEQ2W	NA	505.55	495.59	504.93	504.36	NA	NA

Abbreviations: IXEQ2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXEQ4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; ms = milliseconds; NA = not applicable; QTcTLPB = QT Large Clinical Trial Population Based Correction; QTcF = QT Fridericia's Correction Formula; V = visit; W = weeks.
Source: 5.3.5.1.2-RHAZ Clinical Study Report.; 5.3.5.1.4-RHBC Clinical Study Report.

心電図の定性的な所見

PPC において治験薬投与後に「その他の伝導異常（other conduction abnormality）」が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群（1.2%）で 80 mg Q4W 投与群（0.4%）と比較して高かった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.127）。

乾癬患者を対象としたプラセボ対照試験、プラセボ及び実薬対照試験の維持投与期併合解析セット（MPP）（RHAZ 及び RHBA 試験）

MPP における主な心電図所見を以下に示す。

ベースライン後のいずれの時点でも、治験薬投与後に QTcF、QTcLCTPB 及び QRS 間隔の延長又は短縮並びに心拍数の高値又は低値が認められた被験者の割合に、プラセボ投与群と各イキセキズマブ投与群の間、又はイキセキズマブ投与群の間で統計学的有意差は認められず（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.131）、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群及び IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群の間にも統計学的有意差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.132）。

同様に、最終観察時におけるベースラインからの心電図パラメータの平均変化量にも、プラセボ投与群と各イキセキズマブ投与群の間、又はイキセキズマブ投与群の間に統計学的有意差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.133）。プラセボ投与群と比較した、QTcF の最終観察時におけるベースラインからの変化量の投与群間差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で -0.77 msec（- 2.62～1.09 msec）、80 mg Q4W 投与群で-0.65 msec（-2.47～1.17 msec）であった。QTcLCTPB においても同様の結果が得られた。

QTcF がベースライン時の最大値から 30 msec を超えて延長した被験者はイキセキズマブ投与群では 9 例（1.2%）に、プラセボ投与群では 3 例（0.9%）に認められた。QTcLCTPB がベースライン時の最大値から 30 msec を超えて延長した被験者はイキセキズマブ投与群では 13 例（1.7%）に、プラセボ投与群では 3 例（0.9%）に認められた。しかし、QTcF 及び QTcLCTPB のいずれも投与群間で差は認められなかった。QTcF 又は QTcLCTPB がベースライン時の最大値から 60 又は 75 msec を超えて延長した被験者、もしくは QTcF 又は QTcLCTPB が 500 msec を超える被験者は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.134）。IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群及び IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群でも同様の結果であった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.135）。

乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（APS）（RHAG、RHAJ、RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）

APS のイキセキズマブを投与された乾癬の被験者において、主な心電図所見として、治験薬投与後に QTcF の延長が認められた被験者の割合は 2.2%であり、QTcLCTPB の延長が認められた被験者の割合は 5.3%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.136）。

QTcLCTPB がベースライン時の最大値から 30 msec を超えて延長した被験者の割合は 1.8%で、QTcF が 30 msec を超えて延長した被験者の割合は 1.6%であった。500 msec を

超える QTcLCTPB が 4 例（0.1%）に認められ、このうち、2 例（0.1%）では 500 msec を超える QTcF も認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.137）。

心電図の定性的な所見

APS のイキセキズマブを投与された乾癬の被験者においてベースライン後のいずれかの時点で、10%以上の割合で認められた心電図の定性的な異常所見は、洞性不整脈（10.0%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.138）。

心電図所見に基づく主要心血管イベント（MACE）の可能性がある事象

- 1 例（RHBC [redacted]）は、導入投与期間でエタネルセプトを投与し、継続投与期間でイキセキズマブ 80 mg Q4W を 100 日間投与した後に、心電図所見「貫壁性心筋梗塞（時期不明）」が認められ、有害事象（心筋梗塞）として報告された。本事象は、臨床事象判定委員会（CEC）により心筋梗塞と判定された。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。

関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の併合解析セット（ARA）（RHAF、RHAK、RHAL 及び RHAM 試験）

ARA のイキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者において、主な心電図所見として、治験薬投与後に QTcF の延長が認められた被験者は 1.7%であり、QTcLCTPB の延長が認められた被験者の割合は 4.8%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.139）。

QTcLCTPB がベースライン時の最大値から 30 msec を超えて延長した被験者の割合は 7.5%で、QTcF が 30 msec を超えて延長した被験者の割合は 6.0%であった。500 msec を超える QTcLCTPB 又は QTcF は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.140）。

心電図の定性的な所見

ARA のイキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者においてベースライン後のいずれかの時点で、10%を超える割合で認められた心電図の定性的な異常所見は、非特異的な T 波異常（11.1%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.141）。

2.7.4.4.2.1 心電図の結論

ベースライン後のいずれの時点も、治験薬投与後の QTcF、QTcLCTPB 及び QRS 間隔の延長又は短縮並びに心拍数の高値又は低値の発現割合において、PPC 及び MPP の各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間で、統計学的有意差は認められなかった。QTcF 及び QTcLCTPB の最終観察時におけるベースラインからの平均変化量に、PPC 及び MPP の各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間で、統計学的有意差は認められなかった。各投与群間における心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QTcF 及び QTcLCTPB の平均変化量の絶対値は小さく、臨床的に重要ではないと考えられた。

概して、QTcF 又は QTcLCTPB のベースライン時の最大値から 30、60 又は 75 msec を超えて延長した被験者は認められなかった。500 msec を超える QTcLCTPB が 5 例に認められた（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 4 例、プラセボ投与群 1 例）。このうち、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 2 例及びプラセボ投与群の 1 例では 500 msec を超える QTcF も認められた。500 msec を超える QTcLCTPB が認められたイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 4 例中 3 例でベースラインの QT 間隔が 475 msec を超えており、このうち 1 例はイキセキズマブ投与群に無作為化された日に重篤な有害事象である心房細動が認められた。イキセキズマブ投与群の 4 例全例で、ベースラインからの変化量は 30 msec 未満であった。また、イキセキズマブを投与された 1 例のみに心電図の中央判定で同定された治験薬投与後に発現した有害事象（心筋梗塞）が認められ、CEC により心筋梗塞（MACE）であると判定された。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。以上より、治験薬との関連の可能性という点において、これらの所見は臨床的に重要でないと考えられる。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　日本人患者の結果

2.7.4.5.1.1　日本人乾癬患者に対する安全性

RHAZ 試験における日本人乾癬患者の安全性結果、日本人乾癬患者対象の安全性併合解析の結果、RHAZ 及び RHAT 試験においてイキセキズマブを自己投与した日本人集団の安全性結果を本項に示す。

日本人乾癬患者の安全性を評価するために、RHAZ 試験の日本人集団と全体集団の結果を比較し、更に日本人乾癬患者の併合解析セット（J-APS）と全体集団の併合解析セット（APS）の結果を比較した。第 II 相の外国用量設定試験結果の日本人への外挿の可否を検討するにあたり、RHAZ 試験の日本人集団と外国人集団との安全性、有効性（第 2.7.3.3 項）及び薬物動態（第 2.7.2.3 項）を比較した。

2.7.4.5.1.1.1　RHAZ 試験

RHAZ 試験における日本人集団の安全性結果を以下に示し、その安全性プロファイルを外国人集団及び全体集団と比較した。日本人集団の被験者数は少ないため、外国人集団と全体集団の被験者数は同程度であった。そのため、安全性の各評価項目のプロファイルについて外国人集団と全体集団との間に大きな差異がない場合は、外国人集団の結果は表のみで提示した。本項では、RHAZ 試験の 2 つの主要集団の結果（導入投与期間の安全性解析対象集団の結果、維持投与期間主要解析集団の結果）について示した。他の解析対象集団の結果は第 2.7.6.6 項に示した。

2.7.4.5.1.1.1.1　治験薬への曝露

2.7.4.5.1.1.1.1.1　全般的な曝露状況

(1)　導入投与期間

RHAZ 試験における安全性解析対象集団を対象とした導入投与期間の治験薬の曝露期間を表 2.7.4.5-1 に示す。

1)　日本人集団

導入投与期間において、日本人集団では、無作為化された 33 例全例にイキセキズマブ又はプラセボが 1 回以上投与された。治験薬の曝露期間の中央値は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群及びプラセボ投与群のいずれも 85.0 日であった。

2)　全体集団

導入投与期間において、全体集団では、無作為化された 1296 例全例にイキセキズマブ又はプラセボが 1 回以上投与された。治験薬の曝露期間の中央値は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群及びプラセボ投与群のいずれも 85.0 日であった。

3)　外国人集団

外国人集団の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.5-1 に示す。

治験薬の曝露期間の中央値は、日本人集団、外国人集団及び全体集団で同じであった。

表 2.7.4.5-1 治験薬の曝露期間（安全性解析対象集団、導入投与期間）（日本人／外国人／全体集団）（RHAZ 試験）

	Japanese				Non-Japanese				Overall			
	PBO N=13	IXE80 Q4W N=12	IXE80 Q2W N=8	Total IXE N=20	PBO N=418	IXE80 Q4W N=420	IXE80 Q2W N=425	Total IXE N=845	PBO N=431	IXE80 Q4W N=432	IXE80 Q2W N=433	Total IXE N=865
n	13	12	8	20	418	420	425	845	431	432	433	865
Mean Days exposure	68.2	72.4	85.0	77.5	82.2	83.4	83.9	83.6	81.8	83.1	83.9	83.5
SD	31.92	25.33	0.00	20.28	12.78	12.49	10.45	11.51	13.88	13.09	10.36	11.80
Min	8	21	85	21	8	1	9	1	8	1	9	1
Median	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0
Max	87	90	85	90	97	127	110	127	97	127	110	127
Days of Exposure: n (%)												
≥30days	10 (76.9)	10 (83.3)	8 (100.0)	18 (90.0)	406 (97.1)	409 (97.4)	418 (98.4)	827 (97.9)	416 (96.5)	419 (97.0)	426 (98.4)	845 (97.7)
≥60days	10 (76.9)	9 (75.0)	8 (100.0)	17 (85.0)	400 (95.7)	404 (96.2)	413 (97.2)	817 (96.7)	410 (95.1)	413 (95.6)	421 (97.2)	834 (96.4)
≥90days	0	1 (8.3)	0	1 (5.0)	16 (3.8)	26 (6.2)	23 (5.4)	49 (5.8)	16 (3.7)	27 (6.3)	23 (5.3)	50 (5.8)

Abbreviations: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.1.; 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.1.

(2) 維持投与期間

RHAZ 試験における維持投与期間主要解析集団を対象とした維持投与期間の治験薬の曝露期間を表 2.7.4.5-2 に示す。

1) 日本人集団

日本人集団では、導入投与期間にイキセキズマブの投与を受けた日本人被験者 20 例のうち、16 例が再無作為化され維持投与期間に移行し、維持投与期間主要解析対象集団に含まれた。治験薬の曝露期間の中央値は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 260.0 日、80 mg Q4W 投与群で 337.0 日及びプラセボ投与群で 197.0 日であった。

2) 全体集団

全体集団では、導入投与期間にイキセキズマブの投与を受けた被験者 865 例のうち、682 例が再無作為化され維持投与期間に移行し、維持投与期間主要解析対象集団に含まれた。治験薬の曝露期間の中央値は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 310.0 日、80 mg Q4W 投与群で 337.0 日及びプラセボ投与群で 143.0 日であった。

3) 外国人集団

外国人集団の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.5-2 に示す。

日本人集団、外国人集団及び全体集団を比較した結果、いずれの集団においても、治験薬の曝露期間はプラセボ投与群に比べて各イキセキズマブ投与群で長く、そのうち 80 mg Q4W 投与群が最も長かった。いずれの投与群でも、治験薬の曝露期間は日本人集団、外国人集団及び全体集団で同程度であった。

表 2.7.4.5-2 治験薬の曝露期間（維持投与期間主要解析集団、維持投与期間）（日本人／外国人／全体集団）（RHAZ 試験）

	Japanese				Non-Japanese				Overall			
	PBO N=6	IXE80 Q12W N=5	IXE80 Q4W N=5	Total IXE N=10	PBO N=220	IXE80 Q12W N=222	IXE80 Q4W N=224	Total IXE N=446	PBO N=226	IXE80 Q12W N=227	IXE80 Q4W N=229	Total IXE N=456
n	6	5	5	10	220	222	224	446	226	227	229	456
Mean Days exposure	206.3	238.8	339.4	289.1	165.2	250.0	297.9	274.1	166.3	249.8	298.8	274.4
SD	102.92	106.42	4.34	88.62	91.05	104.92	83.55	97.67	91.37	104.73	82.85	97.42
Min	84	92	337	92	1	1	29	1	1	1	29	1
Median	197.0	260.0	337.0	337.0	143.0	310.0	337.0	336.0	143.0	310.0	337.0	336.0
Max	330	337	347	347	423	361	370	370	423	361	370	370
Days of Exposure: n (%)												
≥90days	5 (83.3)	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)	168 (76.4)	188 (84.7)	209 (93.3)	397 (89.0)	173 (76.5)	193 (85.0)	214 (93.4)	407 (89.3)
≥183days	3 (50.0)	3 (60.0)	5 (100.0)	8 (80.0)	70 (31.8)	149 (67.1)	191 (85.3)	340 (76.2)	73 (32.3)	152 (67.0)	196 (85.6)	348 (76.3)
≥365days	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Abbreviations: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.2.; 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.2.

2.7.4.5.1.1.1.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

(1) 導入投与期間

RHAZ 試験における ITT 解析対象集団を対象とした導入投与期間の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.3.3-32、表 2.7.3.3-33 に示す。外国人集団及び全体集団と比較して、日本人集団の人口統計学的特性及びその他の特性を以下に示す。

日本人集団における男性の割合（81.8%）は、全体集団及び外国人集団（それぞれ 68.1%、67.8%）と比較して高かった。日本人集団の平均体重（70.1 kg）は、全体集団及び外国人集団（それぞれ 92.3 kg、92.8 kg）と比較して低かった。日本人集団の罹患期間は、全体集団及び外国人集団と比較して短く、組み入れられた被験者の乾癬の重症度（BSA、sPGA、PASI スコアに基づく）は、全体集団及び外国人集団と比較して高かった。生物学的製剤の使用歴のある被験者の割合（24.2%）は、全体集団及び外国人集団（それぞれ 40.3%、40.7%）と比較して低かった。また、日本人集団のベースライン特性は投与群間で不均衡がみられたが、これは被験者数が少ない（33 例）ことによるものと考えられた。

上記を除き、日本人集団における人口統計学的特性及びその他の特性は、外国人集団及び全体集団と同様であった。

(2) 維持投与期間

RHAZ 試験における維持投与期間主要解析集団を対象とした維持投与期間の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.3.3-40、表 2.7.3.3-41 に示す。維持投与期間主要解析集団のベースライン特性は、日本人集団、外国人集団、全体集団のいずれも、導入投与期間の ITT 解析対象集団に類似していた。日本人集団のベースライン特性において投与

群間で不均衡がみられたが、これは被験者数が少ない（16 例）ことによるものと考えられた。

2.7.4.5.1.1.1.2 有害事象

2.7.4.5.1.1.1.2.1 有害事象の簡潔な要約

(1) 導入投与期間

RHAZ 試験における導入投与期間の有害事象の要約を表 2.7.4.5-3 に示す。安全性の各評価項目の結果は次項に記載する。

(2) 維持投与期間

維持投与期間主要解析集団を対象とした有害事象の要約を表 2.7.4.5-4 に示す。安全性の各評価項目の結果は次項に記載する。

表 2.7.4.5-3 有害事象の要約（安全性解析対象集団、導入投与期間）（日本人／外国人／全体集団）（RHAZ 試験）

	Japanese				Non-Japanese				Overall			
	PBO N=13 n (%)	IXE80 Q4W N=12 n (%)	IXE80 Q2W N=8 n (%)	Total IXE N=20 n (%)	PBO N=418 n (%)	IXE80 Q4W N=420 n (%)	IXE80 Q2W N=425 n (%)	Total IXE N=845 n (%)	PBO N=431 n (%)	IXE80 Q4W N=432 n (%)	IXE80 Q2W N=433 n (%)	Total IXE N=865 n (%)
TEAE	10 (76.9)	9 (75.0)	7 (87.5)	16 (80.0)	200 (47.8)	255 (60.7)	250 (58.8)	505 (59.8)	210 (48.7)	264 (61.1)	257 (59.4)	521 (60.2)
TEAE by Severity[a]												
Mild	9 (69.2)	7 (58.3)	7 (87.5)	14 (70.0)	95 (22.7)	140 (33.3)	157 (36.9)	297 (35.1)	104 (24.1)	147 (34.0)	164 (37.9)	311 (36.0)
Moderate	0	2 (16.7)	0	2 (10.0)	88 (21.1)	98 (23.3)	79 (18.6)	177 (20.9)	88 (20.4)	100 (23.1)	79 (18.2)	179 (20.7)
Severe	1 (7.7)	0	0	0	17 (4.1)	17 (4.0)	14 (3.3)	31 (3.7)	18 (4.2)	17 (3.9)	14 (3.2)	31 (3.6)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SAE	1 (7.7)	1 (8.3)	0	1 (5.0)	4 (1.0)	11 (2.6)	6 (1.4)	17 (2.0)	5 (1.2)	12 (2.8)	6 (1.4)	18 (2.1)
TEAE related to Drug	0	6 (50.0)	3 (37.5)	9 (45.0)	49 (11.7)	105 (25.0)	124 (29.2)	229 (27.1)	49 (11.4)	111 (25.7)	127 (29.3)	238 (27.5)
Discontinuation due to AE	1 (7.7)	3 (25.0)	0	3 (15.0)	5 (1.2)	7 (1.7)	10 (2.4)	17 (2.0)	6 (1.4)	10 (2.3)	10 (2.3)	20 (2.3)
Patients with ≥1 TEAE of Special Interest												
Cytopenias	0	0	0	0	6 (1.4)	3 (0.7)	4 (0.9)	7 (0.8)	6 (1.4)	3 (0.7)	4 (0.9)	7 (0.8)
Hepatic	0	1 (8.3)	0	1 (5.0)	6 (1.4)	6 (1.4)	4 (0.9)	10 (1.2)	6 (1.4)	7 (1.6)	4 (0.9)	11 (1.3)
Infection	3 (23.1)	3 (25.0)	2 (25.0)	5 (25.0)	103 (24.6)	125 (29.8)	122 (28.7)	247 (29.2)	106 (24.6)	128 (29.6)	124 (28.6)	252 (29.1)
Injection-site reactions	0	1 (8.3)	1 (12.5)	2 (10.0)	13 (3.1)	51 (12.1)	68 (16.0)	119 (14.1)	13 (3.0)	52 (12.0)	69 (15.9)	121 (14.0)
Allergic reactions/ hypersensitivities	0	1 (8.3)	1 (12.5)	2 (10.0)	10 (2.4)	18 (4.3)	13 (3.1)	31 (3.7)	10 (2.3)	19 (4.4)	14 (3.2)	33 (3.8)
Anaphylaxis	0	0	1 (12.5)	1 (5.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)
Non-Anaphylaxis	0	1 (8.3)	0	1 (5.0)	8 (1.9)	16 (3.8)	12 (2.8)	28 (3.3)	8 (1.9)	17 (3.9)	12 (2.8)	29 (3.4)
Cerebro-cardiovascular events	0	0	0	0	0	3 (0.7)	0	3 (0.4)	0	3 (0.7)	0	3 (0.3)
Malignancies	1 (7.7)	0	0	0	1 (0.2)	3 (0.7)	0	3 (0.4)	2 (0.5)	3 (0.7)	0	3 (0.3)
Depression	0	0	0	0	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.4)	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.3)
PCP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
Crohn's Disease	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Ulcerative Colitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Abbreviations: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PCP = Pneumocystis pneumonia; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.
Source: 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.4.; 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.3.

表 2.7.4.5-4 有害事象の要約（維持投与期間主要解析集団、維持投与期間）（日本人／外国人／全体集団）（RHAZ 試験）

	Japanese				Non-Japanese				Overall			
	IXE /PBO N=6 n (%)	IXE /IXE80 Q12W N=5 n (%)	IXE /IXE80 Q4W N=5 n (%)	IXE /IXE N=10 n (%)	IXE /PBO N=220 n (%)	IXE /IXE80 Q12W N=222 n (%)	IXE /IXE80 Q4W N=224 n (%)	IXE /IXE N=446 n (%)	IXE /PBO N=226 n (%)	IXE /IXE80 Q12W N=227 n (%)	IXE /IXE80 Q4W N=229 n (%)	IXE /IXE N=456 n (%)
TEAE	4 (66.7)	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)	119 (54.1)	163 (73.4)	177 (79.0)	340 (76.2)	123 (54.4)	168 (74.0)	182 (79.5)	350 (76.8)
TEAE by Severity [a]												
Mild	4 (66.7)	2 (40.0)	3 (60.0)	5 (50.0)	55 (25.0)	70 (31.5)	75 (33.5)	145 (32.5)	59 (26.1)	72 (31.7)	78 (34.1)	150 (32.9)
Moderate	0	3 (60.0)	2 (40.0)	5 (50.0)	55 (25.0)	81 (36.5)	83 (37.1)	164 (36.8)	55 (24.3)	84 (37.0)	85 (37.1)	169 (37.1)
Severe	0	0	0	0	9 (4.1)	12 (5.4)	19 (8.5)	31 (7.0)	9 (4.0)	12 (5.3)	19 (8.3)	31 (6.8)
Death	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.4)	0	0	2 (0.9)	2 (0.4)
SAE	0	0	0	0	7 (3.2)	9 (4.1)	15 (6.7)	24 (5.4)	7 (3.1)	9 (4.0)	15 (6.6)	24 (5.3)
TEAE related to Drug	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	38 (17.3)	41 (18.5)	70 (31.3)	111 (24.9)	39 (17.3)	42 (18.5)	71 (31.0)	113 (24.8)
Discontinuation due to AE	1 (16.7)	0	0	0	3 (1.4)	2 (0.9)	9 (4.0)	11 (2.5)	4 (1.8)	2 (0.9)	9 (3.9)	11 (2.4)
Patients with ≥1 TEAE of Special Interest												
Cytopenias	0	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	6 (2.7)	8 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.3)	7 (3.1)	10 (2.2)
Hepatic	0	0	2 (40.0)	2 (20.0)	4 (1.8)	5 (2.3)	10 (4.5)	15 (3.4)	4 (1.8)	5 (2.2)	12 (5.2)	17 (3.7)
Infection	2 (33.3)	5 (100.0)	3 (60.0)	8 (80.0)	72 (32.7)	111 (50.0)	126 (56.3)	237 (53.1)	74 (32.7)	116 (51.1)	129 (56.3)	245 (53.7)
Injection-site reactions	0	0	0	0	2 (0.9)	12 (5.4)	16 (7.1)	28 (6.3)	2 (0.9)	12 (5.3)	16 (7.0)	28 (6.1)
Allergic reactions/ hypersensitivities	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (40.0)	3 (30.0)	6 (2.7)	9 (4.1)	19 (8.5)	28 (6.3)	7 (3.1)	10 (4.4)	21 (9.2)	31 (6.8)
Anaphylaxis	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Non-Anaphylaxis	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (40.0)	3 (30.0)	6 (2.7)	8 (3.6)	19 (8.5)	27 (6.1)	7 (3.1)	9 (4.0)	21 (9.2)	30 (6.6)
Cerebro-cardiovascular events	0	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.4)	3 (1.3)	6 (1.3)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (1.3)
Malignancies	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.4)	0	2 (0.9)	0	2 (0.4)
Depression	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
PCP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Crohn's Disease	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Ulcerative Colitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PCP = Pneumocystis pneumonia; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.
Source: 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.5.; 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.4.

2.7.4.5.1.1.1.2.2 比較的よくみられる有害事象

日本人集団の被験者数が少ないため結果の解釈が限られるが、日本人集団と全体集団／外国人集団における有害事象の発現割合の比較について記述的に考察した。

(1) 導入投与期間

日本人集団における導入投与期間に発現した TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-5 に、日本人集団、全体集団及び外国人集団における全体集団のイキセキズマブ投与併合群で 1%以上の発現割合で被験者に認められた TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を、それぞれ表 2.7.4.5-6 及び表 2.7.4.5-7 に示す。

TEAE

1) 日本人集団

日本人集団における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 75.0%（9/12 例）、80 mg Q2W 投与群で 87.5%（7/8 例）及びプラセボ投与群で 76.9%（10/13 例）であった。

イキセキズマブ投与併合群で最もよく認められた SOC は、「胃腸障害」［イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 33.3%（4 例）、80 mg Q2W 投与群で 25.0%（2 例）、プラセボ投与群で 7.7%（1 例）］及び「皮膚および皮下組織障害」［それぞれ 41.7%（5 例）、12.5%（1 例）、7.7%（1 例）］であり、次いで「感染症および寄生虫症」［それぞれ 25.0%（3 例）、25.0%（2 例）、23.1%（3 例）］であった。

PT 別では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 2 例以上の被験者に認められた TEAE は、全身性そう痒症、足部白癬、裂傷（各 2 例、16.7%）であった。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及びプラセボ投与群では、2 例以上の被験者に認められた TEAE はなかった（表 2.7.4.5-5）。

2) 全体集団

全体集団における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 61.1%、80 mg Q2W 投与群で 59.4%であり、いずれもプラセボ投与群（48.7%）と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.6-18）。

イキセキズマブ投与併合群で最もよく認められた SOC は、「感染症および寄生虫症」（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 29.6%、80 mg Q2W 投与群 28.6%、プラセボ投与群 24.6%）であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（それぞれ 15.0%、18.9%、5.3%）、「皮膚および皮下組織障害」（それぞれ 9.5%、9.5%、10.2%）であった。

PT 別では、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 5%以上の発現割合で被験者に認められた TEAE は、鼻咽頭炎、注射部位反応、注射部位紅斑及び上気道感染であり、80 mg Q4W 投与群では鼻咽頭炎及び注射部位反応、プラセボ投与群では鼻咽頭炎であった。

3)　外国人集団

外国人集団の結果を表 2.7.4.5-6 に示す。

導入投与期間において各集団を比較した結果、プラセボ投与群を含む各投与群では、日本人集団における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、外国人集団及び全体集団と比較して高かった。外国人集団及び全体集団では、各イキセキズマブ投与群における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、プラセボ投与群と比較して高く、同様の傾向が日本人集団でも認められた。最もよく認められた SOC 別 TEAE には、日本人集団と外国人集団又は全体集団との集団間で大きな差異は認められなかった。

表 2.7.4.5-5 TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団、導入投与期間）（日本人）（RHAZ 試験）

SOC PT		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		PBO (N=13)	IXE80 Q4W (N=12)	IXE80 Q2W (N=8)	Total IXE (N=20)	PBO (N=13)	IXE80 Q4W (N=12)	IXE80 Q2W (N=8)	Total IXE (N=20)
有害事象発現例数（%）		10 (76.9)	9 (75.0)	7 (87.5)	16 (80.0)	0 (0.0)	6 (50.0)	3 (37.5)	9 (45.0)
眼障害	Eye disorders	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (12.5)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	Asthenopia	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	Dry eye	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (7.7)	4 (33.3)	2 (25.0)	6 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (12.5)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)
便秘	Constipation	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸炎	Enterocolitis	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	Haemorrhoids	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	Nausea	1 (7.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	Stomatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (7.7)	2 (16.7)	2 (25.0)	4 (20.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (12.5)	3 (15.0)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)
注射部位反応	Injection site reaction	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)
疲労	Fatigue	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)
免疫系障害	Immune system disorders	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)

SOC PT		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		PBO (N=13)	IXE80 Q4W (N=12)	IXE80 Q2W (N=8)	Total IXE (N=20)	PBO (N=13)	IXE80 Q4W (N=12)	IXE80 Q2W (N=8)	Total IXE (N=20)
アレルギー性浮腫	Allergic oedema	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	3 (23.1)	3 (25.0)	2 (25.0)	5 (25.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (12.5)	3 (15.0)
足部白癬	Tinea pedis	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)
気管支肺炎	Bronchopneumonia	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)
麦粒腫	Hordeolum	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	Cystitis	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	Tonsillitis	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (7.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	Laceration	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	Limb injury	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	Blood uric acid increased	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液嚢腫	Synovial cyst	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下咽頭癌	Hypopharyngeal cancer	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	Headache	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		PBO (N=13)	IXE80 Q4W (N=12)	IXE80 Q2W (N=8)	Total IXE (N=20)	PBO (N=13)	IXE80 Q4W (N=12)	IXE80 Q2W (N=8)	Total IXE (N=20)
失神	Syncope	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (7.7)	5 (41.7)	1 (12.5)	6 (30.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (12.5)	3 (15.0)
全身性そう痒症	Pruritus generalised	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (12.5)	3 (15.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (12.5)	3 (15.0)
ざ瘡	Acne	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	Alopecia	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	Dry skin	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	Pruritus	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA ver. 16.1
因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」、「不明」の 3 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
Source: 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.14.92.; 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.14.94.

表 2.7.4.5-6 全体集団のイキセキズマブ投与併合群で 1%以上の被験者に認められた TEAE の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団、導入投与期間）（日本人／外国人／全体集団）（RHAZ 試験）

PT		Japanese				Non-Japanese				Overall			
		PBO N=13 n (%)	IXE80 Q4W N=12 n (%)	IXE80 Q2W N=8 n (%)	Total IXE80 N=20 n (%)	PBO N=418 n (%)	IXE80 Q4W N=420 n (%)	IXE80 Q2W N=425 n (%)	Total IXE80 N=845 n (%)	PBO N=431 n (%)	IXE80 Q4W N=432 n (%)	IXE80 Q2W N=433 n (%)	Total IXE80 N=865 n (%)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (7.7)	0	1 (12.5)	1 (5.0)	40 (9.6)	46 (11.0)	49 (11.5)	95 (11.2)	41 (9.5)	46 (10.6)	50 (11.5)	96 (11.1)
注射部位反応	Injection site reaction	0	1 (8.3)	0	1 (5.0)	5 (1.2)	25 (6.0)	42 (9.9)	67 (7.9)	5 (1.2)	26 (6.0)	42 (9.7)	68 (7.9)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	0	0	0	0	18 (4.3)	27 (6.4)	45 (5.3)	0	18 (4.2)	27 (6.2)	45 (5.2)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0	0	0	0	16 (3.8)	21 (5.0)	24 (5.6)	45 (5.3)	16 (3.7)	21 (4.9)	24 (5.5)	45 (5.2)
頭痛	Headache	1 (7.7)	0	0	0	14 (3.3)	16 (3.8)	18 (4.2)	34 (4.0)	15 (3.5)	16 (3.7)	18 (4.2)	34 (3.9)
下痢	Diarrhoea	0	1 (8.3)	1 (12.5)	2 (10.0)	5 (1.2)	9 (2.1)	7 (1.6)	16 (1.9)	5 (1.2)	10 (2.3)	8 (1.8)	18 (2.1)
そう痒症	Pruritus	1 (7.7)	0	0	0	12 (2.9)	10 (2.4)	6 (1.4)	16 (1.9)	13 (3.0)	10 (2.3)	6 (1.4)	16 (1.8)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	0	0	0	0	1 (0.2)	8 (1.9)	7 (1.6)	15 (1.8)	1 (0.2)	8 (1.9)	7 (1.6)	15 (1.7)
悪心	Nausea	1 (7.7)	1 (8.3)	0	1 (5.0)	2 (0.5)	5 (1.2)	8 (1.9)	13 (1.5)	3 (0.7)	6 (1.4)	8 (1.8)	14 (1.6)
注射部位疼痛	Injection site pain	0	0	0	0	9 (2.2)	7 (1.7)	7 (1.6)	14 (1.7)	9 (2.1)	7 (1.6)	7 (1.6)	14 (1.6)
関節痛	Arthralgia	0	0	0	0	9 (2.2)	4 (1.0)	9 (2.1)	13 (1.5)	9 (2.1)	4 (0.9)	9 (2.1)	13 (1.5)
疲労	Fatigue	1 (7.7)	0	0	0	3 (0.7)	7 (1.7)	6 (1.4)	13 (1.5)	4 (0.9)	7 (1.6)	6 (1.4)	13 (1.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	1 (7.7)	0	1 (12.5)	1 (5.0)	4 (1.0)	4 (1.0)	7 (1.6)	11 (1.3)	5 (1.2)	4 (0.9)	8 (1.8)	12 (1.4)
咳嗽	Cough	0	0	0	0	6 (1.4)	4 (1.0)	7 (1.6)	11 (1.3)	6 (1.4)	4 (0.9)	7 (1.6)	11 (1.3)
気管支炎	Bronchitis	0	0	0	0	4 (1.0)	5 (1.2)	6 (1.4)	11 (1.3)	4 (0.9)	5 (1.2)	6 (1.4)	11 (1.3)
副鼻腔炎	Sinusitis	0	0	0	0	4 (1.0)	6 (1.4)	5 (1.2)	11 (1.3)	4 (0.9)	6 (1.4)	5 (1.2)	11 (1.3)
背部痛	Back pain	0	0	0	0	4 (1.0)	6 (1.4)	4 (0.9)	10 (1.2)	4 (0.9)	6 (1.4)	4 (0.9)	10 (1.2)
浮動性めまい	Dizziness	0	0	0	0	3 (0.7)	6 (1.4)	4 (0.9)	10 (1.2)	3 (0.7)	6 (1.4)	4 (0.9)	10 (1.2)
高血圧	Hypertension	0	0	0	0	2 (0.5)	5 (1.2)	4 (0.9)	9 (1.1)	2 (0.5)	5 (1.2)	4 (0.9)	9 (1.0)

Abbreviations: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least one treatment-emergent adverse event (TEAE) in the specified category.
事象名：MedDRA ver.16.1
Source: 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.7.; 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.14.92.

治験薬との因果関係が否定できない TEAE

1) 日本人集団（表 2.7.4.5-5）

日本人集団における 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 37.5%（3/8 例）、80 mg Q4W 投与群で 50.0%（6/12 例）であり、いずれもプラセボ投与群（0.0%、0/13 例）と比較して高かった。

イキセキズマブ投与併合群で最もよく認められた治験薬との因果関係が否定できない SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」であり、いずれもイキセキズマブ投与併合群で 3 例（15.0%）に認められ、プラセボ投与群では 0 例であった。

PT 別では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 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 TEAE は 6 例で、その内訳は、全身性そう痒症（16.7%、2 例）、注射部位反応、発熱、気管支肺炎、足部白癬、肝機能異常、アレルギー性浮腫（各 8.3%、1 例）であった。80 mg Q2W 投与群で 3 例の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められ、その内訳は注射部位そう痒感、麦粒腫、全身性そう痒症、下痢（各 12.5%、1 例）であった。プラセボ投与群では治験薬との因果関係が否定できない TEAE はなかった。

2) 全体集団（表 2.7.4.5-7）

全体集団における 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 29.3%、80 mg Q4W 投与群で 25.7%であり、いずれもプラセボ投与群（11.4%）と比較して統計学的に有意に高かった。

イキセキズマブ投与併合群で最もよく認められた治験薬との因果関係が否定できない SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 11.8%、80 mg Q2W 投与群 16.4%、プラセボ投与群 3.0%）であり、次いで「感染症および寄生虫症」（それぞれ 8.6%、7.6%、3.9%）及び「皮膚および皮下組織障害」（それぞれ 3.7%、3.2%、2.8%）であった（表 2.7.6.6-58）。

PT 別では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 5%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、注射部位反応であり、80 mg Q2W 投与群では注射部位反応、注射部位紅斑であった。プラセボ投与群では、5%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE はなかった。

3) 外国人集団

外国人集団の結果を表 2.7.4.5-7 に示す。

導入投与期間において各集団を比較した結果、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群共に、日本人集団における 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は、外国人集団及び全体集団と比較して高かった。外国人集団及び全体集団では、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群共に、1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合はプラセボ投与群と比較して高く、同様の傾向が日本人集団でも認められた。日本人集団で高い割合で認められた SOC 別 TEAE は、外国人集団及び全体集団と同様であった。

表 2.7.4.5-7　全体集団のイキセキズマブ投与併合群で 1%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合（安全性解析対象集団、導入投与期間）（日本人／外国人／全体集団）（RHAZ 試験）

PT		Japanese				Non-Japanese				Overall			
		PBO N=13 n (%)	IXE80 Q4W N=12 n (%)	IXE80 Q2W N=8 n (%)	Total IXE N=20 n (%)	PBO N=418 n (%)	IXE80 Q4W N=420 n (%)	IXE80 Q2W N=425 n (%)	Total IXE N=845 n (%)	PBO N=431 n (%)	IXE80 Q4W N=432 n (%)	IXE80 Q2W N=433 n (%)	Total IXE N=865 n (%)
Patients with ≥1 Possibly Drug Related TEAE		0	6 (50.0)	3 (37.5)	9 (45.0)	49 (11.7)	105 (25.0)	124 (29.2)	229 (27.1)	49 (11.4)	111 (25.7)	127 (29.3)	238 (27.5)
注射部位反応	Injection site reaction	0	1 (8.3)	0	1 (5.0)	5 (1.2)	21 (5.0)	40 (9.4)	61 (7.2)	5 (1.2)	22 (5.1)	40 (9.2)	62 (7.2)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	0	0	0	0	17 (4.0)	27 (6.4)	44 (5.2)	0	17 (3.9)	27 (6.2)	44 (5.1)
注射部位疼痛	Injection site pain	0	0	0	0	9 (2.2)	7 (1.7)	6 (1.4)	13 (1.5)	9 (2.1)	7 (1.6)	6 (1.4)	13 (1.5)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0	0	0	0	6 (1.4)	15 (3.6)	7 (1.6)	22 (2.6)	6 (1.4)	15 (3.5)	7 (1.6)	22 (2.5)
頭痛	Headache	0	0	0	0	2 (0.5)	5 (1.2)	5 (1.2)	10 (1.2)	2 (0.5)	5 (1.2)	5 (1.2)	10 (1.2)

Abbreviations: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least one possibly drug related treatment-emergent adverse event (TEAE) in the specified category.
事象名：MedDRA ver.16.1
Source: 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.14.269.; 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.14.94.

(2) 維持投与期間

日本人集団の維持投与期間主要解析集団における維持投与期間に発現した TEAE 及び治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-8 に、日本人集団、全体集団及び外国人集団における維持投与期間主要解析集団全体でのイキセキズマブ投与併合群で 1%以上の被験者に認められた TEAE 及び治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現例数及び割合をそれぞれ表 2.7.4.5-9 及び表 2.7.4.5-10 に示す。

TEAE

1) 日本人集団（表 2.7.4.5-8）

日本人集団における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群でいずれも 100.0%（5/5 例）であり、プラセボ投与群（66.7%、4/6 例）と比較して高かった。

イキセキズマブ投与併合群で最もよく認められた SOC は、「感染症および寄生虫症」［イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群 100.0%（5 例）、80 mg Q4W 投与群 60.0%（3 例）、プラセボ投与群 33.3%（2 例）］であり、次いで「筋骨格系および結合組織障害」［それぞれ 40.0%（2 例）、80.0%（4 例）、0%］、「胃腸障害」［それぞれ 40.0%（2 例）、40.0%（2 例）、0%］、「皮膚および皮下組織障害」［それぞれ 40.0%（2 例）、40.0%（2 例）、50.0%（3 例）］及び「臨床検査」［それぞれ 20.0%（1 例）、60.0%（3 例）、16.7%（1 例）］であった。

PT 別では、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 2 例以上の被験者に認められた TEAE は鼻咽頭炎（60.0%、3 例）であり、80 mg Q4W 投与群では鼻咽頭炎、関節痛、肝酵素上昇、蕁麻疹、下痢（各 40.0%、2 例）であった。プラセボ投与群では、2 例以上の被験者に認められた TEAE はなかった。

2) 全体集団（表 2.7.4.5-9）

全体集団における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 74.0%、80 mg Q4W 投与群で 79.5%であり、プラセボ投与群（54.4%）と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.6-19）。

イキセキズマブ投与併合群で最もよく認められた SOC は、「感染症および寄生虫症」（イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群 51.1%、80 mg Q4W 投与群 56.3%、プラセボ投与群 32.7%）であり、次いで「筋骨格系および結合組織障害」（それぞれ 19.4%、15.3%、9.3%）及び「皮膚および皮下組織障害」（それぞれ 14.1%、16.6%、12.4%）であった。

PT 別では、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 5%以上の被験者に認められた TEAE は鼻咽頭炎、上気道感染、関節痛、頭痛、背部痛であり、80 mg Q4W 投与群では鼻咽頭炎、上気道感染、関節痛、注射部位反応、プラセボ投与群では鼻咽頭炎、上気道感染であった。

3) 外国人集団

外国人集団の結果を表 2.7.4.5-9 に示す。

維持投与期間において各集団を比較した結果、プラセボ投与群を含むいずれの投与群においても、日本人集団における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、外国

人集団及び全体集団と比較して高かった。外国人集団及び全体集団では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q12W 投与群共に、1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合はプラセボ投与群と比較して高く、同様の傾向が日本人集団でも認められた。日本人集団で高い割合で認められた SOC 別 TEAE は、外国人集団及び全体集団と同様であった。

表 2.7.4.5-8　TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合（維持投与期間主要解析集団、維持投与期間）
（日本人）（RHAZ 試験）

SOC PT		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		IXE /PBO (N=6)	IXE /IXE80 Q12W (N=5)	IXE /IXE80 Q4W (N=5)	IXE /IXE (N=10)	IXE /PBO (N=6)	IXE /IXE80 Q12W (N=5)	IXE /IXE80 Q4W (N=5)	IXE /IXE (N=10)
有害事象発現例数（%）		4 (66.7)	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
白血球減少症	Leukopenia	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
リンパ球減少症	Lymphopenia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)
好中球減少症	Neutropenia	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	Dental caries	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	Immune system disorders	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	2 (33.3)	5 (100.0)	3 (60.0)	8 (80.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (16.7)	3 (60.0)	2 (40.0)	5 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	Tinea pedis	1 (16.7)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	1 (16.7)	1 (20.0)	3 (60.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		IXE /PBO (N=6)	IXE /IXE80 Q12W (N=5)	IXE /IXE80 Q4W (N=5)	IXE /IXE (N=10)	IXE /PBO (N=6)	IXE /IXE80 Q12W (N=5)	IXE /IXE80 Q4W (N=5)	IXE /IXE (N=10)
血圧上昇	Blood pressure increased	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	Glucose urine present	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ケトン体陽性	Urine ketone body present	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	Weight increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖異常	Blood glucose abnormal	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	2 (40.0)	4 (80.0)	6 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	Arthralgia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	Myalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	Periarthritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎関節症候群	Temporomandibular joint syndrome	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アクロコルドン	Acrochordon	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性角化症	Seborrhoeic keratosis	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	Headache	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		IXE /PBO (N=6)	IXE /IXE80 Q12W (N=5)	IXE /IXE80 Q4W (N=5)	IXE /IXE (N=10)	IXE /PBO (N=6)	IXE /IXE80 Q12W (N=5)	IXE /IXE80 Q4W (N=5)	IXE /IXE (N=10)
蛋白尿	Proteinuria	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	Epistaxis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (50.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	Eczema	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	Urticaria	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	Alopecia	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	Miliaria	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	Pruritus	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA. ver16.1
因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」、「不明」の 3 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
Source: 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.14.93.; 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.14.95.

表 2.7.4.5-9 全体集団のイキセキズマブ投与併合群で 1%以上の被験者に認められた TEAE の発現例数及び割合

（維持投与期間主要解析集団、維持投与期間）（日本人／外国人／全体集団）（RHAZ 試験）

PT		Japanese				Non-Japanese				Overall			
		PBO N=6 n (%)	IXE80 Q12W N=5 n (%)	IXE80 Q4W N=5 n (%)	Total IXE N=10 n (%)	PBO N=220 n (%)	IXE80 Q12W N=222 n (%)	IXE80 Q4W N=224 n (%)	Total IXE N=446 n (%)	PBO N=226 n (%)	IXE80 Q12W N=227 n (%)	IXE80 Q4W N=229 n (%)	Total IXE N=456 n (%)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (16.7)	3 (60.0)	2 (40.0)	5 (50.0)	25 (11.4)	38 (17.1)	48 (21.4)	86 (19.3)	26 (11.5)	41 (18.1)	50 (21.8)	91 (20.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0	0	0	0	17 (7.7)	20 (9.0)	17 (7.6)	37 (8.3)	17 (7.5)	20 (8.8)	17 (7.4)	37 (8.1)
関節痛	Arthralgia	0	0	2 (40.0)	2 (20.0)	7 (3.2)	14 (6.3)	10 (4.5)	24 (5.4)	7 (3.1)	14 (6.2)	12 (5.2)	26 (5.7)
頭痛	Headache	0	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	5 (2.3)	16 (7.2)	8 (3.6)	24 (5.4)	5 (2.2)	17 (7.5)	9 (3.9)	26 (5.7)
注射部位反応	Injection site reaction	0	0	0	0	2 (0.9)	8 (3.6)	12 (5.4)	20 (4.5)	2 (0.9)	8 (3.5)	12 (5.2)	20 (4.4)
副鼻腔炎	Sinusitis	0	1 (20.0)	0	1 (10.0)	7 (3.2)	10 (4.5)	8 (3.6)	18 (4.0)	7 (3.1)	11 (4.8)	8 (3.5)	19 (4.2)
背部痛	Back pain	0	1 (20.0)	0	1 (10.0)	7 (3.2)	12 (5.4)	5 (2.2)	17 (3.8)	7 (3.1)	13 (5.7)	5 (2.2)	18 (3.9)
インフルエンザ	Influenza	0	1 (20.0)	0	1 (10.0)	4 (1.8)	7 (3.2)	7 (3.1)	14 (3.1)	4 (1.8)	8 (3.5)	7 (3.1)	15 (3.3)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	0	0	0	0	4 (1.8)	5 (2.3)	9 (4.0)	14 (3.1)	4 (1.8)	5 (2.2)	9 (3.9)	14 (3.1)
高血圧	Hypertension	0	0	0	0	4 (1.8)	8 (3.6)	5 (2.2)	13 (2.9)	4 (1.8)	8 (3.5)	5 (2.2)	13 (2.9)
尿路感染	Urinary tract infection	0	0	1 (20.0)	1 (10.0)	4 (1.8)	2 (0.9)	9 (4.0)	11 (2.5)	4 (1.8)	2 (0.9)	10 (4.4)	12 (2.6)
下痢	Diarrhoea	0	1 (20.0)	2 (40.0)	3 (30.0)	8 (3.6)	3 (1.4)	6 (2.7)	9 (2.0)	8 (3.5)	4 (1.8)	8 (3.5)	12 (2.6)
気管支炎	Bronchitis	0	0	0	0	1 (0.5)	6 (2.7)	6 (2.7)	12 (2.7)	1 (0.4)	6 (2.6)	6 (2.6)	12 (2.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0	0	0	0	2 (0.9)	4 (1.8)	7 (3.1)	11 (2.5)	2 (0.9)	4 (1.8)	7 (3.1)	11 (2.4)
胃腸炎	Gastroenteritis	0	0	0	0	2 (0.9)	5 (2.3)	6 (2.7)	11 (2.5)	2 (0.9)	5 (2.2)	6 (2.6)	11 (2.4)
そう痒症	Pruritus	1 (16.7)	0	0	0	2 (0.9)	4 (1.8)	5 (2.2)	9 (2.0)	3 (1.3)	4 (1.8)	5 (2.2)	9 (2.0)
歯痛	Toothache	0	0	0	0	2 (0.9)	6 (2.7)	3 (1.3)	9 (2.0)	2 (0.9)	6 (2.6)	3 (1.3)	9 (2.0)
四肢痛	Pain in extremity	0	0	0	0	1 (0.5)	6 (2.7)	3 (1.3)	9 (2.0)	1 (0.4)	6 (2.6)	3 (1.3)	9 (2.0)
咽頭炎	Pharyngitis	0	0	0	0	5 (2.3)	8 (3.6)	1 (0.4)	9 (2.0)	5 (2.2)	8 (3.5)	1 (0.4)	9 (2.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0	0	1 (20.0)	1 (10.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	6 (2.7)	7 (1.6)	2 (0.9)	1 (0.4)	7 (3.1)	8 (1.8)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	0	0	0	0	2 (0.9)	5 (2.2)	7 (1.6)	0	2 (0.9)	5 (2.2)	7 (1.5)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	0	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.8)	5 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.9)	5 (2.2)	7 (1.5)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	0	0	1 (20.0)	1 (10.0)	2 (0.9)	5 (2.3)	1 (0.4)	6 (1.3)	2 (0.9)	5 (2.2)	2 (0.9)	7 (1.5)
口腔ヘルペス	Oral herpes	0	0	0	0	3 (1.4)	5 (2.3)	2 (0.9)	7 (1.6)	3 (1.3)	5 (2.2)	2 (0.9)	7 (1.5)
乾癬	Psoriasis	0	0	0	0	5 (2.3)	6 (2.7)	1 (0.4)	7 (1.6)	5 (2.2)	6 (2.6)	1 (0.4)	7 (1.5)

PT		Japanese				Non-Japanese				Overall			
		PBO N=6 n (%)	IXE80 Q12W N=5 n (%)	IXE80 Q4W N=5 n (%)	Total IXE N=10 n (%)	PBO N=220 n (%)	IXE80 Q12W N=222 n (%)	IXE80 Q4W N=224 n (%)	Total IXE N=446 n (%)	PBO N=226 n (%)	IXE80 Q12W N=227 n (%)	IXE80 Q4W N=229 n (%)	Total IXE N=456 n (%)
外陰腟真菌感染	Vulvovaginal mycotic infection[b]	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (1.3)
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)	5 (2.2)	6 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	5 (2.2)	6 (1.3)
外耳炎	Otitis externa	0	0	0	0	0	1 (0.5)	5 (2.2)	6 (1.3)	0	1 (0.4)	5 (2.2)	6 (1.3)
結膜炎	Conjunctivitis	0	0	0	0	0	2 (0.9)	4 (1.8)	6 (1.3)	0	2 (0.9)	4 (1.7)	6 (1.3)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.8)	6 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.7)	6 (1.3)
血中トリグリセリド増加	Blood triglycerides increased	0	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	4 (1.8)	6 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (1.7)	6 (1.3)
足部白癬	Tinea pedis	1 (16.7)	1 (20.0)	0	1 (10.0)	0	1 (0.5)	4 (1.8)	5 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (1.7)	6 (1.3)
白血球減少症	Leukopenia	0	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.3)	4 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (1.7)	6 (1.3)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	0	3 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.8)	6 (1.3)	3 (1.3)	2 (0.9)	4 (1.7)	6 (1.3)
毛包炎	Folliculitis	0	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.4)	3 (1.3)	6 (1.3)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (1.3)
咳嗽	Cough	0	0	0	0	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.3)	6 (1.3)	2 (0.9)	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (1.3)
筋肉痛	Myalgia	0	0	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.9)	5 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (1.3)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	0	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.4)	3 (1.3)	6 (1.3)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (1.3)
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	0	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.4)	3 (1.3)	6 (1.3)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (1.3)
挫傷	Contusion	0	0	0	0	0	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (1.3)	0	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (1.3)
膀胱炎	Cystitis	0	0	0	0	1 (0.5)	5 (2.3)	1 (0.4)	6 (1.3)	1 (0.4)	5 (2.2)	1 (0.4)	6 (1.3)
精管切除	Vasectomy[a]	0	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.3)	4 (1.3)	0	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	0	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (1.1)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	0	0	0	0	0	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (1.1)	0	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (1.1)
発熱	Pyrexia	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (1.1)	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (1.1)
疲労	Fatigue	0	0	0	0	0	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (1.1)	0	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (1.1)
皮膚炎	Dermatitis	0	0	0	0	0	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (1.1)	0	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (1.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	0	0	0	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (1.1)	0	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (1.1)
歯感染	Tooth infection	0	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.9)	5 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.9)	5 (1.1)
肉離れ	Muscle strain	0	0	0	0	1 (0.5)	4 (1.8)	1 (0.4)	5 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.8)	1 (0.4)	5 (1.1)

Abbreviations: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least one treatment-emergent adverse event (TEAE) in the specified category.

[a] Denominator adjusted because gender-specific event for males by Non-Japanese Subgroup and Overall: N = 148 (Placebo), N = 146 (Ixekizumab 80 mg Q12W), N=151 (Ixekizumab 80 mg Q4W).

[b] Denominator adjusted because gender-specific event for females of pooled dose: N = 72 (Ixekizumab/Placebo), N = 76 (Ixekizumab/Ixekizumab 80 mg Q12W), N = 73 (Ixekizumab/Ixekizumab 80 mg Q4W).

事象名：MedDRA ver.16.1

Source: 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.8.; 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.14.93.

治験薬との因果関係が否定できない TEAE

1) 日本人集団（表 2.7.4.5-8）

日本人集団における 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 20.0%（1/5 例）、80 mg Q4W 投与群で 20.0%（1/5 例）、プラセボ投与群で 16.7%（1/6 例）であり、各投与群で 1 例のみであった。

SOC 別では、「血液およびリンパ系障害」がイキセキズマブ投与併合群 2 例（20.0%）、「感染症および寄生虫症」がプラセボ投与群 1 例（16.7%）に認められた。

PT 別では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE として、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群 1 例（20.0%）に白血球減少症及び好中球減少症が認められ、80 mg Q4W 投与群 1 例（20.0%）に白血球減少症及びリンパ球減少症が認められた。プラセボ投与群では 1 例（16.7%）に足部白癬が認められた。

2) 全体集団（表 2.7.4.5-10）

全体集団における 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（31.0%）ではプラセボ投与群（17.3%）と比較して統計学的に有意に高かったが、80 mg Q12W 投与群（18.5%）ではプラセボ投与群と同程度であった。

イキセキズマブ投与併合群で最もよく認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、SOC 別では「感染症および寄生虫症」（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 18.3%、80 mg Q12W 投与群 11.9%、プラセボ投与群 11.1%）であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（それぞれ 6.1%、5.3%、1.3%）、「皮膚および皮下組織障害」（それぞれ 5.2%、0.9%、3.1%）であった（表 2.7.6.6-59）。

PT 別では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 5%以上の発現割合で被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は鼻咽頭炎であった。80 mg Q12W 投与群及びプラセボ投与群では、5%以上の発現割合で被験者に認められた TEAE はなかった。治験薬との因果関係が否定できない注射部位反応の発現割合は、80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q12W 投与群共にプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった。

3) 外国人集団

外国人集団の結果を表 2.7.4.5-10 に示す。

維持投与期間において、外国人集団及び全体集団では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群における 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は、80 mg Q12W 投与群及びプラセボ投与群と比較して高かった。日本人集団では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められたのは各投与群 1 例のみであった。外国人集団及び全体集団と比較した結果、日本人集団の治験薬との因果関係が否定できない TEAE に明確な特徴は認められなかった。

表 2.7.4.5-10　全体集団のイキセキズマブ投与併合群で 1%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合（維持投与期間主要解析集団、維持投与期間）（日本人／外国人／全体集団）（RHAZ 試験）

PT		Japanese				Non-Japanese				Overall			
		PBO N=6 n (%)	IXE80 Q12W N=5 n (%)	IXE80 Q4W N=5 n (%)	Total IXE N=10 n (%)	PBO N=220 n (%)	IXE80 Q12W N=222 n (%)	IXE80 Q4W N=224 n (%)	Total IXE N=446 n (%)	PBO N=226 n (%)	IXE80 Q12W N=227 n (%)	IXE80 Q4W N=229 n (%)	Total IXE N=456 n (%)
Patients with ≥1 Possibly Drug Related TEAE		1 (16.7)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	38 (17.3)	41 (18.5)	70 (31.3)	111 (24.9)	39 (17.3)	42 (18.5)	71 (31.0)	113 (24.8)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0	0	0	0	8 (3.6)	11 (5.0)	17 (7.6)	28 (6.3)	8 (3.5)	11 (4.8)	17 (7.4)	28 (6.1)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0	0	0	0	4 (1.8)	5 (2.3)	2 (0.9)	7 (1.6)	4 (1.8)	5 (2.2)	2 (0.9)	7 (1.5)
注射部位反応	Injection site reaction	0	0	0	0	1 (0.5)	8 (3.6)	10 (4.5)	18 (4.0)	1 (0.4)	8 (3.5)	10 (4.4)	18 (3.9)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	0	0	0	0	1 (0.5)	5 (2.2)	6 (1.3)	0	1 (0.4)	5 (2.2)	6 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0	0	0	0	0	1 (0.5)	4 (1.8)	5 (1.1)	0	1 (0.4)	4 (1.7)	5 (1.1)
白血球減少症	Leukopenia	0	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	1 (0.5)	0	3 (1.3)	3 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.7)	5 (1.1)

Abbreviations: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least one possibly drug related treatment-emergent adverse event (TEAE) in the specified category.

事象名：MedDRA ver.16.1

Source: 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.14.273.; 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.14.95.

2.7.4.5.1.1.1.3 死亡

(1) 導入投与期間

日本人集団及び外国人集団のいずれも導入投与期間に死亡はなかった。

(2) 維持投与期間

1) 日本人集団

日本人集団では、死亡はなかった。

2) 全体集団

全体集団では、維持投与期間に 2 例（0.3%）の死亡が報告された。1 例は、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W で投与され、維持投与期間に 80 mg Q4W 投与群に再無作為化された被験者であり、維持投与期間に心筋梗塞を発現した。治験担当医師は、本事象の治験薬との因果関係を否定しなかった。本事象は CEC により審査され、その結果、被験者の死は心突然死によるものであるが、虚血性心筋梗塞を発現したかは確認できないと結論づけられた。もう 1 例は、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W で投与され、維持投与期間にも 80 mg Q4W 投与群に再無作為化された被験者であり、維持投与期間に死亡した。死因は不明であった（PT：死亡）。治験担当医師は治験薬との因果関係は不明と判断した。

死亡の叙述は第 2.7.6.6 項に示す。

3) 外国人集団

上記の全体集団の死亡例はいずれも外国人であった。

2.7.4.5.1.1.1.4 その他の重篤な有害事象

(1) 導入投与期間

1) 日本人集団

日本人集団において 1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者（発現割合）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例（8.3%、気管支肺炎）及びプラセボ投与群の 1 例（7.7%、下咽頭癌）であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.5）。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群では、重篤な有害事象は認められなかった。

2) 全体集団

全体集団において 1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者（発現割合）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 12 例（2.8%）、80 mg Q2W 投与群で 6 例（1.4%）、プラセボ投与群で 5 例（1.2%）であった。PT 別では、ほとんどの事象が各投与群 1 例ずつの発現であり、イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は蜂巣炎［80 mg Q4W 投与群で 2 例（0.5%）、80 mg Q2W 投与群で 1 例（0.2%）］であった（表 2.7.6.6-63）。

3) 外国人集団

外国人集団の結果は 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.5 に示す。

(2) 維持投与期間

1) 日本人集団

維持投与期間主要解析集団の日本人集団に重篤な有害事象はなかった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.6）。

2) 全体集団

全体集団において 1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者（発現割合）は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 9 例（4.0%）、80 mg Q4W 投与群で 15 例（6.6%）、及びプラセボ投与群で 7 例（3.1%）であった（表 2.7.6.6-64）。PT 別で、イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

3) 外国人集団

外国人集団の結果は 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.6 に示す。

各集団を比較した結果、重篤な有害事象に関する日本人特有の傾向は認められなかった。

RHAZ 試験における重篤な有害事象が認められた被験者の一覧を付録表 2.7.4.7-11 に、叙述を第 2.7.6.6 項に示す。

2.7.4.5.1.1.1.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.5.1.1.1.5.1 試験中止に至った有害事象

(1) 導入投与期間

1) 日本人集団

日本人集団において 1 件以上の試験中止に至った有害事象が認められた被験者（発現割合）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 3 例（25.0%、アレルギー性浮腫、気管支肺炎、全身性そう痒症が各 1 例）及びプラセボ投与群の 1 例（7.7%、下咽頭癌）であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.7）。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群では、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 全体集団

全体集団において、1 件以上の試験中止に至った有害事象が認められた被験者（発現割合）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群でいずれも 10 例（2.3%）、及びプラセボ投与群で 6 例（1.4%）であった。PT 別では、ほとんどの事象が各投与群 1 例ずつの発現であり、イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に発現した試験中止に至った有害事象（発現割合）は注射部位反応（3 例、0.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び蜂巣炎（各 2 例、0.2%）であった（表 2.7.6.6-67）。

3) 外国人集団

外国人集団の結果は 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.7 に示す。

(2) 維持投与期間

1) 日本人集団

維持投与期間主要解析集団の日本人集団において 1 件以上の試験中止に至った有害事象が認められた被験者（発現割合）は、プラセボ投与群の 1 例（16.7%）のみであった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.8）。本被験者は導入投与期間に肝機能異常が認められ、維持投与期間に本事象により試験を中止した。各イキセキズマブ投与群では、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 全体集団

全体集団における 1 件以上の試験中止に至った有害事象が認められた被験者（発現割合）は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 2 例（0.9%）、80 mg Q4W 投与群で 9 例（3.9%）、及びプラセボ投与群で 4 例（1.8%）であった（表 2.7.6.6-68）。PT 別では、ほとんどの事象が各投与群 1 例ずつの発現であり、イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に認められた試験中止に至った有害事象（発現割合）は、ツベルクリン反応陽性（2 例、0.4%）であった。

3) 外国人集団

外国人集団の結果は 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.8 に示す。

各集団を比較した結果、試験中止に至った有害事象に関する日本人特有の傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.1.5.2 注目すべき重要な有害事象

注目すべき重要な有害事象は、感染症、血球減少症、アレルギー／過敏症、注射部位反応、心血管イベント、悪性腫瘍、うつ病及び自殺／自傷行為、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患、自己免疫疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、並びに肝関連事象とした。これら事象の探索方法については第 2.7.4.5.11 項の各項に示す。

導入投与期間でよく認められた注目すべき重要な有害事象は、日本人集団、外国人集団及び全体集団のいずれも同様であり、感染症、注射部位反応及びアレルギー／過敏症であった。

維持投与期間でよく認められた注目すべき重要な有害事象は、日本人集団、外国人集団及び全体集団のいずれも同様であり、感染症及びアレルギー／過敏症であった。

感染症

(1) 導入投与期間

1) 日本人集団

日本人集団において 1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 25.0%（3 例）、80 mg Q2W 投与群で 25.0%（2 例）、プラセボ投与群で 23.1%（3 例）であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.9）。PT 別では、イキセキズマブ投与併合群で最もよく

認められた感染症に関連する TEAE は足部白癬であった（10.0%、2 例）（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.11）。

2) 全体集団

全体集団において 1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 29.6%、80 mg Q2W 投与群で 28.6%、プラセボ投与群で 24.6%であった。PT 別ではイキセキズマブ投与併合群で最もよく認められた感染症に関連する TEAE は鼻咽頭炎、上気道感染、気管支炎及び副鼻腔炎であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.18）。

3) 外国人集団

外国人集団の結果は 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.11 に示す。

導入投与期間では、日本人集団、全体集団及び外国人集団のいずれも、1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は各投与群で同程度であった。さらに、これら 3 つの集団間でも傾向に大きな違いは認められなかった。

(2) 維持投与期間

1) 日本人集団

日本人集団において 1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 100.0%（5 例）、80 mg Q4W 投与群で 60.0%（3 例）、プラセボ投与群で 33.3%（2 例）であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.10）。イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に認められた感染症に関連する TEAE は鼻咽頭炎であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.12）。その他の感染症に関連する TEAE は尿路感染、足部白癬、インフルエンザ、副鼻腔炎であった。

2) 全体集団

全体集団において 1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 51.1%、80 mg Q4W 投与群で 56.3%であり、いずれもプラセボ投与群（32.7%）と比較して統計学的に有意に高かった。しかし、100 人年当たりの発現率を解析した結果、統計学的に有意な差ではなかった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.14.323）。

PT 別では、イキセキズマブ投与併合群で 2%以上の被験者に認められた感染症に関連する TEAE は、鼻咽頭炎、上気道感染、副鼻腔炎、インフルエンザ、尿路感染、気管支炎、胃腸炎、咽頭炎であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.22）。

3) 外国人集団

外国人集団の結果は 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.12 に示す。

維持投与期間では、外国人集団及び全体集団のいずれも、1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、各イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して高かった。同様の傾向が日本人集団でも認められた。全体集団では、曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率を解析した結果、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

血球減少症

(1) 導入投与期間

1) 日本人集団

日本人集団では、血球減少症に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.13）。

2) 全体集団

全体集団における 1 件以上の血球減少症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 0.7%、80 mg Q2W 投与群で 0.9%、プラセボ投与群で 1.4%であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.31）。

3) 外国人集団

外国人集団の結果は 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.13 に示す。

(2) 維持投与期間

1) 日本人集団

日本人集団において 1 件以上の血球減少症に関連する TEAE が認められた被験者（発現割合）は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群の 1 例（20.0%、白血球減少症及び好中球減少症）及び 80 mg Q4W 投与群の 1 例（20.0%、白血球減少症及びリンパ球減少症）であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.14）。プラセボ投与群では血球減少症に関連する TEAE は認められなかった。

2) 全体集団

全体集団における 1 件以上の血球減少症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 1.3%、80 mg Q4W 投与群で 3.1%、プラセボ投与群で 0.9%であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.32）。

3) 外国人集団

外国人集団の結果は 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.14 に示す。

アレルギー／過敏症

(1) 導入投与期間

1) 日本人集団

日本人集団において 1 件以上のアレルギー／過敏症に関連する TEAE が認められた被験者（発現割合）は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例（12.5%）及び 80 mg

Q4W 投与群の 1 例（8.3%）であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.15）。プラセボ投与群ではアレルギー／過敏症に関連する TEAE は認められなかった。これらのうち、80 mg Q2W 投与群の 1 例はアナフィラキシーの可能性がある基準に該当した。詳細は第 2.7.4.5.1.1.2.3.2 項に示す。

2) 全体集団

全体集団では、いずれの投与群でも 1 件以上のアレルギー／過敏症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 5%未満であり、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群（それぞれ 4.4%及び 3.2%）では、プラセボ投与群（2.3%）と比較してわずかに高かった。アレルギー／過敏症に関連する TEAE の多くは非アナフィラキシーであり、6 例（各投与群 2 例）のみがアナフィラキシーの可能性がある基準に該当した（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.34）。

3) 外国人集団

外国人集団の結果は 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.15 に示す。

導入投与期間では、外国人集団及び全体集団のいずれも、1 件以上のアレルギー／過敏症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、各イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較してわずかに高かった。同様の傾向が日本人集団でも認められた。アレルギー／過敏症に関連する TEAE の多くは非アナフィラキシーであった。

(2) 維持投与期間

1) 日本人集団

日本人集団において 1 件以上のアレルギー／過敏症に関連する TEAE が認められた被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群の 1 例（20.0%）、80 mg Q4W 投与群の 2 例（40.0%）、及びプラセボ投与群の 1 例（16.7%）であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.16）。これらのうち、アナフィラキシーの可能性がある基準に該当するものはなかった。

2) 全体集団

全体集団における 1 件以上のアレルギー／過敏症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 9.2%、80 mg Q12W 投与群で 4.4%であり、プラセボ投与群（3.1%）と比較して高かった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.37）。1 件以上のアレルギー／過敏症に関連する TEAE が認められた被験者の割合に、80 mg Q4W 投与群とプラセボ投与群との間で統計学的に有意な差が認められたが、曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率を解析した結果では、統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.14.383）。

イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群の 1 例（0.4%）に認められたアレルギー／過敏症に関連する TEAE がアナフィラキシーの可能性がある基準に該当した（5.3.5.1-2-RHAZ-

Clinical Study Report-Table RHAZ.12.37）。しかし、本事象は非重篤であり、治療の必要がなかったことから、アナフィラキシーではないと判断した。

3) 外国人集団

外国人集団の結果は 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ 12.16 に示す。

維持投与期間では、外国人集団及び全体集団のいずれも、1 件以上のアレルギー／過敏症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、各イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して高かった。同様の傾向が日本人集団でも認められた。全体集団では、曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率を解析した結果、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。これらのアレルギー／過敏症に関連する TEAE はいずれも、非アナフィラキシーであった。

注射部位反応

(1) 導入投与期間

1) 日本人集団

日本人集団において 1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者（発現割合）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例（8.3%、注射部位反応）及び 80 mg Q2W 投与群の 1 例（12.5%、注射部位そう痒感）であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.17）。重症度はいずれも軽度であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.14.96）。プラセボ投与群では注射部位反応に関連する TEAE は認められなかった。

2) 全体集団

全体集団における 1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 12.0%、80 mg Q2W 投与群で 15.9%であり、プラセボ投与群（3.0%）と比較して統計学的に有意に高かった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.40）。

PT 別では、イキセキズマブ投与併合群で最もよく認められた注射部位反応に関連する TEAE は注射部位反応（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 6.0%、80 mg Q2W 投与群 9.7%、プラセボ投与群 1.2%）であり、次いで注射部位紅斑（それぞれ 4.2%、6.2%、0%）であった。これらの発現割合は、各イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった。

3) 外国人集団

外国人集団の結果は 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.17 に示す。

導入投与期間では、外国人集団及び全体集団のいずれも、1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、各イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して高かった。同様の傾向が日本人集団でも認められた。

(2) 維持投与期間

1) 日本人集団

日本人集団では、注射部位反応に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.18）。

2) 全体集団

全体集団での 1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 5.3%、80 mg Q4W 投与群で 7.0%であり、プラセボ投与群（0.9%）と比較して統計学的に有意に高かった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.42）。

3) 外国人集団

外国人集団の結果は 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.18 に示す。

維持投与期間では、全体集団及び外国人集団のいずれも、1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、各イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して高かった。日本人集団では、注射部位反応に関連する TEAE は認められなかった。

心血管イベント

(1) 導入投与期間

1) 日本人集団

日本人集団では、心血管イベントは認められなかった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.19）。

2) 全体集団

全体集団では、心血管イベントは、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 3 例（0.7%）に認められた（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.44）。そのうち、2 件の TEAE（血行再建を必要とする心筋梗塞、第一度房室ブロック）は CEC により確定診断された。

(2) 維持投与期間

1) 日本人集団

日本人集団では、心血管イベントは認められなかった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.21）。

2) 全体集団

全体集団では、1 件以上の心血管イベントが認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 3 例（1.3%）、80 mg Q4W 投与群で 3 例（1.3%）、プラセボ投与群で 1 例（0.4%）であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.48）。そのうち、6 件の TEAE（心筋梗塞、心房性不整脈、冠動脈狭窄、冠動脈閉塞、頚動脈狭窄、頚動脈狭窄）は CEC により確定診断された。

悪性腫瘍

(1) 導入投与期間

1) 日本人集団

日本人集団では、悪性腫瘍に関連する TEAE として、プラセボ投与群の 1 例（7.7%）に下咽頭癌が認められた（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.23）。

2) 全体集団

全体集団では、悪性腫瘍に関連する TEAE は 5 例（0.4%）に認められた。その内訳はプラセボ投与群の 2 例（0.5%）に下咽頭癌、皮膚有棘細胞癌、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 3 例（0.7%）に基底細胞癌、浸潤性乳管癌、甲状腺癌であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.56）。

(2) 維持投与期間

1) 日本人集団

日本人集団では、悪性腫瘍に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.24）。

2) 全体集団

全体集団における悪性腫瘍に関連する TEAE は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群の 2 例（0.9%）に認められた（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.59）。1 例（0.4%）は基底細胞癌を発現し、1 例（0.4%）は皮膚有棘細胞癌を発現した。

うつ病及び自殺／自傷行為

(1) 導入投与期間

1) 日本人集団

日本人集団では、うつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.25）。

2) 全体集団

うつ病に関連する TEAE は 6 例（0.5%）に認められた。その内訳は、プラセボ投与群で 3 例（0.7%）、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 2 例（0.5%）、80 mg Q2W 投与群で 1 例（0.2%）であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.65）。

(2) 維持投与期間

1) 日本人集団

日本人集団では、うつ病に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.26）。

2) 全体集団

全体集団におけるうつ病に関連する TEAE は 2 例（0.3%）に認められた（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.66）。その内訳は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 1 例（0.4%）及び 80 mg Q4W 投与群で 1 例（0.4%）であった。

ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患

(1) 導入投与期間

1) 日本人集団

日本人集団では、ニューモシスチス肺炎に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.27）。間質性肺疾患に関連する TEAE として、プラセボ投与群の 1 例（7.7%）に軽度の間質性肺疾患が認められた。本事象は非重篤であり、試験を継続した。

2) 全体集団

全体集団では、ニューモシスチス肺炎に関連する TEAE は認められなかった。間質性肺疾患に関連する TEAE として、プラセボ投与群の 1 例（0.2%）に軽度の間質性肺疾患が認められた（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.14.499）。

(2) 維持投与期間

1) 日本人集団

日本人集団では、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.28）。

2) 全体集団

全体集団では、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.14.500）。

自己免疫疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）

(1) 導入投与期間

1) 日本人集団

日本人集団では、クローン病及び潰瘍性大腸炎に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.3）。

2) 全体集団

全体集団では、クローン病に関連する TEAE として、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例（0.2%）にクローン病が認められた。本事象の重症度は高度であり、重篤な有害事象として報告された。潰瘍性大腸炎に関連する TEAE として、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例（0.2%）に潰瘍性大腸炎が認められた。本事象は非重篤であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.14.505）。

(2) 維持投与期間

1) 日本人集団

日本人集団では、クローン病及び潰瘍性大腸炎に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.4）。

2) 全体集団

全体集団では、クローン病に関連する TEAE として、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W で投与され、維持投与期間にプラセボ投与群に再無作為化された（イキセキ

ズマブ 80 mg Q2W/PBO）1 例（0.9%）にクローン病が認められた。本事象は発症時に軽度であったが、その後増悪し、中等度かつ重篤な有害事象として報告された（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.14.506）。

肝関連事象

(1) 導入投与期間

1) 日本人集団

日本人集団での肝関連事象の TEAE として、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例（8.3%）に肝機能異常が認められた（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.29）。本事象は非重篤であり、治験薬との因果関係は否定されず、試験中止に至った。

2) 全体集団

全体集団での 1 件以上の肝関連事象の TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 1.6%、80 mg Q2W 投与群で 0.9%、プラセボ投与群で 1.4%であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Table RHAZ.12.70）。

(2) 維持投与期間

1) 日本人集団

日本人集団において 1 件以上の肝関連事象の TEAE が認められた被験者（発現割合）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 2 例（40.0%）であった（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.30）。これらの 2 例は、導入投与期間にイキセキズマブが投与され、維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群に再無作為化された。1 例は、軽度の肝酵素上昇を発現した（ALT 上昇）。本事象は非重篤であり、治験薬との因果関係は否定され、試験中止に至らなかった。残りの 1 例は、軽度の肝酵素上昇を発現した（ALT 上昇）。本事象は、治験薬との因果関係は不明であり、試験中止には至らなかった。

2) 全体集団

全体集団での 1 件以上の肝関連事象の TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 2.2%、80 mg Q4W 投与群で 5.2%、プラセボ投与群で 1.8%であった。

導入投与期間及び維持投与期間における注目すべき重要な有害事象を、日本人集団と全体集団／外国人集団で比較した結果、いずれの事象においても発現割合や傾向に大きな違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.1.1.6　　臨床検査値の評価

2.7.4.5.1.1.1.6.1　　血液学的検査値

(1) 導入投与期間

日本人集団及び外国人集団を対象とした、白血球数のベースラインからの平均変化量を 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.14.105 に示す。日本人集団及び外国人集団を対象とした、導入投与期間における、治験薬投与後に血液学的検査値異常（高値又は低値）を発現した被験者の割合を 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.14.108 に示す。日本人集団及び外国人集団を対象とした、導入投与期間における白血球数及び血小板数のベースラインからベースライン後最小値までの変化を CTCAE グレード別に 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.32 に示す。

全体集団を対象とした血液学的検査値の表は、RHAZ 試験の総括報告書（5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report）に示す。

ベースラインからの平均変化量

日本人集団では、白血球数の平均変化量は小さく、ほとんどの項目でベースラインからのわずかな減少を示した。

全体集団では、白血球数、好酸球数、好中球数及び単球数の平均変化量は減少を示し、リンパ球数は増加を示した。これらの項目の平均変化量は、イキセキズマブのいずれか又は両方の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が認められた。

治験薬投与後に発現した血液学的検査値の異常（高値又は低値）

導入投与期間における、治験薬投与後に血液学的検査値の異常（高値又は低値）を示した被験者の割合は、日本人集団の投与群間で臨床的に重要な差は認められず、日本人集団と全体集団の間でも臨床的に重要な差は認められなかった。

シフトテーブル解析

***白血球数*：**日本人集団のイキセキズマブ投与併合群では、白血球数のベースライン後最小値が Grade 1 であった被験者は 3 例（15.0%）であり、Grade 2 は 1 例（5.0%）であった。

全体集団のイキセキズマブ投与併合群では、白血球数のベースライン後最小値が Grade 1 であった被験者の割合は 7.4%であり、Grade 2 では 1.0%であった。より重度なグレード（Grade 3 及び Grade 4）に該当するベースライン後の値は認められなかった。

***好中球数*：**日本人集団のイキセキズマブ投与併合群では、好中球数のベースライン後最小値が Grade 1 及び Grade 2 であった被験者は、いずれも 1 例（5.0%）であった。

全体集団のイキセキズマブ投与併合群では、好中球数のベースライン後最小値が Grade 1 であった被験者の割合は 6.7%であり、Grade 2 では 1.4%であった。より重度なグレード（Grade 3 及び Grade 4）に該当するベースライン後の値は認められなかった。

***リンパ球数*：**日本人集団のイキセキズマブ投与併合群では、リンパ球数のベースライン後最小値が Grade 1 であった被験者は認められず、Grade 2 であった被験者は 1 例（5.0%）であった。

全体集団のイキセキズマブ投与併合群では、リンパ球数のベースライン後最小値が Grade 1 であった被験者の割合は 1.7%であり、Grade 2 では 2.7%、Grade 3 では 0.1%であった。最も重度な Grade 4 に該当するベースライン後の値は認められなかった。

***血小板数*：**日本人集団のイキセキズマブ投与併合群では、CTCAE グレードに該当する血小板のベースライン後最小値は認められなかった。

全体集団のイキセキズマブ投与併合群では、血小板数のベースライン後最小値が Grade 1 であった被験者の割合は 2.8%であり、Grade 2 では 0.2%であった。より重度なグレード（Grade 3 及び Grade 4）に該当するベースライン後の値は認められなかった。

(2) 維持投与期間

日本人集団及び外国人集団を対象とした、白血球数のベースラインからの平均変化量を 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.14.107 に示す。日本人集団及び外国人集団を対象とした、維持投与期間における、治験薬投与後に血液学的検査値異常（高値又は低値）を発現した被験者の割合を 5.3.5.1-2-RHAZ Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.14.109 に示す。日本人集団及び外国人集団を対象とした、維持投与期間における白血球数及び血小板数のベースラインからベースライン後最小値までの変化を CTCAE グレード別に 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.33 に示す。

ベースラインからの平均変化量

日本人集団では、白血球数の平均変化量はわずかであった。

全体集団では、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との間に統計学的に有意な差が認められた検査項目は非常に少なかった。認められた統計学的な有意差は、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。

治験薬投与後に発現した血液学的検査値の異常（高値又は低値）

維持投与期間における、治験薬投与後に血液学的検査値の異常（高値又は低値）を示した被験者の割合は、日本人集団の投与群間で臨床的に重要な差は認められず、日本人集団と全体集団の間でも臨床的に重要な差は認められなかった。

シフトテーブル解析

***白血球数*：**日本人集団のイキセキズマブ投与併合群では、白血球数のベースライン後最小値が Grade 1 であった被験者は 1 例（10.0%）であり、Grade 2 は 1 例（10.0%）であった。

全体集団のイキセキズマブ投与併合群では、白血球数のベースライン後最小値がGrade 1であった被験者の割合は6.2%であり、Grade 2では1.8%であった。より重度なグレード（Grade 3及びGrade 4）に該当するベースライン後の値は認められなかった。

***好中球数*：**日本人集団のイキセキズマブ投与併合群では、好中球数のベースライン値「LLN以上」からベースライン後最小値がGrade 1へシフトした被験者は2例（20.0%）であった。Grade 2、Grade 3及びGrade 4に該当するベースライン後の値は認められなかった。

全体集団のイキセキズマブ投与併合群では、好中球数のベースライン後最小値がGrade 1であった被験者の割合は6.6%であり、Grade 2では2.4%であった。より重度なグレード（Grade 3及びGrade 4）に該当するベースライン後の値は認められなかった。

***リンパ球数*：**日本人集団のイキセキズマブ投与併合群では、リンパ球数のベースライン後最小値がGrade 1であった被験者は認められず、Grade 2は1例（10.0%）であった。

全体集団のイキセキズマブ投与併合群では、リンパ球数のベースライン後最小値がGrade 1であった被験者の割合は0.4%であり、Grade 2では2.2%であった。より重度なグレード（Grade 3及びGrade 4）に該当するベースライン後の値は認められなかった。

***血小板数*：**日本人集団のイキセキズマブ投与併合群では、CTCAEグレードに該当する血小板数のベースライン後最小値は認められなかった。

全体集団のイキセキズマブ投与併合群では、血小板数のベースライン後最小値がGrade 1であった被験者の割合は1.5%であった。Grade 2、Grade 3及びGrade 4に該当するベースライン後の値は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.1.6.2 生化学的検査値

(1) 導入投与期間

日本人集団及び外国人集団を対象とした、生化学的検査値のベースラインから最終観察時までの変化量を5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.34に示す。

ベースラインからの平均変化量

日本人集団では、臨床的に意味のある変化は認められず、臨床的に重要な投与群間差も認められなかった。

全体集団では、いくつかの検査項目で各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との間に統計学的に有意な差が認められた。しかし、これらの変化量は小さく、最終観察時の平均値は正常範囲内であった。

治験薬投与後に発現した生化学的検査値の異常（高値又は低値）

導入投与期間における治験薬投与後に発現した生化学的検査値／尿検査値の異常（高値又は低値）を認めた被験者の割合は、日本人集団の投与群間で臨床的に重要な差は認められず、日本人集団と全体集団の間でも臨床的に重要な差は認められなかった。

(2) 維持投与期間

日本人集団及び外国人集団を対象とした、生化学的検査値のベースラインから最終観察時までの変化量を 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.35 に示す。

ベースラインからの平均変化量

日本人集団では、臨床的に意味のある変化は認められず、臨床的に重要な投与群間差も認められなかった。

全体集団では、いくつかの検査項目で各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との間に統計学的に有意な差が認められた。これらは概して大きな差異ではなく、臨床的に重要な差ではないと考えられた。

治験薬投与後に発現した生化学的検査値の異常（高値又は低値）

維持投与期間における治験薬投与後に発現した生化学的検査値／尿検査値の異常（高値又は低値）を認めた被験者の割合は、日本人集団の投与群間で臨床的に重要な差は認められず、日本人集団と全体集団の間でも臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.1.6.3 肝機能検査値

(1) 導入投与期間

ベースラインからの平均変化量

ALT、AST、総ビリルビンは、日本人集団ではベースラインから上昇したのに対して、全体集団ではベースラインから低下した。しかし、集団間の差が概して小さく臨床的に重要な差ではなかった。

全体集団において ALP のベースラインから最終観察時までの変化量に、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との間に統計学的に有意な差が認められた。各イキセキズマブ投与群では低下し、プラセボ投与群では上昇した。

ベースライン後の肝機能検査値の増加（各項目の閾値を使用）

日本人集団及び外国人集団を対象として、導入投与期間のベースライン後に肝機能検査値の上昇が認められた被験者の割合を、5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.14.102 に示す。

日本人集団では、ベースライン後の ALT の最大値が 3×ULN 以上となった被験者は、イキセキズマブ投与併合群の 2 例（10.0%）であった（当該被験者の、ベースライン時の ALT 最大値は 1×ULN 未満及び 3×ULN 以上であった）。ベースライン後の AST の最大

値が 3×ULN 以上であった被験者はいなかった。ベースライン後の総ビリルビンが 2×ULN 以上又は ALP が 1.5×ULN を超えた被験者はいなかった。

全体集団では、いずれの検査項目及び閾値でも、肝機能検査値の上昇が認められた被験者の割合に、各イキ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。

(2) 維持投与期間

ベースラインからの平均変化量

日本人集団の被験者数（16 例）は少なく、集団間の差を記述統計量を用いて解釈することに限界があると考えた。

全体集団における ALP、ALT、AST 及びγ–グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）のベースラインから最終観察時までの変化量は、各イキ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。

ベースライン後の肝機能検査値の上昇（各項目の閾値を使用）

日本人集団及び外国人集団を対象として、維持投与期間のベースライン後に肝機能検査値の上昇が認められた被験者の割合を 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.14.103 に示す。

日本人集団では、ベースライン後の ALT の最大値が 3×ULN 以上となった被験者はプラセボ投与群の 1 例（16.7%）であった。維持投与期間主要解析集団において、維持投与期間に ALT が 5×ULN 以上となった被験者はいなかった。ベースライン後の AST の最大値が 3×ULN 以上であった被験者はプラセボ投与群の 1 例（16.7%）であった。この他に維持投与期間主要解析集団において維持投与期間に AST が 3×ULN 以上となった被験者はいなかった。ベースライン後の総ビリルビンが 2×ULN 以上又は ALP が 1.5×ULN を超えた被験者はいなかった。

全体集団では、いずれの検査項目及び閾値でも、肝機能検査値の上昇が認められた被験者の割合に、各イキ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なかった。

2.7.4.5.1.1.1.6.4 結果の要約

血液学的検査値、生化学的検査値及び尿検査値では、ベースラインから最終観察時までの変化量及び治験薬投与後に異常値（高値又は低値）を認めた被験者の割合を解析した。日本人集団では、臨床的に重要な変化は認められず、更に投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。いくつかの検査項目では、日本人集団と全体集団又は外国人集団との間に異なる傾向がみられたが、その差は小さく、臨床的に重要ではないと考えられた。

2.7.4.5.1.1.1.7 免疫原性

(1) 導入投与期間

1) 日本人集団

導入投与期間では、TE-ADA 発現は認められなかった。

2) 全体集団

導入投与期間の TE-ADA 陽性例の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 12.5%、80 mg Q2W 投与群で 10.3%、プラセボ投与群で 0.5%であった。

TE-ADA 陽性例のうち、中和抗体陽性であった被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 15.1%、80 mg Q2W 投与群で 4.5%であった。

3) 外国人集団

外国人集団の結果は 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.38 に示す。

(2) 維持投与期間

1) 日本人集団

維持投与期間の TE-ADA 陽性例の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 20.0%（1 例）、プラセボ投与群で 33.3%（2 例）であった。

これらの被験者では、中和抗体の結果は陽性ではなかった（プラセボ投与群の 2 例は陰性、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例は中和抗体の産生については不明）。

2) 全体集団

維持投与期間の TE-ADA 陽性例の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 16.4%、80 mg Q12W 投与群で 25.4%、プラセボ投与群で 24.5%であった。

TE-ADA 陽性例のうち、中和抗体陽性であった被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 2.8%、80 mg Q12W 投与群で 3.7%、プラセボ投与群で 6.4%であった。

3) 外国人集団

外国人集団の結果は 5.3.5.1-2-RHAZ-Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.12.39 に示す。

導入投与期間及び維持投与期間のいずれも、TE-ADA 発現及び中和抗体陽性が認められた被験者の割合は、日本人集団、外国人集団及び全体集団の間で大きな差異はなかった。

2.7.4.5.1.1.1.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び心電図では、ベースラインからの変化量及びカテゴリカル変化［治験薬投与期間に異常（高値又は低値）が認められた被験者の割合、閾値を超えた被験者の割合］を各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との間で比較した。日本人集団、全体集団及び外国人集団の結果の表は RHAZ 試験の総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）に示す。

2.7.4.5.1.1.1.8.1 バイタルサイン

(1) 導入投与期間

ベースラインからの平均変化量

概して、日本人集団及び全体集団共に、導入投与期間のバイタルサインはほぼ一定で推移した。日本人被験者の結果は少なかったものの、ベースラインからの平均変化量は小さく、臨床的に重要ではないと考えられた。

導入投与期間中に発現したバイタルサインの異常（高値又は低値）

導入投与期間にバイタルサインの異常（高値又は低値）を認めた被験者の割合に、日本人集団と全体集団との間で臨床的に重要な差は認められなかった。

(2) 維持投与期間

ベースラインからの平均変化量

概して、日本人集団及び全体集団共に、維持投与期間中のバイタルサインはほぼ一定で推移した。日本人被験者の例数は少なかったものの、ベースラインからの平均変化量は小さく、臨床的に重要ではないと考えられた。

維持投与期間中に発現したバイタルサインの異常（高値又は低値）

日本人集団で収縮期血圧の異常［高値（140 mmHg 以上、かつベースラインからの 20 mmHg 以上の上昇）］及び拡張期血圧の異常［高値（90 mmHg 以上、かつベースラインからの 10 mmHg 以上の上昇）］を認めた被験者の割合はそれぞれ 7.1%（1/14 例）及び 13.3%（2/15 例）であった。全体集団では、収縮期血圧の異常（高値）及び拡張期血圧の異常（高値）が日本人集団と比べて多く報告され、その被験者の割合はそれぞれ 14.9%及び 20.3%であった。これらの集団間の差は臨床的に重要ではないと考えられた。バイタルサインのその他の項目については、日本人集団と全体集団との間に大きな差異は認められなかった。

導入投与期間及び維持投与期間共に、日本人集団と全体集団又は外国人集団との間に臨床的に重要なバイタルサインの差は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.1.8.2 心電図

(1) 導入投与期間

ベースラインからの平均変化量

心電図パラメータのベースラインからの平均変化量について、日本人集団と全体集団との間に臨床的に重要な差は認められなかった。

導入投与期間に発現した心電図の異常（延長又は短縮）

日本人集団では、プラセボ投与群の 1 例（11.1%）に QTcF 間隔の高値（閾値：男性 450 msec 超、女性 470 msec 超）が認められた。

全体集団では、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との間で、異常値が認められた被験者の割合に差がみられた項目は QTcF 間隔であった。導入投与期間に QTcF 間隔の延長が認められた被験者の割合はプラセボ投与群では 2.8%であり、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 0.5%に比べて高かった。QTcLCTPB 間隔の延長では、被験者の割合に各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との間で差は認められなかった。

ベースライン後の QT 間隔の延長及び QTc 間隔の延長（各項目の閾値を使用）

日本人集団では、ベースライン後の QTc 間隔がベースライン時の最大値から 30 msec を超えて延長した被験者はプラセボ投与群の 1 例（9.1%）のみであり、イキセキズマブ投与群での延長は認められなかった。QTcF 及び QTcLCTPB については、500 msec を超える被験者は認められなかった。

全体集団では、ベースライン後に QT 間隔延長及び QTc 間隔延長が認められた被験者の割合は、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との間に差は認められなかった。QTcF 及び QTcLCTPB のいずれも、ベースライン時の最大値から 30 msec を超えて延長した被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群及びプラセボ投与群で同様であった（QTcF：それぞれ 1.0%、0.3%及び 0.5%、QTcLCTPB：それぞれ 0.5%、0.5%及び 1.3%）。さらに、500 msec を超える被験者の割合も各投与群で同様であった（QTcF：それぞれ 0%、0.3%及び 0.3%、QTcLCTPB：それぞれ 0%、0.5%及び 0.3%）。

(2) 維持投与期間

ベースラインからの平均変化量

心電図パラメータのベースラインからの平均変化量について、日本人集団と全体集団との間に臨床的に重要な差は認められなかった。

維持投与期間に発現した心電図の異常（延長又は短縮）

日本人集団では、3 例に心電図の異常値が認められた。QTcF の間隔の延長がプラセボ投与群及びイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の各 1 例（20.0%）に、QTcLCTPB の延長が 80 mg Q4W 投与群の 1 例（20.0%）に認められた。

全体集団では、QTcF 及び QTcLCTPB の異常値が認められた被験者の割合に、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との間で差は認められなかった。

ベースライン後の QT 間隔の延長及び QTc 間隔の延長（各項目の閾値を使用）

日本人集団では、ベースライン後の QTc 間隔がベースライン時の最大値から 30 msec を超えて延長した被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群の 1 例（20.0%）に認められた。QTcF 及び QTcLCTPB については、500 msec を超える被験者は認められなかった。

全体集団では、ベースライン後に QT 間隔及び QTc 間隔延長が認められた被験者の割合は、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との間に差は認められなかった。QTcF

及び QTcLCTPB のいずれも、ベースライン時の最大値から 30 msec を超えて延長した被験者の割合は、導入投与期間にイキセキズマブを投与され、維持投与期間の投与群がイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q12W 投与群及びプラセボ投与群で同様であった（QTcF：それぞれ 1.9%、1.0%及び 1.1%、QTcLCTPB：それぞれ 2.3%、1.0%及び 1.1%）。QTcF 及び QTcLCTPB が 500 msec を超えた被験者はいなかった。

導入投与期間及び維持投与期間共に、日本人集団と全体集団又は外国人集団との間で臨床的に重要な心電図パラメータの変化は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.1.9 RHAZ 試験の結論

イキセキズマブの安全性プロファイルに関して日本人特有の問題は認められず、日本人患者を対象に、イキセキズマブを導入用量として 80 mg Q4W 及び Q2W、維持用量として 80 mg Q12W 及び Q4W で投与したときの安全性プロファイルは許容可能であると考えられた。

TEAE、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、注目すべき重要な有害事象（感染症、血球減少症、アレルギー／過敏症、注射部位反応など）、免疫原性及び心電図を含む全体的な安全性プロファイルについて、日本人集団と全体集団又は外国人集団の間に大きな差異は認められなかった。

以上より、RHAZ 試験での乾癬患者の全集団の安全性結果に基づいて日本人乾癬患者でのイキセキズマブの安全性を評価することは妥当と考えた。また、日本人集団と外国人集団の安全性プロファイルに大きな差異は認められなかったことに基づき、外国第 II 相試験（RHAJ 試験）で得られた第 III 相試験の用量設定根拠を日本人患者へ適用することについての議論は第 2.5.1 項に示す。

2.7.4.5.1.1.2 日本人乾癬患者の安全性併合解析

本項では、乾癬患者を対象としたすべての試験の日本人集団併合解析セットで 1 回以上イキセキズマブの投与を受けた安全性解析対象集団（J-APS-安全性解析対象集団）の安全性結果を示し、日本人患者に対するイキセキズマブの安全性を評価した。さらに、乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セットで 1 回以上イキセキズマブの投与を受けた安全性解析対象集団（APS-安全性解析対象集団）を用いて全体集団の結果を示し、日本人集団の結果と比較した。

J-APS-安全性解析対象集団には、RHAZ 試験及び RHAT 試験の局面型皮疹を有する乾癬患者（関節症乾癬を含む）、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者が含まれた。

2.7.4.5.1.1.2.1 治験薬への曝露

2.7.4.5.1.1.2.1.1 全体的な曝露状況

1) 日本人集団（J-APS-安全性解析対象集団）

J-APS-安全性解析対象集団における治験薬の曝露期間を表 2.7.4.5-11 に示す。

J-APS-安全性解析対象集団では、イキセキズマブが 1 回以上投与された被験者数は 121 例であり、曝露期間の中央値は 365.0 日であった。このうち、79 例（65.3%）は 1 年以上の投与を受けていた。

2) 全体集団（第 2.7.4.1.2 項）

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で実施中又は完了した、乾癬患者を対象とした臨床試験において、イキセキズマブが 1 回以上投与された推定被験者数は 4204 例であり、曝露期間の中央値は 366.0 日であった。このうち、2190 例（52.1%）は 1 年以上の投与を受けていた。

イキセキズマブの曝露期間の中央値は、日本人集団と全体集団で同程度であった。

表 2.7.4.5-11 治験薬の曝露期間（J-APS）

	Pooled IXE (N=121)
Days of Exposure, n(%)	
> 0	121 (100.0%)
>= 7 days	121 (100.0%)
>= 14 days	121 (100.0%)
>= 30 days	119 (98.3%)
>= 60 days	117 (96.7%)
>= 90 days	114 (94.2%)
>= 120 days	110 (90.9%)
>= 183 days	109 (90.1%)
>= 365 days	79 (65.3%)
Days of Exposure, n(%)	
> 0 to < 7 days	0
>= 7 to < 14 days	0
>= 14 to < 30 days	2 (1.7%)
>= 30 to < 60 days	2 (1.7%)
>= 60 to < 90 days	3 (2.5%)
>= 90 to < 120 days	4 (3.3%)
>= 120 to < 183 days	1 (0.8%)
>= 183 to < 365 days	30 (24.8%)
>= 365 to < 548 days	79 (65.3%)

Notes: IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients at the specified category;
SD = Standard Deviation.
Percentage is calculated by n/N*100%.
[1] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.
Patients from Phase 3 studies who started ixekizumab at Week 0 received 160mg loading dose at Week 0.

	Pooled IXE (N=121)
Patient days of Exposure	
Number of patients	121
Mean days exposure	338.1
SD	89.45
Minimum	21
Median	365.0
Maximum	428
Total patient-years[1]	112.0
Study Drug Total Dose (mg)	
Number of patients	109
Mean of total dose	1310.1
SD	167.17
Minimum	480
Median	1360.0
Maximum	1600
Active IXE Injections	
Number of patients	109
Mean of Injections	16.4
SD	2.09
Minimum	6
Median	17.0
Maximum	20

Notes: IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients at the specified category;
SD = Standard Deviation.
Percentage is calculated by n/N*100%.
[1] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.
Patients from Phase 3 studies who started ixekizumab at Week 0 received 160mg loading dose at Week 0.

Source: 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 1.

2.7.4.5.1.1.2.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びその他の特性は 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 3 に示す。日本人集団の人口統計学的特性及びその他の特性を、全体集団と比較して以下に示す。

1) 日本人集団（J-APS-安全性解析対象集団）

大多数の被験者が、男性（77.7%）であった。年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 46.1（12.02）歳であり、9.9%の被験者は 65 歳以上であった。体重の平均値（SD）は 72.04（15.997） kg であり、BMI の平均値（SD）は 25.724（4.5279） kg/m^2 であった。全身療法による治療経験のない被験者の割合は 24.0%であった。罹病期間の中央値（範囲）は、13.82（0.8～41.1）年であった。乾癬の発症年齢の中央値（範囲）は、28.0（7～68）歳であった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 3）。

2) 全体集団（第 2.7.4.1.3 項）

大多数の被験者が、男性（67.7%）及び白人（90.5%）であった。年齢の平均値（SD）は、45.5（12.99）歳であり、7.2%は 65 歳以上であった。体重の平均値（SD）は 91.55（23.496） kg であり、BMI の平均値（SD）は 30.603（7.2527） kg/m^2 であった。全身療法による治療経験のない被験者の割合は 35.9%であった。罹病期間の中央値（範囲）は、16.70（0.4～63.4）年であった。乾癬の発症年齢の中央値（範囲）は、24.3（0～84）歳であった。

全体集団と比較した結果、日本人集団では、体重及び BMI が低く、全身療法による治療経験のある被験者の割合が高かった。これらを除くと、人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は、日本人集団と全体集団で同様であった。

2.7.4.5.1.1.2.2 有害事象

2.7.4.5.1.1.2.2.1 有害事象の簡潔な要約

日本人集団における有害事象の要約を表 2.7.4.5-12 に示す。安全性の各評価項目の結果は次項に記載する。

表 2.7.4.5-12 有害事象の要約（J-APS）

Category	Pooled IXE (N=121) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE)	108 (89.3%)
TEAE by Severity*a	
Mild	51 (42.1%)
Moderate	52 (43.0%)
Severe	5 (4.1%)
Death	0
Serious Adverse Event*b	5 (4.1%)
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	40 (33.1%)
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	8 (6.6%)

Notes: IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event. n = number of patients with at least one adverse event at the specified category; Percentage is calculated by n/N*100%.
Adverse event is considered Treatment-Emergent Adverse Event if it first occurs or worsens following the start of treatment during a study period. Patients with multiple occurences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category. Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*a Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.
*b The data collection for the clinical trial database does not contain specification on when events become serious, the numbers may represent more events considered serious than what was actually serious during the treatment period.

j_t_aesm_safety_aps.rtf

Category	Pooled IXE (N=121) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest (TEAE)	
Cytopenias - based on SOC	6 (5.0%)
Cytopenias - based on SMQ	5 (4.1%)
Hepatic	13 (10.7%)
Infection	78 (64.5%)
Injection-site reactions	16 (13.2%)
Allergic reactions/hypersensitivities	38 (31.4%)
Anaphylaxis	1 (0.8%)
Criterion 1	0
Criterion 2	1 (0.8%)
Non-Anaphylaxis	37 (30.6%)
Cerebro-cardiovascular events	0
Malignancies	1 (0.8%)
Depression	1 (0.8%)
Pneumocystis pneumonia(PCP)	0
Interstitial lung disease	0
Crohn's Disease	0
Ulcerative Colitis	1 (0.8%)

Notes: IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event. n = number of patients with at least one adverse event at the specified category; Percentage is calculated by n/N*100%.
Adverse event is considered Treatment-Emergent Adverse Event if it first occurs or worsens following the start of treatment during a study period. Patients with multiple occurences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category. Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*a Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.
*b The data collection for the clinical trial database does not contain specification on when events become serious, the numbers may represent more events considered serious than what was actually serious during the treatment period.

Source: 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 5.

2.7.4.5.1.1.2.2.2 比較的よくみられる有害事象

J-APS 安全性解析対象集団における TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-13 に示す。

TEAE

1) 日本人集団（J-APS-安全性解析対象集団）

J-APS-安全性解析対象集団では、1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は 89.3%（108/121 例）であった。SOC 別に最もよく認められた TEAE は、「感染症および寄生虫症」（64.5%、78 例）であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」（51.2%、62 例）、「胃腸障害」（23.1%、28 例）であった。PT 別に最もよく認められた TEAE は、鼻咽頭炎（40.5%、49 例）であり、次いで湿疹（13.2%、16 例）、下痢（10.7%、13 例）、関節痛（8.3%、10 例）、蕁麻疹（8.3%、10 例）であった（表 2.7.4.5-13）。ほとんどの TEAE は重症度が軽度又は中等度であり、1 件以上の高度の TEAE が認められた被験者の割合は 4.1%（5 例）であった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 5）。

2) 全体集団（第 2.7.4.2.1 項）

全体集団では、1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は 78.3%であった。SOC 別に最もよく認められた TEAE は、「感染症および寄生虫症」（52.8%）であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（21.1%）、「皮膚および皮下組織障害」（19.5%）であった。PT 別に最もよく認められた TEAE は、鼻咽頭炎（18.6%）であり、次いで注射部位反応（9.9%）、上気道感染（9.8%）であった。ほとんどの TEAE は重症度が軽度又は中等度であり、1 件以上の高度の TEAE が認められた被験者の割合は 9.2%であった。

1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合に、日本人集団と全体集団との間で大きな差異は認められなかった。最もよく認められた SOC 別 TEAE は、日本人集団と全体集団で同様であった。しかし、「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は、日本人集団では 51.2%であり、全体集団（19.5%）と比較して高かった。SOC「皮膚および皮下組織障害」において日本人集団で最もよく認められた TEAE は、湿疹（13.2%）であり、次いで蕁麻疹（8.3%）、脂漏性皮膚炎（6.6%）、全体集団で最もよく認められた TEAE は、そう痒症（2.8%）であり、次いで乾癬（2.4%）、湿疹（1.7%）であり、概して日本人集団ではいずれの TEAE の発現割合も全体集団と比較して高かった（表 2.7.4.5-13 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.65）。鼻咽頭炎の発現割合は、日本人集団では 40.5%であり、全体集団（18.6%）と比較して高かったが、日本人集団で報告された鼻咽頭炎のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE

1) 日本人集団（J-APS-安全性解析対象集団）

J-APS-安全性解析対象集団における 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は 33.1%（40/121 例）であった。SOC 別に最もよく認

められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（14.9%、18 例）であり、次いで「感染症および寄生虫症」（11.6%、14 例）であった。PT 別に最もよく認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、注射部位反応（6.6%、8 例）であり、次いで注射部位疼痛（3.3%、4 例）であった（表 2.7.4.5-13）。

2) 全体集団（第 2.7.4.2.1 項）

全体集団における 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は 34.2%であった。SOC 別に最もよく認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、「感染症および寄生虫症」（16.2%）であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（15.4%）であった。PT 別に最もよく認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、注射部位反応（9.2%）、鼻咽頭炎（5.2%）、注射部位紅斑（3.1%）であった。

1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は、日本人集団と全体集団で同程度であった。高い割合で認められた治験薬との因果関係が否定できない SOC 別 TEAE は、日本人集団と全体集団で同様であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現は、日本人集団と全体集団で同様の傾向であった。

表 2.7.4.5-13　1%以上に認められた TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合
（J-APS）（RHAT 試験：52 週まで、RHAZ 試験：60 週まで）

SOC **PT**		因果関係を問わない **(N=121)**	因果関係が否定できない **(N=121)**
有害事象発現例数（%）		108 (89.3)	40 (33.1)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	6 (5.0)	6 (5.0)
白血球減少症	Leukopenia	3 (2.5)	3 (2.5)
好中球減少症	Neutropenia	3 (2.5)	3 (2.5)
眼障害	Eye disorders	5 (4.1)	0 (0.0)
眼乾燥	Dry eye	2 (1.7)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	28 (23.1)	2 (1.7)
下痢	Diarrhoea	13 (10.7)	2 (1.7)
上腹部痛	Abdominal pain upper	3 (2.5)	0 (0.0)
齲歯	Dental caries	2 (1.7)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	24 (19.8)	18 (14.9)
注射部位反応	Injection site reaction	9 (7.4)	8 (6.6)
注射部位疼痛	Injection site pain	4 (3.3)	4 (3.3)
発熱	Pyrexia	4 (3.3)	1 (0.8)
注射部位腫脹	Injection site swelling	2 (1.7)	2 (1.7)
倦怠感	Malaise	2 (1.7)	2 (1.7)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	2 (1.7)	1 (0.8)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	5 (4.1)	1 (0.8)
アルコール性肝疾患	Alcoholic liver disease	2 (1.7)	0 (0.0)
脂肪肝	Hepatic steatosis	2 (1.7)	0 (0.0)
免疫系障害	Immune system disorders	9 (7.4)	1 (0.8)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	8 (6.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	78 (64.5)	14 (11.6)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	49 (40.5)	3 (2.5)

SOC PT		因果関係を問わない (N=121)	因果関係が否定できない (N=121)
足部白癬	Tinea pedis	7 (5.8)	2 (1.7)
胃腸炎	Gastroenteritis	5 (4.1)	1 (0.8)
麦粒腫	Hordeolum	5 (4.1)	1 (0.8)
インフルエンザ	Influenza	4 (3.3)	0 (0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	4 (3.3)	0 (0.0)
白癬感染	Tinea infection	4 (3.3)	3 (2.5)
毛包炎	Folliculitis	3 (2.5)	0 (0.0)
単純ヘルペス	Herpes simplex	3 (2.5)	0 (0.0)
爪囲炎	Paronychia	3 (2.5)	1 (0.8)
咽頭炎	Pharyngitis	3 (2.5)	0 (0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	2 (1.7)	1 (0.8)
口腔ヘルペス	Oral herpes	2 (1.7)	0 (0.0)
歯周炎	Periodontitis	2 (1.7)	0 (0.0)
鼻炎	Rhinitis	2 (1.7)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2 (1.7)	0 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	2 (1.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	18 (14.9)	0 (0.0)
節足動物咬傷	Arthropod bite	4 (3.3)	0 (0.0)
裂傷	Laceration	4 (3.3)	0 (0.0)
凍瘡	Chillblains	2 (1.7)	0 (0.0)
妊娠時曝露	Exposure during pregnancy	2 (1.7)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	25 (20.7)	2 (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	5 (4.1)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	5 (4.1)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	3 (2.5)	0 (0.0)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	3 (2.5)	0 (0.0)
体重増加	Weight increased	3 (2.5)	1 (0.8)
血中トリグリセリド増加	Blood triglycerides increased	2 (1.7)	0 (0.0)

SOC PT		因果関係を問わない (N=121)	因果関係が否定できない (N=121)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	11 (9.1)	1 (0.8)
高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridaemia	3 (2.5)	0 (0.0)
脱水	Dehydration	2 (1.7)	0 (0.0)
高脂血症	Hyperlipidaemia	2 (1.7)	0 (0.0)
高尿酸血症	Hyperuricaemia	2 (1.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	26 (21.5)	0 (0.0)
関節痛	Arthralgia	10 (8.3)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	5 (4.1)	0 (0.0)
筋肉痛	Myalgia	5 (4.1)	0 (0.0)
関節周囲炎	Periarthritis	3 (2.5)	0 (0.0)
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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 (5.8)	1 (0.8)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	3 (2.5)	0 (0.0)
アクロコルドン	Acrochordon	2 (1.7)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	9 (7.4)	1 (0.8)
頭痛	Headache	8 (6.6)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	2 (1.7)	0 (0.0)
萎縮性外陰腟炎 *b	Atrophic vulvovaginitis *b	1 (3.7)	0 (0.0)
腟の炎症 *b	Vaginal inflammation *b	1 (3.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	22 (18.2)	2 (1.7)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	7 (5.8)	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	6 (5.0)	0 (0.0)
咳嗽	Cough	2 (1.7)	0 (0.0)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	2 (1.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	62 (51.2)	4 (3.3)
湿疹	Eczema	16 (13.2)	0 (0.0)
蕁麻疹	Urticaria	10 (8.3)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	Seborrhoeic dermatitis	8 (6.6)	0 (0.0)

SOC PT		因果関係を問わない (N=121)	因果関係が否定できない (N=121)
そう痒症	Pruritus	7 (5.8)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	6 (5.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	Dry skin	6 (5.0)	0 (0.0)
異汗性湿疹	Dyshidrotic eczema	4 (3.3)	0 (0.0)
脱毛症	Alopecia	3 (2.5)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	Asteatosis	3 (2.5)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	Eczema asteatotic	3 (2.5)	0 (0.0)
過角化	Hyperkeratosis	3 (2.5)	0 (0.0)
全身性そう痒症	Pruritus generalised	3 (2.5)	3 (2.5)
ざ瘡	Acne	2 (1.7)	0 (0.0)
汗疹	Miliaria	2 (1.7)	0 (0.0)
皮膚びらん	Skin erosion	2 (1.7)	1 (0.8)
皮膚亀裂	Skin fissures	2 (1.7)	0 (0.0)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	9 (7.4)	0 (0.0)
選択的妊娠中絶 *b	Selective abortion *b	1 (3.7)	0 (0.0)
凍結療法	Cryotherapy	2 (1.7)	0 (0.0)
抜歯	Tooth extraction	2 (1.7)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	3 (2.5)	1 (0.8)
高血圧	Hypertension	2 (1.7)	0 (0.0)

N = 全被験者数
事象名：MedDRA ver17.0
因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」、「不明」の 3 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
*b: 女性特異的な事象に対する分母： N = 27
1.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す。
Source: 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 7; 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 11.

2.7.4.5.1.1.2.2.3　　長期投与試験における期間別の有害事象

日本人集団（J-APS-安全性解析対象集団）において、1%以上の被験者に認められたTEAE の期間別の発現例数を表 2.7.4.5-14 に示す。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象並びに初発 TEAE が認められた例数を 3 ヵ月ごとに集計した。

日本人集団における重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象並びに初発 TEAE が認められた例数を 3 ヵ月ごとに評価した結果、いずれも経時的に増加する傾向はなかった（表 2.7.4.5-14）。個々の TEAE（注射部位反応を含む）のほとんども、同様に投与開始後 3 ヵ月以内に初回発現し、経時的に発現例数が増加した事象はなかった。同様の傾向は、全体集団を対象とした 3 ヵ月ごとの評価でも認められた（第 2.7.4.2 項）。

表 2.7.4.5-14　1%以上の被験者に認められた TEAE を 3 ヵ月ごとに集計した発現例数（J-APS）

（RHAT 試験：52 週まで、RHAZ 試験：60 週まで）

SOC **PT**		**合計** **(N=121)** **n（%）**	**～3 ヵ月*c** **(N=121)** **n**	**4～6 ヵ月*c** **(N=114)** **n**	**7～9 ヵ月*c** **(N=110)** **n**	**10～12 ヵ月*c** **(N=110)** **n**	**12 ヵ月～*c** **(N=90)** **n**
全 TEAE		108 (89.3)	82	22	2	2	0
死亡に至った有害事象		0 (0.0)	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		5 (4.1)	1	1	0	2	1
試験中止に至った有害事象		8 (6.6)	4	1	0	3	0
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	6 (5.0)	2	4	0	0	0
白血球減少症	Leukopenia	3 (2.5)	0	3	0	0	0
好中球減少症	Neutropenia	3 (2.5)	1	2	0	0	0
眼障害	Eye disorders	5 (4.1)	4	0	1	0	0
眼乾燥	Dry eye	2 (1.7)	2	0	0	0	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	28 (23.1)	16	5	5	2	0
下痢	Diarrhoea	13 (10.7)	6	2	3	2	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	3 (2.5)	0	1	1	1	0
齲歯	Dental caries	2 (1.7)	1	0	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	24 (19.8)	21	1	1	1	0
注射部位反応	Injection site reaction	9 (7.4)	7	1	0	1	0
注射部位疼痛	Injection site pain	4 (3.3)	4	0	0	0	0
発熱	Pyrexia	4 (3.3)	3	1	0	0	0
注射部位腫脹	Injection site swelling	2 (1.7)	2	0	0	0	0
倦怠感	Malaise	2 (1.7)	2	0	0	0	0
末梢性浮腫	Oedema peripheral	2 (1.7)	1	1	0	0	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	5 (4.1)	2	1	0	1	1
アルコール性肝疾患	Alcoholic liver disease	2 (1.7)	0	1	0	1	0

SOC PT		合計 (N=121) n（%）	～3ヵ月*c (N=121) n	4～6ヵ月*c (N=114) n	7～9ヵ月*c (N=110) n	10～12ヵ月*c (N=110) n	12ヵ月～*c (N=90) n
脂肪肝	Hepatic steatosis	2 (1.7)	1	0	0	0	1
免疫系障害	Immune system disorders	9 (7.4)	4	3	2	0	0
季節性アレルギー	Seasonal allergy	8 (6.6)	3	3	2	0	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	78 (64.5)	35	23	10	9	1
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	49 (40.5)	15	14	7	11	2
足部白癬	Tinea pedis	7 (5.8)	4	0	1	1	1
胃腸炎	Gastroenteritis	5 (4.1)	1	2	0	2	0
麦粒腫	Hordeolum	5 (4.1)	2	1	0	2	0
インフルエンザ	Influenza	4 (3.3)	2	1	1	0	0
副鼻腔炎	Sinusitis	4 (3.3)	0	0	2	1	1
白癬感染	Tinea infection	4 (3.3)	0	3	1	0	0
毛包炎	Folliculitis	3 (2.5)	2	0	1	0	0
単純ヘルペス	Herpes simplex	3 (2.5)	1	0	2	0	0
爪囲炎	Paronychia	3 (2.5)	2	0	1	0	0
咽頭炎	Pharyngitis	3 (2.5)	2	0	0	1	0
蜂巣炎	Cellulitis	2 (1.7)	2	0	0	0	0
口腔ヘルペス	Oral herpes	2 (1.7)	2	0	0	0	0
歯周炎	Periodontitis	2 (1.7)	0	2	0	0	0
鼻炎	Rhinitis	2 (1.7)	2	0	0	0	0
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2 (1.7)	0	2	0	0	0
尿路感染	Urinary tract infection	2 (1.7)	0	1	0	1	0
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	18 (14.9)	9	5	2	1	1
節足動物咬傷	Arthropod bite	4 (3.3)	1	0	2	1	0
裂傷	Laceration	4 (3.3)	4	0	0	0	0
凍瘡	Chillblains	2 (1.7)	0	1	0	1	0
妊娠時曝露	Exposure during pregnancy	2 (1.7)	1	1	0	0	0

SOC **PT**		**合計** **(N=121)** **n（%）**	**～3 ヵ月*c** **(N=121)** **n**	**4～6 ヵ月*c** **(N=114)** **n**	**7～9 ヵ月*c** **(N=110)** **n**	**10～12 ヵ月*c** **(N=110)** **n**	**12 ヵ月～*c** **(N=90)** **n**
臨床検査	Investigations	25 (20.7)	8	6	2	8	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	5 (4.1)	3	0	2	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	5 (4.1)	2	1	0	2	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	3 (2.5)	1	0	0	1	1
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	3 (2.5)	0	0	1	2	0
体重増加	Weight increased	3 (2.5)	0	2	0	1	0
血中トリグリセリド増加	Blood triglycerides increased	2 (1.7)	1	0	1	0	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	11 (9.1)	5	3	1	2	0
高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridaemia	3 (2.5)	2	0	0	1	0
脱水	Dehydration	2 (1.7)	1	0	0	1	0
高脂血症	Hyperlipidaemia	2 (1.7)	0	1	1	0	0
高尿酸血症	Hyperuricaemia	2 (1.7)	2	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	26 (21.5)	7	7	5	6	1
関節痛	Arthralgia	10 (8.3)	4	4	1	0	1
背部痛	Back pain	5 (4.1)	0	2	1	2	0
筋肉痛	Myalgia	5 (4.1)	1	0	2	2	0
関節周囲炎	Periarthritis	3 (2.5)	0	1	0	2	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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 (5.8)	0	1	1	5	0
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	3 (2.5)	0	1	0	2	0
アクロコルドン	Acrochordon	2 (1.7)	0	0	1	1	0
神経系障害	Nervous system disorders	9 (7.4)	3	3	0	3	0

SOC PT		合計 (N=121) n（%）	～3ヵ月*c (N=121) n	4～6ヵ月*c (N=114) n	7～9ヵ月*c (N=110) n	10～12ヵ月*c (N=110) n	12ヵ月～*c (N=90) n
頭痛	Headache	8 (6.6)	2	4	0	2	0
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	2 (1.7)	1	0	0	1	0
萎縮性外陰腟炎*b	Atrophic vulvovaginitis*b	1 (3.7)	0	0	0	1	0
腟の炎症*b	Vaginal inflammation*b	1 (3.7)	1	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	22 (18.2)	7	5	7	2	1
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	7 (5.8)	4	1	2	0	0
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	6 (5.0)	0	0	3	3	0
咳嗽	Cough	2 (1.7)	1	1	0	0	0
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	2 (1.7)	1	1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	62 (51.2)	33	18	8	2	1
湿疹	Eczema	16 (13.2)	6	6	3	1	0
蕁麻疹	Urticaria	10 (8.3)	5	1	3	1	0
脂漏性皮膚炎	Seborrhoeic dermatitis	8 (6.6)	6	2	0	0	0
そう痒症	Pruritus	7 (5.8)	3	2	1	0	1
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	6 (5.0)	2	2	2	0	0
皮膚乾燥	Dry skin	6 (5.0)	4	1	1	0	0
異汗性湿疹	Dyshidrotic eczema	4 (3.3)	0	3	0	0	1
脱毛症	Alopecia	3 (2.5)	1	2	0	0	0
皮脂欠乏症	Asteatosis	3 (2.5)	0	1	1	1	0
皮脂欠乏性湿疹	Eczema asteatotic	3 (2.5)	2	1	0	0	0
過角化	Hyperkeratosis	3 (2.5)	1	1	0	1	0
全身性そう痒症	Pruritus generalised	3 (2.5)	3	0	0	0	0
ざ瘡	Acne	2 (1.7)	2	0	0	0	0
汗疹	Miliaria	2 (1.7)	1	1	0	0	0
皮膚びらん	Skin erosion	2 (1.7)	1	0	1	0	0

SOC PT		合計 (N=121) n（%）	～3ヵ月*c (N=121) n	4～6ヵ月*c (N=114) n	7～9ヵ月*c (N=110) n	10～12ヵ月*c (N=110) n	12ヵ月～*c (N=90) n
皮膚亀裂	Skin fissures	2 (1.7)	1	0	0	1	0
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	9 (7.4)	2	2	2	3	0
選択的妊娠中絶*b	Selective abortion*b	1 (3.7)	0	1	0	0	0
凍結療法	Cryotherapy	2 (1.7)	0	0	1	1	0
抜歯	Tooth extraction	2 (1.7)	1	1	0	0	0
血管障害	Vascular disorders	3 (2.5)	1	1	0	1	0
高血圧	Hypertension	2 (1.7)	1	1	0	0	0

N = 全被験者数、n = 発現例数
事象名：MedDRA ver17.0
治験薬投与期間に発現した有害事象を集計対象とした。
死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止に至った有害事象については、当該期間での報告例を示す。同一被験者で同一の TEAE が複数回発現した際は、初発のみ集計する。各評価期間の全被験者数は、当該期間の 1 日目の評価被験者数を示す。
*b: 女性特異的な事象に対する分母： N = 27
*c: ～3 ヵ月は 1～90 日の期間を、4～6 ヵ月は 91～180 日の期間を、7～9 ヵ月は 181～270 日の期間を、10～12 ヵ月は 271～360 日の期間を、12 ヵ月～は 361 日～の期間を集計対象とした。ただし、死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止に至った有害事象について、治験薬投与前に発現した場合には～3 ヵ月の期間に含めた。
全被験者集団において 1.0%以上の発現割合で認められた TEAE を示す。

2.7.4.5.1.1.2.2.4 死亡

1) 日本人集団（J-APS-安全性解析対象集団）

J-APS-安全性解析対象集団では、死亡はなかった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 5）。

2) 全体集団（第 2.7.4.2.1 項）

全体集団では、5 例（0.1%）の死亡が報告された。

2.7.4.5.1.1.2.2.5 その他の重篤な有害事象

1) 日本人集団（J-APS-安全性解析対象集団）

J-APS-安全性解析対象集団では、1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者の割合は 4.1%（5/121 例）であった。重篤な有害事象の内訳は、肺塞栓症、睡眠時無呼吸症候群、気管支肺炎、結腸癌、糸球体腎炎、深部静脈血栓症であり、各 1 例（0.8%）に認められた（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 16）。

2) 全体集団（第 2.7.4.2.1 項）

全体集団では、1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者の割合は 7.2%であった。PT 別では、最もよく認められた重篤な有害事象は、蜂巣炎（0.3%、14 例）であり、次いで転倒（0.2%、9 例）、急性心筋梗塞及び心筋梗塞（各 0.2%、8 例）であった。

全体集団と日本人集団を比較した結果、重篤な有害事象に関して、日本人特有の傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.2.3 その他の重要な有害事象

2.7.4.5.1.1.2.3.1 試験中止に至った有害事象

1) 日本人集団（J-APS-安全性解析対象集団）

J-APS-安全性解析対象集団では、1 件以上の試験中止に至った TEAE が認められた被験者の割合は 6.6%（8/121 例）であった。その内訳は、好中球減少症、アレルギー性浮腫、気管支肺炎、ツベルクリン反応陽性、結腸癌、糸球体腎炎、肺塞栓症、全身性そう痒症であり、各 1 例（0.8%）に認められた（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 18）。

2) 全体集団（第 2.7.4.2.1 項）

全体集団では、1 件以上の試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は 4.5%であった。PT 別発現例数が最も多かった試験中止に至った有害事象（発現割合）は、ツベルクリン反応陽性（0.3%、14 例）であり、次いで潜伏結核（0.2%、7 例）、注射部位反応（0.1%、6 例）、妊娠、潰瘍性大腸炎、クローン病、薬物過敏症、妊娠時曝露、結核菌群検査陽性、乾癬［0.1%、各 4 例（妊娠のみ、女性を母数とした発現割合は 0.3%）の順であった。

全体集団と日本人集団を比較した結果、試験中止に至った有害事象に関して、日本人特有の傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.2.3.2 注目すべき重要な有害事象

注目すべき重要な有害事象は、感染症、血球減少症、アレルギー／過敏症、注射部位反応、心血管イベント、悪性腫瘍、肝関連事象、うつ病及び自殺／自傷行為、自己免疫疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患とした。これら事象の探索方法については第 2.7.4.5.11 項の各項に示す。

日本人集団及び全体集団共に、最もよく認められた注目すべき重要な有害事象は、感染症、アレルギー／過敏症、注射部位反応であり、以下に結果を示す。さらに、本項では、日本人集団におけるその他の注目すべき有害事象の結果を示し、これらの有害事象の全体集団における結果は第 2.7.4.5.11 項に示す。

感染症

感染症に関連する TEAE は、日本人集団及び全体集団共に、SOC「感染症および寄生虫症」のすべての PT を用いて定義した。単純ヘルペス、帯状疱疹、ウイルス肝炎、カンジダ感染及びブドウ球菌感染は、日本人集団においては各 PT を評価し、全体集団においては第 2.7.4.5.11 項の各項に定義した特定の PT 集団を用いて評価した。

1) 日本人集団（J-APS-安全性解析対象集団）

J-APS-安全性解析対象集団では、1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 64.5%（78/121 例）であった。PT 別では、最もよく認められた感染症に関連する TEAE は鼻咽頭炎（40.5%、49 例）であり、次いで足部白癬（5.8%、7 例）、胃腸炎及び麦粒腫（各 4.1%、5 例）であった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 34）。

単純ヘルペス及び帯状疱疹

単純ヘルペスは 3 例（2.5%）、口腔ヘルペスは 2 例（1.7%）、帯状疱疹は 1 例（0.8%）に認められた。

結核

結核を発現した被験者はいなかった。

ウイルス肝炎

肝炎ウイルス感染（HLT に属する PT）を発現した被験者はいなかった。

カンジダ感染及びブドウ球菌感染

爪カンジダ症及び口腔カンジダ症が各 1 例（0.8%）に認められた。

糸球体腎炎が認められた 1 例（0.8%）では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染を伴う糸球体腎炎と症例報告されており、この被験者は膿疱性皮疹も発現したことから、ブドウ球菌感染が示唆された。

2) 全体集団（第 2.7.4.5.11 項）

全体集団では、1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 52.8%であった。PT 別では、最もよく認められた感染症に関連する TEAE は鼻咽頭炎（18.6%）であり、次いで上気道感染（9.8%）、副鼻腔炎（4.2%）であった。

単純ヘルペス及び帯状疱疹

単純ヘルペスに関連する TEAE 及び帯状疱疹に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、それぞれ 2.2%及び 0.5%であった。

結核

1 件以上の結核に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 0.2%であった。結核（広域用語）で評価したところ、潜伏結核が 8 例に認められた。

ウイルス肝炎

ウイルス肝炎に関連する TEAE を発現した被験者はいなかった。

カンジダ感染及びブドウ球菌感染

1 件以上のカンジダ感染に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 2.6%であった。1%以上の被験者に認められたカンジダ感染に関連する TEAE は、外陰部腟カンジダ症（1.6%）及び口腔カンジダ症（1.3%）であった（外陰部腟カンジダ症のみ、女性を母数とした割合。N=1358）。1 件以上のブドウ球菌感染に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 0.6%であった。

全体集団と日本人集団を比較した結果、1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、日本人集団と全体集団で大きな差異は認められなかった。鼻咽頭炎の発現割合は、日本人集団では 40.5%であり、全体集団（18.6%）に比較して高かったが、日本人集団で報告された鼻咽頭炎のほとんどは、重症度が軽度であり、試験を継続した。日本人集団では、単純ヘルペス及び帯状疱疹、結核、ウイルス肝炎、並びにカンジダ感染及びブドウ球菌感染に関する特別な安全性上の問題は認められなかった。

アレルギー／過敏症

1) 日本人集団（J-APS-安全性解析対象集団）

J-APS-安全性解析対象集団では、1 件以上のアレルギー／過敏症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 31.4%（38/121 例）であった。Sampson の基準に基づいた解析では、1 例（0.8%）にアナフィラキシーの可能性のある TEAE としてそう痒症及び下痢が特定されたが、重篤でなく、治療の必要がなかったことから、アナフィラキシーではないと判断された。MedDRA の PT 基準によるアナフィラキシーの可能性のある TEAE は同定されなかった。残りの被験者 37 例（30.6%）に認められたのは非アナフィラキシー関連の TEAE であり、PT 別に最も認められた TEAE は湿疹（13.2%、16 例）であり、次いで蕁麻疹（8.3%、10 例）、接触性皮膚炎及びアレルギー性鼻炎（各 5.0%、6 例）であった。ほとんどの TEAE は、重症度が軽度であった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 41）。

2) 全体集団（第 2.7.4.5.11 項）

全体集団では、1 件以上のアレルギー／過敏症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 9.5%（399 例）であった。そのうち、Sampson の基準に基づいた解析では 20 例（0.5%）が、MedDRA の PT 基準に基づいた解析では 2 例が、アナフィラキシーの可能性がある基準に該当したが、いずれもアナフィラキシーではないと判断された。残りの被験者（9.1%）で認められたのは非アナフィラキシー関連の TEAE であり、その内訳は湿疹（1.7%）、接触性皮膚炎（1.6%）、蕁麻疹（1.2%）及び皮膚炎（1.0%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.49）。

アレルギー／過敏症に関連する TEAE の発現が認められた被験者のうち、アナフィラキシーの可能性がある基準に該当した被験者の割合は非常に低く、更に日本人集団と全体集団で同程度であった。非アナフィラキシー関連の TEAE の発現割合は日本人集団で全体集団と比較して高かった。日本人集団で認められた非アナフィラキシー関連の TEAE のほとんどは重症度が軽度であった。

注射部位反応

1) 日本人集団（J-APS-安全性解析対象集団）

J-APS-安全性解析対象集団では、1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 13.2%（16/121 例）であった。PT 別では、最もよく認められた注射部位反応に関連する TEAE は、注射部位反応（7.4%、9 例）であり、次いで注射部位疼痛（3.3%、4 例）及び注射部位腫脹（1.7%、2 例）であった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 44）。

2) 全体集団（第 2.7.4.5.11 項）

全体集団では、1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 15.2%であった。PT 別では、1%以上の被験者に認められた注射部位反応に関連する TEAE は、注射部位反応（9.9%）、注射部位紅斑（3.2%）、注射部位疼痛（1.7%）及び注射部位腫脹（1.0%）であった。

日本人集団と全体集団を比較した結果、1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合及び注射部位反応に関連する個々の TEAE の発現割合は日本人集団と全体集団で同様であった。

血球減少症

J-APS-安全性解析対象集団では、1 件以上の血球減少症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 4.1%（5 例）であった。その内訳は好中球減少症及び白血球減少症（各 2.5%、3 例）、リンパ球減少症（0.8%、1 例）であった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 55）。

心血管イベント

J-APS-安全性解析対象集団では、心血管イベントは認められなかった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 47）。

悪性腫瘍

J-APS-安全性解析対象集団では、悪性腫瘍に関連する TEAE として、1 例（0.8%）に結腸癌が認められた（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 53）。

うつ病及び自殺／自傷行為

J-APS-安全性解析対象集団では、うつ病に関連する TEAE（自殺及び自傷行為を除く）として、1 例（0.8%）に不快気分が認められた。自殺／自傷行為に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 51）。

ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患

J-APS-安全性解析対象集団では、ニューモシスチス肺炎に関連する TEAE 並びに間質性肺疾患に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 57）。

肝関連事象

肝機能検査値

J-APS-安全性解析対象集団では、ベースライン後の ALT の最大値が 3×ULN 以上であった被験者の割合は 5.0%（6/121 例）であり、5×ULN 以上であった被験者はいなかった。ベースライン後の AST の最大値が 3×ULN 以上であった被験者の割合は 2.5%（3/121 例）であり、AST が 5×ULN 以上であった被験者は 1 例（0.8%）であった。ベースライン後の総ビリルビンの最大値が 1.5×ULN 以上であった被験者の割合は 5.0%（6/121 例）であり、2×ULN 以上の被験者は 1 例（0.8%）であった。ベースライン後の ALP の最大値が 1.5×ULN 以上の被験者はいなかった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 30）。

肝関連事象の TEAE

J-APS-安全性解析対象集団では、1 件以上の肝関連事象の TEAE が認められた被験者の割合は 10.7%（13/121 例）であった。その内訳は、ALT 増加（4.1%、5 例）、γ-GTP 増加及び肝酵素上昇（各 2.5%、3 例）、AST 増加及び肝機能異常（各 0.8%、1 例）であった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 28）。

自己免疫疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）

J-APS-安全性解析対象集団では、クローン病は認められなかった。潰瘍性大腸炎は、1 例（0.8%）に認められた（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 7）。

2.7.4.5.1.1.2.4 臨床検査値の評価

2.7.4.5.1.1.2.4.1 血液学的検査値、生化学的検査値及び免疫グロブリン

1) 日本人集団（J-APS-安全性解析対象集団）

血液学的検査

治験薬投与後に発現した血液学的検査値の異常（高値又は低値）（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 20）

J-APS-安全性解析対象集団における治験薬投与後に発現した重要な血液学的検査値の異常（高値又は低値）を以下に示す。

白血球数及び血小板数：日本人集団における治験薬投与後に白血球数の異常（低値及び高値）が認められた被験者の割合は、それぞれ 5.0%（6 例）及び 6.6%（8 例）であった。リンパ球数の異常は、2.5%（3 例）及び 0.8%（1 例）、好中球数の異常は 1.7%（2 例）及び 5.2%（6 例）、血小板数の異常は共に 0.8%（1 例）であった。

その他の血液学的検査値：上記以外の血液学的検査で、高い割合（発現割合 10%以上）で認められた異常（高値又は低値）はなかった。

生化学的検査値

治験薬投与後に発現した生化学的検査値の異常（高値又は低値）（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 20）

J-APS-安全性解析対象集団では、治験薬投与後に発現した重要な生化学的検査の異常（発現割合 10%以上）が認められた項目は、活性化部分トロンボプラスチン時間の低値 10.7%（3 例）、ALT の高値 33.7%（31 例）、AST の高値 36.1%（35 例）、重炭酸塩の低値 79.1%（72 例）、総ビリルビンの低値 25.6%（31 例）及び高値 13.0%（15 例）、γ-GPT の高値 19.2%（19 例）であった。また、尿透明度の異常値 100.0%（8 例）、尿中ケトンの異常値 14.3%（4 例）、尿タンパクの異常値 66.7%（10 例）、尿潜血の異常値 19.2%（5 例）が認められた。

免疫グロブリン

免疫グロブリンのベースラインからベースライン後最小値への変化（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 20）

J-APS-安全性解析対象集団では、治験薬投与後に IgA の異常（高値及び低値）が認められた被験者の割合は、それぞれ 10.3%（10 例）及び 0%であった。治験薬投与後に発現した IgG の異常（高値及び低値）は、それぞれ 4.3%（5 例）及び 0%であった。治験薬投与後に発現した IgM の異常（高値及び低値）は、それぞれ 0.9%（1 例）及び 2.6%（3 例）であった。

日本人集団において、安全性上問題となるような血液学的検査値の変化や傾向は認められなかった。認められた肝機能検査値の変化は、前項のカテゴリー解析で注目すべき変化や傾向が認められなかったことから、臨床的に重要ではないと考えられた。腎機能関連の TEAE を認めた被験者は 4 例（3.3%）であり、そのうち治験薬との因果関係が否

定されなかった TEAE は 1 例（0.8%）のみであったことから、尿検査値の変化は臨床的に重要ではないと考えられた。その他の生化学的検査項目では、注目すべき変化や傾向は認められなかった。免疫グロブリンに、注目すべき変化や傾向は認められなかった。

臨床検査値の評価は、日本人集団と全体集団との間に臨床的に重要な差が認められなかった（全体集団の結果は第 2.7.4.3 項）。

2.7.4.5.1.1.2.4.2 免疫原性

1) 日本人集団（J-APS-安全性解析対象集団）

J-APS-安全性解析対象集団では、TE-ADA 陽性例の割合は 10.7%（13/121 例）であり、そのうち中和抗体陽性例はいなかった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 36）。

2) 全体集団（第 2.7.2.4.1 項）

全体集団では、TE-ADA 陽性例の割合は 20.1%であり、そのうち中和抗体陽性例の割合は 10.8%であった。

日本人集団と全体集団を比較した結果、TE-ADA 陽性例及び中和抗体陽性例の割合は、日本人集団で低かった。

2.7.4.5.1.1.2.4.3 治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（TE-ADA）発現の有無別の有害事象

1) 日本人集団（J-APS-安全性解析対象集団）

TEAE

J-APS-安全性解析対象集団における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、TE-ADA 陽性例では 76.9%（10/13 例）であり、TE-ADA 陰性例では 88.9%（96/108 例）であった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 39）。

アレルギー／過敏症（注射部位反応を含む）に関連する TEAE

過敏症（SMQ）を基に定義したアレルギー／過敏症（注射部位反応を含む）を TE-ADA 発現の有無別に評価した。その結果、J-APS-安全性解析対象集団では、1 件以上のアレルギー／過敏症（注射部位反応を含む）に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、TE-ADA 陽性例では 23.1%（3/13 例）であり、TE-ADA 陰性例では 30.6%（33/108 例）であった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 43）。

注射部位反応に関連する TEAE

J-APS-安全性解析対象集団では、1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、TE-ADA 陽性例では 7.7%（1/13 例）であり、TE-ADA 陰性例では 13.0%（14/108 例）であった。

2)　全体集団

TEAE（第 2.7.4.2 項）

全体集団における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、TE-ADA 陽性例では 47.2%であり、TE-ADA 陰性例では 78.4%であった。

アレルギー／過敏症（注射部位反応を含む）に関連する TEAE（第 2.7.4.5.11 項）

過敏症（SMQ）を基に定義したアレルギー／過敏症（注射部位反応を含む）を TE-ADA 発現の有無別に評価した。その結果、全体集団では、1 件以上のアレルギー／過敏症（注射部位反応を含む）に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、TE-ADA 陽性例では 3.5%であり、TE-ADA 陰性例では 9.0%であった。

注射部位反応に関連する TEAE（第 2.7.4.5.11 項）

全体集団では、1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、TE-ADA 陽性例では 7.4%であり、TE-ADA 陰性例では 13.3%であった。

日本人集団及び全体集団共に、TE-ADA 発現と過敏症、アレルギー又は注射部位反応との間に、明確な関連性は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.2.5　　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン

日本人集団では、治験薬投与後に 10%以上の被験者に認められたバイタルサインの異常（高値又は低値）は、拡張期血圧の高値（24.4%、22 例）、脈拍数の高値（11.3%、13 例）、収縮期血圧の高値（11.4%、9 例）及び体重の増加（10.7%、13 例）であった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 22）。

心電図

J-APS-安全性解析対象集団では、ベースライン後の QTcLCTPB がベースライン時の最大値から 30 msec を超えて延長した被験者は 1 例（0.8%）であり、ベースライン後の QTcF がベースライン時の最大値から 30 msec を超えて延長した被験者は 1 例（0.8%）であった。QTcLCTPB 及び QTcF が 500 msec を超える被験者は認められなかった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 26）。

結果として、日本人集団では、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）、体重及び心電図パラメータに注目すべき変化や傾向は見られなかった。また、バイタルサイン及び心電図パラメータでは、日本人集団と全体集団との間に臨床的に重要な差は認められなかった（全体集団の結果は第 2.7.4.4 項）。

2.7.4.5.1.1.2.6 日本人乾癬患者の安全性併合解析の結論

日本人特有の安全性の問題は認められず、日本人乾癬患者の安全性併合解析でみられたイキセキズマブの安全性プロファイルは許容可能と考えられた。日本人乾癬患者にイキセキズマブを長期投与した場合でも、安全性上の問題が増すことはなかった。

TEAE、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、注目すべき重要な有害事象（感染症、アレルギー／過敏症、注射部位反応など）、免疫原性、バイタルサイン及び心電図に関するイキセキズマブの安全性プロファイルは、日本人集団と全体集団の集団間で大きな差異は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.3 治験薬を自己投与した日本人被験者の安全性評価

RHAZ 及び RHAT 試験において部分集団解析を実施し、日本人被験者が治験薬を自己投与したときの安全性を評価した。いずれの試験においても、0 週時における治験薬の 1 回目の投与は治験担当医師又は実施医療機関の担当者が行い、2 回目の投与は、治験担当医師又は実施医療機関の担当者の監督下で被験者が行った。被験者が一人で自己注射を十分行えると治験担当医師が判断すれば、これ以降は被験者による自己投与が可能であった。なお、被験者が自己投与を行えない場合は、保護者による投与も可能であった。

2.7.4.5.1.1.3.1 RHAZ 試験

本試験における自己投与集団は、被験者自身又は保護者により治験薬を 1 回以上自己投与した日本人被験者と定義した。導入投与期間及び維持投与期間の安全性解析を、それぞれの自己投与集団を用いて実施した。

RHAZ 試験の自己投与集団において、導入投与期間に認められた TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-15 に示す。

(1) 導入投与期間

導入投与期間の日本人被験者 33 例のうち、25 例が当該期間の自己投与集団に含まれた。そのうち 19 例（76.0%）の被験者は導入投与期間に 5 回以上自己投与した。

自己投与集団における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は 80.0%（20/25 例）であった。投与群別では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 72.7%（8/11 例）、80 mg Q2W 投与群で 87.5%（7/8 例）、プラセボ投与群で 83.3%（5/6 例）であった。日本人自己投与集団において、注射部位反応は 80 mg Q4W 投与群の 1 例に認められ、重症度は軽度であった。

日本人被験者における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は 78.8%（26/33 例）であった。投与群別では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 75.0%（9/12 例）、80 mg Q2W 投与群で 87.5%（7/8 例）、プラセボ投与群で 76.9%（10/13 例）であった。

自己投与集団で最もよく認められた TEAE は、導入投与期間の日本人被験者（33 例）と同様であった。

表 2.7.4.5-15　TEAE の発現例数及び割合（導入投与期間）（自己投与集団）（RHAZ 試験）

SOC PT	SOC PT	PBO N=6 n (%)	IXE80Q4W N=11 n (%)	IXE80Q2W N=8 n (%)	Total IXE N=19 n (%)
1 件以上の TEAE が認められた被験者数	**Patients with ≥1 TEAE**	5 (83.3)	8 (72.7)	7 (87.5)	15 (78.9)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (16.7)	4 (36.4)	2 (25.0)	6 (31.6)
下痢	Diarrhoea	0	1 (9.1)	1 (12.5)	2 (10.5)
口内炎	Stomatitis	0	0	1 (12.5)	1 (5.3)
悪心	Nausea	1 (16.7)	1 (9.1)	0	1 (5.3)
便秘	Constipation	0	1 (9.1)	0	1 (5.3)
腸炎	Enterocolitis	0	1 (9.1)	0	1 (5.3)
痔核	Haemorrhoids	0	1 (9.1)	0	1 (5.3)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	2 (33.3)	3 (27.3)	2 (25.0)	5 (26.3)
足部白線	Tinea pedis	0	2 (18.2)	0	2 (10.5)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (16.7)	0	1 (12.5)	1 (5.3)
麦粒腫	Hordeolum	0	0	1 (12.5)	1 (5.3)
気管支肺炎	Bronchopneumonia	0	1 (9.1)	0	1 (5.3)
膀胱炎	Cystitis	1 (16.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (16.7)	4 (36.4)	1 (12.5)	5 (26.3)
全身性そう痒症	Pruritus generalised	0	1 (9.1)	1 (12.5)	2 (10.5)
ざ瘡	Acne	0	1 (9.1)	0	1 (5.3)
円形脱毛症	Alopecia	0	1 (9.1)	0	1 (5.3)
皮膚乾燥	Dry skin	0	1 (9.1)	0	1 (5.3)
そう痒症	Pruritus	1(16.7)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (16.7)	1 (9.1)	2 (25.0)	3 (15.8)

SOC PT	SOC PT	PBO N=6 n (%)	IXE80Q4W N=11 n (%)	IXE80Q2W N=8 n (%)	Total IXE N=19 n (%)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	0	0	1 (12.5)	1 (5.3)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	0	0	1 (12.5)	1 (5.3)
注射部位反応	Injection site reaction	0	1 (9.1)	0	1 (5.3)
疲労	Fatigue	1 (16.7)	0	0	0
眼障害	Eye disorders	0	1 (9.1)	1 (12.5)	2 (10.5)
眼乾燥	Dry eye	0	0	1 (12.5)	1 (5.3)
眼精疲労	Asthenopia	0	1 (9.1)	0	1 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (16.7)	0	1 (12.5)	1 (5.3)
上気道の炎症	Upper respiratory tract Inflammation	0	0	1 (12.5)	1 (5.3)
間質性肺炎	Interstitial lung disease	1 (16.7)	0	0	0
臨床検査	Investigations	0	0	1 (12.5)	1 (5.3)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase Increased	0	0	1 (12.5)	1 (5.3)
胆管道系障害	Hepatobiliary disorders	0	1 (9.1)	0	1 (5.3)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	0	1 (9.1)	0	1 (5.3)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (9.1)	0	1 (5.3)
裂傷	Laceration	0	1 (9.1)	0	1 (5.3)
神経系障害	Nervous system disorders	1 (16.7)	0	0	0
頭痛	Headache	1 (16.7)	0	0	0

Abbreviations: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least one treatment-emergent adverse event (TEAE) in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
事象名：MedDRA ver. 16.1
Source: 5.3.5.1-2-RHAZ Clinical Study Report-Japan addendum-Table RHAZ.14.98.

(2) 維持投与期間

維持投与期間主要解析集団の日本人被験者 16 例全例が、当該期間の自己投与集団に含まれた。したがって、自己投与集団の TEAE の発現割合は、維持投与期間主要解析集団の日本人被験者と同じであった。注射部位反応に関連する TEAE は認められなかった。

RHAZ 試験では自己投与集団及び日本人集団全体の例数が少ないため発現割合で比較することに限界があったが、自己投与集団の安全性結果は、本試験の日本人被験者全体の結果と同様であった。

2.7.4.5.1.1.3.2　RHAT 試験

RHAT 試験の試験デザイン、曝露状況、並びに人口統計学的特性及びその他の特性は第 2.7.3.2 項に示す。本試験における自己投与集団は、導入投与期間及び維持投与期間中に被験者自身又は保護者により治験薬を 1 回以上自己投与した局面型皮疹を有する乾癬患者と定義した。

RHAT 試験の自己投与集団において、導入投与期間及び維持投与期間に認められた TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-16 に示す。

局面型皮疹を有する日本人乾癬被験者 78 例のうち、7 例が自己投与集団に含まれた。7 例の平均自己投与回数は 12.9 回であった。

1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、自己投与集団では 85.7%（6/7 例）、局面型皮疹を有する乾癬被験者全体では 85.9%（67/78 例）、乾癬の被験者全体では 86.8%（79/91 例）であり、自己投与集団と局面型皮疹を有する乾癬の被験者全体で同程度であった。

注射部位反応が認められた被験者の割合は、自己投与集団で 42.9%（3/7 例）、局面型皮疹を有する乾癬の被験者全体で 10.3%（8/78 例）、乾癬の被験者全体で 8.8%（8/91 例）であった。自己投与集団を含む乾癬の被験者全体で認められた注射部位反応の重症度は概して軽度であった。

RHAT 試験では、自己投与集団の例数が少ないため発現割合で比較することには限界があったが、自己投与集団に対して特有かつ重要な安全性上の問題は認められなかった。

表 2.7.4.5-16　TEAE の発現例数及び割合（導入投与期間及び維持投与期間）（自己投与集団）（RHAT 試験）

SOC **PT**		**N=7** **n (%)**
1 件以上の TEAE が認められた被験者数	**Patients with ≥1 TEAE**	6 (85.7)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	3 (42.9)
裂肛	Anal fissure	1 (14.3)
下痢	Diarrhoea	1 (14.3)
歯の脱落	Tooth loss	1 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	3 (42.9)
注射部位反応	Injection site reaction	3 (42.9)
発熱	Pyrexia	1 (14.3)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	6 (85.7)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	4 (57.1)
蜂巣炎	Cellulitis	1 (14.3)
インフルエンザ	Influenza	1 (14.3)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	1 (14.3)
口腔ヘルペス	Oral herpes	1 (14.3)
爪囲炎	Paronychia	1 (14.3)
歯周炎	Periodontitis	1 (14.3)
鼻炎	Rhinitis	1 (14.3)
白癬乾癬	Tinea infection	1 (14.3)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (14.3)
凍瘡	Chillblains	1 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (14.3)
背部痛	Back pain	1 (14.3)
精神障害	Psychiatric disorders	1 (14.3)
不快気分	Dysphoria	1 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (14.3)
喘息	Asthma	1 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (57.1)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	1 (14.3)
異汗性湿疹	Dyshidrotic eczema	1 (14.3)
湿疹	Eczema	1 (14.3)
脂漏性皮膚炎	Seborrhoeic dermatitis	1 (14.3)
皮膚剥脱	Skin exfoliation	1 (14.3)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	2 (28.6)
抜歯	Tooth extraction	2 (28.6)
デンタルケア	Dental care	1 (14.3)

Abbreviations: N = number of patients in Safety Self-Injection Population; Ps = psoriasis; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Note1: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
[1] Each Patient is only counted once per Preferred Term, once per System Organ Class, and once overall.
事象名：MedDRA ver. 17.0
Source: 5.3.5.2-1-RHAT Clinical Study Report-Table RHAT.14.83.

2.7.4.5.1.1.4 日本人乾癬患者に対する安全性結果の要約及び結論

RHAZ 試験及び安全性併合解析では日本人乾癬患者に特有の安全性上の問題は認められず、日本人乾癬患者にみられたイキセキズマブの安全性プロファイルは許容可能であると考えられた。日本人乾癬患者にイキセキズマブを長期間投与しても、安全性上の問題が増すことはなかった。日本人乾癬患者にイキセキズマブを自己投与したときに、特別な安全性の所見は認められなかった。

RHAZ 試験及び安全性併合解析共に、イキセキズマブの安全性プロファイルに日本人集団と全体集団で大きな差異は認められなかった。そのため、全体集団の安全性結果を用いて、日本人乾癬患者の安全性を評価することは妥当であると考えた。

RHAZ 試験では、イキセキズマブの安全性プロファイルに日本人集団と外国人集団で大きな差異は認められなかった。外国第 II 相試験（RHAJ 試験）で得られた第 III 相試験の用量設定根拠を日本人患者へ適用することについての議論は第 2.5.1 項に示す。

2.7.4.5.1.2 日本人関節リウマチ患者の安全性

本項では、RHAL 試験の日本人関節リウマチ患者に対する安全性結果、日本人関節リウマチ患者対象の安全性併合解析の結果を要約した。

2.7.4.5.1.2.1 RHAL 試験

RHAL 試験は、日本人関節リウマチ患者を対象に安全性及び薬物動態を検討する第 I 相試験である。日本人関節リウマチ患者に、イキセキズマブを最大 120 mg Q1W までの用量で 12 週間反復投与した場合、イキセキズマブは概して安全であり忍容性は良好であった（第 2.7.6.1 項）。RHAL 試験における日本人被験者の TEAE プロファイルを、同様の試験デザインである第 II 相試験の RHAK 試験の外国人被験者と比較した結果、両集団間で大きな差異はなく、RHAL 試験の日本人被験者には、特定の安全性上の問題は認められなかった（第 2.7.6.11 項）。

治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体発現が認められた被験者の割合は、RHAL 試験のイキセキズマブ投与群（16.7%）と RHAK 試験のイキセキズマブ投与群（9.2%～19.5%、bDMARD-naïve 患者又は TNF-IR 患者）との間に大きな差異はなかった（第 2.7.6.1 項及び第 2.7.6.11 項）。RHAL 及び RHAK 試験では、抗体産生とイキセキズマブとの間に明確な用量反応関係は認められなかった（第 2.7.6.1 項及び第 2.7.6.11 項）。

2.7.4.5.1.2.2 日本人関節リウマチ患者の安全性併合解析

本項では、関節リウマチ患者を対象としたすべての試験の日本人集団併合解析セットで 1 回以上イキセキズマブの投与を受けた安全性解析対象集団（J-ARA-安全性解析対象集団）の安全性結果を示し、日本人関節リウマチ患者に対するイキセキズマブの安全性を評価した。なお、J-ARA-安全性解析対象集団は RHAL 及び RHAM 試験の被験者で構成される。

2.7.4.5.1.2.2.1 日本人関節リウマチ被験者に対する治験薬への曝露

2.7.4.5.1.2.2.1.1 日本人関節リウマチ被験者に対する全体の曝露状況

J-ARA-安全性解析対象集団の治験薬の曝露期間を 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 2 に示す。

日本人関節リウマチ被験者 30 例にイキセキズマブが 1 回以上投与され、J-ARA-安全性解析対象集団に含まれた。そのうち 22 例（73.3%）は 1 年以上の投与を受けており、これら被験者の曝露期間の中央値は 484.5 日であった。

2.7.4.5.1.2.2.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

J-ARA-安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 4 に示す。

J-ARA-安全性解析対象集団では、大多数の被験者が、女性（66.7%、20/30）であった。年齢の平均値（SD）は、57.3（11.52）歳であり、36.7%の被験者は 65 歳以上であった。体重の平均値（SD）は 56.41（13.120） kg であり、BMI は 22.566（4.1655） kg/m^2 であった。

2.7.4.5.1.2.2.2 有害事象

2.7.4.5.1.2.2.2.1 有害事象の簡潔な要約

J-ARA-安全性解析対象集団における有害事象の要約を表 2.7.4.5-17 に示す。安全性の各評価項目の結果は次項に記載する。

表 2.7.4.5-17 有害事象の要約（J-ARA-安全性解析対象集団）

Category	Pooled IXE (N=30) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE)	29 (96.7%)
TEAE by Severity*a	
Mild	20 (66.7%)
Moderate	6 (20.0%)
Severe	3 (10.0%)
Death	0
Serious Adverse Event*b	3 (10.0%)
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	18 (60.0%)
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	0

Notes: IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event. n = number of patients with at least one adverse event at the specified category; Percentage is calculated by n/N*100%.
Adverse event is considered Treatment-Emergent Adverse Event if it first occurs or worsens following the start of treatment during a study period. Patients with multiple occurences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category. Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*a Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.
*b The data collection for the clinical trial database does not contain specification on when events become serious, the numbers may represent more events considered serious than what was actually serious during the treatment period.

Category	Pooled IXE (N=30) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest (TEAE)	
Cytopenias – based on SOC	3 (10.0%)
Cytopenias – based on SMQ	4 (13.3%)
Hepatic	5 (16.7%)
Infection	15 (50.0%)
Injection-site reactions	7 (23.3%)
Allergic reactions/hypersensitivities	2 (6.7%)
Anaphylaxis	0
Criterion 1	0
Criterion 2	0
Non-Anaphylaxis	2 (6.7%)
Cerebro-cardiovascular events	0
Malignancies	0
Depression	0
Pneumocystis pneumonia(PCP)	0
Interstitial lung disease	0
Crohn's Disease	1 (3.3%)
Ulcerative Colitis	0

Notes: IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event. n = number of patients with at least one adverse event at the specified category; Percentage is calculated by n/N*100%.
Adverse event is considered Treatment-Emergent Adverse Event if it first occurs or worsens following the start of treatment during a study period. Patients with multiple occurences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category. Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*a Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.
*b The data collection for the clinical trial database does not contain specification on when events become serious, the numbers may represent more events considered serious than what was actually serious during the treatment period.

Source: 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 6.

2.7.4.5.1.2.2.2.2　　比較的よくみられる有害事象

J-ARA-安全性解析対象集団における TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-18 に示す。

TEAE

J-ARA-安全性解析対象集団における 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は 96.7%（29/30 例）であった。

SOC 別に最もよく認められた TEAE は「感染症および寄生虫症」（50.0%、15 例）及び「臨床検査」（43.3%、13 例）であった。

PT 別では、最もよく認められた TEAE は鼻咽頭炎（16.7%、5 例）及び関節リウマチ（16.7%、5 例）であり、次いで注射部位紅斑、リンパ球数減少及び体重増加（各 10.0%、3 例）であった。ほとんどの TEAE は重症度が軽度又は中等度であり、高度の TEAE は 3 例（10.0%）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE

J-ARA-安全性解析対象集団における 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は 60.0%（18/30 例）であった。

SOC 別に最もよく認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、「感染症および寄生虫症」（33.3%、10 例）であり、次いで「臨床検査」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（各 23.3%、7 例）であった。

PT 別では、最もよく認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、注射部位紅斑（10.0%、3 例）、投与部位反応、注射部位硬結、胃腸炎、鼻咽頭炎及び上気道感染（各 6.7%、2 例）であった。

表 2.7.4.5-18　1%以上に認められた TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合
（J-ARA）（RHAL 及び RHAM 試験）

SOC **PT**		因果関係を問わない **(N=30)**	因果関係が否定できない **(N=30)**
有害事象発現例数（%）		29 (96.7)	18 (60.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	3 (10.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	2 (6.7)	0 (0.0)
リンパ節症	Lymphadenopathy	1 (3.3)	0 (0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	1 (3.3)	1 (3.3)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (3.3)	1 (3.3)
眼障害	Eye disorders	1 (3.3)	0 (0.0)
眼充血	Ocular hyperaemia	1 (3.3)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	9 (30.0)	0 (0.0)
便秘	Constipation	2 (6.7)	0 (0.0)
齲歯	Dental caries	2 (6.7)	0 (0.0)
嘔吐	Vomiting	2 (6.7)	0 (0.0)
クローン病	Crohn's disease	1 (3.3)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	1 (3.3)	0 (0.0)
口内乾燥	Dry mouth	1 (3.3)	0 (0.0)
胃炎	Gastritis	1 (3.3)	0 (0.0)
萎縮性胃炎	Gastritis atrophic	1 (3.3)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	1 (3.3)	0 (0.0)
痔核	Haemorrhoids	1 (3.3)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	Hiatus hernia	1 (3.3)	0 (0.0)
大腸ポリープ	Large intestine polyp	1 (3.3)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration	1 (3.3)	0 (0.0)
悪心	Nausea	1 (3.3)	0 (0.0)
口内炎	Stomatitis	1 (3.3)	0 (0.0)

SOC PT		因果関係を問わない (N=30)	因果関係が否定できない (N=30)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	8 (26.7)	7 (23.3)
注射部位紅斑	Injection site erythema	3 (10.0)	3 (10.0)
投与部位反応	Administration site reaction	2 (6.7)	2 (6.7)
注射部位硬結	Injection site induration	2 (6.7)	2 (6.7)
異常感	Feeling abnormal	1 (3.3)	1 (3.3)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	1 (3.3)	0 (0.0)
疼痛	Pain	1 (3.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	4 (13.3)	1 (3.3)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	2 (6.7)	0 (0.0)
胆石症	Cholelithiasis	1 (3.3)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	1 (3.3)	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	15 (50.0)	10 (33.3)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	5 (16.7)	2 (6.7)
気管支炎	Bronchitis	2 (6.7)	0 (0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	2 (6.7)	2 (6.7)
足部白癬	Tinea pedis	2 (6.7)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2 (6.7)	2 (6.7)
感染性湿疹	Eczema infected	1 (3.3)	1 (3.3)
歯肉炎	Gingivitis	1 (3.3)	0 (0.0)
帯状疱疹	Herpes zoster	1 (3.3)	1 (3.3)
インフルエンザ	Influenza	1 (3.3)	1 (3.3)
咽頭炎	Pharyngitis	1 (3.3)	0 (0.0)
肺炎	Pneumonia	1 (3.3)	1 (3.3)
副鼻腔炎	Sinusitis	1 (3.3)	0 (0.0)
全身性真菌症	Systemic mycosis	1 (3.3)	1 (3.3)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	7 (23.3)	0 (0.0)
咬刺傷	Bite	1 (3.3)	0 (0.0)
骨挫傷	Bone contusion	1 (3.3)	0 (0.0)

SOC PT		因果関係を問わない (N=30)	因果関係が否定できない (N=30)
凍瘡	Chillblains	1 (3.3)	0 (0.0)
挫傷	Contusion	1 (3.3)	0 (0.0)
転倒	Fall	1 (3.3)	0 (0.0)
四肢損傷	Limb injury	1 (3.3)	0 (0.0)
肋骨骨折	Rib fracture	1 (3.3)	0 (0.0)
熱傷	Thermal burn	1 (3.3)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	13 (43.3)	7 (23.3)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	3 (10.0)	1 (3.3)
体重増加	Weight increased	3 (10.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (6.7)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (6.7)	0 (0.0)
血圧低下	Blood pressure decreased	1 (3.3)	1 (3.3)
血圧上昇	Blood pressure increased	1 (3.3)	1 (3.3)
血中尿素増加	Blood urea increased	1 (3.3)	1 (3.3)
尿中血陽性	Blood urine present	1 (3.3)	1 (3.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	C-reactive protein increased	1 (3.3)	0 (0.0)
好酸球数増加	Eosinophil count increased	1 (3.3)	1 (3.3)
Ｂ型肝炎ＤＮＡ測定陽性	Hepatitis B DNA assay positive	1 (3.3)	1 (3.3)
酸素飽和度低下	Oxygen saturation decreased	1 (3.3)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	Protein urine present	1 (3.3)	1 (3.3)
白血球数減少	White blood cell count decreased	1 (3.3)	1 (3.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (3.3)	0 (0.0)
２型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	1 (3.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	9 (30.0)	1 (3.3)
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	5 (16.7)	1 (3.3)
関節炎	Arthritis	1 (3.3)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	1 (3.3)	0 (0.0)

SOC PT		因果関係を問わない (N=30)	因果関係が否定できない (N=30)
手変形	Hand deformity	1 (3.3)	0 (0.0)
筋痙縮	Muscle spasms	1 (3.3)	0 (0.0)
筋肉痛	Myalgia	1 (3.3)	0 (0.0)
四肢痛	Pain in extremity	1 (3.3)	0 (0.0)
脊椎すべり症	Spondylolisthesis	1 (3.3)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	4 (13.3)	2 (6.7)
頭痛	Headache	2 (6.7)	1 (3.3)
浮動性めまい	Dizziness	1 (3.3)	0 (0.0)
味覚異常	Dysgeusia	1 (3.3)	1 (3.3)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	1 (3.3)	0 (0.0)
片頭痛	Migraine	1 (3.3)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	1 (3.3)	0 (0.0)
不眠症	Insomnia	1 (3.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	2 (6.7)	0 (0.0)
血尿	Haematuria	1 (3.3)	0 (0.0)
腎嚢胞	Renal cyst	1 (3.3)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	1 (3.3)	0 (0.0)
閉経期症状*a	Menopausal symptoms*a	1 (5.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (3.3)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	1 (3.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (16.7)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	Eczema asteatotic	2 (6.7)	0 (0.0)
過角化	Hyperkeratosis	2 (6.7)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	Dermal cyst	1 (3.3)	0 (0.0)
湿疹	Eczema	1 (3.3)	0 (0.0)
掌蹠角皮症	Palmoplantar keratoderma	1 (3.3)	0 (0.0)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	3 (10.0)	2 (6.7)
心臓除細動	Cardioversion	1 (3.3)	0 (0.0)

SOC PT		因果関係を問わない (N=30)	因果関係が否定できない (N=30)
疼痛予防	Pain prophylaxis	1 (3.3)	1 (3.3)
経皮的冠インターベンション	Percutaneous coronary intervention	1 (3.3)	1 (3.3)
皮膚手術	Skin operation	1 (3.3)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	2 (6.7)	1 (3.3)
大動脈解離	Aortic dissection	1 (3.3)	1 (3.3)
血腫	Haematoma	1 (3.3)	0 (0.0)

N = 全被験者数
事象名：MedDRA ver17.0
因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」、「不明」の 3 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
*a: 女性特異的な事象に対する分母： N = 20
1.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す。
Source： 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 8.; 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 13.

2.7.4.5.1.2.2.2.3 死亡

J-ARA-安全性解析対象集団における死亡はなかった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 19）。

2.7.4.5.1.2.2.2.4 重篤な有害事象

J-ARA-安全性解析対象集団における 1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者の割合は 10.0%（3 例）であった。重篤な有害事象の内訳は急性心筋梗塞、感染性湿疹、大動脈解離であり、各 1 例（3.3%）に認められた（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 17）。

2.7.4.5.1.2.2.3 その他の重要な有害事象

2.7.4.5.1.2.2.3.1 試験中止に至った有害事象

J-ARA-安全性解析対象集団では、試験中止に至った有害事象はなかった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 19）。

2.7.4.5.1.2.2.3.2 注目すべき重要な有害事象

注目すべき重要な有害事象は、感染症、血球減少症、アレルギー／過敏症、注射部位反応、心血管イベント、悪性腫瘍、うつ病及び自殺／自傷行為、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患、肝関連事象、並びに自己免疫疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）であった。これら事象の探索方法については第 2.7.4.5.11 項の各項に示す。

最もよく認められた注目すべき重要な有害事象は、感染症及び注射部位反応であった。

感染症

1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 50.0%（15/30 例）であった（表 2.7.4.5-17）。PT 別では、2 例以上に認められた感染症に関連する TEAE は、鼻咽頭炎（16.7%、5 例）、気管支炎、足部白癬、胃腸炎、上気道感染（各 6.7%、2 例）であった。

単純ヘルペス及び帯状疱疹

単純ヘルペスは認められなかった。帯状疱疹は 1 例（3.3%）に認められた。

結核

結核は認められなかった。

ウイルス肝炎

ウイルス肝炎に関連する TEAE は認められなかった。

カンジダ感染及びブドウ球菌感染

カンジダ感染及びブドウ球菌感染に関連する TEAE は認められなかった。

血球減少症

1 件以上の血球減少症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 13.3%（4/30 例）であった。その内訳は、リンパ球数減少（10.0%、3 例）及び白血球数減少（3.3%、1 例）であった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 56）。

アレルギー／過敏症

1 件以上のアレルギー／過敏症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 6.7%（2/30 例）であった。これらの事象はいずれも非アナフィラキシー関連の TEAE であり、内訳は湿疹及びアレルギー性鼻炎（各 3.3%、1 例）であった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 42）。

注射部位反応

1 件以上の注射部位に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 23.3%（7/30 例）であった。PT 別では、2 例以上に認められた注射部位に関連する TEAE は、注射部位紅斑（10.0%、3 例）、注射部位硬結及び投与部位反応（各 6.7%、2 例）であった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 45）。

心血管イベント

日本人関節リウマチ被験者では CEC による心血管イベントの判定は計画されていなかった。そのため、本項では日本人関節リウマチ被験者に認められた SOC「血管障害」及び「心臓障害」に分類される TEAE を示した。

J-ARA-安全性解析対象集団に認められた心血管イベントは大動脈解離、血腫、急性心筋梗塞（各 1 例、3.3%）であった。

悪性腫瘍

悪性腫瘍に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 54）。

うつ病及び自殺／自傷行為

うつ病に関連する TEAE（自殺及び自傷行為を除く）は認められなかった。また、自殺／自傷行為に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 52）。

ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患

ニューモシスチス肺炎に関連する TEAE は認められなかった。また、間質性肺疾患に関連する TEAE は認められなかった。

肝関連事象

肝機能検査値

ベースライン後の ALT の最大値が 3×ULN 以上、AST の最大値が 3×ULN 以上、総ビリルビンの最大値が 1.5×ULN 以上、又は ALP の最大値が 1.5×ULN 以上であった被験者はいなかった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 31）。

肝関連事象の TEAE

1 件以上の肝関連事象の TEAE が認められた被験者の割合は 16.7%（5 例）であった。その内訳は、ALT 増加（2 例、6.7%）、AST 増加（2 例、6.7%）、肝機能異常（2 例、6.7%）、高ビリルビン血症（1 例、3.3%）であった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 29）。

自己免疫疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）

クローン病は 1 例（3.3%）に認められた。潰瘍性大腸炎は認められなかった（表 2.7.4.5-18）。

2.7.4.5.1.2.2.4 臨床検査値

血液学的検査値

治験薬投与後に発現した血液学的検査値異常（高値又は低値）（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 21）

J-ARA-安全性解析対象集団における治験薬投与後に発現した重要な血液学的検査値の異常（高値又は低値）を以下に示す。

白血球及び血小板：J-ARA-安全性解析対象集団における白血球数の治験薬投与後に発現した異常値（高値及び低値）が認められた被験者の割合は、それぞれ 10.0%（3 例）及び 6.7%（2 例）であった。血小板数はそれぞれ 6.7%（2 例）及び 6.7%（2 例）であった。リンパ球数及び好中球数において異常（高値及び低値）は認められなかった。

その他の血液学的検査値（発現割合 10%以上）：J-ARA-安全性解析対象集団における、その他の治験薬投与後に発現した重要な血液学的検査値の異常（発現割合 10%以上）が認められた項目は、ヘモグロビンの低値 10.7%（3 例）及びヘマトクリットの低値 29.6%（8 例）であった。

生化学的検査値

治験薬投与後に発現した生化学的検査値の異常（高値又は低値）（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 21）

J-ARA-安全性解析対象集団における治験薬投与後に発現した重要な生化学的検査値異常（発現割合 10%以上）が認められた項目は、尿比重の低値 33.3%（10 例）、ALT の高

値 33.3%（9 例）、AST の高値 21.7%（5 例）、総ビリルビンの低値 20.7%（6 例）、グルコースの低値 17.2%（5 例）及びアルブミンの低値 13.8%（4 例）であった。

免疫グロブリン

免疫グロブリンのベースラインからベースライン後最小値への変化（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 21）

J-ARA-安全性解析対象集団では、治験薬投与後に IgM の異常（高値及び低値）が認められた被験者の割合は、それぞれ 0%及び 8.3%であった。治験薬投与後に IgA 及び IgG の異常（高値及び低値）は認められなかった。

日本人集団において、安全性上問題となるような血液学的検査値の変化や傾向は認められなかった。前項のカテゴリー解析で重要な傾向や変化が認められなかったことから、肝機能検査値の変化は臨床的に重要ではないと考えられた。腎機能関連の TEAE は 2 例（6.7%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されたことから、尿検査値の変化は臨床的に重要ではないと考えられた。その他の生化学的検査項目では、重要な変化や傾向は認められなかった。免疫グロブリンでは、重要な変化や傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.2.2.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 23）

J-ARA-安全性解析対象集団では、治験薬投与後に 10%以上の被験者に認められたバイタルサインの異常（高値又は低値）は、拡張期血圧の低値（20.0%、6 例）、拡張期血圧の高値（26.7%、8 例）、収縮期血圧の低値（20.7%、6 例）及び収縮期血圧の高値（37.5%、9 例）であった。

心電図（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 25）

J-ARA-安全性解析対象集団では、治験薬投与後に QTcLCTPB 及び QTcF の延長は認められなかった。ベースライン後の QTcLCTPB 又は QTcF がベースライン時の最大値から 30 msec を超えて延長した被験者は認められなかった。さらに、QTcLCTPB 及び QTcF で 500 msec を超える被験者は認められなかった。

J-ARA-安全性解析対象集団では、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）、体重及び心電図に注目すべき変化や傾向は見られなかった。

2.7.4.5.1.2.3 日本人関節リウマチ患者に対する安全性の結論

RHAL 試験及び安全性併合解析の日本人関節リウマチ患者にみられたイキセキズマブの安全性プロファイルは許容可能であると考えた。

2.7.4.5.1.3 日本人膿疱性乾癬患者及び日本人乾癬性紅皮症患者に対する安全性

RHAT 試験は第 III 相、多施設共同、単群、非盲検、長期投与試験である。本申請では 52 週のカットオフ時点までの結果を用いた。RHAT 試験では、導入投与期間に日本人乾癬患者計 91 例にイキセキズマブを投与した。このうち、78 例が局面型皮疹を有する乾癬患者、8 例が乾癬性紅皮症患者、5 例が膿疱性乾癬患者であった。維持投与期間には計 90 例にイキセキズマブを投与した。このうち、77 例が局面型皮疹を有する乾癬患者、8 例が乾癬性紅皮症患者、5 例が膿疱性乾癬であった。試験デザイン、投与量及び人口統計学的及びその他の特性は第 2.7.3.3 項に示す。

導入投与期間及び維持投与期間にイキセキズマブを投与された全被験者おける 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、局面型皮疹を有する乾癬患者で 85.9%（67/78 例）、乾癬性紅皮症患者で 87.5%（7/8 例）、膿疱性乾癬患者で 100%（5/5 例）であった。乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者の例数が少ないことを考慮すると、集団間に特記すべき差はないと考えられた。

試験期間中に死亡はなかった。局面型皮疹を有する乾癬患者では、1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者の割合、及び 1 件以上の試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は、いずれも 3.8%（3/78 例）と低値であった。導入投与期間及び維持投与期間のいずれの投与期間においても、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者に重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

すべての乾癬患者に最も多く認められた TEAE は、感染症に関連する TEAE に次いでアレルギー／過敏症に関連する TEAE であった。1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、患者集団別では、局面型皮疹を有する乾癬患者 61.5%（48/78 例）、乾癬性紅皮症患者 75.0%（6/8 例）、膿疱性乾癬患者 80.0%（4/5 例）であった。感染症に関連する TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。PT 別では、各患者集団で最も多く認められた感染症に関連する TEAE は、鼻咽頭炎であった。1 件以上のアレルギー／過敏症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、患者集団別では、局面型皮疹を有する乾癬患者 28.2%（22/78 例）、乾癬性紅皮症患者 25.0%（2/8 例）、膿疱性乾癬患者 40.0%（2/5 例）であった。いずれのアレルギー／過敏症に関連する TEAE も非アナフィラキシーであった。

乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者に対するイキセキズマブの忍容性は、52 週時まで確認された。局面型皮疹を有する乾癬患者と比較し、52 週時までに安全性面で懸念される予期しない事象は認められなかった。乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者の安全性プロファイルを、局面型皮疹を有する乾癬患者と比較すると、概して明らかな差は認められなかった。

2.7.4.5.1.4 日本人関節症性乾癬患者に対する安全性

日本人関節症性乾癬患者の安全性は RHAZ、RHAT、及び RHAP 試験で評価した。RHAZ 及び RHAT 試験の日本人関節症性乾癬患者の結果は第 2.7.4.5.2.1 項に、RHAP 試験の日本人関節症性乾癬患者の結果は第 2.7.6.12.1.5.10.2 項に記載した。

RHAZ 及び RHAT 試験でイキセキズマブを投与された日本人関節症性乾癬患者（14 例）での TEAE の傾向に、両試験の日本人乾癬患者との明確な差は認められなかった。また、RHAP 試験でイキセキズマブを 24 週間にわたって Q4W または Q2W で投与された日本人関節症性乾癬患者（6 例）の TEAE の傾向についても、全体集団と明確な差は認められず（第 2.7.6.12.1.5.10.2 項）、例数は少ないものの日本人関節症性乾癬患者特有の安全性の懸念は認められなかった。

なお、RHAP 試験では、自己投与を行った日本人関節症性乾癬患者での安全性を検討した。日本人自己投与集団（10 例）及び日本人集団全体（12 例）の例数が少ないため、両集団で TEAE の発現割合で比較することに限界があったが、二重盲検投与期間の自己投与集団でよく認められた TEAE は、日本人集団全体と同様であった。

2.7.4.5.2 関節症性乾癬患者の結果

2.7.4.5.2.1 RHAZ 試験及び RHAT 試験における関節症性乾癬患者の結果

RHAZ 試験及び RHAT 試験において、計 14 例（RHAZ 試験で 3 例、RHAT 試験で 11 例）の日本人乾癬患者が CASPAR 基準に基づき関節症性乾癬とも診断され、イキセキズマブの投与を受けた。RHAZ 試験の 60 週時まで及び RHAT 試験の 52 週時までの治験薬投与期間中、全例に TEAE が認められ、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、9 例（RHAZ 試験で 1 例、RHAT 試験で 8 例）で認められた。重症度が高度の TEAE は、深部静脈血栓症、肺塞栓症、大静脈フィルター挿入、造影スキャン及び圧迫ストッキング使用（全て RHAT 試験の同一被験者で発現）であり、それ以外の TEAE の重症度は軽度から中等度であった。死亡はなかった。重篤な有害事象は RHAT 試験の 1 例で深部静脈血栓症及び肺塞栓症が認められた。試験中止に至った有害事象は RHAZ 試験及び RHAT 試験で 1 例ずつ認められた（RHAZ 試験でアレルギー性浮腫、RHAT 試験で肺塞栓症）。イキセキズマブの注目すべき重要な有害事象として感染症が 9 例（RHAZ 試験で 1 例、RHAT 試験で 8 例）で認められた。アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE は 5 例（RHAZ 試験で 2 例、RHAT 試験で 3 例）で認められ、いずれも非アナフィラキシー性反応であった。注射部位反応に関連する TEAE は 4 例（RHAT 試験のみ）で認められた。うつ病に関連する TEAE は 1 例（RHAT 試験のみ）で認められた。肝機能検査結果の変化／酵素上昇は 3 例（RHAT 試験のみ）で認められた。血球減少症（白血球減少、好中球減少、血小板減少）、心血管イベント［判定を要する心血管イベント及び Antithrombotic Trialists' Collaboration（ATTC）］、悪性腫瘍、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患は認められなかった（5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 93, Table 94）。日本人関節症性乾癬患者での TEAE の傾向には、日本人乾癬患者との明確な差は認められなかった。

2.7.4.5.2.2 RHAP 試験における関節症性乾癬患者の結果

本項では RHAP 試験で評価した活動性関節症性乾癬患者における安全性の概要を示す。RHAP 試験の結果の詳細は第 2.7.6.12.1.5 項に示した。

RHAP 試験では CASPAR 基準に基づき関節症性乾癬と診断された被験者 417 例（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 107 例、80 mg Q2W 投与群 103 例、プラセボ投与群 106 例、アダリムマブ投与群 101 例）が無作為化された。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例を除く 416 例が 1 回以上治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた（表 2.7.6.12-1）。治験薬を投与されなかった 1 例を含む 34 例が、二重盲検投与期間に試験を中止し（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 9 例、80 mg Q2W 投与群 6 例、プラセボ投与群 15 例、アダリムマブ投与群 4 例）、0～24 週時の二重盲検投与期間を完了した被験者は 382 例（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 97 例、80 mg Q2W 投与群 97 例、プラセボ投与群 91 例、アダリムマブ投与群 97 例）であった（図 2.7.6.12-2）。RHAP 試験での人口統計学的特性及び疾患特性は、第 2.7.6.12.1.2 項に記載した。

二重盲検投与期間の TEAE の発現割合（安全性解析対象集団）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 66.4%（71/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 65.7%（67/102 例）及びプラセボ投与群で 47.2%（50/106 例）であり、プラセボ投与群に比べて各イキセキズマブ投与群で統計学的に有意に高かった。イキセキズマブを投与された被験者で多くみられた TEAE（4%以上）は、注射部位反応 29 例（13.9%）、注射部位紅斑 20 例（9.6%）及び鼻咽頭炎 10 例（4.8%）であった。イキセキズマブを投与された被験者で 1%以上に認められた TEAE のうち、プラセボ投与群と比較して発現割合が統計学的に有意に高かったのは注射部位反応及び注射部位紅斑であった。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 5%未満であった［イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 3.7%（4/107 例）、80 mg Q2W 投与群 4.9%（5/102 例）、プラセボ投与群 1.9%（2/106 例）］（表 2.7.6.12-12）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 29.9%（32/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 36.3%（37/102 例）及びプラセボ投与群で 11.3%（12/106 例）であり、プラセボ投与群に比べて各イキセキズマブ投与群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.12-12）。また、初発 TEAE が認められた例数を 3 ヵ月ごとに集計した結果、TEAE の大多数は 3 ヵ月以内に初回発現し、経時的に発現例数が顕著に増加する TEAE は無かった（付録表 2.7.4.7-22）。

二重盲検投与期間に死亡はなかった。重篤な有害事象はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 6 例（5.6%）、80 mg Q2W 投与群で 3 例（2.9%）、プラセボ投与群で 2 例（1.9%）に認められた。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で認められた重篤な有害事象は、胃腸炎、急性膵炎、外傷後頭痛、子宮ポリープ、胆石症、転倒、腓骨骨折、腰部脊柱管狭窄症であり、80 mg Q2W 投与群で認められた重篤な有害事象は、帯状疱疹、食道カンジダ症、胃排出不全、頚髄症、後天性包茎であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなく（表 2.7.6.12-52）、重篤な有害事象の発現状況に投与群間で違いは認められなかった。すべての重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.12-53 に示す。

試験中止に至った有害事象はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 2 例（1.9%）、80 mg Q2W 投与群で 4 例（3.9%）、プラセボ投与群で 2 例（1.9%）に認められた。イキセキズマブを投与された被験者で 2 例以上に認められた試験中止に至った有害事象は、インターフェロンγ応答測定陽性であった（80 mg Q4W 投与群 1 例、80 mg Q2W 投与群 1

例）。インターフェロンγ応答測定陽性は同一の治験実施医療機関に組み入れられた 2 例に認められたものである。当該医療機関では、記録の不備により、組み入れ時に実施したインターフェロンγ遊離検査を再実施した。これら 2 例の被験者では組み入れ時の検査では陰性であったものの、再検査の結果が陽性であったため治験薬の投与を中止した。試験中止に至った有害事象の発現状況に投与群間で違いは認められなかった。

注目すべき重要な有害事象のうち、イキセキズマブを投与された被験者での発現割合が高かったのは感染症及び注射部位反応であり、次いで肝関連事象、アレルギー／過敏症の順であった。

感染症に関連する TEAE の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 28.0%（30/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 23.5%（24/102 例）及びプラセボ投与群で 25.5%（27/106 例）であり、投与群間で同様であった（表 2.7.6.12-12）。イキセキズマブを投与された被験者で最もよく認められた感染症に関連する TEAE は鼻咽頭炎（4.8%、10 例）、上気道感染（3.8%、8 例）及び気管支炎（2.9%、6 例）であった。カンジダ感染に関連する TEAE はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例（0.9%）（軽度、非重篤な口腔カンジダ症）及び 80 mg Q2W 投与群の 1 例（1.0%）（高度、重篤な食道カンジダ症）に認められた（付録表 2.7.4.7-23）。このうち、重篤な食道カンジダ症が認められた被験者は、真菌感染症の既往のない 6[redacted]歳の女性であり、投与 7 日目に食道カンジダ症を発現した。当該事象発現後もイキセキズマブの投与は継続され、フルコナゾールの経口投与により発現 5 日後には回復した。なお、当該被験者は試験期間中、プレドニゾロンの投与を受けていた（第 2.7.6.12.2.2 項）。治験薬投与開始後にインターフェロンγ応答測定陽性が認められた上記の 2 例を含め、結核の報告はなかった。また、B 型肝炎の再活性化も認められなかった（表 2.7.6.12-50）。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で認められた高度の食道カンジダを除き、イキセキズマブを投与された被験者で認められた感染症に関連する TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。イキセキズマブを投与された被験者では、感染症に関連する重篤な有害事象は 3 例［胃腸炎（80 mg Q4W 投与群）、帯状疱疹（80 mg Q2W 投与群）、食道カンジダ症（80 mg Q2W 投与群）］に認められ（表 2.7.6.12-53、第 2.7.6.12.2.2 項）、感染症に関連する試験中止に至った有害事象はなかった。

注射部位反応（高位語）に関連する TEAE の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 24.3%（26/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 26.5%（27/102 例）及びプラセボ投与群で 4.7%（5/106 例）であり、プラセボ投与群に比べて各イキセキズマブ投与群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.12-12）。イキセキズマブを投与された被験者のうち、注射部位反応に関連する TEAE の重症度が高度であったのは 2 例（1.0%）（80 mg Q4W 投与群 1 例、80 mg Q2W 投与群 1 例）であり、その他の注射部位反応に関連する TEAE は軽度又は中等度であった。注射部位反応に関連する重篤な有害事象はなく、注射部位反応に関連する試験中止に至った有害事象はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群に 2 例（2.0%）、プラセボ投与群に 1 例（0.9%）認められた（第 2.7.6.12.1.5.5.2 項）。

肝関連事象の TEAE の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 4.7%（5/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 8.8%（9/102 例）及びプラセボ投与群で 6.6%（7/106 例）で

あり、投与群間で違いは認められなかった（表 2.7.6.12-12）。肝関連の重篤な有害事象はプラセボ投与群に 1 例（0.9%）認められ、試験中止に至った有害事象はなかった。また、ALT、AST 及び総ビリルビンのベースラインからの変化量に、投与群間の差は認められなかった。一部の被験者では、治験薬投与後に ALT、AST が基準値の 3 倍以上、又は総ビリルビンが基準値の 2 倍以上に上昇したものの、その割合に投与群間で差は認められなかった（第 2.7.6.12.1.5.5.2 項）。

アレルギー／過敏症に関連する TEAE の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 1.9%（2/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 4.9%（5/102 例）及びプラセボ投与群で 2.8%（3/106 例）であり、投与群間で違いは認められなかった（表 2.7.6.12-12）。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例で Sampson 基準によるアナフィラキシーの可能性のある TEAE が認められた。本被験者では、治験薬初回投与の 1 日後に呼吸困難及び悪心が認められた。これらの事象の重症度は軽度であり重篤とは判断されず、治験薬の投与は継続された。本被験者では TE-ADA は認められず、これらの事象と TE-ADA との関連は認められなかった。これらの事象は治験薬投与日とは別の日に発現したものであり、重症度も軽度で、特異的な症状ではなかったことから、臨床的にイキセキズマブによるアナフィラキシーとは考えられなかった。アレルギー／過敏症に関連する重篤な有害事象は認められなかった。アレルギー／過敏症に関連する試験中止に至った有害事象はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群に 1 例（0.9%）（非アナフィラキシー関連事象）に認められた。

上記の注目すべき重要な有害事象に加えて、血球減少症（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症）に関連する TEAE は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 1 例（0.9%）、80 mg Q2W 投与群で 4 例（3.9%）、プラセボ投与群で 6 例（5.7%）に認められた（表 2.7.6.12-12）。血球減少症に関連する重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。ベースラインからベースライン後最小値へのカテゴリー変化をシフトテーブルで評価した結果、白血球数、好中球数及び血小板数では、減少（より高い Grade への変動）が認められた被験者の割合は、イキセキズマブを投与された被験者全体でプラセボ投与群と比較して高かった。一方、リンパ球数では、イキセキズマブを投与された被験者全体及び各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間に差異は認められなかった。また、Grade 3 又は Grade 4 に該当する好中球数の減少は認められなかった（5.3.5.1.5-RHAP-Clinical Study Report-Table RHAP.12.16.）。

うつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE はイキセキズマブ 80 mg Q4W 群で 2 例（1.9%）、80 mg Q2W 投与群で 1 例（1.0%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった（表 2.7.6.12-12）。認められた事象はいずれもうつ病であり、自殺又は自傷行為に該当するものはなかった。重篤なうつ病はなく、試験中止に至ったうつ病はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例に認められた。

なお、心血管イベント、クローン病、潰瘍性大腸炎、悪性腫瘍、ニューモシスチス肺炎、及び間質性肺疾患は、イキセキズマブを投与された被験者では認められなかった（表 2.7.6.12-12）。

上記以外の臨床検査では、イキセキズマブを投与された被験者とプラセボを投与された被験者との間に、臨床的に重要で顕著な違いはないと考えられた。また、バイタルサイン及び心電図で異常が認められた被験者の割合に、イキセキズマブを投与された被験者とプラセボを投与された被験者との間で、臨床的に重要な違いは認められなかった。

2.7.4.5.3 内因性要因

TEAE を対象に、地理学的地域を含んだ人口統計学的な部分集団の解析を、以下の 3 種類のプラセボ対照試験解析セットそれぞれについて実施した。試験解析セットは、PPC （ 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.142 ） 、 PAC （ 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.143）及び MPP（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.144）である。本解析では、SOC 及び PT 別に TEAE を集計し、TEAE はイキセキズマブを投与された全被験者の 1%以上に発現した事象を対象とした。部分集団と投与群との交互作用を、以下に示す人口統計学的部分集団について有意水準 0.10 で評価した。

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）
- BMI［過少体重（18.5 kg/m^2 未満）、正常（18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満）、過体重（25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）、肥満（30 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 未満）、極度の肥満（40 kg/m^2 以上）］
- 人種：アメリカンインディアン／アラスカ先住民、アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島の住民、白人、又は多人種
- 民族：ヒスパニック／ラテン、非ヒスパニック／非ラテン
- 性別
- 体重［2 グループ設定：（1）100 kg 超、100 kg 以下、（2）80 kg 未満、80 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上］
- 地域［2 グループ設定：（1）アジア、北米、欧州、アフリカ、オーストラリア、中米／南米及び（2）米国又は米国以外の国］

年齢

PPC に含まれる被験者 3119 例のうち、195 例（6.3%）が 65 以上 74 歳以下、31 例（1.0%）が 75 歳以上であった。MPP の被験者 1226 例のうち、66 例（5.4%）が 65 歳以上 74 歳以下、10 例（0.8%）が 75 歳以上であった。PPC、MPP 及び PAC のデータセットいずれにおいても、SOC 又は PT 別 TEAE に、年齢と投与群の間での統計学的に有意な交互作用は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.144）。

体格指数

上記の 3 データセットのいずれにおいても、SOC 又は PT 別 TEAE に、BMI と投与群の間での統計学的に有意な交互作用は認められなかった。

人種／民族

上記の 3 データセットのいずれにおいても、SOC 又は PT 別 TEAE に、人種／民族

と投与群の間での統計学的に有意な交互作用は認められなかった。

性別

PPC において認められた性別と投与群の間での統計学的に有意な交互作用を以下に示す。

TEAE が認められた被験者の割合及び注射部位反応が認められた被験者の割合におけるイキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の差は、女性と比較して男性で大きかった。背部痛及び咳嗽の PT 別 TEAE に、性別と投与群の間での統計学的に有意な交互作用が認められた。しかし、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の差を同性内でみると、その差はいずれも統計学的に有意ではなかった。背部痛の発現割合は、イキセキズマブを投与された男性で、イキセキズマブを投与された女性と比較して高かった。咳嗽は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群とプラセボ投与群、及びイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群とプラセボ投与群の比較において、性別間で一貫性のない結果が認められた。男性において、咳嗽の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群でプラセボ投与群と比較して高かったが、80 mg Q4W 投与群ではプラセボ投与群と比較して低かった。一方、女性において、咳嗽の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群でプラセボ投与群と比較して高かったが、80 mg Q2W 投与群ではプラセボ投与群と比較して低かった。

SOC 別では、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」で、性別と投与群の間での統計学的に有意な交互作用が認められた。男性において、SOC「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」の TEAE 発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群でプラセボ投与群と比較して高かったが、80 mg Q4W 投与群ではプラセボ投与群と同様であった。一方、女性において、SOC「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」の TEAE 発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群でプラセボ投与群と比較して高かったが、80 mg Q2W 投与群ではプラセボ投与群と比較して低かった。しかし、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との差を同性内で比較すると、その差はいずれも統計学的に有意ではなかった。

PAC では、注射部位反応の PT 別 TEAE では性別と投与群との間での統計学的に有意な交互作用が認められ、投与群間差（各イキセキズマブ投与群及びエタネルセプト投与群は、プラセボ投与群と比較し、発現割合が高かった）は、女性と比較して男性でより大きかった。SOC 別では「筋骨格系および結合組織障害」で、性別と投与群との間での統計学的に有意な交互作用が認められ、投与群間差は男性と比較し、女性でより大きかった。

MPP では、鼻咽頭炎の PT 別 TEAE に、性別と投与群の間での統計学的に有意な交互作用が認められた。イキセキズマブ投与群では、本事象が認められた男性がプラセボ投与群よりも統計学的に有意に多かったが、女性では統計学的に有意ではなかった。

体重

PPC では、関節痛に、体重層別（80 kg 未満、80 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）と投与群の間での統計学的に有意な交互作用が認められた。関節痛発現割合は、80 kg 未満のイキセキズマブ投与群で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に低く、100 kg

以上のイキセキズマブ投与群では、プラセボ投与群と比較して関節痛の発現割合が高かった（ただし、有意性はなし）。SOC 別では、「皮膚および皮下組織障害」に、体重層別（80 kg 未満、80 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）と投与群との間での統計学的に有意な交互作用が認められ、80 kg 未満のイキセキズマブ投与併合群のみプラセボ投与群よりも発現割合が高かった。

MPP では、「皮膚および皮下組織障害」及び「神経系障害」の SOC ではいずれも、体重層別（100 kg 未満又は 100 kg 以上）と投与群との間に統計的に有意な交互作用が認められ、この投与群間差（発現割合は、イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して高かった）は、100 kg 以上の被験者集団では統計学的に有意に大きかったが、100 kg 未満の被験者集団では統計学的有意差はなかった。

日本人集団（年齢、性別、体重）

J-APS において認められた TEAE の性別、年齢及び体重別の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-19 に示す。

J-APS における TEAE を評価し、部分集団解析を行った［性別、年齢（65 歳未満、65 歳以上 74 歳未満、75 歳以上）、体重（100 kg 未満、100 kg 以上）及び体重（80 kg 未満、80 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）］。

年齢 75 歳以上又は体重 100 kg 以上の部分集団の被験者数が少ないため結果の解釈が限られるものの、検討したいずれのサブグループ（性別、年齢及び体重）でも TEAE プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。

表 2.7.4.5-19 1 件以上認められた TEAE の発現例数及び割合（性別、年齢及び体重別）（J-APS）

Demographic	category	Pooled IXE	Patients with ≥1 TEAE	
		N =121	n	(%)
Sex (gender)	Female	27	26	96.3%
	Male	94	82	87.2%
Age	<65 years	109	97	89.0%
	≥65 years - <75 years	11	10	90.9%
	≥75 years	1	1	100.0%
Weight	<100 kg	114	101	88.6%
	≥100 kg	7	7	100.0%
	<80 kg	88	81	92.0%
	≥80 kg - <100 kg	26	20	76.9%
	≥100 kg	7	7	100.0%

Source: 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 68.

地理学的地域

TEAE を対象に、地理学的地域別の部分集団解析を、PPC（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.145）、PAC（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.146）、及び MPP（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.147）の 3 種類のプラセボ対照試験解析セットそれぞれについて実施した。

PPC では、いずれの SOC 又は PT 別 TEAE についても、地域（アジア、北米、欧州、アフリカ、オーストラリア、中米／南米）と投与群（イキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群）の間での統計学的に有意な交互作用は認められなかった。

PAC 及び MPP では、いずれの SOC 又は PT 別 TEAE についても、地域と投与群との間に統計的に有意な交互作用は認められなかった。

2.7.4.5.3.1 結論

いくつかの有害事象で統計学的に有意な交互作用が見られたものの、内因性要因解析での部分集団間や併合解析間で一定の傾向は認められず、これらの交互作用は臨床的に重要でないと考えられた。有害事象のリスクが上昇するような特定の傾向が見られた部分集団はなかった。

2.7.4.5.4 外因性要因

2.7.4.5.4.1 治療歴及び併用薬

2.7.4.5.4.1.1 全体集団

TEAE を対象に、治療歴及び併用薬の分類による部分集団解析を、PPC（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.148）、PAC（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.149）、及び MPP（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.150）の 3 種類のプラセボ対照試験解析セット

それぞれについて実施した。以下に示す部分集団と投与群との交互作用を有意水準 0.10 で評価した。

- 併用外用療法
  - 併用外用薬の使用：あり、なし
  - 併用外用副腎皮質ステロイド薬の使用：あり、なし
- 全身療法歴：あり、なし
  - 非生物学的製剤：メトトレキサート、シクロスポリン、レチノイド、ソラレン長波長紫外線療法（PUVA）
  - 生物学的製剤：efalizumab、ウステキヌマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、alefacept、アダリムマブ、ゴリムマブ
- 非生物学的製剤による全身療法の治療歴（メトトレキサート、シクロスポリン、レチノイド、又は PUVA）：あり、なし
- 非生物学的製剤による全身療法の治療歴：効果不十分、不耐容、禁忌：3 種類未満、3 種類以上
- 生物学的製剤の投与歴：あり、なし
- 光線療法（中波長紫外線、又は PUVA）歴：あり、なし

併用外用療法

PPC では、1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合に、併用外用薬と投与群の間での統計学的に有意な交互作用は認められなかった。有意な交互作用が認められたのは、「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC のみであった。1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、外用療法併用なしの部分集団ではイキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かったが、外用療法併用ありの部分集団ではこの差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.148）。

MPP では、いずれの併用外用療法の部分集団解析でも、1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合、又は SOC 若しくは PT 別 TEAE に、統計学的に有意な交互作用は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.150）。

全身療法歴

PPC では、1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合について、全身療法歴と投与群との間での統計的に有意な交互作用が認められ、いずれの部分集団でも、1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合はイキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高く、3 種類以上の治療歴のある被験者で、3 種類未満の被験者と比較して差が大きかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.154）。個々の SOC 又は PT についても同様に検討したが、有意な交互作用は認められなかった。また、被験者を治療歴なし、非生物学的製剤の投与歴あり、生物学的製剤の投与歴あり、又は両製剤の投与歴ありと分類した場合、有意な交互作用は認められなかった。光線療法の治療歴あり又はなしと分類した場合も有意な交互作用は認められなかった。

MPP では、1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合に生物学的製剤の投与歴の間で統計学的に有意な交互作用が認められ、その割合は、いずれの部分集団でも、イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かったが、生物学的製剤「投与歴あり」の部分集団の投与群間の差は、「投与歴なし」部分集団での差と比較して大きかった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.156）。上記以外に統計学的に有意な交互作用は認められなかった。

全身療法歴（あり、なし）の要因について、TEAE、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象（アレルギー／過敏症、感染症及び注射部位反応）の部分集団解析を実施したが、PPC、MPP いずれにおいても統計的に有意な交互作用は認められなかった。

2.7.4.5.4.1.2 日本人集団

治療歴及び併用薬の分類による部分集団解析を、J-APS-安全性解析対象集団を対象に実施した。

TEAE、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象（アレルギー／過敏症、感染症及び注射部位反応）を評価項目として、以下に示す要因について検討した。

- 併用外用療法
  - 併用外用薬の使用：あり、なし
  - 併用外用副腎皮質ステロイド薬の使用：あり、なし
- 全身療法歴：あり、なし
  - 非生物学的製剤：メトトレキサート、シクロスポリン、レチノイド、ソラレン長波長紫外線療法（PUVA）
  - 生物学的製剤：efalizumab、ウステキヌマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、alefacept、アダリムマブ、ゴリムマブ

併用外用療法

J-APS において認められた、併用外用薬の使用有無別の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-20 に示す。

注射部位反応以外の発現割合は併用外用薬使用ありの部分集団で高かったが、併用外用薬使用ありの部分集団の被験者数が少ないことを考慮すると、併用外用薬使用の有無により安全性プロファイルに臨床的に重要な差が生じることはないと考えられた。

同様に、注射部位反応以外の発現割合は併用外用副腎皮質ステロイド薬使用ありの部分集団で高かったが、併用外用副腎皮質ステロイド薬使用ありの部分集団の被験者数が少ないことを考慮すると、併用外用副腎皮質ステロイド薬使用の有無により安全性プロファイルに臨床的に重要な差が生じることはないと考えられた。

表 2.7.4.5-20　併用外用療法の使用有無別の有害事象の発現例数及び割合
（TEAE、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象）
（J-APS）

	Concomitant Topical Product Use		Concomitant Topical Steroid Product Use	
	Yes (N=44) n (%)	No (N=77) n (%)	Yes (N=34) n (%)	No (N=87) n (%)
Patients with ≥1 TEAE	42 (95.5%)	66 (85.7%)	32 (94.1%)	76 (87.4%)
Patients with ≥1 SAE	1 (2.3%)	4 (5.2%)	1 (2.9%)	4 (4.6%)
Patients with ≥1 AE Leading to Discontinuation of Study Drug	4 (9.1%)	4 (5.2%)	1 (2.9%)	7 (8.0%)
Patients with ≥1 TEAE - Allergy/hypersensitivity	17 (38.6%)	21 (27.3%)	12 (35.3%)	26 (29.9%)
Anaphylaxis	0	1 (1.3%)	0	1 (1.1%)
Non-Anaphylaxis	17 (38.6%)	20 (26.0%)	12 (35.3%)	25 (28.7%)
Patients with ≥1 TEAE - Injection site reaction	3 (6.8%)	13 (16.9%)	3 (8.8%)	13 (14.9%)

Source: 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 69.; 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 72.; 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 76.; 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 83.; 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 92.

全身療法歴

J-APS で認められた全身療法の治療歴有無別の有害事象の発現例数及び割合を、表 2.7.4.5-21 に示す。

重篤な有害事象が治療歴なしの部分集団で 4 例（13.8%）及び治療歴ありの部分集団で 1 例（1.1%）に認められた。治療歴なしの部分集団で認められた重篤な有害事象は、肺塞栓症、睡眠時無呼吸症候群、結腸癌、糸球体腎炎及び深部静脈血栓症で、治療歴ありの部分集団で認められた重篤な有害事象は気管支肺炎であった。睡眠時無呼吸症候群以外のすべての重篤な有害事象は、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

注射部位反応以外の有害事象の発現割合は、治療歴なしの部分集団で高かったが、治療歴なしの部分集団の被験者数が少ないことを考慮すると、治療歴の有無により、安全性プロファイルに臨床的に重要な差が生じることはないと考えられた。

表 2.7.4.5-21 全身療法の治療歴有無別の有害事象の発現例数及び割合
（TEAE、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象）
（J-APS）

	Previous systemic therapy	
	never used (N=29) n (%)	ever used (N=92) n (%)
Patients with ≥1 TEAE	28 (96.6%)	80 (87.0%)
Patients with ≥1 SAE	4 (13.8%)	1 (1.1%)
Patients with ≥1 AE Leading to Discontinuation of Study Drug	5 (17.2%)	3 (3.3%)
Patients with ≥1 TEAE - Infections	20 (69.0%)	58 (63.0%)
Patients with ≥1 TEAE - Allergy/hypersensitivity	10 (34.5%)	28 (30.4%)
Anaphylaxis	0	1 (1.1%)
Non-Anaphylaxis	10 (34.5%)	27 (29.3%)
Patients with ≥1 TEAE - Injection site reaction	2 (6.9%)	14 (15.2%)

Source: 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 58.; 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 64.; 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 67.; 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 60.; 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 59.; 5.3.5.3-4-Safety Statistical Report for CTD-Table 61.

2.7.4.5.4.1.3 結論

いくつかの有害事象で統計学的に有意な交互作用が見られたものの、治療歴及び併用薬の解析における部分集団間や併合解析間で一定の傾向は認められず、これらの交互作用は臨床的に重要でないと考えられた。有害事象のリスクが上昇するような特定の傾向が見られた部分集団はなかった。

2.7.4.5.4.2 注入器

RHBL 試験では、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、イキセキズマブを開始用量 160 mg で投与し、その後 80 mg Q2W で 12 週間（投与期間）投与したときの注入器（プレフィルドシリンジ又はオートインジェクター）がイキセキズマブの安全性に与える影響を検討した（第 2.7.6.4 項）。

安全性の結果を 204 例（プレフィルドシリンジを用いて投与された被験者集団 102 例、オートインジェクターを用いて投与された被験者集団 102 例）から得た。イキセキズマブ 80 mg Q2W を投与したときの曝露期間の中央値は各注入器を用いて投与された被験者集団間で同程度であった。

RHBL 試験の投与期間に安全性解析対象集団で認められた、注射器別の有害事象の発現割合及び例数を表 2.7.4.5-22 に示す。1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、プレフィルドシリンジを用いて投与された被験者集団で 50.0%、オートインジェクター

を用いて投与された被験者集団で 45.1%であった。1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は、プレフィルドシリンジを用いて投与された被験者集団で 22.5%、オートインジェクターを用いて投与された被験者集団で 16.7%であった。注入器との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は、プレフィルドシリンジを用いて投与された被験者集団で 1.0%、オートインジェクターを用いて投与された被験者集団で 9.8%であった。すべての注入器との因果関係が否定できない TEAE は、注射部位紅斑、腫脹及び疼痛など注射部位反応に関連するものであった。注入器との因果関係が否定できない TEAE の重症度は、ほとんどが軽度であった。

最もよく認められた注目すべき重要な有害事象は、感染症（13.7%）、注射部位反応（12.7%）及びアレルギー／過敏症（4.4%）であり、これらの注入器別の結果を以下に示す。

感染症：プレフィルドシリンジを用いて投与された被験者集団で 14.7%、オートインジェクターを用いて投与された被験者集団で 12.7%に認められた。

注射部位反応：注射部位反応の重症度は、軽度から中等度であった。注入器別では、プレフィルドシリンジを用いて投与された被験者集団で 9.8%、オートインジェクターを用いて投与された被験者集団で 15.7%に認められた。RHBL 試験では、注射部位反応はオートインジェクターを用いて投与された被験者集団で発現割合が高かったが、APS で認められた発現割合（15.2%）と同程度であった。

アレルギー／過敏症：プレフィルドシリンジを用いて投与された被験者集団で 4.9%、オートインジェクターを用いて投与された被験者集団で 3.9%に認められた。

オートインジェクター及びプレフィルドシリンジの安全性プロファイルは同様であり、第 II 相試験及び実施中の第 III 相試験のうち、完了した 12 週間の投与期間における安全性プロファイルと同様であった。

表 2.7.4.5-22 注入器別の有害事象の発現例数及び割合（RHBL 試験）（安全性解析対象集団）（投与期間）

	Number (%) of Patients		
Category[a]	Prefilled Syringe N=102 n (%)	Auto-injector N=102 n (%)	Total N=204 n (%)
Deaths	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Serious adverse events	3 (2.9%)	4 (3.9%)	7 (3.4%)
Discontinuations due to an adverse event	2 (2.0%)	1 (1.0%)	3 (1.5%)
Treatment-emergent adverse events[b]			
Total	51 (50.0%)	46 (45.1%)	97 (47.5%)
Mild	23 (22.5%)	25 (24.5%)	48 (23.5%)
Moderate	25 (24.5%)	17 (16.7%)	42 (20.6%)
Severe	3 (2.9%)	4 (3.9%)	7 (3.4%)
Treatment-emergent adverse event possibly related to study drug	23 (22.5%)	17 (16.7%)	40 (19.6%)
Treatment-emergent adverse event possibly related to device	1 (1.0%)	10 (9.8%)	11 (5.4%)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients with at least one adverse event in the specified category.
[a] Patients may be counted in more than 1 category.
[b] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.
Source: 5.3.3.4-1-RHBL Clinical Study Report-Table RHBL.14.57.

2.7.4.5.5 薬物相互作用

イキセキズマブについて薬物相互作用の検討を目的とした臨床試験は実施されなかった。イキセキズマブに他の薬物との既知の相互作用はなく、現在明らかにされているイキセキズマブとその他の形態の相互作用も認められていない。詳細は第 2.7.2 項の臨床薬理試験の要約に示す。

2.7.4.5.6 妊娠及び授乳時の使用

カニクイザルにおける受胎能、胚・胎児発生、及び出生前・出生後発達に関する毒性試験の結果から、胎児及び乳児に及ぼす有害な作用リスクなど、イキセキズマブ投与による重要な生殖リスクを生じる可能性は低いことが示唆された（第 2.4 項及び第 2.6.6 項）。

Lilly Safety System（LSS）で特定されている妊娠に加えて、妊娠に関係する SMQ を用いて、臨床試験において可能性のある妊娠を特定した。

妊娠及び授乳中の女性は臨床試験への組み入れから除外した。本申請書提出のデータカットオフ日の時点（RHBA 試験を除くすべての継続中の試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、RHBA 試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の LSS では、試験参加中に妊娠した女性は 14 例認められた。これらの女性はすべて、妊娠初期にイキセキズマブに曝露され、その後治験薬投与を中止した（付録表 2.7.4.7-24）。これらの症例のうち、12 例については、現在以下のとおり情報が得られている。胎児 3 例で満期まで妊娠を継続し、胎児期の副作用のエビデンスを示すことなく出産した。この他、3 例は自然流産又は稽留流産し、4 例は人工妊娠中絶、2 例は早産に至り、1 例の転帰は「不明」、1 例の転帰は現時点で保留中である。

2 例の早産のうち、1 例の母親は子癇前症であり、満期より 2 週間早く健康な新生児を出産した。もう 1 例の早産は、妊娠 29 週 2 日目であると推定された。妊娠中、後者の母

親は肺塞栓症のため入院しており、エノキサパリンの投与を開始した。2 ヵ月後、この母親は潰瘍性大腸炎の増悪のため入院し、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、プロゲステロン、オンダンセトロン、パラセタモール、hydrocodone bitartrate、iron sucrose、妊婦用ビタミン剤、及びラニチジンを投与した。子宮内検査では、軽度の羊水過多が認められ、染色体異常が疑われたが確定には至らなかった。約 9 週間後、妊娠約 29 週目に早産したが、胎児は健康であった。本事象又は染色体異常、羊水過多の転帰に関する情報、及び早産に関する追加情報は、現時点では得られていない。

自然転帰の数が非常に少なく、妊娠中のイキセキズマブ曝露の影響に関する結論を導き出すことはできなかった。妊娠中にイキセキズマブに曝露した 14 例のうち 3 例（21%）が自然流産に至った。一般的には自然流産の発生頻度は 15%以上であることが明らかにされている（Kiely 1991）。乾癬と妊娠転帰の関連は決定的には立証されてはいないが、一部の研究から、妊娠した乾癬患者は自然流産などの有害な妊娠転帰のリスクが増加する可能性が示唆されている（Ben-David et al. 2008；Cohen-Barak et al. 2011）。

ヒトにおけるイキセキズマブの乳汁中への排泄や乳汁摂取を介した乳児の全身曝露の有無は不明である。カニクイザルにおいては、乳汁中にイキセキズマブが検出されている。公開されている結果から、乳汁中の抗体が新生児及び乳児の循環血に大量に流入することはないことが示唆されている（Kane and Acquah 2009）。

本試験参加中にイキセキズマブに曝露された男性患者のパートナーの妊娠が 24 例認められた。この 24 例の内訳は、13 例は満期まで妊娠を継続し、胎児期の副作用のエビデンスを示すことなく出産、1 例は出生時に右腎に腎盂腎杯拡張症の確認、2 例は自然流産又は流産、6 例は転帰保留中、2 例は追跡不能、又は患者／パートナーが転帰の情報提供を拒否しているため転帰が不明である。イキセキズマブに曝露された父親由来の胎児期曝露の要約を付録表 2.7.4.7-25 に示している。

本試験中に、本人又はパートナーにおける妊娠はなかったが、妊娠の SMQ により 2 例の被験者が特定された。被験者 RHAZ [redacted] は 4[redacted] 歳の女性であり、妊娠／分娩合併症と危険因子の SMQ に含まれる事象である子宮癒着の TEAE を経験した（事象名：子宮内癒着）。被験者 RHBC [redacted] は 3[redacted] 歳（試験組み入れ時）の男性であり、機能的乳汁分泌障害の SMQ に含まれる事象である乳腺炎の有害事象を経験した。いずれの症例にも妊娠は認められなかった。したがって、上記の被験者は妊娠の要約には含まれていない。

妊娠女性におけるイキセキズマブの使用に関する安全性データは限定的である。自然転帰の数が非常に少ないため、妊娠中のイキセキズマブ曝露の影響に関する結論を導き出すことはできなかった。妊娠したサルにおける発生毒性試験では、胎児又は出生児に毒性は認められなかった。

2.7.4.5.7 薬物乱用

薬物依存試験に関する非臨床試験（依存性試験）は実施しなかった。現時点までの臨床試験により、イキセキズマブ投与による身体的又は精神的依存は認められなかった。非合法な目的でのイキセキズマブ誤用の可能性はリスクとみなさなかった。

イキセキズマブなどの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が嗜癖をもたらす乱用又は依存に関連する報告は認められず、公表文献やイキセキズマブの臨床試験における報告もなかった。

2.7.4.5.8 過量投与

イキセキズマブは、イキセキズマブの 80 mg/mL 溶液を含有するプレフィルドシリンジ及びオートインジェクターとして市販される予定である。単回投与用の注入器は、過量投与の可能性を最小限にする。過量投与には複数回の追加注射が必要であると考えられるため、偶発的過量投与の可能性は重大なリスクとは考えられない。現時点では、臨床試験における過量投与のデータは限られているが、得られている情報では、この転帰が患者に臨床的に重要なリスクを引き起こさないことが示されている。

第 III 相試験では、計 2382 例を無作為化し、イキセキズマブを 1 回以上皮下注射によって投与されている。このうち、10 例に 12 件の過量投与が報告された。過量投与の内訳は、規定された投与量 80 mg に対し、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。治験依頼者は、過量投与後の同じ投与期間内に報告された有害事象はすべて過量投与に関連する可能性ありと判断した。これらの過量投与後に報告された事象は、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であり、その一部は通常用量のイキセキズマブも原因とされた。これらの事象の重症度は軽度（3 件）から中等度（1 件）と分類され、高度と分類された事象はなかった。報告された事象のうち「重篤」とみなされたものはなかった。80 mg の二重投与は 160 mg の開始用量に相当することに留意する必要がある。臨床試験で得られた過量投与について得られている情報では、過量投与による転帰が被験者に臨床的に重要なリスクを及ぼさないことが示された。過量投与の場合には、有害事象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。

2.7.4.5.9 離脱症状及びリバウンド

現時点までのイキセキズマブの臨床試験により、離脱症状は認められておらず、リバウンド（ベースラインからの乾癬症状の著しい悪化）が認められたのは投与中止後の被験者の 1%未満であった。リバウンドはベースラインの 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（例、乾癬性紅皮症の発現）と定義した。12 週時にプラセボ投与群へ再無作為化された被験者のうち、再無作為化から 8 週間以内にリバウンドが認められた被験者の割合は 1%未満であった（第 2.7.3.5.3 項）。

2.7.4.5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

イキセキズマブの投与による自動車運転及び機械操作能力に影響を及ぼす作用は認められなかった。現時点までのイキセキズマブの臨床試験では、自動車を運転又は機械操作に影響を及ぼす有害事象及び精神機能の障害の報告はなかった。

2.7.4.5.11 注目すべき重要な有害事象

2.7.4.5.11.1 感染症

2.7.4.5.11.1.1 解析方法

乾癬患者では種々の病原体に起因するこれらの重篤な感染症へのリスク上昇が認められ、また、自己免疫疾患の治療薬である生物学的製剤や免疫抑制剤との関連性が報告されている（Wakkee et al. 2011; Enbrel® US package insert, 2013; Enbrel® summary of product characteristics, 2015; Stelara® US package insert, 2012; Stelara® summary of product characteristics, 2007; Xeljanz® US package insert, 2012）。IL-17 の欠損又は阻害は、粘膜皮膚カンジダ症及びブドウ球菌感染に関連するとの報告がある（Puel et al. 2011; Cosentyx™ US package insert, 2015）。そこで、感染症に関連する TEAE は、MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に分類されるすべての PT を用いて定義した。また、注目すべき感染症として以下に示す 5 つの事象を集計した。

- 結核：HLT「結核感染」の PT に加え、HLT「非定型マイコバクテリア感染」内の特定の PT
- カンジダ感染：HLT「カンジダ感染」の PT に加え、カンジダ感染を示す可能性が高い PT
- ブドウ球菌感染：HLT「ブドウ球菌感染」の PT
- 帯状疱疹及び単純ヘルペス：HLT「ヘルペスウイルス感染」内のそれぞれ特定の PT
- ウイルス肝炎： HLT「肝炎ウイルス感染」の PT

日和見感染を、Lilly-Defined MedDRA Additional Preferred Terms により定義した事象を集計して評価した。さらに、カテゴリー1 として、典型的な日和見感染（マイコバクテリア感染症、及び複数の種類の真菌感染症などを含む）を集計した。

上記に加えて、感染症に関連する TEAE において、臨床的に重要な共通特性（解剖学的位置、病原体の種類など）を有すると考えられる分類集団を評価するために解析を実施した。

感染症に関連する TEAE に先行して又は同時に Grade 2（<1.5×10⁹/L）以上の好中球数減少が認められた TEAE を集計して評価した。本評価の集計には、感染症に関連する TEAE のうち、Grade 2（<1.5×10⁹/L）以上の好中球数減少が認められた前後 14 日以内に発現した TEAE を用いた。

なお、各解析方法で広域、狭域がある際にはいずれの方法でも集計した。本解析に関する詳細は、PSAP（5.3.5.3-5-Program safety analysis plan）に示す。

2.7.4.5.11.1.1.1 結核又は B 型肝炎に曝露した患者の組み入れ

乾癬患者を対象とした第 III 相試験（RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）の治験実施計画書では、結核の既往歴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。スクリーニング時に結核検査が陽性である患者は、無作為化前に 4 週間の潜伏結核の治療コースを受け、試験参加中に潜伏結核の治療を全コース完了する必要があった。

当初、第 III 相試験の治験実施計画書では、B 型肝炎ウイルス（HBV）曝露歴のエビデンス［B 型肝炎ウイルスコア抗体陽性（HBcAb+）］が認められた患者は、B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）が陰性であり、B 型肝炎ウイルス表面抗体（HBsAb）が定性的に陽性であった場合、組み入れを許可していた。しかし、各治験実施計画書は改訂され、上記の患者は除外された。その後の改訂で、（HBV の再活性化に対する防御免疫の指標として）HBsAb が定量的にも 200 mIU/mL を超えており、HBV デオキシリボ核酸（DNA）が陰性である場合は、上記の患者でも組み入れを許可した。この HBV DNA 陰性を満たす組み入れ患者が試験参加を継続するには、定期的に検査を受け、HBsAb≥200 mIU/mL を維持するか、HBV DNA 陰性のままであることを確認する必要があった。

2.7.4.5.11.1.2 感染症に関連する有害事象

PPC 及び PAC における導入投与期間の感染症に関連する TEAE の概要を表 2.7.4.5-23 に示す。

表 2.7.4.5-23 導入投与期間の感染症に関連する TEAE の概要（PPC 及び PAC）

Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHAZ, RHBA, and RHBC)					
	Placebo N=791 n (%)	**80 mg Q4W N=1161 n (%)**	**80 mg Q2W N=1167 n (%)**	**Total IXE N=2328 n (%)**	
Infection-related TEAEs	181 (22.9%)	318 (27.4%)	315 (27.0%)	633 (27.2%)	
Infection-related SAEs	3 (0.4%)	8 (0.7%)	5 (0.4%)	13 (0.6%)	
Discontinuations Due to infection-related AEs	2 (0.3%)	4 (0.3%)	4 (0.3%)	8 (0.3%)	
Psoriasis Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHBA and RHBC)					
	Placebo N=360 n (%)	**ETN N=739 n (%)**	**80 mg Q4W N=729 n (%)**	**80 mg Q2W N=734 n (%)**	**Total IXE N=1463 n (%)**
Infection-related TEAEs	74 (20.6%)	159 (21.5%)	191 (26.2%)	190 (25.9%)	381 (26.0%)
Infection-related SAEs	2 (0.6%)	3 (0.4%)	5 (0.7%)	2 (0.3%)	7 (0.5%)
Discontinuations Due to infection-related AEs	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)

Abbreviations: AE = adverse event; ETN = etanercept; IXE = ixekizumab; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks.
Sources: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.1.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.4.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.6; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.24.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.27; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.29.

2.7.4.5.11.1.2.1 PPC

2.7.4.5.11.1.2.1.1 TEAE

PPC において、イキセキズマブ投与併合群で 0.4%以上の発現割合で認められた感染症に関連する TEAE の要約を表 2.7.4.5-24 に示す。

1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（27.2%）でプラセボ投与群（22.9%）と比較して統計的学的に有意に高かった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（27.4%）及び 80 mg Q2W 投与群（27.0%）をプラセボ群と比較した場合でも、同様の結果が認められた。イキセキズマブ投与併合群において、発現割合がプラセボ群と比較して高い感染症に関連する TEAE は鼻炎（0.8% vs. 0%）及びインフルエンザ（0.8% vs. 0%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.1）。

感染症に関連する TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。1 件以上の重症度が高度の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（0.6%）とプラセボ投与群（0.4%）で同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.2）。

表 2.7.4.5-24 イキセキズマブ投与併合群において 0.4%以上の発現割合で認められた感染症に関連する TEAE の要約（導入投与期間）（PPC）
（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

PT	PT	PBO (N=791) n (%)	IXE80Q4W (N=1161) n (%)	IXE80Q2W (N=1167) n (%)	Total IXE[b] (N=2328) n (%)
1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者数	**Patients with ≥1 TEAE - Infections**	181 (22.9%)	318 (27.4%)	315 (27.0%)	633 (27.2%)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	69 (8.7%)	104 (9.0%)	111 (9.5%)	215 (9.2%)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	28 (3.5%)	45 (3.9%)	51 (4.4%)	96 (4.1%)
尿路感染	Urinary tract infection	10 (1.3%)	19 (1.6%)	12 (1.0%)	31 (1.3%)
気管支炎	Bronchitis	7 (0.9%)	15 (1.3%)	12 (1.0%)	27 (1.2%)
副鼻腔炎	Sinusitis	6 (0.8%)	13 (1.1%)	11 (0.9%)	24 (1.0%)
咽頭炎	Pharyngitis	7 (0.9%)	14 (1.2%)	6 (0.5%)	20 (0.9%)
鼻炎	Rhinitis	0	10 (0.9%)	9 (0.8%)	19 (0.8%)
インフルエンザ	Influenza	0	10 (0.9%)	8 (0.7%)	18 (0.8%)
胃腸炎	Gastroenteritis	3 (0.4%)	6 (0.5%)	8 (0.7%)	14 (0.6%)
足部白癬	Tinea pedis	1 (0.1%)	6 (0.5%)	7 (0.6%)	13 (0.6%)
毛包炎	Folliculitis	1 (0.1%)	7 (0.6%)	6 (0.5%)	13 (0.6%)
口腔ヘルペス	Oral herpes	3 (0.4%)	8 (0.7%)	5 (0.4%)	13 (0.6%)
外陰腟真菌感染	Vulvovaginal mycotic infection[a]	1 (0.4%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
外陰部腟カンジダ症	Vulvovaginal candidiasis[a]	2 (0.9%)	3 (0.8%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
扁桃炎	Tonsillitis	2 (0.3%)	8 (0.7%)	4 (0.3%)	12 (0.5%)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	0	2 (0.2%)	8 (0.7%)	10 (0.4%)
耳感染	Ear infection	2 (0.3%)	5 (0.4%)	5 (0.4%)	10 (0.4%)
蜂巣炎	Cellulitis	1 (0.1%)	5 (0.4%)	5 (0.4%)	10 (0.4%)
気道感染	Respiratory tract infection	1 (0.1%)	5 (0.4%)	5 (0.4%)	10 (0.4%)
ウイルス性上気	Viral upper respiratory tract	4 (0.5%)	6 (0.5%)	4 (0.3%)	10 (0.4%)

PT	PT	PBO (N=791) n (%)	IXE80Q4W (N=1161) n (%)	IXE80Q2W (N=1167) n (%)	Total IXE[b] (N=2328) n (%)
道感染	infection				
結膜炎	Conjunctivitis	3 (0.4%)	1 (0.1%)	8 (0.7%)	9 (0.4%)
麦粒腫	Hordeolum	2 (0.3%)	4 (0.3%)	5 (0.4%)	9 (0.4%)

Abbreviations: PBO = Placebo; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least 1 treatment-emergent adverse event in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Denominator adjusted because gender-specific event for females: N = 232 (Placebo), N = 374 (ixekizumab 80 mg Q4W), N = 401 (ixekizumab 80 mg Q2W).

[b] Cut-off criteria for table chosen in order to allow presentation of clinically important *Candida* infection events.

事象名：MedDRA ver.16.1
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.1.

2.7.4.5.11.1.2.1.2 重篤な有害事象

1 件以上の感染症に関連する重篤な有害事象が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（0.6%、13 例）及びプラセボ投与群（0.4%、3 例）で同程度であり、イキセキズマブの各投与群（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 0.7%、8 例、80 mg Q2W 投与群 0.4%、5 例）でも同程度であった。イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に認められた感染症に関連する重篤な有害事象は、蜂巣炎（3 例）、虫垂炎及び丹毒（各 2 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.4）。

2.7.4.5.11.1.2.1.3 試験中止に至った有害事象

1 件以上の感染症に関連する試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（0.3%、8 例）及びプラセボ投与群（0.3%、2 例）で同程度であり、イキセキズマブの各投与群（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 0.3%、4 例、80 mg Q2W 投与群 0.3%、4 例）でも同程度であった。イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に認められた、感染症に関連する試験中止に至った有害事象は、虫垂炎及び蜂巣炎（各 2 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.6）。

2.7.4.5.11.1.2.1.4 用量反応性の評価

1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（27.4%）と 80 mg Q2W 投与群（27.0%）で同程度であった。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で、80 mg Q4W 投与群と比較して高い発現割合で認められた感染症に関連する TEAE は、結膜炎（0.7% vs 0.1%）及び口腔カンジダ症（0.7% vs 0.2%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.1）。

1 件以上の感染症に関連する重篤な有害事象が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W（0.7%、8 例）と 80 mg Q2W 投与群（0.4%、5 例）で同程度であった。イキセキズマブ 80 mg Q4W で認められた感染症に関連する重篤な有害事象は、蜂巣炎及び丹毒（各 2 例）、気管支肺炎、急性腎盂腎炎、扁桃炎、尿路感染、及び尿路性敗血症（各 1 例）であり、イキセキズマブ 80 mg Q2W で認められた感染症に関連する重篤な有

害事象は、虫垂炎（2 例）、蜂巣炎、口腔膿瘍、及び腹膜炎（各 1 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.4）。

1 件以上の感染症に関連する試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（0.3%、4 例）と 80 mg Q2W 投与群（0.3%、4 例）で同程度であった。イキセキズマブ 80 mg Q4W で認められた感染症に関連する試験中止に至った有害事象は、蜂巣炎、気管支肺炎、耳感染、及び尿路性敗血症（各 1 例）であり、イキセキズマブ 80 mg Q2W で認められた感染症に関連する試験中止に至った有害事象は、虫垂炎（2 例）、蜂巣炎及び骨髄炎（各 1 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.6）。

2.7.4.5.11.1.2.1.5 感染症の持続期間

イキセキズマブ投与併合群において、発現割合が 1%以上の感染症に関連する TEAE は気管支炎、鼻咽頭炎、副鼻腔炎、上気道感染及び尿路感染であり、これらの持続期間の中央値は約 1～2 週間であった。イキセキズマブ投与併合群におけるこれらの TEAE の持続期間の中央値は、プラセボ投与群と同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.10）。

2.7.4.5.11.1.2.1.6 注目すべき感染症

結核

1 件以上の結核に関連する TEAE が認められた被験者数は、イキセキズマブ投与併合群の 1 例に対し、プラセボ群では 0 例であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.11）。イキセキズマブ投与併合群の 1 例は、スクリーニング時に QuantiFERON®-TB Gold 検査が陽性で、RHBA 試験に組み入れられた後、潜伏結核の治療を受けた。したがって、本事象を TEAE とすることは不適切であった。PPC では、活動性結核は認められなかった。

カンジダ感染

カンジダ感染の結果は第 2.7.4.5.11.1.2.6 項に記載する。

ブドウ球菌感染

1 件以上のブドウ球菌感染に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（0.2%、4 例）及びプラセボ投与群（0.3%、2 例）で同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.12）。ブドウ球菌感染の種類は蜂巣炎又は不明であり、いずれも重篤な有害事象として報告されなかった。症例報告書（CRF）の情報に基づき、イキセキズマブ投与併合群 2 例のブドウ球菌感染の原因菌が同定され、いずれもコアグラーゼ陽性（すなわち、黄色ブドウ球菌）であった。

単純ヘルペス及び帯状疱疹

1 件以上の単純ヘルペス又は帯状疱疹に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（0.9%、22 例）とプラセボ投与群（0.8%、6 例）で同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.14）。

1 件以上の単純ヘルペスに関連する TEAE（広域用語。易感染宿主または正常宿主でよくみられる事象も含む）が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 0.9%（22 例）であり、プラセボ投与群では 0.5%（4 例）であった。単純ヘルペスに関連する TEAE のうち、イキセキズマブ投与併合群で最もよく認められた TEAE は口腔ヘルペスであった（0.6%、13 例）。1 件以上の単純ヘルペスに関連する TEAE（狭域用語。免疫抑制者に主にみられる事象）が認められた被験者は、イキセキズマブ投与併合群では 2 例（0.1%）であり、プラセボ群では 0 例であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.14）。

帯状疱疹に関連する TEAE（広域用語）は、イキセキズマブ投与併合群では認められなかったが、プラセボ群では 2 例（0.3%）に認められた。帯状疱疹に関連する TEAE（狭域用語）でも、同じ結果がみられた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.14）。

単純ヘルペス又は帯状疱疹に関連のする TEAE のうち、重症度が高度の事象は認められず、試験中止に至った有害事象はプラセボ群 1 例の帯状疱疹のみであった。

ウイルス肝炎

PPC では、ウイルス肝炎に関連する TEAE はみられなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.15）。

2.7.4.5.11.1.2.1.7 類似した感染症の分類集団

臨床的に重要な共通特性（解剖学的な位置、病原菌の種類など）を有すると考えられる、感染症関連の分類集団を評価するために、追加の解析を実施した。本解析から得られた重要な知見を以下に記載する（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.16）。

- 上気道感染に関連する TEAE（鼻咽頭炎、上気道感染など）：イキセキズマブ投与併合群（13.7%）では、プラセボ投与群（12.8%）と比較して 1 件以上の上気道感染に関連する TEAE が認められた被験者の割合が高かった。統計学的に有意な差はなかったものの、上気道感染は臨床的に重要な可能性があると考えられた。

2.7.4.5.11.1.2.1.8 日和見感染

日和見感染

1 件以上の日和見感染に関連する TEAE（広域用語）が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 32 例（1.4%）、プラセボ投与群 6 例（0.8%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.17）。

典型的な日和見感染

1 件以上の典型的な日和見感染に関連する TEAE（広域用語）が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（0.5%、12 例）でプラセボ投与群（0%、0 例）と比較して高かった。イキセキズマブ投与併合群で最もよく認められた TEAE は、口腔カンジダ症であった（0.4%、10 例）。カンジダ属以外の真菌感染は、いずれの投与群でも認められなかった。典型的な日和見感染に関連する TEAE（狭域用語）が認められた被験者は、イキセキズマブ投与併合群で 2 例（0.1%）であり、プラセボ投与群では認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.17）。

侵襲性真菌感染及び非侵襲性真菌感染

侵襲性真菌感染については、検索語の特異的な分類はしなかったが、ヒストプラスマ（*Histoplasma*）、コクシジオイデス属（*Coccidioides*）、及びクリプトコックス（*Cryptococcus*）などの病原菌による感染症については、前述の典型的な日和見感染に含めた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.17）。PPC において、これらの病原菌に起因する侵襲性真菌感染（真菌血症又は深部器官罹患）は認められなかった。非侵襲性真菌感染のみが特定され、カンジダ感染、白癬感染又は爪真菌症であった。

カンジダ感染に関する詳細な情報は第 2.7.4.5.11.1.2.6 項に記載する。

白癬感染（足部白癬など）を検索用語として用いた分類集団も評価した。イキセキズマブ投与併合群における 1 件以上の白癬感染に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 1.2%であり、プラセボ投与群（0.1%）と比較して高かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.16）。

2.7.4.5.11.1.2.1.9 Grade 2 以上の好中球数減少を伴う感染症に関連する TEAE

Grade 2（<1.5×10^9/L）以上の好中球数減少が認められた前後 14 日以内に発現した感染症に関連する TEAE を集計した。Grade 2 以上の好中球数減少を伴う感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は概して低く、イキセキズマブ投与併合群（0.3%）とプラセボ投与群（0.3%）で同じであった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.21）。イキセキズマブを投与された被験者で認められた Grade 2 以上の好中球数減少を伴う感染症に関連する TEAE は、尿路感染が 2 例（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群に各 1 例）、鼻咽頭炎が 2 例（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群）、副鼻腔気管支炎が 1 例（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群）、上気道感染が 1 例（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群）であった。プラセボ投与群では、消化管感染、細菌性関節炎が各 1 例に認められた。

2.7.4.5.11.1.2.2 PAC

イキセキズマブ投与併合群において 0.4%以上の発現割合で認められた感染症に関連する TEAE の要約を表 2.7.4.5-25 に示す。

表 2.7.4.5-25 イキセキズマブ投与併合群において 0.4%以上の発現割合で認められた感染症に関連する TEAE の要約
（導入投与期間）（PAC）（RHBA 及び RHBC 試験）

PT	PT	PBO (N=360) n (%)	ETN (N=739) n (%)	IXE80Q4W (N=729) n (%)	IXE80Q2W (N=734) n (%)	Total IXE[b] (N=1463) n (%)
1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者数	**Patients with ≥1 TEAE-Infections**	74 (20.6%)	159 (21.5%)	191 (26.2%)	190 (25.9%)	381 (26.0%)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	28 (7.8%)	55 (7.4%)	58 (8.0%)	61 (8.3%)	119 (8.1%)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	12 (3.3%)	34 (4.6%)	24 (3.3%)	27 (3.7%)	51 (3.5%)
尿路感染	Urinary tract infection	2 (0.6%)	5 (0.7%)	13 (1.8%)	10 (1.4%)	23 (1.6%)
気管支炎	Bronchitis	3 (0.8%)	9 (1.2%)	10 (1.4%)	6 (0.8%)	16 (1.1%)
咽頭炎	Pharyngitis	1 (0.3%)	7 (0.9%)	11 (1.5%)	4 (0.5%)	15 (1.0%)

PT	PT	PBO (N=360) n (%)	ETN (N=739) n (%)	IXE80Q4W (N=729) n (%)	IXE80Q2W (N=734) n (%)	Total IXE[b] (N=1463) n (%)
副鼻腔炎	Sinusitis	2 (0.6%)	4 (0.5%)	7 (1.0%)	6 (0.8%)	13 (0.9%)
インフルエンザ	Influenza	0	6 (0.8%)	6 (0.8%)	6 (0.8%)	12 (0.8%)
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (0.3%)	5 (0.7%)	4 (0.5%)	7 (1.0%)	11 (0.8%)
鼻炎	Rhinitis	0	3 (0.4%)	6 (0.8%)	5 (0.7%)	11 (0.8%)
口腔ヘルペス	Oral herpes	1 (0.3%)	4 (0.5%)	6 (0.8%)	4 (0.5%)	10 (0.7%)
足部白癬	Tinea pedis	1 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	6 (0.8%)	9 (0.6%)
外陰腟真菌感染	Vulvovaginal mycotic infection[a]	1 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
耳感染	Ear infection	1 (0.3%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	8 (0.5%)
扁桃炎	Tonsillitis	0	0	6 (0.8%)	2 (0.3%)	8 (0.5%)
結膜炎	Conjunctivitis	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	5 (0.7%)	6 (0.4%)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	5 (0.7%)	6 (0.4%)
蜂巣炎	Cellulitis	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	6 (0.4%)
麦粒腫	Hordeolum	2 (0.6%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	6 (0.4%)
外陰部腟カンジダ症	Vulvovaginal candidiasis[a]	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)

Abbreviations: ETN = etanercept; IXE = ixekizumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least 1 treatment-emergent adverse event in the specified category; PBO = placebo.
[a] Denominator adjusted because gender-specific event for females: N = 104 (placebo), N = 235 (etanercept), N = 231(ixekizumab 80 mg Q4W), N = 259 (ixekizumab 80 mg Q2W).
[b] Cut-off criteria for table chosen in order to allow for presentation of clinically important Candida infection events.
事象名：MedDRA ver.16.1
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.24.

1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（26.0%）で、エタネルセプト投与群（21.5%）と比較して統計学的に有意に高かった。

1 件以上の感染症に関連する重篤な有害事象が認められた被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 5 例（0.7%）、80 mg Q2W 投与群で 2 例（0.3%）、エタネルセプト投与群で 3 例（0.4%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.27）。1 件以上の感染症に関連する重症度が高度の TEAE が認められた被験者はイキセキズマブ投与併合群で 7 例（0.5%）、エタネルセプト投与群で 7 例（0.9%）であり、各イキセキズマブ投与群とエタネルセプト投与群の間でも差は認められなかった。1 件以上の感染症に関連する試験中止に至った有害事象が認められた被験者はイキセキズマブ投与併合群で 4 例（0.3%）、エタネルセプト投与群で 0 例であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.25 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.29）。

2.7.4.5.11.1.2.3 MPP

MPP では、各投与群の曝露期間は大幅に異なるため（第 2.7.4.1.2 項）、維持投与期間中に発現した感染症に関連する TEAE の 100 人年当たりの発現率の解析が必要であると考えた。MPP における 100 人年当たりの感染症に関連する TEAE の発現率を表 2.7.4.5-26 に示す。

表 2.7.4.5-26　100 人年当たりの感染症に関連する TEAE の発現率（MPP）

	PBO (N=402) n (IR)	IXE80Q12W (N=408) n (IR)	IXE80Q4W (N=416) n (IR)	Total IXE (N=824) n (IR)
Total Patient Years	184.1	269.5	326.7	596.2
Patients with ≥1 TEAE	143 (77.7)	197 (73.1)	233 (71.3)	430 (72.1)
Patients with ≥1 SAE	3 (1.6)	3 (1.1)	6 (1.8)	9 (1.5)
DCs due to AE	1 (0.2%)[a]	1 (0.2%)[a]	2 (0.5%)[a]	3 (0.4%)[a]

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; IXE = ixekizumab; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IR = incidence rate per 100 patient-years; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least 1 TEAE in the specified category; PBO = Placebo; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Percentages are provided since exposure-adjusted incidence rates were not calculated for discontinuations due to infection-related AEs.
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.46.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.49.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.51.

2.7.4.5.11.1.2.3.1　TEAE

100 人年当たりの 1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の率は、イキセキズマブ投与併合群で 72.1、80 mg Q12W 投与群で 73.1、80 mg Q4W 投与群で 71.3、及びプラセボ投与群で 77.7 であり、イキセキズマブ投与併合群及び各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.46）。

さらに、維持投与期間（MPP）におけるイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及びイキセキズマブ投与併合群の 100 人年当たりの 1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の率（それぞれ 71.3 及び 72.1）は、導入投与期間（PPC）での率（それぞれ 119.6 及び 118.4）より低かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.46 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.3）。これは、イキセキズマブ投与の最初の 12 週間（導入投与期間）に認められた感染症に関連する TEAE の発現率と比較して、イキセキズマブを 12 週間から 60 週まで投与した場合（維持投与期間）の感染症に関連する TEAE の発現率上昇が認められなかったことを示唆している。

MPP のイキセキズマブ投与併合群において、100 人年当たりの発現率が 2 以上の感染症に関連する TEAE を表 2.7.4.5-27 に示す。これらの TEAE はいずれも、イキセキズマブ投与併合群及び各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間で発現率に統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.4.5-27 イキセキズマブ投与併合群において 100 人年当たりの発現率が 2 以上の感染症に関連する TEAE（MPP）

PT	PT	PBO (N=402) n (IR)	IXE80Q12W (N=408) n (IR)	IXE80Q4W (N=416) n (IR)	Total IXE (N=824) n (IR)
合計（人年）	**Total Patient Years**	184.1	269.5	326.7	596.2
1 件以上の TEAE が認められた被験者数	**Patients with ≥1 TEAE**	143 (77.7)	197 (73.1)	233 (71.3)	430 (72.1)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	46 (25.0)	66 (24.5)	82 (25.1)	148 (24.8)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	31 (16.8)	38 (14.1)	38 (11.6)	76 (12.7)
副鼻腔炎	Sinusitis	10 (5.4)	16 (5.9)	15 (4.6)	31 (5.2)
インフルエンザ	Influenza	6 (3.3)	14 (5.2)	13 (4.0)	27 (4.5)
気管支炎	Bronchitis	4 (2.2)	15 (5.6)	12 (3.7)	27 (4.5)
尿路感染	Urinary tract infection	7 (3.8)	8 (3.0)	15 (4.6)	23 (3.9)
咽頭炎	Pharyngitis	6 (3.3)	11 (4.1)	8 (2.4)	19 (3.2)
胃腸炎	Gastroenteritis	9 (4.9)	8 (3.0)	7 (2.1)	15 (2.5)
足部白癬	Tinea pedis	1 (0.5)	5 (1.9)	9 (2.8)	14 (2.3)
鼻炎	Rhinitis	2 (1.1)	9 (3.3)	5 (1.5)	14 (2.3)
毛包炎	Folliculitis	2 (1.1)	5 (1.9)	8 (2.4)	13 (2.2)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	1 (0.5)	5 (1.9)	7 (2.1)	12 (2.0)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	1 (0.5)	6 (2.2)	6 (1.8)	12 (2.0)

Abbreviations: IXE = ixekizumab; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IR = incidence rate per 100 patient-years; PBO = Placebo; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least 1 TEAE in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
事象名：MedDRA ver.16.1
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.46.

1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群では 52.2%、80 mg Q12W 投与群で 48.3%、80 mg Q4W 投与群で 56.0%、プラセボ投与群では 35.6%であり、イキセキズマブ投与併合群及び各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間で発現割合に統計学的に有意差が認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.47）。しかし、前述のとおり、100 人年当たりの発現率では、統計学的に有意な投与群間差は認められなかった。

感染症に関連する TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。1 件以上の感染症に関連する重症度が高度の TEAE が認められた被験者の割合は、各投与群で同程度であった（イキセキズマブ投与併合群 2.5%、80 mg Q12W 投与群 1.7%、80 mg Q4W 投与群 3.4%、プラセボ投与群 1.5%）（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.48）。

2.7.4.5.11.1.2.3.2 重篤な有害事象

MPP において、1 件以上の感染症に関連する重篤な有害事象が認められた被験者の率（100 人年当たり）は、イキセキズマブ投与併合群で 1.5（9 例）、80 mg Q12W 投与群で

1.1（3 例）、80 mg Q4W 投与群で 1.8（6 例）、プラセボ投与群で 1.6（3 例）であり、同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.49）。

さらに、MPP におけるイキセキズマブ投与併合群及び 80 mg Q4W 投与群を、導入投与期間（PPC）の対応する投与群の発現率と比較した場合、100 人年当たりの 1 件以上の感染症に関連する重篤な有害事象が認められた被験者の率は増加しなかった（イキセキズマブ投与併合群で導入投与期間と維持投与期間で 2.4 vs. 1.5、80 mg Q4W 投与群で 3.0 vs.1.8 ）（ 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.49 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.5）。

PT 別では、イキセキズマブ投与併合群において 2 例以上に認められた感染症に関連する重篤な有害事象はなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.50）。

2.7.4.5.11.1.2.3.3 試験中止に至った有害事象

感染症に関連する試験中止に至った有害事象の発現例数は少なく、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群では 1 例、80 mg Q4W 投与群では 2 例、及びプラセボ投与群では 1 例であった。PT 別では、イキセキズマブ投与併合群において、2 例以上認められた感染症に関連する試験中止に至った有害事象はなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.51）。

2.7.4.5.11.1.2.3.4 維持投与期間に対する導入投与期間の投与量の影響

導入投与期間の投与量が及ぼす影響を評価したところ、維持投与期間の以下の項目について、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群では IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群と比較して、発現割合に統計学的に有意な増加は認められなかった。

- 感染症に関連する TEAE（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.54）
- 重症度が高度の感染症に関連する TEAE（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.55）
- 感染症に関連する重篤な有害事象（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.56）
- 感染症に関連する試験中止に至った有害事象（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.57）
- 結核（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.68）、カンジダ感染及びブドウ球菌感染（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.69）、並びに単純ヘルペス及び帯状疱疹（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.71）などの感染症のグループ
- 日和見感染に関連する TEAE、並びに典型的な日和見感染に関する TEAE（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.73）

2.7.4.5.11.1.2.3.5 感染症の持続期間

イキセキズマブ投与併合群において、発現割合が 1%以上の感染症に関連する TEAE の持続期間を評価した。イキセキズマブ投与併合群では、これらの TEAE の大部分は持続期間の中央値が 2 週間未満であり、持続期間の中央値が 2 週間を超える TEAE は足部白癬（9.14 週）、口腔カンジダ症（7.93 週）、毛包炎（6.71 週）、結膜炎（3.57 週）、外耳炎（3.00 週）、及び鼻炎（2.07 週）であった。そのうち、口腔カンジダ症、毛包炎、

及び鼻炎の持続期間の中央値は、イキセキズマブ投与併合群でプラセボ投与群と比較して長かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.61）。

発現割合が 1%以上の感染症に関連する TEAE の持続期間を評価した結果、IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群と比較して、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群で、持続期間の中央値が 1 週間超長かった TEAE は結膜炎及び口腔カンジダ症であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.62）。

2.7.4.5.11.1.2.3.6 注目すべき感染症

結核

結核に関連する TEAE として、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例に潜伏結核が認められ、試験中止に至った。イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及びプラセボ投与群では結核に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.63）。

カンジダ感染

カンジダ感染の結果は第 2.7.4.5.11.1.2.6 項に記載する。

ブドウ球菌感染

1 件以上のブドウ球菌感染に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群では 0.2%（2 例）、80 mg Q4W 投与群では 0.5%（2 例）、プラセボ投与群では 0.2%（1 例）であり、80 mg Q12W 投与群では認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.64）。

単純ヘルペス及び帯状疱疹

1 件以上の単純ヘルペス又は帯状疱疹に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 1.9%（16 例）、80 mg Q12W 投与群では 2.2%（9 例）、80 mg Q4W 投与群で 1.7%（7 例）及びプラセボ投与群では 1.7%（7 例）であった。イキセキズマブ投与併合群及び各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間で統計学的有意差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.66）。

1 件以上の単純ヘルペスに関連する TEAE（広域用語）が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 1.7%（14 例）、80 mg Q12W 投与群で 2.0%（8 例）、80 mg Q4W 投与群で 1.4%（6 例）及びプラセボ投与群で 1.5%（6 例）であった。イキセキズマブ投与併合群及び各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間で統計学的有意差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.66）。

1 件以上の帯状疱疹に関連する TEAE（広域用語）が認められた被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群、80 mg Q4W 投与群、プラセボ投与群でそれぞれ 1 例であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.66）。

ウイルス肝炎

MPP では、ウイルス肝炎に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.67）。

2.7.4.5.11.1.2.3.7 日和見感染

日和見感染

1 件以上の日和見感染に関連する TEAE（広域用語）が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群では 4.0%（33 例）、80 mg Q12W 投与群では 2.7%（11 例）、80 mg Q4W 投与群で 5.3%（22 例）及びプラセボ投与群では 2.0%（8 例）であり、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.72）。

典型的な日和見感染

1 件以上の典型的な日和見感染に関連する TEAE（広域用語）が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群では 2.4%、80 mg Q12W 投与群では 2.0%、80 mg Q4W 投与群では 2.9%及びプラセボ投与群では 0.7%であり、イキセキズマブ投与併合群及び 80 mg Q4W 投与群でプラセボ投与群と比較して高かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.72）。典型的な日和見感染に関連する TEAE（広域用語）として、カンジダ感染に関連する事象及び結核に関連する事象（潜伏結核及び結核検査結果陽性）が認められ、活動性結核及び再活動性結核は認められなかった。

1 件以上の典型的な日和見感染に関連する TEAE（狭域用語）が認められた被験者の割合では、イキセキズマブ投与併合群（0.2%）及び各イキセキズマブ投与群（80 mg Q12W 投与群 0%、80 mg Q4W 投与群 0.2%）とプラセボ投与群（0.2%）の投与群間で差は認められなかった。典型的な日和見感染に関連する TEAE（狭域用語）の内訳は潜伏結核及び食道カンジダ症であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.72）。

侵襲性真菌感染及び非侵襲性真菌感染

MPP では侵襲性真菌感染は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.72）。非侵襲性真菌感染は特定され、カンジダ感染、白癬感染又は爪真菌症のみであった。

2.7.4.5.11.1.2.3.8 Grade 2 以上の好中球数減少を伴う感染症に関連する TEAE

Grade 2 以上の好中球数減少を伴う感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は概して低く、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群（0.5%）、80 mg Q4W 投与群（0.5%）とプラセボ投与群（0%）との間に大きな違いはなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.77）。イキセキズマブ併合群で認められた Grade 2 以上の好中球数減少を伴う感染症に関連する TEAE は、鼻咽頭炎が 3 例、上気道感染が 1 例であった。

2.7.4.5.11.1.2.4 APS

2.7.4.5.11.1.2.4.1 TEAE

APS において、1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）は 46.9 であった。この発現率は、最初の 12 週間の導入投与期間（PPC）でイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群、及びイキセキズマブ投与併合群に認められた 100 人年当たりの発現率（それぞれ 119.6、117.3、118.4）と比較して低かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.83 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.3）。

100 人年当たりの発現率が 2 以上の感染症に関連する TEAE は鼻咽頭炎（16.6）、上気道感染（8.7）、副鼻腔炎（3.7）、尿路感染（3.2）、気管支炎（3.0）、咽頭炎（2.5）、及びインフルエンザ（2.4）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.83）。

1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、52.8%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.84）。感染症に関連する TEAE の大多数（2120/2219 例）は、重症度が軽度又は中等度であり、1 件以上の感染症に関連する高度の TEAE が認められた被験者の割合は 2.3%（98 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.85）。

2.7.4.5.11.1.2.4.2 重篤な有害事象

APS において、1 件以上の感染症に関連する重篤な有害事象が認められた被験者の率（100 人年当たり）は 1.5（69 例）であり、最初の 12 週間の導入投与期間（PPC）におけるイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（3.0）、80 mg Q2W 投与群（1.9）、及びイキセキズマブ投与併合群（2.4）と比較して低かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.86 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.5）。

3 例以上に認められた感染症に関連する重篤な有害事象は、蜂巣炎（14 例）、虫垂炎（4 例）、気管支肺炎（3 例）、憩室炎（3 例）、丹毒（3 例）、肺炎（3 例）、及び尿路感染（3 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.86）。

1 件以上の感染症に関連する重篤な有害事象が認められた被験者の割合は、1.6%（69 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.87）。

2.7.4.5.11.1.2.4.3 試験中止に至った有害事象

APS において、1 件以上の感染症に関連する試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は 0.8%（32 例）であった。2 例以上に認められた感染症に関連する試験中止に至った有害事象は、潜伏結核（7 例）、蜂巣炎（3 例）、虫垂炎（2 例）、及び気管支肺炎（2 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.88）。

2.7.4.5.11.1.2.4.4 感染症の持続期間

APS において、感染症に関連する TEAE の持続期間（週単位）を、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.89 に示す。持続期間の中央値が 3 週間以上であった感染症に関連する TEAE は、毛包炎（5.29 週）、口腔カンジダ症（6.07 週）、及び足部白癬（14.00 週）であった。

2.7.4.5.11.1.2.4.5 注目すべき感染症

結核

APS における結核に関連する TEAE は、9 例（0.2%）に報告された（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.90）。

結核に関連する TEAE を広域用語で評価したところ、8 例に潜伏結核が、1 例に活動性又は再活性化した結核の疑いが認められた。1 例（RHAZ [redacted]）に認められた結核は

QuantiFERON®-TB Gold 検査の数値結果に基づいたもので、検査会社のガイダンスに従って解釈されたものではなかった（QuantiFERON® US package insert, 2006）。本被験者（RHAZ [redacted]）についての詳細情報は第 2.7.4.7.1.1 項に示す。

カンジダ感染

カンジダ感染の結果は、第 2.7.4.5.11.1.2.6 項に記載する。

ブドウ球菌感染

APS において、1 件以上のブドウ球菌感染に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 0.6%（26 例）であった。PT 別では、2 例以上に認められた、ブドウ球菌感染に関連する TEAE は、ブドウ球菌感染（15 例）、ブドウ球菌性蜂巣炎（2 例）、ブドウ球菌性耳感染（2 例）、ブドウ球菌性菌血症（2 例）及びブドウ球菌皮膚感染（2 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.91）。

単純ヘルペス及び帯状疱疹

APS において、1 件以上の帯状疱疹又は単純ヘルペスに関連する TEAE が認められた被験者の割合は 2.8%（117 例）であった。1 件以上の単純ヘルペスに関連する TEAE が認められた被験者の割合は 2.2%（94 例）であり、1 件以上の帯状疱疹に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 0.5%（23 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.92）。単純ヘルペス又は帯状疱疹感染に関連した重篤な有害事象は認められなかった。

ウイルス肝炎

APS ではウイルス肝炎に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.93）。APS では B 型肝炎感染症の TEAE は認められなかった。

2.7.4.5.11.1.2.4.6 日和見感染

日和見感染

APS において、1 件以上の日和見感染に関連する TEAE（広域用語）が認められた被験者の割合は 4.9%（208 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.94）。

典型的な日和見感染

典型的な日和見感染に関連する TEAE（広域用語）のうち、最もよく認められた TEAE は、口腔カンジダ症（56 例、1.3%）、ツベルクリン反応陽性（14 例、0.3%）及び潜伏結核（8 例、0.2%）であった。

RHAZ 試験の 1 例（RHAZ [redacted]）に、活動性又は再活性化した結核の疑いが認められた。第 2.7.4.5.11.1.2.4.5 項のとおり、これは QuantiFERON®-TB Gold 検査結果の数値に基づいたものであり、検査会社のガイダンスに従って解釈されたものではなかった。

侵襲性真菌感染及び非侵襲性真菌感染

APS において、MedDRA 基本語（PT）に基づく、真菌感染（病原菌は特定されていない）に関連した TEAE の発現例数は 34 例であった。この内訳は、真菌感染（14 例）、皮膚真菌感染（14 例）、真菌性性器感染（3 例）、及び真菌性耳感染（3 例）であり（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.84）、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。

これらの TEAE のうち、試験中止に至った、又は非経口抗真菌療法を必要とした重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.95）。これらの真菌感染に関連した TEAE はカンジダ感染又は白癬感染に起因する可能性が示唆されるが、病因にかかわらず、非侵襲性真菌感染であると考えられた。また、外陰腟真菌感染が 17 例に、口腔真菌感染が 5 例に認められ、これらはカンジダ症である可能性が非常に高いと考えられた。APS では、治験依頼者によって侵襲性と評価された真菌感染（真菌血症又は深部器官感染）は認められなかった。

2.7.4.5.11.1.2.4.7 Grade 2 以上の好中球数減少を伴う感染症に関連する TEAE

Grade 2 以上の好中球数減少を伴う感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は概して低く、イキセキズマブ投与群で 0.5%（19 例）に認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.96）。イキセキズマブ併合群で 2 以上に認められた Grade 2 以上の好中球数減少を伴う感染症に関連する TEAE は、鼻咽頭炎が 12 例、上気道感染が 4 例、尿路感染が 2 例であった。

2.7.4.5.11.1.2.5 ARA

ARA において、100 人年当たりの 1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の率は 45.6 であり、APS で認められた発現率（46.9）と同程度であった。100 人年当たりの発現率が 2 以上の感染症の関連する TEAE は、上気道感染（10.7）、尿路感染（7.9）、鼻咽頭炎（7.9）、気管支炎（3.7）、咽頭炎（2.8）、副鼻腔炎（2.6）、胃腸炎（2.1）、及びインフルエンザ（2.1）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.99）。

1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、45.7%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.100）。感染症に関連する TEAE の大多数は、重症度が軽度又は中等度であり、1 件以上の感染症に関連する高度の TEAE が認められた被験者の割合は 3.0%（16 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.101）。

2.7.4.5.11.1.2.6 カンジダ感染

方法

カンジダ感染に関連する TEAE の発現例数及びその割合を各解析集団で要約した。カンジダ感染に関連する TEAE は、HLT「カンジダ感染」に分類される PT 及びカンジダ感染に関連していると思われるその他の PT（口腔真菌感染や外陰腟真菌感染など）とした。この解析に含めた検索語を PSAP（5.3.5.3-5-Program safety analysis plan）に示す。

カンジダ感染に関連する TEAE について、カンジダ感染の種類（食道カンジダ症、口腔カンジダ症／口腔真菌感染／中咽頭カンジダ症、外陰部腟カンジダ症/外陰腟真菌感染及び他のカンジダ感染）、重症度、件数（1、2～3、又は≥4）、持続期間、治療、転帰、並びにリスク因子（年齢、肥満、糖尿病及び副腎皮質ステロイド又は抗菌薬の併用投与など）を評価した。

2.7.4.5.11.1.2.6.1 PPC

PPC におけるカンジダ感染に関連する TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-28 に示す。各解析セットにおけるカンジダ感染に関連する TEAE の発現率（100 人年当たり）の要約を表 2.7.4.5-29 に示す。

PPC において、1 件以上のカンジダ感染に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（1.0%）でプラセボ群（0.5%）と比較して高かった。カンジダ感染に関連する TEAE のうち、ほとんどの事象は重症度が軽度又は中等度であり、重篤な有害事象又は試験中止に至った有害事象はなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.25 、 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.4 及 び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.6）。

1 件以上の口腔カンジダ症に関連する TEAE（口腔カンジダ症、口腔真菌感染及び中咽頭カンジダ症）が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群（0.8%）でプラセボ投与群（0%）と比較して高く、80 mg Q4W 投与群（0.2%）と比較しても高かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.129）。1 件以上の口腔カンジダ症に関連する TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）率は、イキセキズマブ投与併合群で 2.1、80 mg Q4W 投与群で 0.8、80 mg Q2W 投与群で 3.4、及びプラセボ群で 0 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.130）。

重症度別にカンジダ感染に関連する TEAE を評価したところ、1 例（RHBA [redacted]）で導入投与期間中に高度のカンジダ性外耳炎が認められた。この症例の要約を第 2.7.4.7.1.1.1 項に示す。

表 2.7.4.5-28 カンジダ感染に関連する TEAE の発現例数及び割合（導入投与期間）（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

Category/PT	Category/PT	PBO (N=791) n (%)	IXE80Q4W (N=1161) n (%)	IXE80Q2W (N=1167) n (%)	Total IXE (N=2328) n (%)
カンジダ感染に関連する TEAE	***Candida* Infections**	4 (0.5%)	7 (0.6%)	16 (1.4%)	23 (1.0%)
外陰腟真菌感染	Vulvovaginal mycotic infection[a]	1 (0.4%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
外陰部腟カンジダ症	Vulvovaginal candidiasis[a]	2 (0.9%)	3 (0.8%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	0	2 (0.2%)	8 (0.7%)	10 (0.4%)
皮膚カンジダ	Skin candida	0	0	2 (0.2%)	2 (0.1%)
食道カンジダ症	Oesophageal candidiasis	0	0	1 (0.1%)	1 (0.0%)
口腔真菌感染	Oral fungal infection	0	0	1 (0.1%)	1 (0.0%)
カンジダ性外耳炎	Otitis externa candida	0	0	1 (0.1%)	1 (0.0%)
カンジダ性間擦疹	Intertrigo candida	1 (0.1%)	0	0	0

Abbreviations: IXE = ixekizumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least 1 TEAE in the specified category; PBO = Placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Denominator adjusted because gender-specific event for females: N = 232 (Placebo), N = 374 (ixekizumab 80 mg Q4W), N = 401 (ixekizumab 80 mg Q2W).

事象名：MedDRA ver.16.1

Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.114.

表 2.7.4.5-29 100 人年当たりのカンジダ感染に関連する TEAE の発現率（PPC、PAC、MPP 及び APS）

		Analysis Sets for Induction Dosing Regimens								
解析セット	Analysis Set	Primary Ps Placebo-Controlled				Ps Placebo- and Active-Controlled				
投与群	Treatment Group	PBO IR	IXE 80 Q4W IR	IXE 80 Q2W IR	Total IXE IR	PBO IR	ETN IR	IXE 80 Q4W IR	IXE 80 Q2W IR	Total IXE IR
合計（人年）	Total Patient-Years	180.0	265.9	268.6	534.5	83.2	169.2	167.6	168.9	336.5
カンジダ感染に関連する TEAE	*Candida* Infections	2.2	2.6	6.0	4.3	2.4	3.0	2.4	7.1	4.8
外陰腟真菌感染	Vulvovaginal mycotic infection[b]	1.9	2.3	2.2	2.3	4.2	1.9	1.9	3.3	2.7
外陰部腟カンジダ症	Vulvovaginal candidiasis[b]	3.8	3.5	1.1	2.3	0	1.9	3.8	0	1.8
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	0	0.8	3.0	1.9	0	0.6	0.6	3.0	1.8
皮膚カンジダ	Skin candida	0	0	0.7	0.4	0	0	0	1.2	0.6
食道カンジダ症	Oesophageal candidiasis	0	0	0.4	0.2	0	0	0	0.6	0.3
口腔真菌感染	Oral fungal infection	0	0	0.4	0.2	0	0	0	0.6	0.3
カンジダ性外耳炎	Otitis externa candida	0	0	0.4	0.2	0	0	0	0.6	0.3
性器カンジダ症	Genital candidiasis	NR	NR	NR	NR	0	1.2	0	0	0
カンジダ性間擦疹	Intertrigo candida	0.6	0	0	0	1.2	0	0	0	0

		Analysis Sets Inclusive of Maintenance or Longer-Term Dosing				
解析セット	Analysis Set	Ps Maintenance[a]				All Ps IXE Exposures
投与群	Treatment Group	PBO IR	IXE 80 Q12W IR	IXE 80 Q4W IR	Total IXE IR	IXE (All Doses Pooled) IR
合計（人年）	Total Patient-Years	184.1	269.5	326.7	596.2	4729.7
カンジダ感染に関連する TEAE	*Candida* infections	2.2	2.2	4.9	3.7	2.7
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	0.5	1.9	2.1	2.0	1.2
外陰腟真菌感染	Vulvovaginal mycotic infection[b]	0	1.1	2.0	1.6	1.1
外陰部腟カンジダ症	Vulvovaginal candidiasis[b]	1.6	0	1.0	0.5	1.5
カンジダ性亀頭炎	Balanitis candida[c]	0	0.6	0.4	0.5	0.1
皮膚カンジダ	Skin candida	0.5	0	0.6	0.3	0.2
食道カンジダ症	Oesophageal candidiasis	0.5	0	0.3	0.2	0.1
カンジダ性間擦疹	Intertrigo candida	0	0	0.3	0.2	0.1
口腔真菌感染	Oral fungal infection	0	0	0.3	0.2	0.1
中咽頭カンジダ症	Oropharyngeal candidiasis	0	0	0.3	0.2	<0.1
カンジダ感染	*Candida* infection	NR	NR	NR	NR	0.3
腋窩カンジダ症	Axillary candidiasis	NR	NR	NR	NR	<0.1
カンジダ性外耳炎	Otitis externa candida	NR	NR	NR	NR	<0.1
爪カンジダ症	Nail candida	NR	NR	NR	NR	<0.1

Note: There were no statistically significant differences between treatment groups in any analysis set.
Primary Maintenance Integrated Analysis Set: placebo PY=122.3, IXE80Q12W PY=180.6, IXE80Q4W PY=225.9.
All Psoriasis Analysis Set: IXE PY=3212.7
Abbreviations: ETN = etanercept; IXE = ixekizumab; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg Q12W; IR = incidence rate per 100 patient-years; N = number of patients in the analysis population; NR = not reported because not applicable to the designated analysis set; PBO = placebo.

[a] Maintenance Dosing Period Primary Population.
[b] Denominator adjusted because gender-specific event for females.
[c] Denominator adjusted because gender-specific event for males.

事象名：MedDRA ver.16.1
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.116.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.117.

2.7.4.5.11.1.2.6.2 PAC

PAC におけるカンジダ感染に関連する TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.4.7-26 に示す。

PAC において、1 件以上のカンジダ感染に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（1.1%）とエタネルセプト投与群（0.7%）とで同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.115）。カンジダ感染に関連する TEAE のうち、ほとんどの有害事象は重症度が軽度又は中等度であり、重篤な有害事象又は試験中止に至った有害事象はなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.25、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.28 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.29）。

2.7.4.5.11.1.2.6.3 MPP

MPP において、1 件以上のカンジダ感染に関連する TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（4.9）で、80 mg Q12W 投与群（2.2）及びプラセボ群（2.2）と比較して高かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.116）。維持投与期間（MPP）の 80 mg Q4W 投与群における 1 件以上のカンジダ感染に関連する TEAE が認められた被験者の率（4.9）は、導入投与期間（PPC）の 80 mg Q4W 投与群（2.6）と比較して高かった。

1 件以上の口腔カンジダ症に関連する TEAE（口腔カンジダ症、口腔真菌感染、及び中咽頭カンジダ症）が認められた被験者の率（100 人年当たり）は、イキセキズマブ投与併合群で 2.3、80 mg Q12W 投与群で 1.9、80 mg Q4W 投与群で 2.8、プラセボ群で 0.5 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.131）。1 件以上の口腔カンジダ症に関連する TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）について、維持投与期間（MPP）のイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の発現率（2.8）は、導入投与期間（PPC）のイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（0.8）より高かったが、導入投与期間のイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群（3.4）ほど高くはなかった。口腔カンジダ症に関連する TEAE のイキセキズマブ投与併合群での発現率（100 人年当たり）は、維持投与期間（2.3）及び導入投与期間（2.1）で同程度であった。また、イキセキズマブ投与併合群でプラセボ投与群と比較して高い傾向があり、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 80 mg Q12W 投与群と比較して高かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.129 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.131）。

MPP では、カンジダ感染に関連する重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.49 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.51）。

重症度別にカンジダ感染に関連する TEAE を評価したところ、維持投与期間中に 2 例（RHBA [redacted]、RHBA [redacted]）で高度の口腔カンジダ症が認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.48）。これらの症例の要約を第 2.7.4.7.1.1.1 項に示す。

2.7.4.5.11.1.2.6.4 APS

カンジダ感染に関連する TEAE の概要

APS におけるカンジダ感染に関連する TEAE の 100 人年当たりの発現率を表 2.7.4.5-29 に要約した。

APS における 1 件以上のカンジダ感染に関連する TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）は 2.7 であった。この発現率は、イキセキズマブ投与併合群における導入投与期間（PPC）及び維持投与期間（MPP）で認められた発現率（それぞれ 4.3、3.7）ほど高くはなかった。

1 件以上の口腔カンジダ症に関連する TEAE（口腔カンジダ症、口腔真菌感染、及び中咽頭カンジダ症）が認められた被験者の率（100 人年当たり）は 1.3 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.132）。この発現率は、イキセキズマブ投与併合群における導入投与期間（PPC）及び維持投与期間（MPP）で認められた発現率（それぞれ 2.1、2.3）ほど高くはなかった。

1 件以上のカンジダ感染に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 3.0%（128 例）であった。PT 別では、食道カンジダ症が 6 例、口腔カンジダ症に関連する TEAE（口腔カンジダ症、口腔真菌感染及び中咽頭カンジダ症）が 63 例、外陰部腟カンジダ症又は外陰腟真菌感染が 37 例、その他のカンジダ感染に関連する TEAE（皮膚カンジダなど）が 32 例に認められた（外陰部腟カンジダ症のみ、女性を母数とした。N=1358）（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.118）。カンジダ感染に関連する TEAE の持続期間の中央値は、8.7 週間であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.119）。

カンジダ感染に関連する重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。カンジダ感染に関連する TEAE のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、カンジダ感染に関連する高度の TEAE は 3 例に認められた。これらの高度の TEAE は、重篤な有害事象ではなく、試験中止にも至らなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.85 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.88）。

口腔カンジダ症

口腔カンジダ症に関連する TEAE（口腔カンジダ症、口腔真菌感染、及び中咽頭カンジダ症）は 63 例に認められた。そのうち 47 例は 1 件のみの発現、16 例は 2～3 件の発現、3 例は 4 件以上の発現であった。4 件以上の事象が認められた 3 例のうち、1 例は軽度の口腔カンジダ症が複数回発現し、フルコナゾールによる治療を受けた。口腔カンジダ症はすべて 31 日以内に消失した。もう 1 例は、軽度の口腔カンジダ症（ナイスタチンによる治療）、中等度の口腔真菌感染（フルコナゾールによる治療）、軽度の皮膚カンジダ 2 件（beta-nystatin zinc oil、クロトリマゾール・クリーム、及び nystatin-zinc oil による治療）を発現し、いずれも 31 日以内に消失した。残りの 1 例は、中等度の口腔カンジダ症／咽喉カンジダ症（経口アムホテリシンにる治療、持続期間 58 日）、中等度カンジダ性真菌症（舌）疑いが 2 件（持続期間 31 日未満）、軽度の口腔カンジダ症（持続期間 73 日）を発現した。これらの事象の転帰は回復であった。

口腔カンジダ症、口腔真菌感染、及び中咽頭カンジダ症の持続期間は、0.7～78 週間であった。これら事象の持続期間の平均値は 3.03～9.59 週間の範囲であり、中央値は 2.14～4.50 週間の範囲であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.119）。

持続期間が 60 日以上の口腔カンジダ症に関連する TEAE が認められた被験者は 14 例であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.120）。これら TEAE のほとんどが軽度又

は中等度であり、高度の TEAE は 1 例（RHBA [redacted]）に認められた口腔カンジダ症 1 件のみであった（本症例の要約は第 2.7.4.7.1.1.1 項）。14 例のうち 10 例は、事象発現から 1～3 ヵ月後まで抗真菌性薬物による治療を受けていない、又は抗真菌性薬物による治療を一切受けていなかった。

口腔カンジダ症に関連する TEAE の転帰を評価したところ、13 例で TEAE の消失日が報告されていなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.121）。これら TEAE のほとんどが軽度又は中等度であり、高度の TEAE は 1 例（RHBA [redacted]）に認められた口腔カンジダ症 1 件のみであった（本症例の要約は第 2.7.4.7.1.1.1 項）。13 例のうち 4 例の TEAE は、試験のデータベースロック日近くで発現したものであった。2 例は抗真菌性薬物による治療を受けなかった。残り 7 例のうち、5 例は事象発現前に抗菌薬による治療を受け（そのうち 1 例は副腎皮質ステロイドを併用していた）、5 例は肥満であった（そのうち 1 例は糖尿病の既往もあった）。

食道カンジダ症

食道カンジダ症は 6 例に発現し、いずれも転帰は回復であった。5 例の食道カンジダ症は 2 ヵ月以内に消失した。残りの 1 例は、口腔カンジダ症及び食道カンジダ症を併発し、食道口腔カンジダ症の持続期間が 126 日であり、最初にベンジダミンによる治療を受け、事象発現から約 2 ヵ月後に抗真菌性薬物の投与が開始された。

6 例のうち 4 例は、ベースライン時に、本事象のリスク因子（年齢 65 歳以上、肥満）を有していた。

少なくとも 2 例は、臨床症状に基づいて食道カンジダ症と診断されており、確定診断のための追加検査は実施されなかった。

6 例のうち 4 例は、本事象発現時にイキセキズマブ 80 mg Q4W の投与を受けており、2 例はイキセキズマブ 80 mg Q2W の投与を受けていた。

これら被験者の叙述を第 2.7.4.7.1.1.1 項に示す

外陰部腟カンジダ症／外陰腟真菌感染

外陰部腟カンジダ症又は外陰腟真菌感染の TEAE は 37 例に認められた。そのうち 27 例が 1 件のみの発現、10 例が 2～3 件の発現であり、4 件以上発現した被験者はいなかった。

外陰部腟カンジダ症及び外陰腟真菌感染の持続期間の範囲は、0.4～78.6 週間であった。持続期間の平均値はそれぞれ 7.21 及び 4.34 週間で、中央値はそれぞれ 1.57 及び 1.00 週間であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.119）。

持続期間が 31 日以上の事象は 8 例に認められ（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.122）、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。これら 8 例のうち 4 例は 60 日以内に回復した。残りの 4 例は、持続期間が 60 日を超えており、2 例は事象発現時に治療を受けておらず、1 例は抗真菌性薬物による治療を一切受けていなかった。さらに、4 例全例が肥満であり、1 例は他のリスク因子（副腎皮質ステロイドの併用及び年齢が 65 歳以上）も有していた。

外陰部腟カンジダ症又は外陰腟真菌感染の TEAE の転帰を評価したところ、3 例で TEAE の消失日が報告されていなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.123）。こ

れらの TEAE はいずれも重症度が軽度又は中等度であった。治験担当医師によって治験薬との因果関係をありと判断された TEAE はなかった。これら 3 例のうち 2 例は肥満であり、そのうち 1 例はベースラインの BMI が 48 を超えていた。

その他のカンジダ感染に関連する TEAE

その他のカンジダ感染に関連する TEAE（皮膚カンジダを含む）は 32 例で認められた。そのうち 23 例が 1 件のみの発現、8 例が 2～3 件の発現、1 例が 4 件以上の発現であった。4 件以上の事象が認められた 1 例は、前述のとおり、軽度の口腔カンジダ症、中等度の口腔真菌感染、及び軽度の皮膚カンジダ 2 件を発現し、いずれも 31 日以内に消失した。

その他のカンジダ感染に関連する TEAE の持続期間の範囲は、0.1～57.1 週間であった。持続期間の平均値は 1.43～20.86 週間の範囲で、中央値は 1.43～20.86 週間の範囲であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.119）。

持続期間が 60 日以上の事象は 6 例に認められ（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.124）、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。持続期間が最長である 2 例のうち、1 例は事象の発現から約 2 ヵ月後に抗真菌性薬物による治療を開始し、1 例は抗真菌性薬物による治療を一切受けていなかった。残り 4 例については、3 例が副腎皮質ステロイドを併用しており、そのうち 2 例は肥満でもあった。

その他のカンジダ感染に関連する TEAE の転帰を評価したところ、11 例で TEAE の消失日が報告されていなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.125）。これら 11 例のうち 5 例の TEAE は、試験のデータベースロック日近くで発現したものであった。残り 6 例のうち、2 例は抗真菌性薬物による治療を長期間受けておらず、1 例は事象発現前に長期間にわたる抗菌薬の治療を受けており、皮膚カンジダが認められた 2 例は、ベースライン時の BMI が 48 を超えていた（そのうち 1 例は糖尿病の既往もあり）。

リスク因子

APS 集団において、カンジダ感染に関連する TEAE のリスク因子を解析した。1 件以上のカンジダ感染に関連する TEAE が認められた被験者における 65 歳以上の被験者の割合（10.2%）は、APS 集団全体における 65 歳以上の被験者の割合（7.1%）と比較してわずかに高かった。しかし、肥満患者、糖尿病患者、及び副腎皮質ステロイドによる併用治療を受けている被験者の割合は、カンジダ感染に関連する TEAE が認められた被験者と APS 集団全体で同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.126）。

2.7.4.5.11.1.2.6.5 ARA

ARA において、1 件以上のカンジダ感染に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 0.9%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.127）。

2.7.4.5.11.1.2.7 臨床的に重要な症例

臨床的に重要な感染症に関連する TEAE が認められた被験者一覧を付録表 2.7.4.7-27 に示す。免疫抑制剤の投与を受けている乾癬被験者又は関節リウマチ被験者において、臨床的に重要と考えられる、様々な器官系及び／又は病原体を含んだ、感染症に関連のあ

る重篤な有害事象を選択した。さらに、臨床的に重要と判断された、多発性又は再発性の感染症に関連する重篤な有害事象も選択した。

これらの TEAE を発現した被験者の叙述を 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.128 に示す。

2.7.4.5.11.1.2.8 結論

感染症に関する所見は、イキセキズマブの既知の免疫抑制作用と一致している。

1 件以上の感染症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブを投与併合群でプラセボ投与群及びエタネルセプト投与群と比較して高かった。最もよく認められた TEAE は、非重篤かつ重症度が軽度又は中等度の上気道感染に関連する TEAE（鼻咽頭炎、上気道感染など）であった。イキセキズマブ投与併合群では、感染症に関連する重篤な有害事象が認められたが、発現割合はプラセボ投与群及びエタネルセプト投与群と同程度であった。感染症に関連する TEAE をイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群と 80 mg Q4W 投与群で比較した結果、全般的に明確な用量反応性は認められなかった。

感染症に関連する TEAE を 100 人年当たりの発現率で評価した結果、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及びイキセキズマブ投与併合群いずれも、導入投与期間と比較して維持投与期間での発現率の増加は認められなかった。

導入投与期間及び維持投与期間のいずれの投与期間においても、侵襲性真菌感染は認められず、イキセキズマブを投与された被験者では結核の再活性化及び B 型肝炎は認められなかった。

カンジダ症に関する所見は、イキセキズマブの IL-17A 阻害という作用機序との関連が示唆された。

導入投与期間に認められたカンジダ感染に関連する TEAE の発現割合を、イキセキズマブ投与併合群とプラセボ投与群で比較したところ、イキセキズマブ投与群の方が高かった。口腔カンジダ症に関連する TEAE の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群でプラセボ投与群と比較して高く、したがって、この種類の感染症のリスクは相対的に大きいことが示唆された。

口腔カンジダ症に関連する TEAE のイキセキズマブ投与併合群での発現率（100 人年当たり）は、導入投与期間及び維持投与期間で同程度であった。

カンジダ感染に関連する TEAE は、APS の被験者の約 3.0%に認められた。

導入投与期間及び維持投与期間のいずれの投与期間においても、カンジダ感染に関連する TEAE（口腔カンジダ症に関連する TEAE を含む）は、いずれも非重篤であり、試験中止に至ったものはなかった。カンジダ症に関連する TEAE のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、治療によって十分に管理されていた。

2.7.4.5.11.2 血球減少症

2.7.4.5.11.2.1 解析方法

血球減少症に関連する TEAE は、SMQ「造血障害による血球減少症」並びにその sub-SMQ「造血障害による白血球減少症」及び「造血障害による血小板減少症」に分類され

る PT と定義した。本解析に関する詳細は、PSAP（5.3.5.3-5-Program safety analysis plan）に示す。

2.7.4.5.11.2.2 血球減少症に関する有害事象

2.7.4.5.11.2.2.1 PPC

SMQ 及び sub-SMQ の血球減少症に関連する TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-30 に示す。

PPC において、SMQ「造血障害による血球減少症」による、1 件以上の血球減少症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 0.6%（15 例）、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 0.5%（6 例）、80 mg Q2W 投与群で 0.8%（9 例）、プラセボ投与群で 0.4%（3 例）であり、投与群間に差は認められなかった。

最も多く認められた TEAE は好中球減少症及び好中球数減少であり、発現割合はイキセキズマブ投与併合群でそれぞれ 0.3%（7 例）及び 0.1%（2 例）、プラセボ投与群でそれぞれ 0.1%（1 例）及び 0%（0 例）であった。さらに、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群ではそれぞれ 0.3%（3 例）及び 0%（0 例）、80 mg Q2W 投与群ではそれぞれ 0.3%（4 例）及び 0.2%（2 例）であり、これらの TEAE の発現割合は 80 mg Q4W 投与群と 80 mg Q2W 投与群で同程度であった。

白血球減少症及び白血球数減少の発現例数は少なく、白血球減少症はイキセキズマブ投与併合群で 1 例に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。白血球数減少は、イキセキズマブ投与併合群で 2 例（0.1%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。これら 3 例はいずれもイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の被験者であった。

リンパ球減少症の発現例数も少なく、イキセキズマブ投与併合群で 2 例（0.1%）、プラセボ投与群で 1 例（0.1%）に認められた。イキセキズマブ投与併合群の 2 例はすべて 80 mg Q4W 投与群の被験者であった。

血小板減少症は、イキセキズマブ投与併合群で 4 例（0.2%）に認められ、プラセボ投与群では 0 例であった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群ではいずれも 2 例（0.2%）に認められた。

PPC では、いずれの投与群でも、血球減少症に関連する重篤な有害事象（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.2）及び試験中止に至った有害事象（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.3）は認められなかった。

表 2.7.4.5-30 SMQ 及び Sub-SMQ の血球減少症に関連する TEAE の発現例数及び割合（PPC）

	SMQ or Sub-SMQ Term Type PT	Placebo N=791 n (%)	80 mg Q4W N=1161 n (%)	80 mg Q2W N=1167 n (%)	Total IXE N=2328 n (%)
1 件以上の血球減少症に関連する TEAE が認められた被験者数	**Patients with ≥1 TEAE of Cytopenia**	3 (0.4)	6 (0.5)	9 (0.8)	15 (0.6)
造血障害による白血球減少症	**Haematopoietic leukopenia**				
狭域用語	Narrow	3 (0.4)	4 (0.3)	7 (0.6)	11 (0.5)
好中球減少症	Neutropenia	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.3)	7 (0.3)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
白血球数減少	White blood cell count decreased	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
リンパ球減少症	Lymphopenia	1 (0.1)	2 (0.2)	0	2 (0.1)
白血球減少症	Leukopenia	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
Ｂリンパ球数減少	B-lymphocyte count decreased	1 (0.1)	0	0	0
Ｔリンパ球数減少	T-lymphocyte count decreased	1 (0.1)	0	0	0
造血障害による血小板減少症	**Hematopoietic thrombocytopenia**				
狭域用語	Narrow	0	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
血小板減少症	Thrombocytopenia	0	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)

Note: A patient may have reported >1 event in an SMQ or sub-SMQ.
Abbreviations: 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE = ixekizumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N= number of patients randomized to a treatment group; n = number of patients within a treatment within a category; SMQ = standard MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event.
事象名：MedDRA ver. 17.1
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.1.

2.7.4.5.11.2.2.2 PAC

PAC において、SMQ 及び sub-SMQ の血球減少症に関連する TEAE の概要を付録表 2.7.4.7-28 に示す。

PAC において、SMQ「造血障害による血球減少症」による、1 件以上の血球減少症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 0.8%、エタネルセプト投与群で 1.5%及びプラセボ投与群で 0.3%であり、同程度であった。

好中球減少症の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群で 0.3%であり、エタネルセプト投与群（1.1%）と比較して低く、プラセボ投与群（0.3%）とは同程度であった。さらに、イキセキズマブ投与群 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群の発現割合はそれぞれ 0.3%及び 0.4%であり同程度であった。好中球数減少の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群で 0.1%であり、エタネルセプト投与群（0.3%）及びプラセボ投与群（0%）の間に差は認められなかった。イキセキズマブ投与併合群では好中球数減少は 2 例に認められ、いずれもイキセキズマブ投与群 80 mg Q2W 投与群の被験者であった。

白血球減少症は、イキセキズマブ投与併合群で 0.1%に認められ、エタネルセプト投与群では 0.3%、プラセボ投与群では 0%であった。イキセキズマブ投与併合群で白血球減少症を発現した 1 例は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の被験者であった。

リンパ球減少症はほとんど認められず、イキセキズマブ投与併合群の発現割合は 0.1%であり、エタネルセプト投与群及びプラセボ投与群では認められなかった（付録表 2.7.4.7-28）。

血小板減少症は、イキセキズマブ投与併合群で 0.2%に認められ、エタネルセプト投与群では 0.3%、プラセボ投与群では 0%であった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群では、それぞれ 0.3%、0.1%に認められた。

PAC では、いずれの投与群でも、血球減少症に関連する重篤な有害事象（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.6）及び試験中止に至った有害事象（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.7）は認められなかった。

2.7.4.5.11.2.2.3 MPP

MPP では、維持投与期間における、SMQ「造血障害による血球減少症」による 1 件以上の血球減少症に関連する TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）は、イキセキズマブ投与併合群で 1.2 であり、プラセボ投与群の 1.6 と同程度であった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群では 1.5 であり、80 mg Q12W 投与群の 0.7 と比較して高かったが、統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.9）。

白血球減少症、リンパ球減少症及び血小板減少症の 100 人年当たりの発現率に、イキセキズマブ投与併合群、プラセボ投与群、80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で、統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.9）。

MPP では、いずれの投与群でも血球減少症に関連する重篤な有害事象（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.10）及び試験中止に至った有害事象（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.11）は認められなかった。

1 件以上の血球減少症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 0.8%、プラセボ投与群で 0.7%であり、同程度であった。イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群での割合では、それぞれ 0.5%、1.2%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.12）。

好中球減少症の発現割合はイキセキズマブ投与併合群では 0.5%であり、プラセボ投与群の 0%との間に大きな違いはなかった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群での割合は 0.7%、80 mg Q12W 投与群では 0.2%であった。好中球数減少はプラセボ投与群の 1 例（0.2%）のみに認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.12）。

白血球減少症の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群で 0.7%、プラセボ投与群で 0.5%であり、同程度であった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群での発現割合は 1.0%であり、80 mg Q12W 投与群では 0.5%であった。白血球数減少はプラセボ投与群の 1 例（0.2%）のみに認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.12）。

リンパ球減少症の発現割合は低く、イキセキズマブ投与併合群の 2 例（0.2%）のみに認められ、いずれも 80 mg Q4W 投与群の被験者であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.12）。

血小板減少症はプラセボ投与群で 1 例（0.2%）に発現した（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.12）。

維持投与期間に対する導入投与期間の投与量の影響

100 人年当たりの 1 件以上の血球減少症に関連する TEAE が認められた被験者の率は、IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群で 1.3、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群で 1.7 であり、同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.13）。

好中球減少症（IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群 0.5%、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群 0.9%：以下同順）、白血球減少症（1.0%、0.9%）及びリンパ球減少症（0.5%、0.5%）の発現割合に導入投与期間の投与量の影響は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.14）。

2.7.4.5.11.2.2.4 APS

APS において、SMQ「造血障害による血球減少症」による、1 件以上の血球減少症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 1.1%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.15）。100 人年当たりの血球減少症に関連する TEAE の発現率は 1.0 であり、低かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.18）。

好中球減少症の発現割合は 0.5%（21 例）であり、好中球数減少の発現割合は 0.1%（6 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.15）。

白血球減少症の発現割合は 0.4%（15 例）であり、白血球数減少は 2 例に認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.15）。

リンパ球減少症の発現割合は低かった（0.1%、6 例）（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.15）。

血小板減少症の発現割合は 0.2%（10 例）であり、血小板数減少は 2 例に認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.15）。

APS では、血球減少症に関連する重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.16）。試験中止に至った有害事象は好中球減少症の 2 例及び血小板減少症の 1 例に認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.17）。

2.7.4.5.11.2.2.5 ARA

ARA において、SMQ「造血障害による血球減少症」による、1 件以上の血球減少症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 3.2%（17 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.19）。100 人年当たりの血球減少症に関連する TEAE の発現率は 3.2 であり、低かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.22）。

好中球減少症の発現割合は 1.1%（6 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.19）。

白血球減少症の発現割合は 2.3%（12 例）であり、白血球数減少は 1 例（0.2%）に認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.19）。

リンパ球減少症の発現割合は 0.4%（2 例）であり、リンパ球数減少の発現割合は 0.6%（3 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.19）。

血小板減少症の発現割合は 0.2%（1 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.19）。

2.7.4.5.11.2.3 血球減少症に関連する臨床検査値

各解析対象集団に対して、導入投与期間及び維持投与期間における白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数のベースラインからの平均変化量を以下の項で示す。

さらに、白血球数、好中球数及び血小板数について lower limit normal （LLN）未満の値が認められた被験者の割合、表 2.7.4.5-31 に示した LLN 未満への変動に対する CTCAE に基づくシフトテーブルも以下の項に示す。LLN は、The Eli Lilly and Company（Lilly）lower limit of normal（LLLN）を用いた。これらの LLLN は、一般に広く使われている LLN（CTCAE）とほぼ同じである。

表 2.7.4.5-31 血液学的検査値の CTCAE に基づく Grade の判定基準

血液学的検査値	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球数	<4.0 (LLN) ～3.0×10^9/L	<3.0～2.0×10^9/L	<2.0～1.0×10^9/L	<1.0×10^9/L
好中球数	<2.0 (LLN) ～1.5×10^9/L	<1.5～1.0×10^9/L	<1.0～0.5×10^9/L	<0.5×10^9/L
リンパ球数	<1.1 (LLN) ～0.8×10^9/L	<0.8～0.5×10^9/L	<0.5～0.2×10^9/L	<0.2×10^9/L
血小板数	<150 (LLN) ～75.0×10^9/L	<75.0～50.0×10^9/L	<50.0～25.0×10^9/L	<25.0×10^9/L

Abbrevations: LLN:基準値下限（lower limit normal）
Source: 5.3.5.3-5-Program safety analysis plan.

好中球数が正常又は Grade 1［<2.0(LLN)～1.5×10^9/L］から Grade 2（<1.5～1.0×10^9/L）又は Grade 3（<1.0～0.5×10^9/L）に変化した被験者のうち、その値が回復した被験者数及びその割合も以下の項に示した。回復とは、投与期間終了時点で正常又は Grade 1 の値に戻ることと定義した。

2.7.4.5.11.2.3.1 PPC

PPC での、白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数の最終観察時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.4.5-32 に示す。

白血球数、好中球数及び血小板数のベースラインからの平均変化量について、イキセキズマブ投与併合群では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。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群では、いずれも、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。

リンパ球数の平均変化量については、イキセキズマブ投与併合群では増加が認められたのに対して、プラセボ投与群では減少が認められ、その差は統計学的に有意であった。各イキ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有意差が認められた。

表 2.7.4.5-32 白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数の最終観察時における ベースラインからの変化量（PPC）

Parameter	Placebo N=791	80 mg Q4W N=1161	80 mg Q2W N=1167	Total IXE N=2328
Leukocytes	n=787	n=1152	n=1163	n=2315
Mean baseline (10^9/L)	7.255	7.116	7.118	7.117
LSMean change (SE)	0.008 (0.0539)	-0.388 (0.0435)[a]	-0.557 (0.0433)[a]	-0.473 (0.0308)[a]
Neutrophils	n=787	n=1152	n=1163	n=2315
Mean baseline (10^9/L)	4.748	4.646	4.660	4.653
LSMean change (SE)	0.013 (0.0473)	-0.435 (0.0382)[a]	-0.567 (0.0381)[a]	-0.502 (0.0270)[a]
Lymphocytes	n=787	n=1152	n=1163	n=2315
Mean baseline (10^9/L)	1.808	1.791	1.782	1.786
LSMean change (SE)	-0.004 (0.0138)	0.072 (0.0111)[a]	0.045 (0.0111)[b]	0.059 (0.0079)[a]
Platelets (10^9/L)	n=786	n=1147	n=1160	n=2307
Mean baseline	272.7	269.7	269.0	269.3
LSMean change (SE)	-0.4 (1.57)	-10.3 (1.27)[a]	-10.5 (1.26)[a]	-10.4 (0.90)[a]

Abbreviations: 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE = ixekizumab; LSM = least squares mean; N = number of patients randomized in that treatment group; n = number of patients with a baseline and postbaseline value in that treatment group; SE = standard error.
[a] p<.001 compared to placebo.
[b] p<.05 compared to placebo.
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.106.

PPC における、白血球数、好中球数及び血小板数のベースラインからベースライン後最小値への変化量は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群ではプラセボ投与群と比較して大きかったが、リンパ球数については、群間差は認められなかった（付録図 2.7.4.7-1）。

治験薬投与開始後に、LLN 未満の臨床検査値が認められた被験者の割合を各投与群で評価した。白血球数で LLN 未満の値が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（8.9%）でプラセボ投与群（2.7%）と比較して統計学的に有意に高く、80 mg Q4W 投与群（9.0%）及び 80 mg Q2W 投与群（8.8%）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高かった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群と 80 mg Q2W 投与群の間に統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.23）。

好中球数で LLN 未満の値が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（8.6%）でプラセボ投与群（3.3%）と比較して統計学的に有意に高く、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（8.4%）及び 80 mg Q2W 投与群（8.8%）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高かった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群と 80 mg Q2W 投与群の間に統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.23）。

リンパ球数で LLN 未満の値が認められた被験者の割合には、各投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.23）。

血小板数で LLN 未満の値が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（3.3%）でプラセボ投与群（1.4%）と比較して統計学的に有意に高かった。イキセキズマブ投与群別では、80 mg Q4W 投与群（3.8%）ではプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かったが、80 mg Q2W 投与群（2.8%）ではプラセボ投与群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群と 80 mg Q2W 投与群の間に統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.23）。

PPC において、ベースラインからベースライン後最小値へのカテゴリー変化を、シフトテーブルで評価した。白血球数、好中球数及び血小板数では、減少（より高い Grade への変動）が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群及び各イキセキズマブ投与群（80 mg Q4W 投与群及び Q2W 投与群）でプラセボ投与群と比較して高かった。リンパ球数では、イキセキズマブ投与併合群及び各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間に差異は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.24）。

2.7.4.5.11.2.3.2 PAC

PAC における、白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数の最終観察時におけるベースラインからの変化量を付録表 2.7.4.7-29 に示す。

白血球数のベースラインからの平均変化量は、イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群並びにエタネルセプト投与群で、いずれもプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な減少を認めた。各イキセキズマブ投与群とエタネルセプト投与群の間に統計学的に有意な差は認められなかった（付録表 2.7.4.7-29）。

好中球数のベースラインからの平均変化量は、イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群では、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な減少を認めた。エタネルセプト投与群では、イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群及びプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた。

リンパ球数のベースラインからの平均変化量は、イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群ではいずれも、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な増加を認めた。エタネルセプト投与群では、イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群及びプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な増加を認めた。

血小板数のベースラインからの平均変化量は、イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群では、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な減少を認めた。エタネルセプト投与群では、イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群及びプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な減少を認めた。

2.7.4.5.11.2.3.3 MPP

MPP において、維持投与期間のリンパ球数及び血小板数のベースラインからの平均変化量は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群、80 mg Q4W 投与群及びイキセキズマブ投与併合群では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。白血

球数及び好中球数では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 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（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.108）。ベースラインからベースライン後最小値への変化量についても同様の傾向が認められた（付録図 2.7.4.7-2）。

白血球数で LLN 未満の値が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg 投与併合群（9.6%）及びイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（10.8%）でプラセボ投与群（4.8%）と比較して統計学的に有意に高かった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（10.8%）では、80 mg Q12W 投与群（8.2%）と比較して高かったが、統計学的な有意な差は認められなかった。リンパ球数、好中球数、血小板数については、LLN 未満の値が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群でプラセボ投与群と比較して高い傾向を示し、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 80 mg Q12W 投与群と比較してより低下する傾向を示した（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.27）。

MPP において、ベースラインからベースライン後最小値へのカテゴリー変化を、シフトテーブルで評価した。

白血球数、好中球数、血小板数及びリンパ球数では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群ではプラセボ投与群と比較して、減少（より高い CTCAE Grade に変動）した被験者数が多かった。最も大きい群間差が認められたのは白血球数であり、減少を認めた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 11.3%、プラセボ投与群で 5.0%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.28）。

リンパ球数については、群間差は比較的小さく、より高い CTCAE Grade に変動した被験者の割合は 80 mg Q4W 投与群で 7.7%、プラセボ投与群で 5.8%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.28）。

好中球数については、群間差は比較的小さく、より高い CTCAE Grade に変動した被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 8.4%、プラセボ投与群で 6.5%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.28）。

血小板数についても、同様に群間差は比較的小さく、より高い CTCAE Grade に変動した被験者の割合は 80 mg Q4W 投与群で 3.1%、プラセボ投与群で 2.8%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.28）。

維持投与期間に対する導入投与期間の投与量の影響

維持投与期間に LLN 未満の白血球数が認められた被験者の割合は、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群で 11.8%、IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群で 9.7%であり、統計学的に有意な差は認められなかった。維持投与期間に LLN 未満の好中球数が認められた被験者の割合は、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群で 9.6%、IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群で 5.9%であり、統計学的に有意な差は認められなかった。以上より、導入投与期間の投与量は、維持投与期間の白血球数及び好中球数の減少には大きく影響しなかった。リンパ球数及び血小板数についても、同様の結果が認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.29）。

イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群における維持投与期間のベースラインからベースライン後最小値へのカテゴリー変化について、導入投与期間の投与量別に評価した結果を以下に示す（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.30）。

白血球数がより高い CTCAE Grade に変動した被験者の割合は、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群（12.7%）で IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群（9.8%）と比較して高かった。

リンパ球数がより高い CTCAE Grade に変動した被験者の割合は、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群（7.2%）で IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群（8.2%）と比較して低かった。

好中球数がより高い CTCAE Grade に変動した被験者の割合は、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群（10.0%）で IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群（6.7%）と比較して高かった。

血小板数がより高い CTCAE Grade に変動した被験者の割合は、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群（2.7%）で IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群（3.6%）と比較して低かった。

2.7.4.5.11.2.3.4 APS

APS では、ベースラインからの平均変化量は解析しなかった。治験薬投与後に LLN 未満の値が認められた被験者の割合は、白血球数で 11.5%、リンパ球数で 10.2%、好中球数で 11.0%及び血小板数で 5.9%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.31）。ベースラインからベースライン後最小値へのカテゴリー変化を、LLN を基準としたシフトテーブルで評価した結果、減少（より高い Grade への変動）が認められた被験者の割合は白血球数で 11.9%、リンパ球数で 10.4%、好中球数で 11.5%及び血小板数で 5.8%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.32）。

出血事象を発現した 232 例を対象に、血小板数の減少と出血事象との関連性を検討した。出血事象を発現した被験者の 3%は、血小板数低値も認めていた。2 例はベースライン時にすでに血小板数が低値であり、4 例はベースライン後に一過性の血小板数の減少が認められ、そのほとんどが 1 回のみであった。試験期間中に血小板数が 50×10^9/L 未満に低下した被験者はいなかった。

2.7.4.5.11.2.3.5 ARA

ARA では、ベースラインからの平均変化量は解析しなかった。治験薬投与後に LLN 未満の値が認められた被験者の割合は、白血球数で 16.6%、リンパ球数で 26.1%、好中球数で 12.9%及び血小板数で 3.5%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.33）。ベースラインからベースライン後最小値へのカテゴリー変化を、LLN を基準としたシフトテーブルで評価した結果、減少（より高い Grade への変動）が認められた被験者の割合は白血球数で 16.8%、リンパ球数で 25.7%、好中球数で 12.9%及び血小板数で 3.4%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.34）。

2.7.4.5.11.2.3.6 好中球数の Grade 2 以上へのカテゴリー変化と感染症との関連性

PPC では、感染症に関連する TEAE の発現に先行して又は同時に Grade 2 以上の好中球減少が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（0.3%）とプラセボ投与群（0.3%）で同じであった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.21）。

PAC では、感染症に関連する TEAE の発現に先行して又は同時に Grade 2 以上の好中球減少が認められた被験者の割合は、エタネルセプト投与群（0.3%）、イキセキズマブ投与併合群（0.4%）及びプラセボ投与群（0.3%）で同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.43）。

MPP では、感染症に関連した TEAE の発現に先行して又は同時に Grade 2 以上の好中球減少が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（0.5%）でプラセボ投与群（0%）と比較して高かった。イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群（0.5%）と 80 mg Q4W 投与群（0.5%）は同じであった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.77）。

APS 及び ARA では、感染症に関連する TEAE の発現に先行して又は同時に Grade 2 以上の好中球減少が認められた被験者の割合は低かった（それぞれ 0.5%及び 0.4%）（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.96、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.1.111）。

2.7.4.5.11.2.3.7 白血球数、好中球数、リンパ球数又は血小板数の CTCAE Grade 異常値の発現又は増悪

LLN を基準として、白血球数、好中球数、リンパ球数又は血小板数の CTCAE Grade 1 以上の異常値の発現又は増悪が認められた被験者の割合を付録表 2.7.4.7-30 及び付録表 2.7.4.7-31 に示す。

PPC では、CTCAE Grade 1 以上の異常値の発現又は増悪が認められた被験者の割合を、イキセキズマブ投与併合群とプラセボ投与群で比較した結果、白血球数（6.9%及び 2.5%）、好中球数（7.9%及び 2.7%）及び血小板数（2.1%及び 0.9%）ではイキセキズマブ投与併合群の方が高かったが、リンパ球数（2.8%及び 3.6%）ではプラセボ投与群の方が高かった。

PAC では、CTCAE Grade 1 以上の異常値の発現又は増悪が認められた被験者の割合を、エタネルセプト投与群とイキセキズマブ投与群で比較した結果、白血球数、好中球数、血小板数及びリンパ球数では同程度であった。

APS では、CTCAE Grade 2 以上の異常値の発現又は増悪が認められた被験者の割合は、白血球数では 1.8%、好中球数では 3.0%、リンパ球数では 2.2%、血小板数では 0.2%であった。

2.7.4.5.11.2.3.8 Grade 2 以上の好中球減少及びその後の変動

PPC では、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 以上の好中球減少が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（2.3%）でプラセボ投与群（0.5%）と比較して高かった。Grade 2 以上の好中球減少が 2 時点連続で認められた被験者の割合（イキセキズマブ投与併合群で 0.1%、プラセボ投与群で 0.3%）及び 3 時点連続で認められた被験者の割合（イキセキズマブ投与併合群で 0%、プラセボ投与群で

0.1%）は投与群間で同程度であった。ベースライン後のいずれかの時点で Grade 3 以上の好中球減少が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（0.1%）とプラセボ投与群（0.1%）で同じであり、Grade 3 以上に変動したのはいずれも 1 時点のみであった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.35）。

好中球数がベースライン時に正常又は Grade 1 であったがベースライン後に Grade 2 以上に変化した被験者のうち、イキセキズマブ投与併合群の 92.0%、プラセボ投与群の 66.7%が、12 週時に好中球数が正常値又は Grade 1 まで回復した。12 週時に Grade 2 以上の好中球減少が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 8.0%、プラセボ投与群で 33.3%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.36）。

MPP において、維持投与期間のベースライン後のいずれかの時点で Grade 2 以上の好中球減少が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（1.7%）とプラセボ投与群（1.2%）で同程度であった。Grade 2 以上の好中球減少が 2 回連続して認められた被験者の割合も、イキセキズマブ投与併合群で 0.2%、プラセボ投与群で 0.3%であり、同程度であった。Grade 3 以上の好中球減少が 1 時点で認められた被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 1 例であり、プラセボ投与群では認められなかった。ベースライン後のいずれかの時点で Grade 2 以上の好中球減少が認められた被験者の割合は、80 mg Q12W 投与群（1.5%）と 80 mg Q4W 投与群（1.9%）で同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.39）。

イキセキズマブ投与併合群及びプラセボ投与群では、好中球数がベースライン時に正常範囲又は Grade 1 であったがベースライン後に Grade 2 以上となった被験者は、いずれも維持投与期間終了時点で正常範囲又は Grade 1 に回復した（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.40）。

イキセキズマブを投与された乾癬の被験者（APS）のうち、ベースライン後のいずれかの時点で Grade 2 以上の好中球減少が認められた被験者の割合は 3.2%であり、2 回連続して認められた被験者の割合は 0.5%、3 回連続して認められた被験者の割合は 0.2%であった。Grade 3 以上の好中球減少が認められた被験者の割合は 0.2%であったが、2 回連続して認められた被験者は 1 例のみであった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.41）。

好中球数がベースライン時に正常範囲又は Grade 1 であったがベースライン後に Grade 2 以上となった被験者の大部分（91.3%）は、全投与期間終了時点で正常又は Grade 1 となり、8.7%が Grade 2 以上であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.42）。

イキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者（ARA）では、ベースライン後のいずれかの時点で Grade 2 以上の好中球減少が認められた被験者の割合は 3.8%であり、2 回連続は 0.4%、3 回連続は 0.2%であった。また、Grade 3 以上の好中球減少が認められた被験者の割合は 0.2%であり、いずれも 2 回連続して認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.43）。

好中球数がベースライン時に正常範囲又は Grade 1 であったがベースライン後に Grade 2 以上となった被験者のうち、投与期間終了時点で正常又は Grade 1 に回復していた被験者の割合は 89.5%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.2.44）。

2.7.4.5.11.2.3.9 Grade 3 以上の好中球数減少

全投与期間において、イキセキズマブを投与された乾癬の被験者（APS）及びイキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者（ARA）で、合計 10 例の被験者にベースライン後のいずれかの時点で Grade 3 の好中球減少が認められた（付録図 2.7.4.7-3）。

感染症に関連する TEAE と臨床検査で認められた Grade 3 以上の好中球減少の間に明確な関連性は認められなかった。10 例中 9 例が乾癬の被験者であった。これら 9 例のうちの 3 例は、Grade 3 の好中球減少が認められた日の前後に感染症に関連する TEAE が認められたが、そのうち Grade 3 の好中球減少発現日の前後 14 日以内に感染症に関連する TEAE が発現したのは 1 例（RHBC [redacted]）のみであった。

2.7.4.5.11.2.4 結論

導入投与期間及び維持期間のいずれの投与期間でも、血球減少症に関連する TEAE の報告は少なく、その発現割合は投与群間で差異は認められなかった。血球減少症に関連する重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象も認められなかった。100 人年当たりの血球減少症に関連する TEAE の発現率は、乾癬の被験者（APS）及び関節リウマチの被験者（ARA）のいずれでも低かった。

臨床検査値の最終観察時におけるベースラインからの変化量を解析した結果、白血球数、好中球数、及び血小板数がプラセボ投与群と比較してイキセキズマブ投与併合群で統計学的に有意な減少が認められたが、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群と 80 mg Q2W 投与群の間に顕著な差は認められなかった。プラセボ投与群と比較して、イキセキズマブ投与群及びエタネルセプト投与群では白血球数、好中球数及び血小板数が統計学的に有意に大きく減少した。さらに、これらの検査項目のうち、好中球数及び血小板数のベースラインからの減少量は、エタネルセプト投与群でイキセキズマブ投与群と比較して統計学的に有意に大きかった。リンパ球数では、イキセキズマブ投与併合群及びエタネルセプト投与群ではプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。リンパ球数の増加量はエタネルセプト投与群でイキセキズマブ投与併合群、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群と比較して大きかった。

導入投与期間、LLN 未満の値が認められた被験者の割合及びより高い CTCAE Grade に変動した被験者の割合についても、同様の結果が認められた。白血球数、好中球数及び血小板数に関して、LLN 未満の値が認められた被験者の割合及びより高い CTCAE Grade に変動した被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群ではプラセボ投与群と比較して高かったが、リンパ球数に関してはこの群間差は認められなかった。

維持投与期間では、白血球数、好中球数、リンパ球及び血小板数に関して、LLN 未満の値が認められた被験者の割合及びより高い CTCAE Grade に変動した被験者の割合は、

イキセキズマブ投与併合群でプラセボ投与群と比較して高い傾向を示し、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 80 mg Q12W 投与群と比較してより低下する傾向を示していた。維持投与期間のイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で認められた白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数の変化に導入投与期間の投与量は影響を与えなかった。

APS において、ベースライン後のいずれかの時点で CTCAE Grade 1 以上に悪化した被験者の割合は、白血球数、好中球数、リンパ球数では低く（≤3%）、血小板数では極めて低かった。Grade 2 の好中球減少及び Grade 3 の好中球減少はいずれも一過性であり、Grade 3 の被験者の割合は 0.2%と極めて低かった。好中球数の異常値はほとんどが、治験薬投与中に回復した。

APS と ARA を比較して、治験薬投与後に LLN 未満の臨床検査値が認められた被験者の割合は、白血球数（11.5% vs. 16.6%）、好中球数（11.0% vs. 12.9%）及び血小板数（5.9% vs. 3.5%）で同程度であった。リンパ球数に関しては APS に比べて ARA で高かった（10.2% vs. 26.1%）。これは原疾患の差だけでなく MTX などの併用薬の使用の有無が影響していたと考えられる。

好中球減少が認められなかった被験者と、感染症に関連する TEAE に先行して又は同時に Grade 2 以上の好中球減少（$<1.5\times10^9$/L）が認められた被験者を比較したところ、感染症に関連する TEAE の発現割合や種類に差異は認められなかった（第 2.7.4.5.11.1.2.1.9 項、第 2.7.4.5.11.1.2.3.8 項、第 2.7.4.5.11.1.2.4.7 項）。イキセキズマブが投与された被験者では、LLN 未満の低下が認められた被験者の割合は、白血球数及び好中球数で高く、血小板数では低かったものの、好中球減少が、感染症に関連する TEAE の発現割合及び種類に影響を及ぼしてはいないと考えられる。ベースライン後に Grade 3 以上の好中球減少を複数回認めた被験者はほとんどなく、感染症に関連する TEAE との明確な関連性は認められなかった。

2.7.4.5.11.3 アレルギー／過敏症

2.7.4.5.11.3.1 解析方法

アレルギー／過敏症に関連する TEAE は、アナフィラキシー又は非アナフィラキシーに分類し、要約した。主要解析では、アレルギー／過敏症に関連する TEAE の集計に、注射部位反応は含めなかった。

アレルギー／過敏症、アナフィラキシー

アナフィラキシーは以下の 2 つの基準を用いて定義した。1 つはアナフィラキシー反応に関する MedDRA SMQ の PT 基準（狭域用語）に基づく定義、もう 1 つは互いに近い時間に発現した複数の器官系の事象を検索した Sampson ら（2006）による定義（Sampson et al. 2006）である。これらの定義には、投与日と事象の関係性は含めなかった。それぞれの基準に該当した被験者数を、アナフィラキシーの可能性のある TEAE として集計した。

また、SMQ version 17.0 手引き書で定義されているアルゴリズム基準を用いたアナフィラキシーの集計も実施した。SMQ アルゴリズム基準では 6 つの特定の PT のうちいずれかが発現する、又は複数の器官系で事象が発現することが必要である。アナフィラキ

シーの症状に関する事象の組み合わせは Sampson の基準で用いられている組み合わせと類似しているが、胃腸症状に関する区分は含まれていない。

アレルギー／過敏症、非アナフィラキシー

非アナフィラキシーに分類されるアレルギー／過敏症に関連する TEAE は、PSAP に述べられている PT 及び前述のアナフィラキシーを除いた SMQ「過敏症」の狭域用語により定義した（5.3.5.3-5-Program safety analysis plan）。

また、注射部位反応を含むすべてのアレルギー／過敏症に関連する TEAE が認められた被験者数を集計した。注射部位反応は、SMQ「過敏症」の中から選別した複数の PT に基づいて定義した。アナフィラキシー及び非アナフィラキシーの事象は前述のように分類した。

本解析に関する詳細は、PSAP（5.3.5.3-5-Program safety analysis plan）に示す。

2.7.4.5.11.3.2 アレルギー／過敏症に関連する有害事象

PPC 及び PAC における導入投与期間のアレルギー／過敏症に関連する TEAE の概要を表 2.7.4.5-33 に示す。

表 2.7.4.5-33 アレルギー／過敏症に関連する TEAE の概要（PPC 及び PAC）

Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHAZ, RHBA, and RHBC)					
	Placebo N=791 n (%)	**80 mg Q4W N=1161 n (%)**	**80 mg Q2W N=1167 n (%)**	**Total IXE N=2328 n (%)**	
Potential anaphylaxis (as Defined by Sampson criteria) and nonanaphylaxis TEAEs	17 (2.1%)	46 (4.0%)	41 (3.5%)	87 (3.7%)	
Allergic reaction /Hypersensitivity SAEs	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	4 (0.2%)	
Discontinuations due to allergic reaction /hypersensitivity AEs	0 (0%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	4 (0.2%)	
Psoriasis Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHBA and RHBC)					
	Placebo N=360 n (%)	**80 mg Q4W N=729 n (%)**	**80 mg Q2W N=734 n (%)**	**Total IXE N=1463 n (%)**	**ETN N=739 n (%)**
Anaphylaxis (as defined by Sampson criteria) and nonanaphylaxis TEAEs	7 (1.9%)	27 (3.7%)	27 (3.7%)	54 (3.7%)	19 (2.6%)
Allergic reaction /hypersensitivity SAEs	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)	0 (0%)
Discontinuations due to allergic reaction /hypersensitivity AEs	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)	0 (0%)

Abbreviations: 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; AE = adverse event; ETN = etanercept; IXE = ixekizumab; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Sources: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.1.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.10.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.14.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.16.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.27.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.29.

2.7.4.5.11.3.2.1 PPC

2.7.4.5.11.3.2.1.1 TEAE

以下では、アナフィラキシーの可能性のある TEAE 及び非アナフィラキシー関連の TEAE について考察する。

アナフィラキシーの可能性のある TEAE（Sampson の基準又は SMQ アルゴリズム基準による定義）

Sampson 基準による、1 件以上のアナフィラキシーの可能性のある TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 0.3%（8 例）、プラセボ投与群で 0.3%（2 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.1）。重症度は、イキセキズマブ投与併合群の 8 例のうち、6 例は軽度であり、2 例は中等度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.2）。8 例のうち 5 例は、イキセキズマブ投与日に発現したが、すべて軽度であり、1 例（RHAZ [redacted]）の 1 件のみに、典型的な過敏症反応に伴う TEAE（全身性そう痒症）が認められた。これらの 5 例に発現した他の TEAE は浮動性めまい、悪心及び咳嗽であり、過敏症反応としては非特異的であった。これら 5 例に発現した、本解析でアナフィラキシーの可能性のあると同定された TEAE は、いずれもアナフィラキシーではないと判断された。イキセキズマブ投与併合群で認められた他の 3 例の TEAE は、イキセキズマブ投与日に発現しておらず、アナフィラキシーの基準を満たしていないと考えられた。

MedDRA の PT 基準によるアナフィラキシーの可能性のある TEAE は、イキセキズマブ投与併合群又はプラセボ投与群では認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.1）。

SMQ アルゴリズム基準によるアナフィラキシーの可能性のある TEAE は、イキセキズマブ投与併合群では認められなかったが、プラセボ投与群では SMQ アルゴリズムでの複数の器官系での事象の発現を検索する基準を利用した結果、0.1%（1 例）に認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.3）。

以上より、イキセキズマブ投与併合群ではアナフィラキシーを発現した被験者は認められなかった。

非アナフィラキシー関連の TEAE（Sampson の基準又は SMQ アルゴリズム基準による定義）

本項以下、非アナフィラキシー関連の TEAE の解析には注射部位反応を含まず、注射部位反応については第 2.7.4.5.11.4 項に示す。

Sampson の基準による、1 件以上の非アナフィラキシーと同定された TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 3.4%（79 例）、プラセボ投与群で 1.9%（15 例）であり、統計学的有意差が認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.1）。イキセキズマブ投与併合群で認められた非アナフィラキシー関連の TEAE の大多数（74/79 例）は、重症度が軽度又は中等度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.2）。

イキセキズマブ投与併合群において、2 例以上で報告された非アナフィラキシー関連の TEAE の概要を表 2.7.4.5-34 に示す。蕁麻疹が認められた被験者は、プラセボ投与群の 0 例に対して、イキセキズマブ投与併合群で 15 例（0.6%）であった。イキセキズマブ投与併合群の 15 例のうち 2 例（0.1%）は重症度が高度であった。

表 2.7.4.5-34 イキセキズマブ投与併合群において 2 例以上に発現が認められた非アナフィラキシー関連の TEAE（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

PT	PT	PBO (N=791) n (%)	IXE80Q4W (N=1161) n (%)	IXE80Q2W (N=1167) n (%)	Total IXE (N=2328) n (%)
1 例以上に認められた非アナフィラキシー関連の TEAE	**Patients with ≥1 Nonanaphylaxis Event**	15 (1.9%)	42 (3.6%)	37 (3.2%)	79 (3.4%)
蕁麻疹	Urticaria	0	6 (0.5%)	9 (0.8%)	15 (0.6%)
皮膚炎	Dermatitis	1 (0.1%)	6 (0.5%)	6 (0.5%)	12 (0.5%)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	1 (0.1%)	4 (0.3%)	6 (0.5%)	10 (0.4%)
湿疹	Eczema	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)	6 (0.3%)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	2 (0.3%)	4 (0.3%)	2 (0.2%)	6 (0.3%)
発疹	Rash	2 (0.3%)	3 (0.3%)	2 (0.2%)	5 (0.2%)
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	2 (0.3%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	4 (0.2%)
過敏症	Hypersensitivity	0	4 (0.3%)	0	4 (0.2%)
血管浮腫	Angioedema	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
そう痒性皮疹	Rash pruritic	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
膿疱性皮疹	Rash pustular	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)

Abbreviations: IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least 1 TEAE in the specified category; PBO = Placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event.
事象名：MedDRA ver.16.1
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.1.

100 人年当たりの 1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた被験者の率は、イキセキズマブ投与併合群で 14.8、プラセボ投与群で 8.3 であり、統計学的有意差が認められた。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群の発現率は、それぞれ 15.8 及び 13.8 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.4）。

SMQ アルゴリズム基準による非アナフィラキシー関連の TEAE の解析結果は、Sampson の基準による解析結果と同様であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.3、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.5）。

2.7.4.5.11.3.2.1.2 重篤な有害事象

アナフィラキシーの可能性のある有害事象（Sampson の基準又は SMQ アルゴリズム基準による定義）

Sampson の基準、MedDRA の PT 基準（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.10）又は SMQ アルゴリズム基準（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.11）による、アナフィラキシーの可能性のある重篤な有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

非アナフィラキシー関連の有害事象（Sampson の基準又は SMQ アルゴリズム基準による定義）

Sampson の基準による、1 件以上の非アナフィラキシー関連の重篤な有害事象が認められた被験者は、イキセキズマブ投与併合群で 4 例（0.2%）及びプラセボ投与群で 1 例（0.1%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.10）。重症度が高度の重篤な有害事象は、薬物過敏症、過敏性血管炎、蕁麻疹、血管浮腫及び薬疹などであった。2 件以上の非アナフィラキシー関連の重篤な有害事象を発現した被験者は認められなかった。

これらの解析結果は、SMQ アルゴリズム基準による解析結果と同様であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.11）。

2.7.4.5.11.3.2.1.3 試験中止に至った有害事象

アナフィラキシーの可能性のある有害事象（Sampson の基準又は SMQ アルゴリズム基準による定義）

Sampson の基準又は SMQ アルゴリズム基準による解析結果で、アナフィラキシーの可能性のある試験中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.14）。

非アナフィラキシー関連の有害事象（Sampson の基準又は SMQ アルゴリズム基準による定義）

Sampson の基準による非アナフィラキシー関連の試験中止に至った有害事象はイキセキズマブ投与併合群で 4 例（0.2%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.14）。試験中止に至った有害事象は、薬物過敏症、蕁麻疹、アレルギー性浮腫及び血管浮腫であった。イキセキズマブ投与併合群で 2 例以上に認められた試験中止に至った有害事象はなかった。

これらの解析結果は、SMQ アルゴリズム基準による解析結果と、同様であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.15）。

2.7.4.5.11.3.2.1.4 用量反応性の評価

Sampson の基準による、1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 3.6%（42 例）、80 mg Q2W 投与群で 3.2%（37 例）であり、同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.1）。

2.7.4.5.11.3.2.2 PAC

アナフィラキシーの可能性のある有害事象（Sampson の基準又は SMQ アルゴリズム基準による定義）

Sampson の基準によるアナフィラキシーの可能性のある TEAE が、イキセキズマブ投与併合群の 4 例（0.3%）及びエタネルセプト投与群の 2 例（0.3%）に認められたが（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.16）、いずれもアナフィラキシー反応ではないと判断された。

MedDRA の PT 基準によるアナフィラキシーの可能性のある TEAE は、いずれの投与群でも認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.16）。

SMQ アルゴリズム基準によるアナフィラキシーの可能性のある TEAE は、いずれの投与群でも認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.17）。

非アナフィラキシー関連の TEAE

PAC では、イキセキズマブ投与併合群において 2 例以上に認められた非アナフィラキシー関連の TEAE の概要を付録表 2.7.4.7-32 に示す。

イキセキズマブ投与併合群（2.4%）及びエタネルセプト投与群（3.4%）で、アレルギー／過敏症関連の TEAE の発現割合に差異は認められなかった。さらに、アレルギー／過敏症関連の TEAE の種類にも臨床的に重要な差異は認められなかった。

2.7.4.5.11.3.2.3 MPP

2.7.4.5.11.3.2.3.1 TEAE

アナフィラキシーの可能性のある TEAE（Sampson の基準又は SMQ アルゴリズム基準による定義）

Sampson の基準によるアナフィラキシーの可能性のある TEAE が認められた被験者は、イキセキズマブ投与併合群で 1 例（0.1%）であり、プラセボ投与群では認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.31）。当該被験者（RHAZ[redacted]）はイキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群であり、軽度の浮動性めまい及び呼吸困難が認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.32）。これらの TEAE は直近のイキセキズマブ投与の数週間後に発現しており、アナフィラキシーの基準を満たしていないと考えられた。

MedDRA の PT 基準によるアナフィラキシーの可能性のある TEAE は、いずれの投与群でも認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.31）。

SMQ アルゴリズム基準によるアナフィラキシーの可能性のある TEAE は、いずれの投与群においても認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.33）。

非アナフィラキシー関連の TEAE

Sampson の基準による、1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた被験者の 100 人年当たりの率は、イキセキズマブ投与併合群で 7.9、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 6.3、80 mg Q4W 投与群で 9.2、プラセボ投与群で 6.5 であり、各イキセキズマブ投与群とプラセボ群との比較、及び 80 mg Q12W 投与群と 80 mg Q4W 投与群との比較において、発現率に統計学的に有意な差は認められなかった。これらの 100 人年当たりの発現率は、PPC における導入投与期間のイキセキズマブ投与併合群及び 80 mg Q4W 投与群の発現率と比較して低かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.34）。イキセキズマブ投与併合群において 100 人年当たりの発現率が 0.3 以上であった非アナフィラキシー関連の TEAE の概要を表 2.7.4.5-35 に示す。

Sampson の基準による、1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 5.7%（47 例）、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 4.2%（17 例）、80 mg Q4W 投与群で 7.2%（30 例）、プラセボ投与群で 3.0%（12 例）であり、イキセキズマブ投与併合群及びイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差が認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.31）。非アナフィラキシー関連の TEAE のほとんどが、重症度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE は、80 mg Q4W 投与群の 1 例（RHAZ [redacted]）に発現したアレルギー性鼻炎及び血管浮腫のみであった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.32）。

表 2.7.4.5-35 イキセキズマブ投与併合群において曝露期間で調整した 100 人年当たり発現率が 0.3 以上の TEAE の概要（維持投与期間）（MPP）

PT	PT	PBO (N=402) n (IR)	IXE80Q12W (N=408) n (IR)	IXE80Q4W (N=416) n (IR)	Total IXE (N=824) n (IR)
1 例以上の TEAE が認められた被験者数	**Patients with ≥1 Nonanaphylaxis Event**	12 (6.5)	17 (6.3)	30 (9.2)	47 (7.9)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	2 (1.1)	4 (1.5)	6 (1.8)	10 (1.7)
皮膚炎	Dermatitis	0	2 (0.7)	4 (1.2)	6 (1.0)
蕁麻疹	Urticaria	1 (0.5)	0	5 (1.5)	5 (0.8)
湿疹	Eczema	5 (2.7)	1 (0.4)	4 (1.2)	5 (0.8)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0	0	3 (0.9)	3 (0.5)
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	0	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
膿疱性皮疹	Rash pustular	0	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
発疹	Rash	0	0	2 (0.6)	2 (0.3)
血管浮腫	Angioedema	0	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)

Abbreviations: IXE80Q12W = ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE = ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least 1 TEAE in the specified category; PBO = Placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event; IR = incidence rate per 100 patient-years.
事象名：MedDRA ver. 16.1
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.34.

SMQ アルゴリズム基準による非アナフィラキシー関連の TEAE の解析結果は、Sampson の基準による解析結果と同様であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.33、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.35 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.36）。

2.7.4.5.11.3.2.3.2 重篤な有害事象

MPP では、Sampson の基準又は SMQ アルゴリズム基準による、アナフィラキシーの可能性のある重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.41、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.42）。

2.7.4.5.11.3.2.3.3 試験中止に至った有害事象

イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例は、非重篤の非アナフィラキシー関連の TEAE（アレルギー性皮膚炎）により試験を中止した。この被験者は Sampson の基準及

び SMQ アルゴリズム基準による解析対象集団に含まれた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.43、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.44）。

2.7.4.5.11.3.2.3.4 維持投与期間に対する導入投与期間の投与量の影響

SMQ アルゴリズム基準によるアレルギー／過敏症に関連する TEAE の以下の項目について、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群では、IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。

- アレルギー／過敏症に関連する TEAE（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.46）
- 重症度が高度のアレルギー／過敏症に関連する TEAE（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.47）
- アレルギー／過敏症に関連する試験中止に至った有害事象（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.48）

2.7.4.5.11.3.2.4 APS

2.7.4.5.11.3.2.4.1 TEAE

アナフィラキシーの可能性のある TEAE（Sampson の基準又は SMQ アルゴリズム基準による定義）

Sampson の基準による、1 件以上のアナフィラキシーの可能性のある TEAE が認められた被験者の割合は 0.5%（20 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.49）。しかし、前述の PPC の 5 例を除くと、イキセキズマブ投与日にアナフィラキシーの可能性のある TEAE を発現した被験者は認められなかった。既に考察したとおり、これら 5 例の、イキセキズマブ投与直後に発現した TEAE はいずれも、アナフィラキシーとは考えられなかった。

MedDRA の PT 基準によるアナフィラキシーの可能性のある TEAE は 2 例（RHBL [redacted] 及び RHBA [redacted]）に認められた［いずれもアナフィラキシー反応（PT）と報告された］（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.49）。2 例とも重症度は中等度であった。いずれも重篤な有害事象であり、広範な蕁麻疹及び特別な薬物治療を必要としない呼吸困難の症状が認められた。また、いずれもイキセキズマブの初回投与約 2 週間後に発現した。これらの TEAE は臨床的に重要であると考えられたが、アナフィラキシーの基準（薬物投与後、急速に発現）を満たしていないため、アナフィラキシーではないと判断された。

SMQ アルゴリズム基準によるアナフィラキシーの可能性のある TEAE が 3 例に認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.50）。内訳は、上記の MedDRA の PT 基準による TEAE が認められた被験者 2 例、及び SMQ アルゴリズムでの複数の器官系での事象の発現を検索する基準の TEAE が認められた被験者 1 例であった。後者の 1 例（RHBC [redacted]）は、前述の Sampson の基準に合致したが、イキセキズマブ投与日の発現ではなかった。SMQ アルゴリズム基準による TEAE を発現した被験者のうち、アナフィラキシーの基準を満たすと考えられた被験者はいなかった。

非アナフィラキシー関連の TEAE

Sampson の基準による、1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた被験者の割合は 9.1%（382 例）であった。発現割合が 1%以上の非アナフィラキシー関連の TEAE は、湿疹（1.7%）、接触性皮膚炎（1.6%）、蕁麻疹（1.2%）及び皮膚炎（1.0%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.49）。これらのよく認められた TEAE のうち、一部の TEAE（湿疹、接触性皮膚炎など）は、生物学的製剤（皮下投与）に対する過敏症である可能性は低かった。したがって、この発現割合は、真のイキセキズマブに対する過敏症の発現割合より大きく見積もられている可能性がある。非アナフィラキシー関連の TEAE のほとんどは、重症度が軽度（5.7%）又は中等度（2.9%）であり、高度な TEAE の発現割合は 0.4%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.51）。

100 人年当たりの 1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた被験者の率は 8.1 であり（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.52）、PPC における導入投与期間での発現率［イキセキズマブ投与併合群（14.8）、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（15.8）、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群（13.8）］と比較して低かった。

SMQ アルゴリズム基準による非アナフィラキシー関連の TEAE の解析結果も同様であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.50、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.53、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.54）。

2.7.4.5.11.3.2.4.2 重篤な有害事象

MedDRA の PT 基準によるアナフィラキシーの可能性のある重篤な有害事象が 2 例に認められた。Sampson の基準によるアナフィラキシーの可能性のある重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.55）。

Sampson の基準による非アナフィラキシー関連の重篤な有害事象は 12 例（0.3%）に認められた。アナフィラキシー反応と報告されたが、後に非アナフィラキシー関連の有害事象と判断された 2 例は含まれていない。この 2 例を含めても発現割合はほとんど変化しない。2 例以上に認められた非アナフィラキシー関連の重篤な有害事象は、蕁麻疹（3 例）、血管浮腫（2 例）及び過敏性血管炎（2 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.55）。100 人年当たりの 1 件以上の非アナフィラキシー関連の重篤な有害事象が認められた被験者の率は 0.3 であり（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.56）、PPC における導入投与期間のイキセキズマブ併合投与群の発現率と比較しても低かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.12）。

SMQ アルゴリズム基準による、アナフィラキシーの可能性のある及び非アナフィラキシー関連の重篤な有害事象を解析した結果も、同様であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.57、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.58）。

2.7.4.5.11.3.2.4.3 試験中止に至った有害事象

MedDRA の PT 基準によるアナフィラキシーの可能性のある試験中止に至った有害事象は 2 例に認められた。Sampson の基準によるアナフィラキシーの可能性のある試験中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.59）。

Sampson の基準による、1 件以上の非アナフィラキシーに関連する試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は 0.4%（18/4204 例）であった。重篤な有害事象と同様に、アナフィラキシー反応と報告されたが、後に非アナフィラキシー関連の有害事象と判断された 2 例は含まれていない。この 2 例を含めると、発現割合は約 0.5%（20/4204 例）となり、わずかに増加する。

SMQ アルゴリズム基準によって、試験中止に至った有害事象を解析した結果も、同様であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.60）。

2.7.4.5.11.3.2.5 ARA

アナフィラキシーの可能性のある TEAE（Sampson の基準又は SMQ アルゴリズム基準による定義）

Sampson の基準による、1 件以上のアナフィラキシーの可能性のある TEAE が認められた被験者の割合は 1.5%（8 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.63）。重症度が高度のアナフィラキシーの可能性のある TEAE は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.64）。8 例中 1 例（RHAF [redacted]）では、胃腸症状がイキセキズマブ投与日に発現し、翌日に全身性そう痒症及び発疹が発現した。胃腸症状は発現同日に回復し、皮膚関連症状と同時期の発現ではなかった。他の 2 例では投与後 1 日以内に症状を発現したが、重症度は軽度であり、事象名は浮動性めまい、悪心、紅斑でありアナフィラキシー反応としては非特異的であった。残りの全例は、投与日に症状を発現しなかった。したがって、いずれの TEAE もアナフィラキシーとは考えられなかった。

ARA では、MedDRA の PT 基準によるアナフィラキシーの可能性のある TEAE は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.63）。

SMQ アルゴリズム基準によるアナフィラキシーの可能性のある TEAE が 1 例に認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.65）。当該被験者（RHAK [redacted]）は Sampson の基準による解析でも同定された。SMQ 基準による TEAE は直近のイキセキズマブ投与から時間が経過して発現したため、アナフィラキシーの基準を満たしていないと考えられた。

非アナフィラキシー関連の TEAE

Sampson の基準による、1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた被験者の割合は 7.9%（42 例）であった。発現割合が 1%以上の非アナフィラキシー関連の TEAE は、湿疹（1.7%）及び発疹（1.3%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.63）。SMQ アルゴリズム基準による非アナフィラキシー関連の TEAE の解析結果も同様であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.65、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.67 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.68）。

2.7.4.5.11.3.2.6 治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（TE-ADA）発現の有無別のアレルギー／過敏症に関連する有害事象

TE-ADA 陽性例では、各併合解析セットの投与期間における TE-ADA 陽性判明 14 日前から判明 14 日後の期間に発現した事象を集計した。TE-ADA 陰性例では、各併合解析セットの投与期間に発現した事象を集計した（第 2.7.4.2.1.7 項）。

2.7.4.5.11.3.2.6.1 PPC

アレルギー／過敏症

アナフィラキシーの可能性のある TEAE

TE-ADA 陽性例では、導入投与期間に Sampson の基準によるアナフィラキシーの可能性のある TEAE は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.98）。

非アナフィラキシー関連の TEAE

イキセキズマブ投与併合群において、Sampson の基準による 1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた被験者の割合は、TE-ADA 陽性例及び TE-ADA 陰性例でいずれも 3.1%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.98）。1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた被験者の割合はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群と 80 mg Q4W 投与群で異なり、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群では TE-ADA 陽性例（4.9%）で TE-ADA 陰性例（2.7%）と比較して高く、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群では TE-ADA 陽性例（2.0%）で TE-ADA 陰性例（3.6%）と比較して低かった。これらの TE-ADA 陽性例又は TE-ADA 陰性例で認められた非アナフィラキシー関連の TEAE のほとんどは軽度であり、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の TE-ADA 陽性例 2 例のみに重症度が高度の TEAE が認められた（いずれの被験者も蕁麻疹が認められ、このうち 1 例は重篤な有害事象であった）（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.98）。

イキセキズマブ投与併合群の TE-ADA 陽性例において、1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた被験者の割合を抗イキセキズマブ抗体（ADA）抗体価ごとに検討すると、低抗体価（<1：160）を有する被験者集団では 3.2%であったのに対し、中～高抗体価（≥1：160）を有する被験者集団では 3.0%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.99）。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の TE-ADA 陽性例において、1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた被験者の割合は、低抗体価を有する被験者集団（6.1%）で、中～高抗体価を有する被験者集団（2.7%）と比較して高かった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群では、TE-ADA 陽性例の非アナフィラキシー関連の TEAE の発現割合は、低抗体価を有する被験者集団（1.1%）で、中～高抗体価を有する被験者集団（3.2%）と比較して低かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.99）。したがって、TE-ADA 陽性例における、非アナフィラキシー関連の TEAE 発現と TE-ADA 抗体価の間に一貫したパターンはみられなかった。ただし、低抗体価を有する被験者集団及び中～高抗体価を有する被験者集団のいずれも、非アナフィラキシー関連の TEAE の発現例数は少なかった。TE-ADA 陽性例において、非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた被験者は、イキセキズマブ投与併合群で 8 例（3.1%）、プラセボ群

で 0 例であった。TE-ADA 陰性例における、非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 3.1%（64 例）、プラセボ投与群で 1.9%（15 例）であり、TE-ADA 陽性例と同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.101）。TE-ADA の発現の有無別における TEAE、重篤な有害事象、又は試験中止に至った有害事象の差はなく、非アナフィラキシー関連の TEAE との明らかな関連性は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.102 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.103）。

SMQ アルゴリズム基準による非アナフィラキシー関連の TEAE、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象を TE-ADA の発現の有無別で評価した結果、同様の結果が得られた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.104、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.105 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.106）。

PPC、PAC 及び APS における TE-ADA の有無別［TE-ADA 陽性例（一過性又は持続性）及び TE-ADA 陰性例］のアレルギー／過敏症に関連する TEAE の概要を表 2.7.4.5-36 に示す。PPC 及び PAC に対しては、TE-ADA 発現の有無と投与群の交互作用の p 値を示した。

表 2.7.4.5-36　TE-ADA の有無別［TE-ADA 陽性例（一過性又は持続性）及び TE-ADA 陰性例］のアレルギー／過敏症の概要（PPC、PAC 及び APS）

TE-ADA Status	Primary Placebo-Controlled Analysis Set					Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set						All Psoriasis IXE-Exposure Analysis Set
	Placebo	IXE80Q 4W	IXE80Q 2W	Total IXE	Treatment by TE-ADA Status Interaction	Placebo	ETN	IXE 80 Q4W	IXE80Q 2W	Total IXE	Treatment by TE-ADA Status Interaction	Pooled IXE
Persistent or transient TE-ADA[a]	0%	2.0% (n=3)	4.9% (n=5)	3.1% (n=8)	0.290	0%	0%	3.0% (n=3)	6.8% (n=4)	4.4% (n=7)	0.707	3.5% (n=29)
No persistent or transient TE-ADA	1.9% (n=15)	3.6% (n=36)	2.7% (n=28)	3.1% (n=64)		2.0% (n=7)	2.4% (n=17)	3.2% (n=20)	2.7% (n=18)	3.0% (n=38)		8.6% (n=283)

Abbreviations: ENT = etanercept; IXE = ixekizumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; TE-ADA = treatment-emergent anti-drug antibody.

[a] Number of patients with allergic reaction/hypersensitivity nonanaphylaxis events within the 14-day window around TE-ADA-positive status.

Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.101.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.109.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.114.

すべてのアレルギー／過敏症（注射部位反応を含む）

過敏症 SMQ により定義された注射部位反応を含む、すべてのアレルギー／過敏症を評価した。

PPC では、イキセキズマブ投与併合群における 1 件以上のアレルギー／過敏症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、持続的又は一過性 TE-ADA 陽性例では 3.1%（8 例）、TE-ADA 陰性例では 3.5%（72 例）であった。TE-ADA 陽性例の 8 例中 5 例が持続的 TE-ADA 陽性例、3 例が一過性 TE-ADA 陽性例であった。これら 8 例には、過敏症 SMQ により定義される注射部位反応は認められなかった。イキセキズマブ投与と TE-ADA 発現の有無との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.107）。

重症度が高度のアレルギー／過敏症

PPC では、イキセキズマブ投与併合群の TE-ADA 陽性例において、1 件以上のアレルギー／過敏症に関連する重症度が高度の TEAE が認められた被験者は 3 例（0.9%）であり、TE-ADA 陰性例では 4 例（0.2%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.108）。

2.7.4.5.11.3.2.6.2 APS

アレルギー／過敏症

アナフィラキシーの可能性のある TEAE

APS では、TE-ADA 陽性例において、Sampson 基準によるアナフィラキシーの可能性のある TEAE が 2 例に認められたが、これらの被験者は、事象発現日と治験薬投与との近接性などを考慮したうえで、治験依頼者によりアナフィラキシーの基準を満たすとは判断されなかった。これらの被験者（RHAJ [redacted]、RHBA [redacted]）については付録表 2.7.4.7-34 に示す。

さらに、RHBL 試験の 1 例（RHBL [redacted]）は、アナフィラキシー反応が認められたが、ベースラインの抗体試料が得られなかったため、評価不能と判定された（付録表 2.7.4.7-34）。本被験者について、更にデータを調査し、本事象の発現日と治験薬投与日が時間的に離れていることから、アナフィラキシーを呈したとは考えられなかった。RHBA 試験の 1 例（RHBA [redacted]）に、アナフィラキシー反応が報告され、本事象は TE-ADA 陽性判明 14 日前から判明 14 日後の期間外に発現した。本被験者も、本事象発現日と治験薬投与日が離れているため、アナフィラキシーとは考えられなかった（付録表 2.7.4.7-34）。

非アナフィラキシー関連の TEAE

APS では、TE-ADA 陽性例において、Sampson 基準による非アナフィラキシー関連の TEAE の発現例数は 29 例であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.114）。これらの TEAE はほとんどが重篤ではなく、重症度は軽度又は中等度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.115）。これら 29 例に多く認められた非アナフィラキシー関連の

TEAE（3 例以上）は、湿疹（6 例）、蕁麻疹（5 例）、接触性皮膚炎（4 例）、及びアレルギー性皮膚炎（3 例）であった。TE-ADA 陽性例では、非アナフィラキシー関連の重篤な有害事象は 2 例（いずれも蕁麻疹）に（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.116）、試験中止に至った有害事象は 3 例に認められた（蕁麻疹、過敏症及び発疹が各 1 例）（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.117）。

SMQ アルゴリズム基準による非アナフィラキシー関連の TEAE、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象を解析した結果、同様の結果が得られた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.118、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.119 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.120）。

すべてのアレルギー／過敏症（注射部位反応を含む）

APS では、1 件以上のアレルギー／過敏症に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、TE-ADA 陽性例で 3.5%（29 例）、TE-ADA 陰性例で 9.0%（295 例）であった。TE-ADA 陽性例の 29 例中 20 例が持続的 TE-ADA 陽性例、9 例が一過性 TE-ADA 陽性例であった。TE-ADA 陽性例のうち、過敏症（SMQ）で定義される注射部位反応は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.121）。

重症度が高度のアレルギー／過敏症

APS では、アレルギー／過敏症に関連する重症度が重度の TEAE が認められた被験者は、TE-ADA 陽性例で 4 例（0.4%）、TE-ADA 陰性例で 15 例（0.5%）であった。TE-ADA 陽性例の 4 例中 3 例が持続的 TE-ADA 例であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.122）。

2.7.4.5.11.3.2.6.3 要約

全体として、アレルギー／過敏症に関連する TEAE とイキセキズマブ投与による TE-ADA の発現に明確な関連性は認められなかった。

2.7.4.5.11.3.2.7 臨床的に重要な症例

互いに近い時間に発現した複数の器官系の事象を検索する Sampson の検索基準により、アナフィラキシーの可能性のある TEAE が同定された症例は特に重要である。乾癬に関する第 III 相試験では、被験者はほとんどの投与を自宅で行うことができ、正確な投与時期がデータベースに記録されなかったため、この基準では、事象の発現とイキセキズマブ投与との厳密な時間的検討が困難な状況であった。しかし、データを評価したところ、乾癬及び関節リウマチの被験者で同定されたほとんどの症例について、事象はイキセキズマブ投与日と別の日に発生し、半減期の長い生物学的製剤などの薬物関連アナフィラキシーの厳密な基準（FDA, 2014）を満たしていなかった。

イキセキズマブ投与乾癬患者では、イキセキズマブ投与同日に発現し、Sampson の基準により同定されたアナフィラキシーの可能性のある TEAE は 5 例に認められ、その全てが投与初日に発現したものであった。そのため、イキセキズマブに特異的な抗体が既

に存在していたとは推測されない。これらの症例において、他の既存の抗体との交差反応の可能性を除外しないものの、イキセキズマブに既に感作された後での反応とは考えられなかった。また、これらの被験者で報告されたアナフィラキシーの可能性のあるTEAEはすべて軽度であった。RHAZ試験の1例（RHAZ [redacted]）に、過敏症反応を示す1件の明確なTEAE（全身性そう痒症）が発現し、他の4例にみられたTEAEは過敏症反応にあまり特異的ではなかった。これらの5例のアナフィラキシーの可能性のあるTEAEの中に、蕁麻疹、低血圧、又は呼吸困難の事象はなかった。

感染リウマチ被験者では、イキセキズマブ投与同日に発現し、Sampsonの基準により同定された事象は3例に認められた。これらのTEAEの重症度は軽度又は中等度であり、過敏症反応としては非特異的であった。関節リウマチの被験者は診察時に治験薬の投与を受けていたため、薬物を投与してから翌日にTEAEが発生するまでに数時間も経過していたことになる。

アナフィラキシーの可能性のあるTEAEを同定する別のアプローチとしてSMQアルゴリズムの基準2（複数の器官系での事象の発現）を利用した場合も、その基準に合致したイキセキズマブ投与患者は、乾癬の被験者で1例、関節リウマチの被験者で1例のみであった。これらの症例のいずれについても、アナフィラキシーの可能性のあるTEAEはイキセキズマブ投与の数日後に発現した。

これらの解析の結果、Sampsonの基準又はSMQアルゴリズムの基準を利用しても、アナフィラキシー反応自体の報告はないが複数の器官系での事象の組合せに基づくアナフィラキシーを呈した症例は、同定されなかったと結論付ける。アナフィラキシー反応として報告された2症例は、TEAEの発生時期がイキセキズマブの投与と時間的に近いという基準を満たしていなかった。全体として、イキセキズマブの臨床試験では、イキセキズマブが関連するアナフィラキシー症例は確認されなかった。

以下の表は、Sampsonの基準を満たしたアナフィラキシーの可能性のあるTEAEを発現した症例の概要を示している。

- 付録表 2.7.4.7-33：最後の治験薬投与から1日以内にSampsonの基準によるアナフィラキシーの可能性があるTEAEが認められた乾癬患者一覧
- 付録表 2.7.4.7-34：最後の治験薬投与から2日目以降にSampsonの基準によるアナフィラキシーの可能性があるTEAEが認められた乾癬患者一覧
- 付録表 2.7.4.7-35：最後の治験薬投与から1日以内にSampsonの基準によるアナフィラキシーの可能性があるTEAEが認められた関節リウマチ患者一覧
- 付録表 2.7.4.7-36：最後の治験薬投与から2日目以降にSampsonの基準によるアナフィラキシーの可能性があるTEAEが認められた関節リウマチ患者一覧

イキセキズマブの臨床試験で認められた、臨床的に重要なアレルギー／過敏症に関連するTEAEが認められた被験者一覧を付録表2.7.4.7-37に示す。本一覧には、アレルギー／過敏症に関連する重篤な有害事象及びその他の注目すべき有害事象が含まれる。これらの被験者の叙述は5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.3.123に示す。

特に注目すべきアレルギー／過敏症に関連する TEAE は、2 例（RHBL [redacted] 及び RHBA [redacted]）に報告されたアナフィラキシー反応であり、いずれの被験者もイキセキズマブの初回投与から約 14 日後に TEAE が発現した。その臨床症状は広範な蕁麻疹及び呼吸困難であった。2 例に認められた TEAE は臨床的に重要と考えられ、更に中程度又は高抗体価の ADA 抗体価が本事象発現時の近く又は発現後に認められたが、イキセキズマブ投与日から遅れて発現したことからいずれもイキセキズマブに関連するアナフィラキシーではないと判断された。RHBL 試験の 1 例（RHBL [redacted]）は、ベースライン時の抗体検体がなく、ベースライン後の結果は評価不能とされたが、アナフィラキシーと考えられる TEAE 発現の約 1 ヵ月後に高抗体価の結果が得られたことから、イキセキズマブとの関連性が示唆された。

2.7.4.5.11.3.2.8 結論

アレルギー／過敏症に関連する TEAE の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群ではプラセボ投与群と比較して高かったが、実薬対照臨床試験のエタネルセプト投与群とは同程度であった。ほとんどの TEAE は重篤ではなく、重症度は軽度又は中等度であり、試験中止に至らなかった。アレルギー／過敏症に関連する TEAE の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群とイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で差は認められなかった。アレルギー／過敏症に関連する TEAE の 100 人年当たりの発現率は、投与開始後 12 週以降に低下した。いずれの臨床試験でも、イキセキズマブに関連したアナフィラキシーを認めた被験者はいなかった。蕁麻疹の発現率はプラセボ投与群と比較して、イキセキズマブ投与併合群で高く、投与期間に蕁麻疹が認められたのはイキセキズマブ投与併合群の発現割合は 1%未満であった。アレルギー／過敏症の発現率は維持投与期間も増加はみられなかった。概して、アレルギー／過敏症に関連する TEAE とイキセキズマブに対する TE-ADA の発現の有無との明確な関連性は認められなかった。

しかし、一部の過敏症が認められた被験者では、抗イキセキズマブ抗体の発現と一時的な関係があるように思われるため、包括的な所見に基づいて、個々のアレルギー／過敏症と抗イキセキズマブ抗体との関連の可能性を排除することはできない。

2.7.4.5.11.4 注射部位反応

2.7.4.5.11.4.1 解析方法

注射部位反応に関連する TEAE は、MedDRA HLT「注射部位反応」に分類される PT 及び HLT「投与部位反応 NEC」に分類される一部の PT を用いて定義した。本解析に関する詳細は、PSAP（5.3.5.3-5-Program safety analysis plan）に示す。

2.7.4.5.11.4.2 注射部位反応に関連する有害事象

PPC 及び PAC において導入投与期間に発現した注射部位反応に関連する TEAE の概要を表 2.7.4.5-37 に示す。

表 2.7.4.5-37 注射部位反応に関連する TEAE の概要（導入投与期間）

（PPC 及び PAC）

Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHAZ, RHBA, and RHBC)					
	Placebo N=791 n (%)	**80 mg Q4W N=1161 n (%)**	**80 mg Q2W N=1167 n (%)**	**Total IXE N=2328 n (%)**	
Injection site reaction TEAEs	26 (3.3%)	150 (12.9%)	196 (16.8%)	346 (14.9%)	
Injection site reaction SAEs	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Discontinuations due to injection site reaction AEs	0 (0%)	1 (0.1%)	5 (0.4%)	6 (0.3%)	
Psoriasis Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHBA and RHBC)					
	Placebo N=360 n (%)	**80 mg Q4W N=729 n (%)**	**80 mg Q2W N=734 n (%)**	**Total IXE N=1463 n (%)**	**ETN N=739 n (%)**
Injection site reaction TEAEs	13 (3.6%)	97 (13.3%)	127 (17.3%)	224 (15.3%)	121 (16.4%)
Injection site reaction SAEs	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)
Discontinuations due to injection site reaction AEs	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)	3 (0.4%)

Abbreviations: AE = adverse event; ETN = etanercept; IXE = ixekizumab; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks.
Sources: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.1.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.8.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.9.;
5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.18; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.26.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.28.

2.7.4.5.11.4.2.1 PPC

2.7.4.5.11.4.2.1.1 TEAE

PPC における 1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 14.9%（346 例）であり、プラセボ投与群の 3.3%（26 例）と比較して、統計学的に有意に高かった。イキセキズマブ投与併合群で認められた注射部位反応に関連する TEAE は、注射部位反応（8.8%）、注射部位紅斑（3.6%）及び注射部位疼痛（1.9%）であった。注射部位反応及び注射部位紅斑の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.1）。イキセキズマブ投与併合群で認められた注射部位反応に関連する TEAE のほとんどの重症度は、軽度（243/346 例）又は中等度（94/346 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table.2.7.4.7.1.4.2）。

100 人年当たりの 1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の率は、イキセキズマブ投与併合群では 64.7、80 mg Q4W 投与群では 56.4、80 mg Q2W 投与群では 73.0 及びプラセボ投与群では 14.4 であり、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間で統計学的有意差が認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.3）。

2.7.4.5.11.4.2.1.2 重篤な有害事象

PPC では、注射部位反応に関連する重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.8）。しかし、RHAZ 試験の 1 例（RHAZ [redacted]）に蜂巣炎が認められ、重篤な有害事象として e-CRF の注射部位反応の項に報告された。本被験者に関する詳細は、第 2.7.6.6 項に示す。

2.7.4.5.11.4.2.1.3 試験中止に至った有害事象

PPC において、注射部位反応に関連する試験中止に至った有害事象が認められた被験者は、イキセキズマブ投与併合群で 6 例（0.3%）、プラセボ投与群で 0 例であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.9）。注射部位反応に関連する試験中止に至った有害事象の内訳は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群では注射部位反応（4 例）及び注射部位紅斑（1 例）、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群では注射部位疼痛（1 例）であった。

2.7.4.5.11.4.2.1.4 用量反応性の効果

PPC において 1 件以上の注射部位反応に関連した TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 16.8%（196 例）、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 12.9%（150 例）であり、投与群間で統計学的有意差が認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.1）。しかし、投与回数 100 回当たりの注射部位反応に関連する TEAE の発現件数は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群のいずれも 5.928 件で同じであった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.10）。

個々の PT 別の発現割合では、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で注射部位反応、注射部位紅斑及び注射部位浮腫の発現割合が 80 mg Q4W 投与群と比較して統計学的に有意に高かった。

2.7.4.5.11.4.2.1.5 その他の解析

投与回数 100 回当たりの注射部位反応に関連する TEAE

PPC において、投与回数 100 回当たりの注射部位反応に関連する TEAE の発現件数はイキセキズマブ投与併合群で 5.928 件、プラセボ投与群で 0.764 件であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.10）。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群ではいずれも 5.928 件と同じであった。

注射部位反応及びアレルギー／過敏症を併発した被験者

注射部位反応に関連する TEAE とアレルギー／過敏症に関連する TEAE を併発した被験者数は、イキセキズマブ投与併合群で 4 例（0.2%）、プラセボ投与群で 0 例であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.17）。

2.7.4.5.11.4.2.2 PAC

1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群（15.3%）とエタネルセプト投与群（16.4%）で同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.18）。その他の解析においてもイキセキズマブ投与併合群とエタネルセプト投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.26、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.28）。

2.7.4.5.11.4.2.3 MPP

2.7.4.5.11.4.2.3.1 TEAE

MPP における 1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 5.1%（21 例）、80 mg Q4W 投与群で 8.9%（37 例）、プラセボ投与群で 2.0%（8 例）であり、イキセキズマブの各投与群で統計学的に有意に高かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.37）。

注射部位反応に関連する重症度が高度の TEAE が認められた被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 3 例（0.7%）、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 0 例、及びプラセボ投与群で 1 例（0.2%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.38）。

維持投与期間の 100 人年当たりの 1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群では 11.3、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群では 7.8、イキセキズマブ投与併合群では 9.7、プラセボ投与群では 4.3 であり、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及びイキセキズマブ投与併合群で統計学的に有意に高かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.39）。

維持投与期間におけるイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及びイキセキズマブ投与併合群の 100 人年当たりの発現率（それぞれ 11.3、9.7）は、導入投与期間におけるこれらの投与群での発現率（それぞれ 56.4、64.7）に比較して顕著に低かった。

2.7.4.5.11.4.2.3.2 重篤な有害事象

維持投与期間では、注射部位反応に関連する重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.44）。

2.7.4.5.11.4.2.3.3 試験中止に至った有害事象

注射部位反応に関連する試験中止に至った有害事象は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例（0.2%）に認められ（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.45）、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及びプラセボ投与群では認められなかった。

2.7.4.5.11.4.2.3.4 維持投与期間に対する導入投与期間の投与量の影響

注射部位反応に関連する TEAE について、IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群と IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群で検討した。以下のいずれの項目においても、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

- 注射部位反応に関連する TEAE（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.46）
- 重症度が高度の注射部位反応に関連する TEAE（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.47）
- 100 人年当たりの注射部位反応に関連する TEAE（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.48）
- 注射部位反応に関連する試験中止に至った有害事象（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.49）

2.7.4.5.11.4.2.3.5 その他の解析

投与回数 100 回当たりの注射部位反応に関連する TEAE

投与回数 100 回当たりの注射部位反応に関連する TEAE の発現件数は、イキセキズマブ投与併合群で 3.285 件、80 mg Q12W 投与群で 3.393 件、80 mg Q4W 投与群で 3.253 件、プラセボ投与群で 1.212 件であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.54）。維持投与期間に認められた投与回数 100 回当たりの注射部位反応に関連する TEAE の発現件数は、導入投与期間に認められた投与回数 100 回当たりの発現件数（イキセキズマブ投与併合群、各イキセキズマブ投与群のいずれも 5.928 件）と比較して低かった。

注射部位反応及びアレルギー／過敏症に関連する TEAE を併発した被験者

維持投与期間中、注射部位反応に関連する TEAE とアレルギー／過敏症に関連する TEAE を併発した被験者はいなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.57）。

2.7.4.5.11.4.2.4 APS

2.7.4.5.11.4.2.4.1 TEAE

APS では、1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 15.2%（638 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.58）。注射部位反応に関連する TEAE は、注射部位反応（9.9%）、注射部位紅斑（3.2%）、注射部位疼痛（1.7%）及び注射部位腫脹（1.0%）であった。

1 件以上の注射部位反応に関連する重症度が高度の TEAE が認められた被験者の割合は 0.6%（27 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.59）。

APS において、注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）は 13.5 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.60）。この値は、導入投与期間でのイキセキズマブ投与併合群の発現率（64.7）に比較して顕著に低く、維持投与期間でのイキセキズマブ投与併合群の発現率（9.7）と同程度であった。PT 別では、100 人年当たりの発現率が 1 以上となったのは、注射部位反応（8.8）、注射部位紅斑（2.9）、注射部位疼痛（1.5）であった。

2.7.4.5.11.4.2.4.2 重篤な有害事象

APS において、注射部位反応に関連する重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.61）。しかし、RHAZ 試験の 1 例（RHAZ [redacted]）に蜂巣炎が認められ、重篤な有害事象として e-CRF の注射部位反応の項に報告された。本被験者に関する詳細は、第 2.7.6.6 項に示す。また、RHBC 試験で別の被験者（RHBC [redacted]）に、発現当初は注射部位反応のような症状が認められたが、その後重篤な有害事象として全身性蕁麻疹が認められた。本被験者に関する詳細は、第 2.7.6.8 項（RHBC 試験）に記載する。

2.7.4.5.11.4.2.4.3 試験中止に至った有害事象

APS において、注射部位反応に関連する試験中止に至った有害事象が認められた被験者は 8 例（0.2%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.62）。

2.7.4.5.11.4.2.4.4 その他の解析

投与回数 100 回当たりの注射部位反応に関連する TEAE

APS において、投与回数 100 回当たりの注射部位反応に関連する TEAE の発現件数は 3.3 件であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.63）。

注射部位反応及びアレルギー／過敏症に関連する TEAE を併発した被験者

APS において、注射部位反応に関連する TEAE とアレルギー／過敏症に関連する TEAE を併発した被験者数は、27 例（0.6%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.66）。

2.7.4.5.11.4.2.5 ARA

ARA において、1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 14.8%（79 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.67）。PT 別では、注射部位疼痛（6.2%）、注射部位紅斑（4.9%）、注射部位反応（2.4%）及び注射部位挫傷（1.5%）であった。注射部位反応に関連する重症度が高度の TEAE は認められなかった。

2.7.4.5.11.4.2.6 治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（TE-ADA）発現の有無別の注射部位反応に関連する有害事象

TE-ADA 陽性例では、各併合解析セットの投与期間における TE-ADA 陽性判明 14 日前から判明 14 日後の期間に発現した事象を集計した。TE-ADA 陰性例では、各併合解析セットの投与期間に発現した事象を集計した。

2.7.4.5.11.4.2.6.1 PPC

TEAE

イキセキズマブ投与併合群の TE-ADA 陽性例では、1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合が TE-ADA 陰性例と比較して低かった（7.4% vs 13.6%、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.75）。各イキセキズマブ投与群でも同程度であった。TE-ADA 陽性例及び TE-ADA 陰性例のいずれにおいても、注射部位反応に関連する TEAE のほとんどは重症度が軽度であった。TE-ADA 陽性例では、重症度が高度の注射部位反応に関連する TEAE が認められなかった。

イキセキズマブ投与併合群の TE-ADA 陽性例において、1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合を ADA 抗体価ごとに検討すると、低抗体価の被験者集団では 8.3%（13/256 例）であり、中～高抗体価の被験者集団では 6.1%（6/256 例）であった。同様に、各イキセキズマブ投与群における発現割合も、低抗体価の被験者集団で、中～高抗体価を有する被験者集団と比較して高かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table.2.7.4.7.1.4.76）。TE-ADA 陽性例では、注射部位反応に関連する TEAE が認められ

た被験者は、イキセキズマブ投与併合群で 19 例（7.4%）、プラセボ投与群で 0 例であった。TE-ADA 陰性例において、注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者は、イキセキズマブ投与併合群で 277 例（13.6%）、プラセボ投与群で 26 例（3.3%）であり、TE-ADA 陽性例と比較して多かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.78）。PPC では、注射部位反応に関連する重篤な有害事象は認められなかった（第 2.7.4.5.11.4.2.1.2 項）。しかし、RHAZ 試験の 1 例（RHAZ [redacted]）に蜂巣炎が認められ、e-CRF の注射部位反応の項に重篤な有害事象として報告された。蜂巣炎発現時の TE-ADA は陽性であった。TE-ADA 陽性例では、注射部位反応に関連する試験中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.79）。

PPC、PAC 及び APS において TE-ADA の有無別［TE-ADA 陽性例（一過性又は持続性）及び TE-ADA 陰性例］の注射部位反応に関連する TEAE の概要を表 2.7.4.5-38 に示す。PPC 及び PAC に対しては、TE-ADA 発現の有無と投与群の交互作用の p 値を示した。全体として、注射部位反応に関連する TEAE と TE-ADA の発現の有無との明確な関連性は認められなかった。

表 2.7.4.5-38　TE-ADA の有無別［TE-ADA 陽性例（一過性又は持続性）及び TE-ADA 陰性例］の注射部位反応に関連する TEAE の概要（PPC、PAC 及び APS）

TE-ADA Status	Primary Placebo-Controlled Analysis Set[a,b]					Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set[a,b]						All Psoriasis IXE Exposure Analysis Set[a,b]
	Placebo	IXE 80 mg Q4W	IXE 80 mg Q2W	Total IXE	Treatment by TE-ADA Status Interaction	Placebo	ETN	IXE 80 mg Q4W	IXE 80 mg Q2W	Total IXE	Treatment by TE-ADA Status Interaction	Pooled IXE
Persistent or transient TE-ADA[c]	0%	4.6% (n=7)	11.7% (n=12)	7.4% (n=19)	0.429	0%	0%	3.0% (n=3)	11.9% (n=7)	6.3% (n=10)	0.525	7.4% (n=61)
No persistent or transient TE-ADA	3.3% (n=26)	11.5% (n=114)	15.6% (n=163)	13.6% (n=277)		3.7% (n=13)	17.1% (n=121)	12.1% (n=75)	16.5% (n=110)	14.4% (n=185)		13.3% (n=435)

Abbreviations: AE = adverse event; ETN = etanercept; IXE = ixekizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; TE-ADA = treatment-emergent anti-drug antibody.

a No reported SAE of injection site reaction in the total ixekizumab treatment group.

b No reported discontinuation due to an injection site reaction AE in ixekizumab-treated patients with persistent or transient TE-ADA.

c Number of patients with injection site reaction events within the 14-day window around TE-ADA positive status.

Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.78.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.80.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.81.

2.7.4.5.11.4.2.6.2 APS

APS において、1 件以上の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、TE-ADA 陽性例で 7.4%（61 例）であり、TE-ADA 陰性例の 13.3%に比べて低かった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.81）。注射部位反応に関連する TEAE のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であった。

APS において注射部位反応に関連する重篤な有害事象は認められなかった（第 2.7.4.5.11.4.2.4.2 項）。RHAZ 試験の 1 例（RHAZ [redacted]）については、PPC の項（第 2.7.4.5.11.4.2.1.2 項）に記載する。RHBC 試験の 1 例（RHBC [redacted]）は、APS の項に記載されており、有害事象発現時の TE-ADA は陰性であった（第 2.7.4.5.11.4.2.4.2 項）。持続的又は一過性 TE-ADA 陽性例に、注射部位反応に関連する試験中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.4.82）。

APS では、イキセキズマブ投与併合群のみを対象としているため、投与群と TE-ADA 発現の有無の交互作用については評価しなかった。

2.7.4.5.11.4.2.6.3 要約

概して、注射部位反応に関連する TEAE とイキセキズマブ投与による TE-ADA の発現の有無との明確な関連性は認められなかった。

2.7.4.5.11.4.2.7 臨床的に重要な症例

イキセキズマブの臨床試験で認められた、重症度が高度の注射部位反応に関連する TEAE が認められた被験者の一覧を付録表 2.7.4.7-38 に示す。

2.7.4.5.11.4.2.8 結論

注射部位反応に関連する TEAE の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かったが、実薬対照臨床試験のエタネルセプト投与群とは同程度であった。注射部位反応に関連する TEAE のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であり、試験中止には至らなかった。注射部位反応に関連する TEAE の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 80 mg Q4W 投与群と比較して統計学的に有意に高かったが、投与回数 100 回当たりの注射部位反応に関連する TEAE の発現件数は、投与群間で差異はなかった。これらの結果は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の投与回数が 80 mg Q2W 投与群と比較して少ないことによるものと考えられた。

維持投与期間におけるイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及びイキセキズマブ投与併合群の 100 人年当たりの TEAE の発現率は、導入投与期間におけるこれらの投与群での発現率に比較して顕著に低かった。すなわち、注射部位反応に関連する TEAE の発現率（100 人年当たり）は、投与開始後 12 週以降に低下した。

概して、注射部位反応に関連する TEAE と TE-ADA の発現の有無との間に明確な関連性は認められなかった。

2.7.4.5.11.5 心血管イベント

2.7.4.5.11.5.1 解析方法

2.7.4.5.11.5.1.1 心血管イベントの判定法

####### 2.7.4.5.11.5.1.1.1 主要心血管イベント（MACE）

第 III 相試験（RHAT、RHAZ、RHBA、RHBC 及び RHBL 試験）では、乾癬患者で発現した心血管イベントは治験担当医師によって報告され、治験実施計画書に規定された基準に従って判定された（selected MedDRA PT に基づく）。独立した外部の CEC は、治験担当医師が報告したすべての心血管イベントについて判定した。

CEC が判定する心血管イベントのうち、より特異的に急性アテローム血栓性併発症を反映している ATTC 事象を事前に規定して、解析に用いた［PSAP（5.3.5.3-5-Program safety analysis plan）］。ATTC 事象には以下のものを含めた。

- 血管死（中枢神経系外の出血死を除く心血管／脳血管起因）
- 非致死性心筋梗塞
- 非致死性脳卒中（虚血性、出血性及び不明な脳卒中）

本文書ではこれら ATTC 事象を MACE と称し、急性アテローム血栓性併発症に対するイキセキズマブの影響について主要解析を行った。

本解析に関する詳細は、PSAP（5.3.5.3-5-Program safety analysis plan）に示す。

####### 2.7.4.5.11.5.1.1.2 MACE 以外の心血管イベント

イキセキズマブの PSAP で規定されたカテゴリーに従って CEC が判定した MACE 以外の事象（心筋梗塞による心原性ショック、蘇生処置が行われた心臓死、不安定狭心症による入院、冠動脈血管再建術、心不全による入院、高血圧による入院、末梢動脈事象、末梢血管血行再建術、あるいは重篤な不整脈）も解析した。

####### 2.7.4.5.11.5.1.1.3 MedDRA SMQ に基づく MACE の可能性がある事象

APS における RHAJ（第 II 相）及び RHAG 試験（第 I 相）、並びに ARA における全試験では、心血管イベントは外部判定されていない。そのため、APS 及び ARA における急性アテローム血栓性併発症に対するイキセキズマブの影響は、MedDRA SMQ「心筋梗塞（MI）」並びに SMQ「中枢神経系出血及び脳血管系疾患」の PT に基づいた TEAE を、MACE の可能性がある事象として解析することによっても評価した。

2.7.4.5.11.5.2 心血管イベントの結果

2.7.4.5.11.5.2.1 判定された MACE

####### 2.7.4.5.11.5.2.1.1 MACE の概要

導入投与期間（PPC 及び PAC）、維持投与期間（MPP）及び全投与期間（APS）において、治験薬投与後に認められた MACE の概要を付録表 2.7.4.7-39（曝露期間の調整なし）及び表 2.7.4.5-39（曝露期間の調整あり）に示す。

表 2.7.4.5-39 治験薬投与後に認められた MACE の概要

（曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率）

Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHAZ, RHBA, and RHBC)						
		Placebo PY=180.0 n (IR)	**80 mg Q4W PY=265.9 n (IR)**	**80 mg Q2W PY=268.6 n (IR)**	**Total IXE PY=534.5 n (IR)**	
MACE	**MACE**	1 (0.6)	2 (0.8)	0	2 (0.4)	
血管死	Vascular death	0	0	0	0	
非致死性心筋梗塞	Nonfatal MI	1 (0.6)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
非致死性脳卒中	Nonfatal stroke	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	
Psoriasis Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHBA and RHBC)						
		Placebo PY=83.2 n (IR)	**80 mg Q4W PY=167.6 n (IR)**	**80 mg Q2W PY=168.9 n (IR)**	**Total IXE PY=336.5 n (IR)**	**ETN PY=169.2 n (IR)**
MACE	**MACE**	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.6)
血管死	Vascular death	0	0	0	0	0
非致死性心筋梗塞	Nonfatal MI	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.6)
非致死性脳卒中	Nonfatal stroke	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0
Psoriasis Maintenance Integrated Analysis Set (Studies RHAZ and RHBA)						
		Placebo PY=184.1 n (IR)	**80 mg Q12W PY=269.5 n (IR)**	**80 mg Q4W PY=326.7 n (IR)**	**Total IXE PY=596.2 n (IR)**	
MACE	**MACE**	1 (0.5)	0	3 (0.9)	3 (0.5)	
血管死	Vascular death	0	0	2 (0.6)	2 (0.3)	
非致死性心筋梗塞	Nonfatal MI	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	
非致死性脳卒中	Nonfatal stroke	1 (0.5)	0	0	0	
All Psoriasis Ixekizumab Exposure Integrated Analysis Set (Studies RHAT, RHAZ, RHBA, RHBC, and RHBL)						
					Pooled IXE PY=4321.8 n (IR)	
MACE	**MACE**				31 (0.7)	
血管死	Vascular death				5 (0.1)	
非致死性心筋梗塞	Nonfatal MI				20 (0.5)	
非致死性脳卒中	Nonfatal stroke				6 (0.1)	

Abbreviations: ETN = etanercept; IXE = ixekizumab; PY = patient-years; IR = incidence rate; IXE = ixekizumab; MACE = Major Adverse Cardiovascular Events; MI = myocardial infarction; n = patients with ≥1 event; 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; 80 mg Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks.
Sources: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.2.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.5.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.12.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.18.
Note: Events could be represented in multiple analysis sets since studies are overlapping among these analysis sets.

導入投与期間

PPC

MACE が認められた被験者は、イキセキズマブ投与併合群で 2 例（0.1%）、80 mg Q4W 投与群で 2 例（0.2%）、80 mg Q2W 投与群で 0 例（0%）、プラセボ投与群で 1 例（0.1%）であった。MACE 及び個々の事象の発現割合及び発現率（100 人年当たり）に投与群間差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.1 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.2）。

PAC

MACE が認められた被験者は、イキセキズマブ投与併合群で 1 例（0.1%）、80 mg Q4W 投与群で 1 例（0.1%）、80 mg Q2W 投与群で 0 例（0%）、プラセボ投与群で 1 例（0.3%）であった。MACE 及び個々の事象の発現割合及び発現率（100 人年当たり）に投与群間差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.4 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.5）。

導入投与期間で認められたすべての MACE は重篤な有害事象として報告された［5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.7 の CEC 判定事象カテゴリー（血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中）］。心筋梗塞が確認されたイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例（0.1%）及びエタネルセプト投与群の 1 例（0.1%）は、試験を中止した（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.9 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.10）。

維持投与期間

MPP

MACE が認められた被験者は、イキセキズマブ投与併合群で 3 例（0.4%）、80 mg Q12W 投与群で 0 例（0%）、80 mg Q4W 投与群で 3 例（0.7%）、プラセボ投与群で 1 例（0.2%）であった。MACE 及び個々の事象の発現割合及び発現率（100 人年当たり）に投与群間差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.11 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.12）。

すべての MACE は重篤な有害事象として報告された（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.14）。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例（0.2%）が非致死性心筋梗塞のため試験を中止した。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 2 例（0.5%）が血管死により試験を中止し、これら 2 例の被験者の叙述を第 2.7.4.7.1.3.1 項に簡潔に記載する。

維持投与期間の用量反応性（IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群 vs IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群）

全 MACE の発現率（100 人年当たり）を、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群と IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群で比較した結果、用量反応性は示唆されなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.16）。

全投与期間

APS

MACE が認められた被験者は、イキセキズマブ投与群で 31 例（0.8%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.17）。APS における曝露期間で調整した 100 人年当たりの全 MACE の発現率は、0.72（信頼区間：0.50～1.02）（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.19）、発現までの期間の中央値は 242.0 日であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.20）。

1 例（5[redacted] 歳男性）に発現した非致死性脳卒中（155 日目に発現）を除き、すべての MACE は重篤な有害事象として報告された（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.21）。5 例（0.1%）に血管死、4 例（0.1%）に非致死性心筋梗塞、1 例（0.02%）に非致死性脳卒中が発現し、試験を中止した（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.22）。

イキセキズマブの曝露期間（約 6 ヵ月）ごとの全 MACE 及び個々の事象の発現割合（曝露期間で調整なし）を表 2.7.4.5-40 に示す。全 MACE 及び個々の事象の発現割合は、イキセキズマブを長期投与しても変化しなかった。

表 2.7.4.5-40 曝露期間（約 6 ヵ月）ごとの MACE の発現例数及び割合

IXE Exposure Interval (Days)	0 and <183	≥183 and <365	≥365 and <548	≥548 and <730	≥730 days
Patients at risk	N=4030	N=3411	N=2083	N=969	N=282
Incidence	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any MACE	13 (0.3%)	8 (0.2%)	7 (0.3%)	3 (0.3%)	0
Vascular death	2 (0.05%)	2 (0.1%)	1 (0.05%)	0	0
MI	7 (0.2%)	5 (0.1%)	5 (0.2%)	3 (0.3%)	0
Stroke	4 (0.1%)	1 (0.03%)	1 (0.05%)	0	0

Abbreviations: IXE = ixekizumab; MACE = Major Adverse Cardiovascular Event; MI = myocardial infarction; N = number of patients at risk; n = number of patients with at least 1 MACE during the specified exposure interval.
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.23.

5 例が血管死により死亡した。これら 5 例の血管死は、累積の曝露期間 128～454 日の間で発現した（付録表 2.7.4.7-40）。血管死の 5 例のうち試験を中止した 2 例（RHAZ [redacted] 及び RHAZ [redacted]）については、第 2.7.4.7.1.3.1 項に記述した。他の 3 例（RHBL [redacted]、RHBC [redacted] 及び RHBA [redacted]）は付録 2.7.4.7.1.3.2 項に簡潔に記載する。

MACE の個々の事象に関する詳細は、CEC 判定事象カテゴリーごとに、付録表 2.7.4.7-40（血管死）、付録表 2.7.4.7-41（非致死性心筋梗塞）、付録表 2.7.4.7-42（非致死性脳卒中）に記載する。

データベースに含まれなかった MACE の個々の事象に関する詳細は付録表 2.7.4.7-43 に記載する。2 例（RHBC [redacted] 及び RHBC [redacted]）の MACE はデータカットオフ時のデータベースに含まれなかった。これら 2 例の MACE を含めた MACE の発現率（100 人年当たり）は、0.76（信頼区間：0.54～1.07）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.24）。

2.7.4.5.11.5.2.2 乾癬患者における治験薬投与後の心血管イベントのリスク

心血管イベントのリスク因子である動脈圧、体重、血清グルコース、及び血清脂質における注目すべき所見を、導入投与期間（PPC の RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）及び維持投与期間（MPP の RHAZ 及び RHBA 試験）中のイキセキズマブ投与群とプラセボ投与群で比較し、付録表 2.7.4.7-44 に要約した。

導入投与期間では、各イキセキズマブ投与群において HLGT「糖代謝障害（糖尿病を含む）」の TEAE の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q2W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群のいずれも 1.0%であり、プラセボ投与群の 0.3%と比較して高かった（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.29）。しかし、導入投与期間では血清グルコースの平均変化量の解析、カテゴリー解析のいずれでも一貫した注目すべき所見は認められず、維持投与期間でも注目すべき所見は認められなかった。

導入投与期間では、動脈硬化促進性因子である脂質パネル（LDL コレステロール、VLDL コレステロール、中性脂肪及びアポリポタンパク B）のベースラインからの平均変化量に対してイキセキズマブ投与の影響が認められたが、維持投与期間では注目すべき変化は認められなかった。動脈硬化抑制因子である脂質パネル［高比重リポタンパク（HDL）コレステロール及びアポリポタンパク A1］のベースラインからの平均変化量に対するイキセキズマブ投与の影響は、導入投与期間、維持投与期間いずれでも認められなかった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群のカテゴリー解析では、導入投与期間に LDL コレステロール、中性脂肪及びアポリポタンパク B の増加で注目すべき変化が認められたが、イキセキズマブ高用量（80 mg Q2W）群、又は維持投与期間ではこのような変化は認められなかった。維持投与期間のカテゴリー解析で注目すべき増加が認められた動脈硬化抑制因子である脂質パネルは、VLDL コレステロールのみに限られていた。しかし、維持投与期間における VLDL コレステロールのベースラインからの変化量の最小平均値（SE）は、プラセボ群で 0.3（0.59） mg/dL、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で-0.0（0.56）mg/dL、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 0.2（0.56）mg/dL であった。臨床検査値データの詳細は第 2.7.4.3 項に示す。

2.7.4.5.11.5.2.3 関節リウマチ患者における MedDRA SMQ 検索に基づく MACE の可能性のある事象

イキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者は 532 例であった。SMQ「心筋梗塞」並びに SMQ「中枢神経系出血及び虚血性の脳血管疾患」を用いた検索により、MACE の可能性のある事象の基準に合致している治験薬投与後に発現した心血管イベントは、7 例（1.3%）に認められた。いずれの事象も死に至るものではなかった。ARA の RHAF、RHAK 及び RHAM 試験では、報告された心血管イベントは CEC により判定されなかった。SMQ によって定義された MACE の個々の事象の詳細は 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.40 に記載する。

2.7.4.5.11.5.2.4 MACE 以外の心血管イベント

2.7.4.5.11.5.2.4.1 CEC によって判定された MACE 以外の心血管イベントの概要

導入投与期間（PPC 及び PAC）、維持投与期間（MPP）及び全投与期間（APS）において、CEC が判定した MACE 以外の治験薬投与後に認められた心血管イベントに関連する TEAE の発現割合及び曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率並びに例数を付録表 2.7.4.7-45 に示す。

導入投与期間

PPC 及び PAC

MACE 以外の心血管イベントの発現割合に投与群間差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.27、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table.2.7.4.7.1.5.28）。

MACE 以外の心血管イベントはすべて、重篤な有害事象であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.7、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.8）。冠血行再建術を受けた

3 例のうち 2 例は、事象発現後に試験を中止した。1 例（0.1%）はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、1 例（0.1%）はエタネルセプト投与群であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.9、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.10）。

維持投与期間

MPP

MACE 以外の心血管イベントの発現率（100 人年当たり）に投与群間差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.45）。

MACE 以外の心血管イベントはすべて、重篤な有害事象であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.46）。冠血行再建術を受けた 4 例のうちイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例（0.2%）は、事象発現後に試験を中止した（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table2.7.4.7.1.5.15）。

維持投与期間に対する導入投与期間の投与量の影響

MACE 以外の心血管イベントの発現率（100 人年当たり）を、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群と IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群で比較した結果、用量反応性は示唆されなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.16）。

全投与期間

APS

MACE 以外の個々の事象の発現割合及び 100 人年当たりの発現率を付録表 2.7.4.7-45 に示す。

MACE 以外の重篤な心血管イベントは、CEC 判定事象カテゴリー別では、不安定狭心症による入院が 3 例（0.1%）、冠動脈血管再建術が 17 例（0.4%）、心不全による入院が 1 例（0.02%）、末梢血管血行再建術が 1 例（0.02%）、重篤な不整脈が 5 例（0.1%）に認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.21）。

MACE 以外の心血管イベントにより試験を中止した被験者は 3 例（0.1%）であり、いずれも CEC 判定事象カテゴリーは冠動脈血管再建術であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.5.22）。

2.7.4.5.11.5.2.5 考察

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者は、高率で心血管疾患のリスク因子を有しており、心血管系の有害事象を発症するリスクも高い。しかし、試験集団及び臨床診療で治療を受けている患者の試験における交絡因子が異なるため、リスクの正確な定量化が困難である。アテローム性動脈硬化症における IL-17 の役割やヒトアテローム性動脈硬化症における IL-17 阻害剤の効果は十分に解明されておらず、現在も科学的議論の対象となっている。局面型皮疹を有する乾癬患者を対象としたイキセキズマブの臨床試験が開始された時点では、本被験者集団における心血管イベントのリスクに対するサイトカイン阻害剤の影響についての情報は限られていた。そのため、イキセキズマブの非臨床試験では心血管イベントのリスクは示唆されなかったが、臨床試験においては心

血管イベントの結果に対する総合的評価が計画され、MACE のような急性アテローム血栓性事象に焦点が置かれた。MACE が単一的かつ客観的な基準によって明確に分類されるよう、治験薬投与後に認められた心血管イベントは独立して判定された。

イキセキズマブの臨床試験に参加した中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者の人口統計学的データ及びベースラインの心血管イベントのリスク因子は、生物学的製剤を用いた治療に適した、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者に関する最近の文献の記載と一致している。MACE が認められた被験者は、MACE が認められなかった被験者と比較して、高い割合でベースライン時に急性アテローム性血栓症のリスク因子（例：高齢者、肥満、動脈硬化性心血管疾患の既往歴、糖尿病、代謝症候群、高血圧、及び脂質異常症等）を有していた。

これらの臨床試験において、12 週までの導入投与期間で認められたのは非致死性の MACE が 4 例のみで、致死性の MACE は認められなかった。MACE の発現割合は、イキセキズマブ投与群で 0.1%、プラセボ投与群で 0.1%、エタネルセプト投与群で 0.1%であり、各投与群で同等であった。イキセキズマブを高用量（80 mg Q2W）投与された被験者では、導入投与期間に MACE は認められなかった。イキセキズマブ投与開始後 2 ヵ月間は、MACE は認められなかった。

イキセキズマブを投与され、12 週時にレスポンダーとなり再無作為化された被験者での次の 48 週の維持投与期間に認められた MACE の発現割合は、イキセキズマブ併合投与群で 0.4%であり、プラセボ投与群（0.2%）と比較して高かった。しかし、MACE の 100 人年当たりの発現率は、イキセキズマブ投与併合群（0.5）と、プラセボ投与群（0.5）で同程度であった。

イキセキズマブの投与を受けた被験者における、全曝露期間（1 日～1591 日間）及び全投与群（イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群、80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群、又はイキセキズマブ投与併合群）の MACE の曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率は、0.72 であった（信頼区間：0.50～1.02）。MACE 及び個々の事象の発現割合は、イキセキズマブ投与期間中に一定であった。データカットオフ時に含まれなかった 2 件の MACE を含めても、MACE の発現率（100 人年当たり）は 0.76（信頼区間：0.54～1.07）であった。この発現率は、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象として最近承認された、IL-17 阻害剤の臨床試験で報告された発現率（表 2.7.4.5-41）と一致する。イキセキズマブを投与された被験者における MACE の発現率（100 人年当たり）は、同様の被験者集団を対象とした観察研究で報告された心筋梗塞及び脳卒中（CEC が判定しなかった心血管イベント）の発現率とも一致している（Gelfand et al. 2006a; Brauchli et al. 2009b; Gelfand et al. 2009; Mehta et al. 2010; Ahlehoff et al. 2013; Gottlieb et al. 2013）。

イキセキズマブ投与の動脈血圧に対する臨床的に重要な効果は認められなかった。有害事象の解析から、導入投与期間において、イキセキズマブ投与後に血清グルコース調整に関する注目すべき所見が認められた。しかし、血清グルコースのカテゴリー解析及び平均変化量の解析のいずれによっても、導入投与期間で一貫した注目すべき所見は得られなかった。更に重要なことに、注目すべき所見は維持投与期間では認められなかったことから、イキセキズマブ投与とは因果関係がないことが示唆された。維持投与期間

にイキセキズマブを投与された被験者において体重の増加が認められたが、変化の程度は小さく、逆用量反応性の傾向が認められたことから、臨床的な関連性は不明と考えられた（5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.121）。導入投与期間において、動脈硬化促進性因子である脂質パネル（LDL コレステロール、VLDL コレステロールやアポリポタンパク B）の増加はイキセキズマブ投与と関連することが認められた。しかし、変化の程度は小さく、維持投与期間での増加も認められず、関連するカテゴリー解析でも用量反応性は示さなかった。

MACE 以外の心血管イベント（心筋梗塞による心原性ショック、蘇生処置が行われた心臓死、不安定狭心症による入院、冠動脈血管再建術、心不全による入院、高血圧による入院、末梢動脈事象、末梢血管血行再建術、又は重篤な不整脈）の発現割合と、イキセキズマブ投与との関連性は認められなかった。

生物学的製剤を投与された乾癬患者の臨床試験結果における MACE の発現割合及び 100 人年当たりの発現率を表 2.7.4.5-41 に示す。

表 2.7.4.5-41　MACE の発現割合及び 100 人年当たりの発現率
（生物学的製剤を投与された乾癬患者の臨床試験結果）

IL Inhibitor	IL Class	Time Period	MACE Incidence %	MACE Incidence per 100 Patient-Years	Source
Secukinumab	IL-17	52 weeks	0.4% for secukinumab 150 mg; 0.4% for secukinumab 300 mg, 0.3% for etanercept, 0.1% for placebo[b]	0.44 for secukinumab 150 mg, 0.51 for secukinumab 300 mg, 0.34 for etanercept, 0.50 for placebo	Secukinumab AdComm BD 2014
Brodalumab	IL-17	52 weeks[a]		0.8 MI 0.2 Stroke 0.8 Any cause death	AMAGINE-1 data presented at Genes to Clinic 2014 (Papp et al. 2014)
Ustekinumab	IL-12/23	12 weeks	0.3% ustekinumab; 0.0% placebo		Reich et al. 2011[a]
		3 years		0.44	
		Long-term (5 years)		0.44	Papp et al. 2013[b]

Abbreviations: IL = interleukin; MACE = Major Adverse Cardiovascular Events; MI = myocardial infarction.
Sources: Reich et al. 2011a; Papp et al. 2013b; Papp et al. 2014; Centocor, Inc (WWW).
[a] No data were disclosed for the initial 12-week placebo controlled period. These data reflect the combined doses/dose regimens 140 mg Q2W and 210 mg Q2W.
[b] Placebo nonresponders were re-randomized at Week 12 to either secukinumab 300 mg or 150 mg. Placebo responders at Week 12 remained on placebo.

2.7.4.5.11.5.2.6　結論

第 III 相試験の結果は、乾癬患者に対するイキセキズマブ投与（12 週間及び 60 週間）と、MACE のリスクの増加とは関連がないことを示唆している。イキセキズマブを投与された被験者において、MACE の発現割合は、経時的に上昇しなかった。また、乾癬の治療薬として最近承認された IL-17 阻害剤の臨床試験における MACE の発現率（100 人年当たり）とも一致しており、心血管イベントの安全性シグナルを伴っていなかった。

したがって、入手可能な臨床結果に基づくと、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者において、イキセキズマブによる心筋梗塞及び脳卒中のリスク因子に対しての影響を示唆するものはなかった。

2.7.4.5.11.6 悪性腫瘍

2.7.4.5.11.6.1 解析方法

悪性腫瘍は、SMQ「悪性および詳細不明の新生物」に分類される PT と定義し、投与群ごとに以下の 2 つのカテゴリーに分類し、要約した。

- 非黒色腫皮膚癌（NMSC）：基底細胞癌及び扁平上皮癌に分類される。
- NMSC 以外の悪性腫瘍：NMSC で規定された 5 つの PT を除く「悪性および詳細不明の新生物 SMQ」に含まれるすべての PT

本解析に関する詳細は、PSAP（5.3.5.3-5-Program safety analysis plan）に示す。

2.7.4.5.11.6.2 悪性腫瘍に関連する有害事象

PPC 及び PAC における、導入投与期間の悪性腫瘍に関連する TEAE の概要を付録表 2.7.4.7-46 に示す。

2.7.4.5.11.6.2.1 PPC

2.7.4.5.11.6.2.1.1 TEAE

悪性腫瘍に関連する TEAE

1 件以上の悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者は、イキセキズマブ投与併合群で 6 例（0.3%）、80 mg Q4W 投与群で 3 例（0.3%）、80 mg Q2W 投与群で 3 例（0.3%）、プラセボ投与群で 2 例（0.3%）であり、同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.1）。100 人年当たりの悪性腫瘍に関連する TEAE 率は、いずれの投与群でも 1.1 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.7）。

NMSC

NMSC に分類される悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 1 例（基底細胞癌）、80 mg Q2W 投与群で 2 例（いずれも基底細胞癌）、プラセボ投与群で 1 例（扁平上皮癌）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.1）。100 人年当たりの NMSC に分類される悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の率は、イキセキズマブ投与併合群で 0.6、80 mg Q4W 投与群で 0.4、80 mg Q2W 投与群で 0.7、プラセボ投与群で 0.6 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.7）。

NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE

NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 2 例（浸潤性乳管癌及び甲状腺癌が各 1 例）、80 mg Q2W 投与群で 1 例（甲状腺新生物）、プラセボ投与群で 1 例（下咽頭癌）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.1）。100 人年当たりの NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の率は、イキセキズマブ投与併合群で 0.6、80 mg Q4W 投与群で 0.8、

80 mg Q2W 投与群で 0.4、プラセボ投与群で 0.6 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.7）。

2.7.4.5.11.6.2.1.2 重篤な有害事象

悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象

悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象が認められた被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 1 例（0.1%）、80 mg Q2W 投与群で 0 例（0%）、プラセボ投与群で 1 例（0.1%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.13）。100 人年当たりの悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象が認められた被験者の率は、イキセキズマブ投与併合群で 0.2、80 mg Q4W 投与群で 0.4、80 mg Q2W 投与群で 0.0、プラセボ投与群で 0.6 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.18）。

NMSC

NMSC に分類される悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.13）。

NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象

NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象が認められた被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 1 例（浸潤性乳管癌）、80 mg Q2W 投与群で 0 例、プラセボ投与群で 1 例（下咽頭癌）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.13）。100 人年当たりの NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象が認められた被験者の率は、イキセキズマブ投与併合群で 0.2、80 mg Q4W 投与群で 0.4、80 mg Q2W 投与群で 0.0、プラセボ投与群で 0.6 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.18）。

2.7.4.5.11.6.2.1.3 試験中止に至った有害事象

悪性腫瘍に関連する試験中止に至った有害事象

悪性腫瘍に関連する試験中止に至った有害事象が認められた被験者は、80 mg Q4W 投与群で 2 例、80 mg Q2W 投与群で 0 例、プラセボ投与群で 1 例であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.23）。

NMSC

NMSC に分類される悪性腫瘍に関連する試験中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.23）。

NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する試験中止に至った有害事象

NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する試験中止に至った有害事象が認められた被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 2 例（浸潤性乳管癌及び甲状腺癌が各 1 例）、80 mg Q2W 投与群で 0 例、プラセボ投与群で 1 例（下咽頭癌）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.23）。

2.7.4.5.11.6.2.1.4 用量反応性の評価

概して悪性腫瘍に関連する TEAE の発現割合は低く、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群で同程度であった。12 週間の導入投与期間において、用量反応性はないことが示唆された。

2.7.4.5.11.6.2.2 PAC

悪性腫瘍に関連する TEAE

1 件以上の悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 0 例、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 3 例（0.4%）、エタネルセプト投与群で 1 例（0.1%）、プラセボ投与群で 0 例であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.2）。100 人年当たりの悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の率は、イキセキズマブ投与併合群で 0.9、80 mg Q4W 投与群で 0.0、80 mg Q2W 投与群で 1.8、エタネルセプト投与群で 0.6、プラセボ投与群で 0.0 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.8）。

NMSC

NMSC に分類される悪性腫瘍に関連する TEAE は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 2 例のみに認められ、いずれも基底細胞癌であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.2）。100 人年当たりの NMSC に分類される悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の率は、イキセキズマブ投与併合群で 0.6、80 mg Q4W 投与群で 0.0、80 mg Q2W 投与群で 1.2、エタネルセプト投与群で 0.0、プラセボ投与群で 0.0 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.8）。

NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE

NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及びエタネルセプト投与群の各 1 例に認められ、それぞれ甲状腺新生物及び悪性黒色腫であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.2）。100 人年当たりの NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の率は、イキセキズマブ投与併合群で 0.3、80 mg Q4W 投与群で 0.0、80 mg Q2W 投与群で 0.6、エタネルセプト投与群で 0.6、プラセボ投与群で 0.0 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.8）。

2.7.4.5.11.6.2.3 MPP

2.7.4.5.11.6.2.3.1 TEAE

悪性腫瘍に関連する TEAE の概要

100 人年当たりの 1 件以上の悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の率は、イキセキズマブ投与併合群で 0.8、80 mg Q12W 投与群で 1.5、80 mg Q4W 投与群で 0.3、プラセボ投与群で 0.5 であり、投与群間に差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.9）。悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 1.0%（4 例）、80 mg Q4W 投与群で 0.2%（1 例）、プラセボ投与群で 0.2%（1 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.3）。

NMSC

100 人年当たりの NMSC に分類される悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の率は、イキセキズマブ投与併合群で 0.5、80 mg Q12W 投与群で 0.7、80 mg Q4W 投与群で 0.3、プラセボ投与群で 0.0 であり、投与群間に差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.9）。NMSC に分類される悪性腫瘍に関連する TEAE の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 0.5%（2 例、基底細胞癌及び扁平上皮癌が各 1 例）、80 mg Q4W 投与群で 0.2%（1 例、扁平上皮癌）、プラセボ投与群で 0 例であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.3）。

NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE

100 人年当たりの NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の率は、イキセキズマブ投与併合群で 0.3、80 mg Q12W 投与群で 0.7、80 mg Q4W 投与群で 0.0、プラセボ投与群で 0.5 であり、投与群間に差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.9）。NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者は、80 mg Q12W 投与群で 2 例（前立腺癌及び小腸腺癌が各 1 例）、80 mg Q4W 投与群で 0 例、プラセボ投与群で 1 例（乳頭様甲状腺癌）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.3）。

導入期間の投与量が維持期間へ及ぼす影響

悪性腫瘍に関連する TEAE の発現割合に、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群と IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群の間に差は認められず（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.4）、この結果は、100 人年当たりの発現率とも一貫していた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table .2.7.4.7.1.6.10）。

2.7.4.5.11.6.2.3.2 重篤な有害事象

悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象の概要

100 人年当たりの悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象が認められた被験者の率は、イキセキズマブ投与併合群で 0.3、80 mg Q12W 投与群で 0.7、80 mg Q4W 投与群で 0.0、プラセボ投与群で 0.5 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.20）。悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象が認められた被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 2 例、80 mg Q4W 投与群で 0 例、プラセボ投与群で 1 例であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.15）。

NMSC

NMSC に分類された悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.15、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.20）。

NMSC 以外の悪性腫瘍

100 人年当たりの NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象が認められた被験者の率は、イキセキズマブ投与併合群で 0.3、80 mg Q12W 投与群で 0.7、80 mg Q4W 投与群で 0.0、プラセボ投与群で 0.5 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.20）。NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象が認められた被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 2 例（前立腺癌及び小腸腺癌が各 1 例）、80 mg Q4W 投与群で

0 例、プラセボ投与群で 1 例（乳頭様甲状腺癌）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.15）。

2.7.4.5.11.6.2.3.3 試験中止に至った有害事象

悪性腫瘍に関連する試験中止に至った有害事象の概要

悪性腫瘍に関連する試験中止に至った有害事象が認められた被験者は、80 mg Q12W 投与群で 1 例、80 mg Q4W 投与群で 0 例、プラセボ投与群で 1 例であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.25）。

NMSC

NMSC に関連する試験中止に至った有害事象はいずれの投与群でも報告されなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.25）。

NMSC 以外の悪性腫瘍

NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する試験中止に至った有害事象が認められた被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 1 例（小腸腺癌）、80 mg Q4W 投与群で 0 例、プラセボ投与群で 1 例（乳頭様甲状腺癌）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.25）。

2.7.4.5.11.6.2.3.4 用量反応性の評価

概して悪性腫瘍に関連する TEAE の発現割合は低く、MPP-安全性解析対象集団におけるイキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で差は認められなかった。

2.7.4.5.11.6.2.4 APS

2.7.4.5.11.6.2.4.1 TEAE

悪性腫瘍に関連する TEAE の概要

イキセキズマブを投与された乾癬の被験者では、1 件以上の悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 1.1%（46 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.5）。100 人年当たりの悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の率は 1.0 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.11）。投与開始から悪性腫瘍に関連する TEAE 発現までの時間の中央値は 158.5 日であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.36）。

NMSC

NMSC に分類される悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者は 0.5%（23 例）であり（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.5）、APS における悪性腫瘍に関連する TEAE の発現例数全体（46 例）の半分であった。この 23 例のうち 16 例（0.4%）が基底細胞癌、8 例（0.2%）が扁平上皮癌であった。100 人年当たりの NMSC に分類される悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の率は、0.5（基底細部癌が 0.3、扁平上皮癌が 0.2）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.11）。

NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE

NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者は 0.5%（23 例）であり（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.5）、APS における悪性腫瘍に関連する TEAE の発現例数全体（46 例）の半分であった。報告された悪性腫瘍については、優勢な組織型は特定されず、2 例以上に有害事象として報告された TEAE は、前立腺癌（3 例）、甲状腺新生物（4 例）、B 細胞性リンパ腫（2 例）及び結腸癌（2 例）であった。100 人年当たりの NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の率は 0.5 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.11）。

2.7.4.5.11.6.2.4.2 重篤な有害事象

悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象の概要

悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象が認められた被験者は 18 例（0.4%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.16）。100 人年当たりの悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象が認められた被験者の率は 0.4 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.21）。

NMSC

NMSC に分類された悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象は 2 例（基底細胞癌及び扁平上皮癌が各 1 例）に認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.16）。

NMSC 以外の悪性腫瘍

NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象が認められた被験者合は 16 例（0.4%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.16）。100 人年当たりの NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象が認められた被験者の率は 0.3 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.21）。このうちの 2 例がリンパ腫であり（第 2.7.4.7.1.4 項）、その 100 人年当たりの発現率（0.0）は Hannuksela-Svahn の報告によるホジキンリンパ腫の発現率（3.3）、非ホジキンリンパ腫の発現率（2.2）よりも低かった（Hannuksela-Svahn et al. 2000）。

2.7.4.5.11.6.2.4.3 試験中止に至った有害事象

悪性腫瘍に関連する試験中止に至った有害事象

悪性腫瘍に関連する試験中止に至った有害事象が認められた被験者は 14 例（0.3%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.26）。

NMSC

NMSC に分類された悪性腫瘍に関連する試験中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.26）。

NMSC 以外の悪性腫瘍

NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する試験中止に至った有害事象が認められた被験者は 14 例（0.3%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.26）。

2.7.4.5.11.6.2.5 ARA

悪性腫瘍に関連する TEAE

イキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者では、1 件以上の悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 1.3%（7 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.6）。100 人年当たりの悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の率は 1.3 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.12）。

NMSC

NMSC に分類された悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者は 1 例（0.2%、基底細胞癌）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.6）。100 人年当たりの NMSC に分類された悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の率は 0.2 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table.2.7.4.7.1.6.12）。

NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE

NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者は 6 例（1.1%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.6）。100 人年当たりの NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の率は 1.1 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.6.12）。

2.7.4.5.11.6.3 臨床的に重要な症例

イキセキズマブを投与された乾癬の被験者（APS）に、悪性腫瘍による死亡はなかった。イキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者（ARA）では、1 例が転移性肺腺癌）により死亡した。その他の臨床的に重要な悪性腫瘍は、リンパ腫、甲状腺新生物、結腸癌及び骨肉腫であった。各症例の詳細な経過は第 2.7.4.7.1.4 項に示す。

2.7.4.5.11.6.3.1 結論

イキセキズマブを投与された乾癬の被験者（APS、4204 例）において、1.1%（46 例）に悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた。その内訳は、NMSC が 23 例、NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE が 23 例であった。APS におけるイキセキズマブ投与併合群の悪性腫瘍に関連する TEAE の発現率（100 人年当たり）は 1.0 であり、NMSC 及び NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE の発現率（100 人年当たり）はいずれも 0.5 であった。

導入投与期間（PPC）では、1 件以上の悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 0.3%（6 例）、プラセボ投与群で 0.3%（2 例）であり、同程度であった。この結果は、イキセキズマブ投与併合群及びプラセボ投与群のいずれにおいても 100 人年当たりの悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の率が 1.1 と同値であることと一貫していた。さらに、イキセキズマブ投与併合群及びプラセボ投与群における、NMSC 及び NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE の発現率（100 人年当たり）はいずれも 0.6 と同値であった。

イキセキズマブを投与された乾癬の被験者における悪性腫瘍に関連する TEAE の発現割合は、観察研究（Margolis et al. 2001）において乾癬患者で報告されている発現割合と同程度であった。特に NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する TEAE に注目すると、その発現

割合は、PSOLAR、OBSERVE-5 登録（Fiorentino et al. 2014; Kimball et al. 2013）及び大規模試験（Kimball et al. 2014b）で報告されている発現割合と同程度であった。

臨床試験結果の解析及び医学文献レビューの結果に基づき、中等症から重症の乾癬患者を対象としたイキセキズマブ臨床試験で報告された悪性腫瘍の発現割合は、一般的な乾癬患者における発現割合と同程度であり、イキセキズマブの投与に伴ってリスクが増加することは示唆されていないと考える。ただし、今回解析した臨床試験結果には、注目すべき重要な有害事象の潜伏期間及び例数が少ないために限界があり、悪性腫瘍のリスク及び中等症から重症の乾癬患者へのイキセキズマブ投与に関して結論を導くためにはさらに長期間のデータが必要である。

2.7.4.5.11.7 肝関連事象

2.7.4.5.11.7.1 解析方法

治験薬投与期間中、ALT 及び AST は、ベースライン後に測定値が Covance ULN の 3×ULN、5×ULN、10×ULN 及び 20×ULN 以上、総ビリルビンは 1.5×ULN 及び 2×ULN 以上、ALP は 1.5×ULN 超となった例数及び割合を投与群別に要約した。

肝関連事象は、MedDRA SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「非感染性肝炎」、「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害」の PT を用いて要約した。

本解析に関する詳細は、PSAP（5.3.5.3-5-Program safety analysis plan）に示す。

2.7.4.5.11.7.2 肝関連事象の臨床検査値

2.7.4.5.11.7.2.1 PPC

ベースラインからの変化量

PPC における、ALT、AST、総ビリルビン、ALP 及びγ-GTP の最終観察時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.4.5-42 に示す。

PPC において、イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群、イキセキズマブ投与併合群）とプラセボ投与群の間に以下の統計学的有意差が認められた。

ALT は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及びイキセキズマブ投与併合群で増加が認められ、プラセボ投与群では減少した。総ビリルビンは、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及びイキセキズマブ投与併合群で増加が認められ、プラセボ投与群では減少した。ALP は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群及びイキセキズマブ投与併合群でプラセボ投与群と比較して大幅に減少した。

これらの変化量は統計学的有意差が認められたものの、各投与群内の変化の程度を考慮すると臨床的に重要ではないと考えられた。

AST とγ-GTP のベースラインからの平均変化量については、投与群間に差はみられなかった。

表 2.7.4.5-42 ALT、AST、総ビリルビン、ALP 及びγ-GTP の最終観察時における ベースラインからの変化量（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

Parameter	Placebo N=791	80 mg Q4W N=1161	80 mg Q2W N=1167	Total IXE N=2328
Alanine aminotransferase	n=787	n=1154	n=1164	n=2318
Mean baseline (IU/L)	30.3	30.3	30.1	30.2
LSMean change from baseline (SE)	-1.2 (0.55)	0.3 (0.44)[a]	0.0 (0.44)	0.2 (0.31)[a]
Aspartate aminotransferase	n=787	n=1153	n=1163	n=2316
Mean baseline (IU/L)	25.8	25.8	26.2	26.0
LSMean change from baseline (SE)	-0.5 (0.44)	0.3 (0.36)	-0.3 (0.35)	-0.0 (0.25)
Total bilirubin (mg/dL)	n=784	n=1145	n=1155	n=2300
Mean baseline	0.56	0.54	0.53	0.54
LSMean change from baseline (SE)	-0.01 (0.007)	-0.00 (0.006)	0.01 (0.006)[a]	0.00 (0.004)[a]
Alkaline phosphatase	n=788	n=1155	n=1164	n=2319
Mean baseline (IU/L)	74.6	74.9	75.3	75.1
LSMean change from baseline (SE)	-0.6 (0.36)	-2.8 (0.29)[b]	-2.8 (0.29)[b]	-2.8 (0.20)[b]
Gamma glutamyl transferase	n=788	n=1155	n=1163	n=2318
Mean baseline (IU/L)	36.2	39.3	35.8	37.5
LSMean change from baseline (SE)	-1.4 (0.85)	-0.1 (0.69)	-0.2 (0.69)	-0.1 (0.49)

Abbreviations: 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; LSMean = least squares mean; N = number of patients in that treatment group; n = number of patients with baseline and postbaseline measurement; SE = standard error.

[a] p<.05 compared to placebo.

[b] p<.001compared to placebo.

Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP1-Table APP.2.7.4.106.

治験薬投与後の増加

各検査項目の増加カットオフ値を判別指標とし（第 2.7.4.5.11.7.1 項）、PPC でベースライン後に肝機能検査値の増加が認められた被験者の割合を投与群間で比較した（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.1）。いずれの検査項目及びカットオフ値においても、増加が認められた被験者の割合にイキセキズマブ投与併合群とプラセボ投与群の間で差は認められなかった。ベースライン後の ALT が 3×ULN 以上となった被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 1.2%、プラセボ投与群で 0.9%であった。ベースライン後の AST が 3×ULN 以上となった被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 1.1%、プラセボ投与群で 0.9%であった。ALT、AST、ALP、総ビリルビンなどの重要な臨床検査値の要約を付録表 2.7.4.7-20 に示す。

イキセキズマブ投与併合群で ALT が 5×ULN 以上となった被験者

PPC で ALT が Covance ULN の 5×ULN 以上となった被験者は、イキセキズマブ投与併合群で 6 例（各投与群で 3 例、0.3%）、プラセボ投与群で 1 例であった（0.1%）（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.1）。イキセキズマブ投与併合群の 6 例のうち、1 例は ALT 及び AST が 10×ULN 以上となり、1 例は ALT が 5×ULN 以上かつ AST が 10×ULN 以上となった。6 例中 3 例は、ベースライン時の ALT 値が正常であったが、他の 3 例はベースライン時の ALT 値が高く、それぞれ 3×ULN 以上、2×ULN 以上及び 1×ULN 超であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.14）。

上記 6 例中 1 例は既往症として胆石症を有しており、胆石疝痛が発現したため胆嚢摘出術が実施された。1 例は潜伏結核のため試験期間中を通じてイソニアジド治療を受けていた。1 例に ALT 増加時に顕著な CK 増加が認められ、1 例は試験参加前に既に肝酵素が高値であった。また 1 例はベースラインの ALT が 3×ULN 以上であった。

上記 6 例中 3 例は治験薬投与中に ALT が正常範囲まで又は正常値をわずかに超える程度まで回復した。1 例は、試験中止後に ALT が正常範囲まで回復した。1 例は、試験を継続中であり、ALT の最終測定値は正常範囲をわずかに上回る程度であった。胆石疝痛及び胆嚢摘出術が認められた 1 例は追跡調査時に来院しなかったため、試験中止後の ALT 値は不明である（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.14）。

イキセキズマブ投与併合群で AST が 5×ULN 以上となった被験者

PPC では、イキセキズマブ投与併合群の 6 例で AST が Covance ULN の 5×ULN 以上となり、そのうち 2 例で AST が 10×ULN 以上となった。これら 6 例のうち 5 例では、AST 増加時に顕著な CK 増加が認められ、CK は 12378 U/L～369500 U/L であった。6 例のうち 2 例では、ALT も 5×ULN 以上となった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.14）。

肝毒性の評価

PPC では、ALT の最高値が 3×ULN 以上かつ総ビリルビンの最高値が 2×ULN 以上かつ ALP が 2×ULN 未満である肝機能検査値増加の基準を満たした被験者はいなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.1）。

PPC では、ALT が 3×ULN 以上かつ総ビリルビンが 2×ULN 以上の基準を満たした被験者はいなかった。

2.7.4.5.11.7.2.2 PAC

治験薬投与後の増加

PAC において、ベースライン後に肝機能検査値の増加がみられた被験者の割合を、各検査項目の増加カットオフ値を判別指標として（第 2.7.4.5.11.7.1 項）、投与群間で比較した（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.4）。いずれの検査項目及びカットオフ値においても、増加が認められた被験者の割合にイキセキズマブ投与併合群とプラセボ投与群間で差は認められなかった。ベースライン後の ALT が 3×ULN 以上となった被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 1.2%、プラセボ投与群で 0.8%、エタネルセプト投与群で 1.5%であった。AST が 3×ULN 以上となった被験者の割合は、各投与群で同程度であった。ベースライン後の総ビリルビンが 2×ULN 以上になった被験者の割合に関して、イキセキズマブ投与併合群（0.1%）、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（0.1%）及び 80 mg Q2W 投与群（0%）は、プラセボ投与群（0.3%）と比較して差異はなく、エタネルセプト投与群（0.8%）では高かった。

2.7.4.5.11.7.2.3 MPP

ベースラインからの変化量

MPP では、イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群、80 mg Q4W 投与群、イキセキズマブ投与併合群）とプラセボ投与群の間に以下の統計学的有意差が認められた。

AST は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及びイキセキズマブ投与併合群でプラセボ投与群と比較して、大幅に減少した。

ALT、総ビリルビン、ALP 及びγ-GTP のベースラインからの平均変化量については、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の間で差はみられなかった。

治験薬投与後の増加

各検査項目の増加カットオフ値を判別指標とし（第 2.7.4.5.11.7.1 項）、MPP でベースライン後に肝機能検査値の増加がみられた被験者の割合を投与群間で比較した（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.7）。いずれの検査項目及びカットオフ値においても、増加が認められた被験者の割合にイキセキズマブ投与併合群とプラセボ投与群の間では認められなかった。ベースライン後の ALT が 3×ULN 以上となった被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 1.8%、プラセボ投与群で 2.3%であった。各イキセキズマブ投与群間では差は認められなかった（イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 1.7%、80 mg Q4W 投与群で 1.9%）（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.7）。AST が 3×ULN 以上となった被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 1.3%、プラセボ投与群で 2.0%であった。各イキセキズマブ投与群間では差は認められなかった（イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 1.0%、80 mg Q4W 投与群で 1.7%）（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.7）。

イキセキズマブ投与併合群で ALT が 5×ULN 以上となった被験者

MPP では、イキセキズマブ投与併合群の 2 例で ALT が Covance ULN の 5×ULN 以上となった。1 例（RHBA [redacted]）は、イキセキズマブ投与開始後 229 日目（イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与開始後 145 日目）に ALT が 5×ULN 超となった。本被験者の ALT は約 6 ヵ月間、高値のまま推移し、その後心臓発作が発現し死亡した（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.14）。

イキセキズマブ投与群で AST が 5×ULN 以上となった被験者

AST が 5×ULN 以上となった前項の 2 例は共に、IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群の被験者であった。

維持投与期間に対する導入投与期間の投与量の影響

維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与された被験者において、導入投与期間のイキセキズマブの用量は、維持投与期間に ALT が 3×ULN 以上になった被験者の割合に影響を及ぼさなかった［IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群で 2.3%、IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群で 1.5%］。同様に、維持投与期間に AST が 3×ULN 以上になった被験者の割合にも影響を及ぼさなかった（IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群で 2.3%、IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群で 1.0%）（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.8）。

肝毒性の評価

MPP では、プラセボ投与群の 1 例（RHAZ [redacted]）で、ALT の最高値が 3×ULN 以上かつ総ビリルビンの最高値が 2×ULN 以上かつ ALP が 2×ULN 未満である肝機能検査値増加の基準を満たした（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.11）。

2.7.4.5.11.7.2.4 APS

ベースラインからの変化量

APS では、ベースラインからの平均変化量は算出しなかった。

治験薬投与後の増加

各検査項目の増加カットオフ値を判別指標とし（第 2.7.4.5.11.7.1 項）、APS でベースライン後に肝機能検査値の増加が認められた被験者の割合を 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.12 に示す。ベースライン後の ALT が 3×ULN 以上となった被験者の割合は 2.8%、AST が 3×ULN 以上となった被験者の割合は 2.2%であった。これらの増加のほとんどは一過性で、試験期間中又は試験中止後の後観察期間にベースライン値まで回復した。30 例（0.7%）は ALT が 5×ULN 以上となり、そのうち 6 例（0.1%）は ALT が 10×ULN 以上となった。これら 30 例のうち、データカットオフ時に ULN を超える ALT 値が認められる被験者がいたが、現在も試験は継続中であり、現時点で ALT がベースライン値まで回復したかは不明である（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.14）。26 例（0.6%）は AST が 5×ULN 以上となり、そのうち 8 例（0.2%）は AST が 10×ULN 以上となった。これら 8 例のうち 4 例は ALT が 5×ULN 以上となり、4 例は ALT が 10×ULN 以上となった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.14）。

肝毒性の評価

APS では、1 例（RHBL [redacted]）で、ALT の最高値が 3×ULN 以上かつ総ビリルビンの最高値が 2×ULN 以上かつ ALP が 2×ULN 未満である肝機能検査値増加の基準を満たした（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.13）。

APS では、イキセキズマブ投与群の 3 例（そのうち 1 例は前述）で ALT が 3×ULN 以上かつ総ビリルビンが 2×ULN 以上となった。さらに、1 例（RHBA [redacted]）が、胆汁うっ滞による入院中に上記基準を満たしたが、本被験者の検体は近医で採取されたことから要約表には含めていない。上記 4 例のうち 3 例では、ALT が 3×ULN 以上となると同時に ALP も 2×ULN 以上となり、かつ総ビリルビンは 2×ULN 以上であった。

治験依頼者による治験薬との因果関係の判定

治験薬の割り付け内容を知らされていない治験依頼者の医師が、ALT が 5×ULN 以上、又は ALT が 3×ULN 以上かつ総ビリルビンが 2×ULN 以上のいずれかの基準を満たした 34 例について治験薬との因果関係を独自に判定した（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.14）。

ALT が 3×ULN 以上かつ総ビリルビンが 2×ULN 以上である基準を満たした 5 例の判定結果は以下のとおりであった。イキセキズマブ投与中に基準を満たした 4 例については、治験薬との因果関係はおそらく関連なしとされた。これらの数値上昇は必ずしも同一の来院時に認められたわけではなかった。上記 4 例中 3 例では、同時に ALP も 2×ULN 超

に上昇し、残る 1 例では、スクリーニング時及びベースライン時にも ALT の増加が認められた。上記 4 例中 1 例は、胆汁うっ滞のための入院中にこれらの基準に該当した。導入投与期間にイキセキズマブ投与群に無作為化され、維持投与期間にプラセボ投与群に再無作為化された 1 例（プラセボ投与開始後 134 日目に上記の基準を満たした）で認められた事象は、治験薬とおそらく関連ありと判定された。

ALT が 5×ULN 以上となった、前述以外の 29 例については、以下のとおりであった。17 例は治験薬とおそらく関連なし、8 例は治験薬との関連があるかもしれない、3 例は治験薬とおそらく関連ありと判定された。1 例は、激しい運動による CK の増加がアミノトランスフェラーゼと同時に認められたため、判定の対象から除外された。1 例は、治験薬投与開始直後にトランスアミナーゼ及び CK の急激な増減が認められたため、判定の対象から除外された。

ALT が 5×ULN 以上となった 30 例（ALT が 3×ULN 以上かつ総ビリルビンが 2×ULN 以上であった前述の 1 例を含む）の転帰は以下のとおりであった。10 例の ALT は、イキセキズマブ投与期間中に回復した。6 例は現在も試験継続中であり、ALT はベースライン値まで回復する傾向にある。4 例の ALT は、試験中止時にベースライン値まで回復する傾向にあった。2 例の ALT は、治験薬投与中断中に回復した。4 例の ALT は、治験薬投与中断中にベースライン値まで回復する傾向にあった。1 例は現在も試験継続中であり、ALT は高値を維持している。1 例の ALT は、治験薬投与中断中に回復しなかった。2 例は追跡調査のための来院をせず、その後の ALT は不明である。

さらに、イキセキズマブ投与中に ALT が 3×ULN 以上かつ総ビリルビンが 2×ULN 以上となった 3 例の転帰は以下のとおりであった。これら 3 例のうち 1 例の ALT は治験薬投与期間中に回復し、1 例の ALT は治験薬投与期間中にベースライン値まで回復する傾向が認められ、1 例の ALT は治験薬投与中断中にベースライン値まで回復する傾向が認められた。

ほとんどの被験者は、アミノトランスフェラーゼの増加によって試験中止に至らなかった。試験デザイン上、イキセキズマブの曝露期間はエタネルセプト及びプラセボと比較して長くなるため、イキセキズマブ投与群で認められた ALT の増加は、イキセキズマブ投与以外の要因が関連する可能性がより高くなる。ALT が 5×ULN 以上となったほとんどの被験者の ALT はイキセキズマブ投与期間中にベースライン値まで回復した、又はベースライン値まで回復する傾向にあった。ALT の増加により試験中止に至った被験者の ALT のほとんどが、後観察期間にベースライン値まで回復した、又はベースライン値まで回復する傾向にあったことから、ALT の増加は試験中止後に回復することが示唆されている。合併症（糖尿病、高コレステロール血症、脂肪肝、胆石症及びアルコール摂取）及び併用薬（NSAIDs、スタチン製剤、アセトアミノフェン、抗結核製剤及び抗生物質）などの既知の寄与因子の存在も多くの症例で認められた。

2.7.4.5.11.7.2.5 ARA

ベースラインからの変化量

ARA では、ベースラインからの平均変化量は算出しなかった。

治験薬投与後の増加

各検査項目の増加カットオフ値を判別指標とし（第 2.7.4.5.11.7.1 項）、ARA でベースライン後に肝機能検査値の増加がみられた被験者の割合を 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.15 に示す。ARA でベースライン後の ALT が 3×ULN 以上となった被験者の割合は 3.4%、ベースライン後の AST が 3×ULN 以上となった被験者の割合は 1.5%であり、これらの値は APS と同程度であった。3 例（0.6%）で ALT が 5×ULN 以上となり、1 例（0.2%）で ALT が 10×ULN 以上となった。2 例（0.4%）で AST が 5×ULN 以上となった。

肝毒性の評価

ARA で、ALT の最高値が 3×ULN 以上かつ総ビリルビンの最高値が 2×ULN 以上かつ ALP が 2×ULN 未満である肝機能検査値増加の基準を満たした被験者はいなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.16）。また、ALT が 3×ULN 以上かつ総ビリルビンが 2×ULN 以上である基準を満たした被験者もいなかった。

2.7.4.5.11.7.3 肝関連事象の有害事象

2.7.4.5.11.7.3.1 PPC

PPC における肝関連事象の TEAE の概要を表 2.7.4.5-43 に示す。

PPC では、肝関連事象の TEAE はすべての投与群に認められた。1 件以上の肝関連事象の TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 1.2%（14 例）、80 mg Q2W 投与群で 1.5%（18 例）、イキセキズマブ投与併合群で 1.4%（32 例）であり、いずれもプラセボ投与群（0.9%、7 例）との間に差は認められなかった。個々の TEAE についても同様に差は認められなかった。

薬物性肝障害が、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例に認められた。本被験者（RHBA [redacted]）は、既往症としてベースライン時に薬物性肝障害（詳細：メトトレキサート投与後の毒性肝病変）を有しており、重症度は軽度であった。試験参加前の約 4 ヵ月間、メトトレキサートを使用していたが、イキセキズマブの初回投与約 10 週間前にメトトレキサートの使用を中止した。ベースラインの ALT は 3×ULN 以上であり、試験期間中の最高値は 124 U/L（基準範囲：6～34 U/L）であった。治験担当医師は、無作為化の翌日にこの薬物性肝障害の重症度を中等度に上げたが、その後軽度に下げた。本被験者は維持投与期間に抗二本鎖 DNA 抗体陽性により試験を中止し、その時点で薬物性肝障害は継続していた。

肝関連の重篤な有害事象として、中等度の肝機能異常がイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例に認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.18）。

肝関連の試験中止に至った有害事象は 5 例に認められ、その内訳は、肝機能検査異常（プラセボ投与群 1 例）、ALT 増加（80 mg Q4W 投与群 1 例）、腹水（80 mg Q2W 群 1 例、RHBA [redacted]）及び AST 増加（80 mg Q2W 投与群 2 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.19）。

表 2.7.4.5-43 肝関連事象の TEAE の概要（PPC）（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）

SMQ Term Type PT	**SMQ** Term Type PT	**Placebo N=791 n (%)**	**80 mg Q4W N=1161 n (%)**	**80 mg Q2W N=1167 n (%)**	**Total IXE N=2328 n (%)**
全肝関連事象	**Overall**	7 (0.9)	14 (1.2)	18 (1.5)	32 (1.4)
肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸	**Cholestasis and jaundice of hepatic origin**				
狭域用語	Narrow	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury[a]	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害	**Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions**				
狭域用語	Narrow	0	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.2)
脂肪肝	Hepatic steatosis	0	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
腹水	Ascites[b]	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury[a]	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
肝臓関連臨床検査、徴候および症状	**Liver related investigations, signs and symptoms**				
狭域用語	Narrow	7 (0.9)	12 (1.0)	16 (1.4)	28 (1.2)
AST 増加	AST increased	3 (0.4)	5 (0.4)	6 (0.5)	11 (0.5)
ALT 増加	ALT increased	2 (0.3)	4 (0.3)	5 (0.4)	9 (0.4)
γ-GTP 増加	γ-GTP increased	2 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.4)	7 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)[c]	4 (0.2)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.0)
腹水	Ascites[b]	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
肝酵素異常	Hepatic enzyme abnormal	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
広域用語	Broad				
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood ALP increased	1 (0.1)	0	0	0

Note: Patients may have reported more than 1 event within an SMQ or sub SMQ.
Abbreviations: 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = the number of patients randomized to a treatment group; n=the number of patients with an event in that category; SMQ = standard MedDRA query.
[a] Actual term = toxic hepatic lesion after methotrexate (Patient RHBA [redacted]).
[b] ALT, AST, and total bilirubin normal throughout study. ALP abnormal at baseline (Patient RHBA [redacted]).
[c] Statistically significantly different (p<.05) compared to ixekizumab 80 mg Q4W.
事象名：MedDRA ver.16.1
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.17.

2.7.4.5.11.7.3.2 PAC

PAC における肝関連事象の TEAE の概要を付録表 2.7.4.7-47 に示す。PAC では、肝関連事象の TEAE はすべての投与群に認められた。1 件以上の肝関連事象の TEAE が認められた被験者の割合は、エタネルセプト投与群（2.2%）とプラセボ投与群（0.3%）の間及びイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群（1.9%）とプラセボ投与群（0.3%）の間で差が認められた。肝関連事象の TEAE の発現割合は、各イキセキズマブ投与群とエタネルセプト投与群の間に差は認められなかった。

2.7.4.5.11.7.3.3 MPP

MPP では、肝関連事象の TEAE はすべての投与群に認められた。1 件以上の肝関連事象の TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）はイキセキズマブ投与併合群（4.9）とプラセボ投与群（4.9）で同じであった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（5.5）ではイキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群（4.1）と比較して高かったが、統計学的有意差はなかった。個々の TEAE の発現率（100 人年当たり）でも統計学的に有意な群間差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.27）。

1 件以上の肝関連事象の TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 3.5%、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 2.7%、80 mg Q4W 投与群で 4.3%、プラセボ投与群で 2.2%であり、各投与群間に統計学的有意差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.28）。

肝関連の重篤な有害事象は 2 例に認められた。その内訳は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群 1 例（0.2%）で胆汁うっ滞、プラセボ投与群 1 例（0.2%）で肝腫瘤であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.29）。胆汁うっ滞の 1 例（RHBA [redacted]）は試験中止に至り、ALT が 3×ULN 以上かつ ALP が 2×ULN 超の基準を満たしていた。

肝関連の試験中止に至った有害事象は 3 例に認められた。その内訳は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群 1 例（0.2%、RHBA [redacted]）で胆汁うっ滞（上記）、プラセボ投与群 2 例（0.5%）でそれぞれ肝機能異常及び肝機能検査異常であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.30）。

維持投与期間に対する導入投与期間の投与量の影響

維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W を投与された被験者では、1 件以上の肝関連事象の TEAE が認められた被験者の率及びすべての個々の TEAE の発現率（100 人年当たり）に、導入投与期間の投与量の影響は認められなかった（IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群で 5.6、IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群で 5.4）（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.32）。

維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W を投与された被験者で、1 件以上の肝関連事象の重篤な有害事象が認められた被験者の割合に、導入投与期間の投与量の影響は認められなかった（IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群で 4.5%、IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群で 4.1%）（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.33）。

2.7.4.5.11.7.3.4 APS

APS における 1 件以上の肝関連事象の TEAE が認められた被験者の割合は、3.6%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.34）。発現割合が 0.5%以上の肝関連事象の TEAE は、脂肪肝、γ-GTP 増加、ALT 増加、AST 増加及び肝酵素上昇であった。その他の TEAE の発現割合はすべて 0.5%未満であった。

肝関連の重篤な有害事象は 4 例に認められた。内訳は、胆汁うっ滞（RHBA [redacted]；第 2.7.4.5.11.7.3.3 項）、肝機能異常（RHBC [redacted]、第 2.7.4.5.11.7.3.1 項）、薬物性肝障害及び脂肪肝の各 1 例であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.35）。

APS において、試験中止に至った肝関連事象の TEAE を表 2.7.4.5-44 に示す。

肝関連の試験中止に至った有害事象の発現割合は 12 例（0.3%）に認められた。

表 2.7.4.5-44 試験中止に至った肝関連事象の TEAE（APS）

事象名	Event	Patient ID	Ixekizumab Treatment[a]	Study Period
胆汁うっ滞	Cholestasis	RHBA [redacted]	Q12W	Maintenance
腹水	Ascites	RHBA [redacted]	Q2W	Induction
急性肝炎	Hepatitis acute	RHAZ [redacted]	Q4W	Long-Term Extension Period
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	RHBL [redacted]	Q4W	Optional Extension
		RHBC [redacted]	Q4W	Long Term Extension
		RHAZ [redacted]	Q4W	Long Term Extension
ALT 増加	ALT increased	RHAJ [redacted]	120 mg Q4W	Open-label Extension
		RHBC [redacted]	Q4W	Induction
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	RHAZ [redacted]	Q4W	Maintenance-relapsed
		RHAZ [redacted]	Q4W	Maintenance-relapsed
AST 増加	AST increased	RHAZ [redacted]	Q2W	Induction
		RHAZ [redacted]	Q2W	Induction

[a] All ixekizumab doses are 80 mg unless otherwise noted.
事象名：MedDRA ver. 16.1
Source: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.36.

APS における 1 件以上肝関連事象の TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）は 3.2 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.37）。肝関連事象の重篤な有害事象が認められた被験者の率（100 人年当たり）は、0.1 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.38）。

2.7.4.5.11.7.3.5 ARA

ARA における 1 件以上の肝関連事象の TEAE が認められた被験者の割合は、4.9%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.7.40）。発現割合が 1%以上の肝関連事象の TEAE は、AST 増加及び ALT 増加であった。その他の肝関連事象の TEAE の発現割合はすべて 1%未満であった。

2.7.4.5.11.7.4 結論

導入投与期間（PPC）及び維持投与期間（MPP）では、肝関連事象の TEAE の発現割合は各投与群で同程度であった。肝関連の重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はほとんど認められなかった。ベースライン後に ALT 又は AST が 3×ULN 以上、5×ULN 以上及び 10×ULN 以上、ALP が 2×ULN 以上となった被験者の割合に関して、イ

キセキズマブ投与併合群はプラセボ投与群及びエタネルセプト投与群の間に差は認められなかった。ベースライン後に総ビリルビンが 2×ULN 以上になった被験者の割合では、イキセキズマブ投与併合群はプラセボ投与群との間に差異はなく、エタネルセプト投与群では高かった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の維持投与期間の結果に、導入投与期間のイキセキズマブ投与量が影響を及ぼすことはなかった。

APS において、ALT が 5×ULN 以上となった被験者のほとんどが、合併症（胆石症、肥満、糖尿病、高コレステロール血症、脂肪肝、アルコール摂取）や併用薬（NSAIDs、スタチン製剤、アセトアミノフェン、抗結核製剤、抗生物質）など、肝アミノトランスフェラーゼ上昇への既知の寄与因子との交絡が認められた。ALT が 5×ULN 以上となったほとんどの被験者で、ALT 値は、イキセキズマブ投与期間中又はイキセキズマブ投与中止後の後観察期間中に、ベースライン値まで回復又はベースライン値まで回復する傾向が認められた。4 例は、ALT の最高値が 3×ULN 以上かつ総ビリルビンの最高値が 2×ULN 以上の基準に該当した。これらの数値上昇は必ずしも同一の来院時に認められたわけではなかった。上記 4 例中 3 例では、同時に ALP も 2×ULN 超に上昇し、残る 1 例では、スクリーニング時及びベースライン時にも ALT の増加が認められた。上記 4 例中 1 例は、胆汁うっ滞のための入院中にこれらの基準に該当した。

APS では、アミノトランスフェラーゼの上昇による試験中止もほとんど認められなかった。当該臨床試験のデザインにより、イキセキズマブを投与された被験者は、エタネルセプト又はプラセボを投与された被験者よりも長期間にわたってイキセキズマブに曝露されたことから、イキセキズマブ投与群で観察された ALT の増加は、他の要因が関連している可能性がより高くなる。APS では、重要と考えられた肝機能検査値上昇について治験依頼者が治験薬との因果関係を判定した結果、治験薬とおそらく関連ありと判定されたのは 3 例のみであった。イキセキズマブ投与群では、プラセボ投与群及びエタネルセプト投与群と比較して、ALT 増加及び肝関連事象の TEAE の重要な所見が認められなかったことから、イキセキズマブの投与により肝毒性のリスクが上昇することはないと考えられる。

2.7.4.5.11.8 うつ病及び自殺／自傷行為

2.7.4.5.11.8.1 解析方法

自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価（QIDS-SR16）を用いて、イキセキズマブの投与が、うつ病、死や自殺についての考えの新規発現又は悪化に及ぼす影響について評価した。

うつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE は、MedDRA SMQ「うつ病および自殺／自傷行為」に分類される PT と定義した（5.3.5.3-5-Program safety analysis plan）。その SMQ は、sub-SMQ「うつ病（自殺及び自傷行為は除く）」及び sub-SMQ「自殺及び自傷行為」から構成される。

2.7.4.5.11.8.2　QIDS-SR16 によるうつ病及び自殺傾向の評価

QIDS-SR16 で評価した結果、イキセキズマブを投与された被験者では、プラセボ又はエタネルセプトを投与された被験者と比較して、導入投与期間又は維持投与期間（プラセボ投与との比較のみ）でうつ病の増悪は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.1、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.2、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.3、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.8）。

死や自殺についての考えをベースライン後の Item 12［QIDS-SR16 item 12 (Thoughts of Death or Suicide) score］最高スコアで評価した結果、イキセキズマブを投与された被験者で、導入投与期間又は維持投与期間（プラセボ投与との比較のみ）において、改善、増悪又は不変であった被験者の割合は、プラセボ又はエタネルセプトを投与された被験者と比較して大きな差異は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.7）。

2.7.4.5.11.8.3　うつ病及び自殺／自傷行為に関連する有害事象

2.7.4.5.11.8.3.1　PPC

PPC における、うつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE の概要を表 2.7.4.5-45 に示す。

うつ病

PPC では、導入投与期間における 1 件以上のうつ病に関連する TEAE（sub-SMQ「うつ病（自殺及び自傷行為は除く）」に分類される PT）の割合は、投与群間で同程度であった（イキセキズマブ投与併合群 0.4%、80 mg Q4W 投与群 0.4%、80 mg Q2W 投与群 0.3%、プラセボ投与群 0.6%）。最もよく認められた TEAE は、イキセキズマブ投与併合群、80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群のいずれにおいても、うつ病（0.3%）であった。プラセボ投与群の 1 例（0.1%）で抑うつ気分が発現し、イキセキズマブ投与併合群での発現は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.10）。1 件以上のうつ病に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群と 80 mg Q2W 投与群でそれぞれ 0.4%及び 0.3%であり、同程度であった。個々の TEAE についても同様に群間差は認められなかった。

うつ病に関連する重篤な有害事象はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 2 例（0.2%）に認められ、その内訳はいずれもうつ病であった。いずれの事象も転帰は回復であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.11）。うつ病に関連する試験中止に至った有害事象はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例に認められ、その内訳はうつ病（非重篤）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.12）。

自殺／自傷行為

導入投与期間に、自殺／自傷行為に関連する TEAE（sub-SMQ「自殺／自傷行為」に分類される PT）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群の各 1 例（0.1%）に認められ、その内訳はいずれも自殺企図であった。自殺／自傷行為に関連する TEAE の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群（0.1%）とプラセボ投与群（0%）で同程度であった。なお、第 I 相試験である RHAG 試験のプラセボ投与群 1 例（RHAG [redacted]）に自殺企図及び自殺念慮が認められたことは留意すべきである。

2 例の自殺企図は、いずれも重篤な有害事象と判断された（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.11）。このうちイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例は自殺企図により試験を中止した（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.12）。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例は、うつ病により試験を中止した。

表 2.7.4.5-45 うつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE の概要（PPC）（導入投与期間）

SMQ or Sub-SMQ Term Type PT	**SMQ or Sub-SMQ** Term Type PT	**Placebo N=791 n (%)**	**80 mg Q4W N=1161 n (%)**	**80 mg Q2W N=1167 n (%)**	**Total IXE N=2328 n (%)**
うつ病（自殺／自傷を除く）	**Depression excluding suicide/self-injury**	5 (0.6)	5 (0.4)	4 (0.3)	9 (0.4)
狭域用語	Narrow	5 (0.6)	4 (0.3)	4 (0.3)	8 (0.3)
うつ病	Depression	4 (0.5)	4 (0.3)	4 (0.3)	8 (0.3)
抑うつ気分	Depressed mood	1 (0.1)	0	0	0[a]
広域用語	Broad				
気分動揺	Mood swings	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
自殺／自傷	**Suicide/self-injury**	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
狭域用語	Narrow				
自殺企図	Suicide attempt	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)

Note: Patients could have reported more than 1 event within an SMQ or sub-SMQ.
Abbreviations: 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE = ixekizumab; SMQ = Standard MedDRA Query; N = the number of patients randomized to a treatment group; n=the number of patients with an event in that category.
[a] Statistically significantly (p<.05) different compared to placebo.
事象名：MedDRA ver. 17.0
Sources: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.10.

2.7.4.5.11.8.3.2 PAC

PAC における、うつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE の概要を付録表 2.7.4.7-48 に示す。

うつ病

PAC では、導入投与期間における 1 件以上のうつ病に関連する TEAE が発現した被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 0.4%、80 mg Q2W 投与群で 0.4%、プラセボ投与群 0.6%、イキセキズマブ投与併合群で 0.4%、エタネルセプト投与群 0.8%であり、同程度であった（付録表 2.7.4.7-48）。

自殺／自傷行為

PAC では、導入投与期間における 1 件以上の自殺／自傷行為に関連する TEAE が発現した被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 0.1%、80 mg Q4W 投与群で 0.1%、80 mg Q2W 投与群で 0.1%、プラセボ投与群で 0%、エタネルセプト投与群で 0.1%であり、同程度であった（付録表 2.7.4.7-48）。

2.7.4.5.11.8.3.3 MPP

うつ病

MPP において、うつ病に関連する TEAE はすべての投与群で認められた。1 件以上のうつ病に関連する TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）は、イキセキズマブ投与併合群で 1.0、80 mg Q12W 投与群で 1.1、80 mg Q4W 投与群で 0.9、プラセボ投与群で 1.1 であり、同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.20）。PT 別では、いずれの TEAE についても、100 人年当たりの発現率に群間差は認められなかった。

1 件以上のうつ病に関連する TEAE が認められた被験者の割合に、イキセキズマブ投与群（イキセキズマブ投与併合群で 0.7%、80 mg Q12W 投与群で 0.7%、80 mg Q4W 投与群で 0.7%）とプラセボ投与群（0.5%）の間に差は認められなかった。個々の TEAE についても同様に群間差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.21）。うつ病に関連する TEAE の内訳は、うつ病及びアルコール乱用であり、うつ病はすべての投与群で認められ、アルコール乱用は 80 mg Q4W 投与群の 1 例に認められた。

うつ病に関連する重篤な有害事象（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.22）及び試験中止に至った有害事象（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.23）は認められなかった。

維持投与期間に対する導入投与期間の投与量の影響

維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W を投与された被験者では、うつ病に関連する TEAE は 3 例に認められた。うつ病に関連する TEAE の発現率（100 人年当たり）及び発現割合は、IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群（2.0 及び 1.5%）と IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群（0 及び 0.0%）の間に差は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.25 及び 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.26）。維持投与期間のうつ病に関連する TEAE の発現に、導入投与期間の投与量による影響は認められなかった。

自殺／自傷行為

MPP において、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群の 1 例のみに認められ、その内訳は自殺企図であった。自殺／自傷行為関連の TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）は、イキセキズマブ投与併合群で 0.2、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 0.4 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.20）。

MPP において、自殺／自傷行為に関連する TEAE が認められた被験者の割合はイキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 0.2%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.21）。

この自殺企図は重篤な有害事象と判断され（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.22）、試験中止に至った（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.23）。その後、本事象は消失した。

2.7.4.5.11.8.3.4 APS

うつ病

イキセキズマブを投与された乾癬の被験者において、1 件以上のうつ病に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、1.3%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.27）。最もよく認められた TEAE は、うつ病（1.1%）及び気分動揺（0.1%）であった。その他の TEAE はすべて 0.1%未満であった。

うつ病に関連する重篤な有害事象は 7 例（0.2%）8 件が報告され、その内訳は、うつ病（6 例）、抑うつ気分（1 例）、気分動揺（1 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.28）。試験中止に至った有害事象は 3 例に認められ、その内訳はいずれもうつ病であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.29）。そのうち、1 例は非重篤のうつ病により試験を中止した（第 2.7.4.5.11.8.3.1 項）。

自殺／自傷行為

イキセキズマブを投与された乾癬の被験者において、自殺／自傷行為に関連する TEAE が 5 例（0.1%）で認められ、その内訳はいずれも自殺企図であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.27）。5 例のうち、2 例は導入投与期間（第 2.7.4.5.11.8.3.1 項）、1 例は維持投与期間（第 2.7.4.5.11.8.3.3 項）で認められた。これらの自殺企図はすべて重篤な有害事象として報告された（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.28）。自殺企図を発現した 5 例全例が試験を中止した。中止理由は、2 例が自殺企図であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.29）。残りの 3 例は、他の理由により試験を中止した。

2.7.4.5.11.8.3.5 ARA

うつ病

イキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者において、1 件以上のうつ病に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 1.7%であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.32）。内訳は、うつ病が 0.9%、記憶障害が 0.4%、気分変化が 0.2%及び睡眠の質低下が 0.2%であった。

自殺／自傷行為

イキセキズマブを投与された関節リウマチの被験者において、自殺／自傷行為に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.8.32）。

2.7.4.5.11.8.4 結論

うつ病を QIDS-SR16 で評価した結果、イキセキズマブを投与された被験者では、プラセボ又はエタネルセプトを投与された被験者と比較して、導入投与期間及び維持投与期間（プラセボ投与との比較のみ）でうつ病の増悪は認められなかった。

死や自殺についての考えをベースライン後の QIDS-SR16 Item 12 最高スコアで評価した結果、イキセキズマブを投与された被験者で、導入投与期間及び維持投与期間で、改善、増悪又は不変であった被験者の割合は、プラセボ又はエタネルセプトを投与された被験者と比較して大きな差異は認められなかった。

うつ病に関連する TEAE は、APS においてほとんど認められなかった。

自殺／自傷行為に関連する TEAE の発現割合は、導入投与期間（PPC 及び PAC）おいて、イキセキズマブ投与併合群とプラセボ投与群及びエタネルセプト投与群で同程度であった（いずれも 0.1%）。自殺企図の発現例数は少なく、APS では 5 例に認められた（導入投与期間の 2 例は第 2.7.4.5.11.8.3.1 項に、維持投与期間の 1 例は第 2.7.4.5.11.8.3.3 項に記述した。その他の 2 例は非盲検の継続投与期間の被験者であった）。自殺企図に

よる死亡はなかった。自殺企図を発現した全例に複数のリスク因子が認められ、内訳は以下のとおりであった。2 例は自殺企図の既往歴があり、除外基準に抵触した［過去の自殺企図はその後の自殺企図の最も強い指標と考えられている（38 倍に増加、APA, 2003）］。他の既往のリスク因子は、気分障害［うつ病及び双極性障害（15 倍～20 倍に増加、APA, 2003］、不安障害（6 倍～10 倍に増加、APA, 2003）、アルコール障害（6 倍に増加、APA, 2003）もしくは他の物質障害（4 倍～20 倍に増加、APA, 2003）、重大で急性の心理社会的誘因の存在、であった。

以上より、イキセキズマブを投与された被験者にうつ病のリスクの増加は認められなかった。うつ病に関連する TEAE が認められたイキセキズマブを投与された被験者の割合は、乾癬患者集団の背景発現率と同程度であった（Kurd et al. 2010）。また、イキセキズマブを投与された被験者に対して、どの用法用量でも自殺企図のリスクは増加しなかった。自殺／自傷行為に関連する TEAE が認められたイキセキズマブを投与された被験者の割合は、報告されている乾癬患者集団の背景発現率と同程度であった（Kurd et al. 2010）。

2.7.4.5.11.9 自己免疫疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む）

2.7.4.5.11.9.1 解析方法

自己免疫疾患に関連する TEAE は、MedDRA の HLT「自己免疫疾患又は免疫障害 NEC」に分類される PT と定義し、その発現例数及び割合を投与群ごとに要約した。原疾患（乾癬及び関節症性乾癬）の PT 並びに自己免疫疾患と関連性が低い PT は本解析から除外した。また、注目すべき重要な有害事象と考えられる炎症性腸疾患（IBD：クローン病及び潰瘍性大腸炎）についても要約した。クローン病に関連する事象はクローン病、肛門膿瘍、痔瘻、直腸周囲膿瘍及び直腸膿瘍と定義し、潰瘍性大腸炎に関連する TEAE は潰瘍性大腸炎、出血性直腸炎、潰瘍性直腸炎、偽性ポリポーシスと定義して要約した。

本解析に対する詳細は、PSAP（5.3.5.3-5-Program safety analysis plan）に示す。

2.7.4.5.11.9.2 自己免疫疾患に関連する有害事象

導入投与期間（PPC 及び PAC）及び維持投与期間（MPP）における自己免疫疾患に関連する TEAE（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む）の概要を表 2.7.4.5-46 に示す。本項では、自己免疫疾患に関連する TEAE の解析と共にクローン病及び潰瘍性大腸炎に限定した解析について述べる。

表 2.7.4.5-46 自己免疫疾患に関連する TEAE（クローン病及び潰瘍性大腸炎）の概要（PPC、PAC、MPP 及び APS）

Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHAZ, RHBA, and RHBC)						
		Placebo N=791 n (%)	**80 mg Q4W N=1161 n (%)**	**80 mg Q2W N=1167 n (%)**	**Total IXE N=2328 n (%)**	
自己免疫疾患に関連する TEAE	**Autoimmune disorder-related TEAEs**	0 (0%)	1 (0.1%)	4 (0.3%)	5 (0.2%)	
クローン病	Crohn's disease	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)	
潰瘍性大腸炎	Ulcerative colitis	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.2%)	2 (0.1%)	
リウマチ性障害	Rheumatic disorder	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.0%)	
IBD に関連する重篤な有害事象	**IBD-related SAEs**					
クローン病	Crohn's disease	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)	
潰瘍性大腸炎	Ulcerative colitis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
試験中止に至った IBD に関連する有害事象	**Discontinuations due to IBD-related AEs**					
クローン病	Crohn's disease	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)	
潰瘍性大腸炎	Ulcerative colitis	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.0%)	

Psoriasis Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHBA and RHBC)						
		Placebo N=360 n (%)	**80 mg Q4W N=729 n (%)**	**80 mg Q2W N=734 n (%)**	**Total IXE N=1463 n (%)**	**ETN N=739 n (%)**
自己免疫疾患に関連する TEAE	**Autoimmune disorder-related TEAEs**	0 (0%)	0 (0%)	3 (0.4%)	3 (0.2%)	0 (0%)
クローン病	Crohn's disease	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0%)
潰瘍性大腸炎	Ulcerative colitis	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0%)
リウマチ性障害	Rheumatic disorder	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0%)
IBD に関連する重篤な有害事象	**IBD-related SAEs**					
クローン病	Crohn's disease	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0%)
潰瘍性大腸炎	Ulcerative colitis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
試験中止に至った IBD に関連する有害事象	**Discontinuations due to IBD-related AEs**					
クローン病	Crohn's disease	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0%)
潰瘍性大腸炎	Ulcerative colitis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Psoriasis Maintenance Integrated Analysis Set (Studies RHAZ and RHBA)						
		Placebo N=402 n [IR]	**80 mg Q12W N=408 n [IR]**	**80 mg Q4W N=416 n [IR]**	**Total IXE N=824 n [IR]**	**Total N=1226 n [IR]**
合計（人年）	**Total patient-years**	184.1	269.5	326.7	596.2	780.3
自己免疫疾患に関連する TEAE	**Autoimmune Disorder -related TEAEs**	3 [1.6]	2 [0.7]	1 [0.3]	3 [0.5]	6 [0.8]
クローン病	Crohn's disease	3 [1.6]	0	0	0	3 [0.4]
潰瘍性大腸炎	Ulcerative colitis	0	1 [0.4]	1 [0.3]	2 [0.3]	2 [0.3]
多発性硬化症	Multiple sclerosis	0	1 [0.4]	0	1 [0.2]	1 [0.1]
IBD に関連する重篤な有害事象	**IBD-related SAEs**					
クローン病	Crohn's disease	2 [1.1]	0	0	0	2 [0.3]
潰瘍性大腸炎	Ulcerative colitis	0	1 [0.4]	0	1 [0.2]	1 [0.1]
試験中止に至った IBD に関連する有害事象	**Discontinuations due to IBD-related AEs**					
クローン病	Crohn's disease	2 [1.1]	0	0	0	2 [0.3]
潰瘍性大腸炎	Ulcerative colitis	0	1 [0.4]	0	1 [0.2]	1 [0.1]

All Ps Ixekizumab Exposure Integrated Analysis Set					
					Pooled Ixekizumab N=4204 n (%)
自己免疫疾患に関連する TEAE	**Autoimmune disorder-related TEAEs**				21 (0.5%)
潰瘍性大腸炎	Ulcerative colitis				9 (0.2%)
クローン病	Crohn’s disease				4 (0.1%)
円形脱毛症	Alopecia areata				2 (0.0%)
自己免疫性甲状腺炎	Autoimmune thyroiditis				2 (0.0%)
セリアック病	Coeliac disease				1 (0.0%)
萎縮性胃炎	Gastritis atrophic				1 (0.0%)
多発性硬化症	Multiple sclerosis				1 (0.0%)
リウマチ性障害	Rheumatic disorder				1 (0.0%)
IBD に関連する重篤な有害事象	**IBD-related SAEs**				
クローン病	Crohn's disease				5 (0.1%)
クローン病	Crohn’s disease				3 (0.1%)
痔瘻	Anal fistula				1 (0.0%)
直腸膿瘍	Rectal abscess				1 (0.0%)
潰瘍性大腸炎	Ulcerative colitis				2 (0.0%)
試験中止に至った IBD に関連する有害事象	**Discontinuations due to IBD-related AEs**				
クローン病	Crohn's disease				4 (0.1%)
潰瘍性大腸炎	Ulcerative colitis				4 (0.1%)

Note: Events could be represented in multiple analysis sets since studies are overlapping among these analysis sets.
Abbreviations: AE = adverse event; IBD = inflammatory bowel disease; n = patients with ≥1 event; ETN = etanercept; IR = incidence rate per 100 patient-years; IXE = ixekizumab; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; 80 mg Q12W = ixekizumab 80 mg every 12 weeks.
事象名：MedDRA ver.16.1

Sources: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.1; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.2; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.19; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.29.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.3.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.4.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.20.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.30; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.5.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.14.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.21.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.26.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.31.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.8.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.22.; 5.3.5.3-3-SCS-APP2- Table 2.7.4.7.1.9.32.

2.7.4.5.11.9.2.1 PPC

PPC における、1 件以上の自己免疫疾患に関連する TEAE が発現した被験者の割合は、各投与群間で同程度であった［イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 0.1%（1 例）、80 mg Q2W 投与群 0.3%（4 例）、プラセボ投与群で 0%］（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.1）。5 例のうち 4 例は IBD（クローン病及び潰瘍性大腸炎）に関連する TEAE であり、1 例（80 mg Q2W 投与群）はリウマチ性障害であった。

IBD に関連する TEAE が認められた上記 4 例のうち、2 例はクローン病であり、その発現割合は各イキセキズマブ投与群間で同じであった［イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 0.1%（1 例）、80 mg Q2W 投与群で 0.1%（1 例）、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.2］。これらのクローン病は、いずれも新たに診断された重篤な有害事象として報告され（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.19）、試験中止に至った（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.29）。

IBD に関連する TEAE が認められた上記 4 例のうち、残りの 2 例は潰瘍性大腸炎であり、いずれもイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の被験者であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.2）。いずれの TEAE も既存の潰瘍性大腸炎の増悪であった。いずれも重篤な有害事象として報告されなかったが（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.19）、1 例は試験中止に至った（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.29）。

クローン病及び潰瘍性大腸炎の発現割合は低く、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群とイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で同程度であった。

2.7.4.5.11.9.2.2 PAC

PAC における、1 件以上の自己免疫疾患に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、各投与群間で同程度であった［イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 0%、80 mg Q2W 投与群 0.4%（3 例）、エタネルセプト投与群で 0%、プラセボ投与群で 0%］（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.3）。3 例のうち 2 例は IBD（クローン病及び潰瘍性大腸炎）に関連する TEAE であり、PPC で報告された事象に含まれた。残りの 1 例はリウマチ性障害であった。

IBD に関連する TEAE が認められた上記 2 例のうち、1 例はクローン病であり、新たに診断された重篤な有害事象として報告され（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.20）、試験中止に至った（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.30）。もう 1 例は、既存の潰瘍性大腸炎の増悪であり、重篤な有害事象として報告されず（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.20）、治験薬投与を継続した（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.30）。

2.7.4.5.11.9.2.3 MPP

MPP における 1 件以上の自己免疫疾患に関連する TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）は、イキセキズマブ投与併合群で 0.5、80 mg Q12W 投与群 0.7、80 mg Q4W 投与群で 0.3、プラセボ投与群で 1.6 であり、各投与群で差異は認められなかった。1 件以上の自己免疫疾患に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 0.5%（2 例）、80 mg Q4W 投与群で 0.2%（1 例）、プラセボ投与群で 0.7%（3 例）であり、各投与群で同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.5）。6 例のうち 5 例は IBD（クローン病及び潰瘍性大腸炎）に関連する TEAE であった。残りの 1 例（80 mg Q12W 投与群）は多発性硬化症を発現し、重篤な有害事象として報告され、治験薬の投与中止に至った。

IBD に関連する TEAE が認められた上記 5 例のうち、3 例はクローン病が認められた。いずれもプラセボ投与群であり（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.6）、その発現割合（0.7%、3 例）はイキセキズマブ投与併合群（0%、0 例）と比較して高かった。これら 3 例のうち、2 例（0.5%）のクローン病は重篤な有害事象として報告され、試験中止に至った（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.21、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.31）。

IBD に関連する TEAE を発現した上記 5 例のうち、残りの 2 例は潰瘍性大腸炎が認められた。1 例（0.2%）はイキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群であり、もう 1 例（0.2%）は 80 mg Q4W 投与群であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.6）。2 例のうち 1 例（0.2%、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群）は、重篤な有害事象として報告され（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.21）、試験中止に至った（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.31）。

クローン病及び潰瘍性大腸炎の発現割合は低く、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群で同程度であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.6）。

1 件以上のクローン病に関連する TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 0.0、80 mg Q4W 投与群で 0.0、プラセボ投与群で 1.6 であった。1 件以上の潰瘍性大腸炎に関連する TEAE が認められた被験者の率（100 人年当たり）は、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 0.4、80 mg Q4W 投与群で 0.3、プラセボ投与群 0.0 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.14）。

維持投与期間に対する導入投与期間の投与量の影響

IXE80Q2W/IXE80Q4W 投与群及び IXE80Q4W/IXE80Q4W 投与群の用量反応を比較した結果、クローン病及び潰瘍性大腸炎の発現割合はいずれも差は認められず（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.7）、100 人年当たりの発現率でも同様の結果であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.15）。

2.7.4.5.11.9.2.4 APS

APS では、1 件以上の自己免疫疾患に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 0.5%（21 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.8）。21 例のうち、円形脱毛症と自己免疫性甲状腺炎が各 2 例、多発性硬化症、セリアック病、萎縮性胃炎、及び

リウマチ性障害が各 1 例に認められた。残りの 13 例では IBD に関連する TEAE が認められた。

APS では、クローン病の発現割合は 0.1%（4 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.9）。さらに、クローン病に関連すると考えられる PT（5.3.5.3-5-Program safety analysis plan）が 4 例［肛門膿瘍 2 例（RHBA[redacted] 及び RHBC[redacted]）、痔瘻 1 例（RHAZ [redacted]）、直腸膿瘍 1 例（RHAZ [redacted]）］に認められた（付録表 2.7.4.7-49。詳細は第 2.7.4.7.1.5 項）。また、潰瘍性大腸炎が 9 例（0.2%）に認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.9）。100 人年当たりの発現率は、クローン病が 0.1、潰瘍性大腸炎が 0.2 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.17）。

APS では、IBD に関連する重篤な有害事象が 7 例に認められた。このうち、3 例（0.1%）がクローン病、2 例（0.0%）が潰瘍性大腸炎であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.22）。100 人年当たりの発現率は、クローン病が 0.1、潰瘍性大腸炎が 0.0 であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.27）。

また、IBD に関連する試験中止に至った有害事象は 8 例に認められた。内訳は、クローン病及び潰瘍性大腸炎が各 4 例（0.1%）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.32）。

PPC、MPP 及び APS におけるクローン病及び潰瘍性大腸炎の 100 人年当たりの発現率を付録表 2.7.4.7-49 に示す。

試験組入れ前に潰瘍性大腸炎又はクローン病に関連する事象が診断されていた被験者のうち、3 例はクローン病に関連する事象（2 例：痔瘻、1 例：肛門膿瘍）と診断されていたが、いずれも試験中に増悪は認められなかった。11 例は潰瘍性大腸炎と診断されていたが、このうち 4 例で試験中に増悪が認められた。11 例中 10 例の一覧を付録表 2.7.4.7-50 に示す。残りの 1 例（RHAZ [redacted]）は、検索条件に該当しなかったため一覧に含めなかったが、その後、潰瘍性大腸炎の既往を有していたことが判明した。本被験者は導入投与期間中に潰瘍性大腸炎増悪の有害事象が認められた（第 2.7.4.7.1.5 項）。試験中に既存の潰瘍性大腸炎の増悪が認められた 4 例（RHBA [redacted]、RHBA [redacted]、RHBC [redacted]、RHAZ [redacted]）については、第 2.7.4.7.1.5 項に示す。

2.7.4.5.11.9.2.5 ARA

ARA では、1 件以上の自己免疫疾患に関連する TEAE が認められた被験者の割合は 10.5%（56 例）であった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.10）。自己免疫疾患に該当すると考えられる TEAE は、萎縮性胃炎 0.4%（2 例）、シェーグレン症候群 0.4%（2 例）、多発性筋炎 0.2%（1 例）、及びクローン病 0.2%（1 例）であった。

1 例（RHAM [redacted]）に IBD に関連する TEAE［クローン病（0.2%）］が認められた（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.9.11）。RHAM 試験の関節リウマチの被験者 1 例に終末回腸炎（クローン病）の TEAE が 1 件報告されたが、前述の解析には含まれていなかった。本症例に関する詳細を第 2.7.4.7.1.5 項に示す。

2.7.4.5.11.9.2.6 クローン病及び潰瘍性大腸炎が認められた症例の要約

クローン病に関連する TEAE（有害事象 8 件、このうち重篤な有害事象 5 件）及び潰瘍性大腸炎に関連する TEAE（有害事象 9 件、このうち重篤な有害事象 2 件）が発現した乾癬の被験者全例の要約を第 2.7.4.7.1.5 項に示す。報告された事象がクローン病（肛門膿瘍、痔瘻、直腸周囲膿瘍、直腸膿瘍）又は潰瘍性大腸炎（出血性直腸炎、潰瘍性直腸炎、偽性ポリポーシス）に関連すると考えられている PT と一致した場合には、これらの事象も要約に含めた。これらの事象が真のクローン病又は潰瘍性大腸炎と考えられるか否かの評価も行った。

2.7.4.5.11.9.2.7 結論

導入投与期間（PPC）では、各イキセキズマブ投与群で、プラセボ投与と比較してより多くの IBD に関連する TEAE が報告されたが、MPP ではプラセボ投与群で各イキセキズマブ投与群と比較して多くの IBD に関連する TEAE が報告された（ただし、統計学的に有意な群間差ではなかった）。

維持投与期間（MPP）では、プラセボ投与群の 3 例にクローン病が認められたが、これらの被験者は、導入投与期間ではイキセキズマブを投与されていたことに注意する必要がある。3 例のクローン病はそれぞれ、イキセキズマブの最終投与後 23 日、70 日、及び 134 日に発現した（第 2.7.4.7.1.5 項）。イキセキズマブの薬力学的作用が長期にわたることから、本治験薬がこれらのクローン病に影響を与えた可能性は否定できない。

APS では、試験組入れ前に潰瘍性大腸炎又はクローン病に関連する事象が診断されていた被験者のうち、3 例はクローン病に関連する事象（2 例：肛門膿瘍、1 例：痔瘻）と診断されていたが、いずれも試験中にクローン病の増悪は認められなかった。有害事象として報告された 4 例のクローン病はいずれも新規に診断されたものであった（さらに後観察期間で別の 1 例に発現した事象は、当初は過敏性腸症候群と診断されていたが、その後クローン病と診断されたため試験中止に至った）。試験参加前に潰瘍性大腸炎と診断された 11 例中の 4 例は、試験中に潰瘍性大腸炎の増悪が認められた。合計 10 例に、潰瘍性大腸炎の新規診断又は既存の潰瘍性大腸炎の増悪が認められた（発現時点で 9 例がイキセキズマブの投与を受けていた）。

クローン病及び潰瘍性大腸炎の発現割合はいずれも各イキセキズマブ投与群で低かったが、乾癬の女性患者を対象とした観察研究（Li et al. 2013）1 報で報告された発現率と比較すると、高かった。

乾癬患者を対象としたイキセキズマブの試験結果は、IL-17A 阻害剤であるセクキヌマブの試験で報告された結果（Secukinumab AdComm BD 2014）と同様であった。全体として、IBD の発現率は、中等症から重症の局面型皮疹を有する患者集団での発現率よりも高値を示唆するが、イキセキズマブと他の IL-17A 阻害剤間では同程度であった。

2.7.4.5.11.10 ニューモシスチス肺炎及び間質性肺炎

2.7.4.5.11.10.1 解析方法

ニューモシスチス肺炎に関連する TEAE は MedDRA の特定の PT を用いて、間質性肺炎に関連する TEAE は、SMQ「間質性肺疾患」及び特定の PT を用いて定義し、その発現例数及び割合を投与群ごとに要約した。本解析に対する詳細は、PSAP（5.3.5.3-5-Program safety analysis plan）に示す。

2.7.4.5.11.10.2 ニューモシスチス肺炎及び間質性肺炎に関連する有害事象

PPC におけるニューモシスチス肺炎及び間質性肺炎に関連する TEAE の概要を表 2.7.4.5-47 に示す。

表 2.7.4.5-47 ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患に関連する TEAE の概要（PPC 及び PAC）（導入投与期間）

Primary Psoriasis Placebo-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHAZ, RHBA, and RHBC)					
	Placebo N=791 n (%)	**80 mg Q4W N=1161 n (%)**	**80 mg Q2W N=1167 n (%)**	**Total IXE N=2328 n (%)**	
AESI-related TEAEs					
Pneumocystis pneumonia（ニューモシスチス肺炎）	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Interstitial lung disease（間質性肺疾患）	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.0%)	
Mild	1 (0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0.0%)	
Moderate	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.0%)	
Severe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Psoriasis Placebo- and Active-Controlled Integrated Analysis Set (Studies RHBA and RHBC)					
	Placebo N=360 n (%)	**80 mg Q4W N=729 n (%)**	**80 mg Q2W N=734 n (%)**	**Total IXE N=1463 n (%)**	**ETN N=739 n (%)**
AESI-related TEAEs					
Pneumocystis pneumonia（ニューモシスチス肺炎）	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Interstitial lung disease（間質性肺疾患）	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0%)
Mild	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Moderate	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0%)
Severe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Note: Events could be represented in multiple analysis sets since studies are overlapping among these analysis sets.
Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; ETN = etanercept; n = patients with ≥1 event; TEAE = treatment-emergent adverse event; 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks.
事象名：MedDRA ver.16.1
Sources: 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.10.1; 5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.10.2.

2.7.4.5.11.10.2.1 PPC

PPC では、ニューモシスチス肺炎に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.10.1）。

間質性肺炎に関連した TEAE の発現割合は投与群間で同程度であった［イキセキズマブ 80 mg Q4W 群 0 例、イキセキズマブ 80 mg Q2W 群 1 例（0.1%：中等度のサルコイドーシス）、プラセボ群 1 例（0.1%：軽度の間質性肺炎）］（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.10.1）。

2.7.4.5.11.10.2.2 PAC

PAC では、ニューモシスチス肺炎に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.10.2）。

間質性肺炎に関連した TEAE の発現割合は投与群間で同程度であった［イキセキズマブ 80 mg Q4W 群 0 例、イキセキズマブ 80 mg Q2W 群 1 例（0.1%：中等度のサルコイドーシス）、エタネルセプト群 0 例、プラセボ群 0 例］（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.10.2）。

2.7.4.5.11.10.2.3 MPP

MPP では、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺炎に関連する TEAE は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.10.3）。

2.7.4.5.11.10.2.4 APS

APS では、ニューモシスチス肺炎に関連する TEAE は認められず、間質性肺炎に関連する TEAE が 3 例（0.1%）に認められた（中等度の細気管支炎、軽度の肺サルコイドーシス、中等度のサルコイドーシスが各 1 例、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.10.4）。

2.7.4.5.11.10.2.5 ARA

ARA では、ニューモシスチス肺炎に関連する TEAE は認められず、間質性肺炎に関連する TEAE が 1 例（0.2%）に認められた（中等度の間質性肺炎、5.3.5.3-3-SCS-APP2-Table 2.7.4.7.1.10.5）。

2.7.4.5.11.10.2.6 結論

乾癬患者において、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺炎は合併症の一つとして認知されつつあり、免疫抑制剤の使用とニューモシスチス肺炎及び急性間質性肺炎のリスクの増加との潜在的な関連性を示唆する症例が報告されてきた（Wallis et al. 1989; Kaur and Mahl 2007; Lahiff et al. 2007; Mori et al. 2008; Morris et al. 2008; Calderon 2009; Bale and Chee 2013; Kakavas et al. 2013）。

導入投与期間（PPC）では、ニューモシスチス肺炎に関連する TEAE が認められた被験者はいなかった。間質性肺炎に関連する TEAE が 2 例［イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例（0.1%）で中等度のサルコイドーシス、プラセボ投与群の 1 例（0.1%）で軽度の間質性肺炎］に認められた。APS において、ニューモシスチス肺炎に関連する

TEAE は認められなかった。間質性肺炎に関連する TEAE は 3 例（0.1%）に認められ、内訳は、軽度の肺サルコイドーシス及び中等度のサルコイドーシスが各 1 例、及び中等度の細気管支炎であった。

以上、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺炎に関する安全性の懸念は認められなかった。

2.7.4.6　　市販後データ

イキセキズマブは、国内外を問わず未承認の薬剤であり、市販後のデータは得られていない。

M2.7.4.7　付録

医薬品部会不提出部分（297 頁～476 頁）

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

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5　参考文献 1

2.7.5 参考文献

参考文献	文献添付の有無
Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L, Lasthein S, Gniadecki R, Dam TN, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Int Med.* 2013;273(2):197-204.	無
[APA] American Psychiatry Association. Practice guideline for the assessment and treatment of patient with suicidal behaviors. 2003. Available at: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/suicide.pdf. Accessed June 25, 2015.	無
Augustin M, Ogilvie A. Methods of outcomes measurement in nail psoriasis. *Dermatology*. 2010;221(Suppl 1):23-28.	無
Bale J, Chee P. Acute alveolitis following infliximab therapy for psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2013;54(1):61-63.	無
Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):997-1035.	有
Ben-David G, Sheiner E, Hallak M, Levy A. Pregnancy outcome in women with psoriasis. *J Reprod Med.* 2008;53(3):183-187.	無
Bourdage JS, Cook CA, Farrington DL, Chain JS, Konrad RJ. An Affinity Capture Elution (ACE) assay for detection of anti-drug antibody to monoclonal antibody therapeutics in the presence of high levels of drug. *J Immunol Methods.* 2007;327(1-2):10-17.	無
Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol*. 2009b;160(5):1048-1056.	無
Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26-37.	有
Butterfield AM, Chain JS, Ackermann BL, Konrad RJ. Comparison of assay formats for drug tolerant immunogenicity testing. *Bioanalysis.* 2010;2(12):1961-1969.	無
Calderon EJ. Epidemiology of pneumocystis infection in human. *J Mycol Med.* 2009;19(4):270-275.	無
Centocor Inc. Briefing Document for Ustekinumab (CNTO 1275). Food and Drug Administration, Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee. 17 June 2008. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4361b1-02-centocor.pdf. Accessed March 4, 2015.	無
Cohen-Barak E, Nachum Z, Rozenman D, Ziv M. Pregnancy outcomes in women with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(9):1041-1047.	無
Cosentyx™ (secukinumab) [US package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2015. Available at: http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/cosentyx.pdf. Accessed June 25, 2015.	無
Cypowyj S, Picard C, Maródi L, Casanova JL, Puel A. Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans. *Eur J Immunol*. 2012;42(9):2246-2254.	有
Dmitrienko A, Sides G, Winters K, Kovacs R, Eisenberg, P, Groh W. Electrocardiogram reference ranges derived from a standardized clinical trial population. *Drug Inf J.* 2005;39(4):395-406.	無
Dmitrienko A, Tamhane AC. Mixtures of multiple testing procedures for gatekeeping applications in clinical trials. *Statist Med.* 2011;30(13):1473-1488.	無

参考文献	文献添付の有無
[EMA] European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. 2004. CHMP/EWP/2454/02 corr. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf. Accessed June 25, 2015.	無
[EMA] European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. 2007. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf. Accessed June 25, 2015.	無
Enbrel® (etanercept) [US package insert]. Thousand Oaks, CA: Immunex Corporation; 2013. Available at: http://pi.amgen.com/united_states/enbrel/derm/enbrel_pi.pdf. Accessed June 25, 2015.	無
Enbrel® (etanercept) [summary of product characteristics]. European Medicines Agency. Annex I Summary of Product Characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf. Accessed June 25, 2015.	無
Farley E, Masrour S, McKey J, Menter A. Palmoplantar psoriasis: a phenotypical and clinical review with introduction of a new quality-of-life assessment tool. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(6):1024-1031.	無
[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. 2009. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf. Accessed June 25, 2015.	無
[FDA] Food and Drug Administration. Draft guidance for industry: Assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins. 2009a. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM192750.pdf. Accessed June 25, 2015.	無
[FDA] Food and Drug Administration. Draft guidance on calcipotriene. 2010a. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM224149.pdf. Accessed June 25, 2015.	無
[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for industry: Immunogenicity assessment for therapeutic protein products. 2014. Available at: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm338856.pdf. Accessed June 25, 2015.	無
Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-216.	有
Fiorentino D, Lebwohl M, Ho V, Langley R, Goyal K, Fakharzadeh S, Calabro S, Lanholff W. Malignancies in the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR) study: current status of observations. *Exp Dermatol*. 2014;23(Suppl 2):4. Abstract P027.	無
Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-244.	無
Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137-145.	無
Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol*. 1982;9(5):789-793.	無
Frye RF, Schneider VM, Frye CS, Feldman AM. Plasma levels of TNF-alpha and IL-6 are inversely related to cytochrome P450-dependent drug metabolism in patients with congestive heart failure. *J Card Fail*. 2002;8(5):315-319.	無
Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006a;296(14):1735-1741.	有

参考文献	文献添付の有無
Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, Troxel AB. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(10):2411-2418.	無
Gottlieb A, Naldi L, Chevrier M, Bissonnette R. Major adverse cardiovascular events in the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR) study: current status of observations. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):AB205. Abstract P6658.	無
Gupta S, Devanarayan V, Finco D, Gunn GR, Kirshner S, Richards S, Rup B, Song A, Subramanyam M. Recommendations for the validation of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics. *J Pharm Biomed Anal*. 2011;55(5):878-888.	無
Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol*. 2000;114(3):587-590.	無
Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: what do Dermatology Life Quality Index scores mean? *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):659-664.	有
[ICH] International Conference on Harmonisation. E9 Guidelines. Guidance for industry: E9 statistical principles for clinical trials. 1998. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073137.pdf. Accessed June 25, 2015.	無
Isha, Jain VK, Lal H. C-reactive protein and uric acid levels in patients with psoriasis. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(3):309-311.	無
Kakavas S, Balis E, Lazarou V, Kouvela M, Tatsis G. Respiratory failure due to infliximab induced interstitial lung disease. *Heart Lung*. 2013;42(6):480-482.	無
Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(1):228-233.	無
Katsambas A, Peris K, Vena G, Freidmann P, Wozel G, Dauden E, Licu D, Placchi M, De La Brassinne M. Assessing the impact of efalizumab on nail, scalp and palmoplantar psoriasis and on quality of life: results from a multicentre, open-label, Phase IIIb/IV trial. *Arch Drug Inf*. 2009;2(4):66-70.	無
Kaur N, Mahl TC. Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci.* 2007;52(6):1481-1484.	無
Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, Lespessailles E, Hall S, Hochfeld M, Hu C, Hough D, Stevens RM, Schett G. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1020-1026.	有
Khilji FA, Gonzalez M, Finlay AY. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores. *Br J Dermatol*. 2002;147(suppl 62):50.	有
Kiely M, ed. Reproductive and perinatal epidemiology. Boca Raton: CRC Press, Inc; 1991: p 535.	無
Kimball AB, Pariser D, Yamauchi PS, Menter A, Teller CF, Shi Y, Yong M, Creamer K, Hooper M, Aras G, Kricorian G, Gelfand JM. OBSERVE-5 interim analysis: an observational postmarketing safety registry of etanercept for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):756-764.	無
Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakharzadeh S, Goyal K, Calabro S, Langholff W, Menter A; PSOLAR Steering Committee. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatol*. 2014a;171(1):137-147.	有
Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, Anthony MS, Rothman KJ, Pariser D. Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A.: 2005-09. *Br J Dermatol*. 2014b;170(2):366-373.	無

参考文献	文献添付の有無
Kivitz A, Olech E, Borofsky M, Zazueta BM, Navarro-Sarabia F, Radominski SC, Merrill JT, Rowell L, Nasmyth-Miller C, Bao M, Wright S, Pope JE. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1653-1661.	有
Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS, McColm J, Katcherian A, Cueto I, White T, Banerjee S, Hoffman RW. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):145-154.	有
Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):891-895.	無
Lahiff C, Khiaron OB, Nolan N, Chadwick GA. Pneumocystis carinii pneumonia in a patient on etanercept for psoriatic arthritis. *Ir J Med Sci.* 2007;176(4):309-311.	無
Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1200-1205.	有
Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci*. 2004;93(11): 2645-2668.	有
Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2001;137(6):778-783.	無
Maruish ME, ed. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. 3rd ed. Lincoln (RI): QualityMetric Incorporated; 2011.	無
Matsuda Y, Singh G, Yamanaka H, Tanaka E, Urano W, Taniguchi A, Saito T, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Validation of a Japanese version of the Stanford Health Assessment Questionnaire in 3,763 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;49(6):784-788.	無
Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Tsuji W. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2264-2272.	有
Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Weinberg MA; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3279-3289.	有
Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2461-2465.	無
Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J.* 2010;31(8):1000-1006.	無
Metawi SA, Abbas D, Kamal MM, Ibrahim MK. Serum and synovial fluid levels of interleukin-17 in correlation with disease in patients with RA. *Clin Rheumatol*. 2011;30(9):1201-1207.	無
Mori S, Cho I, Ichiyasu H, Sugimoto M. Asymptomatic carriage of Pneumocystis jiroveci in elderly patients with rheumatoid arthritis in Japan: a possible association between colonization and development of Pneumocystis jiroveci pneumonia during low-dose MTX therapy. *Mod Rheumatol*. 2008;18(3):240-246.	無
Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L. Epidemiology and clinical significance of pneumocystis colonization. *J Infect Dis*. 2008;197(1):10-17.	無
[NPF] National Psoriasis Foundation. The Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pocket Guide. 2009. Available at: http://www.psoriasis.org/document.doc?id=354. Accessed June 25, 2015.	無
[NPF] National Psoriasis Foundation. Psoriasis and Mental Health Issue Brief. 2012. Available at: http://www.psoriasis.org/document.doc?id=350. Accessed June 25, 2015.	無

参考文献	文献添付の有無
Ortega H, Yancy S, Cozens S. Bioavailability of mepolizumab following administration at subcutaneous and intramuscular sites. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013;3(1):57-62.	有
Papp K, Gordon K, Ho V, Szapary P. Malignancies in the ustekinumab psoriasis clinical development programme: final report with up to 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013a;169(Suppl 1):40. Abstract P45.	無
Papp K, Reich K, Leonardi C, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, Toth D, Langley RG, Cather J, Gottlieb AB, Thaci D, Milmont CE, Li J, Klekotka P, Kricorian G, Nirula A. AMAGINE-1: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in subjects with psoriasis [abstract]. In: 7th International Congress of Psoriasis: from Gene to Clinic; December 11-13, 2014; London, UK. *Br J Dermatol*. 2014;171:e119-e120. Abstract FC30.	有
Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, Hsu MC, Ho V, Ghislain PD, Strober B, Reich K; PHOENIX 1 Investigators; PHOENIX 2 Investigators; ACCEPT Investigators. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013b;168(4):844-854.	無
Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):262-267.	無
Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, Wright JF, Liu L, Lim HK, Migaud M, Israel L, Chrabieh M, Audry M, Gumbleton M, Toulon A, Bodemer C, El-Baghdadi J, Whitters M, Paradis T, Brooks J, Collins M, Wolfman NM, Al-Muhsen S, Galicchio M, Abel L, Picard C, Casanova JL. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*. 2011;332(6025):65-68.	有
Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;29(4):645-648.	有
QuantiFERON® [US package insert]. Victoria, Australia: Cellestis Limited (Australia); 2006. Available at: http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/medicaldevices/medicaldevicesadvisorycommittee/microbiologydevicespanel/ucm260551.pdf. Accessed June 25, 2015.	無
Reich K, Langley RG, Lebwohl M, Szapary P, Guzzo C, Yeilding N, Li S, Hsu MC, Griffiths CEM. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from Phase II and III clinical studies. *Br J Dermatol*. 2011a;164(4):862-872.	無
Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):206-212.	無
Rivory LP, Slaviero KA, Clarke SJ. Hepatic cytochrome P450 3A drug metabolism is reduced in cancer patients who have an acute-phase response. *Br J Cancer*. 2002;87(3):277-280.	無
Safikhani S, Sundaram M, Bao Y, Mulani P, Revicki DA. Qualitative assessment of the content validity of the Dermatology Life Quality Index in patients with moderate to severe psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2013;24(1):50-59.	有
Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391-397.	有
[Secukinumab AdComm BD 2014] Secukinumab (AIN457) ADVISORY COMMITTEE BRIEFING MATERIAL: AVAILABLE FOR PUBLIC RELEASE Prepared by Novartis Pharmaceuticals Corporation for the Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee Meeting. September 2014. Available at: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DermatologicandOphthalmicDrugsAdvisoryCommittee/UCM419023.pdf. Accessed June 25, 2015.	無

参考文献	文献添付の有無
Selmi C, De Santis M, Gershwin ME. Liver involvement in subjects with rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):226-231.	無
Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, Fiscella M, Gorovits B, Kirschner S, Moxness M, Parish T, Quarmby V, Smith H, Smith W, Zuckerman LA, Koren E. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;48(5):1267-1281.	無
Stelara® (ustekinumab) [summary of product characteristics]. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Raptiva: EPAR summary for the public. 2007. EMEA/H/C/542. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000542/human_med_001012.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed June 25, 2015.	無
Stelara® (ustekinumab) [US package insert]. Horsham, PA: Janssen Biotech; 2012. Available at: http://www.stelarainfo.com/pdf/PrescribingInformation.pdf. Accessed June 25, 2015.	無
van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman DD. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl II):ii61-ii64.	有
van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, de Vlam K, Geusens P, Birbara C, Halter D, Beutler A. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2698-2707.	有
Wakkee M, de Vries E, van den Haak P, Nijsten T. Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(6):1135-1144.	無
Wallis PJ, Ryatt KS, Constable TJ. Pneumocystis carinii pneumonia complicating low dose methotrexate treatment for psoriatic arthropathy. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(3):247-249.	無
Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(5):548-558.	有
Xeljanz® (tofacitinib) [US package insert]. New York, NY: Pfizer Laboratories Div Pfizer Inc; 2012. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203214s000lbl.pdf. Accessed June 25, 2015.	無
岩月　啓氏、照井　正、小澤　明、小宮根　真弓、梅澤　慶紀、鳥居　秀嗣、中西　元、原　弘之、馬淵　智生、青山　裕美、北島　康雄. 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010：TNFα阻害薬を組み入れた治療指針（簡略版）日皮会誌:2010;120(4),815-820. Available at: https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/1372913421_3.pdf. Accessed June 25, 2015.	無

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

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1　I1F-JE-RHAL 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.1 項） 9
2.7.6.1.1　試験成績 12
2.7.6.1.1.1　被験者の内訳 12
2.7.6.1.1.2　被験者背景 12
2.7.6.1.1.3　薬物動態 16
2.7.6.1.1.4　薬力学的特性 20
2.7.6.1.1.5　安全性 25
2.7.6.1.1.5.1　有害事象 25
2.7.6.1.1.5.2　死亡及びその他の重篤な有害事象 29
2.7.6.1.1.5.3　その他の重要な有害事象 29
2.7.6.1.1.5.4　臨床検査値 29
2.7.6.1.1.5.5　バイタルサイン 33
2.7.6.1.1.5.6　心電図 33
2.7.6.1.1.5.7　その他の安全性評価項目 35
2.7.6.1.2　結論 38
2.7.6.2　I1F-JE-RHAM 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.2 項） 39
2.7.6.2.1　試験成績 42
2.7.6.2.1.1　被験者の内訳 42
2.7.6.2.1.2　被験者背景 42
2.7.6.2.1.3　薬物動態 44
2.7.6.2.1.4　薬力学的特性 44
2.7.6.2.1.5　安全性 45
2.7.6.2.1.5.1　有害事象 45
2.7.6.2.1.5.2　死亡及びその他の重篤な有害事象 50
2.7.6.2.1.5.3　その他の重要な有害事象 50
2.7.6.2.1.5.4　臨床検査値 50
2.7.6.2.1.5.5　バイタルサイン及び心電図 51
2.7.6.2.1.5.6　その他の安全性評価項目 51
2.7.6.2.2　結論 51
2.7.6.3　I1F-MC-RHAG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.3 項） 52
2.7.6.3.1　試験成績 55
2.7.6.3.1.1　被験者の内訳 55
2.7.6.3.1.2　被験者背景 55
2.7.6.3.1.3　薬物動態 58
2.7.6.3.1.4　薬力学的特性 61
2.7.6.3.1.5　安全性 65
2.7.6.3.1.5.1　有害事象 65
2.7.6.3.1.5.2　死亡及びその他の重篤な有害事象 71
2.7.6.3.1.5.3　その他の重要な有害事象 71
2.7.6.3.1.5.4　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 71
2.7.6.3.1.5.5　免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生） 71
2.7.6.3.2　結論 71
2.7.6.4　I1F-MC-RHBL 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.1 項） 73
2.7.6.4.1　試験成績 78
2.7.6.4.1.1　被験者の内訳及び解析対象集団 78
2.7.6.4.1.2　被験者背景 82
2.7.6.4.1.3　薬物動態 82

2.7.6.4.1.3.1 プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを用いて投与した際の薬物動態 82
2.7.6.4.1.3.2 体重カテゴリー別の薬物動態 84
2.7.6.4.1.3.3 投与部位別の薬物動態 85
2.7.6.4.1.3.4 免疫原性が薬物動態に及ぼす影響 87
2.7.6.4.1.4 有効性 87
2.7.6.4.1.4.1 12 週時の sPGA 87
2.7.6.4.1.4.2 12 週時の PASI 90
2.7.6.4.1.4.3 注入器の不具合の発生頻度 94
2.7.6.4.1.5 ヘルスアウトカム 94
2.7.6.4.1.6 安全性 94
2.7.6.4.1.6.1 治験薬の曝露 94
2.7.6.4.1.6.2 有害事象の要約 94
2.7.6.4.1.6.3 有害事象 95
2.7.6.4.1.6.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 97
2.7.6.4.1.6.5 その他の重要な有害事象 98
2.7.6.4.1.6.5.1 試験中止に至った有害事象 98
2.7.6.4.1.6.5.2 注目すべき重要な有害事象 98
2.7.6.4.1.6.6 臨床検査値 100
2.7.6.4.1.6.7 バイタルサイン 100
2.7.6.4.1.6.8 心電図 100
2.7.6.4.1.6.9 免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生） 100
2.7.6.4.1.7 結論 100
2.7.6.5 I1F-MC-RHAJ 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項） 177
2.7.6.5.1 試験成績 186
2.7.6.5.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 186
2.7.6.5.1.2 被験者背景 191
2.7.6.5.1.3 有効性 196
2.7.6.5.1.3.1 主要評価項目：PASI 196
2.7.6.5.1.3.2 副次的評価項目 201
2.7.6.5.1.3.2.1 sPGA 201
2.7.6.5.1.3.2.2 被験者による疼痛度の評価（関節炎）、NAPSI、PSSI 及び PPASI 203
2.7.6.5.1.3.2.3 ヘルスアウトカム 203
2.7.6.5.1.3.2.4 部分集団解析 203
2.7.6.5.1.4 薬物動態 205
2.7.6.5.1.5 薬物動態／薬力学 207
2.7.6.5.1.6 安全性 209
2.7.6.5.1.6.1 治験薬の曝露状況 209
2.7.6.5.1.6.2 有害事象の要約 210
2.7.6.5.1.6.3 有害事象 211
2.7.6.5.1.6.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 233
2.7.6.5.1.6.5 その他の重要な有害事象 233
2.7.6.5.1.6.5.1 試験中止に至った有害事象 233
2.7.6.5.1.6.5.2 注目すべき重要な有害事象 233
2.7.6.5.1.6.6 臨床検査値 234
2.7.6.5.1.6.7 免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生） 235
2.7.6.5.1.6.8 バイタルサイン 235
2.7.6.5.1.6.9 心電図 235
2.7.6.5.1.7 結論 235
2.7.6.6 I1F-MC-RHAZ 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項） 237
2.7.6.6.1 試験成績 251

2.7.6.6.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 251
2.7.6.6.1.2 被験者背景 265
2.7.6.6.1.3 有効性 265
2.7.6.6.1.3.1 主要評価項目 265
2.7.6.6.1.3.1.1 sPGA（0 又は 1）達成率（12 週時） 265
2.7.6.6.1.3.1.2 PASI 75 達成率（12 週時） 269
2.7.6.6.1.3.2 副次的評価項目 272
2.7.6.6.1.3.2.1 主な副次的評価項目 272
2.7.6.6.1.3.2.1.1 sPGA（0） 274
2.7.6.6.1.3.2.1.2 PASI 90 達成率 276
2.7.6.6.1.3.2.1.3 PASI 100 達成率 278
2.7.6.6.1.3.2.1.4 60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率 280
2.7.6.6.1.3.2.2 その他の副次的評価項目（Gate-keeping 法による多重性の調整なし） 283
2.7.6.6.1.3.2.2.1 sPGA 283
2.7.6.6.1.3.2.2.2 PASI 285
2.7.6.6.1.3.2.2.3 BSA 287
2.7.6.6.1.3.2.2.4 NAPSI 287
2.7.6.6.1.3.2.2.5 PSSI 288
2.7.6.6.1.3.2.2.6 掌蹠に病変を認める被験者における PPASI 50、PPASI 75 及び PPASI 100 達成率の経時的変化 288
2.7.6.6.1.3.2.2.7 再無作為化後 8 週間以内のリバウンド 289
2.7.6.6.1.3.2.2.8 再発が認められた被験者に対するイキセキズマブの再投与より 12 週間以内に sPGA（0 又は 1）、PASI 75、PASI 90、PASI 100 を達成した被験者の割合（維持投与期間） 289
2.7.6.6.1.3.2.2.9 米国リウマチ学会の 20%改善基準（ACR20） 290
2.7.6.6.1.3.3 ヘルスアウトカム 290
2.7.6.6.1.3.3.1 Itch NRS 290
2.7.6.6.1.3.3.2 DLQI 291
2.7.6.6.1.3.3.3 その他のヘルスアウトカム 291
2.7.6.6.1.3.4 治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が有効性に与える影響 292
2.7.6.6.1.3.4.1 12 週時の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0） 292
2.7.6.6.1.3.4.2 60 週時の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0） 292
2.7.6.6.1.3.4.3 12 週時の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 293
2.7.6.6.1.3.4.4 60 週時の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 293
2.7.6.6.1.4 薬物動態 294
2.7.6.6.1.5 安全性 295
2.7.6.6.1.5.1 治験薬の曝露 295
2.7.6.6.1.5.1.1.1 導入投与期間 295
2.7.6.6.1.5.1.1.2 維持投与期間 299
2.7.6.6.1.5.1.1.3 継続投与期間 306
2.7.6.6.1.5.2 有害事象の要約 311
2.7.6.6.1.5.2.1 導入投与期間 311
2.7.6.6.1.5.2.2 維持投与期間 315
2.7.6.6.1.5.2.3 継続投与期間 323
2.7.6.6.1.5.3 有害事象 327
2.7.6.6.1.5.3.1 導入投与期間 327
2.7.6.6.1.5.3.2 維持投与期間 328
2.7.6.6.1.5.3.3 継続投与期間 329
2.7.6.6.1.5.3.4 後観察期間 329
2.7.6.6.1.5.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 329

2.7.6.6.1.5.4.1 導入投与期間 329
2.7.6.6.1.5.4.2 維持投与期間 329
2.7.6.6.1.5.4.3 継続投与期間 330
2.7.6.6.1.5.4.4 後観察期間 330
2.7.6.6.1.5.5 その他の重要な有害事象 330
2.7.6.6.1.5.5.1 試験中止に至った有害事象 330
2.7.6.6.1.5.5.1.1 導入投与期間 330
2.7.6.6.1.5.5.1.2 維持投与期間 331
2.7.6.6.1.5.5.1.3 継続投与期間 331
2.7.6.6.1.5.5.1.4 後観察期間 332
2.7.6.6.1.5.5.2 注目すべき重要な有害事象 332
2.7.6.6.1.5.6 臨床検査値 334
2.7.6.6.1.5.7 免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生） 334
2.7.6.6.1.5.8 バイタルサイン 335
2.7.6.6.1.5.9 心電図 335
2.7.6.6.1.6 結論 335
2.7.6.7 I1F-MC-RHBA 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項） 1197
2.7.6.7.1 試験成績 1211
2.7.6.7.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 1211
2.7.6.7.1.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 1211
2.7.6.7.1.1.2 中止理由の内訳 1224
2.7.6.7.1.2 被験者背景 1231
2.7.6.7.1.3 有効性 1231
2.7.6.7.1.3.1 主要評価項目 1231
2.7.6.7.1.3.1.1 プラセボに対する優越性の検討 1232
2.7.6.7.1.3.1.1.1 sPGA（0 又は 1）（プラセボとの比較） 1232
2.7.6.7.1.3.1.1.2 PASI 75（プラセボとの比較） 1234
2.7.6.7.1.3.1.2 エタネルセプトに対する非劣性の検討（fixed-margin approach for FDA） 1236
2.7.6.7.1.3.1.2.1 sPGA（0 又は 1）（エタネルセプトに対する非劣性） 1236
2.7.6.7.1.3.1.2.2 PASI 75（エタネルセプトに対する非劣性） 1238
2.7.6.7.1.3.1.3 エタネルセプトに対する優越性の検討（fixed-margin approach for FDA） 1240
2.7.6.7.1.3.1.3.1 sPGA（0 又は 1）（エタネルセプトに対する優越性） 1240
2.7.6.7.1.3.1.3.2 PASI 75（エタネルセプトに対する優越性） 1240
2.7.6.7.1.3.2 副次的評価項目 1240
2.7.6.7.1.3.2.1 主な副次的評価項目 1240
2.7.6.7.1.3.2.1.1 sPGA（0） 1241
2.7.6.7.1.3.2.1.2 PASI 90 1241
2.7.6.7.1.3.2.1.3 PASI 100 1242
2.7.6.7.1.3.2.1.4 60 週時の sPGA（0 又は 1）（プラセボとの比較） 1242
2.7.6.7.1.3.2.2 その他の副次的評価項目（Gate-keeping 法による多重性の調整なし） 1242
2.7.6.7.1.3.2.2.1 sPGA 1242
2.7.6.7.1.3.2.2.2 PASI 1245
2.7.6.7.1.3.2.2.3 BSA 1245
2.7.6.7.1.3.2.2.4 爪に病変を認める被験者における NAPSI 1246
2.7.6.7.1.3.2.2.5 頭皮に病変を認める被験者における PSSI 1247
2.7.6.7.1.3.2.2.6 掌蹠に病変を認める被験者における PPASI 1247
2.7.6.7.1.3.2.2.7 8 週以内のリバウンド 1248
2.7.6.7.1.3.3 ヘルスアウトカム 1248

2.7.6.7.1.3.3.1 Itch NRS 1248
2.7.6.7.1.3.3.2 DLQI 1249
2.7.6.7.1.3.3.3 QIDS-SR16 1250
2.7.6.7.1.3.3.4 WPAI-PSO 1250
2.7.6.7.1.3.3.5 SF-36 1251
2.7.6.7.1.3.3.6 被験者による疾患活動性の全般的評価 1251
2.7.6.7.1.3.4 治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が有効性に与える影響 1252
2.7.6.7.1.4 安全性 1252
2.7.6.7.1.4.1 治験薬の曝露 1252
2.7.6.7.1.4.1.1 導入投与期間 1252
2.7.6.7.1.4.1.2 維持投与期間 1252
2.7.6.7.1.4.1.3 継続投与期間 1253
2.7.6.7.1.4.2 有害事象の要約 1253
2.7.6.7.1.4.2.1 導入投与期間 1253
2.7.6.7.1.4.2.2 維持投与期間 1259
2.7.6.7.1.4.2.3 継続投与期間 1267
2.7.6.7.1.4.3 有害事象 1271
2.7.6.7.1.4.3.1 導入投与期間 1271
2.7.6.7.1.4.3.2 維持投与期間 1271
2.7.6.7.1.4.3.3 継続投与期間 1271
2.7.6.7.1.4.3.4 後観察期間 1271
2.7.6.7.1.4.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 1272
2.7.6.7.1.4.4.1 死亡 1272
2.7.6.7.1.4.4.1.1 導入投与期間 1272
2.7.6.7.1.4.4.1.2 維持投与期間 1272
2.7.6.7.1.4.4.1.3 継続投与期間 1272
2.7.6.7.1.4.4.1.4 後観察期間 1272
2.7.6.7.1.4.4.2 その他の重篤な有害事象 1272
2.7.6.7.1.4.4.2.1 導入投与期間 1272
2.7.6.7.1.4.4.2.2 維持投与期間 1272
2.7.6.7.1.4.4.2.3 継続投与期間 1273
2.7.6.7.1.4.4.2.4 後観察投与期間 1273
2.7.6.7.1.4.5 試験中止に至った有害事象 1273
2.7.6.7.1.4.5.1 導入投与期間 1273
2.7.6.7.1.4.5.2 維持投与期間 1273
2.7.6.7.1.4.5.3 継続投与期間 1274
2.7.6.7.1.4.5.4 後観察期間 1274
2.7.6.7.1.4.6 注目すべき重要な有害事象 1274
2.7.6.7.1.4.7 臨床検査値 1277
2.7.6.7.1.4.8 免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生） 1277
2.7.6.7.1.4.9 バイタルサイン及び心電図 1278
2.7.6.7.1.5 結論 1278
2.7.6.8 I1F-MC-RHBC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.4 項） 2347
2.7.6.8.1 試験成績 2358
2.7.6.8.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 2358
2.7.6.8.1.1.1 中止理由の内訳 2358
2.7.6.8.1.2 被験者背景 2372
2.7.6.8.1.3 有効性 2372
2.7.6.8.1.3.1 主要評価項目 2372
2.7.6.8.1.3.1.1 プラセボに対する優越性の検討 2373
2.7.6.8.1.3.1.1.1 sPGA（0 又は 1）（プラセボとの比較） 2373
2.7.6.8.1.3.1.1.2 PASI 75（プラセボとの比較） 2375

2.7.6.8.1.3.1.2 エタネルセプトに対する非劣性の検討（fixed-margin approach for FDA） 2377
2.7.6.8.1.3.1.2.1 sPGA（0 又は 1）（エタネルセプトに対する非劣性） 2377
2.7.6.8.1.3.1.2.2 PASI 75（エタネルセプトに対する非劣性） 2379
2.7.6.8.1.3.1.3 エタネルセプトに対する優越性の検討（fixed-margin approach for FDA） 2381
2.7.6.8.1.3.1.3.1 sPGA（0 又は 1）（エタネルセプトに対する優越性） 2381
2.7.6.8.1.3.1.3.2 PASI 75（エタネルセプトに対する優越性） 2381
2.7.6.8.1.3.2 副次的評価項目 2381
2.7.6.8.1.3.2.1 主な副次的評価項目 2381
2.7.6.8.1.3.2.1.1 sPGA（0） 2382
2.7.6.8.1.3.2.1.2 PASI 90 2382
2.7.6.8.1.3.2.1.3 PASI 100 2383
2.7.6.8.1.3.2.1.4 Itch NRS 2383
2.7.6.8.1.3.2.1.5 DLQI 2383
2.7.6.8.1.3.2.1.6 NAPSI 2383
2.7.6.8.1.3.2.2 その他の副次的評価項目（Gate-keeping 法による多重性の調整なし） 2384
2.7.6.8.1.3.2.2.1 sPGA 2384
2.7.6.8.1.3.2.2.2 PASI 2384
2.7.6.8.1.3.2.2.3 BSA 2384
2.7.6.8.1.3.2.2.4 NAPSI 2384
2.7.6.8.1.3.2.2.5 PSSI 2385
2.7.6.8.1.3.2.2.6 掌蹠に病変を認める被験者における PPASI 2385
2.7.6.8.1.3.3 ヘルスアウトカム 2385
2.7.6.8.1.3.3.1 Itch NRS 2385
2.7.6.8.1.3.3.2 DLQI 2386
2.7.6.8.1.3.3.3 QIDS-SR16 2386
2.7.6.8.1.3.3.4 WPAI-PSO 2387
2.7.6.8.1.3.3.5 SF-36 2387
2.7.6.8.1.3.3.6 被験者による疾患活動性の全般的評価 2387
2.7.6.8.1.3.4 治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が有効性に与える影響（導入投与期間） 2387
2.7.6.8.1.4 安全性 2388
2.7.6.8.1.4.1 治験薬の曝露 2388
2.7.6.8.1.4.1.1 導入投与期間 2388
2.7.6.8.1.4.1.2 継続投与期間 2388
2.7.6.8.1.4.2 有害事象の要約 2388
2.7.6.8.1.4.2.1 導入投与期間 2389
2.7.6.8.1.4.2.2 継続投与期間 2395
2.7.6.8.1.4.3 有害事象 2399
2.7.6.8.1.4.3.1 導入投与期間 2399
2.7.6.8.1.4.3.2 継続投与期間 2399
2.7.6.8.1.4.3.3 後観察期間 2400
2.7.6.8.1.4.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 2400
2.7.6.8.1.4.4.1 死亡 2400
2.7.6.8.1.4.4.1.1 スクリーニング期間 2400
2.7.6.8.1.4.4.1.2 導入投与期間 2400
2.7.6.8.1.4.4.1.3 継続投与期間 2400
2.7.6.8.1.4.4.1.4 後観察期間 2400
2.7.6.8.1.4.4.2 その他の重篤な有害事象 2400
2.7.6.8.1.4.4.2.1 導入投与期間 2400

2.7.6.8.1.4.4.2.2 継続投与期間 2401
2.7.6.8.1.4.4.2.3 後観察期間 2401
2.7.6.8.1.4.5 その他の重要な有害事象 2401
2.7.6.8.1.4.5.1 試験中止に至った有害事象 2401
2.7.6.8.1.4.5.1.1 導入投与期間 2401
2.7.6.8.1.4.5.1.2 継続投与期間 2401
2.7.6.8.1.4.5.2 注目すべき重要な有害事象 2401
2.7.6.8.1.4.6 臨床検査値 2402
2.7.6.8.1.4.6.1 血液学的検査 2402
2.7.6.8.1.4.6.2 生化学的検査 2403
2.7.6.8.1.4.7 免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生） 2403
2.7.6.8.1.4.7.1 治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現（導入投与期間） 2403
2.7.6.8.1.4.7.2 治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が安全性に与える影響（導入投与期間） 2403
2.7.6.8.1.4.8 バイタルサイン及び心電図 2404
2.7.6.8.1.5 結論 2404
2.7.6.9 I1F-JE-RHAT 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項） 2816
2.7.6.9.1 試験成績 2827
2.7.6.9.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 2827
2.7.6.9.1.1.1 被験者の内訳 2827
2.7.6.9.1.1.2 解析対象集団 2830
2.7.6.9.1.2 被験者背景 2830
2.7.6.9.1.3 有効性 2831
2.7.6.9.1.3.1 主要評価項目 2831
2.7.6.9.1.3.1.1 PASI 75（局面型皮疹を有する乾癬患者） 2831
2.7.6.9.1.3.2 副次的評価項目 2831
2.7.6.9.1.3.2.1 PASI（局面型皮疹を有する乾癬患者） 2832
2.7.6.9.1.3.2.2 sPGA（局面型皮疹を有する乾癬患者） 2836
2.7.6.9.1.3.2.3 BSA（局面型皮疹を有する乾癬患者） 2839
2.7.6.9.1.3.2.4 NAPSI（局面型皮疹を有する乾癬患者） 2839
2.7.6.9.1.3.2.5 PSSI（局面型皮疹を有する乾癬患者） 2839
2.7.6.9.1.3.2.6 関節症性乾癬患者の有効性評価（関節症性乾癬患者のみ） 2839
2.7.6.9.1.3.3 ヘルスアウトカム（局面型皮疹を有する乾癬患者） 2841
2.7.6.9.1.3.3.1 Itch NRS（局面型皮疹を有する乾癬患者） 2841
2.7.6.9.1.3.3.2 DLQI（局面型皮疹を有する乾癬患者） 2841
2.7.6.9.1.3.3.3 QIDS-SR16（局面型皮疹を有する乾癬患者） 2842
2.7.6.9.1.3.4 探索的評価項目 2842
2.7.6.9.1.3.4.1 全般改善度：乾癬性紅皮症患者 2844
2.7.6.9.1.3.4.2 全般改善度：膿疱性乾癬患者 2844
2.7.6.9.1.3.4.3 皮膚症状の評価：膿疱性乾癬患者 2845
2.7.6.9.1.4 治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が有効性に与える影響 2845
2.7.6.9.1.5 薬物動態 2845
2.7.6.9.1.6 安全性 2848
2.7.6.9.1.6.1 治験薬の曝露 2848
2.7.6.9.1.6.2 有害事象の要約 2851
2.7.6.9.1.6.3 有害事象 2854
2.7.6.9.1.6.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 2864
2.7.6.9.1.6.5 その他の重要な有害事象 2864
2.7.6.9.1.6.5.1 試験中止に至った有害事象 2864

2.7.6.9.1.6.5.2 注目すべき重要な有害事象 2866
2.7.6.9.1.6.6 臨床検査値 2867
2.7.6.9.1.6.7 免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生） 2868
2.7.6.9.1.6.8 バイタルサイン 2868
2.7.6.9.1.6.9 心電図 2868
2.7.6.9.1.7 結論 2868
2.7.6.10 I1F-MC-RHAF 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.4.1 項） 3116
2.7.6.10.1 試験成績 3121
2.7.6.10.1.1 被験者の内訳 3121
2.7.6.10.1.2 被験者背景 3121
2.7.6.10.1.3 有効性 3126
2.7.6.10.1.3.1 主要評価項目：DAS28-CRP（10 週時） 3126
2.7.6.10.1.3.2 副次的評価項目 3126
2.7.6.10.1.3.2.1 DAS28-CRP［1、2、4、6、8、12 及び 16 週時（10 週時以外）］ 3126
2.7.6.10.1.3.2.2 ACR20、50、70 及び ACR-N（いずれも 1、2、4、6、8、10、12 及び 16 週時） 3127
2.7.6.10.1.3.2.3 ACR コアセットの各項目（1、2、4、6、8、10、12 及び 16 週時） 3129
2.7.6.10.1.4 薬物動態 3130
2.7.6.10.1.5 薬力学 3134
2.7.6.10.1.6 安全性 3134
2.7.6.10.1.6.1 有害事象 3134
2.7.6.10.1.6.2 死亡及びその他の重篤な有害事象 3145
2.7.6.10.1.6.3 その他の重要な有害事象 3145
2.7.6.10.1.6.4 臨床検査値 3145
2.7.6.10.1.6.5 免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生） 3146
2.7.6.10.1.6.6 バイタルサイン及び体重 3146
2.7.6.10.1.6.7 心電図 3147
2.7.6.10.1.7 結論 3147
2.7.6.11 I1F-MC-RHAK 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.4.2 項） 3148
2.7.6.11.1 試験成績 3161
2.7.6.11.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 3161
2.7.6.11.1.2 被験者背景 3163
2.7.6.11.1.2.1 bDMARD-naive 患者 3163
2.7.6.11.1.2.2 TNF-IR 患者の結果 3175
2.7.6.11.1.3 有効性 3187
2.7.6.11.1.3.1 bDMARD-naive 患者（Part A） 3187
2.7.6.11.1.3.1.1 主要評価項目：ACR20（12 週時） 3187
2.7.6.11.1.3.1.2 ACR20、ACR50、ACR70 改善率及び ACR-N 3190
2.7.6.11.1.3.1.3 ACR コアセットの各項目 3200
2.7.6.11.1.3.1.4 DAS28 3204
2.7.6.11.1.3.2 TNF-IR 患者の成績（Part A） 3205
2.7.6.11.1.3.2.1 ACR20、ACR50、ACR70 改善率及び ACR-N 3205
2.7.6.11.1.3.2.2 ACR コアセットの各項目 3216
2.7.6.11.1.3.2.3 DAS28 3220
2.7.6.11.1.4 薬物動態 3221
2.7.6.11.1.5 薬物動態／薬力学 3222
2.7.6.11.1.6 安全性 3223
2.7.6.11.1.6.1 治験薬の曝露状況 3223
2.7.6.11.1.6.2 有害事象の要約 3237
2.7.6.11.1.6.3 有害事象 3246

2.7.6.11.1.6.3.1 Part A（16 週時まで） 3246
2.7.6.11.1.6.3.2 Part A（16 週時以降） 3247
2.7.6.11.1.6.3.3 Part B 3247
2.7.6.11.1.6.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 3248
2.7.6.11.1.6.4.1 Part A（16 週時まで） 3248
2.7.6.11.1.6.4.2 Part A（16 週時以降） 3251
2.7.6.11.1.6.4.3 Part B 3253
2.7.6.11.1.6.5 その他の重要な有害事象 3258
2.7.6.11.1.6.5.1 試験中止に至った有害事象 3258
2.7.6.11.1.6.5.1.1 Part A（16 週時まで） 3258
2.7.6.11.1.6.5.1.2 Part A（16 週時以降） 3261
2.7.6.11.1.6.5.1.3 Part B 3263
2.7.6.11.1.6.5.2 注目すべき重要な有害事象 3266
2.7.6.11.1.6.6 臨床検査値 3267
2.7.6.11.1.6.7 免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生） 3268
2.7.6.11.1.6.8 バイタルサイン 3268
2.7.6.11.1.6.9 心電図 3269
2.7.6.11.1.7 結論 3269
2.7.6.12 I1F-MC-RHAP 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.5 項） 3420
2.7.6.12.1 試験成績 3435
2.7.6.12.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 3435
2.7.6.12.1.2 被験者背景 3446
2.7.6.12.1.3 有効性 3447
2.7.6.12.1.3.1 主要評価項目：ACR20 改善率（24 週時） 3448
2.7.6.12.1.3.2 主な副次的評価項目 3451
2.7.6.12.1.3.2.1 HAQ-DI（24 週時） 3451
2.7.6.12.1.3.2.2 mTSS（24 週時） 3471
2.7.6.12.1.3.2.3 ACR20 改善率（12 週時） 3479
2.7.6.12.1.3.2.4 PASI 75 達成率（12 週時） 3492
2.7.6.12.1.3.2.5 LEI（12 週時） 3510
2.7.6.12.1.3.2.6 Itch NRS（12 週時） 3528
2.7.6.12.1.3.3 その他の副次的評価項目（Graphical approach による多重性の調整なし） 3528
2.7.6.12.1.3.3.1 ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 3528
2.7.6.12.1.3.3.2 ACR コアセットの各項目 3528
2.7.6.12.1.3.3.3 DAS28-CRP 3532
2.7.6.12.1.3.3.4 HAQ-DI 3532
2.7.6.12.1.3.3.5 mTSS 3532
2.7.6.12.1.3.3.6 BASDAI 3533
2.7.6.12.1.3.3.7 LDI-B 3533
2.7.6.12.1.3.3.8 LEI 及び腱付着部炎が改善した被験者の割合 3533
2.7.6.12.1.3.3.9 PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率 3534
2.7.6.12.1.3.3.10 sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率 3534
2.7.6.12.1.3.3.11 BSA に占める乾癬病変の割合 3535
2.7.6.12.1.3.3.12 Itch NRS 3535
2.7.6.12.1.3.3.13 NAPSI 3536
2.7.6.12.1.3.4 有効性の部分集団解析 3537
2.7.6.12.1.3.4.1 cDMARD の治療歴がある患者 3537
2.7.6.12.1.3.4.1.1 ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 3537
2.7.6.12.1.3.4.1.2 HAQ-DI 3537
2.7.6.12.1.3.4.1.3 mTSS 3537
2.7.6.12.1.3.4.1.4 PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率 3538
2.7.6.12.1.3.4.2 日本人 3538

2.7.6.12.1.3.4.2.1　ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 3538
2.7.6.12.1.3.4.2.2　HAQ-DI 3539
2.7.6.12.1.3.4.2.3　mTSS 3539
2.7.6.12.1.3.4.2.4　PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率 3539
2.7.6.12.1.3.4.3　日本人の自己投与 3539
2.7.6.12.1.3.4.4　治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が有効性に与える影響 3539
2.7.6.12.1.4　薬物動態 3540
2.7.6.12.1.5　安全性 3541
2.7.6.12.1.5.1　治験薬の曝露 3541
2.7.6.12.1.5.2　有害事象の要約 3541
2.7.6.12.1.5.3　有害事象 3545
2.7.6.12.1.5.4　死亡及びその他の重篤な有害事象 3545
2.7.6.12.1.5.4.1　死亡 3545
2.7.6.12.1.5.4.2　その他の重篤な有害事象 3546
2.7.6.12.1.5.5　その他の重要な有害事象 3546
2.7.6.12.1.5.5.1　試験中止に至った有害事象 3546
2.7.6.12.1.5.5.2　注目すべき有害事象 3547
2.7.6.12.1.5.6　臨床検査値 3550
2.7.6.12.1.5.6.1　血液学的検査値 3550
2.7.6.12.1.5.6.2　生化学検査値 3551
2.7.6.12.1.5.7　免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生） 3552
2.7.6.12.1.5.8　バイタルサイン 3552
2.7.6.12.1.5.9　心電図 3552
2.7.6.12.1.5.10　安全性の部分集団解析 3553
2.7.6.12.1.5.10.1　cDMARD の治療歴がある患者 3553
2.7.6.12.1.5.10.2　日本人集団 3557
2.7.6.12.1.5.10.3　日本人の自己投与 3561
2.7.6.12.1.5.10.4　治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が安全性に与える影響 3561
2.7.6.12.1.6　結論 3562

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1.　臨床試験一覧表

試験の種類 (評価・ 参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬（製剤の種類） 投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
臨床薬物動態試験：患者における薬物動態及び初期忍容性試験									
評価資料	I1F-JE-RHAL（日本）	5.3.3.2.1 項	日本人関節リウマチ患者にイキ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。	第 I 相、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	最初の 3 コホート：イキセキズマブ 30、80、180 mg 又はプラセボを 0、1、2、4、6、8、10 週時に皮下投与 最終コホート：イキセキズマブを初回用量 240 mg、又はプラセボを 0 週時に皮下投与、以降 120 mg 又はプラセボを 1～10 週時に週 1 回皮下投与	32 例（イキセキズマブ投与 24 例、プラセボ投与 8 例）	日本人関節リウマチ患者	12 週間	完了 完全な報告書
参考資料	I1F-JE-RHAM（日本）	5.3.3.2.2 項	I1F-JE-RHAL（RHAL）試験を完了した日本人関節リウマチ患者にイキセキズマブを 48 週間反復投与した際の長期の安全性及び忍容性を検討する。	RHAL 試験を完了した被験者を対象とした第 I 相、多施設共同、非盲検試験	イキセキズマブ 30、80 mg を初回から 3 回目まで週 1 回、以降は 2 週に 1 回皮下投与 RHAL 試験においてイキセキズマブ 180 mg の安全性が確認された後は、160 mg を 4 週に 1 回皮下投与	28 例（イキセキズマブ投与 28 例）	RHAL 試験を完了した日本人関節リウマチ患者	48 週間（0 週時に初回投与、44 週時に最終投与）	完了 完全な報告書
参考資料	I1F-MC-RHAG（米国）	5.3.3.2.3 項	尋常性乾癬患者にイキ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。	第 I 相、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	イキセキズマブ又はプラセボを 2 週に 1 回、合計 3 回投与（1 回 5、15、50、150 mg を皮下投与、又は 15 mg を静脈内投与）	46 例（イキセキズマブ投与 37 例、プラセボ投与 9 例）	尋常性乾癬患者	4 週間	完了 完全な報告書

試験の種類 (評価・ 参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬（製剤の種類） 投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
臨床薬物動態試験：外因性要因を検討した薬物動態試験									
参考資料	I1F-MC-RHBL（UNCOVER-A）（米国）	5.3.3.4.1 項	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象にイキセキズマブを開始用量 160 mg で皮下投与した際のプレフィルドシリンジ又はオートインジェクターが薬物動態に与える影響を検討する。	第 III 相、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験	プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを用いて、イキセキズマブを開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg を 2 週に 1 回皮下投与 継続投与期間：4 週に 1 回 80 mg を、プレフィルドシリンジを用いて皮下投与	204 例（イキセキズマブ投与 204 例）	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者	投与期間：12 週間 継続投与期間：40 週間	継続中 中間報告書（12 週）

試験の種類 (評価・ 参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬（製剤の種類） 投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
申請する適応症に関する比較対照試験									
評価資料	I1F-MC-RHAJ（デンマーク、米国）	5.3.5.1.1 項	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、乾癬の面積と重症度の指標（PASI）におけるベースラインから 75%以上の改善（PASI 75）を達成した被験者の割合について、イキセキズマブのプラセボに対する優越性を検討する（12 週時）。 各投与群における PASI スコアのベースラインからの改善率について回帰分析を用いて推定する。	2 Part からなる第 II 相、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：長期継続、非盲検試験	Part A：イキセキズマブ 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：イキセキズマブ 120 mg を 4 週に 1 回皮下投与 治験実施計画書（c 版：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日承認）の適用開始以降は、最長 240 週時（5 年）まで、イキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回皮下投与	Part A：142 例（イキセキズマブ投与 115 例、プラセボ投与 27 例） Part B：イキセキズマブ投与 120 例	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者	Part A： 20 週間 Part B： 最長 240 週間	Part A：完了 完全な報告書 Part B：継続中 別途報告書作成予定
評価資料	I1F-MC-RHAZ（UNCOVER-1）（日本、オーストラリア、北米 2 ヵ国、欧州 7 ヵ国）	5.3.5.1.2 項	中等症から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 週に 1 回又は 4 週に 1 回投与し、以下を評価することにより、イキセキズマブのプラセボに対する優越性を検討する（12 週時）。 ・医師による静的総合評価（sPGA）スコアが 0 又は 1［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 ・PASI 75 を達成した被験者の割合	第 III 相、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	導入投与期間：イキセキズマブを開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg を 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回皮下投与 プラセボを 0 週時から 2 週に 1 回皮下投与 維持投与期間及び継続投与期間： イキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回又は 12 週に 1 回皮下投与 プラセボを 4 週に 1 回皮下投与	導入投与期間：1296 例（イキセキズマブ投与 865 例、プラセボ投与 431 例）	中等症から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）	導入投与期間：12 週間 維持投与期間：48 週間 継続投与期間： 204 週間	継続中 中間報告書（12 週、60 週）

試験の種類 (評価・ 参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬（製剤の種類） 投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
評価資料	I1F-MC-RHBA（UNCOVER-2）（オーストラリア、欧州9ヵ国、北米2ヵ国）	5.3.5.1.3 項	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、以下の被験者の割合からイキ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（12 週時）。 a. sPGA（0 又は 1）、かつベースラインから 2 ポイント以上改善 b. PASI 75 を達成	第 III 相、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	導入投与期間：イキセキズマブを開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg を 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回皮下投与 エタネルセプト 50 mg を 0 週時から週 2 回皮下投与 プラセボを 0 週時から 2 週に 1 回皮下投与 維持投与期間：イキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回又は 12 週に 1 回皮下投与 プラセボを 4 週に 1 回皮下投与 継続投与期間：イキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回又は 12 週に 1 回皮下投与 プラセボを 4 週に 1 回皮下投与	導入投与期間：1224 例（イキセキズマブ投与 698 例、エタネルセプト投与 358 例、プラセボ投与 168 例）	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者	導入投与期間：12 週間 維持投与期間：48 週間 継続投与期間：204 週間	継続中 中間報告書（12 週、36 週）
評価資料	I1F-MC-RHBC（UNCOVER-3）（北米2ヵ国、中南米3ヵ国、欧州4ヵ国、ロシア）	5.3.5.1.4 項	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、以下の被験者の割合からイキ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（12 週時）。 a. sPGA（0 又は 1）、かつベースラインから 2 ポイント以上改善 b. PASI 75 を達成	第 III 相、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	導入投与期間：イキセキズマブを開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg を 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回皮下投与 エタネルセプト 50 mg を 0 週時から週 2 回皮下投与 プラセボを 0 週時から 2 週に 1 回皮下投与 継続投与期間：イキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回皮下投与	導入投与期間：1346 例（イキセキズマブ投与 771 例、エタネルセプト投与 382 例、プラセボ投与 193 例）	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者	導入投与期間：12 週間 継続投与期間：252 週間	継続中 中間報告書（12 週）

試験の種類(評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬（製剤の種類）投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
評価資料	I1F-MC-RHAP（SPIRIT-P1）（日本、北米2ヵ国、メキシコ、欧州10ヵ国、ロシア）	5.3.5.1.5項	疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）の生物学的製剤（bDMARD）による治療歴のない活動性関節症性乾癬患者を対象に、イキセキズマブ80 mgを4週に1回又は2週に1回投与したときの、イキセキズマブのプラセボに対する優越性を、24週時の米国リウマチ学会（ACR）の20%改善基準（ACR20）を達成した被験者の割合（ACR20改善率）を指標として評価する。	第III相、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	二重盲検投与期間：イキセキズマブを開始用量160 mgとして0週時に皮下投与、以降80 mgを2週に1回又は4週に1回皮下投与 プラセボを0週時から2週に1回皮下投与 アダリムマブ40 mgを0週時から2週に1回皮下投与 継続投与期間及び長期継続投与期間：イキセキズマブ80 mgを2週に1回又は4週に1回皮下投与	二重盲検投与期間：417例（イキセキズマブ投与210例、アダリムマブ投与101例、プラセボ投与106例）	bDMARDによる治療歴のない活動性関節症性乾癬患者	二重盲検投与期間：24週間 継続投与期間：28週間 長期継続投与期間：104週間	継続中 中間報告書（24週）

試験の種類(評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬（製剤の種類）投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
有効性及び安全性試験：非対照試験									
評価資料	I1F-JE-RHAT（UNCOVER-J）（日本）	5.3.5.2.1 項	中等症から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）、膿疱性乾癬（汎発性）患者及び乾癬性紅皮症患者を対象に、開始用量160 mg のイキセキズマブを投与した後、80 mg を 2 週に 1 回投与した際の反応性（12 週時）を、PASI 75 を達成した被験者の割合を用いて検討する。	第 III 相、多施設共同、単群、非盲検、長期投与試験	導入投与期間：イキセキズマブを開始用量 160 mg として 0 週時に皮下投与、以降 80 mg を 2 週に 1 回皮下投与 維持投与期間及び治験薬再投与期間：イキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回皮下投与	91 例（イキセキズマブ投与 91 例）	中等症から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）、膿疱性乾癬（汎発性）患者及び乾癬性紅皮症患者	導入投与期間：12 週間 維持投与期間：12～52 週 治験薬投与休止期間：52 週～最長 100 週 治験薬再投与期間：治験薬再投与から最長 192 週間	継続中 中間報告書（12 週、52 週）

試験の種類 (評価・ 参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬（製剤の種類） 投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性及び安全性試験：その他の臨床試験									
参考資料	I1F-MC-RHAF（オーストラリア、ベルギー、ルーマニア）	5.3.5.4.1 項	1 剤以上の経口型の DMARD を使用しており、必要に応じて非ステロイド性抗炎症薬（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を対象に、イキセキズマブの単回又は反復静脈内投与時の安全性及び忍容性を検討する。 イキセキズマブの反復静脈内投与時の 28 可動関節数及び C 反応性タンパク（CRP）レベルを用いた疾患活動性スコア（DAS28-CRP）を指標とする有効性を検討する（3 用量、10 週時）。	2 Part からなる、第 I 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 Part A：単回投与、用量漸増試験 Part B：反復投与、並行群間比較試験	Part A：イキセキズマブ 0.06、0.2、0.6、2.0 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与 Part B：イキセキズマブ 0.2、0.6、2.0 mg/kg 又はプラセボを 2 週に 1 回、計 5 回静脈内投与	Part A：20 例（イキセキズマブ投与 16 例、プラセボ投与 4 例） Part B：77 例（イキセキズマブ投与 59 例、プラセボ投与 18 例）	1 剤以上の経口型の DMARD 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	Part A：単回投与 Part B：10 週間	完了 完全な報告書
評価資料	I1F-MC-RHAK（米国、南米 3 ヵ国、欧州 3 ヵ国、ロシア、インド、韓国、台湾）	5.3.5.4.2 項	bDMARD による治療経験のない患者（bDMARD-naive 患者）、又は腫瘍壊死因子阻害剤（TNF 阻害剤）に効果不十分の関節リウマチ患者（TNF-IR 患者）を対象に、従来の DMARD 併用下で 12 週時の ACR20 改善率を指標として、イキセキズマブの用量反応性を検討する。	2 Part からなる第 II 相、多施設共同、無作為化試験 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：任意参加、非盲検、長期継続試験	Part A：bDMARD-naive 患者に対し、イキセキズマブ 3、10、30、80、180 mg 又はプラセボを 0、1、2、4、6、8、10 週時に皮下投与 TNF-IR 患者に対し、イキセキズマブ 80、180 mg 又はプラセボを皮下投与 Part B：イキセキズマブ 160 mg を 16、18、20 週時に皮下投与、以降 60 週時まで 4 週に 1 回皮下投与	448 例 Part A：イキセキズマブ投与 330 例、プラセボ投与 118 例 Part B：イキセキズマブ投与 390 例	bDMARD-naive 患者又は TNF-IR 患者	Part A：12 週間 Part B：48 週間	完了 完全な報告書

2.7.6.1 I1F-JE-RHAL 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.1 項）

本試験の成績は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成の治験総括報告書に基づいて記載した。

標題

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にイキセキズマブ（LY2439821）を反復皮下投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的特性を検討する試験

実施医療機関数及び実施国

7 施設（日本）

試験実施期間

2010 年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 日本人関節リウマチ患者にイキ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。

副次的目的

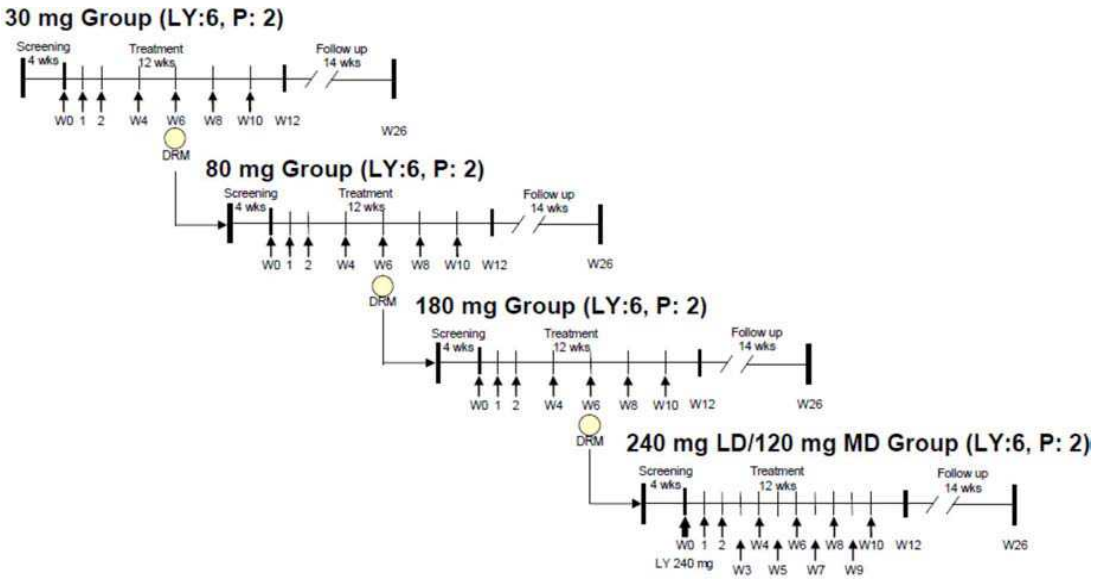
- 日本人関節リウマチ患者におけるイキセキズマブの薬物動態を検討する。
- 日本人関節リウマチ患者におけるイキセキズマブの薬力学的特性を疾患関連バイオマーカーである C 反応性タンパク（CRP）及び赤血球沈降速度（ESR）並びに安全性バイオマーカーである好中球及びリンパ球サブセットの測定により検討する。

試験デザイン

本試験は、メトトレキサート（MTX）を使用している関節リウマチ患者を対象とした、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、用量漸増試験であり、4 つのコホートで構成される。各コホートでは、イキセキズマブの 4 用量［30、80 及び 180 mg を 2 週に 1 回投与（Q2W）、又は 120 mg を週 1 回投与（Q1W）］のいずれかを、それぞれ検討した。

各コホートは 4 週間のスクリーニング期間、12 週間の投与期間及び 14 週間の後観察期間からなる（図 2.7.6.1-1）。各コホートには 8 例の被験者が登録され、3：1 の比率でイキセキズマブ投与群又はプラセボ投与群に無作為に割り付けることとした。イキセキズマブの投与は低い用量から開始した。次の用量レベルへの移行を決定するために、各コホートのイキセキズマブ投与群の被験者のうち 5 例が第 6 週を完了し、そのデータが

利用できる時点で、Data Review Meeting（DRM）を開催した。DRM で当該用量の安全性を有害事象及び臨床検査値を用いて確認した後、次の用量レベルを開始した。



Abbreviations: DRM – data review meeting; LD = loading dose; LY = ixekizumab (LY2439821); MD = maintenance dose; P = placebo; W = week.
（RHAL 試験 CSR Figure RHAL.5.1.）

図 2.7.6.1-1　試験デザイン（RHAL 試験）

被験者数

計画被験者数：合計 32 例

無作為化被験者数：合計 32 例（イキセキズマブ投与群 24 例、プラセボ投与群 8 例）

試験完了被験者数：合計 30 例（イキセキズマブ投与群 23 例、プラセボ投与群 7 例）

主な組み入れ基準

- 年齢が 20～75 歳で歩行可能な男性又は女性患者
- 体重が 40 kg 以上 105 kg 以下の患者
- 米国リウマチ学会（ACR）の 1987 年分類基準改訂版に従って関節リウマチと診断されている患者
- ACR の機能分類が Class I、II 又は III の患者
- 無作為化前 12 週間以上 MTX の投与を受け、かつ無作為化前 8 週間以上、7.5 mg/週以上の一定用量を継続して投与されている患者

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

各コホートでは、以下の方法でイキセキズマブ又はプラセボを皮下投与した。

30、80 又は 180 mg Q2W 投与群（各コホートでイキセキズマブを投与された被験者）：各用量を 0、1、2、4、6、8 及び 10 週時に投与

120 mg Q1W 投与群（当該コホートでイキセキズマブを投与された被験者）：初回投与量として 240 mg を 0 週時に、その後、維持用量として 120 mg を 1～10 週時に週 1 回投与

プラセボ投与群（各コホートでプラセボを投与された被験者）：イキセキズマブと識別不能のプラセボをイキセキズマブと同じ方法で投与

評価項目

＜安全性＞

有害事象、心電図、バイタルサイン、臨床検査値、免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA）、免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

＜生体試料分析＞

血清中イキセキズマブ濃度

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント法により算出した以下の薬物動態パラメータ（最終投与後）：最高血清中濃度（$C_{max,ss}$）、最低血清中濃度（$C_{min,ss}$）、C_{max} の観察された時間（$t_{max,ss}$）、投与間隔の血清中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{\tau,ss}$）、平均血清中濃度（$C_{av,ss}$）、ピーク値トラフ値変動（PTF）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけの分布容積（V_{ss}/F 及び V_{Zss}/F）、見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）

＜薬力学＞

血清中免疫グロブリン（IgG、IgM、及び IgA）、リウマトイド因子（RF）、CRP、抗環状シトルリン化ペプチド抗体（抗 CCP 抗体）、ESR

解析方法

本試験の安全性及び薬力学的特性における解析では、Day 0 をベースラインと定義した。

＜安全性＞

安全性評価項目は、記述統計量を用いて要約し、一覧表を示した。QT 間隔のベースラインからの変化量は、繰り返し測定値に関する混合効果モデルを用いて各投与群とプラセボ投与群を比較し、その差の 90%信頼区間を示した。その際、RR 間隔のベースラインからの変化量を共変量とした。また、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果とし、被験者を変量効果とした。Fridericia 法の補正 QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量は、QT 間隔と同様に解析した。その際、共変量は用いなかった。

＜薬物動態＞

最終投与後の薬物動態パラメータは、WinNonlin（Version 5.3）を用いてノンコンパートメント法により算出した。パワーモデルを用いて、最終投与後 2 週間の AUC

（$AUC_{0\text{-}2w,ss}$）及び $C_{max,ss}$ についてそれぞれ 30～240 mg 及び 30～180 mg の用量範囲での投与量比例性を評価した。

＜薬力学的特性＞

各測定項目の測定値及びベースラインからの変化率は、各時点で投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。

2.7.6.1.1 試験成績

本項では、試験成績のうち、以下に主要な結果を記載する。

2.7.6.1.1.1 被験者の内訳

7 つの実施医療機関で計 32 例が組み入れられ、24 例にイキセキズマブが、8 例にプラセボが、少なくとも 1 回皮下投与された。30 例が試験を完了し、2 例が中止した。中止理由の内訳は、治験実施計画書で規定されている中止基準への合致（リンパ球数が 500/μL 未満）が 1 例、被験者の意思が 1 例であった。

安全性の解析対象集団には 32 例全例が含まれた。

2.7.6.1.1.2 被験者背景

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-1 に、ベースライン時の疾患特性の要約を表 2.7.6.1-2 に示す。本試験に組み入れられた日本人被験者の内訳は、年齢が 32～75 歳、関節リウマチ罹病期間は 0（1 年未満）～31 年であり、32 例中 22 例が女性であった。全例が 12 週以上 MTX の投与を受け、MTX の投与量はイキセキズマブ投与群間でほぼ同量であった。

表 2.7.6.1-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（RHAL 試験）

		Placebo N = 8	LY 30 mg Q2W N = 6	LY 80 mg Q2W N = 6	LY 180 mg Q2W N = 6	LY 120 mg Q1W N = 6	LY Overall N = 24	Overall N = 32
Age (years)	Mean	60.1	53.0	56.8	61.7	52.5	56.0	57.0
	SD	7.7	15.4	7.2	11.3	14.0	12.1	11.2
	Range	50-70	32-72	50-68	45-75	33-69	32-75	32-75
Sex	Male	3 (37.5%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	7 (29.2%)	10 (31.3%)
	Female	5 (62.5%)	4 (66.7%)	6 (100.0%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	17 (70.8%)	22 (68.8%)
Race	Asian	8 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	24 (100.0%)	32 (100.0%)
Subrace	Japanese	8 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	24 (100.0%)	32 (100.0%)
Weight (kg)[a]	Mean	57.79	47.70	56.13	62.93	56.17	55.73	56.25
	SD	9.77	6.82	16.40	16.57	12.71	13.92	12.89
	Range	44.4-74.4	40.0-57.5	42.4-87.5	44.5-92.0	46.0-81.0	40.0-92.0	40.0-92.0
Height (cm)[a]	Mean	159.40	155.40	152.48	158.72	162.12	157.18	157.73
	SD	9.76	12.99	5.85	10.91	6.37	9.61	9.54
	Range	148.0-172.0	138.5-173.0	142.0-157.8	144.3-173.0	151.0-169.0	138.5-173.0	138.5-173.0
BMI	Mean	22.66	19.78	24.03	24.73	21.32	22.47	22.52
(kg/m^2)	SD	2.32	1.77	6.13	4.39	4.17	4.59	4.10
	Range	19.8-25.6	17.0-21.5	18.8-35.5	19.4-30.7	17.1-29.0	17.0-35.5	17.0-35.5

Abbreviations: BMI = body mass index; LY = ixekizumab (LY2439821); N = number of patients; Q1W = every week; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.
[a] Height and weight were measured at baseline (Week 0); all other demographic characteristics were recorded at screening.

（RHAL 試験 CSR Table RHAL.6.1.）

表 2.7.6.1-2　ベースライン時の疾患特性の要約（RHAL 試験）

		Placebo	LY 30 mg Q2W	LY 80 mg Q2W	LY 180 mg Q2W	LY 120 mg Q1W	LY Overall	Overall
		N = 8	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 24	N = 32
Duration of RA (years)	Mean (SD)	3.6 (3.2)	10.9 (11.8)	7.9 (9.7)	6.8 (12.0)	5.6 (4.1)	7.8 (9.5)	6.8 (8.5)
	Range	0-10	1-30	0-25	0-31	1-11	0-31	0-31
CRP (mg/L)[a]	Mean (SD)	19.263 (21.902)	10.583 (7.561)	17.850 (18.035)	6.283 (4.759)	37.100 (32.228)	17.954 (21.428)	18.281 (21.197)
	Median	5.650	7.950	11.750	3.500	31.000	10.300	9.700
	Range	1.10-50.10	5.00-25.10	2.00-50.10	2.80-12.80	9.30-95.20	2.00-95.20	1.10-95.20
ESR (mm/h)[a]	Mean (SD)	24.5 (13.4)	34.0 (27.7)	55.0 (30.7)	25.7 (19.2)	44.7 (21.6)	39.8 (26.1)	36.0 (24.3)
	Median	25.5	28.0	53.5	26.0	42.5	33.0	29.5
	Range	9-48	7-87	23-107	4-50	22-81	4-107	4-107
Weekly dose of MTX (mg/week)	Mean (SD)	9.06 (1.66)	8.33 (0.82)	8.33 (0.82)	8.00 (0.00)	9.00 (1.10)	8.42 (0.83)	8.58 (1.10)
	Median	8.00	8.00	8.00	8.00	9.00	8.00	8.00
	Range	8.0-12.5	8.0-10.0	8.0-10.0	8.0-8.0	8.0-10.0	8.0-10.0	8.0-12.5
Previous use of non-MTX DMARDs	Yes[b]	6 (75.0%)	5 (83.3%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	4 (66.7%)	13 (54.2%)	19 (59.4%)
	No[b]	2 (25.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	5 (83.3%)	2 (33.3%)	11 (45.8%)	13 (40.6%)
Previous use of biologic DMARDs	Yes[b]	2 (25.0%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	8 (33.3%)	10 (31.3%)
	No[b]	6 (75.0%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	3 (50.0%)	16 (66.7%)	22 (68.8%)
RF (IU/mL)	Mean (SD)	159.44 (250.88)	75.58 (54.30)	102.25 (164.25)	103.67 (169.63)	104.83 (120.69)	96.58 (126.81)	112.30 (164.04)
	Median	62.00	67.00	44.50	39.50	77.50	52.00	52.00
	Range	7.5-747.0	7.5-164.0	7.5-436.0	7.5-444.0	7.5-330.0	7.5-444.0	7.5-747.0

		Placebo	LY 30 mg Q2W	LY 80 mg Q2W	LY 180 mg Q2W	LY 120 mg Q1W	LY Overall	Overall
		N = 8	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 24	N = 32
anti-CCP (U/mL)	Mean (SD)	236.15 (331.78)	118.10 (87.74)	176.75 (100.69)	222.57 (308.13)	261.15 (276.85)	194.64 (210.12)	205.02 (240.72)
	Median	79.00	144.65	167.50	51.70	178.00	144.65	123.65
	Range	0.3-841.0	8.8-200.0	62.0-298.0	0.8-680.0	1.4-600.0	0.8-680.0	0.3-841.0
ACR functional class	I[b]	3 (37.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	5 (20.8%)	8 (25.0%)
	II[b]	4 (50.0%)	5 (83.3%)	6 (100%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	18 (75.0%)	22 (68.8%)
	III[b]	1 (12.5%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	2 (6.3%)
	IV[b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; anti-CCP = anti-cyclic citrullinated peptide antibody; CRP = C-reactive protein; DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drug; ESR = erythrocyte sedimentation rate; LY = ixekizumab (LY2439821); MTX = methotrexate; N = number of patients; RA = rheumatoid arthritis; RF = rheumatoid factor; Q1W = every week; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.
[a] CRP and ESR were measured at Visit 1 (screening); all other baseline disease characteristics were recorded at baseline (Week 0).
[b] Number of patients (percentage of patients).

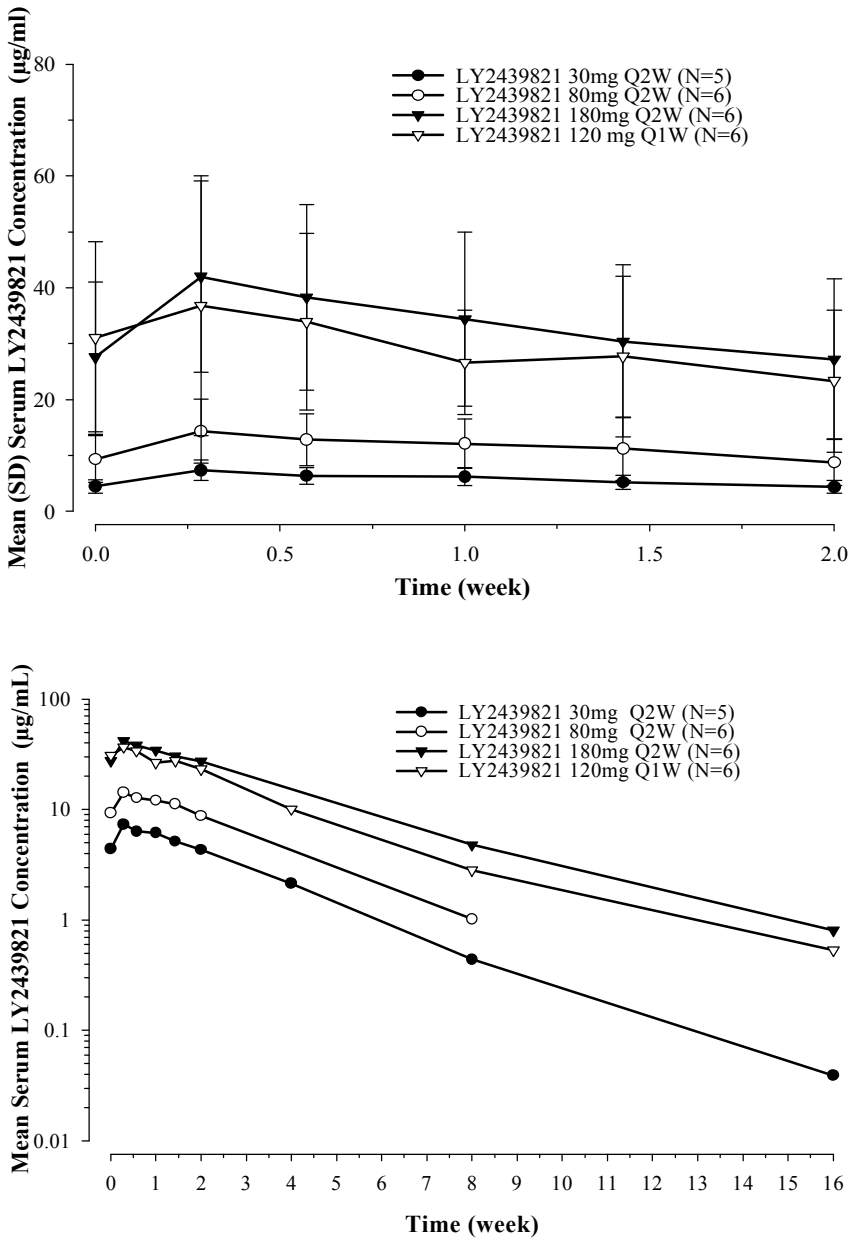
（RHAL 試験 CSR Table RHAL.6.2.）

2.7.6.1.1.3　薬物動態

イキセキズマブを反復皮下投与したときの血清中濃度推移を図 2.7.6.1-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-3 に示す。

イキセキズマブを皮下投与したときの $C_{max,ss}$ は、Q2W 投与（N=17）ではおおむね投与後 2 日、Q1W 投与（N=6）ではおおむね投与後 4 日に認められた。CL_{ss}/F 及び V_{ss}/F は、30～180 mg の用量範囲で同程度であった。CL_{ss}/F 及び V_{ss}/F の平均値は、Q2W 投与よりも Q1W 投与でわずかに高かった。$t_{1/2}$ はおおむね 13～17 日の範囲であった。薬物動態パラメータのばらつきは総じて中程度（60%未満）であった。トラフ濃度の経時的推移から、薬物濃度は 2 週時までに定常状態に達することが示唆された。120 mg Q1W 投与群のイキセキズマブの定常状態における血清中濃度の平均値は、180 mg Q2W 投与群よりも低かった。同様に、120 mg Q1W 投与群の $C_{av,ss}$ は、180 mg Q2W 投与群よりも低かった。120 mg Q1W 投与群における $t_{1/2}$ の平均値は、30～180 mg の用量範囲での Q2W 投与時と同程度であった。想定通り、Q1W 投与の PTF（23%）は、Q2W 投与の PTF（44%～48%）と比較して約 50%小さかった。日本人患者に 30～180 mg の用量範囲でイキセキズマブを Q2W 投与したときの血清中イキセキズマブ濃度（中央値）は、RHAK 試験における外国人患者での予測値よりもわずかに高いと考えられた。しかし、大多数の日本人患者で、血清中イキセキズマブ濃度は外国人患者で報告された 90%予測区間の範囲内であった。

パワーモデルを用いた投与量比例性の評価から、$C_{max,ss}$ は 30～180 mg の用量範囲で投与量に比例して増加し、$AUC_{0\text{-}2W,ss}$ は 30～240 mg の用量範囲で投与量比例性をわずかに下回る増加を示した（表 2.7.6.1-4）。



（RHAL 試験 CSR Figure RHAL.7.1.）

図 2.7.6.1-2　イキセキズマブを反復皮下投与したときの最終投与後（10 週時）の血清中濃度推移（上図＝均等目盛、下図＝片対数目盛）（RHAL 試験）

表 2.7.6.1-3 イキセキズマブの反復皮下投与後の薬物動態パラメータ（RHAL 試験）

	Geometric Mean (CV%)			
	LY2439821 30mg Q2W	**LY2439821 80mg Q2W**	**LY2439821 180mg Q2W**	**LY2439821 120mg Q1W**
N	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)
$t_{max,ss}$ [a] (day)	1.96 (1.91 - 7.00)	1.93 (1.89 - 3.97)	1.95 (1.88 - 2.02)	3.89 (1.93 - 3.99)
$AUC_{\tau,ss}$ [b] (µg•day/mL)	77.2 (26)	151 (44)	437 (42)	208 (48)
$C_{av,ss}$ (µg/mL)	5.51 (26)	10.8 (44)	31.2 (42)	29.8 (48)
CL_{ss}/F (L/hr)	0.0162 (26)	0.0220 (44)	0.0171 (42)	0.0240 (48)
$V_{z,ss}/F$ (L)	7.81 (26)	9.82 (27)	9.80 (24)	12.7 (32)
V_{ss}/F (L)	8.54 (31)	10.3 (26)	9.53 (29)	13.0 (41)
$t_{1/2}$ (day)	13.9 (15)	12.9 (33)	16.5 (27)	15.2 (19)
PTF (%)	48 (39)	44 (56)	46 (42)	23 (66)

[a] Median (Min - Max)
[b] τ = 2 weeks for Q2W, whereas τ = 1 week for Q1W.

Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the concentration versus time curve during one dosing interval at steady state; $C_{av,ss}$ = average drug concentration under steady-state conditions during multiple dosing; CV = coefficient of variation; $C_{max,ss}$ = maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum observed drug concentration during a dosing interval at steady state; CL_{ss}/F = apparent total body clearance of drug calculated after subcutaneous administration at steady state; LY2439821 = ixekizumab; PTF = peak-trough fluctuation; Q1W = every week; Q2W = every 2 weeks; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant (λ_z) in noncompartmental analysis; $t_{max,ss}$ = time of maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady state; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady state after subcutaneous administration; $V_{z,ss}/F$ = apparent volume of distribution at steady state during the terminal phase after subcutaneous administration.
（RHAL 試験 CSR Table RHAL.7.1.）

表 2.7.6.1-4 イキセキズマブの薬物動態パラメータの投与量比例性（RHAL 試験）

Parameter	Power Model Equation	90% CI of Exponent	LY2439821 Dose	Predicted Geometric Means	Ratio of Dose Normalised Geometric Means (MaxDose vs MinDose) (90% CI)
Cmax,ss (ug/mL)	0.25*dose^0.96	(0.73, 1.19)	30 mg	6.37	0.93 (0.61, 1.40)
			80 mg	16.30	
			180 mg	35.44	
AUC(0-2W),ss (ug*day/mL)	3.55*dose^0.89	(0.70, 1.07)	30 mg	72.89	0.79 (0.54, 1.17)
			80 mg	174.27	
			180 mg	358.24	
			240 mg	462.59	

Abbreviation: AUC(0-2W),ss = area under the concentration versus time curve at steady state from week 0 to week 2 post extra-vascular administration; Cmax,ss = maximum observed concentration at steady state during a dosing interval; CI = confidence interval.
Model: ln(PK) = b0 + b1 ln(dose) + error.

（RHAL 試験 CSR Table RHAL.7.2.）

2.7.6.1.1.4　　薬力学的特性

イキセキズマブ及びプラセボ投与後の CRP を表 2.7.6.1-5 に、ESR を表 2.7.6.1-6 に示す。

CRP 及び ESR は、試験期間中、イキ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、その減少にイキセキズマブの投与量との関連は認められなかった。CRP の中央値はイキセキズマブ投与後 1 週時点で低下し、ベースラインからの変化率は約 57%（180 mg Q2W 投与群）～88%（120 mg Q1W 投与群）であった。一方、プラセボ投与群における CRP の中央値は、ほとんどの時点でイキセキズマブ投与群より高かった。

ESR の中央値は、イキセキズマブ投与後 1 週時点で著しい低下がみられ、ベースラインからの変化率は約 5%（180 mg Q2W 投与群）～46%（120 mg Q1W 投与群）であった。

抗 CCP 抗体及びリウマトイド因子の中央値は、ベースラインから 12 週時点までの推移に、イキセキズマブ投与と関連した傾向は認められなかった。

好中球、リンパ球サブセット、及び免疫グロブリンについては安全性の項（第 2.7.6.1.1.5.4 項及び第 2.7.6.1.1.5.7 項）に示す。

表 2.7.6.1-5　イキセキズマブ及びプラセボ投与後の CRP（mg/L）（RHAL 試験）

		Placebo	LY 30 mg Q2W	LY 80 mg Q2W	LY 180 mg Q2W	LY 120 mg Q1W
		N = 8	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6
Screening	Mean	19.263	10.583	17.850	6.283	37.100
	SD	21.902	7.561	18.035	4.759	32.228
	Median	5.650	7.950	11.750	3.500	31.000
	Range	1.10–50.10	5.00–25.10	2.00–50.10	2.80–12.80	9.30–95.20
Week 0, Day 0	Mean	15.075	14.917	26.617	4.450	38.617
	SD	14.497	15.134	31.046	3.098	33.951
	Median	11.150	7.100	11.250	3.500	37.500
	Range	1.00–43.30	3.00–40.00	2.10–66.30	2.00–10.60	1.80–90.60
Week 0, Day 1	Mean	19.175 [43.63]	16.250 [0.22]	21.717 [-16.85]	4.317 [-1.18]	36.117 [-4.79]
	SD	15.915 [93.71]	18.054 [21.68]	25.946 [15.84]	2.766 [8.93]	31.731 [8.69]
	Median	19.050 [10.00]	5.650 [6.25]	8.350 [-17.30]	3.400 [-3.23]	36.000 [-7.70]
	Range	1.00–44.80 [-24.9–264.2]	3.00–45.00 [-27.4–20.9]	1.40–60.10 [-33.3 – 0.0]	2.00–9.70 [-8.5–15.4]	2.00–84.20 [-14.1–11.1]
Week 1	Mean	11.763 [-15.28]	3.100 [-66.45]	2.833 [-71.72]	1.683 [-52.36]	5.900 [-75.69]
	SD	12.826 [49.38]	2.382 [34.12]	2.382 [27.60]	0.915 [33.17]	6.121 [27.94]
	Median	5.150 [-10.51]	2.500 [-82.64]	2.400 [-77.81]	1.600 [-57.05]	4.250 [-87.65]
	Range	1.00–34.20 [-86.2–47.9]	0.70–7.00 [-89.9–0.0]	0.50–6.70 [-98.2 – -20.0]	0.70–3.30 [-82.5–6.5]	0.60–16.00 [-95.8 – -22.2]
Week 2	Mean	9.963 [-33.20]	2.300 [-76.42]	3.367 [-66.64]	3.033 [-19.25]	3.558 [-83.81]
	SD	13.901 [47.04]	2.378 [22.61]	3.573 [30.07]	2.500 [71.79]	4.075 [20.51]
	Median	3.200 [-14.06]	1.700 [-81.25]	2.500 [-71.43]	2.350 [-50.81]	1.900 [-93.28]
	Range	0.60–35.60 [-95.1–26.9]	0.40– 7.00 [-94.5 – -33.3]	0.50–9.70 [-99.2 – -20.0]	0.50–6.60 [-87.5–74.2]	0.25–11.00 [-96.9 – -44.4]

		Placebo	LY 30 mg Q2W	LY 80 mg Q2W	LY 180 mg Q2W	LY 120 mg Q1W
		N = 8	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6
Week 4	Mean	10.050 [-17.86]	5.760 [-66.54][b]	2.683 [-69.01]	2.767 [-28.20]	4.225 [-86.08]
	SD	12.568 [81.30]	6.923 [22.13][b]	2.707 [23.63]	2.498 [68.66]	5.988 [14.38]
	Median	2.850 [-18.45]	2.000 [-71.06][b]	1.900 [-61.90]	1.650 [-52.15]	2.050 [-94.07]
	Range	1.00–32.70 [-90.2–157.7]	0.50–17.00 [-90.0 – -33.3][b]	0.60–7.80 [-99.1 – -40.0]	0.20–6.10 [-95.0–96.8]	0.25–16.00 [-96.6 – -66.7]
Week 8	Mean	5.686 [-39.98][a]	5.440 [-74.95][b]	1.783 [-78.70]	1.983 [-46.57]	3.042 [-78.50]
	SD	10.786 [70.41][a]	8.301 [16.47][b]	1.087 [16.34]	1.216 [37.45]	2.964 [36.03]
	Median	2.000 [-65.52][a]	1.100 [-83.15][b]	1.500 [-76.19]	2.150 [-47.58]	1.750 [-92.03]
	Range	1.00–30.10 [-91.9–100.0][a]	0.50–20.00 [-90.0 – -50.0][b]	0.70–3.50 [-98.5 – -60.0]	0.30–3.60 [-92.5–16.1]	0.25–7.50 [-98.0 – -5.6]
Week 12	Mean	6.629 [-48.78][a]	7.440 [-71.25][b]	4.767 [-23.68]	3.067 [-15.56]	3.975 [-80.77]
	SD	10.756 [36.36][a]	14.298 [31.83][b]	8.095 [168.58]	2.594 [66.32]	6.948 [26.57]
	Median	2.300 [-64.23][a]	1.000 [-89.04][b]	1.450 [-94.52]	2.100 [-20.93]	1.100 [-95.21]
	Range	0.60–30.70 [-80.0–5.9][a]	0.50–33.00 [-93.0 – -17.5][b]	0.00–21.00 [-100.0–320.0]	0.90–8.10 [-83.0–102.5]	0.25–18.00 [-99.7 – -33.3]
Follow-up (Week 16)	Mean	14.463 [11.68]	2.050 [-85.80]	6.483 [-23.76]	3.917 [7.31]	2.542 [-62.17]
	SD	18.708 [97.03]	2.304 [10.84]	8.958 [109.38]	1.785 [73.24]	2.548 [79.57]
	Median	5.600 [-8.07]	0.850 [-88.75]	1.200 [-73.81]	3.900 [-17.04]	1.900 [-95.47]
	Range	1.40–46.20 [-82.8–186.2]	0.10–5.00 [-98.6 – -66.7]	0.40–21.30 [-98.8–180.0]	1.60–6.50 [-48.4–150.0]	0.25–7.00 [-99.3–100.0]

Abbreviations: LY = ixekizumab (LY2439821); N = number of patients; Q1W = every week; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.
Note: Baseline for this study is defined as Week 0, Day 0.
Values in parentheses [ ] show summary of percentage changes from baseline.
LY2439821 120 mg Q1W = an ixekizumab 240 mg loading dose followed by weekly ixekizumab 120 mg doses.
[a] N = 7; [b] N = 5
（RHAL 試験 CSR Table RHAL.7.3.）

表 2.7.6.1-6　イキセキズマブ及びプラセボ投与後の ESR（mm/h）（RHAL 試験）

		Placebo	LY 30 mg Q2W	LY 80 mg Q2W	LY 180 mg Q2W	LY 120 mg Q1W
		N = 8	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6
Screening	Mean	24.5	34.0	55.0	25.7	44.7
	SD	13.4	27.7	30.7	19.2	21.6
	Median	25.5	28.0	53.5	26.0	42.5
	Range	9–48	7–87	23–107	4–50	22–81
Week 0, Day 0	Mean	21.9	36.2	57.7	18.7	50.3
	SD	15.4	28.8	36.4	12.8	23.9
	Median	18.5	28.5	59.0	21.5	45.0
	Range	6–43	12–92	15–109	3–32	18–87
Week 0, Day 1	Mean	20.6 [3.48]	31.5 [-11.41]	53.5 [-5.66]	19.2 [-2.03]	44.5 [-12.89]
	SD	14.1 [46.80]	30.1 [34.21]	34.2 [12.78]	14.3 [26.67]	21.9 [15.72]
	Median	18.0 [-12.62]	18.0 [-14.43]	53.5 [-4.94]	19.5 [6.25]	45.0 [-11.68]
	Range	6–44 [-33.3–112.5]	13–91 [-60.5–25.9]	13–109 [-24.4–13.6]	3–36 [-40.0–26.7]	13–72 [-31.7–10.0]
Week 1	Mean	22.3 [12.70]	28.2 [-16.09]	41.2 [-24.11]	14.8 [-14.61]	28.0 [-43.71]
	SD	13.9 [44.00]	23.2 [37.17]	25.7 [15.09]	11.6 [24.85]	16.1 [17.20]
	Median	21.0 [0.50]	20.5 [-28.75]	42.0 [-17.37]	11.5 [-5.01]	24.0 [-46.20]
	Range	5–42 [-44.4–83.3]	11–73 [-56.7–41.7]	13–86 [-45.1 – -10.6]	3–31 [-64.3–0.0]	13–53 [-68.3– -20.9]
Week 2	Mean	22.8 [11.31]	23.0 [-30.43]	36.2 [-31.09]	14.7 [-15.60]	19.5 [-57.50]
	SD	15.3 [50.08]	18.4 [32.82]	20.8 [17.72]	12.3 [29.35]	8.2 [16.39]
	Median	23.0 [3.10]	16.0 [-43.48]	33.0 [-23.07]	10.0 [-6.25]	17.5 [-60.84]
	Range	4–46 [-55.6–112.5]	9–58 [-63.3–16.7]	13–65 [-57.7 – -13.3]	3–32 [-71.4–10.3]	11–32 [-73.2 – -27.8]

		Placebo	LY 30 mg Q2W	LY 80 mg Q2W	LY 180 mg Q2W	LY 120 mg Q1W
		N = 8	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6
Week 4	Mean	23.8 [7.49]	26.6 [-21.32][b]	32.2 [-34.50]	14.5 [-20.62]	17.8 [-64.35]
	SD	17.9 [48.94]	20.9 [48.40][b]	16.2 [23.40]	11.1 [29.18]	11.3 [13.21]
	Median	23.5 [11.67]	16.0 [-34.78][b]	29.5 [-29.23]	13.5 [-17.81]	15.0 [-66.37]
	Range	2–46 [-77.8–76.9]	11–60 [-71.1–33.3][b]	12–55 [-66.2 – -4.5]	2–27 [-67.9–20.0]	8–37 [-78.0 – -44.8]
Week 8	Mean	21.3 [0.96][a]	24.0 [-29.53][b]	28.3 [-42.97]	14.2 [-20.40]	14.3 [-66.99]
	SD	13.9 [58.04][a]	21.5 [49.91][b]	13.9 [19.53]	11.5 [30.32]	6.1 [20.38]
	Median	21.0 [-11.90][a]	15.0 [-36.96][b]	29.0 [-41.06]	14.0 [-20.00]	15.0 [-73.01]
	Range	2–37 [-77.8–100.0][a]	6–58 [-84.2–25.0][b]	10–43 [-69.0 – -22.7]	3–34 [-57.1–13.3]	6–21 [-85.4 – -27.8]
Week 12	Mean	20.3 [-18.37][a]	21.2 [-26.22][b]	27.3 [-37.19]	18.3 [0.73]	13.8 [-69.22]
	SD	16.1 [40.58][a]	14.2 [65.70][b]	10.3 [34.46]	12.1 [29.83]	9.3 [19.40]
	Median	22.0 [-19.05][a]	21.0 [-55.43][b]	28.5 [-40.49]	22.0 [-7.81]	10.5 [-67.85]
	Range	2–46 [-77.8–50.0][a]	5–41 [-83.3–75.0][b]	12–39 [-71.8–13.6]	3–32 [-27.6–53.3]	3–28 [-92.7 – -44.4]
Follow-up (Week 16)	Mean	23.6 [8.80]	17.8 [-47.55]	27.8 [-32.39]	18.5 [17.67]	14.7 [-63.81]
	SD	20.8 [60.16]	16.9 [25.20]	11.3 [41.00]	12.2 [58.89]	7.1 [30.66]
	Median	20.5 [-12.62]	10.0 [-44.50]	25.5 [-35.05]	19.0 [-3.75]	17.5 [-73.08]
	Range	5–67 [-54.5–137.5]	6–51 [-80.0 – -16.7]	17–45 [-76.1–13.3]	4–36 [-37.9–100.0]	3–21 [-92.7 – -5.6]

Abbreviations: LY = ixekizumab (LY2439821); N = number of patients; Q1W = every week; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.
Note: Baseline for this study is defined as Week 0, Day 0.
Values in parentheses [ ] show summary of percentage changes from baseline.
LY2439821 120 mg Q1W = an ixekizumab 240 mg loading dose followed by weekly ixekizumab 120 mg doses.
[a] N = 7; [b] N = 5.
（RHAL 試験 CSR Table RHAL.7.4.）

2.7.6.1.1.5 安全性

2.7.6.1.1.5.1 有害事象

有害事象のうち、治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。TEAE の要約を表 2.7.6.1-7 に、TEAE の発現件数及び例数を表 2.7.6.1-8 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現件数及び例数を表 2.7.6.1-9 に示す。

試験期間中、67 件の TEAE が 21 例（プラセボ投与群 6 例、イキセキズマブ投与群 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、イキセキズマブ投与群 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。試験中に発現したほとんどの TEAE（67 件中 59 件）の重症度は軽度であり、高度の TEAE はなかった。

表 2.7.6.1-7 TEAE の要約（RHAL 試験）

Treatment	Patients [%] with adverse events (all causalities)	Number of adverse events and severity (all causalities)		Patients [%] with adverse events (drug-related)	Number of adverse events and severity (drug-related)	
Placebo (N = 8)	6 [75.0%]	Mild	8	5 [62.5%]	Mild	5
		Moderate	3		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	11		Total	5
LY 30 mg Q2W (N = 6)	4 [66.7%]	Mild	10	2 [33.3%]	Mild	5
		Moderate	1		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	11		Total	5
LY 80 mg Q2W (N = 6)	5 [83.3%]	Mild	15	2 [33.3%]	Mild	6
		Moderate	2		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	17		Total	6
LY 180 mg Q2W (N = 6)	3 [50.0%]	Mild	7	2 [33.3%]	Mild	4
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	7		Total	4
LY 120 mg Q1W (N = 6)	3 [50.0%]	Mild	19	3 [50.0%]	Mild	15
		Moderate	2		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	21		Total	15
LY Overall (N = 24)	15 [62.5%]	Mild	51	9 [37.5%]	Mild	30
		Moderate	5		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	56		Total	30
All (N = 32)	21 [65.6%]	Mild	59	14 [43.8%]	Mild	35
		Moderate	8		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	67		Total	35

Note: Only the maximum severity of each adverse event is reported.
Abbreviations: LY = ixekizumab (LY2439821); N = number of patients; Q1W = every week; Q2W = every 2 weeks.
（RHAL 試験 CSR Table RHAL.8.1.）

表 2.7.6.1-8　TEAE の発現件数及び例数（RHAL 試験）

MedDRA 基本語	MedDRA preferred term	Number of adverse events [Number of patients with adverse events]						
		Placebo (N = 8)	LY 30 mg Q2W (N = 6)	LY 80 mg Q2W (N = 6)	LY 180 mg Q2W (N = 6)	LY 120 mg Q1W (N = 6)	LY Overall (N = 24)	All (N = 32)
投与部位反応	Administration site reaction			5 [1]		3 [1]	8 [2]	8 [2]
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis[a]	3 [3]	1 [1]	2 [2]			3 [3]	6 [6]
注射部位紅斑	Injection site erythema		3 [1]			2 [1]	5 [2]	5 [2]
血圧上昇	Blood pressure increased				3 [1]		3 [1]	3 [1]
疼痛予防	Pain prophylaxis					3 [1]	3 [1]	3 [1]
膀胱炎	Cystitis	1 [1]	1 [1]				1 [1]	2 [2]
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	2 [2]						2 [2]
関節痛	Arthralgia			2 [1]			2 [1]	2 [1]
白内障手術	Cataract operation			2 [1]			2 [1]	2 [1]
眼瞼浮腫	Eyelid oedema					2 [1]	2 [1]	2 [1]
悪心	Nausea		2 [1]				2 [1]	2 [1]
関節炎	Arthritis		1 [1]				1 [1]	1 [1]
咬刺傷	Bite					1 [1]	1 [1]	1 [1]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	1 [1]						1 [1]
血圧低下	Blood pressure decreased					1 [1]	1 [1]	1 [1]
尿中血陽性	Blood urine present					1 [1]	1 [1]	1 [1]
胆石症	Cholelithiasis				1 [1]		1 [1]	1 [1]
挫傷	Contusion		1 [1]				1 [1]	1 [1]
口内乾燥	Dry mouth			1 [1]			1 [1]	1 [1]
転倒・転落	Fall			1 [1]			1 [1]	1 [1]
異常感	Feeling abnormal					1 [1]	1 [1]	1 [1]

MedDRA 基本語	MedDRA preferred term	Number of adverse events [Number of patients with adverse events]						
		Placebo (N = 8)	LY 30 mg Q2W (N = 6)	LY 80 mg Q2W (N = 6)	LY 180 mg Q2W (N = 6)	LY 120 mg Q1W (N = 6)	LY Overall (N = 24)	All (N = 32)
胃腸炎	Gastroenteritis				1 [1]		1 [1]	1 [1]
頭痛	Headache					1 [1]	1 [1]	1 [1]
熱中症	Heat illness					1 [1]	1 [1]	1 [1]
肝機能異常	Hepatic function abnormal				1 [1]		1 [1]	1 [1]
帯状疱疹	Herpes zoster	1 [1]						1 [1]
関節脱臼	Joint dislocation		1 [1]				1 [1]	1 [1]
四肢損傷	Limb injury					1 [1]	1 [1]	1 [1]
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	1 [1]						1 [1]
閉経期症状	Menopausal symptoms		1 [1]				1 [1]	1 [1]
片頭痛	Migraine			1 [1]			1 [1]	1 [1]
伝染性軟属腫	Molluscum contagiosum	1 [1]						1 [1]
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration					1 [1]	1 [1]	1 [1]
眼充血	Ocular hyperaemia			1 [1]			1 [1]	1 [1]
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain					1 [1]	1 [1]	1 [1]
咽頭炎	Pharyngitis			1 [1]			1 [1]	1 [1]
尿中蛋白陽性	Protein urine present					1 [1]	1 [1]	1 [1]
腎嚢胞	Renal cyst				1 [1]		1 [1]	1 [1]
腎機能障害	Renal impairment	1 [1]						1 [1]
上気道感染	Upper respiratory tract infection					1 [1]	1 [1]	1 [1]
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation			1 [1]			1 [1]	1 [1]

Note: Adverse events with a change in severity are only counted 1 time.
Abbreviations: LY = ixekizumab (LY2439821); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; Q1W = every week; Q2W = every 2 weeks.
[a] Aggravation of preexisting rheumatoid arthritis.

事象名：MedDRA ver.12.0

（RHAL 試験 CSR Table RHAL.8.2.）

表 2.7.6.1-9　治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現件数及び例数（RHAL 試験）

MedDRA 基本語	MedDRA preferred term	Number of adverse events [Number of patients with adverse events]						
		Placebo (N = 8)	LY 30 mg Q2W (N = 6)	LY 80 mg Q2W (N = 6)	LY 180 mg Q2W (N = 6)	LY 120 mg Q1W (N = 6)	LY Overall (N = 24)	All (N = 32)
投与部位反応	Administration site reaction			5 [1]		3 [1]	8 [2]	8 [2]
注射部位紅斑	Injection site erythema		3 [1]			2 [1]	5 [2]	5 [2]
血圧上昇	Blood pressure increased				3 [1]		3 [1]	3 [1]
疼痛予防	Pain prophylaxis					3 [1]	3 [1]	3 [1]
膀胱炎	Cystitis	1 [1]	1 [1]				1 [1]	2 [2]
血圧低下	Blood pressure decreased					1 [1]	1 [1]	1 [1]
尿中血陽性	Blood urine present					1 [1]	1 [1]	1 [1]
異常感	Feeling abnormal					1 [1]	1 [1]	1 [1]
胃腸炎	Gastroenteritis				1 [1]		1 [1]	1 [1]
頭痛	Headache					1 [1]	1 [1]	1 [1]
帯状疱疹	Herpes zoster	1 [1]						1 [1]
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	1 [1]						1 [1]
伝染性軟属腫	Molluscum contagiosum	1 [1]						1 [1]
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	1 [1]						1 [1]
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain					1 [1]	1 [1]	1 [1]
尿中蛋白陽性	Protein urine present					1 [1]	1 [1]	1 [1]
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis[a]		1 [1]				1 [1]	1 [1]
上気道感染	Upper respiratory tract infection					1 [1]	1 [1]	1 [1]
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation			1 [1]			1 [1]	1 [1]

Note: Adverse events with a change in severity are only counted 1 time.
Abbreviations: LY = ixekizumab (LY2439821); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; Q1W = every week; Q2W = every 2 weeks.
[a] Aggravation of preexisting rheumatoid arthritis.
事象名：MedDRA ver.12.0
（RHAL 試験 CSR Table RHAL.8.3.）

2.7.6.1.1.5.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験中に、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.1.5.3 その他の重要な有害事象

本試験中、試験中止に至った TEAE は認められなかった。

イキセキズマブの注目すべき重要な TEAE として、投与部位反応、注射部位紅斑、感染症、眼瞼浮腫が認められた。計 13 件の投与部位反応及び注射部位紅斑が 4 例で認められた。いずれの事象もイキセキズマブ投与後にそれぞれ 2 例で認められ、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。計 9 件の感染症が 8 例で認められ、そのうち、3 件（膀胱炎、胃腸炎、及び上気道感染）がイキセキズマブ投与後に発現し、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。また、イキセキズマブ 120 mg の最終投与から約 3 ヵ月後（後観察期間中）に、計 2 件の眼瞼浮腫が 1 例で認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.1.1.5.4 臨床検査値

イキセキズマブ及びプラセボ投与後の好中球数を表 2.7.6.1-10 に示す。

好中球数の平均値は、120 mg Q1W 投与群で、試験期間を通して減少した（1 週時にベースライン値から 2.4 GI/L の減少）ものの、他のイキセキズマブ投与群では一貫した変化は認められなかった。白血球数の平均値の変化は、好中球数と同様であり、120 mg Q1W 投与群で、試験期間を通して減少した（1 週時にベースライン値から 2.2 GI/L の減少）ものの、他のイキセキズマブ投与群では一貫した変化は認められなかった。有害事象共通用語規準（CTCAE）でグレード 2 以上の好中球減少症は認められず、好中球及び白血球数の平均値の減少は、臨床的に重要とは考えられなかった。また、血小板数の平均値は、120 mg Q1W 投与群で、4 週時以降に減少した（4 週時にベースライン値から 67 GI/L の減少）が、他のイキセキズマブ投与群で同程度の減少は認められなかった。CTCAE でグレード 2 以上に分類された血小板数の減少はなく、血小板減少症の TEAE はなかった。

本試験中、肝生化学検査値（アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、及びアルカリホスファターゼ）に臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 2.7.6.1-10　イキセキズマブ及びプラセボ投与後の好中球数（GI/L）（RHAL 試験）

		Placebo	LY 30 mg Q2W	LY 80 mg Q2W	LY 180 mg Q2W	LY 120 mg Q1W
		N = 8	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6
Screening	Mean	5.761	7.350[b]	6.393	4.374	5.106
	SD	2.002	2.781[b]	2.466	1.366	0.775
	Median	5.218	8.046[b]	5.740	4.007	4.973
	Range	4.01–10.06	4.08–10.65[b]	3.61–9.86	3.04–6.64	4.26–6.53
Week 0, Day 0	Mean	6.585	6.327	5.207[b]	3.955	6.163
	SD	1.849	1.627	3.388[b]	1.097	1.173
	Median	6.757	6.763	4.293[b]	3.857	6.056
	Range	4.14–8.97	3.13–7.67	2.59–11.12[b]	2.59–5.26	4.63–7.56
Week 1	Mean	5.494 [-1.091]	7.385 [1.058]	4.146 [-0.837]	4.443 [0.488]	3.738 [-2.425]
	SD	2.492 [2.078]	2.562 [1.851]	2.859 [0.989]	2.160 [1.476]	1.152 [1.528]
	Median	5.050 [-0.650]	7.537 [0.340]	3.232 [-1.237]	3.691 [0.155]	3.741 [-2.971]
	Range	2.74–10.65 [-4.71–1.68]	3.02–10.25 [-0.57–3.80]	2.23–9.89 [-1.65–0.85]	2.31–7.15 [-1.01–2.65]	1.96–5.35 [-3.76 – -0.15]
Week 2	Mean	5.485 [-1.100]	5.535 [-0.791]	5.172 [0.339]	4.262 [0.307]	4.285 [-1.878]
	SD	1.881 [1.934]	1.356 [1.033]	2.853 [1.221]	2.062 [1.232]	1.650 [0.896]
	Median	4.632 [-0.391]	5.851 [-0.833]	4.304 [0.574]	3.766 [-0.281]	4.412 [-1.624]
	Range	3.60–8.65 [-4.56–1.07]	3.14–7.25 [-2.00–0.66]	3.00–10.73 [-1.29–1.87]	2.25–6.97 [-0.74–2.47]	2.12–5.89 [-3.12 – -0.81]
Week 4	Mean	5.389 [-1.195]	6.396 [0.190][b]	5.015 [-0.488][b]	3.849 [-0.106]	3.664 [-2.499]
	SD	2.064 [1.809]	2.360 [1.095][b]	2.589 [0.692][b]	1.660 [1.300]	1.029 [1.206]
	Median	4.639 [-0.780]	6.807 [0.206][b]	4.018 [-0.188][b]	3.382 [-0.420]	3.470 [-2.755]
	Range	3.51–9.70 [-4.14–0.85]	2.42–8.42 [-0.72 –1.97][b]	3.51–9.61 [-1.52 – -0.06][b]	2.34–6.86 [-1.39–2.37]	2.65–5.23 [-3.52 – -0.32]

		Placebo	LY 30 mg Q2W	LY 80 mg Q2W	LY 180 mg Q2W	LY 120 mg Q1W
		N = 8	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6
Week 6	Mean	4.984 [-1.260][a]	6.196 [-0.010][b]	3.804 [-1.593]	4.109 [0.155]	3.519 [-2.643]
	SD	1.423 [2.122][a]	2.688 [1.645][b]	0.894 [2.799]	1.609 [1.084]	0.713 [1.215]
	Median	4.941 [-0.382][a]	6.696 [-0.864][b]	3.714 [-0.733]	4.034 [-0.186]	3.670 [-2.798]
	Range	3.76–7.92 [-4.23–0.72][a]	1.80–9.13 [-1.33–2.67][b]	2.54–4.87 [-6.25–1.12]	2.46–6.47 [-0.75–1.98]	2.22–4.23 [-3.93 – -0.41]
Week 8	Mean	4.920 [-1.323][a]	5.446 [-0.761][b]	5.532 [0.685]	4.056 [0.102]	3.878 [-2.285]
	SD	1.574 [2.404][a]	1.779 [1.225][b]	3.809 [2.938]	1.611 [0.999]	1.159 [1.654]
	Median	4.284 [-0.291][a]	6.336 [-0.487][b]	3.827 [-0.529]	3.914 [-0.185]	3.520 [-2.544]
	Range	2.96–6.91 [-5.23–0.79][a]	2.60–6.79 [-2.86–0.33][b]	2.32–12.02 [-1.37–5.69]	2.36–6.40 [-0.83–1.91]	2.97–6.06 [-3.98 – -0.23]
Week 10 + 2 days	Mean	4.924 [-1.320][a]	5.615 [-0.225][c]	5.297 [0.373]	3.984 [0.030]	3.837 [-2.326]
	SD	1.108 [1.455][a]	2.566 [0.936][c]	2.308 [1.650]	1.203 [1.617]	1.247 [1.740]
	Median	4.891 [-1.058][a]	6.470 [-0.348][c]	4.391 [-0.243]	3.551 [0.231]	3.824 [-2.261]
	Range	3.05–6.23 [-4.09–0.41][a]	1.90–7.62 [-1.23–1.02][c]	3.83–9.84 [-1.29–2.85]	2.84–5.61 [-2.42–2.10]	2.43–5.85 [-5.00 – -0.44]
Week 12	Mean	4.662 [-1.582][a]	5.166 [-1.040][b]	3.665 [-1.577]	4.077 [0.123]	4.359 [-1.804]
	SD	1.079 [1.341][a]	1.824 [1.701][b]	1.304 [2.944]	1.520 [1.209]	1.324 [1.016]
	Median	5.136 [-2.063][a]	5.209 [-0.935][b]	3.511 [-1.273]	3.869 [0.310]	4.516 [-2.303]
	Range	2.81–5.87 [-3.09–0.74][a]	2.82–7.49 [-3.61–1.04][b]	1.85–5.32 [-5.80–2.32]	2.12–6.43 [-1.36–1.94]	2.44–6.00 [-2.80 – -0.29]
Follow-up (Week 16)	Mean	5.715 [-0.869]	6.774 [0.447]	4.991 [0.034]	4.329 [0.374]	4.225 [-1.938]
	SD	1.956 [1.755]	2.218 [1.097]	1.710 [1.791]	1.564 [1.141]	1.755 [1.036]
	Median	5.608 [-0.771]	7.134 [0.576]	4.376 [0.828]	4.560 [0.135]	4.079 [-1.953]
	Range	3.60–9.92 [-3.28–1.29]	2.99–9.34 [-1.18–2.16]	3.54–8.07 [-3.05–1.39]	2.13–6.61 [-1.07–2.11]	2.21–7.01 [-3.03 – -0.55]

		Placebo	LY 30 mg Q2W	LY 80 mg Q2W	LY 180 mg Q2W	LY 120 mg Q1W
		N = 8	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6
Follow-up (Week 22)	Mean	5.252 [-1.333]	7.666 [1.339]	4.848 [-0.138]	4.378 [0.424]	3.464 [-2.699]
	SD	2.441 [2.001]	2.484 [1.889]	2.047 [3.566]	2.342 [1.414]	0.825 [1.220]
	Median	4.278 [-0.776]	8.633 [1.788]	4.407 [0.171]	3.790 [0.012]	3.701 [-3.040]
	Range	2.41–10.11 [-4.43–1.14]	3.62–9.84 [-1.86–2.97]	2.10–7.72 [-4.41–5.13]	2.24–7.83 [-0.98–2.56]	2.08–4.34 [-4.21 – -1.08]
Follow-up (Week 26)	Mean	6.059 [-0.526]	6.441 [0.114]	5.101 [0.109]	4.081 [0.127]	3.803 [-2.360]
	SD	2.219 [1.489]	3.698 [3.796]	2.974 [3.241]	2.057 [1.328]	0.896 [0.828]
	Median	6.027 [-0.641]	6.381 [0.681]	3.960 [-0.559]	3.653 [-0.170]	3.728 [-2.677]
	Range	2.94–9.49 [-2.94–2.29]	1.90–12.29 [-5.77–5.84]	1.67–9.30 [-2.62–5.62]	2.33–7.98 [-0.87–2.72]	2.43–4.84 [-2.87 – -0.70]

Abbreviations: LY = ixekizumab (LY2439821); N = number of patients; Q1W = every week; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.
Note: Baseline for this study is defined as Week 0, Day 0.
Values in parentheses [ ] show summary of changes from baseline.
LY2439821 120 mg Q1W = a LY2439821 240 mg loading dose followed by weekly LY2439821 120 mg doses.
[a] N = 7; [b] N = 5; [c] N = 4.

（RHAL 試験 CSR Table RHAL.8.4.）

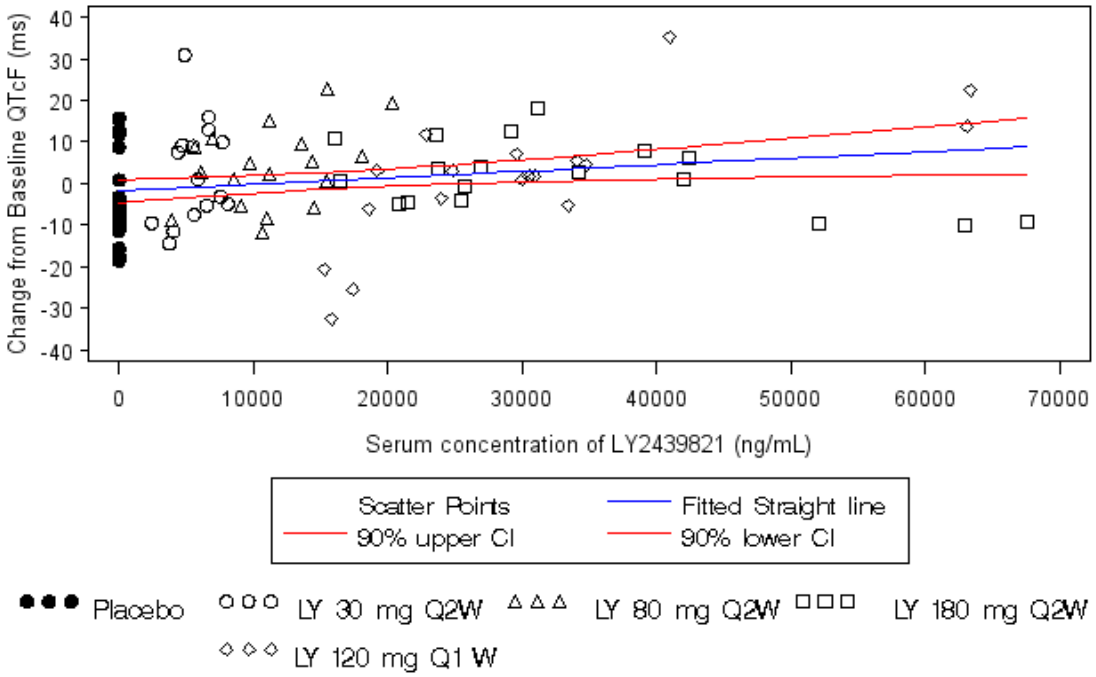
2.7.6.1.1.5.5　バイタルサイン

本試験中、バイタルサインに治験薬投与に関連する明確な変化及び傾向は認められなかった。臨床的に重要と判断された血圧の変化が、TEAE として、計 4 件、2 例で報告された。これらの事象の重症度は軽度であり、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

2.7.6.1.1.5.6　心電図

血清中イキセキズマブ濃度と QTcF のベースラインからの変化量の関係を図 2.7.6.1-3 に、QTcF のベースラインからの変化量を表 2.7.6.1-11 に示す。

血清中イキセキズマブ濃度と QTcF のベースラインからの変化量の相関関係を、散布図を用いて評価したところ、統計学的に有意（p=0.034）な傾きが認められた。しかしながら、QTcF のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）を、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群で比較したところ、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。また、試験期間を通じて、QTcF が 480 msec を超えた又はベースラインからの 60 msec を越える延長を認めた被験者はなく、心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。



Abbreviations: CI = confidence interval; LY = ixekizumab (LY2439821); Q1W = every week; Q2W = every 2 weeks; QTcF = QTc based on Fridericia's correction method.
Equation of regression line: change from baseline QTcF = -1.8208 + 0.0001588721*ixekizumab concentration.
P value slope: 0.034
Baseline for this study was defined as Week 0, Day 0, pre-injection.
（RHAL 試験 CSR Figure RHAL.8.3.）

図 2.7.6.1-3　血清中イキセキズマブ濃度と QTcF のベースラインからの変化量の関係（RHAL 試験）

表 2.7.6.1-11　QTcF のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（RHAL 試験）

Parameter	Time	Treatment Group	N	LS Mean (90% CI)	Comparison to Placebo		
					Difference	90% CI	p-value
QTcF (msec)	Week 10, Day 70	Placebo	7	-3.7188 (-11.4405, 4.0030)			
		LY 30 mg Q2W	5	6.1868 (-2.9497, 15.3233)	9.9056	(-2.0569, 21.8681)	.171
		LY 80 mg Q2W	6	3.4080 (-4.9325, 11.7484)	7.1267	(-4.2394, 18.4928)	.297
		LY 180 mg Q2W	6	3.8914 (-4.4490, 12.2319)	7.6102	(-3.7559, 18.9763)	.266
		LY 120 mg Q1W	6	0.6463 (-7.6942, 8.9867)	4.3651	(-7.0011, 15.7312)	.521
	Week 10, Day 74	Placebo	7	-6.8117 (-14.5335, 0.9100)			
		LY 30 mg Q2W	5	-1.7278 (-10.8643, 7.4087)	5.0839	(-6.8786, 17.0464)	.478
		LY 80 mg Q2W	6	4.5100 (-3.8304, 12.8505)	11.3218	(-0.0444, 22.6879)	.101
		LY 180 mg Q2W	6	1.8178 (-6.5226, 10.1583)	8.6296	(-2.7365, 19.9957)	.208
		LY 120 mg Q1W	6	0.2703 (-8.0701, 8.6108)	7.0820	(-4.2841, 18.4481)	.300
	Week 11, Day 77	Placebo	7	-4.0798 (-11.8015, 3.6420)			
		LY 30 mg Q2W	5	3.7703 (-5.3662, 12.9068)	7.8500	(-4.1125, 19.8125)	.275
		LY 80 mg Q2W	6	3.8316 (-4.5088, 12.1721)	7.9114	(-3.4547, 19.2775)	.248
		LY 180 mg Q2W	6	0.6370 (-7.7035, 8.9774)	4.7167	(-6.6494, 16.0829)	.488
		LY 120 mg Q1W	6	2.0218 (-6.3187, 10.3622)	6.1015	(-5.2646, 17.4676)	.371

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; LY = ixekizumab (LY2439821); N = number of patients; Q1W = every week; Q2W = every 2 weeks; QTcF = corrected QT interval based on Fridericia's correction method.
（RHAL 試験 CSR Table RHAL.8.6.）

2.7.6.1.1.5.7 その他の安全性評価項目

イキセキズマブ及びプラセボ投与後の免疫グロブリンを表 2.7.6.1-12 に、治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が認められた被験者の例数及び割合を表 2.7.6.1-13 に示す。

本試験中、イキセキズマブの投与と関係のある免疫グロブリン（IgG、IgM、及び IgA）の減少がみられたが、用量依存性は認められず、この減少は臨床的に重要とは考えられなかった（表 2.7.6.1-12）。

本試験中、治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が認められたものの、その割合はプラセボ投与群が 120 mg 投与群よりも高かった。また、イキセキズマブの投与又はその投与量と、抗イキセキズマブ抗体発現の関連性は認められなかった（表 2.7.6.1-13）。

フローサイトメトリーにより、リンパ球サブセットとして、末梢血中の B 細胞、T 細胞、CD4+T 細胞、CD8+T 細胞、NK 細胞を測定した。いずれのリンパ球サブセットの 12 週時点における測定値にも、イキセキズマブの投与又は投与量に関連する変化は認められなかった。

表 2.7.6.1-12　イキセキズマブ及びプラセボ投与後の免疫グロブリン（RHAL 試験）

Treatment	Ig type (g/L)	Parameter	N	Screening	N	Week 12
Placebo	IgG	Mean (SD)	8	14.053 (4.749)	7	14.903 (5.128)
		Range		8.37-21.70		8.02-21.60
	IgM	Mean (SD)	8	0.794 (0.220)	7	0.801 (0.240)
		Range		0.43-1.17		0.40-1.17
	IgA	Mean (SD)	8	2.703 (1.023)	7	2.940 (0.829)
		Range		1.17-3.83		1.73-3.90
LY	IgG	Mean (SD)	6	14.400 (3.378)	5	13.104 (4.357)
30 mg Q2W		Range		10.20-19.00		8.42-19.20
	IgM	Mean (SD)	6	1.477 (0.630)	5	1.330 (0.542)
		Range		0.59-2.23		0.50-1.76
	IgA	Mean (SD)	6	2.558 (0.479)	5	2.404 (0.763)
		Range		1.94-3.40		1.67-3.66
LY	IgG	Mean (SD)	6	17.167 (4.662)	6	13.587 (3.108)
80 mg Q2W		Range		11.40-21.80		9.72-17.50
	IgM	Mean (SD)	6	1.253 (0.512)	6	1.175 (0.597)
		Range		0.67-2.13		0.52-2.25
	IgA	Mean (SD)	6	3.742 (1.551)	6	3.020 (1.139)
		Range		1.55-6.17		1.30-4.66
LY	IgG	Mean (SD)	6	12.090 (2.819)	6	10.582 (1.660)
180 mg Q2W		Range		9.11-16.30		8.43-12.90
	IgM	Mean (SD)	6	1.193 (0.367)	6	1.115 (0.404)
		Range		0.64-1.69		0.57-1.77
	IgA	Mean (SD)	6	2.543 (0.656)	6	2.408 (0.429)
		Range		2.03-3.71		2.06-3.25
LY	IgG	Mean (SD)	6	15.417 (2.229)	6	14.483 (2.033)
120 mg Q1W		Range		13.00-19.40		10.90-17.10
	IgM	Mean (SD)	6	1.282 (0.868)	6	1.178 (0.838)
		Range		0.45-2.36		0.36-2.01
	IgA	Mean (SD)	6	2.992 (1.035)	6	2.617 (0.782)
		Range		1.61-3.93		1.51-3.47

Abbreviations: Ig = immunoglobulin; LY = ixekizumab (LY2439821); N = number of patients; SD = standard deviation; Q1W = every week; Q2W = every 2 weeks.
（RHAL 試験 CSR Table RHAL.8.7.）

表 2.7.6.1-13　治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が認められた被験者の例数及び割合（RHAL 試験）

Time point	Number of patients with Treatment-Emergent Immunogenicity (Percentage of patients with Treatment-Emergent Immunogenicity)						
	Placebo (N = 8)	**LY 30 mg Q2W (N = 6)**	**LY 80 mg Q2W (N = 6)**	**LY 180 mg Q2W (N = 6)**	**LY 120 mg Q1W (N = 6)**	**LY Overall (N = 24)**	**Overall (N = 32)**
Week 4	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Week 16	3 (37.5%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	7 (29.2%)	10 (31.3%)
Week 22	2 (25.0%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (16.7%)	6 (18.8%)
Early Termination	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviations: LY = ixekizumab (LY2439821); N = number of patients; Q1W = every week; Q2W = every 2 weeks.
Treatment-emergent immunogenicity is defined as any occurrence of a 4-fold or 2 dilution increase in titer over the pre-treatment baseline titer.
In the case of a negative result at baseline, treatment-emergent immunogenicity is defined as an increase in titer to ≥1:10.

（RHAL 試験 CSR Table RHAL.8.8.）

2.7.6.1.2 結論

本試験において、日本人関節リウマチ患者に、最大 120 mg Q1W までの用量でイキセキズマブを皮下投与した結果、イキセキズマブの安全性及び忍容性が確認された。器官別大分類で「全身障害および投与局所様態」に分類された TEAE の発現数は、プラセボ投与群よりもイキセキズマブ投与群で多かったものの、イキセキズマブの投与量に関連する傾向は認められず、治験薬との因果関係が否定できない TEAE はすべて軽度であった。

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、リンパ球サブセット又は治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現に関連した安全性の懸念は認められなかった。好中球、白血球及び血小板数の平均値の減少が、120 mg Q1W 投与群において認められたものの、その減少の程度は臨床的に重要とは考えられなかった。また、免疫グロブリンの平均値の減少が、イキセキズマブ投与後に認められたものの、用量依存性は認められず、その減少の程度は臨床的に重要とは考えられなかった。

イキセキズマブ反復投与後の曝露量は、30～240 mg の用量範囲で用量比をわずかに下回る増加を示した。曝露量のばらつきはおおむね中程度（60%未満）であり、$t_{1/2}$ は 13～17 日の範囲であった。

日本人関節リウマチ患者に、イキセキズマブを 30～180 mg の範囲で Q2W 投与したときの曝露量は、外国人関節リウマチ患者と同程度であった。

日本人関節リウマチ患者にイキセキズマブを投与したとき、CRP 及び ESR の中央値の減少が認められたが、投与量との関連は認められなかった。CRP 及び ESR の減少は、イキセキズマブ投与後 1 週時には認められ、ほとんどの被験者で 16 週時まで持続した。抗 CCP 抗体、リウマトイド因子及びリンパ球サブセットの中央値は、12 週時点において、イキセキズマブの投与に関連する明確な変化及び傾向は認められなかった。

2.7.6.2 I1F-JE-RHAM 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.2 項）

本試験の成績は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成の治験総括報告書に基づいて記載した。

標題

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にイキセキズマブ（LY2439821）を反復皮下投与した際の安全性及び忍容性を検討する非盲検継続投与試験

実施医療機関数及び実施国

6 施設（日本）

試験実施期間

2010 年 12 月[redacted]日～2013 年 1 月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

I1F-JE-RHAL（RHAL）試験を完了した日本人関節リウマチ患者にイキセキズマブを 48 週間反復投与した際の長期の安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン

本試験は、先行する RHAL 試験を完了した関節リウマチ患者を対象とした、多施設共同、非盲検、継続投与試験である。本試験は RHAL 試験と同じ実施医療機関で実施した。本試験は 48 週間の投与期間、後観察来院及び安全性確認の来院からなる（図 2.7.6.2-1）。

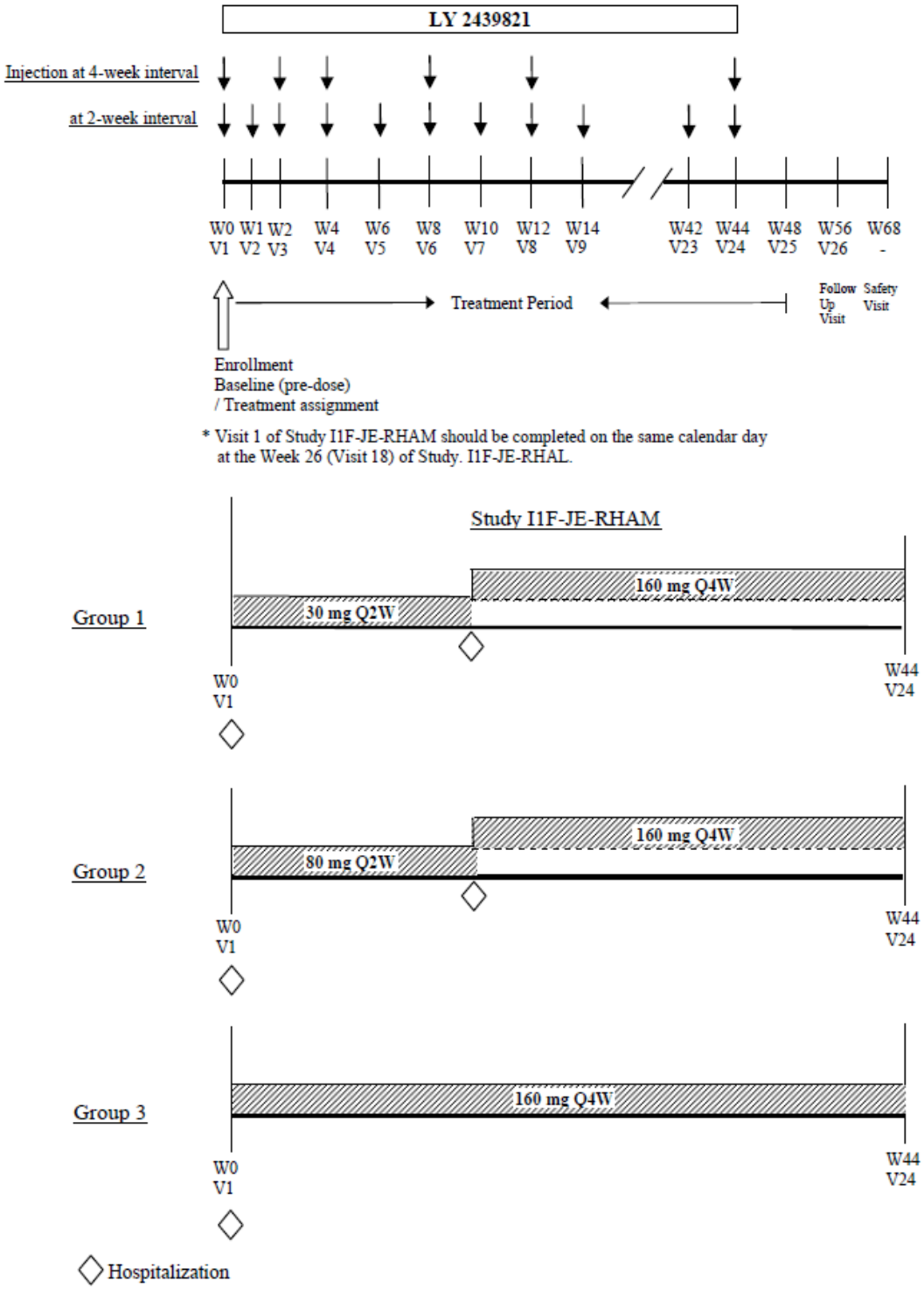
本試験ではイキセキズマブ 30 mg もしくは 80 mg を 2 週に 1 回、又は 160 mg を 4 週に 1 回、44 週間皮下投与した。160 mg の投与は、RHAL 試験で 180 mg（2 週に 1 回投与）の安全性が確認された後に開始した。本試験の初回来院（0 週時）は、RHAL 試験の最終来院（26 週時）と同日に実施した。

本試験では、RHAL 試験でのコホートに応じ、以下の 3 つの投与グループとした。

グループ 1：RHAL 試験で 30 mg 投与コホートであり、イキセキズマブ 180 mg の安全性が確認される前に本試験を開始した被験者

グループ 2：RHAL 試験で 80 mg 投与コホートであり、イキセキズマブ 180 mg の安全性が確認される前に本試験を開始した被験者

グループ 3：RHAL 試験でイキセキズマブ 180 mg の安全性が確認された後、本試験を開始した被験者



Abbreviations: Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
（RHAM 試験 CSR Figure RHAM.5.1.）

図 2.7.6.2-1　　試験デザイン（RHAM 試験）

被験者数

計画被験者数：合計 32 例

治験薬投与被験者数：合計 28 例

試験完了被験者数：合計 22 例

主な組み入れ基準

RHAL 試験で計画された治験薬の投与を完了し、14 週間の経過観察を完了した被験者

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

各投与グループにおいて、以下の方法でイキセキズマブを皮下投与した。本試験の投与期間は 48 週間であり、治験薬の最終投与は 44 週時とした。

グループ 1：初回から 3 回目までは 30 mg を週 1 回、その後は 2 週に 1 回投与した。RHAL 試験で 180 mg の安全性が確認された後、160 mg へ増量し、増量後は 4 週に 1 回投与した。

グループ 2：初回から 3 回目までは 80 mg を週 1 回、その後は 2 週に 1 回投与した。RHAL 試験で 180 mg の安全性が確認された後、160 mg へ増量し、増量後は 4 週に 1 回投与した。

グループ 3：初回から 3 回目までは 160 mg を 2 週に 1 回、その後は 4 週に 1 回皮下投与した。

評価項目

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）、被験者による疼痛度の評価（関節炎）

＜生体試料分析＞

血清中イキセキズマブ濃度

＜薬力学＞

C 反応性タンパク（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）、リウマトイド因子（RF）、抗環状シトルリン化ペプチド抗体（抗 CCP 抗体）

解析方法

本試験における解析では、0 週時（治験薬投与前）をベースラインと定義した。

＜安全性＞

安全性評価項目は記述的に要約し、一覧表に示した。

＜薬物動態＞

イキセキズマブの血清中濃度は、記述統計量を用いて要約し、一覧表に示した。

＜薬力学的特性＞

CRP、ESR、RF 及び抗 CCP 抗体の測定値は、記述統計量を用いて要約し、一覧表に示した。

2.7.6.2.1 試験成績

本項には、試験成績のうち、以下に主要な結果を記載する。

2.7.6.2.1.1 被験者の内訳

RHAL 試験を完了した被験者 30 例のうち、6 つの実施医療機関で計 28 例が本試験に参加した。本試験に参加した 28 例全例にイキセキズマブが皮下投与された。そのうち 22 例が試験を完了し、6 例が中止した。中止理由の内訳は、有害事象が 4 例（グループ 1 及び 3 で 2 例ずつ）、医師の判断が 1 例（グループ 2）及び被験者の意思が 1 例（グループ 3）であった。

安全性の解析対象集団には、28 例全例が含まれた。

2.7.6.2.1.2 被験者背景

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-1 に示す。

本試験に組み入れられた日本人関節リウマチ患者の年齢は 32～76 歳であり、28 例中 18 例が女性であった。年齢及び体格指数（BMI）の平均値は投与グループ間で同程度であり、メトトレキサートの投与量は投与期間を通じてほぼ一定であった。

表 2.7.6.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（RHAM 試験）

		Group 1 (N = 6)	Group 2 (N = 5)	Group 3 (N = 17)	Overall (N = 28)
Age (years)	Mean	53.2	61.2	57.6	57.3
	SD	15.0	8.1	11.4	11.6
	Range	32 - 71	50 - 69	34 - 76	32 - 76
Sex	Male	3 (50.0%)	0 (0.0%)	7 (41.2%)	10 (35.7%)
	Female	3 (50.0%)	5 (100.0%)	10 (58.8%)	18 (64.3%)
Weight (kg)	Mean	54.23	54.12	61.25	58.47
	SD	9.69	7.66	15.55	13.48
	Range	46.0 - 72.0	48.5 - 67.6	41.8 - 94.3	41.8 - 94.3
Height (cm)	Mean	161.62	152.34	159.52	158.69
	SD	9.62	6.20	8.87	8.90
	Range	148.0 - 172.0	142.5 - 158.0	144.5 - 173.0	142.5 - 173.0
BMI (kg/m^2)	Mean	20.68	23.38	23.95	23.15
	SD	2.37	3.50	5.28	4.60
	Range	17.9 - 24.3	19.4 - 28.1	18.6 - 38.5	17.9 - 38.5
Weekly dose of MTX (mg/week)	Mean	9.08	8.40	8.35	8.52
	SD	1.86	0.89	0.79	1.10
	Median	8.00	8.00	8.00	8.00
	Range	8.0 - 12.5	8.0 - 10.0	8.0 - 10.0	8.0 - 12.5
Doses given in RHAL	Ixekizumab[a]	4 (66.7%)	4 (80.0%)	14 (82.4%)	22 (78.6%)
	Placebo[a]	2 (33.3%)	1 (20.0%)	3 (17.6%)	6 (21.4%)

Abbreviations: BMI = body mass index; MTX = methotrexate; N = number of patients; SD = standard deviation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
[a] Number of patients (percentage of patients)
Group 1: 30 mg ixekizumab Q1W for the 1st 3 doses then Q2W. Dose increased to 160 mg once safety of 180 mg dose was confirmed in Study RHAL then Q4W until Week 44. Patients from 30 mg group in Study RHAL.
Group 2: 80 mg ixekizumab Q1W for the 1st 3 doses then Q2W. Dose increased to 160 mg once safety of 180 mg dose was confirmed in Study RHAL then Q4W until Week 44. Patients from 80 mg group in Study RHAL.
Group 3: 160 mg ixekizumab Q2W for the 1st 3 doses then Q4W until Week 44. Patients from any group in Study RHAL.
（RHAM 試験 CSR Table RHAM.6.1.）

2.7.6.2.1.3 薬物動態

血清中イキセキズマブのトラフ濃度を表 2.7.6.2-2 に示す。

グループ 1 及び 2 における 160 mg 投与の開始時期は被験者ごとに異なるが、20 週時以降は全例が 160 mg の投与を受けた。24 週時と 48 週時で、血清中イキセキズマブのトラフ濃度に明らかな変化は認められなかった。

表 2.7.6.2-2 血清中イキセキズマブのトラフ濃度（μg/mL）（RHAM 試験）

		30 mg Q2W	80 mg Q2W	160 mg Q4W
		Group 1 up to dose escalation	Group 2 up to dose escalation	Groups, 1, 2, and 3 (Overall)
Prior dose escalation during Week 0 to Week 24	Mean	3.84	11.0	-
	SD	0.916	0.488	-
	Median	3.43	11.3	-
	Range	3.20 - 5.44	10.3 - 11.3	-
	N	5	4	-
Week 24	Mean	-	-	7.10
	SD	-	-	5.10
	Median	-	-	6.40
	Range	-	-	1.95 - 26.9
	N	-	-	24
Week 48	Mean	-	-	6.15
	SD	-	-	2.65
	Median	-	-	5.85
	Range	-	-	2.30 - 11.8
	N	-	-	22

Abbreviations: N = number of patients; SD = standard deviation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Only quantifiable concentrations were used to calculate the summary statistics.
Group 1: 30 mg ixekizumab Q1W for the 1st 3 doses then Q2W. Dose increased to 160 mg once safety of 180 mg dose was confirmed in Study RHAL then Q4W until Week 44. Patients from 30 mg group in Study RHAL.
Group 2: 80 mg ixekizumab Q1W for the 1st 3 doses then Q2W. Dose increased to 160 mg once safety of 180 mg dose was confirmed in Study RHAL then Q4W until Week 44. Patients from 80 mg group in Study RHAL.
Group 3: 160 mg ixekizumab Q2W for the 1st 3 doses then Q4W until Week 44. Patients from any group in Study RHAL.
（RHAM 試験 CSR Table RHAM.7.1.）

2.7.6.2.1.4 薬力学的特性

CRP 及び ESR は、被験者間で大きなばらつきが認められたものの、各時点（8、28 及び 48 週時）の中央値は、投与グループ間でおおむね同程度であった。投与期間中の各時点における CRP 及び ESR の中央値は、各投与グループのベースライン値と同程度であった。

抗 CCP 抗体及び RF は、被験者間及び投与グループ間で大きなばらつきが認められた。グループ 1 及び 2 では、抗 CCP 抗体の中央値が、48 週時において、ベースライン値から減少したものの、試験期間を通じて、抗 CCP 抗体及び RF のベースラインからの変化率について、明らかな傾向は認められなかった。

2.7.6.2.1.5 安全性

2.7.6.2.1.5.1 有害事象

有害事象のうち、治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。TEAE の要約を表 2.7.6.2-3 に、TEAE の発現件数及び例数を表 2.7.6.2-4 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現件数及び例数を表 2.7.6.2-5 に示す。

本試験中、28 例中 27 例（96.4%）の被験者で計 160 件の TEAE が認められた（表 2.7.6.2-3）。ほとんどの TEAE（160 件中 144 件）は軽度であり、感染症及び注射部位反応に関連する TEAE が最も多く発現した（表 2.7.6.2-4）。

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、注射部位反応及び感染症に関連する TEAE であった（表 2.7.6.2-5）。

表 2.7.6.2-3 TEAE の要約（RHAM 試験）

Treatment	Patients [%] with adverse events (all causalities)	Number of adverse events and severity (all causalities)		Patients [%] with adverse events (drug-related)	Number of adverse events and severity (drug-related)	
Group 1 (N = 6)	6 [100.0]	Mild	45	3 [50.0]	Mild	20
		Moderate	3		Moderate	0
		Severe	1		Severe	1
		Total	49		Total	21
Group 2 (N = 5)	5 [100.0]	Mild	24	4 [80.0]	Mild	16
		Moderate	1		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	25		Total	16
Group 3 (N = 17)	16 [94.1]	Mild	75	7 [41.2]	Mild	29
		Moderate	6		Moderate	0
		Severe	5		Severe	3
		Total	86		Total	32
Overall (N = 28)	27 [96.4]	Mild	144	14 [50.0]	Mild	65
		Moderate	10		Moderate	0
		Severe	6		Severe	4
		Total	160		Total	69

Note: Only the maximum severity of each adverse event is reported.
Abbreviations: N = number of patients; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Group 1: 30 mg ixekizumab Q1W for the 1st 3 doses then Q2W. Dose increased to 160 mg once safety of 180 mg dose was confirmed in Study RHAL then Q4W until Week 44. Patients from 30 mg group in Study RHAL.
Group 2: 80 mg ixekizumab Q1W for the 1st 3 doses then Q2W. Dose increased to 160 mg once safety of 180 mg dose was confirmed in Study RHAL then Q4W until Week 44. Patients from 80 mg group in Study RHAL.
Group 3: 160 mg ixekizumab Q2W for the 1st 3 doses then Q4W until Week 44. Patients from any group in Study RHAL.
（RHAM 試験 CSR Table RHAM.8.1.）

表 2.7.6.2-4　TEAE の発現件数及び例数（RHAM 試験）

MedDRA preferred term		Number of adverse events [Number of patients with adverse events]			
		Group 1 (N = 6)	Group 2 (N = 5)	Group 3 (N = 17)	Overall (N = 28)
注射部位紅斑	Injection site erythema	17 [1]	11 [1]	2 [1]	30 [3]
投与部位反応	Administration site reaction			13 [1]	13 [1]
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis[a]	2 [2]		4 [4]	6 [6]
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	1 [1]		4 [4]	5 [5]
味覚異常	Dysgeusia			4 [1]	4 [1]
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased			3 [2]	3 [2]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased			3 [2]	3 [2]
好酸球数増加	Eosinophil count increased			3 [1]	3 [1]
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	1 [1]		2 [2]	3 [3]
上気道感染	Upper respiratory tract infection			3 [2]	3 [2]
体重増加	Weight increased		1 [1]	2 [2]	3 [3]
気管支炎	Bronchitis			2 [2]	2 [2]
便秘	Constipation	1 [1]		1 [1]	2 [2]
齲歯	Dental caries			2 [2]	2 [2]
皮脂欠乏性湿疹	Eczema asteatotic		1 [1]	1 [1]	2 [2]
肝機能異常	Hepatic function abnormal			2 [2]	2 [2]
過角化	Hyperkeratosis		1 [1]	1 [1]	2 [2]
注射部位硬結	Injection site induration		1 [1]	1 [1]	2 [2]
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia		1 [1]	1 [1]	2 [2]
筋痙縮	Muscle spasms			2 [1]	2 [1]
肋骨骨折	Rib fracture			2 [1]	2 [1]
足部白癬	Tinea pedis		1 [1]	1 [1]	2 [2]
嘔吐	Vomiting	2 [2]			2 [2]
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction			1 [1]	1 [1]
大動脈解離	Aortic dissection	1 [1]			1 [1]
背部痛	Back pain	1 [1]			1 [1]
血中尿素増加	Blood urea increased	1 [1]			1 [1]
心臓除細動	Cardioversion			1 [1]	1 [1]
蜂巣炎	Cellulitis			1 [1]	1 [1]

MedDRA preferred term		Number of adverse events [Number of patients with adverse events] Group 1 (N = 6)	Group 2 (N = 5)	Group 3 (N = 17)	Overall (N = 28)
凍瘡	Chillblains		1 [1]		1 [1]
結腸ポリープ	Colonic polyp			1 [1]	1 [1]
挫傷	Contusion	1 [1]			1 [1]
C-反応性蛋白増加	C-reactive protein increased			1 [1]	1 [1]
クローン病	Crohn’s disease			1 [1]	1 [1]
皮膚嚢腫	Dermal cyst	1 [1]			1 [1]
下痢	Diarrhoea			1 [1]	1 [1]
浮動性めまい	Dizziness		1 [1]		1 [1]
耳痛	Ear pain	1 [1]			1 [1]
湿疹	Eczema			1 [1]	1 [1]
感染性湿疹	Eczema infected			1 [1]	1 [1]
眼瞼浮腫	Eyelid oedema	1 [1]			1 [1]
胃炎	Gastritis			1 [1]	1 [1]
萎縮性胃炎	Gastritis atrophic	1 [1]			1 [1]
胃腸炎	Gastroenteritis		1 [1]		1 [1]
歯肉炎	Gingivitis	1 [1]			1 [1]
血腫	Haematoma			1 [1]	1 [1]
痔核	Haemorrhoids			1 [1]	1 [1]
血尿	Haematuria			1 [1]	1 [1]
手変形	Hand deformity			1 [1]	1 [1]
頭痛	Headache		1 [1]		1 [1]
B 型肝炎 DNA 測定値陽性	Hepatitis B DNA assay positive		1 [1]		1 [1]
帯状疱疹	Herpes zoster	1 [1]			1 [1]
裂孔ヘルニア	Hiatus hernia	1 [1]			1 [1]
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	1 [1]			1 [1]
掌蹠角化症	Hyperkeratosis palmaris and plantaris		1 [1]		1 [1]
感覚鈍麻	Hypoaesthesia			1 [1]	1 [1]
インフルエンザ	Influenza		1 [1]		1 [1]
不眠症	Insomnia	1 [1]			1 [1]
口唇腫脹	Lip swelling	1 [1]			1 [1]
リンパ節症	Lymphadenopathy	1 [1]			1 [1]
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration			1 [1]	1 [1]

MedDRA preferred term		Number of adverse events [Number of patients with adverse events] Group 1 (N = 6)	Group 2 (N = 5)	Group 3 (N = 17)	Overall (N = 28)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	1 [1]			1 [1]
筋肉痛	Myalgia			1 [1]	1 [1]
悪心	Nausea	1 [1]			1 [1]
末梢性浮腫	Oedema peripheral			1 [1]	1 [1]
酸素飽和度低下	Oxygen saturation decreased			1 [1]	1 [1]
疼痛	Pain			1 [1]	1 [1]
四肢痛	Pain in extremity	1 [1]			1 [1]
経皮的冠インターベンション	Percutaneous coronary intervention			1 [1]	1 [1]
咽頭炎	Pharyngitis			1 [1]	1 [1]
肺炎	Pneumonia			1 [1]	1 [1]
逆流性食道炎	Reflux oesophagitis	1 [1]			1 [1]
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	1 [1]			1 [1]
副鼻腔炎	Sinusitis			1 [1]	1 [1]
骨格損傷	Skeletal injury	1 [1]			1 [1]
皮膚手術	Skin operation	1 [1]			1 [1]
脊椎すべり症	Spondylolisthesis			1 [1]	1 [1]
口内炎	Stomatitis	1 [1]			1 [1]
全身性真菌症	Systemic mycosis		1 [1]		1 [1]
熱傷	Thermal burn	1 [1]			1 [1]
2 型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus			1 [1]	1 [1]
蕁麻疹	Urticaria	1 [1]			1 [1]
白血球数減少	White blood cell count decreased			1 [1]	1 [1]

Note: Adverse events with a change in severity are only counted 1 time.
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
[a] Verbatim term was “aggravation of the rheumatoid arthritis (right wrist swelling)”
Group 1: 30 mg ixekizumab Q1W for the 1st 3 doses then Q2W. Dose increased to 160 mg once safety of 180 mg dose was confirmed in Study RHAL then Q4W until Week 44. Patients from 30 mg group in Study RHAL.
Group 2: 80 mg ixekizumab Q1W for the 1st 3 doses then Q2W. Dose increased to 160 mg once safety of 180 mg dose was confirmed in Study RHAL then Q4W until Week 44. Patients from 80 mg group in Study RHAL.
Group 3: 160 mg ixekizumab Q2W for the 1st 3 doses then Q4W until Week 44. Patients from any group in Study RHAL.
事象名：MedDRA ver.13.0
（RHAM 試験 CSR Table RHAM.8.2.）

表 2.7.6.2-5　治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現件数及び例数（RHAM 試験）

MedDRA preferred term		Number of adverse events [Number of patients with adverse events]			
		Group 1 (N = 6)	Group 2 (N = 5)	Group 3 (N = 17)	Overall (N = 28)
注射部位紅斑	Injection site erythema	17 [1]	11 [1]	2 [1]	30 [3]
投与部位反応	Administration site reaction			13 [1]	13 [1]
味覚異常	Dysgeusia			4 [1]	4 [1]
好酸球数増加	Eosinophil count increased			3 [1]	3 [1]
注射部位硬結	Injection site induration		1 [1]	1 [1]	2 [2]
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis			2 [2]	2 [2]
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction			1 [1]	1 [1]
大動脈解離	Aortic dissection	1 [1]			1 [1]
血中尿素増加	Blood urea increased	1 [1]			1 [1]
感染性湿疹	Eczema infected			1 [1]	1 [1]
胃腸炎	Gastroenteritis		1 [1]		1 [1]
帯状疱疹	Herpes zoster	1 [1]			1 [1]
B 型肝炎 DNA 測定値陽性	Hepatitis B DNA assay positive		1 [1]		1 [1]
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	1 [1]			1 [1]
インフルエンザ	Influenza		1 [1]		1 [1]
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased			1 [1]	1 [1]
経皮的冠インターベンション	Percutaneous coronary intervention			1 [1]	1 [1]
肺炎	Pneumonia			1 [1]	1 [1]
全身性真菌症	Systemic mycosis		1 [1]		1 [1]
上気道感染	Upper respiratory tract infection			1 [1]	1 [1]
白血球数減少	White blood cell count decreased			1 [1]	1 [1]

Note: Adverse events with a change in severity are only counted 1 time.
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Group 1: 30 mg ixekizumab Q1W for the 1st 3 doses then Q2W. Dose increased to 160 mg once safety of 180 mg dose was confirmed in Study RHAL then Q4W until Week 44. Patients from 30 mg group in Study RHAL.
Group 2: 80 mg ixekizumab Q1W for the 1st 3 doses then Q2W. Dose increased to 160 mg once safety of 180 mg dose was confirmed in Study RHAL then Q4W until Week 44. Patients from 80 mg group in Study RHAL.
Group 3: 160 mg ixekizumab Q2W for the 1st 3 doses then Q4W until Week 44. Patients from any group in Study RHAL.
事象名：MedDRA ver.13.0
（RHAM 試験 CSR Table RHAM.8.3.）

2.7.6.2.1.5.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験中に死亡例はなく、計 4 件の重篤な有害事象が 3 例に認められた。

- グループ 1 の被験者に、イキセキズマブ 30 mg 投与中、重篤な有害事象として大動脈解離が認められた。本事象の重症度は高度であり、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
- グループ 3 の被験者に、イキセキズマブ 160 mg 投与中、重篤な有害事象として急性心筋梗塞が認められた。本事象の重症度は高度であり、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
- グループ 3 の被験者に、イキセキズマブ 160 mg 投与中、重篤な有害事象として感染性湿疹及び蜂巣炎が認められ、いずれも重症度は高度であった。蜂巣炎は治験薬の最終投与から約 46 日後に発現した。感染性湿疹は治験薬との因果関係が否定できないと判断され、蜂巣炎は治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.2.1.5.3 その他の重要な有害事象

本試験中、4 例が TEAE により試験を中止し、その内訳は帯状疱疹（グループ 1、イキセキズマブ 160 mg 投与中）、大動脈解離（グループ 1、イキセキズマブ 30 mg 投与中）、急性心筋梗塞（グループ 3、イキセキズマブ 160 mg 投与中）及び感染性湿疹（グループ 3、イキセキズマブ 160 mg 投与中）であった。帯状疱疹を除き、これらは重篤な有害事象であった。

本試験中、注目すべき重要な有害事象として、感染症、アレルギー／過敏症及び注射部位反応が認められた。

感染症は 14 例で認められた。治験薬との因果関係が否定できないと判断された感染症は 8 例で認められ、その内訳は鼻咽頭炎、上気道感染、感染性湿疹、胃腸炎、帯状疱疹、インフルエンザ、肺炎及び全身性真菌症であった。

アレルギー／過敏症又は注射部位反応は 8 例で認められた。治験薬との因果関係が否定できないと判断されたアレルギー／過敏症又は注射部位反応（注射部位硬結、投与部位反応及び注射部位紅斑を含む）は 6 例で認められた。

2.7.6.2.1.5.4 臨床検査値

本試験中、臨床的に重要と判断された肝機能値の変動が 5 例で認められ、TEAE として報告された。その内訳は肝機能異常、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び高ビリルビン血症であり、高ビリルビン血症を除き、治験薬との因果関係は否定された。また、Hy's law に合致した被験者はいなかった。

臨床的に重要と判断された白血球数又は白血球分画の変動が 5 例で認められ、TEAE として報告された。白血球数減少は 1 例で認められ、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。リンパ球数減少は 3 例で認められ、そのうち 1 例で治験薬との因果関係が否定できないと判断された。好酸球数増加は 1 例で認められ、治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査に関連するその他の TEAE は、鉄欠乏性貧血、血中尿素増加、CRP 増加及び血尿であった。鉄欠乏性貧血は 2 例で認められ、治験薬との因果関係は否定された。血中尿素増加及び CRP 増加はそれぞれ 1 例で認められ、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。血尿は 1 例で認められ、治験薬との因果関係は否定された。

好中球数は被験者間で大きなばらつきが認められたものの、各時点の中央値は投与グループ間でおおむね同程度であった。また、投与期間中の各時点における好中球数の中央値は、各投与グループにおいてベースライン値と同程度であった。

2.7.6.2.1.5.5 バイタルサイン及び心電図

本試験中、バイタルサイン及び心電図に安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.6.2.1.5.6 その他の安全性評価項目

抗イキセキズマブ抗体の発現について、イキセキズマブ投与に関連する明らかな変化及び傾向は認められなかった。

本試験中、3 例（グループ 2 の 2 例及びグループ 3 の 1 例）が治験薬投与開始時以降の抗イキセキズマブ抗体発現の基準に合致した。

- グループ 2 の 1 例は、ベースラインで抗イキセキズマブ抗体陰性であり、後観察来院時に陽性（抗体価 1：20）となった。RHAL 試験期間中はイキセキズマブの投与を受け、RHAL 試験期間を通じて抗イキセキズマブ抗体陰性であった。
- グループ 2 の 1 例は、ベースラインで抗イキセキズマブ抗体陽性（抗体価 1：20）であり、後観察来院時に抗体価が 1：160 となった。RHAL 試験期間中はプラセボの投与を受け、RHAL 試験期間でも抗イキセキズマブ抗体陽性であった。
- グループ 3 の 1 例は、ベースラインで抗イキセキズマブ抗体陰性であり、後観察来院時に陽性（抗体価 1：20）となった。RHAL 試験期間中はイキセキズマブの投与を受け、RHAL 試験期間でも抗イキセキズマブ抗体陽性であった。

被験者による疼痛度の評価（関節炎）では、被験者間で大きなばらつきが認められたものの、各時点の中央値は投与グループ間でおおむね同程度であった。また、投与期間中の各時点（12 週時、24 週時、36 週時及び 48 週時）の中央値は、各投与グループにおいてベースライン値と同程度であった。

2.7.6.2.2 結論

本試験において、日本人関節リウマチ患者にイキセキズマブ 160 mg を 4 週に 1 回皮下投与した結果、イキセキズマブの忍容性が確認された。

イキセキズマブを 48 週間にわたり反復投与した際、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に安全性上の懸念は認められなかった。