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）

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

尋常性乾癬患者にイキセキズマブ（LY2439821）を反復投与した際の安全性及び忍容性を検討する試験

実施医療機関数及び実施国

9 施設（米国）

試験実施期間

20[redacted]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

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。

副次的目的

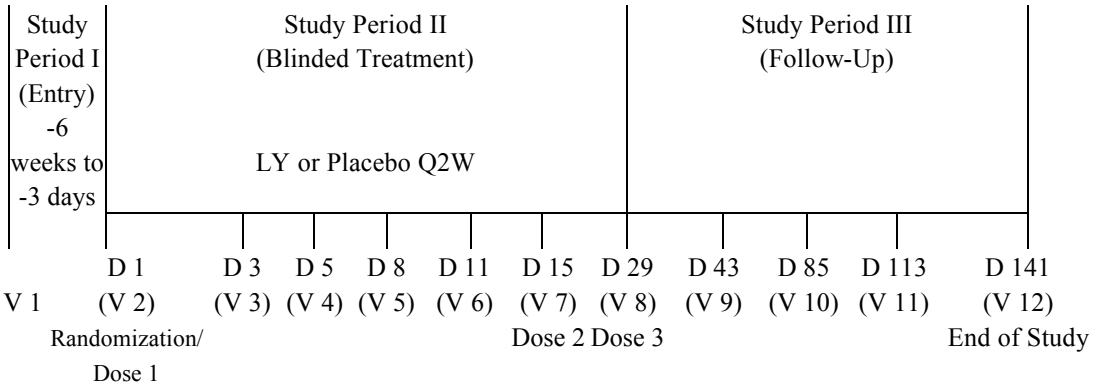
- 尋常性乾癬患者にイキセキズマブを反復投与した際の薬物動態を検討する。
- 尋常性乾癬患者にイキセキズマブを皮下投与した際の絶対的バイオアベイラビリティを評価する。
- 乾癬の面積と重症度の指標（PASI）、医師による総合評価（PGA）、皮膚病理組織学的評価により、イキセキズマブに対する臨床反応性及び病理学的反応性を評価する。
- イキセキズマブの投与量と全身曝露量、皮膚組織及び体循環における様々な反応性評価指標との関係を探索的に評価する。

試験デザイン

本試験は、尋常性乾癬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、5 つのコホートで構成される。第 1、第 2、第 4 及び第 5 コホートでは、それぞれイキセキズマブ 5 mg、15 mg、50 mg、150 mg を皮下投与し、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。第 3 コホートは 5 例、それ以外のコホートは 10 例が登録され、イキセキズマブ投与群又はプラセボ投与群へ 4：1 の割合で無作為に割り付けることとした。

各コホートは、4 週間のスクリーニング期間（Study Period I）、4 週間の投与期間（Study Period II）及び 16 週間の後観察期間（Study Period III）からなる（図 2.7.6.3-1）。

投与期間において、イキセキズマブ又はプラセボを 2 週に 1 回、0、2 及び 4 週時（それぞれ Day 1、Day 15 及び Day 29）に計 3 回投与した。安全性は試験期間を通じて評価し、2、6、12、16 及び 20 週時（それぞれ Day 15、Day 43、Day 85、Day 113 及び Day 141）に薬力学の評価を行った。



Abbreviations: D = Day; LY = LY2439821; Q2W = every 2 weeks; V = Visit.
Note: Although the protocol began at Day 0 for randomization, for the purpose of reporting, the Randomization Visit was Day 1 and each subsequent visit day was also Day +1 relative to the protocol defined day (as reflected in this diagram). Deviations from this reporting assignment are described in Section 5.5.4.
（RHAG 試験 CSR Figure RHAG.5.1.）

図 2.7.6.3-1 試験デザイン（RHAG 試験）

被験者数

計画被験者数：合計 45 例（イキセキズマブ投与群 36 例、プラセボ投与群 9 例）
無作為化被験者数：合計 46 例（イキセキズマブ投与群 37 例、プラセボ投与群 9 例）
投与完了被験者数：合計 42 例（イキセキズマブ投与群 34 例、プラセボ投与群 8 例）
試験完了被験者数：合計 33 例（イキセキズマブ投与群 28 例、プラセボ投与群 5 例）

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
- 乾癬病変が体表面積（BSA）の 15%以上を占める局面型皮疹を有する乾癬患者
- PASI スコアが 13 以上である患者
- 同意取得時の年齢が 18 歳以上 65 歳未満の男性又は女性患者
- 体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下の患者

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

各コホートにおいて、以下の方法でイキセキズマブを 2 週に 1 回、合計 3 回投与した。プラセボはイキセキズマブと同様の方法で投与した。

第 1、第 2、第 4 及び第 5 コホート：1 回 5、15、50 又は 150 mg を皮下投与
第 3 コホート：15 mg を 1 時間かけて静脈内投与

評価項目

＜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：
最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、0 日から 14 日までの血清中濃度 - 時間曲線下面積［AUC(0-14days)］

母集団薬物動態解析により、算出した以下の薬物動態パラメータ：
皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ、一次吸収の速度定数（Ka）、クリアランス（CL）、コンパートメント間のクリアランス（Q）、中央コンパートメントの分布容積（V2）、末梢コンパートメントの分布容積（V3）

＜薬力学＞

PASI スコアの経時変化、PGA、表皮の厚さ、K16 の発現、CD3+細胞数、CD11c+細胞数

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン、体重、心電図、臨床検査値、免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

解析方法

本試験における解析では、Day 1（治験薬投与前）をベースラインと定義した。

＜薬物動態＞

イキセキズマブの薬物動態パラメータ算出のため、ノンコンパートメント法には WinNolin Enterprise（Version 5.2）を用いた。また、母集団薬物動態解析には NONMEM（Version 6）を用い、非線形混合効果モデルにより解析した。投与量補正した薬物動態パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間が、0.70～1.43 の範囲内である時に投与量比例性を認めるものとした。

＜薬力学＞

PASI スコアのベースラインからの改善は、繰り返し測定値に関する混合効果モデルにより解析した。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 及び皮膚病理組織学的評価の連続変数（表皮肥厚、CD3+細胞数、CD11c+細胞数）においても同様の解析を行った。また、最大効果（E_{max}）モデルを用いて、PASI スコアに関してイキセキズマブの用量反応関係を探索的に解析した。

＜薬物動態／薬力学＞

血清中イキセキズマブの濃度推移と PASI スコアの絶対値の関係を、イキセキズマブが乾癬病変の形成速度を抑制するとする間接反応モデルによって記述した。PASI スコアの改善率は曝露量-効果モデルにより推定した。

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値は、時点及び投与群ごとに要約した。特定の有害事象は、発現被験者の割合を投与群ごとに要約した。心電図は要約し、一覧表に示した。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解析した。その際、投与群、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、RR 間隔の変化量を共変量とした。

2.7.6.3.1 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。

2.7.6.3.1.1 被験者の内訳

9 つの実施医療機関で計 46 例が組み入れられた。32 例にイキセキズマブが、8 例にプラセボが皮下投与された。また、5 例にイキセキズマブが、1 例にプラセボが静脈内投与された。42 例が計 3 回の治験薬投与を完了し、治験薬の投与が 1 回又は 2 回のみの被験者はそれぞれ 2 例であった。33 例が試験期間（後観察期間を含む）を完了し、13 例が中止した。中止理由の内訳は有害事象が 1 例、医師の判断が 7 例、被験者の意思が 3 例、追跡不能が 2 例であった。追跡不能で中止した被験者のうち 1 例は、2 回のプラセボ投与後に甲状腺機能低下症の悪化により治験薬の投与を休止した。

安全性の解析対象集団には 46 例全例が含まれた。

2.7.6.3.1.2 被験者背景

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を表 2.7.6.3-1 に示す。

本試験には、20～65 歳の尋常性乾癬患者 46 例が参加した。各投与群における背景因子及び疾患特性に大きな不均衡はみられなかった。

表 2.7.6.3-1　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（RHAG 試験）

		LY 5 mg SC	LY 15 mg SC	LY 50 mg SC	LY 150 mg SC	LY 15 mg IV	Placebo SC & IV	Overall
Number of subjects studied		8	8	8	8	5	9	46
Age (years)	Mean	44	45	45	35	45	42	42
	SD	10.7	10.5	17.0	7.9	15.4	11.1	12.1
	Median	46	44	49	35	48	39	44
	Min	29	27	21	27	20	26	20
	Max	60	62	65	49	62	58	65
	N	8	8	8	8	5	9	46
Sex	Male	7 (87.5%)	7 (87.5%)	4 (50.0%)	8 (100.0%)	4 (80.0%)	8 (88.9%)	38 (82.6%)
	Female	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (11.1%)	8 (17.4%)
Race	Caucasian	8 (100.0%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)	7 (87.5%)	4 (80.0%)	6 (66.7%)	38 (82.6%)
	Hispanic	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	6 (13.0%)
	East Asian	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (11.1%)	2 (4.3%)
Body mass index (kg/m^2)	Mean	28.5	30.8	29.1	29.0	31.1	30.8	29.8
	SD	4.66	7.37	6.49	3.00	8.17	6.47	5.85
	Median	27.5	31.4	28.3	29.5	29.3	33.2	29.4
	Min	22.9	19.0	22.4	24.4	21.3	21.5	19.0
	Max	37.2	39.6	39.3	32.3	39.7	39.7	39.7
	N	8	8	8	8	5	9	46
Total PASI	Mean	17.2	24.3	23.4	18.7	19.5	25.0	21.5
	SD	3.90	11.52	11.68	4.46	9.11	10.70	9.20
	Median	16.1	20.2	17.7	17.8	14.1	18.1	18.0
	Min	13.0	13.3	13.5	13.6	13.0	14.1	13.0
	Max	24.7	44.7	42.8	27.0	34.4	44.1	44.7
	N	8	8	8	8	5	9	46
PGA	Mean	5	5	5	5	5	5	5
	SD	0.0	0.0	0.4	0.4	0.0	0.5	0.3
	Median	5	5	5	5	5	5	5
	Min	5	5	5	5	5	4	4
	Max	5	5	6	6	5	6	6
	N	8	8	8	8	5	9	46

		LY 5 mg SC	LY 15 mg SC	LY 50 mg SC	LY 150 mg SC	LY 15 mg IV	Placebo SC & IV	Overall
Number of subjects studied		8	8	8	8	5	9	46
Duration of Psoriasis (years)	Mean	14	16	15	12	27	19	17
	SD	15.3	14.5	11.2	7.8	14.8	17.2	13.9
	Median	8	10	15	10	33	16	11
	Min	1	4	1	3	8	3	1
	Max	45	44	30	23	40	56	56
	N	8	8	6	7	5	9	43

Abbreviations: LY = LY2439821; SC = subcutaneous; IV = intravenous; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PGA = Physician's Global Assessment; SD = standard deviation.

（RHAG 試験 CSR Table RHAG.6.1.）

2.7.6.3.1.3 薬物動態

ノンコンパートメント法により算出したイキセキズマブ単回投与後の薬物動態パラメータ及びその投与量比例性を表 2.7.6.3-2 及び表 2.7.6.3-3 に示す。また、母集団薬物動態解析の最終モデルでのイキセキズマブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-4 に、イキセキズマブ 150 mg の固定用量又は BMI 補正用量を投与した場合の薬物動態シミュレーションにおける AUC(0-τ),ss の比較を表 2.7.6.3-5 に示す。

ノンコンパートメント法により算出した初回投与後の曝露量［C_{max} 及び AUC(0-14 days)］に基づくと、皮下投与後のイキセキズマブは投与量比例性の基準（投与量補正した薬物動態パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.70～1.43 以内）をわずかに満たさなかった（表 2.7.6.3-3）。投与量補正した C_{max} 及び AUC(0-14 days)の信頼区間は広く、これはコホートごとの被験者数が少なかったためと考えられた。

母集団薬物動態解析より、イキセキズマブ 15 mg を単回皮下投与した際の尋常性乾癬患者における絶対的バイオアベイラビリティは 54%、その個体間変動は 34.6%と推定された（表 2.7.6.3-4）。

母集団薬物動態解析において、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なかった。すなわち、Ka、CL 及び V2 は、5～150 mg の用量範囲で投与量によらず一定であり、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。また、BMI の CL に対する統計学的に有意な影響が認められ、BMI をモデルに組み込むことで個体間変動が 10.6%減少した（表 2.7.6.3-4）。しかしながら、固定用量及び BMI 補正用量を投与した場合の薬物動態シミュレーションにおいて、BMI はイキセキズマブの曝露量に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された（表 2.7.6.3-5）。

5～150 mg の用量範囲において、イキセキズマブを皮下投与した際の吸収速度は緩徐であり、血清中イキセキズマブは投与後 4～7 日後に最高濃度に達した。

母集団薬物動態解析において、イキセキズマブの CL 及び V2 はそれぞれ 0.0149 L/h 及び 4.27 L と推定され、分布容積は総血漿量と同程度であった（表 2.7.6.3-4）。また、本試験から推定された、尋常性乾癬患者におけるイキセキズマブの薬物動態パラメータは、関節リウマチ患者における薬物動態パラメータ及び過去に報告されている他の IgG モノクローナル抗体の薬物動態パラメータと類似していた。

表 2.7.6.3-2 ノンコンパートメント法でのイキセキズマブ単回投与後の薬物動態パラメータ（RHAG 試験）

Geometric Mean (CV%)					
	Analyte = Plasma LY2439821				
	LY2439821 5 mg SC	**LY2439821 15 mg SC**	**LY2439821 15 mg IV**	**LY2439821 50 mg SC**	**LY2439821 150 mg SC**
N	8	8	5	8	8
C_{max}	336	612	3640	3000	8190
(ng/ml)	44	48	24	67	39
t_{max}[a]	7.06	5.65	0.13	3.98	4.01
(day)	(1.99 - 10.26)	(3.93 - 10.02)	(0.05 - 0.38)	(1.93 - 9.99)	(2.00 - 10.29)
AUC(0-t_{last})	3.72	7.01	21.2	34.0	101
(µg•day/mL)	41	49	29	70	41
AUC(0-14days)	3.66	6.75	21.4	32.8	95.1
(µg•day/mL)	40	52	25	70	39
AUC(t_{last}-∞)	42	56	30	47	62
(%)	38[b]	27[c]	41	45[d]	20[e]

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration in 1 dosing interval;
AUC(0-14days) = area under the concentration versus time curve from time zero to Day 14, fixed at 332.88h which was the latest available predose sampling time prior the second dose;
% AUC(t_{last}-∞) = fraction of AUC(0-∞) extrapolated; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; h = hours; IV = intravenous; Min = minimum; Max = maximum; SC = subcutaneous; t_{max} = time to C_{max}.
[a] Median (Min - Max).
[b] n=4, Subjects 1102, 1104, 1303, 1502 not included in calculation of summary statistics.
[c] n=5, Subjects 1401, 1402, 1505 not included in calculation of summary statistics.
[d] n=7, Subject 1607 not included in calculation of summary statistics.
[e] n=6, Subjects 1209, 1610 not included in calculation of summary statistics.
（RHAG 試験 CSR Table RHAG.7.1.）

表 2.7.6.3-3 イキセキズマブの薬物動態パラメータの投与量比例性（RHAG 試験）

Parameter (unit)	**Power Model Equation**	**Predicted Geometric Mean PK Parameter Value**	**Ratio of Dose Normalized Geometric Mean (90% CI)**	**Increase per doubling the dose (90% CI)**
Cmax (ng/mL)	e^4.0641•dose^0.9815	282.5 to 7959.4	0.9 (0.6, 1.4)	2.0 (1.8, 2.1)
AUC(0-14days) (µg•day/mL)	e^-0.4873•dose^0.9970	3.1 to 90.8	1.0 (0.7, 1.5)	2.0 (1.8, 2.2)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; Cmax = Maximum drug concentration;
AUC(0-14days) = Area under curve from 0 hour to Day 14 predose.
（RHAG 試験 CSR Table RHAG.7.2.）

表 2.7.6.3-4　最終モデルでのイキセキズマブの母集団薬物動態パラメータ（RHAG 試験）

Parameter Description	Population Estimate (%SEE)	Inter-Subject Variability (%SEE)	95% Confidence Interval from Parameter Sensitivity Analysis
Bioavailability, F	0.540 (8.04)	34.6% (30.6)	(0.451, 0.645)
Absorption rate constant, Ka (hr^{-1})	0.0116 (18.2)	59.3% (39.5)	(0.00876, 0.0154)
Clearance, CL (L/hr)	0.0149 (6.98)	22.9% (48.7)	(0.0129, 0.0172)
Effect of BMI[a] on CL	0.0419 (22.8)	-	(0.0234, 0.0605)
Central compartment volume of distribution, V2(L)	4.27 (11.9)	19.3% (79.5)	(3.45, 5.49)
Inter-compartment clearance, Q (L/hr)	0.0319 (19.7)	-	(0.0218, 0.0448)
Peripheral compartment volume of distribution, V3 (L)	2.79 (15.2)	-	(2.05, 3.56)
Residual Error			
Additive (ng/mL)	53.0 (62.8)		(30.6, 85.6)
Proportional	16.2% (40.6)		NA

Abbreviations: BMI = body mass index; SEE = standard error of estimate; NA = not applicable.
[a] CL/F = 0.0149•EXP(0.0419•(BMI-29.6)) where BMI = 29.6 kg/m^2 (median body mass index).
（RHAG 試験 CSR Table RHAG.7.4.）

表 2.7.6.3-5　イキセキズマブ 150 mg の固定用量又は BMI 補正用量を投与した場合の薬物動態シミュレーションにおける AUC(0-τ),ss の比較（RHAG 試験）[a]

Percentiles	Flat Dose AUC(0-τ),ss (µg•hr/mL)	BMI-adjusted Dose AUC(0-τ),ss (µg•hr/mL)[b]	Ratio
5th Percentile	2540	2720	0.93
Median	6000	5760	1.04
95th Percentile	15500	14900	1.04

Abbreviations: $AUC(0\text{-}\tau)_{,SS}$ = area under the concentration versus time curve during one dosing interval at steady state; BMI = body mass index.
[a] Simulation dataset for 1012 subjects was created through replicating the actual dataset consisting of 46 subjects by 22 times (N = 46 x 22 = 1012).
[b] BMI-adjusted dose of 5.025 $mg/kg/m^2$ (150 mg/mean BMI of 29.8 kg/m^2).
（RHAG 試験 CSR Table RHAG.7.5.）

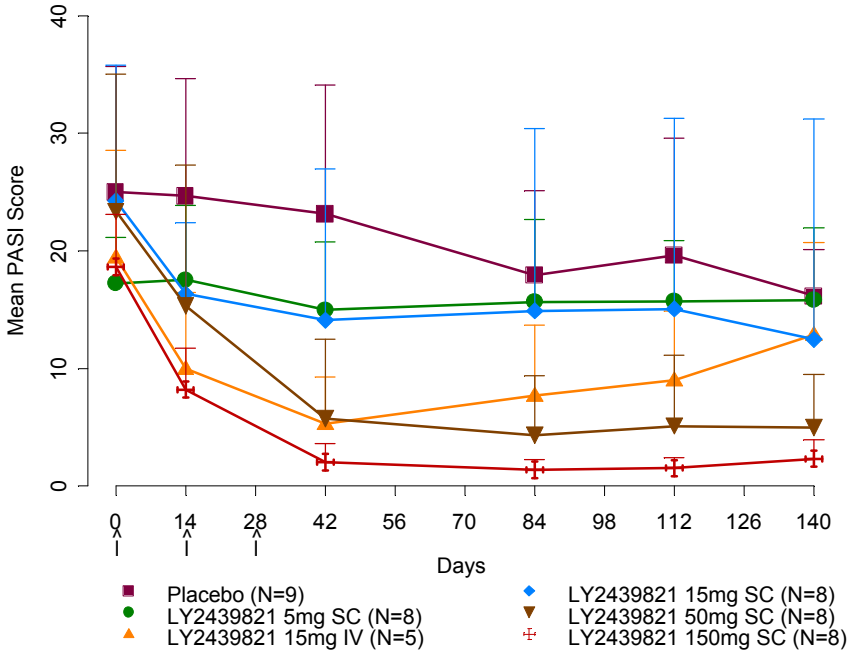
2.7.6.3.1.4 薬力学的特性

イキセキズマブ及びプラセボ投与後の PASI スコア、PASI スコアのベースラインからの改善率、表皮の厚さ、K16+であった被験者の割合、CD3+細胞数及び CD11c+細胞数を、それぞれ図 2.7.6.3-2、図 2.7.6.3-3、図 2.7.6.3-4、図 2.7.6.3-5、図 2.7.6.3-6 及び図 2.7.6.3-7 に示す。

PASI スコアの平均値及びベースラインからの改善率の平均値の経時的推移から、イキセキズマブに対する用量反応性が示唆された（図 2.7.6.3-3）。PASI スコアのベースラインからの改善率の平均値は、イキセキズマブ投与開始後 42 日（Day 43）まで、5 mg 皮下投与群とプラセボ投与群で同程度であったが、その後、試験完了までは 5 mg 投与群がプラセボ投与群よりも低かった。15 mg 皮下投与群及び静脈内投与群においては、PASI スコアのベースラインからの改善率について、投与後 14 日（Day 15）から薬理学的な反応性が認められた。50 mg 又は 150 mg 投与群における PASI スコアのベースラインからの改善率は、15 mg 皮下投与群及び静脈内投与群よりも顕著に高かった。PASI スコアのベースラインからの改善率は、投与後 84 日（Day 85）から試験完了まで、15 mg 静脈内投与群では減少したものの、15 mg、50 mg 及び 150 mg 皮下投与群では維持された。

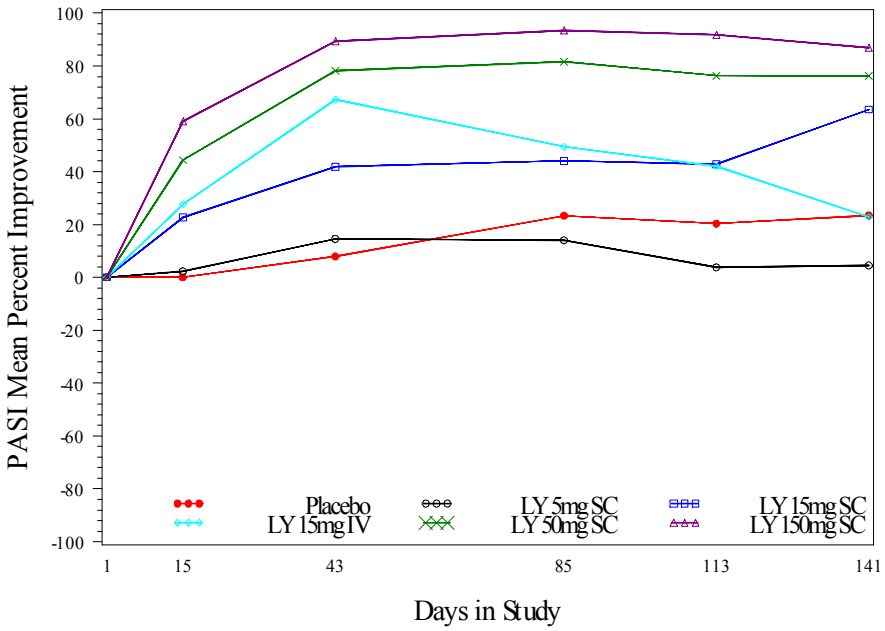
PGA スコアの平均値は、PASI と同様に、イキセキズマブ投与開始から試験完了まで、高い投与量ほど大きな改善が得られた。

皮膚病理組織学的評価では、イキセキズマブ投与開始後 42 日（Day 43）まで、表皮の厚さ、K16+であった被験者の割合、CD3+細胞数及び CD11c+細胞数が減少し、投与量に関連した薬力学的な反応性が認められた（図 2.7.6.3-4、図 2.7.6.3-5、図 2.7.6.3-6 及び図 2.7.6.3-7）。表皮の厚さ、CD3+細胞数及び CD11c+細胞数のベースライン値からの減少が、試験期間を通じて、15 mg 静脈内投与群、50 mg 及び 150 mg 皮下投与群で認められた。



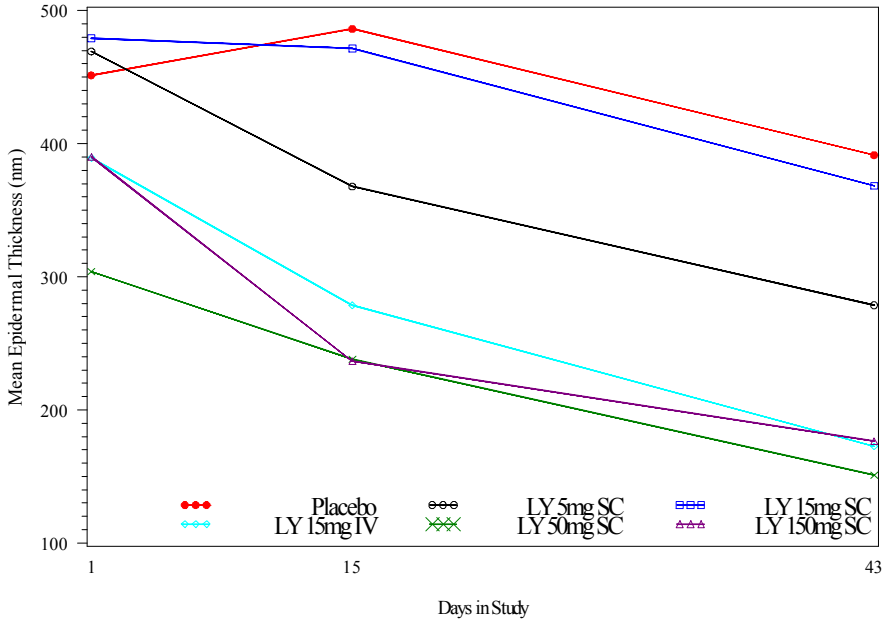
Abbreviations: IV = intravenous; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SC = subcutaneous.
Horizontal axis denotes time from first dose.
（RHAG 試験 CSR Figure RHAG.7.6.）

図 2.7.6.3-2　　イキセキズマブ及びプラセボ投与後の PASI スコア（平均値±標準偏差）（RHAG 試験）



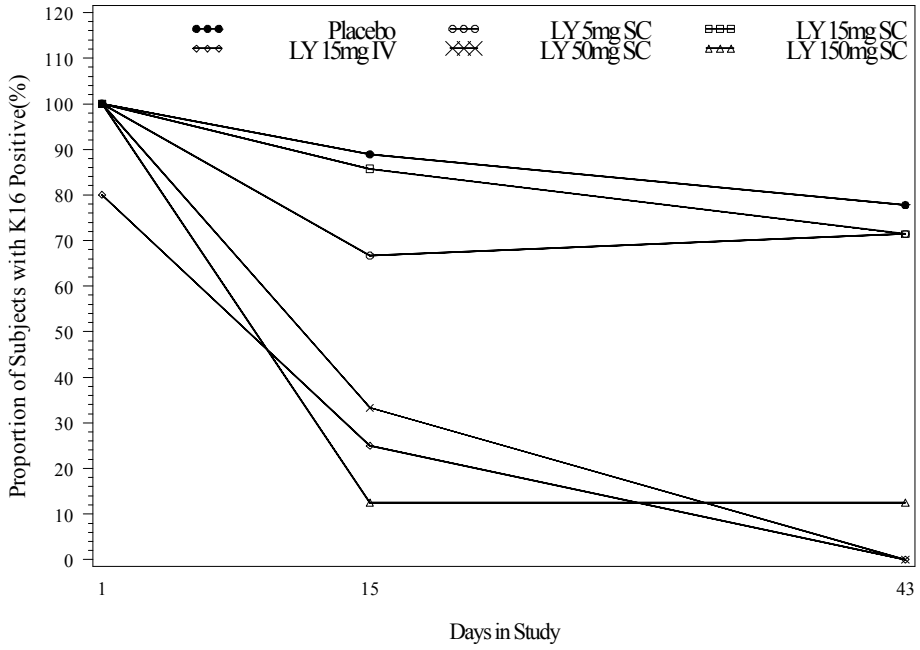
Abbreviations: IV = intravenous; LY = LY2439821; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SC = subcutaneous.
（RHAG 試験 CSR Figure RHAG.7.7.）

図 2.7.6.3-3　　イキセキズマブ及びプラセボ投与後の PASI スコアのベースラインからの改善率（平均値）（RHAG 試験）



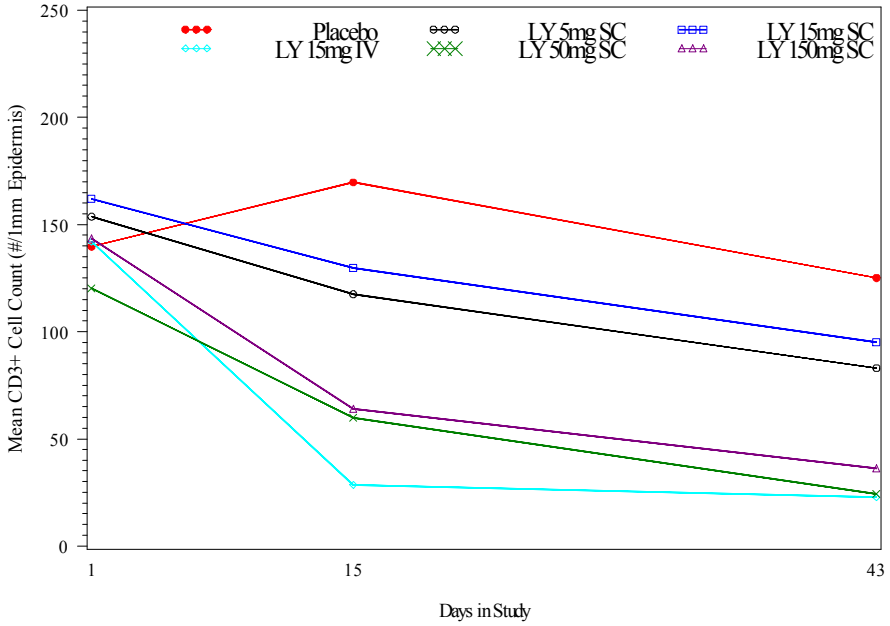
Abbreviations: IV = intravenous; LY = LY2439821; SC = subcutaneous.
（RHAG 試験 CSR Figure RHAG.7.9.）

図 2.7.6.3-4　　イキセキズマブ及びプラセボ投与後の表皮の厚さ（平均値）
（RHAG 試験）



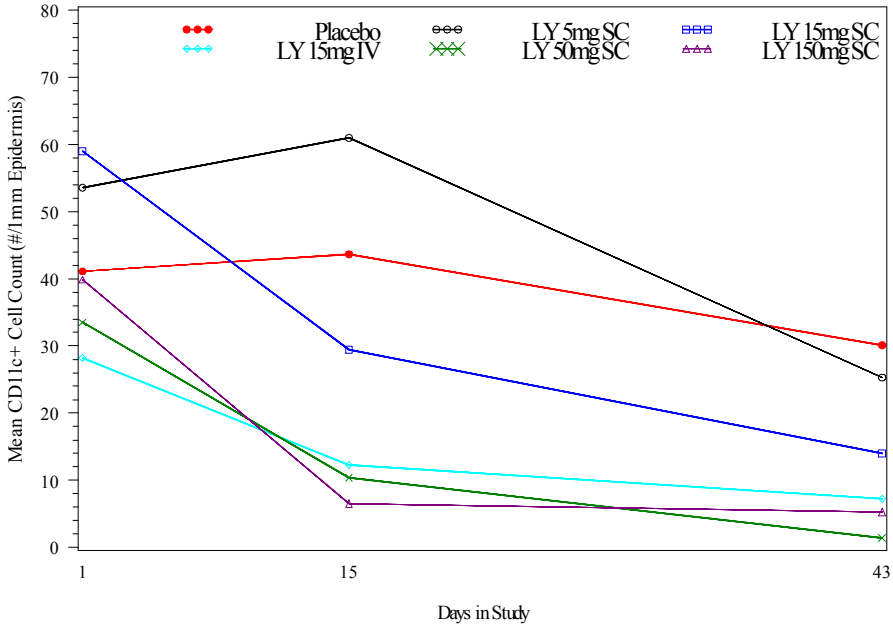
Abbreviations: IV = intravenous; LY = LY2439821; SC = subcutaneous.
（RHAG 試験 CSR Figure RHAG.7.10.）

図 2.7.6.3-5　　イキセキズマブ及びプラセボ投与後の K16+であった被験者の割合
（RHAG 試験）



Abbreviations: IV = intravenous; LY = LY2439821; SC = subcutaneous.
（RHAG 試験 CSR Figure RHAG.7.11.）

図 2.7.6.3-6　イキセキズマブ及びプラセボ投与後の CD3+細胞数（平均値）
（RHAG 試験）



Abbreviations: IV = intravenous; LY = LY2439821; SC = subcutaneous.
（RHAG 試験 CSR Figure RHAG.7.12.）

図 2.7.6.3-7　イキセキズマブ及びプラセボ投与後の CD11c+細胞数（平均値）
（RHAG 試験）

2.7.6.3.1.5 安全性

2.7.6.3.1.5.1 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 の発現件数及び例数を表 2.7.6.3-6 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 2.7.6.3-7 に示す。

本試験において、46 例中 25 例（54%）の被験者に 62 件の TEAE が認められた。そのうち 48 件（77%）は、イキセキズマブを投与した被験者 37 例中 19 例（51%）で発現した。残りの 14 件（23%）は、プラセボを投与した被験者 9 例中 6 例（67%）で発現した。試験期間中、最も多く認められた TEAE は、頭痛（4 例 5 件）、悪心、疲労、鼻咽頭炎（それぞれ 3 例 3 件）であり、いずれもイキセキズマブ投与群のみで認められた。イキセキズマブを投与した 37 例の被験者のうち、3 例で生じた 5 件の TEAE は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。試験中に発現したほとんどの TEAE は軽度から中等度であった（56/62 件）。

本試験で報告された TEAE の発現件数及び例数についてイキセキズマブとの用量依存性は認められなかった。

表 2.7.6.3-6　TEAE の発現件数、例数及び割合（RHAG 試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term		Number Of Adverse Events* [Number Of Subjects With Adverse Event] (Percentage of Subjects with Adverse Event)						
		LY 5 mg SC	LY 15 mg SC	LY 50 mg SC	LY 150 mg SC	All LY SC	LY 15 mg IV	Placebo SC&IV
		(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=32)	(N=5)	(N=9)
心臓障害	**Cardiac Disorders**							
心房頻脈	Atrial Tachycardia	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
合計	Total	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
内分泌障害	**Endocrine Disorders**							
甲状腺機能低下症	Hypothyroidism	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
合計	Total	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
眼障害	**Eye Disorders**							
瞼裂斑	Pinguecula	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
合計	Total	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
胃腸障害	**Gastrointestinal Disorders**							
腹部不快感	Abdominal Discomfort	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
上腹部痛	Abdominal Pain Upper	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
下痢	Diarrhoea	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
悪心	Nausea	0 [0] (0%)	2 [2] (25%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	3 [3] (9%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
嘔吐	Vomiting	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
合計	Total	1 [1] (13%)	3 [2] (25%)	2 [1] (13%)	0 [0] (0%)	6 [4] (13%)	0 [0] (0%)	2 [1] (11%)
全身障害および投与局所様態	**General Disorders And Administration Site Conditions**							
疲労	Fatigue	2 [2] (25%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	3 [3] (9%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
注射部位反応	Injection Site Reaction	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
合計	Total	2 [2] (25%)	1 [1] (13%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	4 [4] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)

System Organ Class MedDRA Preferred Term		Number Of Adverse Events* [Number Of Subjects With Adverse Event] (Percentage of Subjects with Adverse Event)						
		LY 5 mg SC	LY 15 mg SC	LY 50 mg SC	LY 150 mg SC	All LY SC	LY 15 mg IV	Placebo SC&IV
		(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=32)	(N=5)	(N=9)
感染症および寄生虫症	**Infections And Infestations**							
蜂巣炎	Cellulitis	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
せつ	Furuncle	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
胃腸炎	Gastroenteritis	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
麦粒腫	Hordeolum	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
感染性嚢腫	Infected Cyst	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
インフルエンザ	Influenza	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	3 [3] (38%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	3 [3] (9%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
口腔ヘルペス	Oral Herpes	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
処置後蜂巣炎	Post Procedural Cellulitis	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
合計	Total	3 [3] (38%)	3 [2] (25%)	4 [3] (38%)	0 [0] (0%)	10 [8] (25%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
傷害、中毒および処置合併症	**Injury, Poisoning And Procedural Complications**							
足関節部骨折	Ankle Fracture	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
挫傷	Contusion	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
転倒・転落	Fall	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
処置による疼痛	Procedural Pain	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (20%)	0 [0] (0%)
合計	Total	1 [1] (13%)	2 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	3 [2] (6%)	1 [1] (20%)	0 [0] (0%)
臨床検査	**Investigations**							
血中コレステロール増加	Blood Cholesterol Increased	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
合計	Total	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
代謝および栄養障害	**Metabolism And Nutrition Disorders**							
脱水	Dehydration	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
合計	Total	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)

System Organ Class MedDRA Preferred Term		Number Of Adverse Events* [Number Of Subjects With Adverse Event] (Percentage of Subjects with Adverse Event)						
		LY 5 mg SC	LY 15 mg SC	LY 50 mg SC	LY 150 mg SC	All LY SC	LY 15 mg IV	Placebo SC&IV
		(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=32)	(N=5)	(N=9)
筋骨格系および結合組織障害	**Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders**							
筋骨格痛	Musculoskeletal Pain	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
乾癬性関節症	Psoriatic Arthropathy	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
合計	Total	2 [2] (25%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	2 [2] (6%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
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)**							
皮膚乳頭腫	Skin Papilloma	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
合計	Total	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
神経系障害	**Nervous System Disorders**							
味覚異常	Dysgeusia	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
頭痛	Headache	1 [1] (13%)	3 [2] (25%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	5 [4] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
知覚過敏	Hyperaesthesia	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
錯感覚	Paraesthesia	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
合計	Total	1 [1] (13%)	6 [2] (25%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	8 [4] (13%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
精神障害	**Psychiatric Disorders**							
うつ病	Depression	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
不眠症	Insomnia	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	2 [1] (11%)
自殺念慮	Suicidal Ideation	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
自殺企図	Suicide Attempt	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
合計	Total	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	5 [2] (22%)

System Organ Class MedDRA Preferred Term		Number Of Adverse Events* [Number Of Subjects With Adverse Event] (Percentage of Subjects with Adverse Event) LY 5 mg SC (N=8)	LY 15 mg SC (N=8)	LY 50 mg SC (N=8)	LY 150 mg SC (N=8)	All LY SC (N=32)	LY 15 mg IV (N=5)	Placebo SC&IV (N=9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders**							
咳嗽	Cough	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
鼻閉	Nasal Congestion	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal Pain	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
くしゃみ	Sneezing	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
合計	Total	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	3 [1] (13%)	4 [2] (6%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
皮膚および皮下組織障害	**Skin And Subcutaneous Tissue Disorders**							
紅斑	Erythema	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
そう痒症	Pruritus	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
乾癬	Psoriasis	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (20%)	0 [0] (0%)
合計	Total	1 [1] (13%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	2 [2] (6%)	1 [1] (20%)	1 [1] (11%)
血管障害	**Vascular Disorders**							
高血圧	Hypertension	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	1 [1] (13%)	2 [2] (6%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
合計	Total	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	1 [1] (13%)	2 [2] (6%)	0 [0] (0%)	1 [1] (11%)
総計	Overall Total	12 [6] (75%)	19 [5] (63%)	10 [5] (63%)	5 [1] (13%)	46 [17] (53%)	2 [2] (40%)	14 [6] (67%)

Abbreviations: LY = LY2439821; SC = subcutaneous; IV = intravenous.
*Adverse events with change in severity are only counted 1 time.
N = Number of subjects studied
事象名：MedDRA ver.12.1
（RHAG 試験 CSR Appendix Adverse Event Listing）

表 2.7.6.3-7　治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現件数、例数及び割合（RHAG 試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term		Number Of Adverse Events* [Number Of Subjects With Adverse Event] (Percentage of Subjects with Adverse Event)						
		LY 5 mg SC	LY 15 mg SC	LY 50 mg SC	LY 150 mg SC	All LY SC	LY 15 mg IV	Placebo SC&IV
		(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=32)	(N=5)	(N=9)
神経系障害	**Nervous System Disorders**							
味覚異常	Dysgeusia	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
頭痛	Headache	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	2 [2] (6%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
合計	Total	0 [0] (0%)	2 [2] (25%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	3 [3] (9%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
精神障害	**Psychiatric Disorders**							
不眠症	Insomnia	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	2 [1] (11%)
合計	Total	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	2 [1] (11%)
皮膚および皮下組織障害	**Skin And Subcutaneous Tissue Disorders**							
紅斑	Erythema	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
合計	Total	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
血管障害	**Vascular Disorders**							
高血圧	Hypertension	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
合計	Total	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)	1 [1] (13%)	1 [1] (3%)	0 [0] (0%)	0 [0] (0%)
総計	Overall Total	0 [0] (0%)	3 [2] (25%)	0 [0] (0%)	2 [1] (13%)	5 [3] (9%)	0 [0] (0%)	2 [1] (11%)

Abbreviations: LY = LY2439821; SC = subcutaneous; IV = intravenous.
*Adverse events with change in severity are only counted 1 time.
N = Number of subjects studied
事象名：MedDRA ver.12.1
（RHAG 試験 CSR Table RHAG.8.1.）

2.7.6.3.1.5.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験中、死亡例はなく、5 件の重篤な有害事象が 3 例の被験者で認められた。

- イキセキズマブ 15 mg 皮下投与群の被験者に、転倒・転落及びその結果としての足関節部骨折が重篤な有害事象として認められた。いずれの事象も重症度は高度であり、治験薬との因果関係は否定された。
- イキセキズマブ 50 mg 皮下投与群の被験者に、イキセキズマブの初回投与前の皮膚生検の後、処置後蜂巣炎が重篤な有害事象として認められた。本事象の重症度は中等度であり、治験手順との因果関係が否定できないと判断された。
- プラセボ投与群の被験者に、うつ病の悪化及び自殺企図が重篤な有害事象として認められた。いずれの事象も治験薬の最終投与から約 3 ヵ月後に報告され、重症度は高度であり、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.3.1.5.3 その他の重要な有害事象

本試験中、3 例が TEAE により治験薬の投与を中止した。その内訳は足関節部骨折（重篤な有害事象：イキセキズマブ 15 mg 皮下投与群）、処置後蜂巣炎（重篤な有害事象：イキセキズマブ 50 mg 皮下投与群）、合併症であった甲状腺機能低下症の悪化であった（プラセボ投与群）。

2.7.6.3.1.5.4 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

本試験中、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.3.1.5.5 免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

本試験中、イキセキズマブを投与された被験者の 57%（21/37 例）及びプラセボを投与された被験者の 22%（2/9 例）で抗イキセキズマブ抗体陽性が認められた。そのうち、プラセボ投与群の 2 例を含む 8 例が、抗体価は低いものの、ベースライン時点で抗イキセキズマブ抗体陽性であった。抗イキセキズマブ抗体陽性であった被験者の大多数は、抗体価が 1：80 未満と低く、試験期間を通じた抗体価の上昇も認められなかった。また、薬物動態、薬力学パラメータ及び TEAE の発現割合に、抗イキセキズマブ抗体陽性の被験者と陰性の被験者で明確な差は認められなかった。

2.7.6.3.2 結論

尋常性乾癬患者にイキセキズマブ 5～150 mg を 2 週に 1 回皮下投与又は 15 mg を 2 週に 1 回静脈内投与した際の忍容性はおおむね良好であった。

母集団薬物動態解析より、イキセキズマブの CL、V2、絶対的バイオアベイラビリティは、0.0149 L/h、4.27 L 及び 54%、その個体間変動はそれぞれ 23%、19.3%及び 34.6%と推定された。イキセキズマブの薬物動態特性は他の IgG モノクローナル抗体と類似していた。また、乾癬患者におけるイキセキズマブの CL 及び分布容積は、関節リウマチ患者と類似していた。BMI による CL への統計学的に有意な影響を認めたものの、追加

で実施した薬物動態シミュレーションから、BMI はイキセキズマブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された。

C_{max} 及び AUC(0-14 days)の幾何平均値の比の 90%信頼区間に基づく投与量比例性の検討では、あらかじめ規定した基準は満たさなかったものの、その逸脱の程度はわずかであった。また、Ka、CL 及び V2 に対するイキセキズマブ投与量の影響は認められなかった。

PASI 及び PGA で評価された乾癬病変の改善は、検討された用量範囲において、イキセキズマブの投与に対して用量反応的であった。50 mg 及び 150 mg 皮下投与群において、臨床的に重要かつプラセボに対して統計学的に有意な PASI の改善が認められ、その改善は試験完了まで維持された。

皮膚病理組織学的評価では、イキセキズマブ投与開始後 42 日（Day 43）まで、表皮の厚さ、K16+であった被験者の割合、CD3+細胞数、CD11c+細胞数について、投与量に関連した薬力学的な反応性が認められた。

イキセキズマブを投与された被験者は、高い割合（57%）で抗イキセキズマブ抗体陽性であったものの、大多数は抗体価が低く（1：80 未満）、一部はベースライン時点で陽性であった。また、抗イキセキズマブ抗体発現による安全性、薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータへの影響は認められなかった。

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）

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

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（LY2439821）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した際の薬物動態を検討する試験

実施医療機関数及び実施国

26 施設（米国）

試験実施期間

2013 年 3 月[redacted]日～試験実施中

12 週時の中間解析のデータカットオフ日：2014 年 5 月 8 日（すべての被験者が 12 週までの投与を完了した時点）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

- 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。

副次的目的

- 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 160 mg を単回皮下投与した際の、体重及び投与部位（腕、大腿部又は腹部）が薬物動態に及ぼす影響を検討する。
- 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 2 週に 1 回（Q2W）反復皮下投与した際の有効性について、12 週時の以下の指標を用いて検討する。
  - 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］
  - sPGA（0）（無症状）を達成した被験者の割合［sPGA（0）達成率］
  - 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）
  - PASI 90 を達成した被験者の割合（PASI 90 達成率）及び PASI 100 を達成した被験者の割合（PASI 100 達成率）
- 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 12 週間

皮下投与した際の、抗イキセキズマブ抗体の発現割合を評価する。
- 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皮下投与した際の、当該医療機器の不具合の発生頻度を評価する。
- オートインジェクターを用いてイキセキズマブを皮下投与する際の簡便性及び確実性を 0、4 及び 8 週時の the Subcutaneous Administration Assessment Questionnaire（SQAAQ）を用いて評価する。

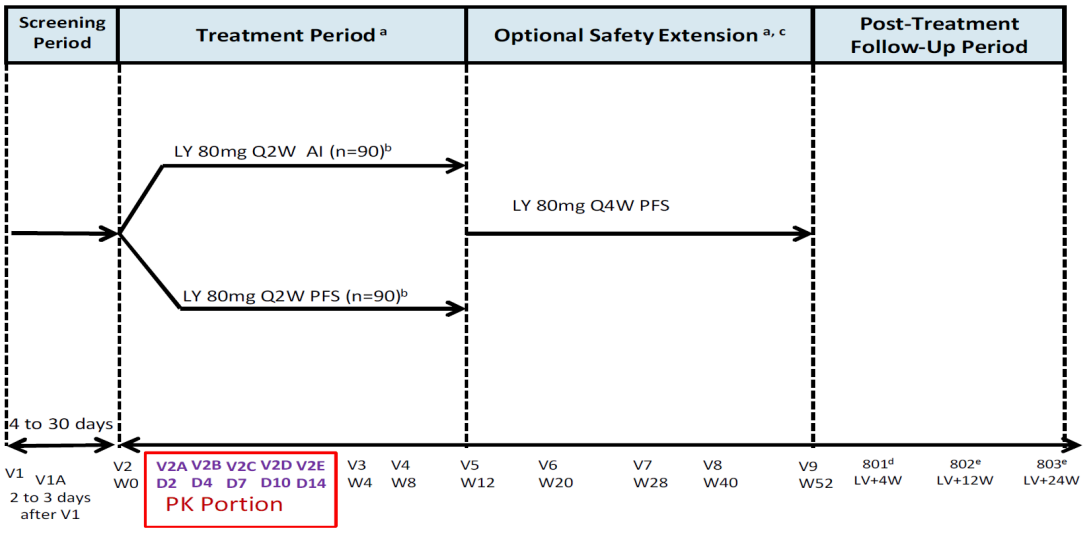
探索的目的
- プレフィルドシリンジを用いてイキセキズマブを皮下投与する際の簡便性及び確実性を 0、4 及び 8 週時の SQAAQ を用いて評価する。
- 投与期間（最初の 12 週間）はオートインジェクターを用いてイキセキズマブを皮下投与し、その後の継続投与期間にプレフィルドシリンジを用いたイキセキズマブの皮下投与に切り替えた被験者のサブグループにおける 8 及び 12 週時の SQAAQ を評価する。

試験デザイン

本試験は、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イキセキズマブを皮下投与した際の、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）、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評価する、第 III 相、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験である。本試験は、スクリーニング期間（Screening Period）、投与期間（Treatment Period）、継続投与期間（Optional Safety Extension Period）、後観察期間（Post-Treatment Follow-Up Period）からなる（図 2.7.6.4-1）。すべての被験者が 12 週時までの来院を終えた後に、その時点で使用可能な情報を用いた中間解析を実施した。

- スクリーニング期間：ベースライン（0 週時）までの 4～30 日間
- 投与期間：0～12 週時までの非盲検投与期間。投与期間では、適格と判断された被験者を 0 週時に体重カテゴリー（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）に無作為化した。0 週時にイキセキズマブを開始用量 160 mg で投与し、主要目的である 2 週時のイキセキズマブ投与前までの薬物動態を評価した。また、2 週時から 10 週時までイキセキズマブ 80 mg を Q2W で投与し、12 週時に副次的目的の有効性を評価した。
- 継続投与期間：12～52 週時までの長期継続投与期間。継続投与期間では、長期的な安全性を評価することとした。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（I1F-MC-RHBL 試験 CSR 9.3.3.項参照）。継続投与期間では、すべての被験者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 で投与し、投与部位はイキセキズマブ投与ごとに腕、大腿部又は腹部から選択可能とした。イキセキズマブを自己投与する場合は、大腿部又は腹部に投与することとした。

- 後観察期間：治験薬投与期間中の最終来院時、又は中止時来院から開始し、治験薬投与終了後 12 週間以上実施する追跡調査期間



Abbreviations: AI = auto-injector; D = day; LV = date of last visit; LY = ixekizumab (LY2439821); n = number of patients; PFS = prefilled syringe; PK = pharmacokinetic; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; V = study visit; W = study week.
[a] Patients who discontinue the Treatment Period for any reason and who have received at least 1 dose of ixekizumab will continue to Early Termination Visit A before entering the Post-Treatment Follow-Up Period. Patients who discontinue the Optional Safety Extension Period for any reason will continue to Early Termination Visit B before entering the Post-Treatment-Follow-Up Period.
[b] Patients will receive a starting dose of 160 mg (as 2 injections of 80 mg) at Week 0.
[c] Patients who elect not to participate in the Optional Safety Extension Period will enter the Post-Treatment Follow-Up Period after completion of the Treatment Period.
[d] All patients receiving investigational product must enter into the Post-Treatment Follow-Up Period and complete through Visit 802.
[e] Patients may be followed beyond Visit 802 for continued monitoring of their neutrophil count if needed, or if determined by the sponsor/investigator that additional monitoring is needed.
（RHBL 試験 CSR Figure RHBL.9.1.）

図 2.7.6.4-1　　試験デザイン（RHBL 試験）

被験者数

計画被験者数：合計 180 例

無作為化被験者数：合計 204 例［イキセキズマブ 80 mg Q2W オートインジェクター投与群（AI 投与群）102 例、プレフィルドシリンジ投与群（PFS 投与群）102 例］

試験完了被験者数：合計 190 例（イキセキズマブ 80 mg Q2W AI 投与群 94 例、PFS 投与群 96 例）

主な組み入れ基準

- 18 歳以上の男性又は女性患者
- ベースライン（0 週時）の前 6 ヵ月以上にわたって局面型皮疹を有する乾癬と診断された患者
- スクリーニング及びベースラインで、体表面積（BSA）の 10%以上を占める乾癬病変を有する患者
- スクリーニング及びベースラインで、sPGA スコアが 3 以上かつ PASI スコアが 12

以上の患者

- 光線療法又は全身療法の対象となる患者

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

各治験薬投与期間では、以下の方法でイキセキズマブを皮下投与した。本試験に使用したイキセキズマブ製剤は、1 mL のプレフィルドシリンジ又はオートインジェクターにイキセキズマブ 80 mg を含有する液剤からなる皮下注射剤であった。

投与期間

- イキセキズマブ 80 mg Q2W AI 投与群：0 週時にオートインジェクターを用いて開始用量としてイキセキズマブ 160 mg を 2 回に分けて投与し、その後は 80 mg を Q2W 投与した（2、4、6、8 及び 10 週時）。
- イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群：0 週時にプレフィルドシリンジを用いて開始用量としてイキセキズマブ 160 mg を 2 回に分けて投与し、その後は 80 mg を Q2W 投与した（2、4、6、8 及び 10 週時）。

継続投与期間

- すべての被験者について、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。

評価項目

＜薬物動態＞

- 以下の薬物動態パラメータ：0 時間から最終定量可能時点（t、ただし t = 14 days ± 24 hours）までの血清中濃度–時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）
- 免疫原性が薬物動態に及ぼす影響

＜有効性＞

sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）、PASI 75、PASI 90、PASI 100、注入器の不具合の発生頻度

＜ヘルスアウトカム＞

SQAAQ、自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価（QIDS-SR16）

＜生体試料分析＞

血清中イキセキズマブ濃度

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、注目すべき重要な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

解析方法

期間ごとに以下の解析対象集団を定義し、有効性、ヘルスアウトカム及び安全性を評価した。

- 投与期間
  投与期間（0～12 週）の有効性及びヘルスアウトカムの解析には、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とし、割り付けされた投与群で規定された投与を受けなかった又は治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者も含めた。投与期間の安全性の解析には、安全性解析対象集団を用いた。安全性解析対象集団は、無作為化され投与期間に治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者とした。
- 継続投与期間
  継続投与期間（12～52 週）の有効性、ヘルスアウトカム及び安全性の解析には、継続投与期間集団を用いた。継続投与期間集団は、継続投与期間に治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者とした。
- 後観察期間
  後観察期間の安全性の解析には、後観察期間集団を用いた。後観察期間集団は、試験期間中に治験薬を 1 回以上投与し、かつ後観察期間に移行したすべての被験者とした。

＜薬物動態＞

0～2 週時の血清中イキセキズマブ濃度推移データを、ノンコンパートメント法で解析した。主要な薬物動態パラメータは、イキセキズマブ開始用量 160 mg 投与後の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} とし、幾何平均値及び 90%信頼区間を注入器（プレフィルドシリンジ又はオートインジェクター）別に算出した。注入器別に箱ヒゲ図を示し、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} を比較した。体重が薬物動態に及ぼす影響については、連続変数及びカテゴリー変数を用いて評価した。投与部位（腕、大腿部又は腹部）が、イキセキズマブの薬物動態へ及ぼす影響を評価するため、投与部位別に C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の平均値及び 90%信頼区間を記述的に要約した。抗イキセキズマブ抗体が及ぼす影響は、治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現の有無別にイキセキズマブの曝露量より評価した。投与部位又は体重がイキセキズマブの曝露量に影響を及ぼすことが明らかとなった場合、曝露量と有効性の関連性を検討し、曝露量の変化による臨床的関連性について評価した。イキセキズマブの曝露量と有効性の関連性は、モデル及び図を用いて評価した。

＜有効性＞

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。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。注入器の不具合は、投与期間（0～12 週時）において被験者が the Study Drug Administration Log にイキセキズマブの必要用量が注入されなかった、又は取扱説明書に示された動作をしなかったと報告した場合と定義した。注入器の不具合を特徴づけるデータは、製品苦情フォームを用いた報告、製品苦情の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の評価、並びに不具合報告されていないオートインジェクターを無作為に収集した評価に基づき得られた。注入器の不具合は例数及び割合を注入器別に示し、投与期間中の不具合の件数も併記した。

なお、データベースロック後の追加解析として、PASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率の繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-effects model of repeated measures、MMRM）解析を実施した。ベースライン値を共変量とし、注入器、ベースライン時の体重、投与部位、時点、及び注入器と時点の交互作用を固定効果とした。

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値（免疫原性を含む）、バイタルサイン、心電図及び併用薬について要約した。

＜ヘルスアウトカム＞

SQAAQ の各項目及びドメインスコアで評価する注入器の簡便性、並びに QIDS-SR16 について、注入器別に要約した。

＜生体試料分析＞

血清中イキセキズマブ濃度をバリデーションのとれた分析法を用いて測定した。

＜被験者数の設定根拠＞

薬物動態に関する主要目的の評価には、開始用量におけるイキセキズマブ投与後の薬物動態プロファイル（全 5 時点）並びに関連する投与量及び投与時間のデータを体重及び投与部位カテゴリーにおいて少なくとも各 8 例（各カテゴリーで 10 例を無作為化）から得る必要があると考え、本試験での症例数を 180 例とした。体重及び投与部位カテゴリーにおいて薬物動態を検討可能な被験者数を少なくとも各 8 例とすることで（例：投与部位別に、体重カテゴリー80 kg 未満、80 kg 以上 100 kg 以下、100 kg 超にそれぞれ 8 例ずつ）、組み入れられた被験者の体重分布範囲全域にわたって注入器別及び投与部位別に十分な薬物動態データが得られると考えた。したがって、投与部位（腕、大腿部又は腹部）別に各 24 例、注入器別（プレフィルドシリンジ又はオートインジェクター）に各 72 例、合計で 144 例が薬物動態を検討可能な被験者数となる。各体重及び投与部位カテゴリーで、薬物動態を検討可能な被験者数が 8 例未満となった場合は追加で被験者を組み入れることとした。

2.7.6.4.1　試験成績

本項では、12 週時の中間解析のデータカットオフ日：2014 年 5 月 8 日（すべての被験者が 12 週までの投与を完了した時点）までの試験成績のうち、主要な結果を記載する。

2.7.6.4.1.1　被験者の内訳及び解析対象集団

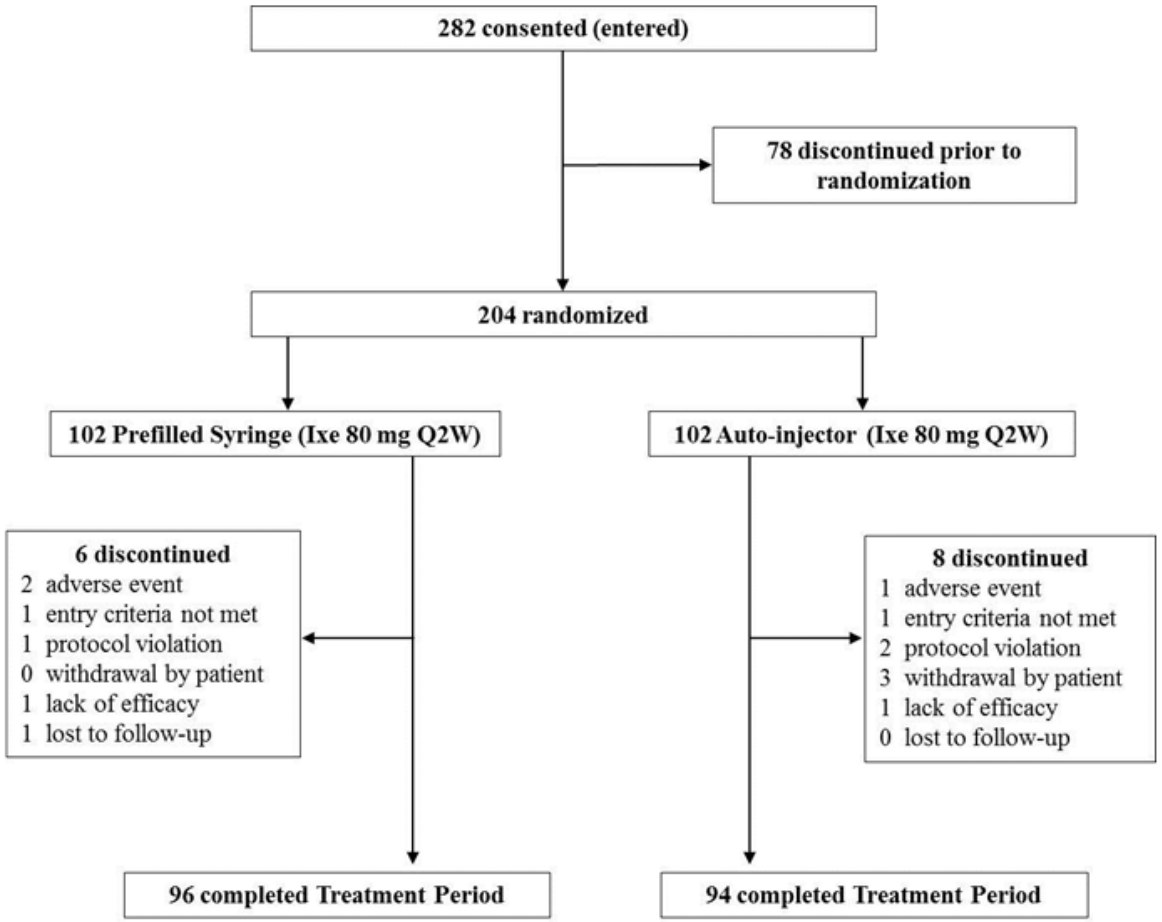
被験者の内訳及び中止理由の内訳を図 2.7.6.4-2（投与期間）及び図 2.7.6.4-3（継続投与期間及び後観察期間）に、解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4-10 に示す。

282 例が本試験に組み入れられた。無作為化前の中止例 78 例を除く 204 例が無作為化され、ITT 解析対象集団に含まれた（イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群、80 mg Q2W AI 投与群各 102 例）。無作為化された全例が投与期間に治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた（表 2.7.6.4-10）。

全体で、204 例中 190 例（93.1%）が投与期間を完了し、投与期間を完了し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 80 mg Q2W PFS 投与群 102 例中 6 例

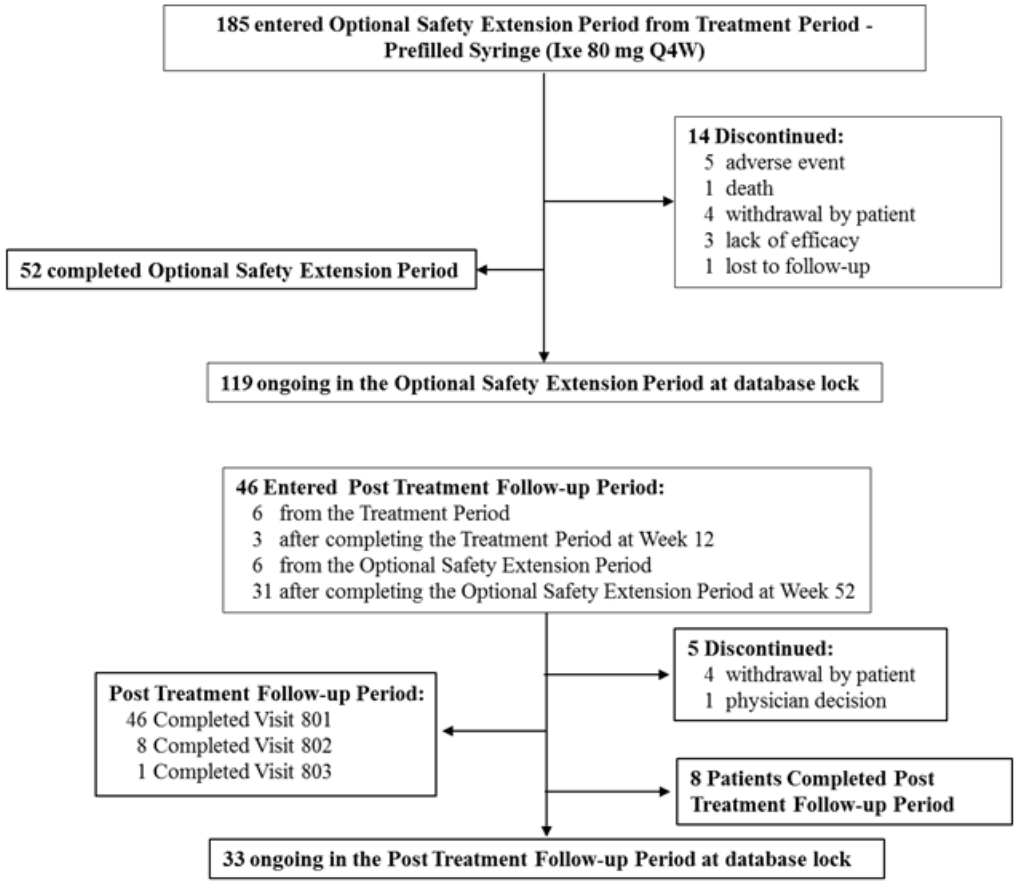
（5.9%）が試験を中止し、中止理由は 2 例（2.0%）で有害事象、1 例（1.0%）で組み入れ基準違反、1 例（1.0%）で治験実施計画書からの逸脱、1 例（1.0%）で効果不十分、1 例（1.0%）で追跡不能であった。80 mg Q2W AI 投与群では 102 例中 8 例（7.8%）が試験を中止し、中止理由は 1 例（1.0%）で有害事象、1 例（1.0%）で組み入れ基準違反、2 例（2.0%）で治験実施計画書からの逸脱、3 例（2.9%）で被験者の意思、1 例（1.0%）で効果不十分であった（図 2.7.6.4-2）。

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。投与期間を完了した 190 例中 185 例（97.4%）が継続投与期間に移行した。データカットオフ時点で 185 例中 14 例（7.6%）が試験を中止し、119 例（64.3%）が投与継続中であり、52 週の継続投与期間を完了した 52 例（28.1%）のうち、46 例（24.9%）が後観察期間に移行した（図 2.7.6.4-3）。



Abbreviations: Ixe = ixekizumab; Q2W = every 2 weeks.
（RHBL 試験 CSR Figure RHBL.10.1.）

図 2.7.6.4-2　被験者の内訳及び試験の中止理由（ITT 解析対象集団、投与期間）（RHBL 試験）



Abbreviations: Ixe = ixekizumab; Q4W = every 4 weeks.
（RHBL 試験 CSR Figure RHBL.10.2.）

図 2.7.6.4-3　被験者の内訳及び試験の中止理由（継続投与期間集団及び後観察期間集団、継続投与期間及び後観察期間）（RHBL 試験）

2.7.6.4.1.2　被験者背景

ITT 解析対象集団を対象とした人口統計学的データ及びベースライン特性を表 2.7.6.4-11 に示す。

年齢の平均値は 46.5 歳であり、主な性別は男性［69.6%（142/204 例）］、主な人種は白人［86.8%（177/204 例）］であった。体重の平均値 ± 標準偏差は 93.99 ± 26.473 kg、体格指数（BMI）の平均値 ± 標準偏差は 31.34 ± 8.390 kg/m^2 であった。

ベースラインの罹患期間の中央値（範囲）は 15.12 年（0.5～60.1 年）、乾癬病変が BSA に占める割合の中央値は 20.00%であった。sPGA スコアはほとんどの被験者で 3［52.9%（108/204 例）］又は 4［42.6%（87/204 例）］であり、PASI スコアの中央値（範囲）は 16.80（11.7～65.4）であった。乾癬病変が BSA に占める割合、並びにベースラインの sPGA 及び PASI スコアは、本試験の組み入れ基準に合致し、被験者が中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者であることを示した。

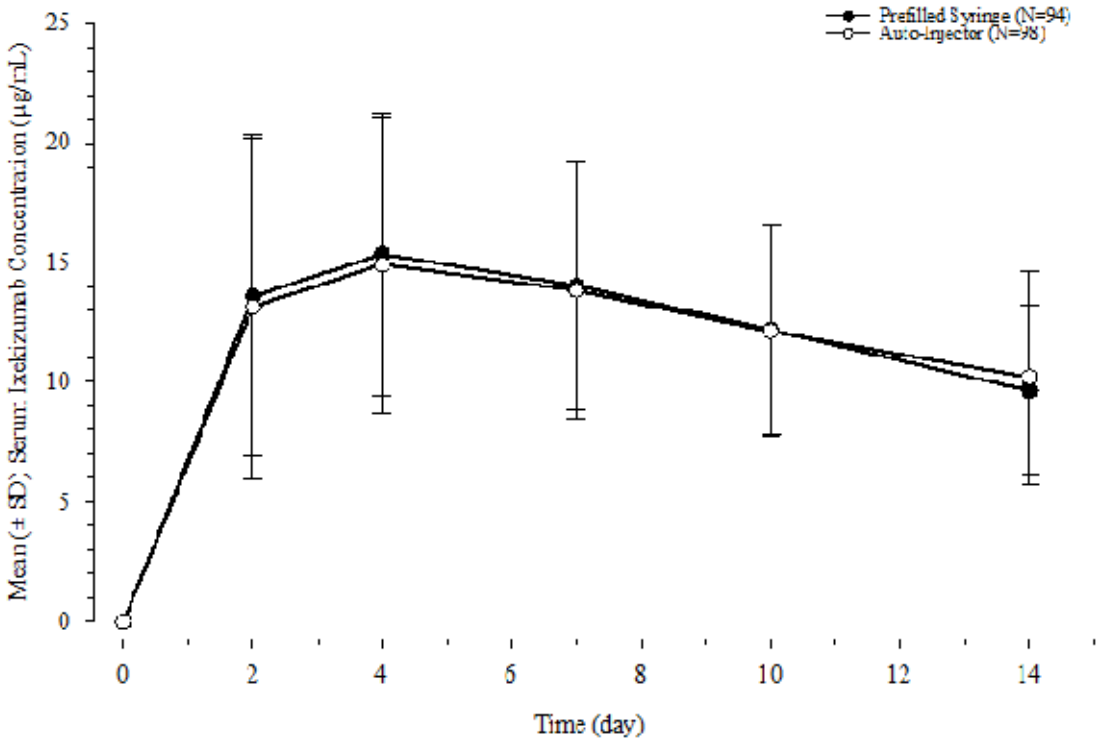
全体的に、被験者のベースライン特性は各投与群で同程度であったが、体重の平均値はイキセキズマブ 80 mg Q2W AI 投与群でわずかに高く、PASI スコア及び乾癬病変が BSA に占める割合の平均値は 80 mg Q2W PFS 投与群で高く不均衡がみられた（表 2.7.6.4-11）。

2.7.6.4.1.3　薬物動態

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

ITT 解析対象集団のうち薬物動態評価可能例 192 例［無作為化した全例の 94%（イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群 94 例、80 mg Q2W AI 投与群 98 例）］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血清中濃度推移を図 2.7.6.4-4 に、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.4-1 に示す。

イキセキズマブを開始用量 160 mg で皮下投与したときの C_{max} の幾何平均値は、イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群で 15.0 μg/mL、80 mg Q2W AI 投与群で 14.8 μg/mL、$AUC_{0\text{-}t}$ はイキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群で 157 μg•day/mL、80 mg Q2W AI 投与群で 154 μg•day/mL と、両投与群間で差はなかった（表 2.7.6.4-1）。



Abbreviations: N = number of patients; SD = standard deviation.
（RHBL 試験 CSR Figure RHBL.11.2.）

図 2.7.6.4-4　　イキセキズマブを開始用量 160 mg で皮下投与した際の血清中濃度推移（RHBL 試験）

表 2.7.6.4-1　　薬物動態パラメータ（RHBL 試験）

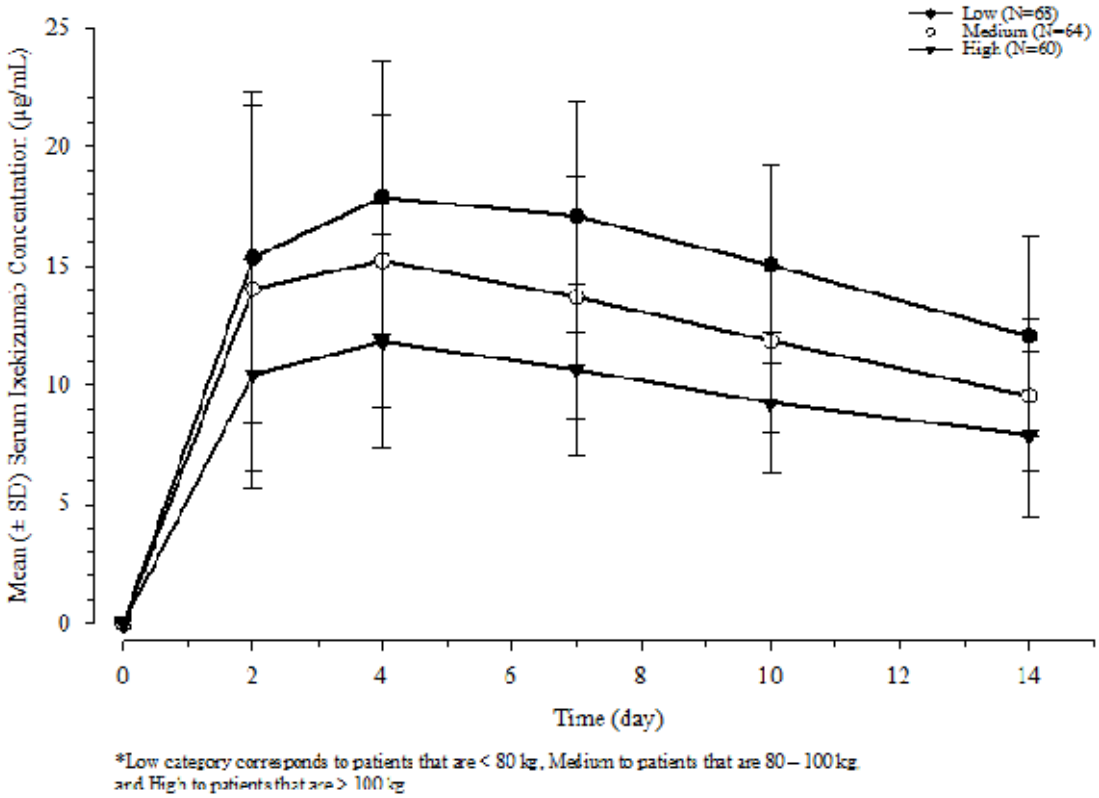
Geometric Mean 90% Confidence Interval	Serum Ixekizumab	
	Prefilled Syringe	**Auto-Injector**
N	94	98
C_{max} (µg/mL)	15.0 (13.9 - 16.1)	14.8 (13.8 - 15.9)
t_{max}[a] (day)	3.97 (1.88 - 13.96)	4.00 (1.88 - 14.01)
t_{last}[a] (day)	13.97 (13.80 - 14.18)	13.98 (13.86 - 14.89)
C_{last} (µg/mL)	8.98 (8.41 - 9.59)	9.22 (8.52 - 9.98)
AUC_{0-t}[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} is equal to $AUC_{0-14\ days}$, where the last time point was 14 days ± 24 hours.
（RHBL 試験 CSR Table RHBL.11.3.）

2.7.6.4.1.3.2　　体重カテゴリー別の薬物動態

薬物動態評価可能例を対象に、イキセキズマブを開始用量 160 mg で皮下投与した際の体重カテゴリー別血清中濃度推移（イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群及び 80 mg Q2W AI 投与群を併合）を図 2.7.6.4-5 に、体重カテゴリー別の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-2 に示す。

イキセキズマブ血清中濃度の平均値は低体重グループ（80 kg 未満）で最も高く、高体重グループ（100 kg 超）で最も低かった（図 2.7.6.4-5、表 2.7.6.4-2）。イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群及び 80 mg Q2W AI 投与群の各投与群別でも同様の傾向が認められた。



Abbreviations: N = number of patients; SD = standard deviation.
（RHBL 試験 CSR Figure RHBL.11.5.）

図 2.7.6.4-5　　イキセキズマブを開始用量 160 mg で皮下投与した際の体重カテゴリー別血清中濃度推移（イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群及び 80 mg Q2W AI 投与群を併合）（RHBL 試験）

表 2.7.6.4-2　体重カテゴリー別の薬物動態パラメータ
（イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群及び 80 mg Q2W AI 投与群を併合）
（RHBL 試験）

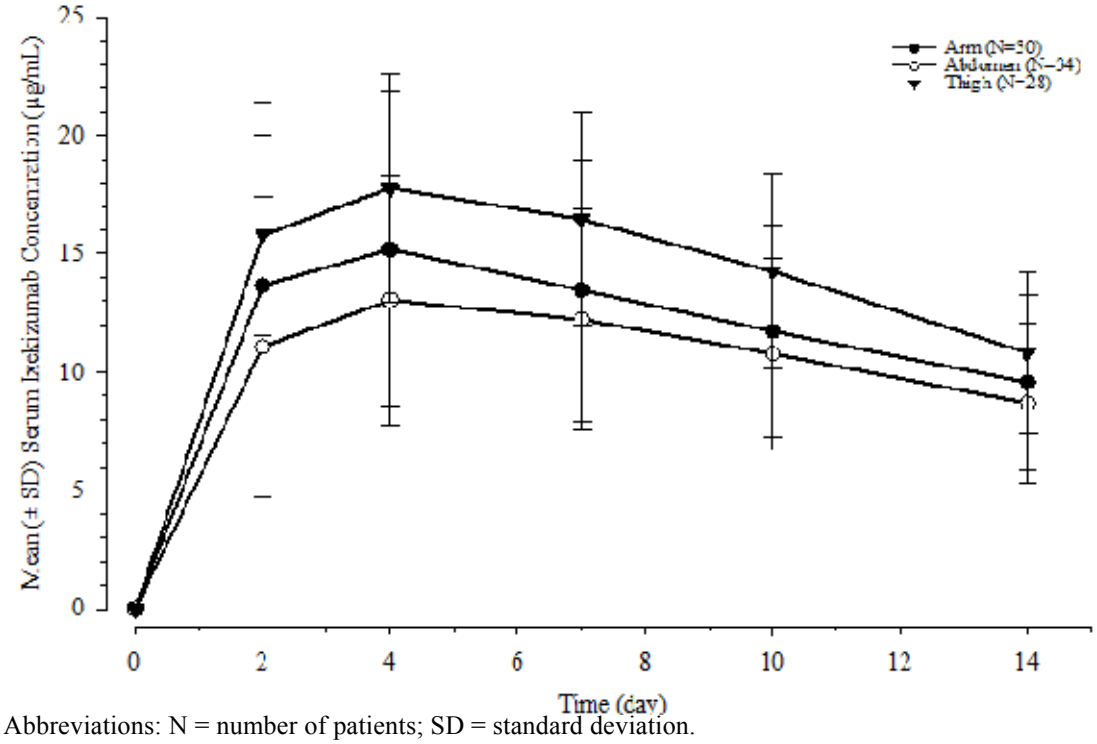
Geometric Mean 90% Confidence Interval	Serum Ixekizumab		
	Low	Medium	High
N	68	64	60
C_{max} (µg/mL)	18.2 (16.9 - 19.5)	15.1 (13.8 - 16.5)	11.7 (10.8 - 12.7)
t_{max}[a] (day)	3.99 (1.88 - 13.95)	3.97 (1.88 - 13.99)	3.99 (1.92 - 14.01)
t_{last}[a] (day)	13.96 (13.80 - 14.23)	13.97 (13.86 - 14.89)	13.98 (13.87 - 14.07)
C_{last} (µg/mL)	11.3 (10.4 - 12.2)	9.00 (8.37 - 9.68)	7.24 (6.61 - 7.92)
AUC_{0-t}[b] (µg·day/mL)	193 (181 - 205)	155 (143 - 168)	122 (113 - 132)

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}.
Note: Low category corresponds to patients that are <80 kg, medium to patients that are 80 – 100 kg, and high to patients that are >100 kg.
[a] Median (min-max).
[b] AUC_{0-t} is equal to $AUC_{0-14\ days}$, where the last time point was 14 days ± 24 hours.
（RHBL 試験 CSR Table RHBL.11.4.）

2.7.6.4.1.3.3　投与部位別の薬物動態

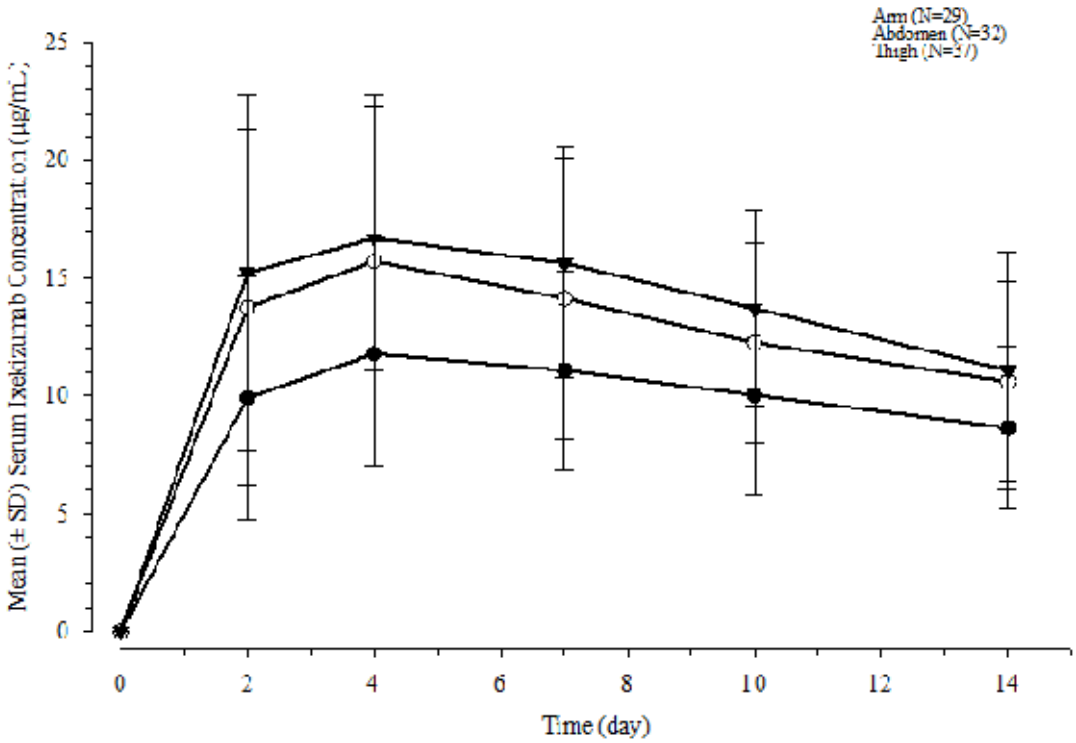
薬物動態評価可能例を対象に、イキセキズマブを開始用量 160 mg で皮下投与した際の投与部位別の血清中濃度推移を図 2.7.6.4-6（イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群）及び 図 2.7.6.4-7（80 mg Q2W AI 投与群）、投与部位別の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-3（80 mg Q2W PFS 投与群）及び表 2.7.6.4-4（80 mg Q2W AI 投与群）に示す。

イキセキズマブの薬物動態を投与部位別に評価した結果、プレフィルドシリンジを用いて投与したときのイキセキズマブ血清中濃度は大腿部が最も高く、腹部で最も低かった（図 2.7.6.4-6、表 2.7.6.4-3）。オートインジェクターを用いたときのイキセキズマブ血清中濃度は、腹部又は大腿部と比較して腕部に投与したときに低かった（図 2.7.6.4-7、表 2.7.6.4-4）。



Abbreviations: N = number of patients; SD = standard deviation.
（RHBL 試験 CSR Figure RHBL.11.9.）

図 2.7.6.4-6　　イキセキズマブを開始用量 160 mg で皮下投与した際の投与部位別の血清中濃度推移（イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群）（RHBL 試験）



Abbreviations: N = number of patients; SD = standard deviation.
（RHBL 試験 CSR Figure RHBL.11.12.）

図 2.7.6.4-7　　イキセキズマブを開始用量 160 mg で皮下投与した際の投与部位別の血清中濃度推移（イキセキズマブ 80 mg Q2W AI 投与群）（RHBL 試験）

表 2.7.6.4-3 投与部位別の薬物動態パラメータ
（イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群）（RHBL 試験）

Geometric Mean 90% Confidence Interval	Serum Ixekizumab		
	Arm	Abdomen	Thigh
N	30	34	28
C_{max} (µg/mL)	14.4 (12.4 - 16.8)	12.7 (11.3 - 14.2)	18.5 (17.0 - 20.1)
t_{max}[a] (day)	3.97 (1.96 - 13.96)	4.01 (1.88 - 9.93)	3.97 (2.02 - 7.04)
t_{last}[a] (day)	13.96 (13.89 - 14.09)	13.97 (13.80 - 14.18)	13.98 (13.92 - 14.05)
C_{last} (µg/mL)	8.88 (7.87 - 10.0)	8.09 (7.26 - 9.02)	10.2 (9.20 - 11.4)
AUC_{0-t}[b] (µg·day/mL)	151 (131 - 173)	135 (122 - 150)	190 (176 - 206)

Abbreviations: AUC = area under the curve; C_{last} = observed concentration at the last time point; C_{max} = maximum concentration; N = number of patients; t_{last} = last time point; t_{max} = maximum time.
[a] Median (min-max).
[b] AUC_{0-t} is equal to $AUC_{0-14\ days}$, where the last time point was 14 days ± 24 hours.
（RHBL 試験 CSR Table RHBL.11.6.）

表 2.7.6.4-4 投与部位別の薬物動態パラメータ
（イキセキズマブ 80 mg Q2W AI 投与群）（RHBL 試験）

Geometric Mean 90% Confidence Interval	Serum Ixekizumab		
	Arm	Abdomen	Thigh
N	29	32	37
C_{max} (µg/mL)	11.5 (10.1 - 13.0)	15.4 (13.5 - 17.5)	17.6 (16.0 - 19.4)
t_{max}[a] (day)	4.02 (2.07 - 10.03)	4.00 (1.88 - 14.01)	3.99 (1.94 - 13.99)
t_{last}[a] (day)	14.00 (13.91 - 14.06)	13.97 (13.86 - 14.89)	13.97 (13.91 - 14.07)
C_{last} (µg/mL)	7.91 (6.89 - 9.08)	9.77 (8.62 - 11.1)	9.88 (8.59 - 11.4)
AUC_{0-t}[b] (µg·day/mL)	124 (109 - 142)	159 (140 - 180)	178 (163 - 194)

Abbreviations: AUC = area under the curve; C_{last} = observed concentration at the last time point; C_{max} = maximum concentration; N = number of patients; t_{last} = last time point; t_{max} = maximum time.
[a] Median (min-max).
[b] AUC_{0-t} is equal to $AUC_{0-14\ days}$, where the last time point was 14 days ± 24 hours.
（RHBL 試験 CSR Table RHBL.11.7.）

2.7.6.4.1.3.4 免疫原性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 で投与した後、2 週間の評価期間に抗イキセキズマブ抗体発現は認められなかった。

2.7.6.4.1.4 有効性

2.7.6.4.1.4.1 12 週時の sPGA

ITT 解析対象集団を対象とした 12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率及び sPGA（0）達成率（Non-responder imputation、NRI）を表 2.7.6.4-5 に示す。

全体で 12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は 77.0%（157/204 例）、sPGA（0）達成率は 47.1%（96/204 例）であった。投与群別では、sPGA（0 又は 1）達成率はイキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群で 80.4%（82/102 例）、80 mg Q2W AI 投与群で 73.5%（75/102 例）で、sPGA（0）達成率はイキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群で 51.0%（52/102 例）、80 mg Q2W AI 投与群で 43.1%（44/102 例）であり、いずれも 80 mg Q2W PFS 投与群で 80 mg Q2W AI 投与群と比較して高かった（表 2.7.6.4-5）。なお、ベースライン特性のいくつかの項目（体重、PASI スコア及び乾癬病変が BSA に占める割合の平均値）に、80 mg Q2W PFS 投与群と 80 mg Q2W AI 投与群で不均衡が認められた（表 2.7.6.4-11）。

表 2.7.6.4-5 12 週時の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率（NRI）（ITT 解析対象集団、投与期間）（RHBL 試験）

Analysis Statistic(s)	Prefilled Syringe (N=102) n (%)	Auto-Injector (N=102) n (%)	Total (N=204) n (%)
sPGA (0,1) (NRI)			
Number of Responders (n)	82	75	157
% Responder (95% CI) [1]	80.4 (71.6-86.9)	73.5 (64.2-81.1)	77.0 (70.7-82.2)
sPGA (0) (NRI)			
Number of Responders (n)	52	44	96
% Responder (95% CI) [1]	51.0 (41.4-60.5)	43.1 (33.9-52.8)	47.1 (40.3-53.9)

Notes: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; CI = confidence interval;
NRI = non-responder imputation.
[1] Percentages are calculated as (n/N)*100%.
The Wilson Score method without continuity correction in which the 95% CI is a result of inverting the score is used to construct a 95% CI.

Dataset: Home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbl/intrm1/data/shared/adam/adqsspga.sas7bdat, adsl.sas7bdat
Program: Home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbl/intrm1/programs_nonsdd/t_spgaresp_nri.sas
Output: Home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbl/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_spgaresp_nri_itt_tp.rtf/31OCT2014/14:50

（RHBL 試験 CSR Table RHBL.11.9.）

2.7.6.4.1.4.2　　12 週時の PASI

ITT 解析対象集団を対象とした、12 週時の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率（NRI）を表 2.7.6.4-6 に、PASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）を表 2.7.6.4-7 に示す。

全体で、12 週時の PASI 75 達成率は 83.3%（170/204 例）、PASI 90 達成率は 69.6%（142/204 例）、PASI 100 達成率は 45.1%（92/204 例）であった。PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率はいずれもイキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群で 80 mg Q2W AI 投与群よりも高かった（表 2.7.6.4-6）。

MMRM を用いてベースラインでの不均衡を補正した PASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率を Post-hoc 解析した結果、12 週の投与期間中に投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.4-7）。

表 2.7.6.4-6 12 週時の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率（NRI）（ITT 解析対象集団、投与期間）（RHBL 試験）

Analysis Statistic(s)	Prefilled Syringe (N=102) n (%)	Auto-Injector (N=102) n (%)	Total (N=204) n (%)
PASI 75 (NRI)			
Number of Responders (n)	90	80	170
% Responder (95% CI) [1]	88.2 (80.6-93.1)	78.4 (69.5-85.3)	83.3 (77.6-87.8)
PASI 90 (NRI)			
Number of Responders (n)	78	64	142
% Responder (95% CI) [1]	76.5 (67.4-83.6)	62.7 (53.1-71.5)	69.6 (63.0-75.5)
PASI 100 (NRI)			
Number of Responders (n)	49	43	92
% Responder (95% CI) [1]	48.0 (38.6-57.6)	42.2 (33.0-51.9)	45.1 (38.4-52.0)

Notes: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; CI = confidence interval;
NRI = non-responder imputation.
[1] Percentages are calculated as (n/N)*100%.
The Wilson Score method without continuity correction in which the 95% CI is a result of inverting the score is used to construct a 95% CI.

Dataset: Home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbl/intrm1/data/shared/adam/adqspasi.sas7bdat, adsl.sas7bdat
Program: Home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbl/intrm1/programs_nonsdd/t_spgaresp_nri.sas
Output: Home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbl/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_pasiresp_nri_itt_tp.rtf/31OCT2014/14:50

（RHBL 試験 CSR Table RHBL.11.10.）

表 2.7.6.4-7 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、投与期間）（RHBL 試験）

Timepoint	Device	n	LSM (SE)	p-value[1]	Comparison to PFS [2]		
					LSM Diff (SE)	95% CI	p-value
WEEK4 (VISIT3)	PFS	101	-14.76 (0.542)	<.001			
	AI	100	-13.87 (0.546)	<.001	0.89 (0.775)	(-0.64, 2.42)	0.254
WEEK8 (VISIT4)	PFS	98	-17.15 (0.523)	<.001			
	AI	95	-16.38 (0.530)	<.001	0.77 (0.752)	(-0.71, 2.25)	0.307
WEEK12 (VISIT5)	PFS	96	-17.88 (0.495)	<.001			
	AI	94	-17.06 (0.502)	<.001	0.83 (0.712)	(-0.58, 2.23)	0.247

Note: PFS = Prefilled Syringe; AI = Auto-Injector;
n = number of patients in the specified category; SE = Standard Error; LSM = least squares mean;
MMRM = mixed models repeated measure analysis.
[1] p-value is from the within group t test.
[2] 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.

Dataset: Home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbl/intrm1/data/shared/adam/adqspasi.sas7bdat
Program: Home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbl/intrm1/programs_nonsdd/t_pasimmrm_pmi_itt_i.sas
Output: Home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbl/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_pasimmrm_pmi_itt_i.rtf/07NOV2014/15:26

Timepoint	Device	n	LSM (SE)	p-value[1]	Comparison to PFS [2] LSM Diff (SE)	95% CI	p-value
WEEK4 (VISIT3)	PFS	101	76.92 (2.448)	<.001			
	AI	100	71.59 (2.466)	<.001	-5.33 (3.501)	(-12.23, 1.58)	0.130
WEEK8 (VISIT4)	PFS	98	87.60 (2.526)	<.001			
	AI	95	84.38 (2.559)	<.001	-3.21 (3.623)	(-10.36, 3.93)	0.376
WEEK12 (VISIT5)	PFS	96	92.03 (2.164)	<.001			
	AI	94	87.80 (2.195)	<.001	-4.23 (3.115)	(-10.38, 1.93)	0.177

Note: PFS = Prefilled Syringe; AI = Auto-Injector;
n = number of patients in the specified category; SE = Standard Error; LSM = least squares mean;
MMRM = mixed models repeated measure analysis.
[1] p-value is from the within group t test.
[2] 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.

Dataset: Home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbl/intrm1/data/shared/adam/adqspasi.sas7bdat
Program: Home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbl/intrm1/programs_nonsdd/t_pasimmrm_pmi_itt_i.sas
Output: Home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbl/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_pasimmrm_pmi_itt_i.rtf/07NOV2014/15:26

（RHBL 試験 CSR Table RHBL.11.12.）

2.7.6.4.1.4.3　　注入器の不具合の発生頻度

ITT 解析対象集団を対象とした、投与期間における注入器の不具合の発生頻度を表 2.7.6.4-12 に示す。

注入器の不具合の発生頻度は、イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群と 80 mg Q2W AI 投与群で同程度であり、総投与回数 680 回及び 674 回に対してそれぞれ 0%（0/680 回）及び 0.3%（2/674 回）であった。80 mg Q2W AI 投与群で認められた注入器の不具合は、オートインジェクターの薬剤漏れ及び投与部位の薬剤漏れが各 1 件であった（表 2.7.6.4-12）。

2.7.6.4.1.5　　ヘルスアウトカム

ITT 解析対象集団を対象とした SQAAQ の項目で「同意（agree）」又は「強く同意（strongly agree）」と回答した被験者の割合（NRI）を表 2.7.6.4-13 に示す。

イキセキズマブ 80 mg Q2W AI 投与群で、8 週時（投与期間でベースライン後の最終評価時点）に、SQAAQ の項目すべてに「同意」又は「強く同意」と回答した被験者の割合は 85%を上回った。SQAAQ の項目 9 である「全般的に使用が簡便（overall, easy to use）」に対して「同意」又は「強く同意」と回答した被験者の割合は 88.2%（90/102 例）であった。なお、80 mg Q2W AI 投与群で SQAAQ の項目 9 に対して「同意」又は「強く同意」と回答した被験者の割合は、0 週時で 94.1%（96/102 例）、4 週時で 85.3%（87/102 例）であった（表 2.7.6.4-13）。

全体で、204 例中 1 例（0.5%）にうつ病が認められたが、ベースラインからの QIDS-SR16 のトータルスコア、及び「自殺についての考え」の領域又は「死や自殺についての考え」の項目に顕著な変化は認められなかった。

2.7.6.4.1.6　　安全性

2.7.6.4.1.6.1　　治験薬の曝露

安全性解析対象集団を対象とした投与期間の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.4-14 に、継続投与期間集団を対象とした継続投与期間の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.4-15 に示す。

投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q2W で投与した際の曝露期間の中央値（最小値、最大値）は投与群間で同程度であった（表 2.7.6.4-14）。

2.7.6.4.1.6.2　　有害事象の要約

有害事象は MedDRA version 16.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示す。有害事象のうち、治験薬の初回投与後から 52 週時までに発現又は悪化した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）、52 週時又は中止時来院以降に発現した又は悪化した有害事象を follow-up emergent adverse event（FEAE）と定義した。

安全性解析対象集団を対象とした投与期間に認められた有害事象の要約を表 2.7.6.4-8 に示す。

投与期間では、204 例中 97 例（47.5%）に TEAE が発現し、TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。7 例（3.4%）に重篤な有害事象が発現した。死亡はなかった。3 例（1.5%）が有害事象により試験を中止した（表 2.7.6.4-8）。

表 2.7.6.4-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団、投与期間）（RHBL 試験）

	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 treatment emergent adverse event (TEAE) 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.
（RHBL 試験 CSR Table RHBL.12.2.）

継続投与期間集団を対象とした継続投与期間に認められた有害事象の要約を表 2.7.6.4-16 に示す。

継続投与期間では、185 例中 81 例（43.8%）で TEAE が発現した。TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、ほとんどの TEAE で治験薬及び注入器との因果関係は否定された。7 例（3.8%）に重篤な有害事象（1 例の死亡を含む）が発現した。6 例（3.2%）が有害事象により試験を中止した（表 2.7.6.4-16）。

後観察期間では、46 例中 4 例（8.7%）で FEAE が発現した。FEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。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。

2.7.6.4.1.6.3 有害事象

安全性解析対象集団を対象とした投与期間に発現したすべての TEAE 並びに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 2.7.6.4-17、注入器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 2.7.6.4-9 に示す。継続投与期間集団を対象とした継続投与期間に発現したすべての TEAE 並びに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 2.7.6.4-18 に示す。後観察期間集団を対象とした後観察期間に発現したすべての FEAE 並びに治験薬との因果関係が否定できない FEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.4-19 に示す。

投与期間では、TEAE が発現した被験者の割合は全体で 47.5%（97/204 例）であり、いずれかの投与群で 5%以上の被験者で発現した TEAE は注射部位反応（6.4%、13 例）のみであった。TEAE が発現した被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与

群と 80 mg Q2W AI 投与群で同程度であった。TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、高度の TEAE は 7 例（3.4%）に認められた（憩室炎、歯膿瘍、筋骨格硬直、股関節部骨折、薬物過敏症、皮膚有棘細胞癌、急性心筋梗塞）。筋骨格硬直及び薬物過敏症を除き、これらの高度の TEAE はいずれも重篤な有害事象として報告された。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は全体で 19.6%（40/204 例）に認められ、5%以上の被験者で発現し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（6.4%、13 例）のみであった（表 2.7.6.4-17）。注入器との因果関係が否定できない TEAE は全体で 5.4%（11/204 例）に認められ、5%以上の被験者で発現した注入器との因果関係が否定できない TEAE は認められなかった。投与群別の注入器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 Q2W AI 投与群で 9.8%（10/102 例）であり、80 mg Q2W PFS 投与群の 1.0%（1/102 例）と比較して高かった。イキセキズマブ 80 mg Q2W AI 投与群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、いずれも注射部位反応であった（表 2.7.6.4-9）。

継続投与期間では、TEAE が発現した被験者の割合は全体で 43.8%（81/185 例）であり、5%以上の被験者で発現した TEAE は上気道感染（6.5%、12 例）のみであった。TEAE が発現した被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS/Q4W PFS（投与期間／継続投与期間）投与群と 80 mg Q2W AI/Q4W PFS（投与期間／継続投与期間）投与群で同程度であった。TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、高度の TEAE は 9 例（4.9%）に認められた。うち高度の心肺停止 1 例については被験者の死亡が報告された。その他の高度の TEAE は蜂巣炎、出血性胃潰瘍、大腸炎、痛風、変形性関節症、慢性閉塞性肺疾患、上室性頻脈、胆嚢炎であった。痛風、変形性関節症を除き、これらの高度の TEAE はいずれも重篤な有害事象として報告された。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は全体で 14.1%（26/185 例）に認められた。5%以上の被験者で発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE は認められなかった（表 2.7.6.4-18）。注入器との因果関係が否定できない TEAE は、注射部位紅斑 2.2%（2/91 例）及び注射部位反応 1.1%（1/91 例）であった。

後観察期間では、FEAE が発現した被験者の割合は全体で 8.7%（4/46 例）であった。いずれの FEAE も重症度は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.6.4-19）。試験中止に至った FEAE 及び重篤な有害事象は認められなかった。後観察期間は、注入器との因果関係が否定できない有害事象は要約しなかった。

表 2.7.6.4-9　注入器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、投与期間）（RHBL 試験）

System Organ Class Preferred Term		Prefilled Syringe (N=102) n (%)	Auto-Injector (N=102) n (%)	Total (N=204) n (%)
Patients with >=1 Possibly Device Related TEAE		1 (1.0)	10 (9.8)	11 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (1.0)	10 (9.8)	11 (5.4)
注射部位反応	Injection site reaction	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)
注射部位浮腫	Injection site oedema	0	3 (2.9)	3 (1.5)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	2 (2.0)	2 (1.0)
注射部位内出血	Injection site bruising	0	1 (1.0)	1 (0.5)
注射部位腫瘤	Injection site mass	0	1 (1.0)	1 (0.5)
注射部位腫脹	Injection site swelling	0	1 (1.0)	1 (0.5)

Abbreviations: 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.
Notes: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an event that first occurred or worsened in severity after baseline and on or prior to the date of the last visit within the treatment period. The TEAE's relationship to study device is judged by the investigator.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 16.1.
（RHBL 試験 CSR Table RHBL.14.67.）

2.7.6.4.1.6.4　死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.4-20（投与期間）及び表 2.7.6.4-21（継続投与期間）に示す。

投与期間では、死亡はなかった。その他の重篤な有害事象の発現割合は、全体で 3.4%（7/204 例）であり、投与群別ではイキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群で 2.9%（3/102 例）、80 mg Q2W AI 投与群で 3.9%（4/102 例）であった。最も高頻度に認められた重篤な有害事象は、SOC 別で「感染症および寄生虫症」［PT 別では憩室炎、尿路感染及び歯膿瘍、各 1 例（0.5%）］であり、全体で 1.5%（3/204 例）に認められた。その他の SOC に分類される重篤な有害事象は、PT 別で股関節部骨折、皮膚有棘細胞癌、急性心筋梗塞及びアナフィラキシー反応であり、各 1 例（0.5%）に認められた（表 2.7.6.4-20）。このうち、アナフィラキシー反応は試験中止に至った有害事象として報告された。

継続投与期間では、1 例の死亡（心肺停止）が報告された。被験者は 5[redacted] 歳の男性であり、冠動脈疾患、2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症、背部痛、肥満及びステント留置術の既往を有した。治験担当医師により、本事象とイキセキズマブ及び試験手順との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象の発現割合は、全体で 3.8%（7/185 例）であり、投与群別ではイキセキズマブ 80 mg Q2W PFS/Q4W PFS 投与群で 3.2%（3/94 例）、80 mg Q2W AI/Q4W PFS 投与群で 4.4%（4/91 例）であった。継続投与期間で認められた重篤な有害事象は、上室性頻脈、心肺停止、出血性胃潰瘍、大腸炎、蜂巣炎、胆嚢炎（胆嚢切除に至った）、慢性閉塞性肺疾患（各 1 例）であった（表 2.7.6.4-21）。このうち、心肺停止は死亡に至った有害事象として報告された。その他の重篤な有害事象を発現した被験者は試験を継続しており、またいずれの重篤な有害事象もデータカットオフまでに回復したことが確認された。

2.7.6.4.1.6.5　その他の重要な有害事象

2.7.6.4.1.6.5.1　試験中止に至った有害事象

安全性解析対象集団を対象とした投与期間に試験中止に至った有害事象（死亡を含む）を表 2.7.6.4-22 に、継続投与期間集団を対象とした継続投与期間に試験中止に至った有害事象（死亡を含む）を表 2.7.6.4-23 に示す。

投与期間では、204 例中 3 例（1.5%）に試験中止に至った有害事象が発現し、イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群［2.0%（2/102 例）］と 80 mg Q2W AI 投与群［1.0%（1/102 例）］で同程度であった（表 2.7.6.4-22）。

継続投与期間では、試験中止に至った有害事象が 185 例中 6 例（3.2%）に発現し、イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS/Q4W PFS 投与群［3.2%（3/94 例）］と 80 mg Q2W AI/Q4W PFS 投与群［3.3%（3/91 例）］で同程度であった（表 2.7.6.4-23）。

2.7.6.4.1.6.5.2　注目すべき重要な有害事象

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、血球減少症（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症）、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、悪性腫瘍、うつ病、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患、並びにクローン病及び潰瘍性大腸炎を評価した。

＜感染症＞

投与期間では、204 例中 28 例（13.7%）で感染症が認められた。最も高頻度に認められた感染症は上気道感染［9 例（4.4%）］であった。継続投与期間では、185 例中 2 例（1.1%）が非重篤な感染症の TEAE により試験を中止した。感染症の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。

＜血球減少症＞

投与期間では、204 例中 4 例（2.0%）で血球減少症が認められ、これらは好中球減少症、貧血、リンパ節症、血小板減少症（各 1 件）であった。いずれの TEAE も非重篤であり、試験中止に至った TEAE は認められなかった。血球減少症の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。継続投与期間では、185 例中 2 例（1.1%）で血球減少症が認められ、これらの事象の重症度は軽度又は中等度であった。

＜アレルギー／過敏症＞

投与期間に 204 例中 9 例（4.4%）でアレルギー／過敏症が認められた。うち 2 例（1.0%）はアナフィラキシー反応、7 例（3.4%）は非アナフィラキシー反応に該当した。継続投与期間では、185 例中 7 例（3.8%）でアレルギー／過敏症が認められ、これらはアレルギー性鼻炎（2 件）、接触性皮膚炎、全身性皮疹、湿疹、発疹、膿疱性皮疹（各 1 件）であり、いずれの TEAE も非アナフィラキシー反応に該当した。これらの TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。また、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。

＜注射部位反応＞

投与期間では、注射部位反応が 204 例中 26 例（12.7%）で認められ、重症度は軽度又は中等度であった。本事象はイキセキズマブ 80 mg Q2W AI 投与群 102 例中 16 例（15.7%）で、80 mg Q2W PFS 投与群 102 例中 10 例（9.8%）で発現した。本事象の発現割合は 80 mg Q2W AI 投与群で高かったが、第 III 相ピボタル試験（I1F-MC-RHAZ、I1F-MC-RHBA 及び I1F-MC-RHBC 試験）における導入投与期間のイキセキズマブ投与群全体の発現割合［AZ 試験では、14.0%（121/865 例）］と同程度であった。継続投与期間では、注射部位反応が 185 例中 10 例（5.4%）で認められた。これらは、注射部位反応（4 例、2.2%）、注射部位紅斑、注射部位疼痛（各 2 例、1.1%）、注射部位内出血、注射部位浮腫、注射部位腫張（各 1 例、0.5%）であり、高度な TEAE は認められなかった。また、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。

＜心血管イベント＞

投与期間では、心血管イベントは 204 例中 2 例（1.0%）で認められ、うち 1 例は急性心筋梗塞（重篤な有害事象）であった。継続投与期間では、心血管イベントは 185 例中 2 例（1.1%）で認められ、上室性頻脈及び心肺停止であった。心肺停止の 1 例については、死亡が報告された。

＜肝関連事象＞

投与期間では、肝障害に関連する TEAE は 204 例中 2 例（1.0%）に認められ、脂肪肝及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 例（0.5%）であった。脂肪肝が発現した被験者では、継続投与期間に基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加が認められた。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が発現した被験者では、ベースライン時からγ-グルタミルトランスフェラーゼは高値であり、その後さらなる増加が認められ、試験期間を通じて基準値の上限を超えていた。本被験者は、ベースライン時にわずかに ALT 増加が認められ、本事象は治験薬の投与中に回復した。肝障害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。継続投与期間では、肝障害に関連する TEAE は 185 例中 2 例（1.1%）に認められ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇が各 1 例（0.5%）であった。肝障害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。

＜悪性腫瘍＞

投与期間に 204 例中 1 例（0.5%）で皮膚有棘細胞癌（重篤な有害事象）及び 1 例（0.5%）で甲状腺新生物が発現した。試験中止に至った有害事象は認められなかった。継続投与期間では悪性腫瘍は認められなかった。

＜うつ病＞

投与期間に 204 例中 1 例（0.5%）でうつ病が発現した。本事象の重症度は中等度であり、無作為化より約 2 ヵ月後に発現し、10 ヵ月後に回復した。本被験者は抗うつ剤の投与を受けていた。本事象は重篤な有害事象の基準に合致せず、被験者は試験を中止しなかった。継続投与期間ではうつ病は認められなかった。

＜ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患＞

投与期間及び継続投与期間で、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。

＜クローン病及び潰瘍性大腸炎＞

投与期間及び継続投与期間では、クローン病及び潰瘍性大腸炎は認められなかった。

2.7.6.4.1.6.6　臨床検査値

安全性解析対象集団を対象とした投与期間のベースライン後の臨床検査値異常を表 2.7.6.4-24 に示す。

投与期間に 10%を超える被験者で認められた血液学的及び生化学的検査値の異常は、血清中重炭酸塩の減少［93 例中 39 例（41.9%）］、超低比重リポタンパクコレステロールの増加［121 例中 25 例（20.7%）］及びクレアチニンクリアランスの増加［100 例中 14 例（14.0%）］などであった（表 2.7.6.4-24）。

2.7.6.4.1.6.7　バイタルサイン

治験薬投与開始後にバイタルサインの異常値が認められたが、その被験者数はわずかであった。

2.7.6.4.1.6.8　心電図

安全性解析対象集団を対象とした投与期間のベースライン後の QT 及び corrected QT（QTc）間隔延長を表 2.7.6.4-25 に、継続投与期間集団を対象とした継続投与期間のベースライン後の QT 及び QTc 間隔延長を表 2.7.6.4-26 に示す。

投与期間及び継続投与期間に、ベースライン後の最大 QT 間隔、corrected QT using Fridericia's correction factor（QTcF）、又は clinical trial population based correction factor（QTcLCTPB）がベースライン時の最大値より 60 msec 以上増加した被験者はいなかった。QTcF 又は QTcLCTPB の性差を考慮した基準値から逸脱した、又は 500 msec 以上の値を示した被験者もいなかった（表 2.7.6.4-25、表 2.7.6.4-26）。

2.7.6.4.1.6.9　免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

安全性解析対象集団を対象とした投与期間の各ベースライン後来院及び全体の抗イキセキズマブ抗体発現状況を表 2.7.6.4-27 に示す。

投与期間に 202 例中 20 例（9.9%）で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。このうち、イキセキズマブに対する中和抗体は 2 例のみに認められた（表 2.7.6.4-27）。

2.7.6.4.1.7　結論

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イキセキズマブを開始用量 160 mg で皮下投与した際の薬物動態は、イキセキズマブ 80 mg Q2W PFS 投与群及び 80 mg Q2W AI 投与群で同程度であった。イキセキズマブ 80 mg Q2W AI 投与群の薬物動態は 80 mg Q2W PFS 投与群のそれと同程度であり、また、その有効性及び安全性はプレ

フィルドシリンジを用いた第 III 相ピボタル試験（I1F-MC-RHAZ、I1F-MC-RHBA 及び I1F-MC-RHBC 試験）と一致した。本試験の結果より、オートインジェクターはイキセキズマブを皮下投与する際に有用な注入器であることが示された。

M2.7.6.4.1.8　付録

医薬品部会不提出部分（102 頁～176 頁）

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）

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

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イキセキズマブ（LY2439821）の有効性を評価する用量反応試験

実施医療機関数及び実施国

23 施設（米国及びデンマーク）

試験実施期間

2010 年 4 月[redacted]日～試験実施中

中間解析のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（すべての被験者が Part A を完了した時点）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- 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（PASI 75 達成率）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（PASI 改善率）について回帰分析を用いて推定する。

副次的目的

- 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］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）。
- sPGA スコアにおけるイキセキズマブのプラセボに対する優越性及び投与群別の反応性を検討する（12 週時）。
- sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率を検討する（20 週時）。
- イキセキズマブの用法・用量とヘルスアウトカム評価項目との関連性を検討する。
- イキセキズマブの安全性及び忍容性を検討する。
- 抗イキセキズマブ抗体の抗体価測定により、イキセキズマブの免疫原性を検討する。
- 20 週時に有効性が認められた被験者において、有効性維持を評価する（Part A）。

- 乾癬患者にイキセキズマブを反復投与したときの薬物動態を検討する。
- イキセキズマブの各用法・用量における臨床反応及び全身曝露量との関連性を検討する。
- PASI 及び sPGA を用いて、イキセキズマブの長期投与時の有効性（Part B）を検討する。

探索的目的

- 疾患及び薬物活性と遺伝子、血液及び皮膚バイオマーカーの関連性を検討する。
- イキセキズマブ長期投与時の頭皮、爪、及び掌蹠の病変に対する有効性を検討する。

さらに、非盲検化後に以下の追加解析を実施した。

- PASI 90 を達成した被験者の割合（PASI 90 達成率）及び PASI 100 を達成した被験者の割合（PASI 100 達成率）
- PASI 75 及び PASI 90 達成率の体重別（100 kg 以上及び 100 kg 未満）部分集団解析

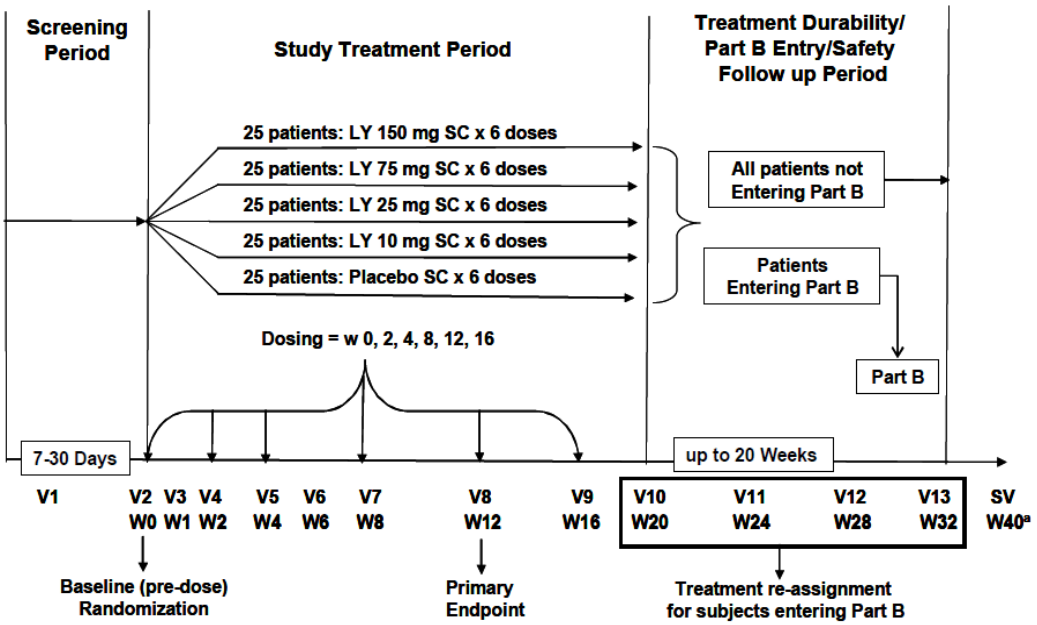
試験デザイン

本試験は 18 歳以上の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象にした、第 II 相、多施設共同試験であり、各用量群において、イキセキズマブ皮下投与時の有効性、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価した。本試験は以下の 2 パートに分けて実施した（図 2.7.6.5-1 及び図 2.7.6.5-2）。すべての被験者が Part A の来院を終えた後に、その時点で使用可能な情報を用いた中間解析を実施した。本項にはその結果を記載する。

Part A

無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量反応試験であり、7～30 日のスクリーニング期間（Screening Period）、20 週間の治験薬投与期間（Study Treatment Period）及び最長 20 週間の後観察期間（Treatment Durability/Part B Entry/Safety Follow Up Period）からなる。イキセキズマブ投与群（10、25、75 又は 150 mg）又はプラセボ投与群に各 25 例を無作為化し、0、2、4、8、12 及び 16 週時に皮下投与した。

有効性は各時点で評価し、主要評価項目は 12 週時の PASI 75 達成率とした。主な副次的評価項目は 12 週時に評価した。12 週時で認められた有効性の持続を評価するため、治験薬投与期間は 20 週時（16 週時の最終投与から 4 週後）までとした。また、治験薬への反応性について、最大効果が 12 週時までに得られるか評価した。



Abbreviations: LY = ixekizumab (LY2439821); SC = subcutaneous; SV = safety visit; V = study visit; W = week.
[a] Only patients who must be followed for neutropenia will return for an SV 24 weeks after the last injection (Week 40).

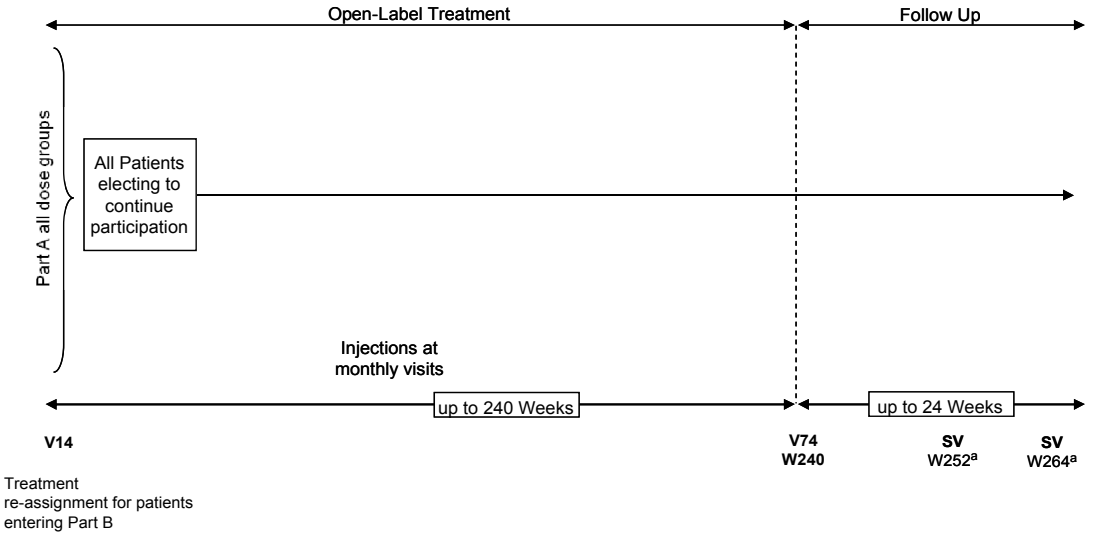
（RHAJ 試験 CSR Figure RHAJ.9.1.）

図 2.7.6.5-1　　試験デザイン（RHAJ 試験、Part A）

Part B（任意）

長期継続、非盲検試験であり、最長 240 週間の継続投与期間（Open-Label Treatment Period）及び最長 24 週間の後観察期間（Follow Up Period）からなる。Part B では、イキセキズマブ 120 mg を 4 週に 1 回投与した。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、イキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回皮下投与した。

Part A を完了した被験者は Part B へ参加できるものとした。以下に記載するように Part B への移行時期は、20 週時から 32 週時における PASI 75 の達成状況に応じて被験者ごとに異なった。20 週時に PASI 75 未満の被験者は、20 週時から Part B に移行可とした。20 週時に PASI 75 を達成している被験者は、引き続き月 1 回の来院時（24、28、32 週時）に有効性の評価を受け、PASI 75 未満となった時点で Part B に移行した。32 週時に PASI 75 を維持している被験者は Part B に移行可とした。Part A のみに参加し、Part B に参加しない被験者は、後観察期間中（20 週時以降、最長 32 週時まで）、有効性の維持及び安全性の評価を受けた。



Abbreviations: V=study visit; W=week; SV=safety visit
[a] Only patients who must be followed for neutropenia will return for an SV 12 weeks after the last injection (V74/Week 240). Only patients who continue to have neutropenia at Week 252 will return for an additional SV 12 weeks later (Week 264).
（RHAJ 試験 CSR Figure RHAJ. 9.2.）

図 2.7.6.5-2 試験デザイン（RHAJ 試験、Part B）

被験者数

計画被験者数：合計 125 例

無作為化被験者数：合計 142 例（イキセキズマブ投与群 115 例、プラセボ投与群 27 例）

Part A 完了被験者数：合計 129 例

Part B に組み入れられた被験者数：合計 120 例

選択基準

Part A、B 共通

- 歩行可能な 18 歳以上の男性又は女性患者
- 男性患者の場合、試験期間中は確実な避妊法を用いることに同意すること
- 以下のいずれかに該当する女性患者
  - 妊娠検査結果が陰性の妊娠可能な女性患者で、試験期間中、確実な避妊法を用いることに同意した患者
  - 以下の定義に該当する妊娠の可能性がない女性
    - 避妊手術（子宮摘出手術、両側卵巣摘出術、又は卵管結紮）を受けている。
    - 46 歳以上で、12 ヵ月間以上月経がみられていない。
    - 40～45 歳で、妊娠検査結果が陰性であり、12 ヵ月間以上月経がみられず、卵胞刺激ホルモン検査で妊娠の可能性がないことが確認されている。
- 無作為化の前 6 ヵ月以上にわたって慢性の局面型皮疹を有する乾癬と診断された患者

- スクリーニング及びベースラインで PASI スコアが 12 以上の患者
- スクリーニング及びベースラインで、sPGA スコアが 3 以上の患者
- 体表面積（BSA）の 10%以上を占める乾癬病変を有する患者
- 乾癬の全身療法の対象となる患者

Part B のみ

- Part A を 20 週時まで完了した被験者

除外基準

Part A、B 共通

- 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症又は滴状乾癬を有する患者
- ベースライン前 12 週間以内に臨床的に重要な乾癬の急性増悪が認められた患者
- ベースライン前 4 週間以内に、全身性の乾癬治療法［内服ソラレン長波長紫外線（PUVA）療法、シクロスポリン、副腎皮質ステロイド薬、メトトレキサート、経口レチノイド薬、ミコフェノール酸モフェチル、thioguanine、ヒドロキシカルバミド、シロリムス、アザチオプリンなど］又は光線療法［短波長紫外線（UVB）療法、日焼けマシーンでの自己療法、又は治療目的の日光浴など］を受けた患者
- ベースライン前 2 週間以内に、外用乾癬療法を受けた患者。ただし、クラス 6（mild：desonide など）又はクラス 7（least potent：ヒドロコルチゾンなど）のステロイド外用薬は、顔面、腋窩及び性器に限り使用できることとした。
- ベースライン前の以下の期間内に生物学的製剤を使用した患者、又はベースライン前の 5 半減期以内に何らかの生物学的製剤を使用した患者
  - <28 日：エタネルセプト
  - <56 日：インフリキシマブ又はアダリムマブ
  - <60 日：alefacept
  - <8 ヵ月：ウステキヌマブ
- 治験実施計画書で許容されていない併用薬や併用療法を受けている、又は受けると予想される患者（治験依頼者により承認された場合を除く）
- 現在、医薬品もしくは医療機器の適応外使用の試験に参加している患者、又はスクリーニング前 30 日以内にこれらの試験を中止した患者（プラセボを除く）
- 科学的又は医学的に本試験との両立が不可能であると判断される医学的研究に参加している患者
- 過去に本試験を完了又は中止した患者
- ベースライン前 12 週間以内に生ワクチンの接種を受けた患者、試験期間中に生ワクチンの接種を受ける予定がある患者、又はベースライン前 12 週間以内にワクチンの臨床試験に参加した患者。治験担当医師は、患者のワクチン接種状況を確認し、治験薬投与前の感染症予防を目的とした成人への生ワクチン以外のワクチン接種については各国のガイドラインに従うこととした。
- 治験薬投与開始前 5 日以内に何らかの感染症に罹患した患者（38°C 以上の発熱など）

- B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルスもしくはヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性、又はこれらのウイルスを有すると診断された患者。B 型肝炎ウイルス抗体陽性は、B 型肝炎表面抗原陽性（HBsAg+）、又は抗 B 型肝炎コア抗体陽性（HBcAb+）かつ抗 B 型肝炎表面抗体陰性（HBsAb-）と定義した。
- 易感染状態の患者
- 重篤な全身もしくは局所感染症（伝染性単核症様疾患、帯状疱疹など）に罹患している患者、又はベースライン前 12 週間以内にこれらの既往のある患者
- 活動性又は潜在性の結核と診断された患者
- 甲状腺刺激ホルモンの検査結果が基準範囲外であった患者
- 非代償性心不全、水分過負荷もしくは心筋梗塞既往のある患者、又はベースライン前 12 週間以内に虚血性心疾患もしくはその他の重篤な心疾患が認められた患者
- 慢性肝疾患、末梢血管疾患、脳血管疾患又はてんかんの既往のある患者
- コントロール不良の重大な肝疾患、腎疾患、消化器疾患、呼吸器疾患、脳心血管疾患、内分泌疾患、神経疾患、精神神経疾患、免疫系疾患もしくは血液疾患、又はデータの解析に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した患者
- 収縮期血圧>160 mm Hg 又は拡張期血圧>100 mm Hg のコントロール不良の高血圧の患者
- リンパ増殖性疾患を罹患しているもしくは既往のある患者、リンパ増殖性疾患の兆候もしくは症状が認められる患者、活動性の原発性もしくは再発性の悪性疾患に罹患している患者、又は臨床的に重要な悪性腫瘍が寛解して 5 年未満の患者
- ヒト化モノクローナル抗体に対する先天性過敏症もしくはアレルギーの既往がある患者、複数の薬剤に対して臨床的に重要な薬物アレルギーのある患者、重度の薬物アレルギーのある患者、副腎皮質ステロイドの局所使用に不耐性の患者、治療後の重度の過敏症の既往がある患者
- スクリーニングで、臨床的に重要と判断された基準範囲外の臨床検査結果が認められた患者又は以下のいずれかの臨床検査異常値に該当する患者
  - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 2 倍を上回った患者
  - ヘモグロビンが 8.5 g/dL（85.0 g/L）未満の男性患者又は 8.0 g/dL（80.0 g/L）未満の女性患者
  - 総白血球数が 3000/μL 未満の患者
  - 好中球数が 1500/μL 未満の患者
  - 総血小板数が 100,000/μL 未満の患者
- スクリーニングで、臨床的に重要と判断される心電図の異常が認められた患者
- スクリーニング前 1 ヵ月以内に、500 mL 以上の献血を行った患者
- 過去 2 年間に慢性的なアルコール乱用又は静注薬物の乱用のある患者
- 試験期間中、アルコール、カフェイン及びタバコの摂取量並びに運動量の維持が困難又は同意できない患者
- 授乳中の女性患者

- 治験実施計画書の内容を遵守し遂行することができないと治験担当医師が判断した患者
- 本試験に直接関係する実施医療機関の担当者又はその近親者である患者
- 治験依頼者の社員又は治験依頼者から委託を受けた者

Part B のみ

- Part A で、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した被験者
- Part A で、治験薬の投与継続により有害な影響を及ぼすと判断される有害事象が発現した被験者

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

Part A

イキセキズマブ（10、25、75 又は 150 mg）又はプラセボを 0、2、4、8、12 及び 16 週時に皮下投与した。

Part B

イキセキズマブ 120 mg を 4 週に 1 回皮下投与した。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、投与量を 80 mg に変更した。Part B の治験薬投与期間は最長 240 週間とした。

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目：12 週時点の PASI 75 達成率

副次的評価項目：PASI 90、PASI 100、sPGA（0 又は 1）、被験者による疼痛度の評価（関節炎）、爪乾癬重症度指数（NAPSI）、頭皮乾癬重症度指数（PSSI）、掌蹠の乾癬の面積と重症度の指標（PPASI）

＜ヘルスアウトカム＞

皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）、Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）、自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価（QIDS-SR16）、被験者による疾患活動性の全般的評価、かゆみの評価（visual analogue scale、VAS）、Medical Outcomes Study Sleep scale（MOS-S）、Psoriasis Medical Care Resource Utilization（PMRU）、仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（WPAI Q）、Medical Outcome Study 36‐Item Short Form 健康調査票（SF-36）

＜生体試料分析＞

血清中イキセキズマブ濃度

＜薬物動態＞

母集団薬物動態解析により算出した以下の薬物動態パラメータ：

皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（F）、一次吸収速度定数（Ka）、吸収のラグタイム、クリアランス（CL）、コンパートメント間のクリアランス（Q）、中央コンパートメントの分布容積（V2）、末梢コンパートメントの分布容積（V3）

＜薬力学＞

高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）、各種サイトカイン、炎症性マーカー及び探索的バイオマーカー検討のため血液及び皮膚生検標本

＜安全性＞

有害事象、注目すべき重要な有害事象、重篤な有害事象、併用薬、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、臨床検査値［生化学検査、血液学的検査、尿検査、安全性に関連するバイオマーカー、リンパ球サブセット、血清免疫グロブリン（IgA、IgG 及び IgM）］、免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

＜トランスレーショナルメディシン＞

末梢血中 Th17 細胞、血清、血漿及びリボ核酸（RNA）、乾癬の原因遺伝子及び乾癬との関連が示唆される遺伝子の解析並びにその活性解析のための保存検体［デオキシリボ核酸（DNA）を含む］、皮膚生検標本

解析方法

特に指定がない限り、連続変数は t 検定、分散分析（Analysis of variance、ANOVA）又は共分散分析（Analysis of covariance、ANCOVA）、カテゴリー変数はカイ 2 乗検定又は Fisher の直接確率計算を用いて解析した。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）を用いる場合は、ベースライン値を共変量とし、投与群、時点、及びそれらの交互作用を固定効果とした。有意水準は両側 5%とした。多重性の調整は行わなかった。

Part A における有効性及び安全性評価項目の解析では、無作為化前の最終観測値をベースラインと定義した。また、Part B における有効性及び安全性評価項目の解析では、Part B でのイキセキズマブ 120 mg 投与開始前の最終観測値及び 80 mg 投与開始前の最終観測値を共にベースラインと定義した。

＜有効性＞

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集団のうち、治験薬の投与を受け、ベースライン後に PASI の評価を 1 回以上受けた被験者集団とした。mITT 解析対象集団における解析結果の頑健性を確認するため、有効性の主要な解析を Per Protocol Set（PPS）解析対象集団についても実施した。PPS 解析対象集団は、mITT 解析対象集団のうち、治験薬の投与を遵守し、12 週時までの来院を完了し、かつ重大な治験実施計画書

違反がない被験者集団とした。20 週時から 32 週時までの有効性の維持の評価には後観察解析対象集団を用いた。後観察解析対象集団は、mITT 解析対象集団のうち、Part A の治験薬投与期間を完了し、かつ 20 週時に PASI 75 を達成した被験者とした。

主要評価項目である 12 週時の PASI 75 達成率のイキセキズマブ各投与群とプラセボ投与群の対比較には Fisher の直接確率計算（両側検定、有意水準 5%）を用いた。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 の評価を要約し、イキセキズマブの各投与群とプラセボ投与群を統計学的に比較した。12 週時の 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。また、PASI 75 達成率における用量反応性の検討には非線形ロジスティック回帰モデルを用いた。

Part B

Part B の解析は、Part B の継続投与期間に移行したすべての被験者を対象とした。Part B では、全被験者がイキセキズマブ 120 mg の投与を受け、途中から投与量を 80 mg へ変更したため、統計学的な検定は行わなかった。

＜ヘルスアウトカム＞

ヘルスアウトカム評価項目の解析には、mITT 解析対象集団を用いた。主なヘルスアウトカム評価項目は、ANCOVA を用いて解析した。

＜薬物動態＞

母集団薬物動態解析には NONMEM（Version 7）を用い、非線形混合効果モデルにより解析した。母集団薬物動態解析では、年齢、スクリーニング時の体重［連続変数及びカテゴリー変数（100 kg 未満、100 kg 以上）］、性別、ステロイド外用薬の併用、人種、体格指数（BMI）、BSA、イキセキズマブ投与量、ベースラインの PASI スコア、抗イキセキズマブ抗体の抗体価、hsCRP、総ビリルビン値、及びクレアチニンクリアランス（CrCl、Cockcroft-Gault 式）とイキセキズマブの薬物動態パラメータの関係を評価した。

＜薬物動態／薬力学＞

PASI スコアのベースラインからの変化量の推移を検討し、イキセキズマブ曝露量の関数としてモデル化した。母集団薬力学解析では、年齢、性別、体重、BSA、CrCl、BMI、ベースラインの hsCRP、ベースラインの PASI スコア、抗イキセキズマブ抗体の抗体価、人種、副腎皮質ステロイド外用薬の併用、イキセキズマブ投与量、及び 12 週時点の PASI 75 達成状況（RESP）を共変量とした。また、第 III 相試験の用量設定のため、曝露量 - 反応モデルを構築した。

＜安全性＞

Part A

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。安全性解析対象集団は、無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者とした。

安全性評価項目は投与群別又は時点別に解析した。免疫原性は投与群別に要約した。

なお、治験薬投与開始時以降の抗イキセキズマブ抗体発現を、抗体価が希釈倍率でベースラインから 2 段階又は 4 倍以上に上昇した場合と定義した。

Part B

Part B の解析は、Part B の継続投与期間に移行したすべての被験者を対象とした。Part B では、統計学的な検定は行わなかった。

＜被験者数の設定根拠＞

イキセキズマブを至適用量で 12 週間投与したとき、PASI 75 達成率は 70%以上と推定され、プラセボ投与群より 60%高いと仮定した。この場合、1 群あたり 25 例とすると Fisher の直接確率計算（両側有意水準 5%）を用いたイキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の対比較において、群間差の検出力は 99%を上回った。また、有意水準を 5%とした片側検定において、PASI 75 達成率が 33%の投与群と 70%の投与群の差の検出力は 80%であった。1 群あたり 25 例とすると、イキセキズマブ投与群における PASI 75 達成率（真の達成率が 70%）の信頼係数両側 95%の信頼区間は 52%～88%であった。

2.7.6.5.1 試験成績

本試験では、すべての被験者が Part A の 12 週時、20 週時及び 32 週時の来院を終えた時点で、計 3 回の中間解析を行った。本項では Part A で実施した中間解析（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のうち、以下に主要な結果を記載する。

2.7.6.5.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団

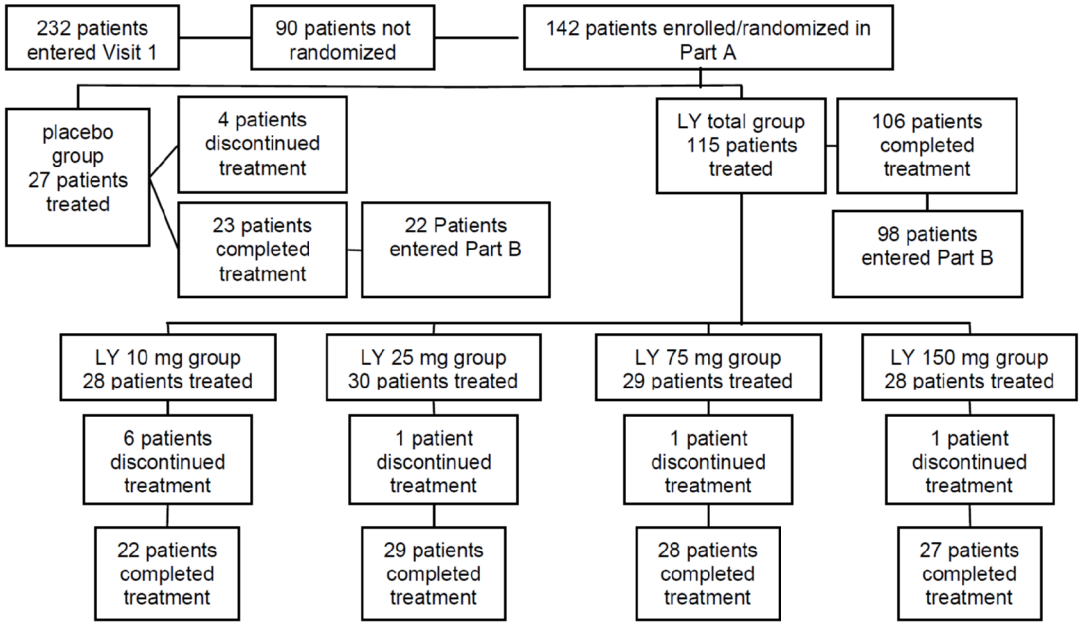
被験者の内訳を図 2.7.6.5-3 に、解析対象集団及び中止理由の内訳を表 2.7.6.5-1 に示す。

本試験では、23 の実施医療機関で計 232 例がスクリーニングを受けた。そのうち、142 例が Part A で無作為化され、115 例にイキセキズマブが、27 例にプラセボが投与された。残りの 90 例は不適格例又は無作為化前の中止例であった。

Part A で無作為化された 142 例中 129 例（90.8%）が Part A を完了し、13 例（9.2%）が Part A で中止した。中止した被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群で 7.8%（9/115 例）、プラセボ投与群で 14.8%（4/27 例）であった。主な中止理由は被験者の意思及び有害事象であった。Part A を完了した 129 例のうち、120 例が Part B に組み入れられた（表 2.7.6.5-1）。

mITT 解析対象集団には、治験薬を投与された 142 例中 141 例が含まれた。プラセボ投与群の 1 例が、治験薬投与後に被験者の意思により試験を中止し、ベースライン後の PASI が欠測となったため、mITT 解析対象集団から除外された。PPS 解析対象集団には、mITT 解析対象集団 141 例中 87 例が含まれた。PPS 解析対象集団からの除外理由は、主に治験実施計画書からの逸脱であり、その多くが来院日の許容範囲の逸脱であった。安全性解析対象集団には治験薬を投与された 142 例全例が含まれた（表 2.7.6.5-1）。

Part A に組み入れられた 142 例中 74 例（52.1%）が、Part A の後観察解析対象集団（20～32 週時）に含まれた。



Abbreviation: LY = ixekizumab (LY2439821).
（RHAJ 試験 CSR Figure RHAJ.10.1.）

図 2.7.6.5-3　被験者の内訳（RHAJ 試験）

表 2.7.6.5-1 解析対象集団及び中止理由の内訳（RHAJ 試験）

	Placebo (N=27)	LY2439821 10 mg SC (N=28)	25 mg SC (N=30)	75 mg SC (N=29)	150 mg SC (N=28)	LY Total (N=115)	Total (N=142)	P-value (1)
Total Number of Subjects								
Safety Population	27(100.0%)	28(100.0%)	30(100.0%)	29(100.0%)	28(100.0%)	115(100.0%)	142(100.0%)	
ITT Population	27(100.0%)	28(100.0%)	30(100.0%)	29(100.0%)	28(100.0%)	115(100.0%)	142(100.0%)	
mITT Population	26 (96.3%)	28(100.0%)	30(100.0%)	29(100.0%)	28(100.0%)	115(100.0%)	141 (99.3%)	
Per Protocol Population	13 (48.1%)	16 (57.1%)	22 (73.3%)	16 (55.2%)	20 (71.4%)	74 (64.3%)	87 (61.3%)	
Number of Subjects								
Completed Treatment (2)	23 (85.2%)	22 (78.6%)	29 (96.7%)	28 (96.6%)	27 (96.4%)	106 (92.2%)	129 (90.8%)	
Discontinued Treatment Early	4 (14.8%)	6 (21.4%)	1 (3.3%)	1 (3.4%)	1 (3.6%)	9 (7.8%)	13 (9.2%)	
Reasons Discontinued Treatment:								
Adverse Event	1 (3.7%)	2 (7.1%)	1 (3.3%)	0	0	3 (2.6%)	4 (2.8%)	0.437
Investigator Decision	0	2 (7.1%)	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.4%)	0.111
Lost to Follow Up	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.7%)	0.585
Protocol Violation	0	0	0	0	0	0	0	
Sponsor Decision	0	0	0	0	0	0	0	
Subject Decision	3 (11.1%)	1 (3.6%)	0	1 (3.4%)	1 (3.6%)	3 (2.6%)	6 (4.2%)	0.359

Note: Percentages are based on the number of subjects in each treatment group. ITT is Intent-to-Treat and mITT is Modified Intent-to-Treat.
(1) Fisher's Exact test comparing across treatment arms.
(2) Subjects complete treatment following administration of study drug at visit 9.
(3) Subjects who complete part A of the study and do not move into part B of the study.
(4) Subjects who discontinue part A during treatment or in the follow-up period.
PAREXEL: /projects/elyli107259/stats/primary/prog/tables/t_disp.sas

	Placebo (N=27)	LY2439821 10 mg SC (N=28)	LY2439821 25 mg SC (N=30)	LY2439821 75 mg SC (N=29)	LY2439821 150 mg SC (N=28)	LY2439821 LY Total (N=115)	Total (N=142)	P-value (1)
Number of Subjects								
Completed Study (3)	0	1 (3.6%)	2 (6.7%)	2 (6.9%)	0	5 (4.3%)	5 (3.5%)	
Discontinued Study Early	5 (18.5%)	7 (25.0%)	1 (3.3%)	3 (10.3%)	1 (3.6%)	12 (10.4%)	17 (12.0%)	
Ongoing in Study	22 (81.5%)	20 (71.4%)	27 (90.0%)	24 (82.8%)	27 (96.4%)	98 (85.2%)	120 (84.5%)	
Reasons Discontinued Study:								
Adverse Event	1 (3.7%)	2 (7.1%)	1 (3.3%)	0	0	3 (2.6%)	4 (2.8%)	0.437
Inclusion/Exclusion Criteria Not Met	0	0	0	0	0	0	0	
Investigator Decision	0	0	0	0	0	0	0	
Lack of Efficacy	1 (3.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0.190
Lost to Follow Up	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.7%)	0.585
Death	0	0	0	0	0	0	0	
Protocol Violation	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.7%)	0.585
Sponsor Decision	0	0	0	0	0	0	0	
Subject Decision	3 (11.1%)	3 (10.7%)	0	3 (10.3%)	1 (3.6%)	7 (6.1%)	10 (7.0%)	0.295
Clinical Relapse	0	0	0	0	0	0	0	

Note: Percentages are based on the number of subjects in each treatment group. ITT is Intent-to-Treat and mITT is Modified Intent-to-Treat.
(1) Fisher's Exact test comparing across treatment arms.
(2) Subjects complete treatment following administration of study drug at visit 9.
(3) Subjects who complete part A of the study and do not move into part B of the study.
(4) Subjects who discontinue part A during treatment or in the follow-up period.
PAREXEL: /projects/elyli107259/stats/primary/prog/tables/t_disp.sas

	Placebo (N=27)	LY2439821 10 mg SC (N=28)	LY2439821 25 mg SC (N=30)	LY2439821 75 mg SC (N=29)	LY2439821 150 mg SC (N=28)	LY2439821 LY Total (N=115)	Total (N=142)	P-value (1)
Number of Subjects Moving to Part B by Visit								
Visit 10	20 (74.1%)	13 (46.4%)	6 (20.0%)	2 (6.9%)	3 (10.7%)	24 (20.9%)	44 (31.0%)	
Visit 11	1 (3.7%)	2 (7.1%)	2 (6.7%)	3 (10.3%)	1 (3.6%)	8 (7.0%)	9 (6.3%)	
Visit 12	1 (3.7%)	1 (3.6%)	5 (16.7%)	3 (10.3%)	2 (7.1%)	11 (9.6%)	12 (8.5%)	
Visit 13	0	4 (14.3%)	14 (46.7%)	16 (55.2%)	21 (75.0%)	55 (47.8%)	55 (38.7%)	
Number of Subjects Not Moving to Part B								
Completed part A	0	1 (3.6%)	2 (6.7%)	2 (6.9%)	0	5 (4.3%)	5 (3.5%)	
Discontinued part A (4)	5 (18.5%)	7 (25.0%)	1 (3.3%)	3 (10.3%)	1 (3.6%)	12 (10.4%)	17 (12.0%)	

Note: Percentages are based on the number of subjects in each treatment group. ITT is Intent-to-Treat and mITT is Modified Intent-to-Treat.
(1) Fisher's Exact test comparing across treatment arms.
(2) Subjects complete treatment following administration of study drug at visit 9.
(3) Subjects who complete part A of the study and do not move into part B of the study.
(4) Subjects who discontinue part A during treatment or in the follow-up period.
PAREXEL: /projects/elyli107259/stats/primary/prog/tables/t_disp.sas

（RHAJ 試験 CSR Table RHAJ.14.1.）

2.7.6.5.1.2 被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的データを表 2.7.6.5-2 に、ベースライン特性を表 2.7.6.5-3 に、局面型皮疹を有する乾癬に対する前治療を表 2.7.6.5-4 に示す。

本試験に参加した被験者の 57.0%が男性であり、90.3%が白人であった。全体の平均年齢は 46.19 歳であり、BMI の平均値は 31.51 kg/m^2 であった。乾癬の罹病期間の平均値は 16.50 年であった。ベースラインの疾患特性は、BSA に占める乾癬病変の割合の平均値が 21.1%、sPGA スコアの平均値が 3.3、PASI スコアの平均値が 17.83 であった。

人口統計学的データ及びベースライン特性について、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統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.6.5-2）。

また、91.5%の被験者が乾癬に対する治療薬の使用経験があった。最も多く使用されていたのは局所用の処方薬であり、58.5%の被験者が使用していた。生物学的製剤は 41.5%の被験者が使用し、生物学的製剤以外の全身性の乾癬治療法を 35.2%の被験者が使用していた（表 2.7.6.5-4）。

表 2.7.6.5-2 人口統計学的データ（安全性解析対象集団）（RHAJ 試験）

	Placebo (N=27) n (%)	LY 10 mg (N=28) n (%)	LY 25 mg (N=30) n (%)	LY 75 mg (N=29) n (%)	LY 150 mg (N=28) n (%)	LY Total (N=115) n (%)	All Patients (N=142) n (%)
Age (years)							
Mean (SD)	45.00 (12.757)	47.65 (11.198)	45.93 (14.527)	46.37 (12.501)	45.97 (12.997)	46.47 (12.738)	46.19 (12.710)
p-value[a]	-	0.445	0.785	0.691	0.78	-	-
Gender							
Male	14 (51.9)	16 (57.1)	18 (60.0)	19 (65.5)	14 (50.0)	67 (58.3)	81 (57.0)
Female	13 (48.1)	12 (42.9)	12 (40.0)	10 (34.5)	14 (50.0)	48 (41.7)	61 (43.0)
p-value[a]	-	0.789	0.599	0.416	>0.999	-	-
Race							
Caucasian	25 (92.6)	27 (96.4)	28 (93.3)	24 (82.8)	25 (89.3)	104 (90.4)	129 (90.8)
Non-Caucasian	2 (7.4)	1 (3.6)	2 (6.7)	5 (17.2)	3 (10.7)	11 (9.6)	13 (9.2)
Black or African American	2 (7.4)	0	1 (3.3)`	2 (6.9)	2 (7.1)	5 (4.3)	7 (4.9)
Asian	0	1 (3.6)	0	2 (6.9)	1 (3.6)	4 (3.5)	4 (2.8)
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (3.3)	1 (3.4)	0	2 (1.7)	2 (1.4)
p-value[a]	-	0.611	>0.999	0.424	>0.999	-	-
Ethnicity							
Hispanic or Latino	5 (18.5)	5 (17.9)	7 (23.3)	4 (13.8)	4 (14.3)	20 (17.4)	25 (17.6)
Not Hispanic or Latino	22 (81.5)	23 (82.1)	23 (76.7)	25 (86.2)	24 (85.7)	95 (82.6)	117 (82.4)
p-value[a]	-	>0.999	0.751	0.725	0.729	-	-
Height (cm)							
Mean (SD)	172.09 (9.817)	171.74 (9.252)	172.02 (11.376)	172.80 (7.886)	170.99 (7.931)	171.90 (9.153)	171.93 (9.248)
p-value[a]	-	0.891	0.979	0.777	0.665	-	-
Weight (kg)							
Mean (SD)	92.36 (23.456)	95.34 (27.713)	97.33 (25.534)	94.69 (26.597)	87.80 (24.435)	93.86 (25.997)	93.57 (25.460)
p-value[a]	-	0.667	0.465	0.734	0.51	-	-
Weight Group							
<100 kg	17 (63.0)	18 (64.3)	18 (60.0)	19 (65.5)	18 (64.3)	73 (63.5)	90 (63.4)
≥100 kg	10 (37.0)	10 (35.7)	12 (40.0)	10 (34.5)	10 (35.7)	42 (36.5)	52 (36.6)
p-value[a]	-	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	-	-
BMI[b]							
Mean (SD)	31.32 (8.034)	32.18 (8.461)	32.61 (6.952)	31.53 (7.738)	29.84 (7.413)	31.56 (7.621)	31.51 (7.673)
p-value[a]	-	0.68	0.531	0.92	0.479	-	-
Country							
Denmark	0	1 (3.6)	1 (3.3)	1 (3.4)	0	3 (2.6)	3 (2.1)
United States	27 (100.0)	27 (96.4)	29 (96.7)	28 (96.6)	28 (100.0)	112 (97.4)	139 (97.9)
p-value[a]	-	>0.999	>0.999	>0.999	-	-	-

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BMI = body mass index; LY = ixekizumab (LY2439821); N = number of patients; n = number; SD = standard deviation.

Notes: Percentages are based on the number of patients with data available in each treatment group. Baseline scores are derived from data collected at Visit 2 (prior to first dose). There were no statistically significant differences in data compared across treatment arms or when ixekizumab dose groups were compared with placebo.

[a] Compares each ixekizumab dose arm vs placebo. Continuous parameters are analyzed using ANOVA and categorical variables are analyzed using Fisher's exact test.

[b] BMI is calculated as weight in kg/(height in cm/100)^2.

（RHAJ 試験 CSR Table RHAJ.11.1.）

表 2.7.6.5-3　ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）（RHAJ 試験）

	Placebo (N=27) n (%)	LY 10 mg (N=28) n (%)	LY 25 mg (N=30) n (%)	LY 75 mg (N=29) n (%)	LY 150 mg (N=28) n (%)	LY Total (N=115) n (%)	All Patients (N=142) n (%)
Baseline PASI							
No. of Patients	27	28	30	29	28	115	142
Mean (SD)	16.45 (5.263)	19.18 (7.955)	18.55 (4.942)	17.20 (4.262)	17.70 (6.211)	18.15 (5.948)	17.83 (5.845)
p-value[a]	-	0.086	0.179	0.633	0.432	-	-
Baseline sPGA							
No. of Patients	27	28	30	29	28	115	142
Mean (SD)	3.3 (0.55)	3.3 (0.48)	3.4 (0.49)	3.2 (0.51)	3.3 (0.44)	3.3 (0.48)	3.3 (0.49)
p-value[a]	-	0.929	0.8	0.489	0.534	-	-
% BSA with Psoriasis Involvement							
No. of Patients	27	28	30	29	28	115	142
Mean (SD)	18.5 (11.86)	22.4 (17.69)	22.3 (12.30)	21.0 (11.24)	20.9 (13.11)	21.7 (13.60)	21.1 (13.30)
p-value[a]	-	0.286	0.29	0.496	0.507	-	-
Disease Duration (years)							
No. of Patients	27	28	30	29	28	115	142
Mean (SD)	15.36 (11.300)	21.19 (12.023)	17.67 (11.332)	13.46 (10.143)	14.79 (10.111)	16.77 (11.187)	16.50 (11.182)
p-value[a]	-	0.051	0.43	0.52	0.851	-	-
Baseline VAS Score							
No. of Patients	4	7	11	9	8	35	39
Mean (SD)	37.0 (28.53)	40.4 (29.99)	34.9 (32.14)	35.2 (19.40)	45.0 (27.43)	38.4 (26.90)	38.3 (26.68)
p-value[a]	-	0.846	0.899	0.916	0.642	-	-
Nail Psoriasis							
No. of Patients	27	28	30	29	28	115	142
Yes	17 (63.0)	13 (46.4)	10 (33.3)	10 (34.5)	10 (35.7)	43 (37.4)	60 (42.3)
No	10 (37.0)	15 (53.6)	20 (66.7)	19 (65.5)	18 (64.3)	72 (62.6)	82 (57.7)
p-value[a]	-	0.282	0.035	0.06	0.06	-	-
Baseline NAPSI							
No. of Patients	17	13	10	10	10	43	60
Mean (SD)	35.00 (28.129)	41.91 (44.821)	34.90 (37.675)	44.99 (46.921)	46.50 (51.733)	42.06 (44.072)	40.06 (40.095)
p-value[a]	-	0.651	0.995	0.546	0.487	-	-
Scalp Psoriasis							
No. of Patients	27	28	30	29	28	115	142
Yes	21 (77.8)	21 (75.0)	24 (80.0)	18 (62.1)	22 (78.6)	85 (73.9)	106 (74.6)
No	6 (22.2)	7 (25.0)	6 (20.0)	11 (37.9)	6 (21.4)	30 (26.1)	36 (25.4)
p-value[a]	-	>0.999	>0.999	0.252	>0.999	-	-

	Placebo (N=27) n (%)	LY 10 mg (N=28) n (%)	LY 25 mg (N=30) n (%)	LY 75 mg (N=29) n (%)	LY 150 mg (N=28) n (%)	LY Total (N=115) n (%)	All Patients (N=142) n (%)
Baseline PSSI							
No. of Patients	21	21	24	18	22	85	106
Mean (SD)	19.6 (14.20)	19.5 (14.62)	20.5 (13.69)	13.8 (8.71)	19.4 (11.97)	18.5 (12.64)	18.8 (12.90)
p-value[a]	-	0.981	0.82	0.163	0.949	-	-
Palmoplantar Psoriasis							
No. of Patients	27	28	30	29	28	115	142
Yes	2 (7.4)	4 (14.3)	5 (16.7)	4 (13.8)	2 (7.1)	15 (13.0)	17 (12.0)
No	25 (92.6)	24 (85.7)	25 (83.3)	25 (86.2)	26 (92.9)	100 (87.0)	125 (88.0)
p-value[a]	-	0.669	0.427	0.671	>0.999	-	-
Baseline PPASI							
No. of Patients	2	4	4	2	2	12	14
Mean (SD)	2.20 (1.414)	16.65 (24.082)	6.75 (2.265)	3.20 (2.263)	14.40 (7.920)	10.73 (14.035)	9.51 (13.283)
p-value[a]	-	0.271	0.721	0.946	0.414	-	-
Psoriatic Arthritis							
No. of Patients	27	28	30	29	28	115	142
Yes	4 (14.8)	7 (25.0)	11 (36.7)	9 (31.0)	8 (28.6)	35 (30.4)	39 (27.5)
No	23 (85.2)	21 (75.0)	19 (63.3)	20 (69.0)	20 (71.4)	80 (69.6)	103 (72.5)
p-value[a]	-	0.503	0.077	0.209	0.329	-	-

Abbreviations: AE = adverse event; ANOVA = analysis of variance; BSA = body surface area; LY = ixekizumab (LY2439821); N = number of patients; n = number; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; No. = number; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PPASI = Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSSI = Psoriasis Scalp Severity Index; SD = standard deviation; sPGA = static Physician's Global Assessment; VAS = visual analog scale.

Notes: Percentages are based on the number of patients with data available in each treatment group. Baseline scores are derived from data collected at Visit 2 (prior to first dose). There were no statistically significant differences in data compared across treatment arms or when ixekizumab dose groups were compared with placebo.

[a] Compares each ixekizumab dose arm vs placebo. Continuous parameters are analyzed using ANOVA and categorical variables are analyzed using Fisher's exact test.

（RHAJ 試験 CSR Table RHAJ.11.2.）

表 2.7.6.5-4 乾癬に対する前治療（安全性解析対象集団）（RHAJ 試験）

	Placebo (N=27)	LY2439821 10 mg SC (N=28)	LY2439821 25 mg SC (N=30)	LY2439821 75 mg SC (N=29)	LY2439821 150 mg SC (N=28)	LY2439821 LY Total (N=115)	Total (N=142)
Number of Subjects With at Least One Medication	26 (96.3%)	26 (92.9%)	28 (93.3%)	25 (86.2%)	25 (89.3%)	104 (90.4%)	130 (91.5%)
Prescription Topical agent	15 (55.6%)	18 (64.3%)	21 (70.0%)	16 (55.2%)	13 (46.4%)	68 (59.1%)	83 (58.5%)
Non-prescription Topical agent	8 (29.6%)	3 (10.7%)	3 (10.0%)	5 (17.2%)	2 (7.1%)	13 (11.3%)	21 (14.8%)
Systemic Agent	13 (48.1%)	12 (42.9%)	9 (30.0%)	6 (20.7%)	10 (35.7%)	37 (32.2%)	50 (35.2%)
Biologic Agent	11 (40.7%)	13 (46.4%)	12 (40.0%)	11 (37.9%)	12 (42.9%)	48 (41.7%)	59 (41.5%)
Phototherapy	5 (18.5%)	3 (10.7%)	8 (26.7%)	7 (24.1%)	5 (17.9%)	23 (20.0%)	28 (19.7%)

Note: Subjects were counted only once if they had more than one medication per drug class.
Percentages are based on the number of subjects in each treatment group.
Subjects who received psoralens with UVA (PUVA) are listed under both systemic and phototherapy classes.
PAREXEL: S:\External\Parexel\RHAJ\projects\elyli107259\stats\primary\prog\tables\outputs\t_premed.sas

（RHAJ 試験 CSR Table RHAJ.14.8.）

2.7.6.5.1.3　有効性

2.7.6.5.1.3.1　主要評価項目：PASI

mITT 解析対象集団を対象とした 12 週時の PASI 75 達成率を表 2.7.6.5-5 に、PPS 解析対象集団を対象とした 12 週時の PASI 75 達成率を表 2.7.6.5-6 に示す。PASI 75 達成率の経時的変化を図 2.7.6.5-4 に、12 週時の PASI 75 達成率における用量反応性（非線形ロジスティック回帰分析）を図 2.7.6.5-5 に示す。E_{max} モデルを用いた 12 週時の PASI 改善率における用量反応性を表 2.7.6.5-7 に示す。

主要評価項目である 12 週時の PASI 75 達成率（LOCF）は、mITT 解析対象集団では、イキセキズマブ 25 mg 投与群で 76.7%、75 mg 投与群で 82.8%、150 mg 投与群で 82.1%であり、プラセボ投与群の 7.7%よりも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）（表 2.7.6.5-5）。PPS 解析対象集団でも同様の結果が認められ、イキセキズマブ 25 mg 投与群で 77.3%、75 mg 投与群で 81.3%、150 mg 投与群で 85.0%であり、プラセボ投与群の 7.7%よりも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）（表 2.7.6.5-6）。

PASI 75 達成率の投与群別の経時的変化では、イキセキズマブの投与量が高いほど早期に効果が認められた（図 2.7.6.5-4）。PASI 75 達成率における用量反応性について、12 週時の PASI 75 達成率（LOCF）を用いて非線形ロジスティック回帰分析を行ったところ、統計学的に有意な用量反応性が確認された（$p<0.001$）（図 2.7.6.5-5）。イキセキズマブ投与群で 12 週時に認められた効果は 20 週時まで維持された。また、20 週時に PASI 75 を達成した被験者の 64.9%（LOCF）が、32 週時まで PASI 75 以上の反応性を維持した。

PASI 90 達成率（LOCF）は、12 週時において、イキセキズマブ 25 mg 投与群で 50.0%、75 mg 投与群で 58.6%、150 mg 投与群で 71.4%であり、プラセボ投与群の 0.0%よりも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。イキセキズマブ投与群で 12 週時に認められた効果は 20 週時まで維持された。

PASI 100 達成率（LOCF）は、12 週時において、イキセキズマブ 75 mg 投与群で 37.9%、150 mg 投与群で 39.3%であり、プラセボ投与群の 0.0%よりも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。イキセキズマブ投与群で 12 週時に認められた効果は 20 週時まで維持された。

PASI 改善率（MMRM）の 12 週時における最小二乗平均値は、プラセボ投与群で 16.22%、イキセキズマブ 10 mg 投与群で 49.33%、25 mg 投与群で 78.48%、75 mg 投与群で 85.69%及び 150 mg 投与群で 87.12%であり、すべてのイキセキズマブ投与群で、プラセボ投与群よりも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。イキセキズマブ投与群で 12 週時に認められた効果は 20 週時まで維持された。PASI 改善率における用量反応性について、12 週時の評価（LOCF）を用いて E_{max} モデルにより解析したところ、統計学的に有意な用量反応性が認められた（$p<0.001$）（表 2.7.6.5-7）。

表 2.7.6.5-5　12 週時の PASI 75 達成率（mITT 解析対象集団、LOCF）（RHAJ 試験）

	Placebo (N=26)	LY2439821 10 mg SC (N=28)	LY2439821 25 mg SC (N=30)	LY2439821 75 mg SC (N=29)	LY2439821 150 mg SC (N=28)	LY2439821 LY Total (N=115)
Visit 8/Week 12						
No. of Subjects	23	27	29	29	26	111
Achieved PASI 75						
Yes	2 (8.7%)	8 (29.6%)	23 (79.3%)	24 (82.8%)	23 (88.5%)	78 (70.3%)
No	21 (91.3%)	19 (70.4%)	6 (20.7%)	5 (17.2%)	3 (11.5%)	33 (29.7%)
p-value (1)		0.085	<0.001	<0.001	<0.001	
LOCF at Visit 8 (Week 12)						
No. of Subjects	26	28	30	29	28	115
Achieved PASI 75						
Yes	2 (7.7%)	8 (28.6%)	23 (76.7%)	24 (82.8%)	23 (82.1%)	78 (67.8%)
No	24 (92.3%)	20 (71.4%)	7 (23.3%)	5 (17.2%)	5 (17.9%)	37 (32.2%)
p-value (1)		0.079	<0.001	<0.001	<0.001	

Note: Percentages are based on the number of subjects with data available in each treatment group.
(1) Fisher's Exact 2-sided test comparing placebo to active.
PAREXEL: S:\External\Parexel\RHAJ\projects\elyli107259\stats\primary\prog\tables\outputs\t_pasi75.sas

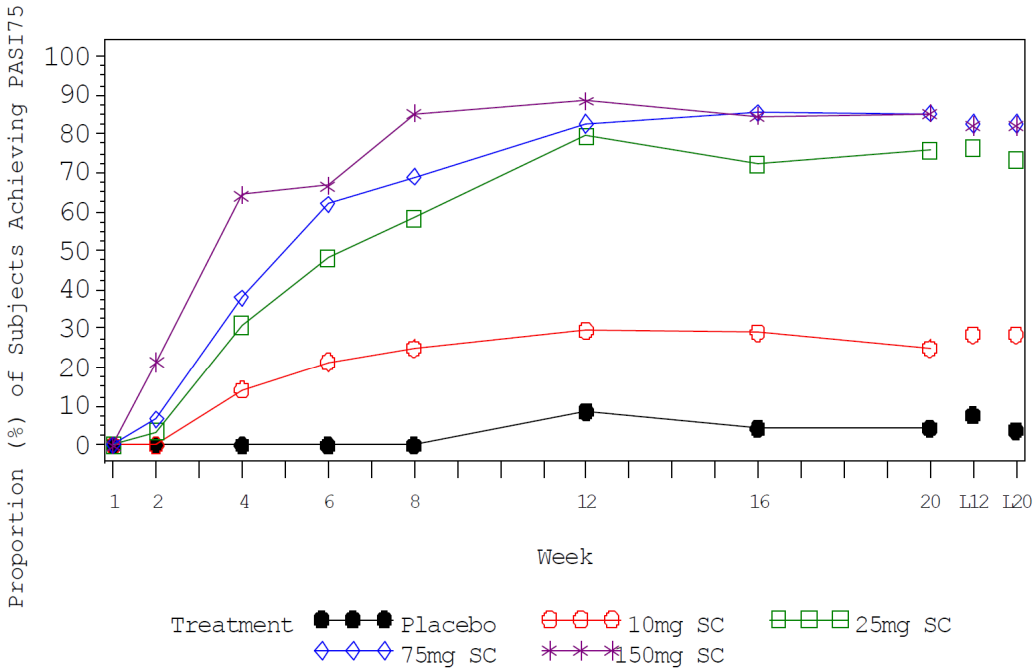
（RHAJ 試験 CSR Table RHAJ.14.9.）

表 2.7.6.5-6　12 週時の PASI 75 達成率（PPS 解析対象集団、LOCF）（RHAJ 試験）

	Placebo (N=13)	LY2439821 10 mg SC (N=16)	LY2439821 25 mg SC (N=22)	LY2439821 75 mg SC (N=16)	LY2439821 150 mg SC (N=20)	LY2439821 LY Total (N=74)
Visit 8/Week 12						
No. of Subjects	13	16	22	16	20	74
Achieved PASI 75						
Yes	1 (7.7%)	3 (18.8%)	17 (77.3%)	13 (81.3%)	17 (85.0%)	50 (67.6%)
No	12 (92.3%)	13 (81.3%)	5 (22.7%)	3 (18.8%)	3 (15.0%)	24 (32.4%)
p-value (1)		0.606	<0.001	<0.001	<0.001	
LOCF at Visit 8 (Week 12)						
No. of Subjects	13	16	22	16	20	74
Achieved PASI 75						
Yes	1 (7.7%)	3 (18.8%)	17 (77.3%)	13 (81.3%)	17 (85.0%)	50 (67.6%)
No	12 (92.3%)	13 (81.3%)	5 (22.7%)	3 (18.8%)	3 (15.0%)	24 (32.4%)
p-value (1)		0.606	<0.001	<0.001	<0.001	

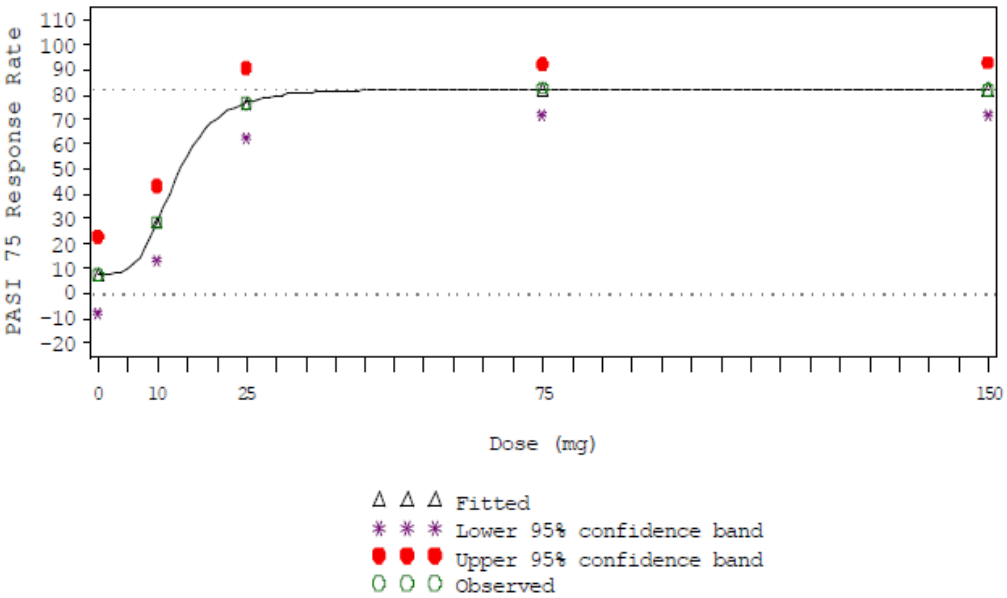
Note: Percentages are based on the number of subjects with data available in each treatment group.
(1) Fisher's Exact 2-sided test comparing placebo to active.
PAREXEL: S:\External\Parexel\RHAJ\projects\elyli107259\stats\primary\prog\tables\outputs\t_pasi75p.sas

（RHAJ 試験 CSR Table RHAJ.14.10.）



L12 = LOCF WEEK 12
L20 = LOCF WEEK 20
（RHAJ 試験 CSR Figure RHAJ.11.1.）

図 2.7.6.5-4　　PASI 75 達成率の経時的変化（mITT 解析対象集団、LOCF）（RHAJ 試験）



（RHAJ 試験 CSR Figure RHAJ.14.1.）

図 2.7.6.5-5　　12 週時の PASI 75 達成率における用量反応性
（非線形ロジスティック回帰分析）（mITT 解析対象集団、LOCF）（RHAJ 試験）

表 2.7.6.5-7　E_{max} モデルを用いた 12 週時の PASI 改善率における用量反応性（mITT 解析対象集団、LOCF）（RHAJ 試験）

	Estimate	Standard Error	95% Confidence Interval	p-value(1)
E0	14.293	6.048	(2.335, 26.252)	<0.001
ED50	10.309	1.958	(6.437, 14.181)	
ED90	31.424	NA	(19.622, 43.226)	
EMAX	72.733	8.006	(56.902, 88.564)	
N (Slope Factor)	1.971	0.923	(0.146, 3.797)	

(1) Overall model nonlinear regression analysis p-value. E0 is the baseline response. ED50 is the dose which produces 50% of the Emax, derived based on non-linear regression modeling. ED90 is the dose which produces 90% of the Emax, derived based on non-linear regression modeling. Emax is the maximum effect attributable to drug, derived based on non-linear regression modeling.
PAREXEL: S:\External\Parexel\RHAJ\projects\elyli107259\stats\primary\prog\tables\outputs\t_emax2_12.sas

（RHAJ 試験 CSR Table RHAJ.14.12.）

2.7.6.5.1.3.2 副次的評価項目

2.7.6.5.1.3.2.1 sPGA

12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率を表 2.7.6.5-8 に示す。

sPGA（0 又は 1）達成率（LOCF）は、12 週時において、イキセキズマブ 25 mg 投与群で 70.0%、75 mg 投与群で 72.4%及び 150 mg 投与群で 71.4%であり、プラセボ投与群の 7.7%よりも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。イキセキズマブ投与群で 12 週時に認められた効果は 20 週時まで維持された。

sPGA（0）達成率（LOCF）は、12 週時において、イキセキズマブ 25 mg 投与群で 20.0%、75 mg 投与群で 37.9%及び 150 mg 投与群で 46.4%であり、プラセボ投与群の 0.0%よりも統計学的に有意に高かった（$p<0.001$～$p=0.025$）。イキセキズマブ投与群で 12 週時に認められた効果は 20 週時まで維持された。

表 2.7.6.5-8　12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率（mITT 解析対象集団、LOCF）（RHAJ 試験）

	Placebo (N=26)	LY2439821 10 mg SC (N=28)	LY2439821 25 mg SC (N=30)	LY2439821 75 mg SC (N=29)	LY2439821 150 mg SC (N=28)	LY2439821 LY Total (N=115)	Total (N=141)
Visit 8 / Week 12							
No. of Responders	1/ 23 (4.3%)	7/ 27 (25.9%)	21/ 29 (72.4%)	21/ 29 (72.4%)	19/ 26 (73.1%)	68/111 (61.3%)	69/134 (51.5%)
p-value (1)		0.055	<0.001	<0.001	<0.001		
LOCF at Visit 8 (Week 12)							
No. of Responders	2/ 26 (7.7%)	7/ 28 (25.0%)	21/ 30 (70.0%)	21/ 29 (72.4%)	20/ 28 (71.4%)	69/115 (60.0%)	71/141 (50.4%)
p-value (1)		0.144	<0.001	<0.001	<0.001		

Note: A responder is defined as subjects who have a post-baseline sPGA score of '0' or a post-baseline score of '1' with at least a 2 point improvement from baseline.
(1) Fisher's Exact 2-sided test comparing placebo to active.
PAREXEL: S:\External\Parexel\RHAJ\projects\elyli107259\stats\primary\prog\tables\outputs\t_spgaresp.sas

（RHAJ 試験 CSR Table RHAJ.14.24.）

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

本試験では 39 例がベースラインで関節症性乾癬の併存を申告し、被験者による疼痛度の評価（関節炎）により評価した。被験者による疼痛度の評価（関節炎）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、12 週時から 20 週時にかけ、イキセキズマブ 150 mg 投与群で、プラセボ投与群よりも統計学的に有意に大きかった（LOCF、p=0.016～0.029）。

本試験では 59 例がベースラインで爪乾癬を有し、NAPSI により評価した。NAPSI スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、2 週時から 20 週時にかけ、イキセキズマブ 75 mg 投与群及び 150 mg 投与群で、プラセボ投与群よりも統計学的に有意に大きかった（LOCF、p<0.001～p=0.049）。

本試験では 105 例がベースラインで頭皮乾癬を有し、PSSI により評価した。PSSI スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、4 週時から 20 週時にかけ、イキセキズマブ 25 mg 投与群及び 75 mg 投与群で、プラセボ投与群よりも統計学的に有意に大きかった（LOCF、p<0.001～p=0.027）。また、150 mg 投与群では、1 週時から 20 週時にかけ、プラセボ投与群よりも統計学的に有意に大きかった（LOCF、p<0.001～p=0.010）。

本試験では 14 例がベースラインで掌蹠に病変を認め、PPASI により評価した（各投与群につき 1～5 例）。PPASI スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、12 週時に、イキセキズマブ 150 mg 投与群で、プラセボ投与群よりも統計学的に有意に大きかった（LOCF、p=0.044）。

2.7.6.5.1.3.2.3 ヘルスアウトカム

DLQI 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、8 週時及び 16 週時に、イキセキズマブ 25 mg 投与群、75 mg 投与群及び 150 mg 投与群で、プラセボ投与群よりも統計学的に有意に大きかった（LOCF、いずれも p<0.001）。

QIDS-SR16 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、16 週時に、イキセキズマブ 75 mg 投与群及び 150 mg 投与群で、プラセボ投与群よりも統計学的に有意に大きかった（LOCF、それぞれ p=0.034 及び 0.028）。

かゆみの評価のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、8 週時及び 16 週時に、すべてのイキセキズマブ投与群で、プラセボ投与群よりも統計学的に有意に大きかった（LOCF、p<0.001～p=0.007）。

2.7.6.5.1.3.2.4 部分集団解析

体重別（100 kg 未満、100 kg 以上）の部分集団解析において、体重と PASI 75 及び PASI 90 達成率との明らかな交互作用は認められなかった。

表 2.7.6.5-9　12 及び 20 週時の体重別の PASI 75（mITT 解析対象集団、LOCF）（RHAJ 試験）

	Placebo (N=26) n/N*(%)	LY2439821 10 mg SC (N=28) n/N*(%)	LY2439821 25 mg SC (N=30) n/N*(%)	LY2439821 75 mg SC (N=29) n/N*(%)	LY2439821 150 mg SC (N=28) n/N*(%)	LY2439821 LY Total (N=115) n/N*(%)	Total (N=141) n/N*(%)
Visit 8/Week 12 LOCF							
Achieved PASI 75							
weight <100kg	2 / 17 (11.8%)	7 / 18 (38.9%)	15 / 18 (83.3%)	18 / 19 (94.7%)	14 / 18 (77.8%)	54 / 73 (74.0%)	56 / 90 (62.2%)
weight >=100kg	0 / 9	1 / 10 (10.0%)	8 / 12 (66.7%)	6 / 10 (60.0%)	9 / 10 (90.0%)	24 / 42 (57.1%)	24 / 51 (47.1%)
p-value							
Treatment	0.001						
Weight	0.987						
Treatment*weight	0.336						
Visit 10/Week 20 LOCF							
Achieved PASI 75							
weight <100kg	1 / 17 (5.9%)	7 / 17 (41.2%)	15 / 18 (83.3%)	16 / 17 (94.1%)	14 / 18 (77.8%)	52 / 70 (74.3%)	53 / 87 (60.9%)
weight >=100kg	0 / 9	1 / 11 (9.1%)	7 / 12 (58.3%)	8 / 12 (66.7%)	9 / 10 (90.0%)	25 / 45 (55.6%)	25 / 54 (46.3%)
p-value							
Treatment	<0.001						
Weight	0.987						
Treatment*weight	0.386						

P-values are calculated using logistic regression model.
An interaction between treatment and weight is included in the model and tested at the 0.05 level.
n=number of subjects achieving PASI 75 within each treatment, visit and weight category.
N*=number of subjects within each treatment, visit and weight category. %=(n/N*)*100.
PAREXEL: S:\External\Parexel\RHAJ\projects\elyli107259\stats\primary\prog\tables\outputs\t_psiwt.sas

（RHAJ 試験 CSR Table RHAJ.14.43.）

2.7.6.5.1.4　　薬物動態

最終モデルより推定された乾癬患者におけるイキセキズマブの母集団薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-10 に示す。皮下投与後のイキセキズマブの薬物動態は、一次吸収過程及び消失過程を伴う 2 - コンパートメントモデルを用いることで適切に記述された。イキセキズマブを乾癬患者に皮下投与した際の Ka 及び V2 は、それぞれ 0.0207/h 及び 5.88 L と推定され、分布容積は総血漿量と同程度であった（表 2.7.6.5-10）。

母集団薬物動態解析において、体重を除き、イキセキズマブの薬物動態に対して統計学的に有意な影響を及ぼす共変量は同定されなかった。100 kg 未満又は 100 kg 以上として層別化したカテゴリー変数で表された体重はイキセキズマブの CL における統計学的に有意な共変量と判断された。体重が 100 kg 未満及び 100 kg 以上のグループでの CL はそれぞれ 0.0177 L/h 及び 0.0232 L/h とわずかな違いはあったものの、臨床的に重要な差ではなかった。

抗イキセキズマブ抗体の抗体価がイキセキズマブの曝露に与える影響を、散布図を用いて視覚的に評価した。また、母集団薬物動態モデルにおける CL に与える影響についても評価した。散布図を用いた評価において、抗イキセキズマブ抗体の抗体価が高い被験者（≥1：80）では、血清中イキセキズマブ濃度が低下する可能性が考えられた（図 2.7.6.5-6）。しかしながら、抗イキセキズマブ抗体価が CL に与える影響については明確な結論は得られず、最終母集団薬物動態モデルでは、抗イキセキズマブ抗体の抗体価を共変量とはしなかった。抗イキセキズマブ抗体の発現とイキセキズマブ投与量の明確な関連を示すデータは得られず、抗イキセキズマブ抗体発現と薬物動態及び薬力学との関連は認められなかった。

表 2.7.6.5-10　乾癬患者におけるイキセキズマブの母集団薬物動態パラメータ（最終モデル）（RHAJ 試験）

Parameter Description	Population Estimate (%SEE)	95% CI from Objective Function Mapping	Intersubject Variability[a] (%SEE)
Absolute bioavailability (F), %	54.0 (Fixed)	NA	34.6% (Fixed)
Absorption rate constant (Ka), 1/hr	0.0207 (18.5%)	(0.0154, 0.0268)	---
Absorption lag time (ALAG), hr	97.4 (11.0%)	(63.6, 111)	---
Clearance, L/hr			
Central compartment clearance (CL)	0.0177 (6.61%)	(0.0160, 0.0199)	35.5% (28.0%)
Intercompartmental clearance (Q)	0.0319 (Fixed)	NA	---
Volume, L			
Central compartment volume (V2)	5.88 (6.77%)	(5.12, 6.60)	---
Peripheral compartment volume (V3)	2.79 (Fixed)	NA	---
Covariate effect of weight on CL, L/hr			
Covariate effect for WT on CL[b]	0.00546 (26.6%)	(0.00248, 0.00869)	---
Residual Error[c] (Proportional), %	24.6 (14.8%)		

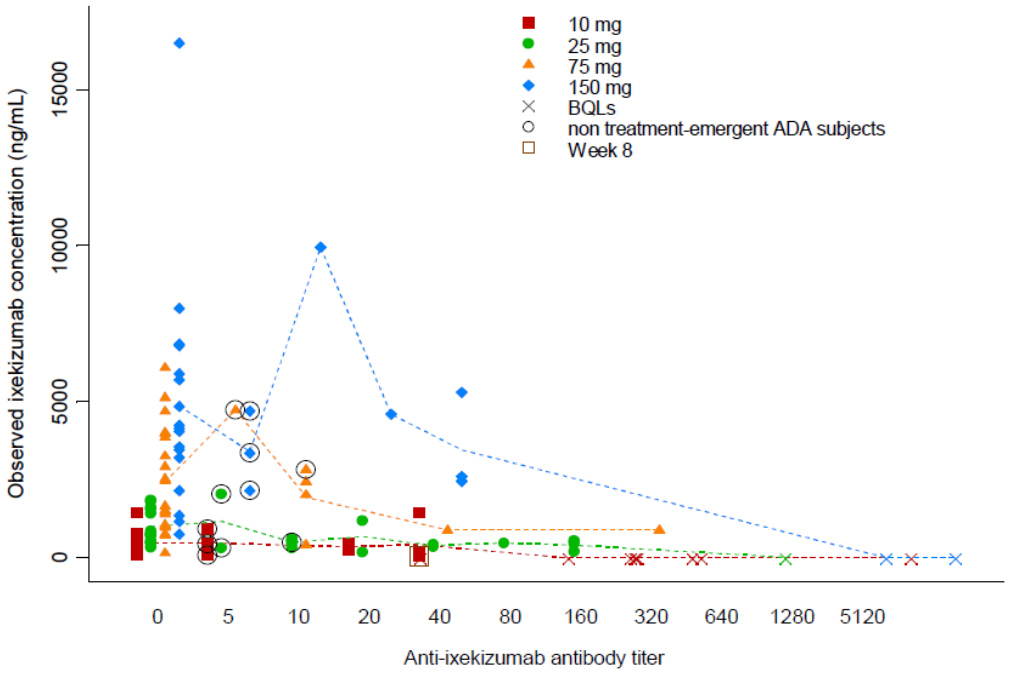
Abbreviations: %SEE = relative standard of estimate; "---" = fixed to zero; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; NA = not applicable; WT = weight.

[a] Reported as %CV, calculated by equation: $100 \cdot \sqrt{e^{OMEGA(N)}-1}$, where OMEGA(N) is the NONMEM output for the intersubject variability of the Nth parameter.

[b] WT is covariate effect of body weight. CL is 0.0177 L/hr when body weight is <100 kg; CL is (0.0177 + 0.00546) = 0.0232) L/hr when body weight is ≥100 kg.

[c] Reported as %CV, calculated by equation: $100 \cdot \sqrt{SIGMA(N)}$, where SIGMA(N) is the NONMEM output for the residual variability.

（RHAJ 試験 CSR Table RHAJ.11.3.）



Abbreviations: ADA = antidrug antibody; BQLs = below quantitation limits.
Note: Dotted trend line connects mean for each dose at each titer group.
Patients 1204, 1210, 1804, 2503, 2802, 2805, 3310, 3932, 4015, 4202, and 5003 were deemed as nontreatment emergent and are identified by the open black circles.
Patient 1801's observed concentration (10-mg dose) and corresponding antibody titer was taken on Week 8 and is identified by the brown square. All other steady-state concentrations are Week 16 observations.

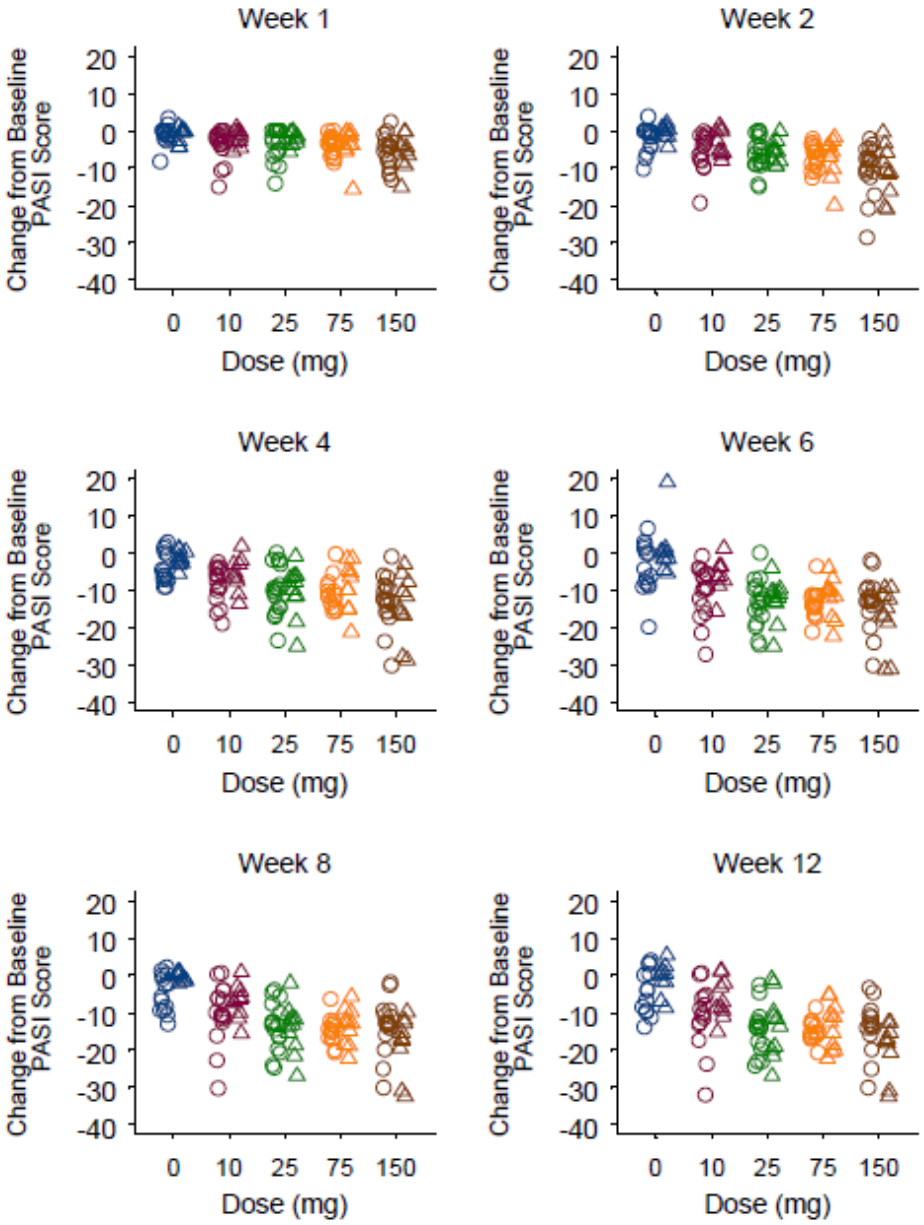
（RHAJ 試験 CSR Figure RHAJ.11.11.）

図 2.7.6.5-6　抗イキセキズマブ抗体の抗体価で層別した定常状態の血清中イキセキズマブ濃度（RHAJ 試験）

2.7.6.5.1.5　薬物動態／薬力学

PASI スコアのベースラインからの変化量に対する体重の影響は、母集団薬物動態/薬力学モデル及び散布図を用いて検討した。PASI スコアのベースラインからの変化量を、規定の時点ごとに体重で層別化して示した（図 2.7.6.5-7）。体重が 100 kg 未満又は 100 kg 以上のグループにおける PASI スコアの変化量の分布は、いずれの投与量でも、複数の時点において重なっており、体重差による有効性への明らかな影響は認められなかった。

最終薬物動態/薬力学モデルにおいて、12 週時点の PASI 75 達成状況は、50%効果濃度（Effective drug concentration for half maximal response：EC50）の共変量であると同定された（表 2.7.6.5-11）。PASI 75 を達成しなかった被験者の EC50 の平均値は 1460 ng/mL であり、PASI 75 を達成した被験者（9.73 ng/mL）の約 150 倍であった。したがって、PASI 75 を達成した被験者においては、イキセキズマブに対する反応性が高く、低用量又は低頻度のイキセキズマブ投与で長期間の臨床効果が認められる可能性が示された。



Abbreviation: PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
Note: Circles and triangles denote change in PASI score from baseline observations in patients with weight <100 kg and ≥100 kg, respectively.

（RHAJ 試験 CSR Figure RHAJ.11.15.）

図 2.7.6.5-7　体重で層別した PASI スコアのベースラインからの変化量（RHAJ 試験）

表 2.7.6.5-11 中等症から重症の乾癬患者におけるイキセキズマブ曝露－反応モデルを用いた最終母集団 PK/PD パラメータ（RHAJ 試験）

Parameter Description	Population Estimate (%SEE)	95% CI	Intersubject Variability[a] (%SEE)
Baseline Total PASI Score (BASE), PASI unit	15.8 (2.66%)	(15.0, 16.7)	29.0% (14.3%)
Half-life of PASI score decrease (T40), day	12.3 (7.69%)	(10.7, 14.1)	71.4% (19.6%)
Maximum Placebo Effect (PLBM), %	13.5 (59.7%)	(-2.81, 28.4)	250% (31.9%)[b]
Half-life of Placebo Effect (TPLB), day	10.9 (48.5%)	(1.43, 21.6)	---
Maximum Drug Effect (E_{max}), %	100 (Fixed)	---	---
Hill's Constant (GAMMA), power	0.776 (13.5%)	(0.691, 0.870)	---
Concentration for half E_{max}, (EC50), ng/mL			
PASI 75 Responder, EC50	9.73 (60.3%)	(4.89, 15.3)	581% (44.2%)
PASI 75 Non-Responder, EC50	1460 (35.1%)	(717, 3450)	1660% (22.8%)
Residual Error			
Proportional (CV%)[c]	24.1 (20.9%)		
Additive (PASI unit)[d]	0.522 (36.4%)		

Abbreviations: %SEE = relative standard of estimate; "---" = fixed to zero; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PASI 75 = 75% or greater improvement from baseline in PASI scores; PASI 90 = 90% or greater improvement from baseline in PASI scores.

[a] Reported as %CV, calculated by equation: $100 \cdot \sqrt{e^{OMEGA(N)}-1}$, where OMEGA(N) is the NONMEM output for the intersubject variability of the Nth parameter.

[b] Reported as %CV, calculated by equation: $100 \cdot \frac{\sqrt{OMEGA\ (N)}}{THETA\ (N)}$, where OMEGA(N) is the NONMEM output for the intersubject variability and THETA(N) is the NONMEM output for the population parameter estimate.

[c] Reported as %CV, calculated by equation: $100 \cdot \sqrt{SIGMA(N)}$, where SIGMA(N) is the NONMEM output for the residual variability.

[d] Reported as PASI units, calculated by equation: $\sqrt{SIGMA(N)}$, where SIGMA(N) is the NONMEM output for the residual variability.

（RHAJ 試験 CSR Table RHAJ.11.4.）

2.7.6.5.1.6 安全性

2.7.6.5.1.6.1 治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団における治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5-12 に示す。

Part A で 6 回の治験薬投与をすべて受けた被験者の割合は、プラセボ投与群及びイキセキズマブ 10 mg 投与群で、他のイキセキズマブ投与群よりも低かった。イキセキズマブ投与併合群で計 10 例（8.7%）が、6 回のイキセキズマブ投与を完了しなかった。

表 2.7.6.5-12　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）（RHAJ 試験）

	Number (%) of Patients					
		Ixekizumab				
	Placebo N = 27	10 mg N = 28	25 mg N = 30	75 mg[a] N = 29	150 mg N = 28	All Ixekizumab N = 115
Received 6 doses	23 (85.2)	22 (78.6)	29 (96.7)	28 (96.6)	26 (92.9)	105 (91.3)
Received 5 doses	0 (0)	2 (7.1)	0 (0)	0 (0)	1 (3.6)	3 (2.6)
Received 4 doses	0 (0)	2 (7.1)	0 (0)	1 (3.4)	0 (0)	3 (2.6)
Received 3 doses	2 (7.4)	1 (3.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)
Received 2 doses	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.6)	1 (0.9)
Received 1 dose	2 (7.4)	1 (3.6)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	2 (1.7)

Note: Percentages are based on the number of patients in each column.
[a] One patient (Patient [redacted]) received 5 doses of 75 mg and 1 dose of 150 mg, which was considered to be a protocol violation. This patient is included in the 6 doses row of this table.
（RHAJ 試験 CSR Table RHAJ.12.1.）

2.7.6.5.1.6.2　有害事象の要約

Part A における有害事象の要約を表 2.7.6.5-13（20 週時まで）及び表 2.7.6.5-14（20 週時以降）に示す。

有害事象のうち、治験薬の初回投与後から 20 週時までに発現又は悪化した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）、Part A で 20 週時以降に発現した又は悪化した有害事象を follow-up emergent AE（FEAE）と定義した。

Part A において、安全性解析対象集団に含まれた 142 例中 89 例（62.7%）に TEAE が認められた。試験中止に至った TEAE は 4 例で認められた。後観察解析対象集団に含まれた 74 例中 20 例（27.0%）に FEAE が認められた。試験中止に至った FEAE はなかった。Part A における死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.5-13　有害事象の要約（Part A、20 週時まで）（安全性解析対象集団）（RHAJ 試験）

Category[a]	Number (%) of Patients					
		Ixekizumab				
	Placebo (N=27)	10 mg (N=28)	25 mg (N=30)	75 mg (N=29)	150 mg (N=28)	LY Total (N=115)
Deaths	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SAEs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Discontinuations due to an AE	1 (3.7)	2 (7.1)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	3 (2.6)
TEAEs	17 (63.0)	21 (75.0)	21 (70.0)	17 (58.6)	13 (46.4)	72 (62.6)
TEAEs by severity						
Mild	12 (44.4)	14 (50.0)	9 (30.0)	7 (24.1)	7 (25.0)	37 (32.2)
Moderate	3 (11.1)	7 (25.0)	11 (36.7)	10 (34.5)	4 (14.3)	32 (27.8)
Severe	1 (3.7)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	2 (7.1)	3 (2.6)
More Severe[b]	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Abbreviations: AE = adverse event; LY = ixekizumab (LY2439821); SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Patients may be counted in more than 1 category.
[b] More severe = more severe from baseline.
（RHAJ 試験 CSR Table RHAJ.12.2.）

表 2.7.6.5-14 有害事象の要約（Part A、20 週時以降）（後観察解析対象集団）（RHAJ 試験）

Category[a]	Number (%) of Patients					
		Ixekizumab				
	Placebo (N=0)	10 mg (N=6)	25 mg (N=22)	75 mg (N=23)	150 mg (N=23)	LY Total (N=74)
Deaths	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SAEs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Discontinuations due to an AE	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
FEAEs	0 (0)	0 (0)	8 (36.4)	5 (21.7)	7 (30.4)	20 (27.0)
FEAEs by severity						
Mild	0 (0)	0 (0)	7 (31.8)	3 (13.0)	7 (30.4)	17 (23.0)
Moderate	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)	2 (8.7)	0 (0)	3 (4.1)
Severe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
More Severe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Abbreviations: AE = adverse event; LY = ixekizumab (LY2439821); SAE = serious adverse event; FEAE = follow-up emergent adverse event.
[a] Patients may be counted in more than 1 category.
（RHAJ 試験 CSR Table RHAJ.12.3.）

2.7.6.5.1.6.3 有害事象

Part A における、すべての 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 2.7.6.5-15 に、FEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.5-16 に示す。安全性解析対象集団に含まれた 142 例中 89 例（62.7%）に TEAE が認められた。TEAE の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群とプラセボ投与群で同様であった。TEAE はイキセキズマブの投与量が高いほど発現割合が低かったが、臨床的に意味のある投与量との関連性は認められなかった。器官別大分類（SOC）では、「感染症および寄生虫症」に分類される TEAE が全体で最も多く認められたが、発現割合及び重症度について、明確な用量依存性は認められなかった。

ほとんどの TEAE は軽度から中等度であった。高度の TEAE 又はベースラインでの重症度が高度であり、治験薬投与開始後にその重症度を上回った TEAE は 142 例中 5 例（3.5%）に認められ、その内訳はプラセボ投与群 2 例（1 例に末梢性浮腫、腫脹、関節腫脹、1 例に 2 型糖尿病及び高トリグリセリド血症）、イキセキズマブ 25 mg 投与群 1 例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、150 mg 投与群の 2 例（1 例に薬疹、1 例に皮膚乾燥）であった。ベースラインでの重症度が高度であり、治験薬投与開始後にその重症度を上回った TEAE は、プラセボ投与群の高トリグリセリド血症のみであった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 142 例中 11 例（7.7%）で認められ、そのうちの数例で 2 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。

後観察解析対象集団に含まれた 74 例中 20 例（27.0%）に FEAE が認められた。FEAE を発現した被験者の割合は、TEAE を発現した被験者の割合より低かった。器官別大分類（SOC）では、「感染症および寄生虫症」に分類される FEAE が最も多く認められた。

すべての FEAE は軽度から中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない FEAE はなかった。

表 2.7.6.5-15　すべての 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（Part A、20 週時まで）（安全性解析対象集団）（RHAJ 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない					
		Placebo (n=27)	10 mg SC (n=28)	25 mg SC (n=30)	75 mg SC (n=29)	150 mg SC (n=28)	LY combined (n=115)
有害事象発現例数(%)		17 (63.0)	21 (75.0)	21 (70.0)	17 (58.6)	13 (46.4)	72 (62.6)
心臓障害	Cardiac disorders	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
右脚ブロック	Bundle branch block right	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
頻脈	Tachycardia	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
回転性めまい	Vertigo	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼障害	Eye disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
視力障害	Visual impairment	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	2 (7.4)	2 (7.1)	0 (0.0)	3 (10.3)	2 (7.1)	7 (6.1)
腹痛	Abdominal pain	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
大腸炎	Colitis	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
便秘	Constipation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.6)	3 (2.6)
腸憩室	Diverticulum intestinal	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
消化不良	Dyspepsia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.9)
消化管刺激症状	Gastrointestinal tract irritation	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
痔核	Haemorrhoids	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
悪心	Nausea	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	3 (2.6)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない					
		Placebo (n=27)	10 mg SC (n=28)	25 mg SC (n=30)	75 mg SC (n=29)	150 mg SC (n=28)	LY combined (n=115)
歯痛	Toothache	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
臍ヘルニア	Umbilical hernia	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	Vomiting	1 (3.7)	0 (0.0)	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	2 (7.4)	5 (17.9)	3 (10.0)	3 (10.3)	3 (10.7)	14 (12.2)
悪寒	Chills	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
医療機器不具合	Device failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
疲労	Fatigue	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
注射部位反応	Injection site reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	1 (3.4)	2 (7.1)	6 (5.2)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	2 (7.4)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
疼痛	Pain	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
発熱	Pyrexia	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.6)	3 (2.6)
腫脹	Swelling	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	Immune system disorders	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (1.7)
節足動物刺傷アレルギー	Allergy to arthropod sting	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
過敏症	Hypersensitivity	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	7 (25.9)	12 (42.9)	9 (30.0)	9 (31.0)	8 (28.6)	38 (33.0)
気管支炎	Bronchitis	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
蜂巣炎	Cellulitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
膀胱炎	Cystitis	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
耳感染	Ear infection	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない					
		Placebo (n=27)	10 mg SC (n=28)	25 mg SC (n=30)	75 mg SC (n=29)	150 mg SC (n=28)	LY combined (n=115)
せつ	Furuncle	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (1.7)
単純ヘルペス	Herpes simplex	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.9)
麦粒腫	Hordeolum	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (1.7)
膿痂疹	Impetigo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
インフルエンザ	Influenza	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (1.7)
限局性感染	Localised infection	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
爪床感染	Nail bed infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	5 (18.5)	3 (10.7)	3 (10.0)	3 (10.3)	4 (14.3)	13 (11.3)
外耳炎	Otitis externa	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
中耳炎	Otitis media	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
肺炎	Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.9)
鼻炎	Rhinitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ライノウイルス感染	Rhinovirus infection	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
副鼻腔炎	Sinusitis	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮下組織膿瘍	Subcutaneous abscess	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (1.7)
足部白癬	Tinea pedis	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
歯感染	Tooth infection	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (1.7)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (3.7)	1 (3.6)	3 (10.0)	1 (3.4)	1 (3.6)	6 (5.2)
尿路感染	Urinary tract infection	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.6)	3 (2.6)
ウイルス感染	Viral infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない					
		Placebo (n=27)	10 mg SC (n=28)	25 mg SC (n=30)	75 mg SC (n=29)	150 mg SC (n=28)	LY combined (n=115)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	2 (7.4)	0 (0.0)	1 (3.3)	6 (20.7)	2 (7.1)	9 (7.8)
脳振盪	Concussion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.9)
転倒	Fall	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.6)	2 (1.7)
頭部損傷	Head injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.9)
関節捻挫	Joint sprain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
裂傷	Laceration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	1 (3.6)	3 (2.6)
四肢損傷	Limb injury	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
半月板障害	Meniscus lesion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
肉離れ	Muscle strain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
処置による疼痛	Procedural pain	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	Tooth fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
臨床検査	Investigations	1 (3.7)	2 (7.1)	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	5 (4.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血圧上昇	Blood pressure increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
C－反応性蛋白増加	C-reactive protein increased	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
尿中ブドウ糖陽性	Glucose urine present	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血陽性	Occult blood positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.9)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない					
		Placebo (n=27)	10 mg SC (n=28)	25 mg SC (n=30)	75 mg SC (n=29)	150 mg SC (n=28)	LY combined (n=115)
尿中蛋白陽性	Protein urine present	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ケトン体陽性	Urine ketone body present	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	Weight increased	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.6)	2 (1.7)
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
痛風	Gout	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	Hyperglycaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.9)
高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridaemia	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	1 (3.7)	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	3 (11.1)	2 (7.1)	3 (10.0)	6 (20.7)	0 (0.0)	11 (9.6)
関節痛	Arthralgia	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (1.7)
背部痛	Back pain	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
椎間板変性症	Intervertebral disc degeneration	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
関節腫脹	Joint swelling	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単関節炎	Monarthritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋痙縮	Muscle spasms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋肉痛	Myalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (1.7)
頚部痛	Neck pain	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない					
		Placebo (n=27)	10 mg SC (n=28)	25 mg SC (n=30)	75 mg SC (n=29)	150 mg SC (n=28)	LY combined (n=115)
変形性関節症	Osteoarthritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
四肢痛	Pain in extremity	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (1.7)
乾癬性関節症	Psoriatic arthropathy	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側弯症	Scoliosis	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
変形性脊椎症	Spinal osteoarthritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (1.7)
基底細胞癌	Basal cell carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.9)
腎新生物	Renal neoplasm	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
神経系障害	Nervous system disorders	1 (3.7)	7 (25.0)	4 (13.3)	3 (10.3)	3 (10.7)	17 (14.8)
浮動性めまい	Dizziness	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	4 (3.5)
頭痛	Headache	1 (3.7)	4 (14.3)	4 (13.3)	1 (3.4)	1 (3.6)	10 (8.7)
意識消失	Loss of consciousness	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
片頭痛	Migraine	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
下肢静止不能症候群	Restless legs syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.9)
失神	Syncope	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.9)
精神障害	Psychiatric disorders	1 (3.7)	1 (3.6)	1 (3.3)	1 (3.4)	0 (0.0)	3 (2.6)
不安	Anxiety	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (1.7)
うつ病	Depression	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
緊張性膀胱	Hypertonic bladder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない					
		Placebo (n=27)	10 mg SC (n=28)	25 mg SC (n=30)	75 mg SC (n=29)	150 mg SC (n=28)	LY combined (n=115)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (1.7)
子宮内膜症	Endometriosis	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
卵巣嚢胞	Ovarian cyst	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (3.7)	2 (7.1)	1 (3.3)	2 (6.9)	0 (0.0)	5 (4.3)
咳嗽	Cough	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	3 (2.6)
鼻閉	Nasal congestion	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔分泌過多	Paranasal sinus hypersecretion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
肺肉芽腫	Pulmonary granuloma	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
上気道うっ血	Upper respiratory tract congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (7.4)	0 (0.0)	4 (13.3)	3 (10.3)	6 (21.4)	13 (11.3)
日光性角化症	Actinic keratosis	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	Dermal cyst	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.9)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	3 (2.6)
薬疹	Drug eruption	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.9)
皮膚乾燥	Dry skin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (7.1)	3 (2.6)
湿疹	Eczema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
紅斑	Erythema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない					
		Placebo (n=27)	10 mg SC (n=28)	25 mg SC (n=30)	75 mg SC (n=29)	150 mg SC (n=28)	LY combined (n=115)
嵌入爪	Ingrowing nail	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
間擦疹	Intertrigo	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚疼痛	Pain of skin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.9)
乾癬	Psoriasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.9)
発疹	Rash	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚剥脱	Skin exfoliation	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚刺激	Skin irritation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚潰瘍	Skin ulcer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (0.9)
蕁麻疹	Urticaria	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害	Vascular disorders	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.4)	1 (3.6)	3 (2.6)
高血圧	Hypertension	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.4)	1 (3.6)	3 (2.6)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない					
		Placebo (n=27)	10 mg SC (n=28)	25 mg SC (n=30)	75 mg SC (n=29)	150 mg SC (n=28)	LY combined (n=115)
有害事象発現例数(%)		1 (3.7)	3 (10.7)	2 (6.7)	4 (13.8)	1 (3.6)	10 (8.7)
心臓障害	Cardiac disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
右脚ブロック	Bundle branch block right	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	Tachycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	Vertigo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない					
		Placebo (n=27)	10 mg SC (n=28)	25 mg SC (n=30)	75 mg SC (n=29)	150 mg SC (n=28)	LY combined (n=115)
視力障害	Visual impairment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
腹痛	Abdominal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	Colitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	Constipation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸憩室	Diverticulum intestinal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	Dyspepsia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管刺激症状	Gastrointestinal tract irritation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	Haemorrhoids	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	Nausea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
歯痛	Toothache	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臍ヘルニア	Umbilical hernia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	Vomiting	0 (0.0)	0 (0.0)	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	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (3.3)	1 (3.4)	1 (3.6)	5 (4.3)
悪寒	Chills	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
医療機器不具合	Device failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
注射部位反応	Injection site reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.4)	1 (3.6)	3 (2.6)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない					
		Placebo (n=27)	10 mg SC (n=28)	25 mg SC (n=30)	75 mg SC (n=29)	150 mg SC (n=28)	LY combined (n=115)
疼痛	Pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹	Swelling	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	Immune system disorders	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
節足動物刺傷アレルギー	Allergy to arthropod sting	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	Hypersensitivity	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	3 (2.6)
気管支炎	Bronchitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
膀胱炎	Cystitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	Ear infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	Furuncle	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	Herpes simplex	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	Hordeolum	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹	Impetigo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
インフルエンザ	Influenza	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性感染	Localised infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪床感染	Nail bed infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
外耳炎	Otitis externa	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	Otitis media	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない					
		Placebo (n=27)	10 mg SC (n=28)	25 mg SC (n=30)	75 mg SC (n=29)	150 mg SC (n=28)	LY combined (n=115)
肺炎	Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	Rhinitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ライノウイルス感染	Rhinovirus infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	Subcutaneous abscess	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	Tinea pedis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	Tooth infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	Viral infection	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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳振盪	Concussion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	Fall	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部損傷	Head injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節捻挫	Joint sprain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	Laceration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	Limb injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
半月板障害	Meniscus lesion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ	Muscle strain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	Procedural pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	Tooth fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない					
		Placebo (n=27)	10 mg SC (n=28)	25 mg SC (n=30)	75 mg SC (n=29)	150 mg SC (n=28)	LY combined (n=115)
臨床検査	Investigations	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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	0 (0.0)	0 (0.0)	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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	Blood pressure increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C－反応性蛋白増加	C-reactive protein increased	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
尿中ブドウ糖陽性	Glucose urine present	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血陽性	Occult blood positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	Protein urine present	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	Weight increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痛風	Gout	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	Hyperglycaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない					
		Placebo (n=27)	10 mg SC (n=28)	25 mg SC (n=30)	75 mg SC (n=29)	150 mg SC (n=28)	LY combined (n=115)
関節痛	Arthralgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板変性症	Intervertebral disc degeneration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	Joint swelling	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単関節炎	Monarthritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	Muscle spasms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	Myalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	Neck pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	Osteoarthritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	Pain in extremity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬性関節症	Psoriatic arthropathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側弯症	Scoliosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性脊椎症	Spinal osteoarthritis	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
基底細胞癌	Basal cell carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎新生物	Renal neoplasm	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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	Dizziness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識消失	Loss of consciousness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない					
		Placebo (n=27)	10 mg SC (n=28)	25 mg SC (n=30)	75 mg SC (n=29)	150 mg SC (n=28)	LY combined (n=115)
片頭痛	Migraine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	Restless legs syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	Syncope	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	Anxiety	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	Depression	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性膀胱	Hypertonic bladder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜症	Endometriosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣嚢胞	Ovarian cyst	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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	Cough	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	Nasal congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔分泌過多	Paranasal sinus hypersecretion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺肉芽腫	Pulmonary granuloma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道うっ血	Upper respiratory tract congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない					
		Placebo (n=27)	10 mg SC (n=28)	25 mg SC (n=30)	75 mg SC (n=29)	150 mg SC (n=28)	LY combined (n=115)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (1.7)
日光性角化症	Actinic keratosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	Dermal cyst	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	Drug eruption	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	Dry skin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	Eczema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
紅斑	Erythema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	Ingrowing nail	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間擦疹	Intertrigo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	Pain of skin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬	Psoriasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	Rash	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	Skin exfoliation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚刺激	Skin irritation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	Skin ulcer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	Urticaria	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害	Vascular disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA ver14.0

因果関係の判定基準:因果関係は、「なし」、「あり」の 2 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。
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2439821/CTD/Output/aj_teae_rel_all.rtf
Date: 2014-Dec-18 18:24
（RHAJ 試験 CSR Table RHAJ.14.71.、 Table RHAJ. 14.75.）

表 2.7.6.5-16　すべての FEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない FEAE の発現例数及び割合（Part A、20 週時以降）（後観察解析対象集団）（RHAJ 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				
		10 mg SC (n=6)	25 mg SC (n=22)	75 mg SC (n=23)	150 mg SC (n=23)	LY combined (n=74)
有害事象発現例数(%)		0 (0.0)	8 (36.4)	5 (21.7)	7 (30.4)	20 (27.0)
眼障害	Eye disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (1.4)
霧視	Vision blurred	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (1.4)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (1.4)
歯肉痛	Gingival pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (2.7)
発熱	Pyrexia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (1.4)
乾燥症	Xerosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0 (0.0)	4 (18.2)	3 (13.0)	2 (8.7)	9 (12.2)
ダニ皮膚炎	Acarodermatitis	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
毛包炎	Folliculitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (1.4)
インフルエンザ	Influenza	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (2.7)
ライノウイルス感染	Rhinovirus infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
副鼻腔炎	Sinusitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
尿路感染	Urinary tract infection	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				
		10 mg SC (n=6)	25 mg SC (n=22)	75 mg SC (n=23)	150 mg SC (n=23)	LY combined (n=74)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (8.7)	3 (4.1)
関節捻挫	Joint sprain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (1.4)
裂傷	Laceration	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
むち打ち損傷	Whiplash injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)
痛風性関節炎	Gouty arthritis	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
筋肉痛	Myalgia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
神経系障害	Nervous system disorders	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (2.7)
頭痛	Headache	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (2.7)
精神障害	Psychiatric disorders	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
凝視	Staring	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (2.7)
睡眠時無呼吸症候群	Sleep apnoea syndrome	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
喘鳴	Wheezing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
乾癬	Psoriasis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.4)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない				
		10 mg SC (n=6)	25 mg SC (n=22)	75 mg SC (n=23)	150 mg SC (n=23)	LY combined (n=74)
有害事象発現例数(%)		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	Vision blurred	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	Gingival pain	0 (0.0)	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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾燥症	Xerosis	0 (0.0)	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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ダニ皮膚炎	Acarodermatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	Folliculitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ライノウイルス感染	Rhinovirus infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節捻挫	Joint sprain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	Laceration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
むち打ち損傷	Whiplash injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない				
		10 mg SC (n=6)	25 mg SC (n=22)	75 mg SC (n=23)	150 mg SC (n=23)	LY combined (n=74)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痛風性関節炎	Gouty arthritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	Myalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝視	Staring	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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	Sleep apnoea syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	Wheezing	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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬	Psoriasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA ver14.0
因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」の 2 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。
プラセボ投与群で Part A の後観察解析対象となる症例がいなかったため、プラセボ投与群の集計は行っていない。
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2439821/CTD/Output/aj_teae_rel_all_fu.rtf
Date: 2014-Dec-18 18:24

（RHAJ 試験 CSR Table RHAJ.14.73.、 Table RHAJ.14.76.）

2.7.6.5.1.6.4 死亡及びその他の重篤な有害事象

Part A において、死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.5.1.6.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.5.1.6.5.1 試験中止に至った有害事象

Part A において、4 例が TEAE により試験を中止し、その内訳は、高トリグリセリド血症（プラセボ投与群）、過敏症（イキセキズマブ 10 mg 投与群）、末梢性浮腫（イキセキズマブ 10 mg 投与群）、及び蕁麻疹（イキセキズマブ 25 mg 投与群）であった。

FEAE による中止はなかった。

2.7.6.5.1.6.5.2 注目すべき重要な有害事象

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、脳心血管イベント、アレルギー／過敏症、注射部位反応、血球減少症（白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症）、肝関連事象及び悪性腫瘍を評価した。

＜感染症＞

Part A において、器官別大分類（SOC）で「感染症および寄生虫症」に分類される TEAE の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群（38/115 例、33.0%）とプラセボ投与群（7/27 例、25.9%）で同様であった。投与群別の発現割合は、イキセキズマブ 25 mg 投与群（9/30 例、30.0%）、75 mg 投与群（9/29 例、31.0%）及び 150 mg 投与群（8/28 例、28.6%）で、プラセボ投与群と同様であった。10 mg 投与群（12/28 例、42.9%）での発現割合は、他の投与群よりも高かった。「感染症および寄生虫症」の SOC に分類される TEAE の発現割合について、イキセキズマブの投与量に関連する傾向は認められなかった。TEAE の重症度は軽度から中等度であり、最も多く報告された TEAE は鼻咽頭炎であった。また、マイコバクテリア感染、全身性真菌感染の TEAE はなかった。

「感染症および寄生虫症」の SOC に分類される FEAE は、イキセキズマブ 25 mg 投与群（4/22 例、18.2%）、75 mg 投与群（3/23 例、13.0%）及び 150 mg 投与群（2/23 例、8.7%）で認められた。FEAE の重症度は軽度から中等度であった。

＜脳心血管イベント＞

Part A において、重要な心臓血管系の有害事象は認められなかった。

＜アレルギー／過敏症＞

Part A において、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群とプラセボ投与群で同様であったものの、イキセキズマブ投与群では、2 例が過敏症（10 mg 投与群）及び蕁麻疹（25 mg 投与群）により、試験を中止した。いずれの TEAE も重症度は中等度であった。

＜注射部位反応＞

Part A において、注射部位反応に関連する TEAE は、イキセキズマブ 25 mg 投与群（3/30 例、10.0%）、75 mg 投与群（1/29 例、3.4%）、150 mg 投与群（2/28 例、7.1%）でのみ認められた。注射部位反応の重症度は軽度から中等度であり、注射部位反応による中止はなかった。

＜血球減少症＞

Part A の治験薬投与期間中、イキセキズマブ投与群で 115 例中 2 例（1.7%）に、有害事象共通用語規準（CTCAE）で Grade 2 の好中球数の減少が認められた。治験薬投与期間中に認められた好中球数の最小値は 1.35×10^9/L（イキセキズマブ 150 mg 投与群）であった。いずれの被験者においても感染症の併発は認められなかった。治験薬投与期間中、好中球減少症の TEAE は認められなかった。

後観察期間中、イキセキズマブ 25 mg 投与群及び 75 mg 投与群の 2 例（1.7%）に CTCAE で Grade 2 の好中球数の減少が認められた。そのうち 1 例は、治験薬投与期間中に Grade 2 の好中球数の減少が認められた被験者であり、他の 1 例の好中球数は、治験薬投与期間中、基準範囲内であった。後観察期間中に認められた好中球数の最小値は 1.41×10^9/L（イキセキズマブ 75 mg 投与群）であった。

＜肝関連事象＞

Part A の治験薬投与期間中、ALT 及び AST の平均値は、いずれのイキセキズマブ投与群でもわずかにベースラインからの変動が認められた。ベースライン以降に ALT 及び AST が CTCAE で Grade 1 となった被験者の割合は、イキセキズマブ投与併合群とプラセボ投与群で同程度であった。また、いずれの投与群でも ALT、AST 又は総ビリルビンが Hy's Law に合致した被験者は認められなかった。

＜悪性腫瘍＞

Part A の治験薬投与期間中、「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）」の SOC に分類される TEAE は、イキセキズマブ投与群の 2 例（1.4%）に認められた。そのうちイキセキズマブ 150 mg 投与群の 1 例に軽度の基底細胞癌が 2 件［右上唇（新規発現）及び左鼻側壁（新規発現だが、右鼻側壁に同様の治療歴あり）］認められた。他の 1 例はイキセキズマブ 10 mg 投与群の被験者であり、腎新生物が 2 件（両腎にそれぞれ 1 件ずつ）認められた。

2.7.6.5.1.6.6 臨床検査値

治験薬投与期間中、血液学的検査値の明らかな変動はいずれのイキセキズマブ投与群でも認められず、プラセボ投与群と比べて明確な差は認められなかった。

治験薬投与期間中、血液生化学的検査値について、血清中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）の上昇を除き、臨床的に重要な安全性の所見は認められなかった。CPK のベースライン値からの著しい上昇は 4 例で認められ、3 例はイキセキズマブ投与群であった。

イキセキズマブ投与群の 3 例では、CPK 増加と時期を同じくして激しい身体運動を行っていた。

後観察解析対象集団では、治験薬投与及び後観察期間を通じて、血液学的及び血液生化学的検査値の明らかな変動はいずれのイキセキズマブ投与群でも認められなかった。

2.7.6.5.1.6.7 免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

治験薬投与期間中、治験薬投与開始時以降の抗イキセキズマブ抗体発現が、イキセキズマブ投与を受けた被験者の 32.7%で認められた。抗イキセキズマブ抗体発現の頻度及び抗体価に、イキセキズマブの投与量との関連性は認められなかった。また、抗イキセキズマブ抗体発現に関連する安全性の所見は認められなかった。

2.7.6.5.1.6.8 バイタルサイン

治験薬投与期間中、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値について、いずれの投与群においても、治験薬投与に関連する変化は認められなかった。

後観察解析対象集団では、治験薬投与及び後観察期間を通じて、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値に、治験薬投与に関連する臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.5.1.6.9 心電図

治験薬投与期間中、Bazett's-corrected QT interval（QTcB 間隔）、Fridericia's-corrected QT interval（QTcF）、PR 間隔、RR 間隔及び QRS 間隔の平均値に、統計学的に有意な延長は認められず、被験者ごとの測定値でも臨床的に重要な延長も認められなかった。また、後観察解析対象集団では、治験薬投与及び後観察期間を通じて、治験薬投与に関連する臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.5.1.7 結論

12 週時の PASI 75 達成率は、すべてのイキセキズマブ投与群でプラセボ投与群よりも高く、イキセキズマブ 25 mg 投与群、75 mg 投与群、150 mg 投与群でプラセボ投与群と統計学的に有意な差が認められた。これにより、イキセキズマブのプラセボに対する優越性が示され、本試験の主要目的を達成した。PASI 改善率の E_{max} モデルによる解析及び PASI 75 達成率の非線形ロジスティック回帰分析では統計学的に有意な用量反応性が認められ、12 週時における PASI 改善率及び PASI 75 達成率は、イキセキズマブの投与量依存的に上昇した。PASI スコアのベースラインからの変化量及び PASI 75 達成率の経時的変化では、イキセキズマブの投与量が高いほど早期に効果が認められた。

副次的評価項目でもイキセキズマブの効果が認められた。12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、イキセキズマブ 25 mg 投与群、75 mg 投与群及び 150 mg 投与群において、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。また、PASI 90 及び 100、並びに sPGA（0）達成率は、イキセキズマブ 25 mg 投与群、75 mg 投与群及び 150 mg 投与群で、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。PSSI、NAPSI、PPASI、被験者に

よる疼痛度の評価（関節炎）、かゆみの評価及び DLQI においても、イキセキズマブ投与群で、プラセボに比べて統計学的に有意な改善が認められた。

12 週時に認められた有効性は、20 週時までの治験薬投与期間を通じて維持された。また、20 週時に PASI 75 達成したイキセキズマブ投与群の被験者の 64.9%が、32 週時まで PASI 75 以上の反応性を維持した。

母集団薬物動態解析より推定されたイキセキズマブの分布容積は、総血漿量と同程度であった。100 kg 未満又は 100 kg 以上として層別化したカテゴリー変数で表された体重は、CL における統計学的に有意な共変量と判断されたものの、臨床的に重要とは考えられなかった。体重が 100 kg 未満のグループと 100 kg 以上のグループにおける CL の差はわずかであり、それぞれ 0.0177 L/h 及び 0.0232 L/h と推定された。

PASI スコアのベースラインからの変化量に対する体重の影響の評価では、いずれのイキセキズマブ投与量においても、PASI スコアのベースラインからの変化量の経時的変化について、体重による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

12 週時の PASI 75 達成率を EC50 の共変量として解析した結果、PASI 75 を達成しなかった被験者の PASI スコア改善のためには、より高用量のイキセキズマブを投与する必要があることが示唆された。

抗イキセキズマブ抗体の発現に、イキセキズマブの投与量との関連性は認められなかった。抗イキセキズマブ抗体発現による安全性、薬物動態及び薬力学に対する明確な影響及び関連性は認められなかった。

局面型皮疹を有する乾癬患者に対し、20 週間の治験薬投与期間中、10～150 mg の用量範囲で、イキセキズマブ皮下投与による有効性が認められた。TEAE の発現頻度及び重症度について、イキセキズマブ投与との明らかな関連性は認められなかった。

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）

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

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）を対象としたイキセキズマブ（LY2439821）の有効性及び安全性を評価する、導入投与期、維持投与期及び長期継続投与期からなる無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験

実施医療機関数及び実施国

108 施設（日本、アメリカ、カナダ、オーストラリア、ドイツ、デンマーク、イギリス、ハンガリー、イタリア、ポーランド、ルーマニア）

試験実施期間

2011 年[redacted]月[redacted]日～試験実施中

60 週時の中間解析のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（すべての被験者が 60 週までの投与を完了した時点）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

- 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（Q2W）又は 4 週に 1 回（Q4W）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（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］
  - 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）

副次的目的

主な副次的目的：

- イキセキズマブ 80 mg を Q2W 又は Q4W 導入投与、及び 80 mg を Q4W 又は 12 週に 1 回（Q12W）維持投与し、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。
  - sPGA（0）（無症状）を達成した被験者の割合［sPGA（0）達成率］（12 週時）
  - PASI 90 を達成した被験者の割合（PASI 90 達成率）（12 週時）

- PASI 100 を達成した被験者の割合（PASI 100 達成率）（12 週時）
- 維持投与期間開始時の再無作為化（12 週時）以降 60 週時まで sPGA（0 又は 1）を維持した被験者の割合
- かゆみの点数評価スケール（Itch NRS）、皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）、及び爪に病変を認める被験者における爪乾癬重症度指数（NAPSI）スコアのベースラインからの変化量（12 週時）

その他の副次的目的：

- 12 週時及び導入投与期間を通じて、以下の項目について、投与に対する反応の経時的変化を評価することにより、イキセキズマブ 80 mg を Q2W 又は Q4W 投与したときの有効性をプラセボ投与群と比較検討する。
  - sPGA（0 又は 1）達成率
  - sPGA（0）達成率
  - PASI 50 を達成した被験者の割合（PASI 50 達成率）、PASI 75、PASI 90、PASI 100 達成率
  - PASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率
  - sPGA（0 又は 1）及び PASI 75 を達成するまでの期間
  - 体表面積（BSA）に占める乾癬病変の割合
  - 爪に病変を認める被験者における NAPSI スコア及び頭皮に病変を認める被験者における頭皮乾癬重症度指数（PSSI）スコアのベースラインからの変化量
  - 掌蹠に病変を認める被験者における掌蹠の乾癬の面積と重症度の指標（PPASI）のベースラインからの変化量並びに PPASI におけるベースラインから 50%以上の改善、75%以上の改善及び 100%の改善を達成した被験者の割合（それぞれ PPASI 50、PPASI 75、PPASI 100 達成率）
  - Itch NRS スコア及び DLQI スコアのベースラインからの変化量
  - その他のヘルスアウトカム評価項目のベースラインからの変化量：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）の全スコア（欠勤、労働時間、仕事の生産性の低下、日常の活動障害）、Medical Outcome Study 36-Item Short Form 健康調査票（SF-36）の身体的健康度（PCS）スコア及び精神的健康度（MCS）スコア、被験者による疾患活動性の全般的評価

- 12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成して再無作為化された被験者について、60 週時及び維持投与期間を通じて以下の項目を評価し、イキセキズマブの有効性の持続性をプラセボと比較検討する。
  - 再発（sPGA≥3）までの期間
  - 再発（sPGA≥3）までの投与に対する反応消失の経時的変化
  - sPGA（0）を達成又は維持した被験者の割合
  - sPGA（0 又は 1）を維持した被験者の割合
  - PASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率
  - BSA に占める乾癬病変の割合
  - 12 週時にプラセボ投与群に再無作為化されてから 8 週間以内のリバウンド（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）の発生率

- PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 を維持した被験者の割合
- 爪に病変を認める被験者における NAPSI スコア及び頭皮に病変を認める被験者における PSSI スコアのベースラインからの変化量
- 掌蹠に病変を認める被験者における PPASI スコアのベースラインからの変化量並びに PPASI 50、PPASI 75 及び PPASI 100 を達成した被験者の割合
- Itch NRS スコア及び DLQI スコアのベースラインからの変化量
- その他のヘルスアウトカム評価項目のベースラインからの変化量：QIDS-SR16、WPAI-PSO の全スコア（欠勤、勤務時間、仕事の生産性の低下、日常の活動障害）、SF-36 の PCS スコア及び MCS スコア、並びに被験者による疾患活動性の全般的評価

- 以下により、維持投与期間にプラセボ投与群へ再無作為化された後に疾患が再発した被験者にイキセキズマブ 80 mg Q4W を再投与したときの有効性を評価する。
  - イキセキズマブの再投与から 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
- 以下により、本試験でのイキセキズマブの薬物動態／薬力学の関係及び免疫原性を評価する。
  - イキセキズマブの薬物動態特性を明らかにし、個体内変動及び個体間変動の程度を解明するとともに、60 週時までのイキセキズマブの薬物動態に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性の要因を特定する。
  - 用量 - 反応関係又は曝露量 - 反応関係の特性を明らかにし、有効性評価項目（sPGA 及び PASI スコア）の経時的変化を評価するとともに、有効性評価項目に影響を与える可能性のある要因を特定する。
  - 抗イキセキズマブ抗体の発現を評価し、抗イキセキズマブ抗体が被験者の安全性、有効性及びイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

関節症性乾癬患者のみ

- 関節症性乾癬患者における試験期間中のイキセキズマブの有効性を、以下の項目を用いて評価する。
  - 被験者による疼痛度の評価（関節炎）のベースラインからの変化量
- 66/68 関節数に基づき、腫脹及び圧痛関節数がスクリーニング及びベースラインでいずれも 3 以上の関節症性乾癬患者において、以下の項目により、イキセキズマブに対する反応の経時的変化を評価する。
  - 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）及び ACR コアセットの各項目のベースラインからの変化量

探索的目的

- イキセキズマブが European Quality of Life − 5 Dimensions 5 Level（EQ-5D 5L）、被験者による疼痛度の評価（皮膚）、医療資源の利用状況、及び Psoriasis Skin Appearance Bothersomeness Scale（PSAB）のベースラインからの変化量に及ぼす影響をプラセボと比較検討する。
- Itch NRS 及び PSAB の心理測定学的特性を評価する。

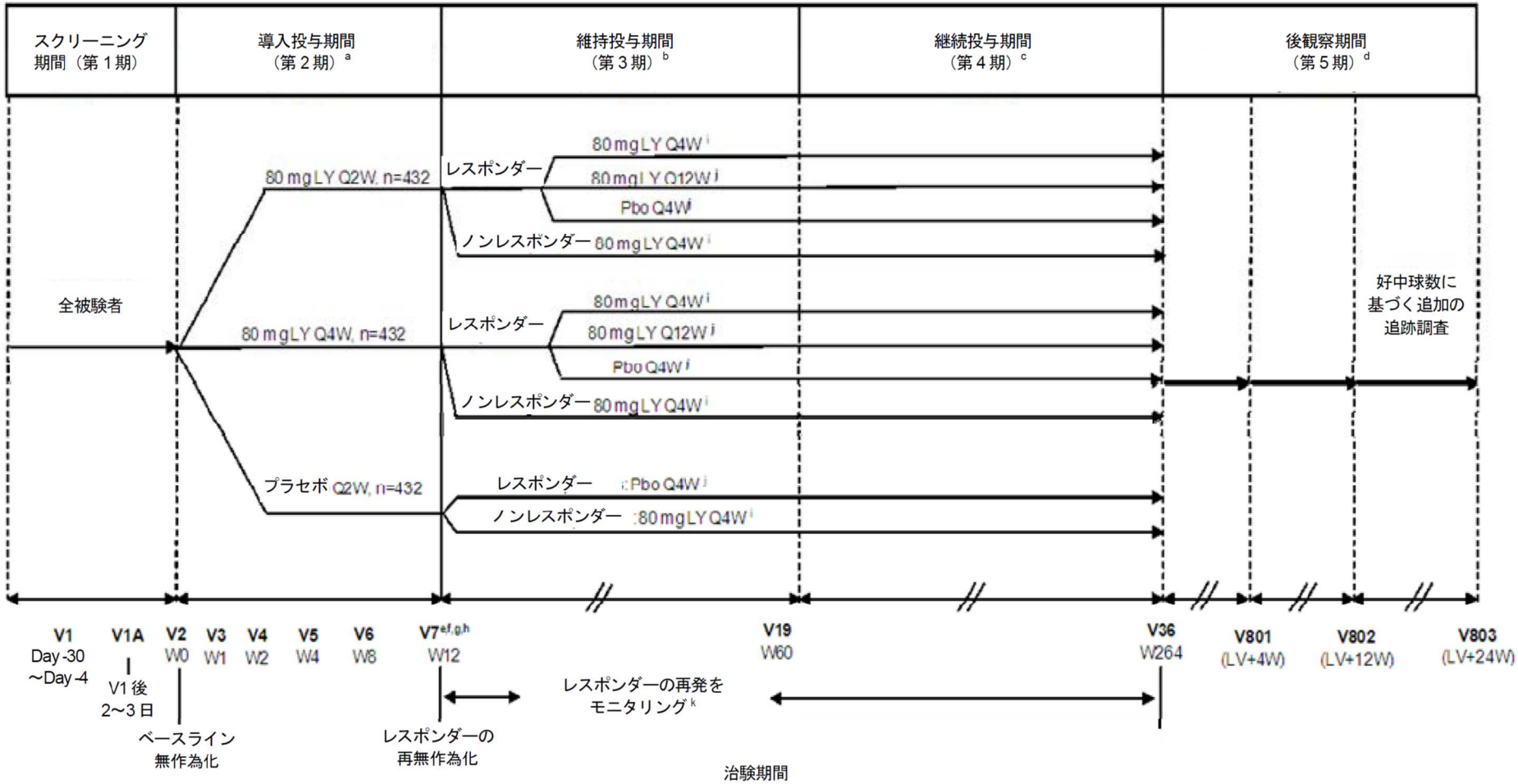
- Enterprising Selective Multi-Instrument Blend for Heterogeneity-analysis（ENSEMBLE）Minimum Data Set 1.5（MDS）を用いて、治療によるベネフィット又はリスクが異なる部分集団を検討する。
- 血清、血漿、メッセンジャーリボ核酸（mRNA）、及びデオキシリボ核酸（DNA）中に含まれる、疾患及び薬物活性のバイオマーカー、又はイキセキズマブ投与への反応を予測するためのバイオマーカーを検討する。
- 顔面に乾癬のある被験者の部分集団で、イキセキズマブが顔面の乾癬の存続、消褪に及ぼす影響、ヘルスアウトカム評価項目（SF-36 MCS 及び DLQI）、及び PSAB のベースラインからの変化量に及ぼす影響をプラセボと比較検討する。
- 12 週時及び導入投与期間を通じて、並びに 12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成し再無作為化された被験者では 60 週時及び維持投与期間を通じて、イキセキズマブ 80 mg を Q2W 又は Q4W 投与したときの関節痛に対する有効性を、被験者による疼痛度の評価（関節炎）のベースラインからの変化量により、プラセボと比較検討する。

試験デザイン

本試験は、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の有効性及び安全性を評価する、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。本試験は、スクリーニング期間、導入投与期間、維持投与期間、継続投与期間、後観察期間からなる（図 2.7.6.6-1）。すべての被験者が 60 週時までの来院を終えた後に、その時点で使用可能な情報を用いた中間解析を実施した。本項にはその結果を記載する。

- スクリーニング期間：ベースライン（0 週時）までの 4～30 日間
- 導入投与期間：0～12 週時までの二重盲検投与期間。導入投与期間では、適格と判断された被験者を 0 週時に、3 つの投与群（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）に 1：1：1 の割合で無作為化した。イキセキズマブの 2 種類の投与法（Q2W 又は Q4W）での有効性及び安全性を評価した。
- 維持投与期間：12～60 週時までの二重盲検投与期間。維持投与期間では、イキセキズマブの異なる 2 種類の投与法（80 mg を Q4W 又は Q12W）での反応性及び寛解の維持、これらの投与法の安全性、投与中止後の再発又はリバウンド、並びに再発後の再投与に対する反応性を評価した。

  維持投与期間に移行した被験者を 12 週時の反応性により、レスポンダー（12 週時に sPGA スコアが 0 又は 1 の被験者）又はノンレスポンダー（12 週時に sPGA スコアが 2 以上の被験者）に分類した。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と判断された被験者は、12 週時にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q12W 投与群、プラセボ投与群のいずれかに 1：1：1 の割合で再無作為化し投与した。ノンレスポンダーと判断された被験者は、イキセキズマブを 80 mg Q4W で投与した。
- 継続投与期間：60～264 週時までの長期継続投与期間
- 後観察期間：治験薬投与期間中の最終来院時、又は中止時来院から開始し、治験薬投与終了後 12 週間以上実施する追跡調査期間



略語：LV＝最終来院、LY＝イキセキズマブ（LY2439821）、n＝被験者数、Pbo＝プラセボ、Q2W＝2週間に1回投与、Q4W＝4週間に1回投与、Q12W＝12週間に1回投与、V＝来院、W＝週

[a] すべての被験者に対し、0週時に治験薬を2回に分けて皮下投与し、2～10週時までQ2Wで治験薬を1回皮下投与する。

[b] すべての被験者に対し、12 週時に治験薬を 2 回に分けて皮下投与し、16～60 週時まで Q4W で 1 回皮下投与する。第 3 期では、少なくとも 4 週間に 1 回、来院を実施する。
[c] 第 4 期では、少なくとも 12 週間に 1 回、来院を実施する。すべての被験者が 60 週時の来院を完了する、もしくは被験者が試験を中止するまで（第 5 期に移行するまで）、治験担当医師、実施医療機関の担当者、及び被験者に対して投与群の盲検を維持する。
[d] 治験薬の投与を受けたすべての被験者は、第 5 期に参加し、最終来院の 12 週後までの来院を完了しなければならない。好中球数のモニタリングの継続が必要な場合、又は追加のモニタリングが必要であると治験依頼者もしくは治験担当医師が判断した場合は、最終来院の 12 週後以降も追跡調査を行う場合がある。
[e] 12 週時にイキセキズマブに対するレスポンダーとされた被験者を、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q12W 投与群、又はプラセボ投与群のいずれかに、1：1：1 の割合で再無作為化する。
[f] 12 週時にイキセキズマブに対するノンレスポンダーとされた被験者に対し、イキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与する。
[g] 12 週時にプラセボに対するレスポンダーとされた被験者に対し、12 週時にプラセボを 2 回に分けて投与し、その後は再発が認められるまでプラセボの Q4W 投与を継続する。
[h] 12 週時にプラセボに対するノンレスポンダーとされた被験者に対し、12 週時にイキセキズマブの開始用量 160 mg を 2 回に分けて投与し、その後はイキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与する。
[i] 第 3 期に反応消失（再発）が認められた被験者に対しては、盲検を維持するため、イキセキズマブ 80 mg の Q4W 投与を継続する。
[j] 第 3 期に反応消失（再発）が認められた被験者に対しては、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与に切り替える。
[k] 12 週時以降に sPGA スコア 3 以上に相当する反応消失が認められた場合、再発と定義する。
（RHAZ 試験 CSR Figure RHAZ.9.1.）

図 2.7.6.6-1　試験デザイン（ノンスケール）（RHAZ 試験）

被験者数

計画被験者数：合計 1296 例

導入投与期間無作為化被験者数：合計 1296 例（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 433 例、80 mg Q4W 投与群 432 例、プラセボ投与群 431 例）

導入投与期間完了被験者数：合計 1230 例（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 415 例、80 mg Q4W 投与群 408 例、プラセボ投与群 407 例）

選択基準

- 18 歳以上の男性又は女性患者
  - 男性患者の場合、試験期間中は確実な避妊法を用いることに同意すること。
  - 以下のいずれかに該当する女性患者
    - 妊娠検査結果が陰性の妊娠可能な女性患者で、試験期間中及び治験薬の最終投与後少なくとも 12 週間（いずれか長い方）、確実な避妊法を用いるか性交渉を行わないことに同意した患者
    - 妊娠の可能性のない女性（避妊手術を受けている、60 歳以上又は 40 歳以上 60 歳未満で 12 ヵ月間以上月経がみられず、卵胞刺激ホルモン検査で妊娠の可能性がないことが確認されている）
- 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た患者
- スクリーニング及びベースラインで、BSA の 10%以上を占める乾癬病変を有する患者
- スクリーニング及びベースラインで、sPGA スコアが 3 以上かつ PASI スコアが 12 以上の患者
- 光線療法又は乾癬の全身療法の対象となる患者
- 治験依頼者又はその代理人、及び実施医療機関の治験審査委員会又は倫理審査委員会が承認した同意文書に署名した患者

除外基準

- 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、又は滴状乾癬の患者
- 薬剤誘発性乾癬の既往を有する患者
- ベースライン前 12 週間以内に、臨床的に重要な乾癬の急性増悪が認められた患者
- ベースライン前 4 週間以内に、生物学的製剤以外の乾癬の全身療法［内服ソラレン長波長紫外線（PUVA）療法、シクロスポリン、副腎皮質ステロイド、メトトレキサート、経口レチノイド薬、ミコフェノール酸モフェチル、thioguanine、ヒドロキシカルバミド、シロリムス、アザチオプリン、フマル酸誘導体、1,25-ジヒドロキシビタミン D3 及び類似体など］、光線療法（内服及び外用 PUVA 療法、短波長紫外線療法、日焼けマシーンでの自己治療、又は治療目的の日光浴など）を受けた患者
- ベースライン前 2 週間以内に、乾癬の外用療法［副腎皮質ステロイド、anthralin、カルシポトリオール、局所用ビタミン D 誘導体、レチノイド、タザロテン、皮膚軟化剤及びその他の一般用医薬品の外用薬で尿素を含有するもの、3%を超えるサリチル

酸、αもしくはβヒドロキシ酸、薬用シャンプー（3%を超えるサリチル酸、副腎皮質ステロイド、コールタール又はビタミン D3 類似体を含むもの）］を受けた患者
ただし、クラス 6（mild：desonide など）又はクラス 7（least potent：ヒドロコルチゾンなど）のステロイド外用薬は、顔面、腋窩、及び性器に限り使用できることとした。

- ベースライン前の少なくとも 4 週間及び試験期間中、過度の日光照射又は日焼けブースの使用を避けられない患者
- ベースライン前の以下の期間内に生物学的製剤を併用又は使用した患者（28 日以内：エタネルセプト、60 日以内：インフリキシマブ、アダリムマブ、又は alefacept、90 日以内：ゴリムマブ、8 ヵ月以内：ウステキヌマブ、12 ヵ月以内：リツキシマブ又は efalizumab）、又はベースライン前の 5 半減期以内に何らかの生物学的製剤を使用した患者
- ナタリズマブ、又はα4 インテグリンを標的とするその他の薬剤の投与を受けたことのある患者
- 本試験を完了もしくは中止した患者、過去にイキセキズマブを用いた他の試験に参加した患者、又は他のインターロイキン-17 拮抗薬を用いた試験に参加したことのある患者
- 生物学的製剤に対するアレルギー又は過敏症の既往があり、本試験に参加することにより容認できないリスクが生じる可能性のある患者
- ベースライン前 12 週間以内に生ワクチンの接種を受けた患者、試験期間中もしくは本治験薬の最終投与後 12 ヵ月以内に生ワクチンの接種を受ける予定のある患者、又はベースライン前 12 週間以内にワクチンの臨床試験に参加した患者。治験担当医師は、患者のワクチン接種状況を確認し、治験薬投与前の感染症予防を目的とした成人への生ワクチン以外のワクチン接種については各国のガイドラインに従うこととした。
- ベースライン前 12 ヵ月以内にカルメット・ゲラン桿菌（BCG）ワクチン接種を受けた患者、又は本試験期間中もしくは本治験薬の最終投与後 12 ヵ月以内に BCG ワクチンの接種を受ける予定のある患者
- ベースライン前 8 週間以内に大手術を受けた患者、又は試験期間中に大手術が予定されており、治験担当医師と治験依頼者もしくはその代理人との協議により、容認できないリスクが生じる可能性があると判断された患者
- リンパ増殖性疾患を有するもしくは既往のある患者、リンパ増殖性疾患の徴候及び症状が認められる患者又は悪性疾患に罹患しているもしくは既往のある患者
- スクリーニングで、重大なコントロール不能の脳心血管疾患、呼吸器疾患、肝疾患、腎疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、神経疾患、精神神経疾患もしくは臨床検査値異常が認められ、本試験に参加することにより容認できないリスクが生じる可能性がある、又はデータの解析に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した患者
- 非代償性心不全、水分過負荷もしくは心筋梗塞の既往を有する患者、又はベースラ

イン前 12 週間以内に虚血性心疾患もしくはその他の重篤な心疾患を新たに発症した患者

- 重大なコントロール不良の精神神経疾患を有する患者、過去に自殺企図のあった患者、スクリーニングもしくはベースラインで QIDS-SR16 の項目 12（死や自殺についての考え）のスコアが 3 の患者、又は自殺の危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者
- ベースライン前 12 週間以内に重篤な感染症に罹患し入院した患者、又は感染症の治療のために抗生物質の静脈内投与を受けた患者
- ベースライン前 24 週間以内に重篤な骨感染症もしくは関節感染症に罹患した患者、人工関節の感染症に罹患した患者又は本試験に参加することにより容認できないリスクが生じる可能性がある免疫不全の患者
- 易感染性者に発症する日和見感染症又は易感染性者での発現率が高い感染症（ニューモシスチス肺炎、ヒストプラスマ症、コクシジオイド症など）に罹患している、もしくは既往を有する患者又は免疫不全症の患者
- 帯状疱疹又は何らかの臨床的に明らかな水痘帯状疱疹ウイルスによる感染症に罹患している、もしくはベースライン前 12 週間以内に罹患した患者。その他の何らかの感染症に罹患している、又はベースライン前 4 週間以内に罹患し、本試験に参加することにより容認できないリスクが生じると治験担当医師が判断した患者
- ベースラインの体温が 38°C 以上の患者
- 活動性もしくは潜在性の結核と診断された、又はその疑いがある患者
- 収縮期血圧が 160 mm Hg を上回る又は拡張期血圧が 100 mm Hg を上回るコントロール不良の動脈性高血圧の患者
- ヒト免疫不全ウイルス検査陽性［HIV：ヒト免疫不全ウイルス抗体（HIV Ab）陽性］の患者
- B 型肝炎を有すると診断された又は検査結果陽性の患者
- C 型肝炎ウイルスを有すると診断された又は検査結果陽性の患者
- スクリーニングで基準範囲外の臨床検査結果が認められ、臨床的に重要と判断された患者、又は以下のいずれかの臨床検査値異常に該当する患者［好中球数が 1500/μL 未満、リンパ球数が 500/μL 未満、血小板数が 100,000/μL 未満、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準範囲上限の 2.5 倍を上回った、総白血球数が 3000/μL 未満、ヘモグロビンが 8.5 g/dL（85.0 g/L）未満（男性患者のみ）、8.0 g/dL（80 g/L）未満（女性患者のみ）、血清クレアチニンが 2.0 mg/dL を上回った］
- 臨床的に重要と判断される心電図の異常が認められ、本試験に参加することにより容認できないリスクが生じると考えられる患者
- ゴム又はラテックスに対するアレルギーのある患者
- 治験実施計画書の内容を遵守し遂行することができないと治験担当医師が判断した患者
- 過去 4 週間以内に 500 mL 以上の献血をした患者、又は試験期間中に献血する意思

のある患者
- 授乳中の女性患者
- 本試験に直接関係する実施医療機関の担当者又はその近親者である患者
- 治験依頼者の社員、治験依頼者から委託を受けた者、又は本試験に関与する第三者機関の社員
- 現在、医薬品、医療機器の適応外使用の試験に参加している患者、又は過去 4 週間もしくは治験薬の最終投与から 5 半減期以内（いずれか長い方）にこれらの試験を中止した患者
- 科学的又は医学的に本試験との両立が不可能であると判断される医学的研究に参加している患者

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

各治験薬投与期間では、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。本試験に使用したイキセキズマブ製剤は、プレフィルドシリンジ 1 mL 中にイキセキズマブ 80 mg を含有する注射剤（80 mg/1 mL）であった。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。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。

導入投与期間
- イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群：0 週時に開始用量としてイキセキズマブ 160 mg を 2 回に分けて投与し、その後は 80 mg を Q2W 投与した（2、4、6、8 及び 10 週時）。
- イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群：0 週時に開始用量としてイキセキズマブ 160 mg を 2 回に分けて投与し、その後は 80 mg を Q4W 投与した（4 及び 8 週時）。盲検性維持のため、2、6 及び 10 週時にプラセボを投与した。
- プラセボ投与群：0 週時にプラセボを 2 回に分けて投与し、その後は Q2W 投与した（2、4、6、8 及び 10 週時）。

維持投与期間及び継続投与期間
- イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群：12 週時にイキセキズマブ 80 mg 及びプラセボを 1 回ずつ投与し、その後は 80 mg を Q4W 投与した。
- イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群：12 週時にイキセキズマブ 80 mg 及びプラセボを 1 回ずつ投与し、その後は 80 mg を Q12W 投与した。盲検性維持のため、試験が非盲検化されるまでの期間、イキセキズマブの投与日を除き、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群と同じ投与間隔となるようにプラセボを投与した（16、20、28、32、40、44、52 及び 56 週時、以降は同様の投与間隔）。
- プラセボ投与群：12 週時にプラセボを 2 回に分けて投与し、その後は Q4W 投与した。

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目：sPGA（0 又は 1）、PASI 75

副次的評価項目：sPGA（0）、PASI 50、PASI 90、PASI 100、NAPSI、PSSI、PPASI 50、PPASI 75 及び PPASI 100、BSA に占める乾癬病変の割合、再発（sPGA≥3）、リバウンド、ACR20

＜ヘルスアウトカム＞

Itch NRS、DLQI、QIDS-SR16、WPAI-PSO、SF-36（PCS 及び MCS）、被験者による疾患活動性の全般的評価、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

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、注目すべき重要な有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査値、免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

解析方法

期間ごとに以下に示す解析対象集団を定義し、有効性及び安全性を評価した。有効性及びヘルスアウトカムの解析では、別途規定する場合を除き、ベースラインは治験薬初回投与前の最終観測値（0 週時）と定義した。

- 導入投与期間

  有効性及びヘルスアウトカムの解析には、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。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、ITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者集団とした。

  安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。安全性解析対象集団は、無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者集団とした。

- 維持投与期間

  維持投与期間に治験薬の投与を受けた被験者を対象に、以下の 3 つの被験者集団を定義し、有効性、ヘルスアウトカム及び安全性を評価した。

  - 維持投与期間主要解析集団：
    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
  - 維持投与期間副次解析集団：
    12 週時に再無作為化されなかったイキセキズマブ投与群の被験者又は 0 週時にプラセボ投与群に無作為化された被験者のうち、維持投与期間に治験薬の投与を受けた被験者集団
  - 維持投与期間再発集団：
    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集団

- 継続投与期間
  継続投与期間に治験薬の投与を受けた被験者を継続投与期間集団とし、有効性及び安全性を評価した。
- 後観察期間
  無作為化され、治験薬の投与を受けた後に後観察期間に移行した被験者を後観察期間集団とし、安全性を評価した。

維持投与期間では、表 2.7.6.6-1 に示す、導入投与期間及び維持投与期間の各投与期間の投与群（individual dose）、及び維持投与期間の投与レジメン別に併合した投与群（pooled dose）の 2 つの投与群を用いて結果を示した。

表 2.7.6.6-1　維持投与期間における投与群及び群間比較に用いる略号（RHAZ 試験）

Analysis Population	Treatment Groups	Abbreviation	Between-Group Comparison When Applicable
Maintenance Dosing Period Primary Population (by individual dose)	Ixekizumab 80 mg Q4W/ placebo	IXE80Q4W/PBO	IXE80Q4W/IXE80Q12W vs IXE80Q4W/PBO IXE80Q4W/IXE80Q4W vs IXE80Q4W/PBO IXE80Q2W/IXE80Q12W vs IXE80Q2W/PBO IXE80Q2W/IXE80Q4W vs IXE80Q2W/PBO
	Ixekizumab 80 mg Q4W/ ixekizumab 80 mg Q12W	IXE80Q4W/IXE80Q12W	
	Ixekizumab 80 mg Q4W/ ixekizumab 80 mg Q4W	IXE80Q4W/IXE80Q4W	
	Ixekizumab 80 mg Q2W/ placebo	IXE80Q2W/PBO	
	Ixekizumab 80 mg Q2W/ ixekizumab 80 mg Q12W	IXE80Q2W/IXE80Q12W	
	Ixekizumab 80 mg Q2W/ ixekizumab 80 mg Q4W	IXE80Q2W/IXE80Q4W	
Maintenance Dosing Period Primary Population (by Pooled Dose)	Ixekizumab/placebo	IXE/PBO	IXE/IXE80Q12W vs IXE/PBO IXE/IXE80Q4W vs IXE/PBO
	Ixekizumab/ ixekizumab 80 mg Q12W	IXE/IXE80Q12W	
	Ixekizumab/ ixekizumab 80 mg Q4W	IXE/IXE80Q4W	
	Ixekizumab/ixekizumab	IXE/IXE	

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.9.7.）

＜有効性＞

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%にコントロールするため、Gate-keeping 法を用いて、各イキセキズマブ投与群のプラセボ投与群に対する優越性を評価するために群間比較を行った。連続変数は、平均値、標準偏差、最小値、最大値、中央値、例数を用いて要約した。カテゴリー変数は、頻度及び割合を用いて要約した。なお、関節症性乾癬を併発している患者の組み入れ数は少ないことが予想されたため、ACR20 及び被験者による疼痛度の評価（関節炎）については、記述統計量を用いた要約のみとした。

導入投与期間及び維持投与期間において、カテゴリー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、オッズ比の推定値、95%信頼区間及び p 値を示した。導入投与期間では、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、維持投与期間では、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。カテゴリー変数における欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。副次解析には、Fisher の直接確率計算を用いた。「反応が得られた（達成）、又は維持した被験者の割合」の投与群間の比較は、カテゴリー変数における疑似尤度に基づく繰り返し測定値に関する混合効果モデル（categorical, pseudo-likelihood-based mixed-effects model of repeated measures、 categorical, pseudo-likelihood-based MMRM）を用いて解析し、群間差の推定値、95%信頼区間及び p 値を示した。本モデルにおいて、導入投与期間では、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、維持投与期間では、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。

導入投与期間及び維持投与期間において、連続変数の投与群間の比較には、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-effects model of repeated measures、MMRM）を主要な解析とし、共分散分析（analysis of covariance、ANCOVA）を用いた解析も行った。結果を最小二乗平均値の差、95%信頼区間及び p 値で示した。

MMRM において、導入投与期間では、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、維持投与期間では、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、導入投与期間では、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、維持投与期間では、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。

連続変数における欠測値の補完には、ベースライン値による欠測値の補完（modified baseline observation carried forward、mBOCF）法及び最終観測値の代入（last observation carried forward、LOCF）法を用いた。

イベント発現までの時間解析には、Kaplan-Meier 法を用いた。投与群間の比較には、Log-rank 検定を用いた。

維持投与期間及び継続投与期間では、カテゴリー変数については被験者数及びその割合を、連続変数については記述統計量及びベースラインからの変化量を各期間別に示した。また、2 つの期間（維持投与期間、継続投与期間）を合わせて解析し、結果を示した。

＜ヘルスアウトカム＞

Itch NRS スコア及び DLQI スコアのベースラインからの変化量、並びにその他のヘルスアウトカム評価項目のベースラインからの変化量について、有効性評価項目と同じ方法で解析した。

＜薬物動態＞

薬物動態は記述統計量を用いて投与期間別、時点、投与群ごとに要約した。

＜安全性＞

安全性のベースラインは、導入投与期間では、治験薬初回投与前の最終観測値（0 週時）、維持投与期間では、維持投与期間の初回投与前の最終観測値（12 週時）、継続投与期間では、継続投与期間の再投与前の最終観測値（60 週時）と定義した。

導入投与期間及び維持投与期間において、カテゴリー変数の投与群間の比較には Fisher の直接確率計算を用いた。バイタルサイン、臨床検査値、及び心電図における連続変数の投与群間の比較には、ANCOVA を用い、投与群及びベースライン値をモデルに含めた。その他の連続変数の投与群間の比較には、t 検定（両側）を用いた。

維持投与期間及び継続投与期間では、カテゴリー変数については被験者数及びその割合を、連続変数については記述統計量及びベースラインからの変化量を期間ごとに示した。さらに、ベースライン値を維持投与期間の初回投与前の最終観測値（12 週時）とし、2 つの期間（維持投与期間、継続投与期間）を合わせて解析を実施した。後観察期間についても、維持投与期間及び継続投与期間と同じ解析を実施した。

曝露期間で調整した treatment-emergent adverse event（TEAE）発現率の解析も実施した。要約表には、投与群別に TEAE 発現例数、曝露期間（人年）、曝露期間で調整した TEAE 発現率［（TEAE 発現例数／総曝露期間）×100］、プラセボに対するイキセキズマブ相対リスク、及び p 値を示した。相対リスク及び p 値は、投与群を説明変数としたポアソン回帰分析を用いて算出した。p 値は尤度比検定を用いた。この解析は導入投与期間及び維持投与期間について実施した。

＜被験者数の設定根拠＞

12 週時の sPGA（0 又は 1）及び PASI 75 達成率について、イキセキズマブのプラセボに対する優越性を検出力>99%で検証するために必要な被験者数は 1296 例（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、各群 432 例）と計算されるため、本試験では無作為化被験者数を 1296 例とした。2 つのイキセキズマブ投与群に対する多重性を調整するため、Fisher の直接確率計算（両側）の有意水準は 2.5%とした。12 週時での sPGA（0 又は 1）及び PASI 75 達成率の検出力は、各イキセキズマブ投与群 70%、プラセボ投与群 10%と仮定して算出した。これは、第 II 相 RHAJ 試験の結果、及び乾癬を対象としたこれまでの臨床試験の結果に基づいている。12 週時で、各イキセキズマブ投与群の被験者の 70%が維持投与期の 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q12W 投与群、又はプラセボ投与群のいずれかに 1：1：1 の割合で再無作為化されると仮定すると、各投与群は約 100 例となる。

- これらの被験者において、再無作為化（12 週時）以降 60 週時まで sPGA（0 又は 1）を維持する被験者の割合を、80 mg Q4W 投与群 70%、80 mg Q12W 投与群 40%、及びプラセボ投与群 10%と仮定した。この場合、Fisher の直接確率計算（両側有意水準 1.25%）を用いた各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の群間差の検出力は 99%以上であった。
- これらの被験者において、再無作為化（12 週時）以降 60 週時まで PASI 75 を維持する被験者の割合を、80 mg Q4W 投与群 70%、80 mg Q12W 投与群 40%、及びプラセ

ボ投与群 10%と仮定した。この場合、Fisher の直接確率計算（両側有意水準 1.25%）を用いた各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の群間差の検出力は 99%以上であった。

2.7.6.6.1 試験成績

本項では、60 週時の中間解析のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（すべての被験者が 60 週までの投与を完了した時点）までの試験成績のうち、主要な結果を記載する。

2.7.6.6.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を投与期間別に図 2.7.6.6-2（導入投与期間）、図 2.7.6.6-3［維持投与期間（導入投与期間ではプラセボ投与群の被験者）］、図 2.7.6.6-4［維持投与期間（導入投与期間ではイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の被験者）］、図 2.7.6.6-5［維持投与期間（導入投与期間ではイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の被験者）］及び図 2.7.6.6-6（継続投与期間）、解析対象集団の内訳を表 2.7.6.6-2 に示す。

本試験では、108 の実施医療機関で計 1660 例がスクリーニングを受けた。このうち、1296 例（78.1%、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 433 例、80 mg Q4W 投与群 432 例、プラセボ投与群 431 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 1296 例全例が導入投与期間に治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。残りの 364 例は無作為化前の中止例であった（図 2.7.6.6-2 及び表 2.7.6.6-2）。

無作為化された 1296 例中 1230 例（94.9%、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 415 例、80 mg Q4W 投与群 408 例、プラセボ投与群 407 例）が導入投与期間を完了した。導入投与期間に試験を中止した被験者は 1296 例中 66 例（5.1%、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 18 例、80 mg Q4W 投与群 24 例、プラセボ投与群 24 例）であった。導入投与期間の主な中止理由は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群では有害事象及び被験者の意思、80 mg Q4W 投与群では有害事象、被験者の意思及び治験実施計画書からの逸脱、並びにプラセボ投与群では効果不十分、有害事象及び被験者の意思の順であった。

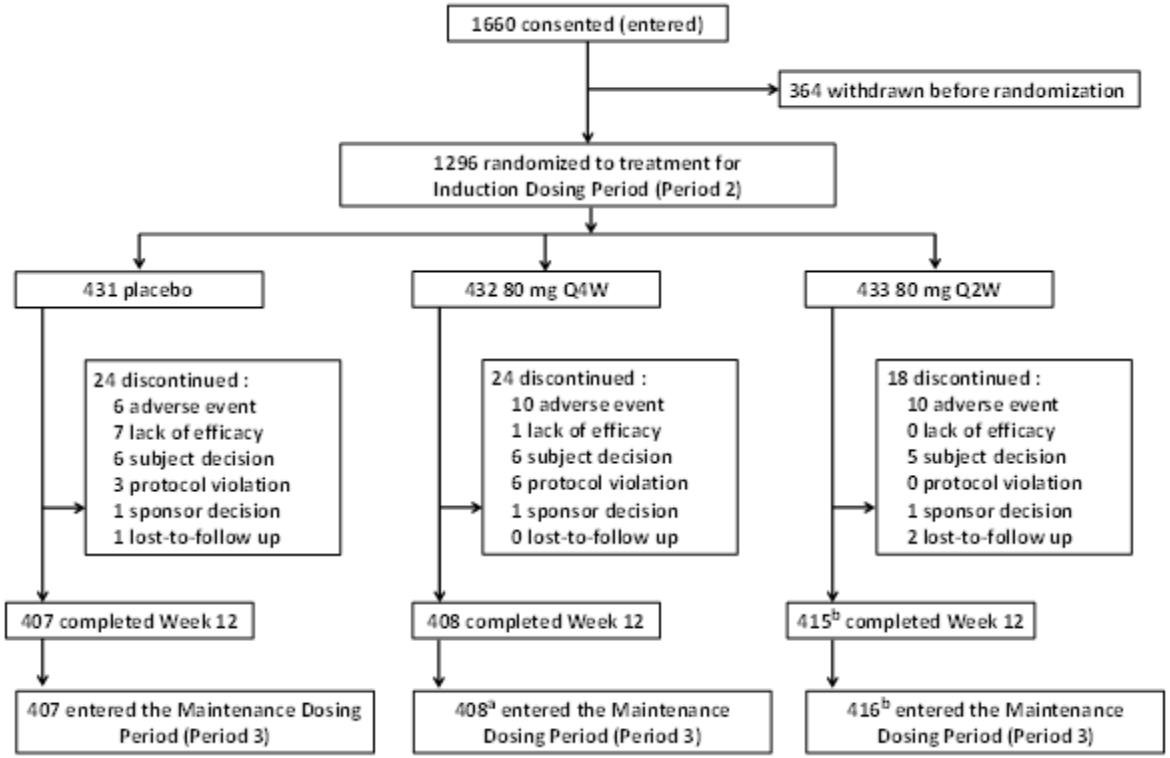
導入投与期間にイキセキズマブの投与を受けた 865 例のうち、12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成した 682 例（78.8%、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 229 例、80 mg Q12W 投与群 227 例、プラセボ投与群 226 例）が再無作為化された。この全例が維持投与期間に治験薬の投与を受け維持投与期間主要解析集団に含まれた（図 2.7.6.6-4 、図 2.7.6.6-5 及び表 2.7.6.6-2）。再無作為化された 682 例中 618 例（90.6%、IXE/IXE80Q4W で 213 例、IXE/IXE80Q12W で 209 例、IXE/PBO で 196 例）が維持投与期間を完了した。維持投与期間に試験を中止した被験者は、682 例中 64 例（9.4%、IXE/IXE80Q4W で 16 例、IXE/IXE80Q12W で 18 例、IXE/PBO で 30 例）であった。

維持投与期間主要解析集団における主な中止理由は、再無作為化後のイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群では有害事象及び被験者の意思、80 mg Q12W 投与群では追跡不能、並びにプラセボ投与群では被験者の意思及び有害事象の順であった。中止理由について、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

安全性解析対象集団 1296 例のうち、導入投与期間にプラセボの投与を受けた被験者及びイキセキズマブの投与を受けたが 12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成しなかった被験者 547 例（42.2%）は、維持投与期間副次解析集団に含まれた。

維持投与期間を完了した 1089 例中 949 例（87.1%）が継続投与期間に移行した。

データカットオフ時点で、1296 例中 111 例（8.6%、イキセキズマブ Q2W 投与を受けていた被験者が 9 例、Q4W 投与を受けていた被験者が 85 例、プラセボ投与を受けた被験者が 17 例）が後観察期間に移行した。239 例（18.4%）が試験を中止し、1057 例（81.6%）が試験を継続中で、試験を完了した被験者はいなかった。



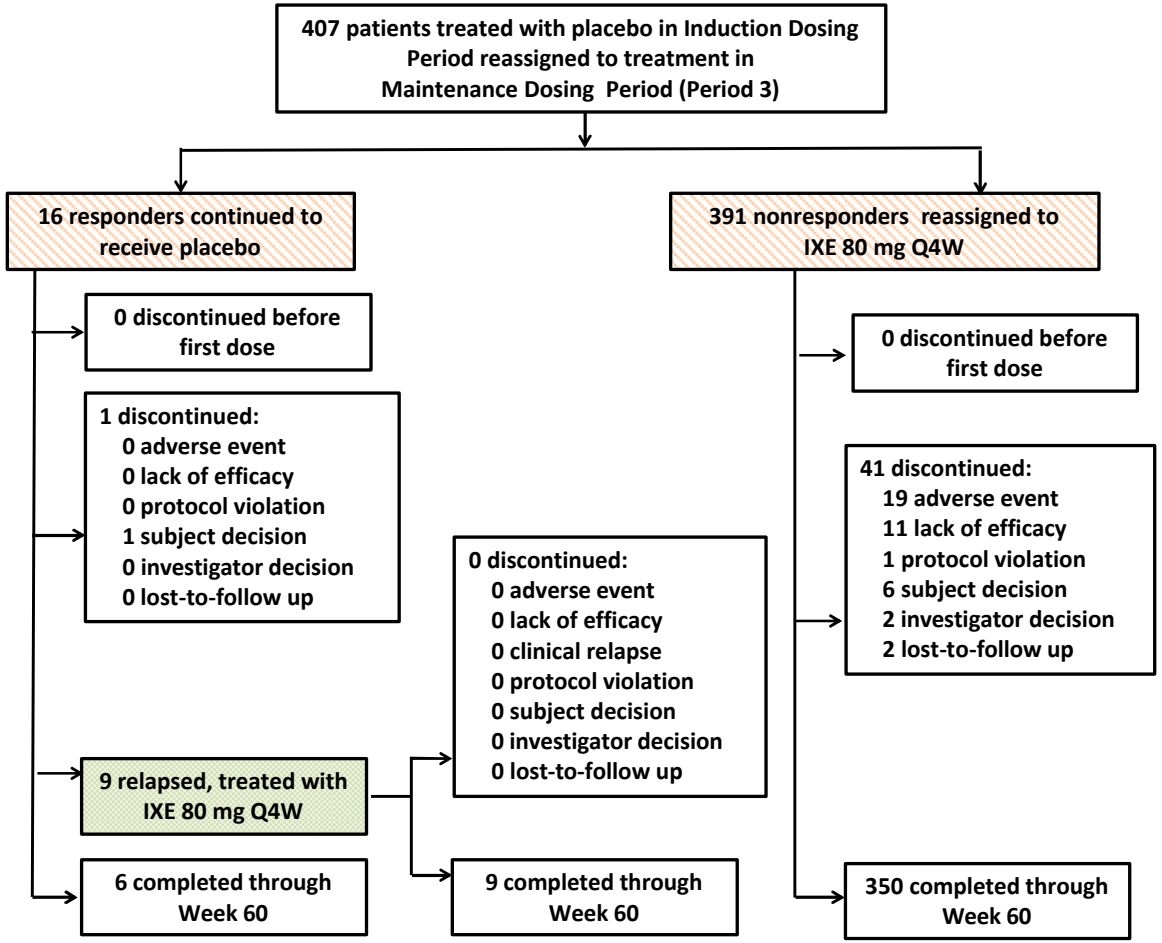
Abbreviations: IXE = ixekizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SAP = statistical analysis plan.

[a] This figure shows 408 patients in the IXE 80-Q4W group who finished the Induction Dosing Period and entered the Maintenance Dosing Period; whereas 図 2.7.6.6-4 shows 407 patients because 1 patient completed the Induction Dosing Period and was re-randomized to the Maintenance Dosing Period at Visit 7 but discontinued at Visit 8 because of investigator decision and did not contribute data to the Maintenance Dosing Period.

[b] One more patient was recorded as entered the Maintenance Dosing Period than completed the Induction Dosing Period because 1 patient discontinued at Week 12 due to subject decision, but at the same visit on the same day was also re-randomized and took the first dose of Maintenance Dosing Period study drug. Per the SAP definition, the patient was qualified for the Maintenance Dosing Period Primary Population even though he/she discontinued at Week 12.

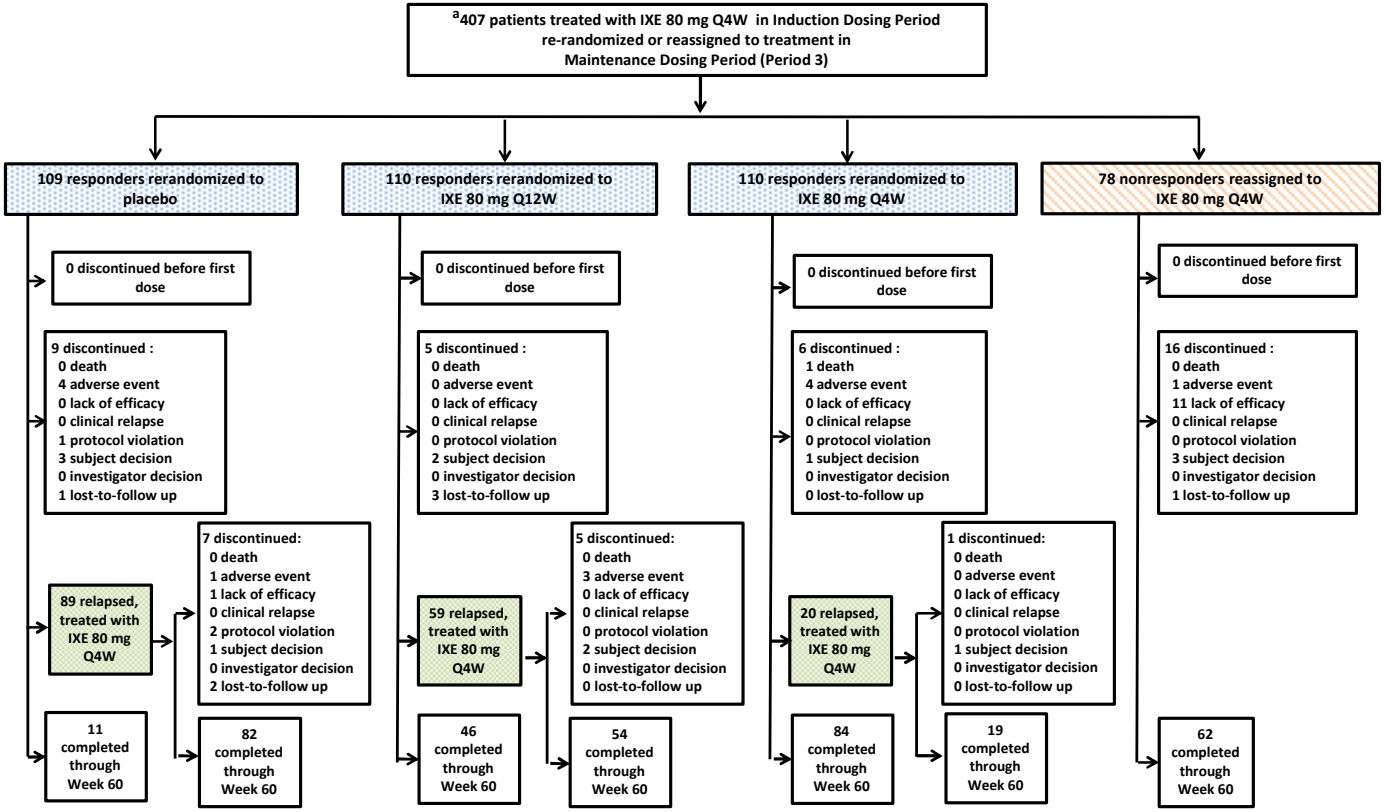
（RHAZ 試験 CSR Figure RHAZ.10.1.）

図 2.7.6.6-2　　被験者の内訳（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験）



Abbreviations: IXE = ixekizumab; Q4W = every 4 weeks.
（RHAZ 試験 CSR Figure RHAZ.10.2.）

図 2.7.6.6-3　被験者の内訳（ITT 解析対象集団のうち導入投与期間でプラセボ投与群の被験者集団、維持投与期間）（RHAZ 試験）

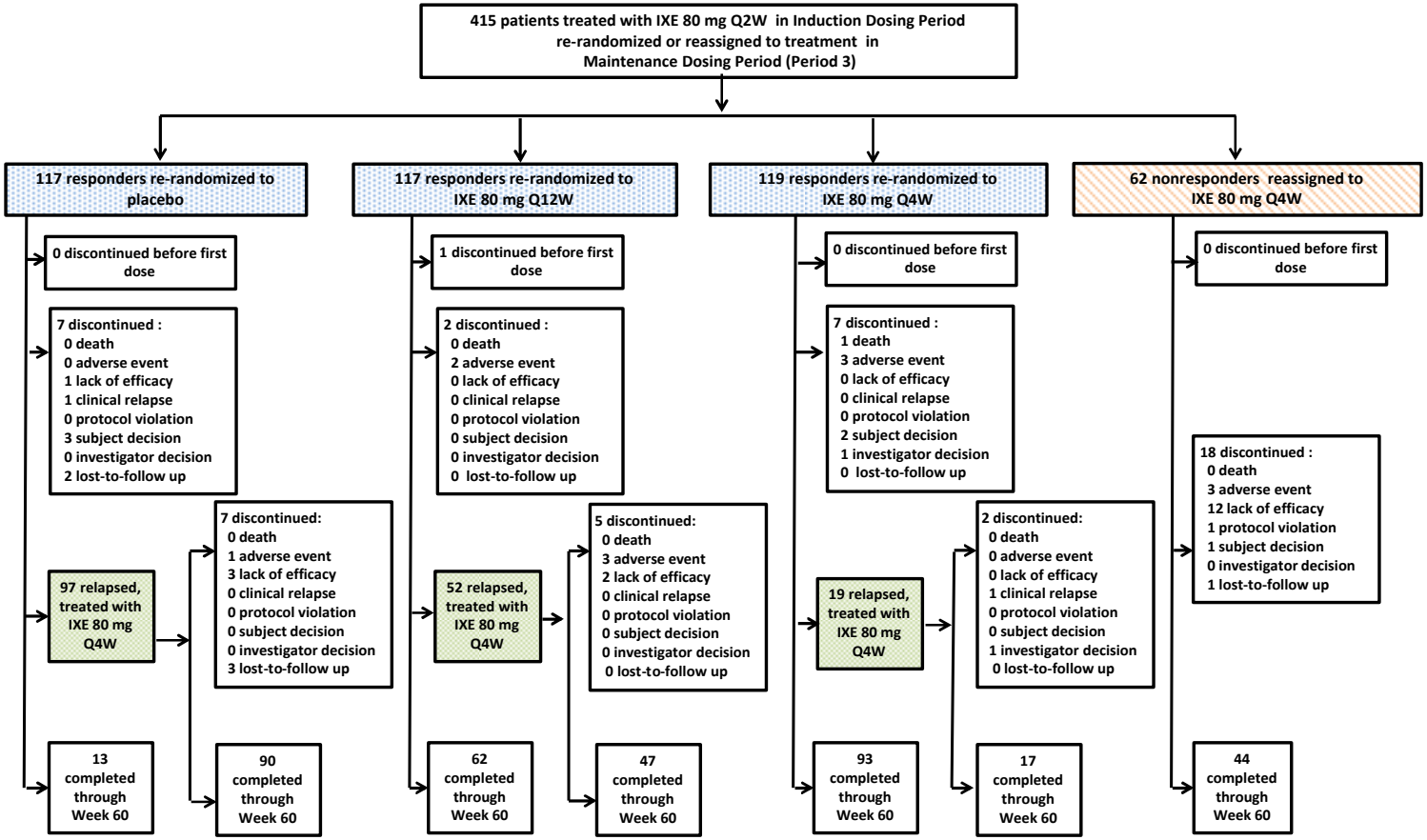


Abbreviations: IXE = ixekizumab; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks.

[a] 図 2.7.6.6-2 shows 408 patients in the IXE 80-Q4W group who finished the Induction Dosing Period and entered the Maintenance Dosing Period; whereas this figure shows 407 patients. This is because 1 patient completed the Induction Dosing Period and was re-randomized to the Maintenance Dosing Period at Visit 7 but discontinued at Visit 8 because of investigator decision and did not contribute data to the Maintenance Dosing Period.

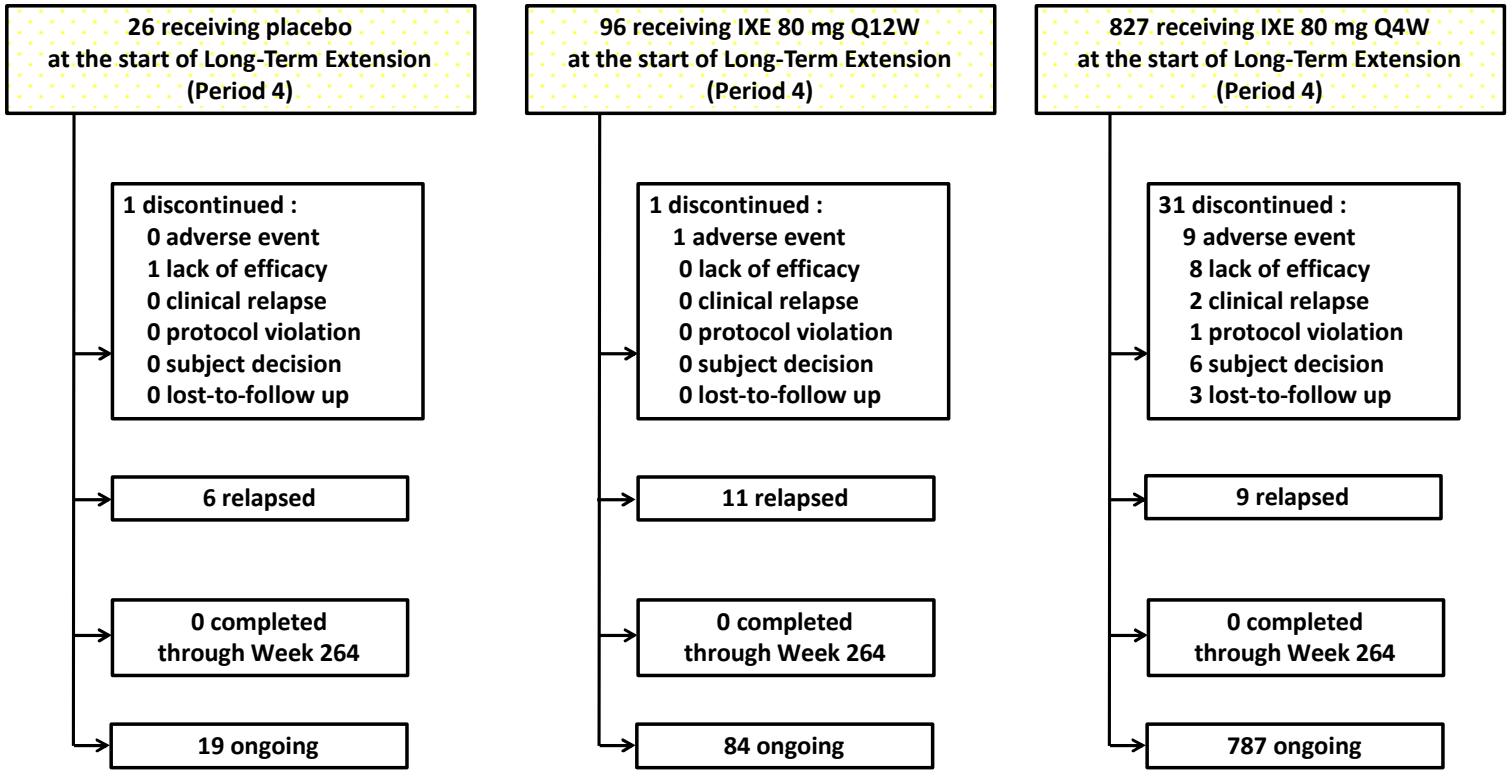
（RHAZ 試験 CSR Figure RHAZ.10.3.）

図 2.7.6.6-4　被験者の内訳（ITT 解析対象集団のうち導入投与期間でイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の被験者集団、維持投与期間）（RHAZ 試験）



Abbreviations: IXE = ixekizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks.
（RHAZ 試験 CSR Figure RHAZ.10.4.）

図 2.7.6.6-5　被験者の内訳（ITT 解析対象集団のうち導入投与期間でイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の被験者集団、維持投与期間）
（RHAZ 試験）



Abbreviations: IXE = ixekizumab; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks.
（RHAZ 試験 CSR Figure RHAZ.10.5.）

図 2.7.6.6-6　　被験者の内訳（継続投与期間集団、継続投与期間）（RHAZ 試験）

表 2.7.6.6-2　解析対象集団の内訳（RHAZ 試験）

Period Population and Status	PBO n (%)	IXE80Q4W n (%)	IXE80Q2W n (%)	Total n (%)
Period 1 - Screening				
All Entered Patients				1660
Discontinued prior to Randomization				364
Period 2 - Induction Dosing				
Randomized Patients	431	432	433	1296
Intent to Treat (ITT)	431	432	433	1296
Completed Week 12 (% Relative to ITT)	407 (94.4%)	408 (94.4%)	415 (95.8%)	1230 (94.9%)
Completed Week 12 and Entered Follow-up Period Directly	0	0	1	1
Entered Follow-Up Period from Period 2 (% Relative to ITT)	11 (2.6%)	12 (2.8%)	8 (1.8%)	31 (2.4%)
Discontinued from Period 2 without Entering Follow-Up Period (% Relative to ITT)	13 (3.0%)	12 (2.8%)	10 (2.3%)	35 (2.7%)
Entered Maintenance Dosing Period (% Relative to ITT)	407 (94.4%)	408 (94.4%)	416 (96.1%)	1231 (95.0%)
Responders at Week 12 as recorded in IVRS	16	330	354	700
Non-Responders at Week 12 as recorded in IVRS	391	78	62	531
Per Protocol Set (PPS) (% relative to ITT)	404 (93.7%)	391 (90.5%)	406 (93.8%)	1201 (92.7%)
Completed Week 12 (% Relative to Above Row)	390 (96.5%)	377 (96.4%)	393 (96.8%)	1160 (96.6%)
Safety (% Relative to ITT)	431 (100.0%)	432 (100.0%)	433 (100.0%)	1296 (100.0%)
Completed Week 12 (% Relative to Above Row)	407 (94.4%)	408 (94.4%)	415 (95.8%)	1230 (94.9%)

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IVRS = interactive voice response system.
There are 1230 patients who completed induction dosing period, but 1231 patients who entered maintenance dosing period, the difference is due to patient [redacted], who discontinued induction dosing period at Visit 7 due to subject decision, however, the patient was re-randomized and took study drug on the same day, therefore, was qualified as maintenance dosing period population per SAP definition.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adsl.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/29OCT2014/21:25

Period Population and Status	PBO Resp PBO	PBO Non-Resp IXE80Q4W	IXE80Q4W Resp PBO	IXE80Q4W Resp IXE80Q12W	IXE80Q4W Resp IXE80Q4W	IXE80Q4W Non-Resp IXE80Q4W	IXE80Q2W Resp PBO	IXE80Q2W Resp IXE80Q12W	IXE80Q2W Resp IXE80Q4W	IXE80Q2W Non-Resp IXE80Q4W	Total
Period 3 - Maintenance Dosing											
Maintenance Dosing Period			109	110	110		117	117	119		682
Primary Population											
Completed Week 60 without Relapse			11	46	84		13	62	93		309
Entered Follow-Up Period from Period 3 without Relapse			5	0	4		0	0	4		13
Discontinued from Period 3 without Relapse without Entering Follow-Up Period			4	5	2		7	2	3		23
Maintenance Dosing Period	16	391				78				62	547
Secondary Population											
Completed Week 60 without Relapse	6	350				62				44	462
Entered Follow-Up Period from Period 3 without Relapse	1	20				7				10	38

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; Resp = responder; Non-Resp = non-responder.
Column header: line 1 - treatment during induction dosing period; line 2 - response status at Week 12 as recorded in interactive voice response system (IVRS); line 3 - assigned treatment for maintenance dosing period.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adsl.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/29OCT2014/21:25

Period Population and Status	PBO		IXE80Q4W				IXE80Q2W				Total
	Resp	Non-Resp	Resp	Resp	Resp	Non-Resp	Resp	Resp	Resp	Non-Resp	
	PBO	IXE80Q4W	PBO	IXE80Q12W	IXE80Q4W	IXE80Q4W	PBO	IXE80Q12W	IXE80Q4W	IXE80Q4W	
Discontinued from Period 3 without Relapse without Entering Follow-Up Period	0	21				9				8	38
Maintenance Dosing Period	9		89	59	20		97	52	19		345
Relapse Population											
Completed Week 60	9		82	54	19		90	47	17		318
Completed Week 60 and Entered Follow-up Period Directly	0		0	0	0		1	0	0		1
Entered Follow-Up Period from Period 3	0		1	2	0		1	3	0		7
Discontinued from Period 3 without Entering Follow-Up Period	0		6	3	1		6	2	2		20

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; Resp = responder; Non-Resp = non-responder.
Column header: line 1 - treatment during induction dosing period; line 2 - response status at Week 12 as recorded in interactive voice response system (IVRS); line 3 - assigned treatment for maintenance dosing period.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adsl.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/29OCT2014/21:25

Period Population and Status	PBO Resp PBO	PBO Non-Resp IXE80Q4W	IXE80Q4W Resp PBO	IXE80Q4W Resp IXE80Q12W	IXE80Q4W Resp IXE80Q4W	IXE80Q4W Non-Resp IXE80Q4W	IXE80Q2W Resp PBO	IXE80Q2W Resp IXE80Q12W	IXE80Q2W Resp IXE80Q4W	IXE80Q2W Non-Resp IXE80Q4W	Total
Period 4 - Long Term Extension											
Long Term Extension Period Population - No Relapse During Period 3	6	301	9	43	75	50	11	53	80	41	669
No Relapse During Period 4	6	301	6	39	72	50	8	46	74	41	643
Completed Week 264 without Relapse	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Entered Follow-Up Period without Relapse	0	4	0	0	0	0	0	0	1	3	8
Discontinued from Period 4 without Relapse without Entering Follow-Up Period	1	4	0	0	3	0	0	1	0	1	10
Ongoing	5	293	6	39	69	50	8	45	73	37	625
Relapse During Period 4	0		3	4	3		3	7	6		26
Completed Week 264 with Relapse	0		0	0	0		0	0	0		0
Entered Follow-Up Period with Relapse	0		0	0	0		0	0	0		0

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; Resp = responder; Non-Resp = non-responder.
Column header: line 1 - treatment during induction dosing period; line 2 - response status at Week 12 as recorded in interactive voice response system (IVRS); line 3 - assigned treatment for maintenance dosing period.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adsl.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/29OCT2014/21:25

Period Population and Status	PBO		IXE80Q4W				IXE80Q2W				Total
	Resp	Non-Resp	Resp	Resp	Resp	Non-Resp	Resp	Resp	Resp	Non-Resp	
	PBO	IXE80Q4W	PBO	IXE80Q12W	IXE80Q4W	IXE80Q4W	PBO	IXE80Q12W	IXE80Q4W	IXE80Q4W	
Discontinued from Period 4 with Relapse without Entering Follow-Up Period	0		0	0	0		0	0	1		1
Ongoing	0		3	4	3		3	7	5		25
Total Ongoing	5	293	9	43	72	50	11	52	78	37	650
Long Term Extension Period Population - with Relapse During Period 3	9		71	46	16		78	44	16		280
Completed Week 264	0		0	0	0		0	0	0		0
Entered Follow-Up Period	0		3	2	3		3	1	0		12
Discontinued from Period 4 without Entering Follow-Up Period	0		0	1	0		1	0	1		3
Ongoing	9		68	43	13		74	43	15		265

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; Resp = responder; Non-Resp = non-responder.
Column header: line 1 - treatment during induction dosing period; line 2 - response status at Week 12 as recorded in interactive voice response system (IVRS); line 3 - assigned treatment for maintenance dosing period.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adsl.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/29OCT2014/21:25

Period Population and Status	PBO Resp PBO	PBO Non-Resp IXE80Q4W	IXE80Q4W Resp PBO	IXE80Q4W Resp IXE80Q12W	IXE80Q4W Resp IXE80Q4W	IXE80Q4W Non-Resp IXE80Q4W	IXE80Q2W Resp PBO	IXE80Q2W Resp IXE80Q12W	IXE80Q2W Resp IXE80Q4W	IXE80Q2W Non-Resp IXE80Q4W	Total
Combined Periods 3 and 4											
Maintenance Dosing Period			109	110	110		117	117	119		682
Primary Population											
Completed Week 264			0	0	0		0	0	0		0
Completed Week 264 without Relapse			0	0	0		0	0	0		0
Completed Week 264 with Relapse			0	0	0		0	0	0		0
Total Relapse Population	9		92	63	23		100	59	25		371
Completed Week 264	0		0	0	0		0	0	0		0

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; Resp = responder; Non-Resp = non-responder.
Column header: line 1 - treatment during induction dosing period; line 2 - response status at Week 12 as recorded in interactive voice response system (IVRS); line 3 - assigned treatment for maintenance dosing period.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adsl.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/29OCT2014/21:25

Period Population and Status	Treatment Prior to Entering Follow-Up Period PBO	IXE80Q12W	IXE80Q4W	IXE80Q2W	Total
Period 5 - Post Treatment Follow-Up					
Follow-Up Population	17	0	85	9	111
Completed Visit 801	15	0	70	7	92
Completed Visit 802	14	0	59	4	77
Completed Visit 803	0	0	3	1	4
Ongoing	0	0	9	0	9

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W.
Subject [redacted] did complete V801 but was not counted on table t_dssm_st. This is due to patient's treatment discontinuation date was not entered in database in interim lock therefore the FOLLOW UP element did not exist, hence, the patient couldn't be determined as a follow up patient on table t_dssm_st.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adsl.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/29OCT2014/21:25

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.14.1.）

2.7.6.6.1.2　被験者背景

人口統計学的データ及びベースライン特性を表 2.7.6.6-21（導入投与期間）、表 2.7.6.6-22（維持投与期間）に示す。

ベースラインの年齢の平均値は 45.7 歳であり、68.1%が男性、92.5%が白人であった。体格指数（BMI）の平均値は 30.65 kg/m2 であった。その他のベースライン特性は組み入れ基準に合致し、乾癬の重症度は中等症から重症であった。被験者の組み入れ地域は、欧州（ドイツ、デンマーク、イギリス、ハンガリー、イタリア、ポーランド、ルーマニア）42.3%、北米（カナダ、アメリカ）51.9%、オーストラリア 3.2%、アジア（日本）2.5%であった。ベースラインにおいて、プラセボ投与群と比較して、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で sPGA スコア、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で頭皮乾癬を有する被験者の割合などに統計学的に有意な差が認められたが、全体的に臨床的に意味のある投与群間差は認められなかった。

2.7.6.6.1.3　有効性

2.7.6.6.1.3.1　主要評価項目

ITT 解析対象集団を対象とした 12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率について、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群を Gate-keeping 法を用いてプラセボ投与群と比較した結果を表 2.7.6.6-3 に示す。

事前に規定した Gate-keeping 法に基づく検定で、12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率のいずれにおいても、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群ではプラセボ投与群と比較し統計学的に有意な改善が認められ（いずれも p<0.001）、本試験の主要目的であるイキセキズマブのプラセボに対する優越性が示された。

表 2.7.6.6-3　Gate-keeping 法を用いた主要評価項目の解析（ITT 解析対象集団）（RHAZ 試験）

Gatekeeping Testing Procedure Primary – Week 12	Treatment Comparison	p-Value	2-Sided Significance Level (α)	Result of Significance Test
P1 (test 1) – sPGA (0,1)	IXE80Q2W vs PBO	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs PBO	<0.001	0.025	S
P2 (test 2) – PASI 75	IXE80Q2W vs PBO	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs PBO	<0.001	0.025	S

Abbreviations: IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg very 4 weeks; P1 = primary 1; P2 = primary 2; PASI 75 = the proportion of patients achieving a 75% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; S = significant; sPGA (0,1) = the proportion of patients achieving a score of 0 or 1 in the static Physician Global Assessment; vs = versus.
（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.11.2.）

2.7.6.6.1.3.1.1　sPGA（0 又は 1）達成率（12 週時）

12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）を表 2.7.6.6-4（ITT 解析対象集団）及び表 2.7.6.6-5（PPS 解析対象集団）に示す。

12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、ITT 解析対象集団ではイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 81.8%（354/433 例）、80 mg Q4W 投与群で 76.4%（330/432 例）であり、

プラセボ投与群の 3.2%（14/431 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。PPS 解析対象集団でも同様の結果が認められ、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 82.0%（333/406 例）、80 mg Q4W 投与群で 78.3%（306/391 例）であり、プラセボ投与群の 3.2%（13/404 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

表 2.7.6.6-4　12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験）

	PBO (N=431) n (%)	IXE80Q4W (N=432) n (%)	IXE80Q2W (N=433) n (%)	Total IXE (N=865) n (%)	Total (N=1296) n (%)
sPGA (0,1) at Week 12 (NRI)	14 (3.2%)	330 (76.4%)	354 (81.8%)	684 (79.1%)	698 (53.9%)
Odds Ratio [1]		102.89	146.51		
95% CI		(57.52,184.04)	(81.02,264.92)		
p-value		<0.001	<0.001		

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; CI = confidence interval;
NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] A logistic regression analysis with treatment, geographic region, previous non-biologic systemic therapy, and baseline weight category as factors.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/data/analysis/adqsspga.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_spgapasiitchresp_nri.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_spgaresp01_nri_itt_i.rtf/23OCT2014/08:49

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.11.3.）

表 2.7.6.6-5　12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）（PPS 解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験）

	PBO (N=404) n (%)	IXE80Q4W (N=391) n (%)	IXE80Q2W (N=406) n (%)	Total IXE (N=797) n (%)	Total (N=1201) n (%)
sPGA (0,1) at Week 12 (NRI)	13 (3.2%)	306 (78.3%)	333 (82.0%)	639 (80.2%)	652 (54.3%)
Odds Ratio [1]		117.28	151.79		
95% CI		(63.83,215.51)	(82.03,280.89)		
p-value		<0.001	<0.001		

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; CI = confidence interval;
NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] A logistic regression analysis with treatment, geographic region, previous non-biologic systemic therapy, and baseline weight category as factors.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/data/analysis/adqsspga.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_spgapasiitchresp_nri.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_spgaresp01_nri_pps_i.rtf/23OCT2014/08:50

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.14.82.）

2.7.6.6.1.3.1.2　　PASI 75 達成率（12 週時）

12 週時の PASI 75 達成率（NRI）を表 2.7.6.6-6（ITT 解析対象集団）及び表 2.7.6.6-7（PPS 解析対象集団）に示す。

12 週時の PASI 75 達成率は、ITT 解析対象集団ではイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 89.1%（386/433 例）、80 mg Q4W 投与群で 82.6%（357/432 例）であり、プラセボ投与群の 3.9%（17/431 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。PPS 解析対象集団でも同様の結果が認められ、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 89.4%（363/406 例）、80 mg Q4W 投与群で 84.7%（331/391 例）であり、プラセボ投与群の 4.0%（16/404 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。

表 2.7.6.6-6　12 週時の PASI 75 達成率（NRI）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験）

	PBO (N=431) n (%)	IXE80Q4W (N=432) n (%)	IXE80Q2W (N=433) n (%)	Total IXE (N=865) n (%)	Total (N=1296) n (%)
PASI 75 at Week 12 (NRI)	17 (3.9%)	357 (82.6%)	386 (89.1%)	743 (85.9%)	760 (58.6%)
Odds Ratio [1]		125.54	223.94		
95% CI		(72.26,218.10)	(125.05,401.03)		
p-value		<0.001	<0.001		

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; CI = confidence interval;
NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] A logistic regression analysis with treatment, geographic region, previous non-biologic systemic therapy, and baseline weight category as factors.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/data/analysis/adqspasi.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_spgapasiitchresp_nri.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_pasi75resp_nri_itt_i.rtf/23OCT2014/08:51

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.11.4.）

表 2.7.6.6-7　12 週時の PASI 75 達成率（NRI）（PPS 解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験）

	PBO (N=404) n (%)	IXE80Q4W (N=391) n (%)	IXE80Q2W (N=406) n (%)	Total IXE (N=797) n (%)	Total (N=1201) n (%)
PASI 75 at Week 12 (NRI)	16 (4.0%)	331 (84.7%)	363 (89.4%)	694 (87.1%)	710 (59.1%)
Odds Ratio [1]		148.56	233.01		
95% CI		(83.06,265.69)	(127.22,426.76)		
p-value		<0.001	<0.001		

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; CI = confidence interval;
NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] A logistic regression analysis with treatment, geographic region, previous non-biologic systemic therapy, and baseline weight category as factors.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/data/analysis/adqspasi.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_spgapasiitchresp_nri.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_pasi75resp_nri_pps_i.rtf/23OCT2014/08:54

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.14.83.）

2.7.6.6.1.3.2　副次的評価項目

2.7.6.6.1.3.2.1　主な副次的評価項目

ITT 解析対象集団における主な副次的評価項目について、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群を Gate-keeping 法を用いてプラセボ投与群と比較した結果を表 2.7.6.6-8 に示す。

事前に規定した Gate-keeping 法に基づく検定で、12 週間の導入投与期間及び 12～60 週時までの維持投与期間において、主な副次的目的であるイキセキズマブのプラセボに対する優越性が示された（いずれも $p<0.001$）。

表 2.7.6.6-8　Gate-keeping 法を用いた主な副次的評価項目の解析（ITT 解析対象集団、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAZ 試験）

Gatekeeping Testing Procedure Secondary	Treatment Comparison	p-Value	2-Sided Significance Level (α)	Result of Significance Test
S1 (Test 3) – sPGA (0) at Week 12 [a]	IXE80Q2W vs PBO	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs PBO	<0.001	0.025	S
S2 (Test 4) – PASI 90 at Week 12	IXE80Q2W vs PBO	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs PBO	<0.001	0.025	S
S3 (Test 5) – PASI 100 at Week 12 [a]	IXE80Q2W vs PBO	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs PBO	<0.001	0.025	S
S4 (Test 6) – sPGA (0,1) at Week 60	IXE80Q2W→IXE80Q4W vs IXE80Q2W→PBO	<0.001	0.0125	S
	IXE80Q2W→IXE80Q12W vs IXE80Q2W→PBO	<0.001	0.0125	S
	IXE80Q4W→IXE80Q4W vs IXE80Q4W→PBO	<0.001	0.0125	S
	IXE80Q4W→IXE80Q12W vs IXE80Q4W→PBO	<0.001	0.0125	S
S5 (Test 7) - Itch NRS ≥4-point reduction from baseline at Week 12 for pts who had baseline Itch NRS ≥4 points	IXE80Q2W vs PBO	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs PBO	<0.001	0.025	S
S6 (Test 8) – Change from baseline in DLQI at Week 12	IXE80Q2W vs PBO	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs PBO	<0.001	0.025	S
S7 (Test 9) – Change from baseline in NAPSI at Week 12	IXE80Q2W vs PBO	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs PBO	<0.001	0.025	S

a: For sPGA(0) and PASI 100, due to 0% response rate in the placebo group at Week 12, logistic regression models are not valid; therefore, p-values from Fisher's exact comparison were used.

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; NRS = numeric rating scale; PASI 90 = at least a 90% improvement in Psoriasis Area and Severity Index score from baseline; PASI 100 = a 100% improvement in PASI score from baseline; PBO = placebo; pts = patients; S = significant; S1 through S7 = Secondary 1through Secondary 7; sPGA (0) = the proportion of patients achieving a static Physician Global Assessment score of 0; sPGA (0,1) = the proportion of patients achieving a sPGA score of 0 or 1; vs = versus.

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.11.5.）

2.7.6.6.1.3.2.1.1　　sPGA（0）

ITT 解析対象集団を対象とした 12 週時の sPGA（0）達成率（NRI）を表 2.7.6.6-9 に示す。

12 週時の sPGA（0）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 37.0%（160/433 例）、80 mg Q4W 投与群で 34.5%（149/432 例）であり、プラセボ投与群の 0%（0/431 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。なお、プラセボ投与群の 12 週時の sPGA（0）達成率は 0%であるため、プラセボ投与群との群間差については、ロジスティック回帰モデルではなく Fisher の直接確率計算を用いた結果を示した。

表 2.7.6.6-9　12 週時の sPGA（0）達成率（NRI）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験）

	PBO (N=431) n (%)	IXE80Q4W (N=432) n (%)	IXE80Q2W (N=433) n (%)	Total IXE (N=865) n (%)	Total (N=1296) n (%)
sPGA (0) at Week 12 (NRI)	0	149 (34.5%)	160 (37.0%)	309 (35.7%)	309 (23.8%)
Odds Ratio [1]		N/A	N/A		
95% CI		N/A	N/A		
p-value		N/A	N/A		

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; CI = confidence interval;
NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] A logistic regression analysis with treatment, geographic region, previous non-biologic systemic therapy, and baseline weight category as factors.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/data/analysis/adqsspga.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_spgapasiitchresp_nri.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_spgaresp0_nri_itt_i.rtf/23OCT2014/08:50

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.11.6.）

2.7.6.6.1.3.2.1.2　　PASI 90 達成率

ITT 解析対象集団を対象とした 12 週時の PASI 90 達成率（NRI）を表 2.7.6.6-10 に示す。

12 週時の PASI 90 達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 70.9%（307/433 例）、80 mg Q4W 投与群で 64.6%（279/432 例）であり、プラセボ投与群の 0.5%（2/431 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。

表 2.7.6.6-10　12 週時の PASI 90 達成率（NRI）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験）

	PBO (N=431) n (%)	IXE80Q4W (N=432) n (%)	IXE80Q2W (N=433) n (%)	Total IXE (N=865) n (%)	Total (N=1296) n (%)
PASI 90 at Week 12 (NRI)	2 (0.5%)	279 (64.6%)	307 (70.9%)	586 (67.7%)	588 (45.4%)
Odds Ratio [1]		411.70	562.34		
95% CI		(101.09,1676.63)	(137.80,2294.78)		
p-value		<0.001	<0.001		

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; CI = confidence interval;
NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] A logistic regression analysis with treatment, geographic region, previous non-biologic systemic therapy, and baseline weight category as factors.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/data/analysis/adqspasi.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_spgapasiitchresp_nri.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_pasi90resp_nri_itt_i.rtf/23OCT2014/08:55

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.11.8.）

2.7.6.6.1.3.2.1.3　　PASI 100 達成率

ITT 解析対象集団を対象とした 12 週時の PASI 100 達成率（NRI）を表 2.7.6.6-11 に示す。

12 週時の PASI 100 達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 35.3%（153/433 例）、80 mg Q4W 投与群で 33.6%（145/432 例）であり、プラセボ投与群の 0%（0/431 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。なお、プラセボ投与群の 12 週時の PASI 100 達成率は 0%であるため、プラセボ投与群との群間差については、ロジスティック回帰モデルではなく Fisher の直接確率計算を用いた結果を示した。

表 2.7.6.6-11　12 週時の PASI 100 達成率（NRI）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験）

	PBO (N=431) n (%)	IXE80Q4W (N=432) n (%)	IXE80Q2W (N=433) n (%)	Total IXE (N=865) n (%)	Total (N=1296) n (%)
PASI 100 at Week 12 (NRI)	0	145 (33.6%)	153 (35.3%)	298 (34.5%)	298 (23.0%)
Odds Ratio [1]		N/A	N/A		
95% CI		N/A	N/A		
p-value		N/A	N/A		

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; CI = confidence interval;
NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] A logistic regression analysis with treatment, geographic region, previous non-biologic systemic therapy, and baseline weight category as factors.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/data/analysis/adqspasi.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_spgapasiitchresp_nri.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_pasi100resp_nri_itt_i.rtf/23OCT2014/08:57

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.11.9.）

2.7.6.6.1.3.2.1.4　　60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率

維持投与期間主要解析集団を対象とした、60 週時の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率（NRI）を表 2.7.6.6-12 に示す。

individual dose における 60 週時の 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 Q2W 投与された投与群では、IXE80Q2W/IXE80Q4W で 74.8%（89/119 例）、IXE80Q2W/IXE80Q12W で 41.0%（48/117 例）であり、IXE80Q2W/PBO の 7.7%（9/117 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W が投与された被験者では、IXE80Q4W/IXE80Q4W で 70.9%（78/110 例）、IXE80Q4W/IXE80Q12W で 33.6%（37/110 例）であり、IXE80Q4W/PBO の 7.3%（8/109 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

pooled dose における 60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率においても individual dose と同様の結果を示し、IXE/IXE80Q4W で 72.9%（167/229 例）、IXE/IXE80Q12W で 37.4%（85/227 例）であり、IXE/PBO の 7.5%（17/226 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

表 2.7.6.6-12　60 週時の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）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）

By Individual Dose	IXE80Q4W/ PBO (N=109) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q12W (N=110) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=110) n (%)	IXE80Q2W/ PBO (N=117) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q12W (N=117) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q4W (N=119) n (%)	Total (N=682) n (%)
sPGA (0,1) at Week 60 (NRI)	8 (7.3%)	37 (33.6%)	78 (70.9%)	9 (7.7%)	48 (41.0%)	89 (74.8%)	269 (39.4%)
Odds Ratio [1]		6.67	33.10		8.48	38.82	
95% CI [1]		(2.92, 15.25)	(14.33, 76.45)		(3.90, 18.47)	(17.35, 86.87)	
p-value [1]		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	
p-value [2]		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	
sPGA (0) at Week 60 (NRI)	2 (1.8%)	21 (19.1%)	57 (51.8%)	4 (3.4%)	25 (21.4%)	65 (54.6%)	174 (25.5%)
Odds Ratio [1]		12.88	59.25		7.65	35.22	
95% CI [1]		(2.94, 56.51)	(13.90, 252.49)		(2.57, 22.81)	(12.16, 102.01)	
p-value [1]		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	
p-value [2]		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; CI = confidence interval; NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] A logistic regression analysis with treatment and baseline weight category as factors.
[2] p-value from Fisher's exact test.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/data/analysis/adqsspga.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_spgapasiresp_nri_mpp_m.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_spgaresp_nri_pri_mpp_m.rtf/23OCT2014/08:50

By Pooled Dose	IXE/ PBO (N=226) n (%)	IXE/ IXE80Q12W (N=227) n (%)	IXE/ IXE80Q4W (N=229) n (%)	IXE/ IXE (N=456) n (%)	Total (N=682) n (%)
sPGA (0,1) at Week 60 (NRI)	17 (7.5%)	85 (37.4%)	167 (72.9%)	252 (55.3%)	269 (39.4%)
Odds Ratio [1]		7.57	35.84		
95% CI [1]		(4.30, 13.34)	(20.01, 64.20)		
p-value [1]		<0.001	<0.001		
p-value [2]		<0.001	<0.001		
sPGA (0) at Week 60 (NRI)	6 (2.7%)	46 (20.3%)	122 (53.3%)	168 (36.8%)	174 (25.5%)
Odds Ratio [1]		9.39	43.17		
95% CI [1]		(3.92, 22.52)	(18.38, 101.39)		
p-value [1]		<0.001	<0.001		
p-value [2]		<0.001	<0.001		

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE = Ixekizumab; CI = confidence interval;
NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] A logistic regression analysis with treatment and baseline weight category as factors.
[2] p-value from Fisher's exact test.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/data/analysis/adqsspga.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_spgapasiresp_nri_mpp_m.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203505/prog/tables/t_spgaresp_nri_pri_mpp_m.rtf/23OCT2014/08:50

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.11.11.）

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）

2.7.6.6.1.3.2.2.1 sPGA

(1) 導入投与期間

ITT 解析対象集団を対象とした、導入投与期間における各時点の sPGA（0 又は 1）達成率及び sPGA（0）達成率（NRI）を表 2.7.6.6-23 に、sPGA（0 又は 1）達成率及び sPGA（0）達成率（NRI）の経時的変化をそれぞれ図 2.7.6.6-7 及び図 2.7.6.6-8 に示す。

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 週時から導入投与期間を通じて高く、1 週時ではイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 4.4%（19/433 例）、80 mg Q4W 投与群で 5.6%（24/432 例）であり、プラセボ投与群の 0%（0/431 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。

sPGA（0）達成率は、いずれのイキセキズマブ投与群でも 4 週時以降プラセボ投与群と比較して高く、4 週時はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 8.5%（37/433 例）、80 mg Q4W 投与群で 6.3%（27/432 例）であり、プラセボ投与群の 0%（0/431 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。

ITT 解析対象集団を対象とした sPGA（0 又は 1）を達成するまでの期間を表 2.7.6.6-24 及び図 2.7.6.6-13（Kaplan-Meier 法）に、PASI 75 を達成するまでの期間を表 2.7.6.6-25 及び図 2.7.6.6-14（Kaplan-Meier 法）に示す。

導入投与期間における sPGA（0 又は 1）を達成するまでの期間の中央値（95%信頼区間）は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 31.0 日（30.0～56.0 日）、80 mg Q4W 投与群で 55.0 日（30.0～57.0 日）であり、プラセボ投与群と比較していずれも統計学的に有意に短かった（いずれも $p<0.001$）。プラセボ投与群の sPGA（0 又は 1）達成率は 4.6%（20/431 例）と十分でなかったため、中央値は算出できなかった。

導入投与期間における PASI 75 を達成するまでの期間の中央値（95%信頼区間）は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 29.0 日（29.0～30.0 日）、80 mg Q4W 投与群で 30.0 日（29.0～31.0 日）であり、プラセボ投与群と比較していずれも統計学的に有意に短かった（いずれも $p<0.001$）。プラセボ投与群の PASI 75 達成率は 5.3%（23/431 例）と十分でなかったため、中央値は算出できなかった。

(2) 維持投与期間

1) 再発（sPGA≥3）までの期間

維持投与期間主要解析集団を対象とした、60 週時までの維持投与期間における再発（sPGA≥3）までの期間を表 2.7.6.6-26、図 2.7.6.6-15（Kaplan-Meier 法、individual dose）及び図 2.7.6.6-16（Kaplan-Meier 法、pooled dose）に示す。

pooled dose において、IXE/PBO では IXE/IXE80Q4W 及び IXE/IXE80Q12W と比較して再発率が高く、かつ再発までの期間も短かった。再発が認められた被験者の割合は、IXE/IXE80Q4W で 17.0%（39/229 例）、IXE/IXE80Q12W で 48.9%（111/227 例）、IXE/PBO で 81.9%（185/226 例）であった。再発が認められるまでの期間は、維持投与期

間の IXE/IXE80Q4W 及び IXE/IXE80Q12W のいずれも、IXE/PBO と比較して統計学的に有意に長かった（いずれも p<0.001）。再発が認められるまでの期間の中央値（95%信頼区間）は、IXE/IXE80Q12W では 339.0 日（309.0 日、not applicable）、IXE/PBO では 148.0 日（141.0～169.0 日）であった。IXE/IXE80Q4W では再発が認められた被験者が十分でなかったため、中央値は算出できなかった。

2)　sPGA（0 又は 1）達成率

維持投与期間主要解析集団を対象とした、維持投与期間における各時点の sPGA（0 又は 1）達成率及び sPGA（0）達成率（NRI）を表 2.7.6.6-27、sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）の経時的変化を図 2.7.6.6-19（individual dose）及び図 2.7.6.6-20（pooled dose）に示す。

pooled dose において、20 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、IXE/IXE80Q4W で 90.4%（207/229 例）、IXE/IXE80Q12W で 85.5%（194/227 例）、IXE/PBO で 73.5%（166/226 例）であった。sPGA（0 又は 1）達成率は、IXE/IXE80Q4W では 20 週時から、IXE/IXE80Q12W では 28 週時から維持投与期間を通じて IXE/PRO と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

維持投与期間主要解析集団における、維持投与期間の各時点の sPGA（0 又は 1）達成率及び sPGA（0）達成率（NRI）を表 2.7.6.6-27、sPGA（0）達成率（NRI）の経時的変化を図 2.7.6.6-17（individual dose）及び図 2.7.6.6-18（pooled dose）に示す。

individual dose における 60 週時の sPGA（0）達成率は、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与された投与群では、IXE80Q2W/IXE80Q4W で 54.6%（65/119 例）、IXE80Q2W/IXE80Q12W で 21.4%（25/117 例）であり、IXE80Q2W/PBO の 3.4%（4/117 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。sPGA（0）達成率は、IXE80Q2W/IXE80Q4W では 20 週時から、IXE80Q2W/IXE80Q12W では 28 週時から維持投与期間を通じて IXE80Q2W/PBO より統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001～p=0.002、p<0.001）。導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与された投与群では、60 週時の sPGA（0）達成率は、IXE80Q4W/IXE80Q4W で 51.8%（57/110 例）、IXE80Q4W/ IXE80Q12W で 19.1%（21/110 例）であり、IXE80Q4W/PBO の 1.8%（2/109 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。sPGA（0）達成率は、IXE80Q4W/IXE80Q4W では 24 週時から、IXE80Q4W/IXE80Q12W では 28 週時から維持投与期間を通じて IXE80Q4W/PBO より統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

pooled dose における 60 週時の sPGA（0）達成率は、IXE/IXE80Q4W で 53.3%（122/229 例）、IXE/IXE80Q12W で 20.3%（46/227 例）であり、IXE/PBO の 2.7%（6/226 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。60 週時の sPGA（0）達成率は、IXE/IXE80Q4W では 16 週時から、IXE/IXE80Q12W では 28 週時から維持投与期間を通じて IXE/PBO より統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001～p=0.036、p<0.001）。

2.7.6.6.1.3.2.2.2 PASI

(1) 導入投与期間

ITT 解析対象集団を対象とした、導入投与期間における各時点の PASI 50、PASI 75、PASI 90、PASI 100 達成率（NRI）を表 2.7.6.6-28 に、PASI 50、PASI 75、PASI 90、PASI 100 達成率（NRI）の経時的変化をそれぞれ図 2.7.6.6-9、図 2.7.6.6-10、図 2.7.6.6-11 及び図 2.7.6.6-12 に示す。

PASI 50 及び PASI 75 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 週時には統計学的に有意に高く（いずれも p<0.001）、PASI 90 は 2 週時、PASI 100 は 4 週時に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）。

ITT 解析対象集団を対象とした、導入投与期間における PASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）を表 2.7.6.6-29 に示す。

PASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率について、1 週時から導入投与期間の各時点において、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（いずれも p<0.001）。

(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、維持投与期間における PASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）を表 2.7.6.6-30、図 2.7.6.6-21（変化量）及び図 2.7.6.6-22（改善率）に示す。

維持投与期間の PASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率は、pooled dose において、いずれのイキセキズマブ投与群でも 20 週時から維持投与期間を通じて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（それぞれ p<0.001～p=0.046、p<0.001～p=0.028）。維持投与期間主要解析集団を対象とした、維持投与期間における各時点の PASI 75、PASI 90、PASI 100 達成率（NRI）を表 2.7.6.6-31 に、PASI 75 の経時的変化を図 2.7.6.6-23（individual dose）及び図 2.7.6.6-24（pooled dose）、PASI 90 の図 2.7.6.6-25（individual dose）及び図 2.7.6.6-26（pooled dose）、PASI 100 を図 2.7.6.6-27（individual dose）及び図 2.7.6.6-28（pooled dose）に示す。

individual dose における 60 週時の PASI 75 達成率は、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与された投与群では、IXE80Q2W/IXE80Q4W で 78.2%（93/119 例）、IXE80Q2W/IXE80Q12W で 49.6%（58/117 例）であり、IXE80Q2W/PBO の 9.4%（11/117 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。IXE80Q2W/IXE80Q4W では 20 週時から、IXE80Q2W/IXE80Q12W では 28 週時から維持投与期間を通じて IXE80Q2W/PBO より統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与された投与群では、IXE80Q4W/IXE80Q4W で 77.3%（85/110 例）、IXE80Q4W/IXE80Q12W で 41.8%（46/110 例）であり、IXE80Q4W/PBO の 8.3%（9/109 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。IXE80Q4W/IXE80Q4W 及び IXE80Q4W/IXE80Q12W の

いずれも 20 週時から維持投与期間を通じて、IXE80Q4W/PBO より統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001~p=0.032、p<0.001～p=0.046）。

individual dose における 60 週時の PASI 90 達成率は、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与された投与群では、IXE80Q2W/IXE80Q4W で 72.3%（86/119 例）、IXE80Q2W/IXE80Q12W で 39.3%（46/117 例）であり、IXE80Q2W/PBO の 5.1%（6/117 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。IXE80Q2W/IXE80Q4W では 20 週時から、IXE80Q2W/IXE80Q12W では 28 週時から維持投与期間を通じて IXE80Q2W/PBO より統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001~p=0.002、p<0.001～p=0.028）。導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与された投与群では、IXE80Q4W/IXE80Q4W で 69.1%（76/110 例）、IXE80Q4W/IXE80Q12W で 33.6%（37/110 例）であり、IXE80Q4W/PBO の 3.7%（4/109 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

IXE80Q4W/IXE80Q4W では 16 週時から、IXE80Q4W/IXE80Q12W では 28 週時から IXE80Q4W/PBO より統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001~p=0.009、p<0.001）。

individual dose における 60 週時の PASI 100 達成率は、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与された投与群では、IXE80Q2W/IXE80Q4W で 52.1%（62/119 例）、IXE80Q2W/IXE80Q12W で 21.4%（25/117 例）であり、IXE80Q2W/PBO の 3.4%（4/117 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。IXE80Q2W/IXE80Q4W では 16 週時から、IXE80Q2W/IXE80Q12W では 20 週時から維持投与期間を通じて IXE80Q2W/PBO より統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001~p=0.033、p<0.001~p=0.013）。導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与された投与群では、IXE80Q4W/IXE80Q4W で 51.8%（57/110 例）、IXE80Q4W/IXE80Q12W で 19.1%（21/110 例）であり、IXE80Q4W/PBO の 1.8%（2/109 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

IXE80Q4W/IXE80Q4W では 20 週時から、IXE80Q4W/IXE80Q12W では 28 週時から IXE80Q4W/PBO より統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001~p=0.004、p<0.001～p=0.003）。

pooled dose における 60 週時の PASI 75 達成率は、IXE/IXE80Q4W で 77.7%（178/229 例）、IXE/IXE80Q12W で 45.8%（104/227 例）であり、IXE/PBO の 8.8%（20/226 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。IXE/IXE80Q4W 及び IXE/IXE80Q12W のいずれも 20 週時から維持投与期間を通じて IXE/PBO より統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001、p<0.001～p=0.005）。

pooled dose における 60 週時の PASI 90 達成率は、IXE/IXE80Q4W で 70.7%（162/229 例）、IXE/IXE80Q12W で 36.6%（83/227 例）であり、IXE/PBO の 4.4%（10/226 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。IXE/IXE80Q4W では 20 週時から、IXE/IXE80Q12W では 28 週時から維持投与期間を通じて IXE/PBO より統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

pooled dose における 60 週時の PASI 100 達成率は、IXE/IXE80Q4W で 52.0%（119/229 例）、IXE/IXE80Q12W で 20.3%（46/227 例）であり、IXE/PBO の 2.7%（6/226 例）と比

較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。IXE/IXE80Q4W では 16 週時から、IXE/IXE80Q12W では 28 週時から維持投与期間を通じて IXE/PBO より統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001~p=0.014、p<0.001）。

2.7.6.6.1.3.2.2.3　BSA

(1) 導入投与期間

ITT 解析対象集団を対象とした、導入投与期間の各時点の BSA に占める乾癬病変の割合のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.6-32 に示す。

導入投与期間では、BSA に占める乾癬病変の割合のベースラインからの変化量は、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導入投与期間を通じて統計学的に有意な改善が認められた（いずれも p<0.001）。

(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、維持投与期間の各時点の BSA に占める乾癬病変の割合のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.6-33 に示す。

維持投与期間では、BSA に占める乾癬病変の割合のベースラインからの変化量は、pooled dose において、IXE/IXE80Q4W で 24 週時より、IXE/IXE80Q12W で 28 週時より、プラセボ投与群と比較して維持投与期間を通じて統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ p<0.001～p=0.009、p<0.001）。

2.7.6.6.1.3.2.2.4　NAPSI

(1) 導入投与期間

ITT 解析対象集団のうちベースライン時に爪に病変を認める被験者における、導入投与期間の各時点の NAPSI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）を表 2.7.6.6-34 に示す。

導入投与期間では、NAPSI スコアのベースラインからの変化量及び改善率について、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 2 週時より、80 mg Q4W 投与群では 4 週時より、プラセボ投与群と比較して導入投与期間を通じて統計学的に有意な改善が認められた（80 mg Q2W 投与群の変化量 p<0.001～p=0.025、変化率 p<0.001～p=0.033、80 mg Q4W 投与群の変化量 p<0.001、変化率 p<0.001）。

ITT 解析対象集団を対象に、12 週時の NAPSI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）を表 2.7.6.6-35 に示す。

爪に病変を認める被験者におけるベースライン時の NAPSI スコアの平均値（標準偏差）は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 24.64（18.916）、80 mg Q4W 投与群で 24.12（18.243）及びプラセボ投与群で 26.09（20.492）であった（表 2.7.6.6-21）。

12 週時の NAPSI 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 Q2W 投与群で-7.24、80 mg Q4W 投与群で-7.19 であり、プラセボ投与群の 2.17 と比較していずれも統計学的に有意な減少が認められた（いずれも p<0.001）。

(2) 維持投与期間

維持投与期間主要解析集団のうちベースライン時に爪に病変を認める被験者における、維持投与期間の各時点の NAPSI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）を表 2.7.6.6-36 に示す。

維持投与期間では、NAPSI スコアのベースラインからの変化量は、pooled dose において IXE/IXE80Q4W で 24 週時より、IXE/IXE80Q12W では 28 週時より、プラセボ投与群と比較して維持投与期間を通じて統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ p<0.001～p=0.001）。

2.7.6.6.1.3.2.2.5 PSSI

(1) 導入投与期間

ITT 解析対象集団のうち頭皮に病変を認める被験者における、導入投与期間の各時点の PSSI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）を表 2.7.6.6-37 に、維持投与期間主要解析集団のうち頭皮に病変を認める被験者における、維持投与期間の各時点の PSSI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）を表 2.7.6.6-38 に示す。

導入投与期間では、PSSI スコアのベースラインからの変化量及び改善率は、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導入投与期間を通じて統計学的に有意な改善が認められた（いずれも p<0.001）。

(2) 維持投与期間

維持投与期間では、PSSI スコアのベースラインからの変化量は、pooled dose において IXE/IXE80Q4W で 16 週時より、IXE/IXE80Q12W では 20 週時より、プラセボ投与群と比較して維持投与期間を通じて統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ p<0.001～p=0.030、p<0.001）。

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

ITT 解析対象集団のうち、掌蹠に病変を認める被験者における各時点の PPASI 50、PPASI 75、PPASI 100 達成率（NRI）を表 2.7.6.6-39（導入投与期間）、維持投与期間主要解析集団のうち、掌蹠に病変を認める被験者における各時点の PPASI 50、PPASI 75、PPASI 100 達成率（NRI）を表 2.7.6.6-40（維持投与期間）に示す。

導入投与期間において、PPASI 50、PPASI 75 及び PPASI 100 達成率は、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 1 週時より導入投与期間を通じて統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ p<0.001、p<0.001～p=0.001 及び p<0.001～p=0.008）。80 mg Q4W 投与群ではプラセボ投与群と比較して、PPASI 50、PPASI 75 達成率は 1 週時より、PPASI 100 達成率は 2 週時より導入投与期間を通じて統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ p<0.001～p=0.011、p<0.001～p=0.044 及び p<0.001～p=0.018）。

維持投与期間では、pooled dose において、IXE/IXE80Q4W は IXE/PBO と比較して PPASI 50 達成率は 28 週時より、PPASI 75 達成率は 24 週時より、PPASI 100 達成率は 20 週時より維持投与期間を通じて統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ p<0.001～p=0.006、p<0.001～p=0.041 及び p<0.001～p=0.034）。IXE/IXE80Q12W では IXE/PBO と比較して、PPASI 50 及び PPASI 75 達成率は 32 週時より、PPASI 100 達成率は 28 週時より維持投与期間を通じて統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ p<0.001～p=0.012、p<0.001～p=0.003 及び p<0.001～p=0.043）。

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

再無作為化後 8 週間以内のリバウンド発現率を表 2.7.6.6-41 に示す。

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

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）

維持投与期間再発集団を対象とした、維持投与期間における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 週間以内の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率を表 2.7.6.6-42 に、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率を表 2.7.6.6-43 に示す。

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 週間以内の sPGA（0 又は 1）達成率は、維持投与期間にプラセボを投与されていた被験者のうち、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与された被験者（IXE80Q2W/PBO）で 66.0%（62/94 例）、80 mg Q4W 投与された被験者（IXE80Q4W/PBO）で 74.7%（65/87 例）であった。

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 週間以内の sPGA（0）達成率は、維持投与期間にプラセボを投与されていた被験者のうち、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与された被験者（IXE80Q2W/PBO）で 31.9%（30/94 例）、80 mg Q4W 投与された被験者（IXE80Q4W/PBO）で 36.8%（32/87 例）であった。

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 週間以内の PASI 75 達成率は、維持投与期間にプラセボを投与されていた被験者のうち、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与された被験者（IXE80Q2W/PBO）で 84.0%（79/94 例）、80 mg Q4W 投与された被験者（IXE80Q4W/PBO）で 88.5%（77/87 例）であった。

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 週間以内の PASI 90 達成率は、維持投与期間にプラセボを投与されていた被験者のうち、導入投与

期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与された被験者（IXE80Q2W/PBO）で 53.2%（50/94 例）、80 mg Q4W 投与された被験者（IXE80Q4W/PBO）で 60.9%（53/87 例）であった。

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 週間以内の PASI 100 達成率は、維持投与期間にプラセボを投与されていた被験者のうち、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与された被験者（IXE80Q2W/PBO）で 31.9%（30/94 例）、80 mg Q4W 投与された被験者（IXE80Q4W/PBO）で 35.6%（31/87 例）であった。

2.7.6.6.1.3.2.2.9　　米国リウマチ学会の 20%改善基準（ACR20）

本試験では、classification criteria for psoriatic arthritis （CASPAR）基準に基づき 3 例（すべて日本人）が関節症性乾癬と診断され、ACR20 による評価の対象となった（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に各 1 例）。

これら 3 例における ACR20 改善率（NRI）を表 2.7.6.6-44（導入投与期間）及び表 2.7.6.6-45（維持投与期間）に示す。

導入投与期間では、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例が 2、4、8 及び 12 週時、80 mg Q4W 投与群の 1 例は 1、2 及び 4 週時、プラセボ投与群の 1 例は 8 及び 12 週時に ACR20 を達成した。

維持投与期間では、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投与群（IXE80Q2W/PBO）の 1 例は、24、36、48 及び 60 週時（観測値がある時期のみ示した）に ACR20 を達成した。導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与されたものの導入投与期間に試験を中止し、後観察期間に移行した 1 例は ACR20 を達成しなかった。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 投与された投与群（PBO/IXE80Q4W）の 1 例は、24、36、48 及び 60 週時（観測値がある時期のみ示した）に ACR20 を達成した。

2.7.6.6.1.3.3　　ヘルスアウトカム

2.7.6.6.1.3.3.1　　Itch NRS

(1) 導入投与期間

ITT 解析対象集団のうち、ベースラインの Itch NRS スコアが 4 以上の被験者集団を対象に、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例数及び割合（NRI）を表 2.7.6.6-46 に示す。

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 85.9%（336/391 例）、80 mg Q4W 投与群で 80.5%（305/379 例）であり、プラセボ投与群の 15.5%（58/374 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。

(2) 維持投与期間

維持投与期間主要解析集団のうち、ベースラインの Itch NRS スコアが 4 以上の被験者集団を対象に、60 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例数及び割合（NRI）を表 2.7.6.6-47 に示す。

60 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 Q4W 投与群で 72.3%（141/195 例）、80 mg Q12W 投与群で 49.8%（101/203 例）であり、プラセボ投与群の 8.0%（16/201 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

2.7.6.6.1.3.3.2　DLQI

(1) 導入投与期間

ITT 解析対象集団を対象に、12 週時の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.6-48 に示す。

ベースライン時の DLQI 総スコアの平均値（標準偏差）は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 13.4（7.02）、80 mg Q4W 投与群で 13.2（7.02）及びプラセボ投与群で 12.8（7.11）であった（表 2.7.6.6-21）

12 週時の DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で-11.1、80 mg Q4W 投与群で-10.7 であり、プラセボ投与群の-1.0 と比較していずれも統計学的に有意な減少が認められた（いずれも p<0.001）。

(2) 維持投与期間

維持投与期間主要解析集団を対象に、60 週時の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.6-49 に示す。

ベースライン時の DLQI 総スコアの平均値（標準偏差）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 12.7（7.01）、80 mg Q12W 投与群で 13.2（7.07）及びプラセボ投与群で 13.4（7.06）であった（表 2.7.6.6-22）。

60 週時の DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で-11.4、80 mg Q12W 投与群で-9.3 であり、プラセボ投与群の-5.9 と比較していずれも統計学的に有意な減少が認められた（いずれも p<0.001）。

2.7.6.6.1.3.3.3　その他のヘルスアウトカム

導入投与期間及び維持投与期間のいずれでも、その他のヘルスアウトカム［QIDS-SR16、WPAI-PSO、SF-36 MCS（維持投与期間はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群のみ）及び PCS、被験者による疾患活動性の全般的評価、被験者による疼痛度の評価（関節炎）］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。

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

導入投与期間及び維持投与期間における、イキセキズマブ投与群における治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体（TE-ADA）発現有無別（陽性／陰性）の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率を表 2.7.6.6-50（導入投与期間）、表 2.7.6.6-51（導入投与期間、中和抗体発現例）及び表 2.7.6.6-52（維持投与期間）、表 2.7.6.6-53（維持投与期間、中和抗体発現例）に、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率を表 2.7.6.6-54（導入投与期間）、表 2.7.6.6-55（導入投与期間、中和抗体発現例）、表 2.7.6.6-56（維持投与期間）及び表 2.7.6.6-57（維持投与期間、中和抗体発現例）に示す。

2.7.6.6.1.3.4.1　12 週時の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）

ITT 解析対象集団を対象に、導入投与期間のイキセキズマブ 80 mg Q2W 及び Q4W 投与併合群において、TE-ADA 陽性例は 851 例中 97 例（11.4%）であり、sPGA（0 又は 1）達成率は 60.8%（59/97 例）、sPGA（0）達成率は 22.7%（22/97 例）であった。陰性例 754 例（88.6%）ではそれぞれ 82.2%（620/754 例）及び 37.9%（286/754 例）であった（表 2.7.6.6-50）。

導入投与期間のイキセキズマブ 80 mg Q2W 及び Q4W 投与併合群において、TE-ADA 及び中和抗体が共に陽性の被験者は 851 例中 10 例（1.2%）であり、このうち 1 例が sPGA（0 又は 1）を達成し、TE-ADA が陽性、かつ中和抗体が陰性であった 4 例（0.5%）は、sPGA（0 又は 1）を達成しなかった（表 2.7.6.6-51）。

2.7.6.6.1.3.4.2　60 週時の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）

維持投与期間主要解析集団を対象に、維持投与期間の TE-ADA 陽性例は全体で 624 例中 137 例（22.0%）であり、pooled dose における 60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、IXE/IXE80Q4W で 75.0%（27/36 例）、IXE/IXE80Q12W で 42.6%（23/54 例）及び IXE/PBO で 10.6%（5/47 例）であり、sPGA（0）達成率はそれぞれ 50.0%（18/36 例）、24.1%（13/54 例）及び 2.1%（1/47 例）であった。陰性例 487 例（78.0%）については、60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、IXE/IXE80Q4W で 75.4%（138/183 例）、IXE/IXE80Q12W で 39.0%（62/159 例）及び IXE/PBO で 8.3%（12/145 例）であり、sPGA（0）達成率はそれぞれ 56.3%（103/183 例）、20.8%（33/159 例）及び 3.4%（5/145 例）であった（表 2.7.6.6-52）。

維持投与期間主要解析集団を対象に、維持投与期間に TE-ADA 陽性例において中和抗体陽性が認められた被験者は全体で 624 例中 6 例（1.0%）であり、pooled dose における 60 週時の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率は共に、IXE/IXE80Q4W で 100.0%（1/1 例）、IXE/IXE80Q12W で 50.0%（1/2 例）及び IXE/PBO では 0%（0/3 例）であった。TE-ADA 陽性例において中和抗体が陰性であった 82 例（13.1%）については、pooled dose における 60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、IXE/IXE80Q4W で 0%（0/1 例）、IXE/IXE80Q12W で 39.0%（16/41 例）及び IXE/PBO で 12.5%（5/40 例）であり、sPGA（0）達成率はそれぞれ 0%（0/1 例）、22.0%（9/41 例）及び 2.5%（1/40 例）であった（表 2.7.6.6-53）。

pooled dose における IXE/IXE80Q4W の再発率は、TE-ADA 陽性例で 5.6%（2/36 例）、陰性例で 16.4%（30/183 例）であり、IXE/IXE80Q12W の再発率は、TE-ADA 陽性例で 44.4%（24/54 例）、陰性例で 47.2%（75/159 例）であった。IXE/PBO の再発率は、TE-ADA 陽性例で 80.9%（38/47 例）、陰性例で 81.4%（118/145 例）であった。

pooled dose における中和抗体陽性が認められた被験者における再発率は、IXE/IXE80Q4W で 0%（0/1 例）、IXE/IXE80Q12W で 50.0%（1/2 例）、IXE/PBO で 100.0%（3/3 例）であった。中和抗体陰性であった被験者における再発率は、IXE/IXE80Q4W で 0%（0/1 例）、IXE/IXE80Q12W で 48.8%（20/41 例）、IXE/PBO で 82.5%（33/40 例）であった。

2.7.6.6.1.3.4.3 12 週時の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100

ITT 解析対象集団を対象に、導入投与期間のイキセキズマブ 80 mg Q2W 及び Q4W 投与併合群において、TE-ADA 陽性例 97 例で PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率はそれぞれ 71.1%（69/97 例）、52.6%（51/97 例）及び 20.6%（20/97 例）であり、陰性例 754 例ではそれぞれ 88.7%（669/754 例）、70.4%（531/754 例）及び 36.7%（277/754 例）であった（表 2.7.6.6-54）。

導入投与期間のイキセキズマブ 80 mg Q2W 及び Q4W 投与併合群において、TE-ADA 及び中和抗体がともに陽性の 10 例で PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率はいずれも 10.0%（1/10 例）であり、TE-ADA が陽性、かつ中和抗体が陰性であった 4 例は PASI 75 を達成しなかった（表 2.7.6.6-55）。

2.7.6.6.1.3.4.4 60 週時の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100

維持投与期間主要解析集団を対象に、維持投与期間の TE-ADA 陽性例 137 例において、pooled dose における 60 週時の PASI 75 達成率は、IXE/IXE80Q4W で 88.9%（32/36 例）、IXE/IXE80Q12W で 48.1%（26/54 例）及び IXE/PBO で 14.9%（7/47 例）であり、PASI 90 達成率はそれぞれ 75.0%（27/36 例）、35.2%（19/54 例）及び 6.4%（3/47 例）、PASI 100 達成率はそれぞれ 47.2%（17/36 例）、24.1%（13/54 例）及び 2.1%（1/47 例）であった。陰性例 487 例については、60 週時の PASI 75 達成率は、IXE/IXE80Q4W で 78.7%（144/183 例）、IXE/IXE80Q12W で 49.1%（78/159 例）及び IXE/PBO で 9.0%（13/145 例）であり、PASI 90 達成率はそれぞれ 73.2%（134/183 例）、40.3%（64/159 例）及び 4.8%（7/145 例）、PASI 100 達成率はそれぞれ 55.2%（101/183 例）、20.8%（33/159 例）及び 3.4%（5/145 例）であった（表 2.7.6.6-56）。

維持投与期間主要解析集団を対象に、維持投与期間に TE-ADA 及び中和抗体がともに陽性の 6 例において、pooled dose における 60 週時の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率はいずれも、IXE/IXE80Q4W で 100.0%（1/1 例）、IXE/IXE80Q12W で 50.0%（1/2 例）及び IXE/PBO で 0%（0/3 例）であった。TE-ADA が陽性、かつ中和抗体が陰性であった 82 例については、60 週時の PASI 75 達成率は、IXE/IXE80Q4W で 0%（0/1 例）、IXE/IXE80Q12W で 43.9%（18/41 例）及び IXE/PBO で 15.0%（6/40 例）であり、PASI 90 達成率はそれぞれ 0%（0/1 例）、31.7%（13/41 例）及び 7.5%（3/40 例）、PASI 100 達成

率はそれぞれ 0%（0/1 例）、22.0%（9/41 例）及び 2.5%（1/40 例）であった（表 2.7.6.6-57）。

2.7.6.6.1.4　薬物動態

イキセキズマブ血清中トラフ濃度を表 2.7.6.6-13（8 及び 12 週時、導入投与期間）及び表 2.7.6.6-14（24、36 及び 48 週時、維持投与期間）に示す。

導入投与期間では、1297 検体（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群は 407 例で 637 検体、80 mg Q4W 投与群は 414 例で 660 検体）から薬物濃度の定量値が得られ、うち 843 検体は 4、8 又は 12 週時のトラフ濃度検体であった。

導入投与期間では、8 及び 12 週時にトラフ濃度の幾何平均は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群でそれぞれ 6.56、7.73 μg/mL であり、80 mg Q4W 投与群でそれぞれ 2.50、2.94 μg/mL であった。トラフ濃度はいずれの投与群でも 8 及び 12 週時で同程度であった。

維持投与期間では、維持投与期間にイキセキズマブが投与され、かつ用法・用量に変更がなかった被験者集団を対象に検討した。その結果、2603 検体（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群は 738 例で 2109 検体、80 mg Q12W 投与群は 150 例で 494 検体）の薬物濃度測定用検体が得られ、うち 1717 検体はトラフ濃度検体であった。

維持投与期間では、トラフ濃度の幾何平均はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 2.36～2.70 μg/mL であり、これは導入投与期間のイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の結果（2.50～2.94 μg/mL）と一致するものであった。イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群のトラフ濃度の幾何平均は、0.195～0.281 μg/mL であった。

表 2.7.6.6-13　8 及び 12 週時のイキセキズマブ血清中トラフ濃度（導入投与期間）（RHAZ 試験）

	Week 8 Trough (μg/mL)		Week 12 Trough (μg/mL)	
	Q2W	Q4W	Q2W	Q4W
N	67	93	192	215
Median	7.53	3.10	8.51	3.28
Minimum	0.0260	0.027	0.0765	0.081
Maximum	23.50	11.75	34.5	13.45
Geometric mean	6.56	2.50	7.73	2.94
Geometric %CV	118	97	79	89

Note: For the Q4W dosing regimen, $C_{trough,ss}$ is defined as being taken >20 days after a dose and for the Q2W dosing regimen as being taken >12 days after a dose.
Abbreviations: $C_{trough,ss}$ = drug concentration before the next dose at steady state; CV = coefficient of variation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.11.17.）

表 2.7.6.6-14　24、36 及び 48 週時のイキセキズマブ血清中トラフ濃度（維持投与期間）（RHAZ 試験）

	Week 24 Trough (µg/mL)		Week 36 Trough (µg/mL)		Week 48 Trough (µg/mL)	
	Q4W	Q12W	Q4W	Q12W	Q4W	Q12W
N	223	60	262	55	227	38
Median	2.63	0.32	3.08	0.22	3.188	0.28
Minimum	0.0145	0.0165	0.0255	0.0185	0.010	0.0215
Maximum	15.60	2.83	14.6	1.325	21.50	7.5
Geometric mean	2.36	0.281	2.68	0.195	2.70	0.259
Geometric %CV	111	175	114	114	123	152

Note: For the Q12W dosing regimen, $C_{trough,ss}$ is defined as being taken >73 days after a dose and for the Q4W dosing regimen as being taken >20 days after a dose.
Abbreviations: $C_{trough,ss}$ = drug concentration before the next dose at steady state; CV = coefficient of variation; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks.
（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.11.18.）

2.7.6.6.1.5　安全性

2.7.6.6.1.5.1　治験薬の曝露

2.7.6.6.1.5.1.1.1　導入投与期間

安全性解析対象集団を対象とした治験薬の曝露状況を表 2.7.6.6-15 に示す。

治験薬の曝露期間の平均値は投与群間で同程度であり、81.8 日（プラセボ投与群）～83.9 日（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群）の範囲であった。

総曝露期間はいずれの投与群でも同程度であり、96.5 人年（プラセボ投与群）～99.4 人年（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群）の範囲であった。

表 2.7.6.6-15 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験）

	PBO (N=431) n (%)	IXE80Q4W (N=432) n (%)	IXE80Q2W (N=433) n (%)	Total IXE (N=865) n (%)	Total (N=1296) n (%)
Days of Exposure					
> 0	431 (100.0%)	432 (100.0%)	433 (100.0%)	865 (100.0%)	1296 (100.0%)
>= 7 days	431 (100.0%)	430 (99.5%)	433 (100.0%)	863 (99.8%)	1294 (99.8%)
>= 14 days	424 (98.4%)	429 (99.3%)	432 (99.8%)	861 (99.5%)	1285 (99.2%)
>= 30 days	416 (96.5%)	419 (97.0%)	426 (98.4%)	845 (97.7%)	1261 (97.3%)
>= 60 days	410 (95.1%)	413 (95.6%)	421 (97.2%)	834 (96.4%)	1244 (96.0%)
>= 90 days	16 (3.7%)	27 (6.3%)	23 (5.3%)	50 (5.8%)	66 (5.1%)
Days of Exposure					
> 0 to < 7 days	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)
>= 7 to < 14 days	7 (1.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	9 (0.7%)
>= 14 to < 30 days	8 (1.9%)	10 (2.3%)	6 (1.4%)	16 (1.8%)	24 (1.9%)
>= 30 to < 60 days	6 (1.4%)	6 (1.4%)	5 (1.2%)	11 (1.3%)	17 (1.3%)
>= 60 to < 90 days	394 (91.4%)	386 (89.4%)	398 (91.9%)	784 (90.6%)	1178 (90.9%)
>= 90 days	16 (3.7%)	27 (6.3%)	23 (5.3%)	50 (5.8%)	66 (5.1%)

Notes: 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.
[1] Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adex.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_expsm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_expsm_safety_i.rtf/29OCT2014/21:29

	PBO (N=431) n (%)	IXE80Q4W (N=432) n (%)	IXE80Q2W (N=433) n (%)	Total IXE (N=865) n (%)	Total (N=1296) n (%)
Patient days of Exposure					
Number of Patients	431	432	433	865	1296
Mean Days Exposure	81.8	83.1	83.9	83.5	82.9
SD	13.88	13.09	10.36	11.80	12.55
Minimum	8	1	9	1	1
Median	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0
Maximum	97	127	110	127	127
Total patient-year[1]	96.5	98.3	99.4	197.7	294.2
Study Drug Total Dose (mg)					
Number of Patients		432	433	865	
Mean of Total Dose		312.2	545.0	428.8	
SD		31.76	64.16	126.99	
Minimum		160	160	160	
Median		320.0	560.0	320.0	
Maximum		320	560	560	

Notes: 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.
[1] Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adex.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_expsm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_expsm_safety_i.rtf/29OCT2014/21:29

	PBO (N=431) n (%)	IXE80Q4W (N=432) n (%)	IXE80Q2W (N=433) n (%)	Total IXE (N=865) n (%)	Total (N=1296) n (%)
Active IXE Injections					
Number of Patients		432	433	865	
Mean of Injections		3.9	6.8	5.4	
SD		0.40	0.80	1.59	
Minimum		2	2	2	
Median		4.0	7.0	4.0	
Maximum		4	7	7	

Notes: 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.
[1] Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adex.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_expsm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_expsm_safety_i.rtf/29OCT2014/21:29

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.12.1.）

2.7.6.6.1.5.1.1.2　　維持投与期間

維持投与期間主要解析集団を対象とした、治験薬の曝露状況を表 2.7.6.6-16 に示す。

pooled dose における治験薬の曝露期間の平均値は、IXE/IXE80Q12W で 249.8 日、IXE/IXE80Q4W で 298.8 日、IXE/PBO で 166.3 日であった。

総曝露期間は IXE/IXE80Q12W で 155.2 人年、IXE/IXE80Q4W で 187.4 人年、IXE/PBO で 102.9 人年であった。

表 2.7.6.6-16 治験薬の曝露状況（維持投与期間主要解析集団、維持投与期間）（RHAZ 試験）

By Individual Dose	IXE80Q4W/ PBO (N=109) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q12W (N=110) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=110) n (%)	IXE80Q2W/ PBO (N=117) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q12W (N=117) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q4W (N=119) n (%)	Total (N=682) n (%)
Days of Exposure							
> 0	109 (100.0%)	110 (100.0%)	110 (100.0%)	117 (100.0%)	117 (100.0%)	119 (100.0%)	682 (100.0%)
>= 7 days	109 (100.0%)	110 (100.0%)	110 (100.0%)	116 (99.1%)	116 (99.1%)	119 (100.0%)	680 (99.7%)
>= 14 days	109 (100.0%)	110 (100.0%)	110 (100.0%)	116 (99.1%)	116 (99.1%)	119 (100.0%)	680 (99.7%)
>= 30 days	104 (95.4%)	109 (99.1%)	110 (100.0%)	116 (99.1%)	114 (97.4%)	118 (99.2%)	671 (98.4%)
>= 60 days	95 (87.2%)	105 (95.5%)	107 (97.3%)	107 (91.5%)	110 (94.0%)	114 (95.8%)	638 (93.5%)
>= 90 days	82 (75.2%)	94 (85.5%)	102 (92.7%)	91 (77.8%)	99 (84.6%)	112 (94.1%)	580 (85.0%)
>= 120 days	64 (58.7%)	88 (80.0%)	98 (89.1%)	73 (62.4%)	97 (82.9%)	111 (93.3%)	531 (77.9%)
>= 183 days	35 (32.1%)	73 (66.4%)	93 (84.5%)	38 (32.5%)	79 (67.5%)	103 (86.6%)	421 (61.7%)
>= 365 days	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	3 (0.4%)
Days of Exposure							
> 0 to < 7 days	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.3%)
>= 7 to < 14 days	0	0	0	0	0	0	0
>= 14 to < 30 days	5 (4.6%)	1 (0.9%)	0	0	2 (1.7%)	1 (0.8%)	9 (1.3%)
>= 30 to < 60 days	9 (8.3%)	4 (3.6%)	3 (2.7%)	9 (7.7%)	4 (3.4%)	4 (3.4%)	33 (4.8%)
>= 60 to < 90 days	13 (11.9%)	11 (10.0%)	5 (4.5%)	16 (13.7%)	11 (9.4%)	2 (1.7%)	58 (8.5%)
>= 90 to < 120 days	18 (16.5%)	6 (5.5%)	4 (3.6%)	18 (15.4%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)	49 (7.2%)
>= 120 to < 183 days	29 (26.6%)	15 (13.6%)	5 (4.5%)	35 (29.9%)	18 (15.4%)	8 (6.7%)	110 (16.1%)
>= 183 to < 365 days	34 (31.2%)	73 (66.4%)	93 (84.5%)	37 (31.6%)	79 (67.5%)	102 (85.7%)	418 (61.3%)
>= 365 days	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	3 (0.4%)

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.
[1] Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adex.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_expsm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_expsm_mpp_m.rtf/29OCT2014/21:29

By Pooled Dose	IXE/PBO (N=226) n (%)	IXE/IXE80Q12W (N=227) n (%)	IXE/IXE80Q4W (N=229) n (%)	IXE/IXE (N=456) n (%)	Total (N=682) n (%)
Days of Exposure					
> 0	226 (100.0%)	227 (100.0%)	229 (100.0%)	456 (100.0%)	682 (100.0%)
>= 7 days	225 (99.6%)	226 (99.6%)	229 (100.0%)	455 (99.8%)	680 (99.7%)
>= 14 days	225 (99.6%)	226 (99.6%)	229 (100.0%)	455 (99.8%)	680 (99.7%)
>= 30 days	220 (97.3%)	223 (98.2%)	228 (99.6%)	451 (98.9%)	671 (98.4%)
>= 60 days	202 (89.4%)	215 (94.7%)	221 (96.5%)	436 (95.6%)	638 (93.5%)
>= 90 days	173 (76.5%)	193 (85.0%)	214 (93.4%)	407 (89.3%)	580 (85.0%)
>= 120 days	137 (60.6%)	185 (81.5%)	209 (91.3%)	394 (86.4%)	531 (77.9%)
>= 183 days	73 (32.3%)	152 (67.0%)	196 (85.6%)	348 (76.3%)	421 (61.7%)
>= 365 days	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
Days of Exposure					
> 0 to < 7 days	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)
>= 7 to < 14 days	0	0	0	0	0
>= 14 to < 30 days	5 (2.2%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	4 (0.9%)	9 (1.3%)
>= 30 to < 60 days	18 (8.0%)	8 (3.5%)	7 (3.1%)	15 (3.3%)	33 (4.8%)
>= 60 to < 90 days	29 (12.8%)	22 (9.7%)	7 (3.1%)	29 (6.4%)	58 (8.5%)
>= 90 to < 120 days	36 (15.9%)	8 (3.5%)	5 (2.2%)	13 (2.9%)	49 (7.2%)
>= 120 to < 183 days	64 (28.3%)	33 (14.5%)	13 (5.7%)	46 (10.1%)	110 (16.1%)
>= 183 to < 365 days	71 (31.4%)	152 (67.0%)	195 (85.2%)	347 (76.1%)	418 (61.3%)
>= 365 days	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)

Notes: 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.
[1] Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adex.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_expsm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_expsm_mpp_m.rtf/29OCT2014/21:29

By Individual Dose	IXE80Q4W/ PBO (N=109) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q12W (N=110) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=110) n (%)	IXE80Q2W/ PBO (N=117) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q12W (N=117) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q4W (N=119) n (%)	Total (N=682) n (%)
Patient days of Exposure							
Number of Patients	109	110	110	117	117	119	682
Mean Days Exposure	166.5	246.7	295.6	166.1	252.7	301.8	238.6
SD	97.51	103.69	86.88	85.66	106.05	79.20	108.14
Minimum	22	29	49	1	1	29	1
Median	142.0	307.5	337.0	144.0	310.0	337.0	306.0
Maximum	423	345	364	389	361	370	423
Total patient-year[1]	49.7	74.3	89.0	53.2	80.9	98.3	445.5
Study Drug Total Dose (mg)							
Number of Patients		110	110		117	119	
Mean of Total Dose		249.5	834.2		250.3	853.1	
SD		110.90	258.60		107.91	230.85	
Minimum		80	80		80	80	
Median		320.0	960.0		320.0	960.0	
Maximum		800	960		800	960	

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.
[1] Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adex.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_expsm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_expsm_mpp_m.rtf/29OCT2014/21:29

By Pooled Dose	IXE/PBO (N=226) n (%)	IXE/IXE80Q12W (N=227) n (%)	IXE/IXE80Q4W (N=229) n (%)	IXE/IXE (N=456) n (%)	Total (N=682) n (%)
Patient days of Exposure					
Number of Patients	226	227	229	456	682
Mean Days Exposure	166.3	249.8	298.8	274.4	238.6
SD	91.37	104.73	82.85	97.42	108.14
Minimum	1	1	29	1	1
Median	143.0	310.0	337.0	336.0	306.0
Maximum	423	361	370	370	423
Total patient-year[1]	102.9	155.2	187.4	342.6	445.5
Study Drug Total Dose (mg)					
Number of Patients		227	229	456	
Mean of Total Dose		249.9	844.0	548.2	
SD		109.13	244.21	352.49	
Minimum		80	80	80	
Median		320.0	960.0	320.0	
Maximum		800	960	960	

Notes: 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.
[1] Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adex.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_expsm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_expsm_mpp_m.rtf/29OCT2014/21:29

By Individual Dose	IXE80Q4W/ PBO (N=109) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q12W (N=110) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=110) n (%)	IXE80Q2W/ PBO (N=117) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q12W (N=117) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q4W (N=119) n (%)	Total (N=682) n (%)
Active IXE Injections							
Number of Patients		110	110		117	119	
Mean of Injections		3.1	10.4		3.1	10.7	
SD		1.39	3.23		1.35	2.89	
Minimum		1	1		1	1	
Median		4.0	12.0		4.0	12.0	
Maximum		10	12		10	12	

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.
[1] Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adex.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_expsm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_expsm_mpp_m.rtf/29OCT2014/21:29

By Pooled Dose	IXE/PBO (N=226) n (%)	IXE/IXE80Q12W (N=227) n (%)	IXE/IXE80Q4W (N=229) n (%)	IXE/IXE (N=456) n (%)	Total (N=682) n (%)
Active IXE Injections					
Number of Patients		227	229	456	
Mean of Injections		3.1	10.6	6.9	
SD		1.36	3.05	4.41	
Minimum		1	1	1	
Median		4.0	12.0	4.0	
Maximum		10	12	12	

Notes: 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.
[1] Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adex.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_expsm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_expsm_mpp_m.rtf/29OCT2014/21:29

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.12.2.）

2.7.6.6.1.5.1.1.3　　継続投与期間

継続投与期間集団を対象とした、治験薬の曝露状況を表 2.7.6.6-17 に示す。

治験薬の曝露期間の平均値はイキセキズマブ 80 mg 投与群で同程度であり（80 mg Q12W 投与群で 228.2 日、80 mg Q4W 投与群で 239.1 日）、プラセボ投与群では短く 197.8 日であった。

総曝露期間はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 541.3 人年と長く、80 mg Q12W 投与群で 59.4 人年、プラセボ投与群で 14.1 人年であった。

表 2.7.6.6-17 治験薬の曝露状況（継続投与期間集団、継続投与期間）（RHAZ 試験）

	PBO (N=26) n (%)	IXE80Q12W (N=96) n (%)	IXE80Q4W (N=827) n (%)	Total IXE (N=923) n (%)	Total (N=949) n (%)
Days of Exposure					
> 0	26 (100.0%)	95 (99.0%)	827 (100.0%)	922 (99.9%)	948 (99.9%)
>= 7 days	26 (100.0%)	95 (99.0%)	825 (99.8%)	920 (99.7%)	946 (99.7%)
>= 14 days	26 (100.0%)	95 (99.0%)	825 (99.8%)	920 (99.7%)	946 (99.7%)
>= 30 days	26 (100.0%)	95 (99.0%)	824 (99.6%)	919 (99.6%)	945 (99.6%)
>= 60 days	26 (100.0%)	95 (99.0%)	821 (99.3%)	916 (99.2%)	942 (99.3%)
>= 90 days	18 (69.2%)	70 (72.9%)	696 (84.2%)	766 (83.0%)	784 (82.6%)
>= 120 days	16 (61.5%)	69 (71.9%)	673 (81.4%)	742 (80.4%)	758 (79.9%)
>= 183 days	12 (46.2%)	52 (54.2%)	466 (56.3%)	518 (56.1%)	530 (55.8%)
>= 365 days	2 (7.7%)	9 (9.4%)	99 (12.0%)	108 (11.7%)	110 (11.6%)
>= 730 days	0	0	0	0	0
>= 1095 days	0	0	0	0	0
>= 1460 days	0	0	0	0	0

Notes: 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.
[1] Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adex.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_expsm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_expsm_ltep_lt.rtf/29OCT2014/21:29

	PBO (N=26) n (%)	IXE80Q12W (N=96) n (%)	IXE80Q4W (N=827) n (%)	Total IXE (N=923) n (%)	Total (N=949) n (%)
Days of Exposure					
> 0 to < 7 days	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)
>= 7 to < 14 days	0	0	0	0	0
>= 14 to < 30 days	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
>= 30 to < 60 days	0	0	3 (0.4%)	3 (0.3%)	3 (0.3%)
>= 60 to < 90 days	8 (30.8%)	25 (26.0%)	125 (15.1%)	150 (16.3%)	158 (16.6%)
>= 90 to < 120 days	2 (7.7%)	1 (1.0%)	23 (2.8%)	24 (2.6%)	26 (2.7%)
>= 120 to < 183 days	4 (15.4%)	17 (17.7%)	207 (25.0%)	224 (24.3%)	228 (24.0%)
>= 183 to < 365 days	10 (38.5%)	43 (44.8%)	367 (44.4%)	410 (44.4%)	420 (44.3%)
>= 365 to < 730 days	2 (7.7%)	9 (9.4%)	99 (12.0%)	108 (11.7%)	110 (11.6%)
>=730 to <1095 days	0	0	0	0	0
>=1095 to<1460 days	0	0	0	0	0
>= 1460 days	0	0	0	0	0

Notes: 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.
[1] Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adex.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_expsm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_expsm_ltep_lt.rtf/29OCT2014/21:29

	PBO (N=26) n (%)	IXE80Q12W (N=96) n (%)	IXE80Q4W (N=827) n (%)	Total IXE (N=923) n (%)	Total (N=949) n (%)
Patient days of Exposure					
Number of Patients	26	95	827	922	948
Mean Days Exposure	197.8	228.2	239.1	237.9	236.8
SD	117.18	121.62	116.81	117.29	117.41
Minimum	63	68	1	1	1
Median	178.0	249.0	247.0	247.0	247.0
Maximum	504	507	512	512	512
Total patient-year[1]	14.1	59.4	541.3	600.6	614.7
Study Drug Total Dose (mg)					
Number of Patients		96	827	923	
Mean of Total Dose		212.5	641.6	597.0	
SD		131.75	327.52	339.22	
Minimum		0	80	0	
Median		200.0	720.0	480.0	
Maximum		880	1440	1440	

Notes: 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.
[1] Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adex.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_expsm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_expsm_ltep_lt.rtf/29OCT2014/21:29

	PBO (N=26) n (%)	IXE80Q12W (N=96) n (%)	IXE80Q4W (N=827) n (%)	Total IXE (N=923) n (%)	Total (N=949) n (%)
Active IXE Injections					
Number of Patients		96	827	923	
Mean of Injections		2.7	8.0	7.5	
SD		1.65	4.09	4.24	
Minimum		0	1	0	
Median		2.5	9.0	6.0	
Maximum		11	18	18	

Notes: 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.
[1] Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adex.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_expsm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_expsm_ltep_lt.rtf/29OCT2014/21:29

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.12.3.）

2.7.6.6.1.5.2　有害事象の要約

有害事象は MedDRA version 16.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示す。有害事象のうち、治験薬の初回投与後から投与期間の最終来院日までに発現又は悪化した有害事象を TEAE、264 週時又は中止時来院以降に発現又は悪化した有害事象を follow-up emergent adverse event（FEAE）と定義した。

2.7.6.6.1.5.2.1　導入投与期間

安全性解析対象集団を対象とした有害事象の要約を表 2.7.6.6-18 に示す。

TEAE はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 59.4%（257/433 例）、80 mg Q4W 投与群で 61.1%（264/432 例）、プラセボ投与群で 48.7%（210/431 例）に認められた。試験中止に至った有害事象はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 2.3%（10/433 例）、80 mg Q4W 投与群で 2.3%（10/432 例）、プラセボ投与群で 1.4%（6/431 例）に認められた。

死亡はなく、重篤な有害事象はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 1.4%（6/433 例）、80 mg Q4W 投与群で 2.8%（12/432 例）、プラセボ投与群で 1.2%（5/431 例）に認められた。

表 2.7.6.6-18 有害事象の要約（安全性解析対象集団、導入投与期間）（RHAZ 試験）

	PBO (N=431) n (%)	IXE80Q4W (N=432) n (%)	IXE80Q2W (N=433) n (%)	Total IXE (N=865) n (%)	Total (N=1296) n (%)	p-value [2] IXE80Q4W vs. PBO	p-value [2] IXE80Q2W vs. PBO
Treatment-Emergent Adverse Event	210 (48.7%)	264 (61.1%)	257 (59.4%)	521 (60.2%)	731 (56.4%)	<0.001*	0.002*
TEAE by Severity [1]							
Mild	104 (24.1%)	147 (34.0%)	164 (37.9%)	311 (36.0%)	415 (32.0%)		
Moderate	88 (20.4%)	100 (23.1%)	79 (18.2%)	179 (20.7%)	267 (20.6%)		
Severe	18 (4.2%)	17 (3.9%)	14 (3.2%)	31 (3.6%)	49 (3.8%)	0.865	0.478
Death	0	0	0	0	0	NA	NA
Serious Adverse Event	5 (1.2%)	12 (2.8%)	6 (1.4%)	18 (2.1%)	23 (1.8%)	0.140	>0.999
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	49 (11.4%)	111 (25.7%)	127 (29.3%)	238 (27.5%)	287 (22.1%)	<0.001*	<0.001*
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	6 (1.4%)	10 (2.3%)	10 (2.3%)	20 (2.3%)	26 (2.0%)	0.450	0.450

Notes: 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_safety_i.rtf/29OCT2014/18:51

	PBO (N=431) n (%)	IXE80Q4W (N=432) n (%)	IXE80Q2W (N=433) n (%)	Total IXE (N=865) n (%)	Total (N=1296) n (%)	p-value [2] IXE80Q4W vs. PBO	p-value [2] IXE80Q2W vs. PBO
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest							
Cytopenias	6 (1.4%)	3 (0.7%)	4 (0.9%)	7 (0.8%)	13 (1.0%)	0.341	0.546
Hepatic	6 (1.4%)	7 (1.6%)	4 (0.9%)	11 (1.3%)	17 (1.3%)	>0.999	0.546
Infection	106 (24.6%)	128 (29.6%)	124 (28.6%)	252 (29.1%)	358 (27.6%)	0.108	0.191
Injection-site reactions	13 (3.0%)	52 (12.0%)	69 (15.9%)	121 (14.0%)	134 (10.3%)	<0.001*	<0.001*
Allergic reactions/ hypersensitivities	10 (2.3%)	19 (4.4%)	14 (3.2%)	33 (3.8%)	43 (3.3%)	0.129	0.535
Anaphylaxis	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)	6 (0.5%)	>0.999	>0.999
Non-Anaphylaxis	8 (1.9%)	17 (3.9%)	12 (2.8%)	29 (3.4%)	37 (2.9%)	0.103	0.498
Cerebro-cardiovascular events	0	3 (0.7%)	0	3 (0.3%)	3 (0.2%)	0.249	NA
Malignancies	2 (0.5%)	3 (0.7%)	0	3 (0.3%)	5 (0.4%)	>0.999	0.249
Depression	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	6 (0.5%)	0.686	0.373
Pneumocystis pneumonia(PCP)	0	0	0	0	0	NA	NA
Interstitial lung disease	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.1%)	0.499	0.499
Crohn's Disease	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	>0.999	NA
Ulcerative Colitis	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	NA	>0.999

Notes: 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_safety_i.rtf/29OCT2014/18:51

Notes: 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
An 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 occurrences 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.
The TEAE's relationship to study drug is judged by the investigator.
[1] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.
[2] p-value from Fisher's exact test.
* - p-value <= 0.05.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_safety_i.rtf/29OCT2014/18:51

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.12.4.）

2.7.6.6.1.5.2.2　　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 2.7.6.6-19 に示す。

TEAE は IXE/IXE80Q4W で 79.5%（182/229 例）、IXE/IXE80Q12W で 74.0%（168/227 例）、IXE/PBO で 54.4%（123/226 例）に認められた。試験中止に至った有害事象は IXE/IXE80Q4W で 3.9%（9/229 例）、IXE/IXE80Q12W で 0.9%（2/227 例）、IXE/PBO で 1.8%（4/226 例）に認められた。

IXE/IXE80Q4W で 229 例中 2 例（0.9%）に死亡が報告された。重篤な有害事象は IXE/IXE80Q4W で 6.6%（15/229 例）、IXE/IXE80Q12W で 4.0%（9/227 例）、IXE/PBO で 3.1%（7/226 例）に認められた。

表 2.7.6.6-19 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）（RHAZ 試験）

By Individual Dose Category	IXE80Q4W/ PBO (N=109) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q12W (N=110) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=110) n (%)	IXE80Q2W/ PBO (N=117) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q12W (N=117) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q4W (N=119) n (%)	Total (N=682) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event	65 (59.6%)	79 (71.8%)	87 (79.1%)	58 (49.6%)	89 (76.1%)	95 (79.8%)	473 (69.4%)
TEAE by Severity [1]							
Mild	33 (30.3%)	33 (30.0%)	31 (28.2%)	26 (22.2%)	39 (33.3%)	47 (39.5%)	209 (30.6%)
Moderate	28 (25.7%)	43 (39.1%)	46 (41.8%)	27 (23.1%)	41 (35.0%)	39 (32.8%)	224 (32.8%)
Severe	4 (3.7%)	3 (2.7%)	10 (9.1%)	5 (4.3%)	9 (7.7%)	9 (7.6%)	40 (5.9%)
Death	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.8%)	2 (0.3%)
Serious Adverse Event	3 (2.8%)	2 (1.8%)	8 (7.3%)	4 (3.4%)	7 (6.0%)	7 (5.9%)	31 (4.5%)
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	22 (20.2%)	12 (10.9%)	38 (34.5%)	17 (14.5%)	30 (25.6%)	33 (27.7%)	152 (22.3%)
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	4 (3.7%)	0	5 (4.5%)	0	2 (1.7%)	4 (3.4%)	15 (2.2%)

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_mpp_m.rtf/29OCT2014/18:51

By Individual Dose Category	p-value [2] IXE80Q4W/IXE80Q12W vs. IXE80Q4W/PBO	IXE80Q4W/IXE80Q4W vs. IXE80Q4W/PBO	IXE80Q2W/IXE80Q12W vs. IXE80Q2W/PBO	IXE80Q2W/IXE80Q4W vs. IXE80Q2W/PBO
Treatment-Emergent Adverse Event	0.065	0.002*	<0.001*	<0.001*
TEAE by Severity [1]				
Mild				
Moderate				
Severe	0.721	0.165	0.409	0.410
Death	NA	>0.999	NA	>0.999
Serious Adverse Event	0.683	0.215	0.539	0.539
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	0.064	0.023*	0.049*	0.017*
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	0.060	>0.999	0.498	0.122

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_mpp_m.rtf/29OCT2014/18:51

By Pooled Dose Category	IXE/ PBO (N=226) n (%)	IXE/ IXE80Q12W (N=227) n (%)	IXE/ IXE80Q4W (N=229) n (%)	IXE/ IXE (N=456) n (%)	Total (N=682) n (%)	p-value [2] IXE/IXE80Q12W vs. IXE/PBO	p-value [2] IXE/IXE80Q4W vs. IXE/PBO
Treatment-Emergent Adverse Event	123 (54.4%)	168 (74.0%)	182 (79.5%)	350 (76.8%)	473 (69.4%)	<0.001*	<0.001*
TEAE by Severity [1]							
Mild	59 (26.1%)	72 (31.7%)	78 (34.1%)	150 (32.9%)	209 (30.6%)		
Moderate	55 (24.3%)	84 (37.0%)	85 (37.1%)	169 (37.1%)	224 (32.8%)		
Severe	9 (4.0%)	12 (5.3%)	19 (8.3%)	31 (6.8%)	40 (5.9%)	0.656	0.078
Death	0	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)	2 (0.3%)	NA	0.499
Serious Adverse Event	7 (3.1%)	9 (4.0%)	15 (6.6%)	24 (5.3%)	31 (4.5%)	0.800	0.125
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	39 (17.3%)	42 (18.5%)	71 (31.0%)	113 (24.8%)	152 (22.3%)	0.806	<0.001*
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	4 (1.8%)	2 (0.9%)	9 (3.9%)	11 (2.4%)	15 (2.2%)	0.449	0.260

Notes: 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_mpp_m.rtf/29OCT2014/18:51

By Individual Dose Category	IXE80Q4W/ PBO (N=109) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q12W (N=110) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=110) n (%)	IXE80Q2W/ PBO (N=117) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q12W (N=117) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q4W (N=119) n (%)	Total (N=682) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest							
Cytopenias	1 (0.9%)	0	3 (2.7%)	1 (0.9%)	3 (2.6%)	4 (3.4%)	12 (1.8%)
Hepatic	3 (2.8%)	3 (2.7%)	5 (4.5%)	1 (0.9%)	2 (1.7%)	7 (5.9%)	21 (3.1%)
Infection	41 (37.6%)	58 (52.7%)	63 (57.3%)	33 (28.2%)	58 (49.6%)	66 (55.5%)	319 (46.8%)
Injection-site reactions	2 (1.8%)	3 (2.7%)	11 (10.0%)	0	9 (7.7%)	5 (4.2%)	30 (4.4%)
Allergic reactions/ hypersensitivities	6 (5.5%)	6 (5.5%)	8 (7.3%)	1 (0.9%)	4 (3.4%)	13 (10.9%)	38 (5.6%)
Anaphylaxis	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Non-Anaphylaxis	6 (5.5%)	5 (4.5%)	8 (7.3%)	1 (0.9%)	4 (3.4%)	13 (10.9%)	37 (5.4%)
Cerebro-cardiovascular events	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	7 (1.0%)
Malignancies	0	2 (1.8%)	0	0	0	0	2 (0.3%)
Depression	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.3%)
Pneumocystis pneumonia(PCP)	0	0	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	0	0
Crohn's Disease	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
Ulcerative Colitis	0	0	0	0	0	0	0

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_mpp_m.rtf/29OCT2014/18:51

By Individual Dose Category	p-value [2] IXE80Q4W/IXE80Q12W vs. IXE80Q4W/PBO	IXE80Q4W/IXE80Q4W vs. IXE80Q4W/PBO	IXE80Q2W/IXE80Q12W vs. IXE80Q2W/PBO	IXE80Q2W/IXE80Q4W vs. IXE80Q2W/PBO
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest				
Cytopenias	0.498	0.622	0.622	0.370
Hepatic	>0.999	0.721	>0.999	0.066
Infection	0.030*	0.004*	0.001*	<0.001*
Injection-site reactions	>0.999	0.019*	0.003*	0.060
Allergic reactions/ hypersensitivities	>0.999	0.784	0.370	0.001*
Anaphylaxis	>0.999	NA	NA	NA
Non-Anaphylaxis	0.768	0.784	0.370	0.001*
Cerebro-cardiovascular events	0.498	0.498	>0.999	>0.999
Malignancies	0.498	NA	NA	NA
Depression	NA	>0.999	>0.999	NA
Pneumocystis pneumonia(PCP)	NA	NA	NA	NA
Interstitial lung disease	NA	NA	NA	NA
Crohn's Disease	NA	NA	>0.999	0.496
Ulcerative Colitis	NA	NA	NA	NA

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_mpp_m.rtf/29OCT2014/18:51

By Pooled Dose Category	IXE/ PBO (N=226) n (%)	IXE/ IXE80Q12W (N=227) n (%)	IXE/ IXE80Q4W (N=229) n (%)	IXE/ IXE (N=456) n (%)	Total (N=682) n (%)	p-value [2] IXE/IXE80Q12W vs. IXE/PBO	p-value [2] IXE/IXE80Q4W vs. IXE/PBO
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest							
Cytopenias	2 (0.9%)	3 (1.3%)	7 (3.1%)	10 (2.2%)	12 (1.8%)	>0.999	0.175
Hepatic	4 (1.8%)	5 (2.2%)	12 (5.2%)	17 (3.7%)	21 (3.1%)	>0.999	0.072
Infection	74 (32.7%)	116 (51.1%)	129 (56.3%)	245 (53.7%)	319 (46.8%)	<0.001*	<0.001*
Injection-site reactions	2 (0.9%)	12 (5.3%)	16 (7.0%)	28 (6.1%)	30 (4.4%)	0.012*	0.001*
Allergic reactions/ hypersensitivities	7 (3.1%)	10 (4.4%)	21 (9.2%)	31 (6.8%)	38 (5.6%)	0.622	0.010*
Anaphylaxis	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	>0.999	NA
Non-Anaphylaxis	7 (3.1%)	9 (4.0%)	21 (9.2%)	30 (6.6%)	37 (5.4%)	0.800	0.010*
Cerebro-cardiovascular events	1 (0.4%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	6 (1.3%)	7 (1.0%)	0.623	0.623
Malignancies	0	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0.499	NA
Depression	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (0.3%)	>0.999	>0.999
Pneumocystis pneumonia(PCP)	0	0	0	0	0	NA	NA
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	NA	NA
Crohn's Disease	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.1%)	0.499	0.497
Ulcerative Colitis	0	0	0	0	0	NA	NA

Notes: 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_mpp_m.rtf/29OCT2014/18:51

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
An 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 occurrences 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.
The TEAE's relationship to study drug is judged by the investigator.
[1] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.
[2] p-value from Fisher's exact test.
*** - p-value <= 0.05**

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_mpp_m.rtf/29OCT2014/18:51

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.12.5.）

2.7.6.6.1.5.2.3　　継続投与期間

継続投与期間集団を対象とした、有害事象の要約を表 2.7.6.6-20 に示す。

TEAE はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 52.1%（431/827 例）、80 mg Q12W 投与群で 43.8%（42/96 例）、プラセボ投与群で 30.8%（8/26 例）に認められた。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 1.1%（9/827 例）、80 mg Q12W 投与群で 1.0%（1/96 例）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。

死亡はなく、重篤な有害事象はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 5.4%（45/827 例）、80 mg Q12W 投与群で 3.1%（3/96 例）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。

表 2.7.6.6-20 有害事象の要約（継続投与期間集団、継続投与期間）（RHAZ 試験）

Category	PBO (N=26) n (%)	IXE80Q12W (N=96) n (%)	IXE80Q4W (N=827) n (%)	Total IXE (N=923) n (%)	Total (N=949) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event	8 (30.8%)	42 (43.8%)	431 (52.1%)	473 (51.2%)	481 (50.7%)
TEAE by Severity [1]					
Mild	4 (15.4%)	20 (20.8%)	195 (23.6%)	215 (23.3%)	219 (23.1%)
Moderate	4 (15.4%)	19 (19.8%)	204 (24.7%)	223 (24.2%)	227 (23.9%)
Severe	0	3 (3.1%)	32 (3.9%)	35 (3.8%)	35 (3.7%)
Death	0	0	0	0	0
Serious Adverse Event	0	3 (3.1%)	45 (5.4%)	48 (5.2%)	48 (5.1%)
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	2 (7.7%)	14 (14.6%)	133 (16.1%)	147 (15.9%)	149 (15.7%)
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	0	1 (1.0%)	9 (1.1%)	10 (1.1%)	10 (1.1%)

Notes: 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_ltep_lt.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_ltep_lt.rtf/04SEP2014/23:06

Category	PBO (N=26) n (%)	IXE80Q12W (N=96) n (%)	IXE80Q4W (N=827) n (%)	Total IXE (N=923) n (%)	Total (N=949) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest					
Cytopenias	0	1 (1.0%)	7 (0.8%)	8 (0.9%)	8 (0.8%)
Hepatic	0	1 (1.0%)	15 (1.8%)	16 (1.7%)	16 (1.7%)
Infection	7 (26.9%)	26 (27.1%)	231 (27.9%)	257 (27.8%)	264 (27.8%)
Injection-site reactions	0	5 (5.2%)	32 (3.9%)	37 (4.0%)	37 (3.9%)
Allergic reactions/ hypersensitivities	0	2 (2.1%)	27 (3.3%)	29 (3.1%)	29 (3.1%)
Anaphylaxis	0	0	0	0	0
Non-Anaphylaxis	0	2 (2.1%)	27 (3.3%)	29 (3.1%)	29 (3.1%)
Cerebro-cardiovascular events	0	1 (1.0%)	7 (0.8%)	8 (0.9%)	8 (0.8%)
Malignancies	0	0	5 (0.6%)	5 (0.5%)	5 (0.5%)
Depression	0	1 (1.0%)	8 (1.0%)	9 (1.0%)	9 (0.9%)
Pneumocystis pneumonia(PCP)	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0
Crohn's Disease	1 (3.8%)	0	0	0	1 (0.1%)
Ulcerative Colitis	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)

Notes: 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_ltep_lt.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_ltep_lt.rtf/04SEP2014/23:06

Notes: 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
An 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 occurrences 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.
The TEAE's relationship to study drug is judged by the investigator.
[1] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_ltep_lt.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhaz/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_ltep_lt.rtf/04SEP2014/23:06

（RHAZ 試験 CSR Table RHAZ.12.6.）

2.7.6.6.1.5.3　有害事象

2.7.6.6.1.5.3.1　導入投与期間

導入投与期間において安全性解析対象集団を対象とした、すべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-58 に示す。

TEAE はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 59.4%（257/433 例）、80 mg Q4W 投与群で 61.1%（264/432 例）、プラセボ投与群で 48.7%（210/431 例）に認められた。TEAE の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群ともに、プラセボ投与群と比較して、統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.002、p<0.001）。

イキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群の全投与群で 2%以上の被験者に認められた TEAE は、鼻咽頭炎（10.6%、137/1296 例）、注射部位反応（5.6%、73/1296 例）、上気道感染（4.7%、61/1296 例）、頭痛（3.8%、49/1296 例）、注射部位紅斑（3.5%、45/1296 例）、そう痒症（2.2%、29/1296 例）であった。プラセボ投与群と比較してイキセキズマブ投与群で発現割合が統計学的に有意に高い TEAE は、注射部位反応［イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 9.7%（42/433 例）及び 80 mg Q4W 投与群で 6.0%（26/432 例）、いずれも p<0.001］、注射部位紅斑［イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 6.2%（27/433 例）及び 80 mg Q4W 投与群で 4.2%（18/432 例）、いずれも p<0.001］、口腔咽頭痛［イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 1.9%（8/432 例）、p=0.038］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、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高度の TEAE の発現割合に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 の発現割合は、いずれのイキセキズマブ投与群でもプラセボ投与群より統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。プラセボ投与群と比較してイキセキズマブ投与群で発現割合が統計学的に有意に高い治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、SOC 別で「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 Q2W 投与群で 16.4%（71/433 例）及び 80 mg Q4W 投与群で 11.8%（51/432 例）、いずれも p<0.001）］、「感染症および寄生虫症」［イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 7.6%（33/433 例）及び 80 mg Q4W 投与群で 8.6%（37/432 例）、それぞれ p=0.028 及び p=0.007］及び「胃腸障害」［イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 2.3%（10/433 例）、p=0.037］であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」のうち、プラセボ投与群と比較してイキセキズマブ投与群で発現割合が統計学的に有意に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［イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 9.2%（40/433 例）及び 80 mg Q4W 投与群で 5.1%（22/432 例）、それぞれ p<0.001 及び p=0.001）］、注射部位紅斑［イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 6.2%（27/433 例）及び 80 mg Q4W 投与群で 3.9%（17/432 例）、いずれも p<0.001］であった。

2.7.6.6.1.5.3.2　維持投与期間

維持投与期間主要解析集団を対象とした、すべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-59 に、曝露期間（人年）で調整した TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-60 に示す。

individual dose における TEAE は、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W を投与された被験者において、IXE80Q2W/IXE80Q4W で 79.8%（95/119 例）、IXE80Q2W/IXE80Q12W で 76.1%（89/117 例）及び IXE80Q2W/PBO で 49.6%（58/117 例）に認められた。導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W を投与された被験者においては、IXE80Q4W/IXE80Q4W で 79.1%（87/110 例）、IXE80Q4W/IXE80Q12W で 71.8%（79/110 例）、IXE80Q4W/PBO で 59.6%（65/109 例）に認められた。

pooled dose における TEAE の発現割合は、IXE/IXE80Q12W で 74.0%（168/227 例）、IXE/IXE80Q4W で 79.5%（182/229 例）、IXE/IXE で 76.8%（350/456 例）、IXE/PBO で 54.4%（123/226 例）であった。IXE/IXE80Q4W 及び IXE/IXE80Q12W のいずれも IXE/PBO と比較して発現割合が統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。IXE/PBO と比較して発現割合が統計学的に有意に高い TEAE は、鼻咽頭炎［IXE/IXE80Q4W で 21.8%（50/229 例）、p=0.004］、頭痛［IXE/IXE80Q12W で 7.5%（17/227 例）、p=0.014］、注射部位反応［IXE/IXE80Q4W で 5.2%（12/229 例）、p=0.012］であった。

IXE/IXE で 2%以上の被験者に認められた TEAE は、鼻咽頭炎（20.0%、91/456 例）、上気道感染（8.1%、37/456 例）、関節痛（5.7%、26/456 例）、頭痛（5.7%、26/456 例）、注射部位反応（4.4%、20/456 例）、副鼻腔炎（4.2%、19/456 例）、背部痛（3.9%、18/456 例）、インフルエンザ（3.3%、15/456 例）、口腔咽頭痛（3.1%、14/456 例）、高血圧（2.9%、13/456 例）、尿路感染（2.6%、12/456 例）、下痢（2.6%、12/456 例）、気管支炎（2.6%、12/456 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.4%、11/456 例）、胃腸炎（2.4%、11/456 例）、そう痒症（2.0%、9/456 例）、歯痛（2.0%、9/456 例）、四肢痛（2.0%、9/456 例）及び咽頭炎（2.0%、9/456 例）であった。

ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、IXE/IXE80Q4W 又は IXE/IXE80Q12W でも、IXE/PBO と比較して高度の TEAE の発現割合に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 の発現割合及び治験薬との因果関係が否定できない「感染症および寄生虫症」に関連する TEAE の発現割合は、IXE/PBO と比較して IXE/IXE80Q4W で統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001 及び p=0.034）。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、IXE/IXE80Q12W 及び IXE/IXE80Q4W ともに IXE/PBO と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.037 及び p=0.011）。

曝露期間（人年）で調整して解析した結果、100 人年ごとの TEAE の発現率は IXE/IXE で IXE/PBO と比較して低かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。IXE/IXE で IXE/PBO と比較して発現率が統計学的に有意に高い PT 別の TEAE はなかっ

た。乾癬及び咽頭炎の発現率は、IXE/PBO で IXE/IXE80Q4W と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p=0.044）。

2.7.6.6.1.5.3.3 継続投与期間

継続投与期間集団を対象とした、すべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-61 に示す。

TEAE はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 52.1%（431/827 例）、80 mg Q12W 投与群で 43.8%（42/96 例）及びプラセボ投与群で 30.8%（8/26 例）に認められた。

イキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群の全投与群で、2%以上の被験者に認められた TEAE は、鼻咽頭炎（7.4%、70/949 例）、上気道感染（4.7%、45/949 例）及び注射部位反応（3.1%、29/949 例）であった。

2.7.6.6.1.5.3.4 後観察期間

後観察期間集団を対象とした、すべての FEAE 及び因果関係が否定できない FEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-62 に示す。データカットオフ時点で、後観察期間集団 111 例のうち、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 9 例は試験を継続していた。

後観察期間集団のうち、17.1%（19/111 例）に FEAE が認められた。2 例以上に認められた FEAE は、鼻咽頭炎であり、2 例に認められた。これらは治験薬との因果関係が否定された。

治験薬との因果関係が否定できない FEAE は、イキセキズマブ 80 mg 投与群にのみ認められ、その発現割合は 5.3%（5/94 例）であった。

2.7.6.6.1.5.4 死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.6.1.7.2 項に示す。

2.7.6.6.1.5.4.1 導入投与期間

導入投与期間において安全性解析対象集団を対象とした、重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-63 に示す。

導入投与期間に死亡はなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 1.4%（6/433 例）、80 mg Q4W 投与群で 2.8%（12/432 例）であり、プラセボ投与群の 1.2%（5/431 例）と比較して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 及び Q12W 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のみであり、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 433 例中 1 例（0.2%）、80 mg Q4W 投与群で 432 例中 2 例（0.5%）に認められた。

2.7.6.6.1.5.4.2 維持投与期間

維持投与期間主要解析集団を対象とした、重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-64 に示す。

維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 2 例の死亡が報告された。1 例は心筋梗塞であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。1 例は原因不明（有害事象名は死亡）であり、治験薬との因果関係は不明とされた。2 例の叙述は第 2.7.6.6.1.7.2 項を参照。

重篤な有害事象の発現割合の範囲は 1.8%（IXE80Q4W/IXE80Q12W）～7.3%（IXE80Q4W/IXE80Q4W）であり、維持投与期間でイキセキズマブを投与された被験者では、プラセボを投与された被験者と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

2 例以上に認められた重篤な有害事象は転倒であり、IXE80Q2W/PBO で 117 例中 1 例（0.9%）、IXE80Q2W/IXE80Q4W で 119 例中 1 例（0.8%）に認められた。

2.7.6.6.1.5.4.3 継続投与期間

継続投与期間集団を対象とした、重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-65 に示す。

継続投与期間に死亡はなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 5.4%（45/827 例）、80 mg Q12W 投与群で 3.1%（3/96 例）及びプラセボ投与群で 0%（0/26 例）であった。

最も多く認められた重篤な有害事象は心筋梗塞であり、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 827 例中 3 例（0.4%）、80 mg Q12W 投与群で 96 例中 1 例（1.0%）に認められた（イキセキズマブ 80 mg Q4W 及び Q12W 投与併合群で 4 例、0.4%）。その他、2 例以上に認められた重篤な有害事象は蜂巣炎、転倒、膀胱炎、呼吸困難及び鼻中隔弯曲であり、いずれもイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 2 例（0.2%）に認められた。

2.7.6.6.1.5.4.4 後観察期間

後観察期間集団を対象とした、重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-66 に示す。

後観察期間に死亡はなかった。

重篤な有害事象の発現割合は全体で 6.3%（7/111 例）であり、2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.6.1.5.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.6.1.5.5.1 試験中止に至った有害事象

2.7.6.6.1.5.5.1.1 導入投与期間

導入投与期間において安全性解析対象集団を対象とした、試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-67 に示す。

試験中止に至った有害事象の発現割合は、いずれのイキセキズマブ投与群ともに 2.3%（80 mg Q2W 投与群で 10/433 例、80 mg Q4W 投与群で 10/432 例）であり、プラセボ投与群は 1.4%（6/431 例）であった。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発現割合に統計学的に有意な差は認められなかった。

最も多く認められた試験中止に至った有害事象は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 及び Q4W 投与併合群で注射部位反応（0.3%、3/865 例）であり、次いでアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.2%、2/865 例）、蜂巣炎（0.2%、2/865 例）であった。その他の試験中止に至った有害事象は、いずれも 1 例のみに認められた。

2.7.6.6.1.5.5.1.2　　維持投与期間

維持投与期間主要解析集団を対象とした、試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-68 に示す。

試験中止に至った有害事象の発現割合は、IXE/PBO で 1.8%（4/226 例）、IXE/IXE で 2.4%（11/456 例）であった。2 例以上に認められた試験中止に至った有害事象は妊娠及びツベルクリン反応陽性であった（各 2 例）。

2.7.6.6.1.5.5.1.3　　継続投与期間

継続投与期間集団を対象とした、試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-69 に示す。

試験中止に至った有害事象の発現割合は低く、イキセキズマブ 80 mg Q4W 及び Q12W 投与併合群は 1.1%（10/923 例）であり、プラセボ投与群では認められなかった。

2.7.6.6.1.5.5.1.4　後観察期間

後観察期間集団を対象とした、試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表2.7.6.6-70に示す。試験中止に至った有害事象は111例中1例（0.9%）のみに認められ、イキセキズマブ80 mg Q2W投与群で発現割合は11.1%（1/9例）であった。

2.7.6.6.1.5.5.2　注目すべき重要な有害事象

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、血球減少症（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症）、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、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患、クローン病及び潰瘍性大腸炎、並びに肝関連事象を評価した。

＜感染症＞

導入投与期間では、感染症に関連するTEAEの発現割合は、イキセキズマブ80 mg Q2W及びQ4W投与併合群で29.1%（252/865例）であり、プラセボ投与群の24.6%（106/431例）と比較して高かったが、統計学的に有意な差ではなかった。

維持投与期間（維持投与期間主要解析集団）では、pooled doseにおける感染症に関連するTEAEの発現割合は、IXE/IXEで53.7%（245/456例）であり、IXE/PBOの32.7%（74/226例）より高かった。IXE/PBOと比較してIXE/IXE80Q4W及びIXE/IXE80Q12Wで統計学的に有意な差が認められた（いずれも$p<0.001$）。同解析対象集団の感染症に関連するTEAEを曝露期間で調整した100人年あたりの発現率（Person-Time-Adjusted Incidence Rate）は、IXE/PBOと比較してIXE/IXE80Q4W及びIXE/IXE80Q12Wで統計学的に有意な差はなかった。

試験中止に至った感染症に関連するTEAEの発現割合は、導入投与期間におけるイキセキズマブ80 mg Q2W及びQ4W投与併合群で0.5%（4/865例）、維持投与期間におけるIXE/IXEで0.2%（1/456例）であった。

＜血球減少症＞

導入投与期間における血球数のベースラインからの変化量は、白血球数、好酸球数、好中球数、単球数（イキセキズマブ投与群で減少）及びリンパ球数（イキセキズマブ投与群で増加）について検討し、イキセキズマブ80 mg Q2W投与群及び80 mg Q4W投与群のいずれでも、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。

維持投与期間（維持投与期間主要解析集団）では、pooled doseにおける血球数のベースラインからの変化量についてIXE/PBOと比較してIXE/IXE80Q12W及びIXE/IXE80Q4Wで統計学的に有意な差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でも、試験期間中に有害事象共通用語規準（CTCAE）でgrade 3又は4の好中球数の変化は認められなかった。また、血球減少症のTEAEはいずれも重篤ではなく、試験中止に至ったTEAEも認められなかった。

＜アレルギー／過敏症＞

導入投与期間では、アレルギー／過敏症のTEAEの発現割合はイキセキズマブ80 mg Q2W投与群で3.2%（14/433例）、80 mg Q4W投与群で4.4%（19/432例）であり、プラ

セボ投与群の 2.3%（10/431 例）と比較して高頻度に認められたが、いずれも統計学的に有意な差ではなかった。ほとんどの TEAE の重症度は軽度であった。イキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群の全投与群のうち 3 例に重篤な有害事象が認められ、2 例はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群、1 例はプラセボ投与群で認められた。

維持投与期間（維持投与期間主要解析集団）では、pooled dose におけるアレルギー／過敏症の TEAE の発現割合は、IXE/IXE（6.8%、31/456 例）において IXE/PBO（3.1%、7/226 例）よりも高かった。同解析対象集団のアレルギー／過敏症の TEAE を曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現率（Person-Time-Adjusted Incidence Rate）は、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群で統計学的に有意な差はなかった。

＜注射部位反応＞

導入投与期間及び維持投与期間のいずれの投与期間でも、注射部位反応の発現割合はイキセキズマブ投与群では、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった。

＜心血管イベント＞

心血管イベントに関連する TEAE は導入投与期間に 1296 例中 3 例（0.2%）、維持投与期間に 682 例中 7 例（1.0%）に認められ、そのうち心血管イベントと判定された TEAE は、導入投与期間ではイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 2 例（0.5%）、維持投与期間（維持投与期間主要解析集団）では、pooled dose における IXE/IXE で 6 例（1.3%）に認められた。導入投与期間及び維持投与期間で、心血管イベントと判定された 8 例すべてが重篤な有害事象として報告され、うち 4 例は Antithrombotic Trialists' Collaboration（ATTC）の解析対象とされ、2 例は試験中止となった。

＜悪性腫瘍＞

悪性腫瘍に関連する TEAE の発現割合は、導入投与期間のイキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群の全投与群で 0.4%（5/1296 例）であり、うちイキセキズマブ 80 mg Q2W 及び Q4W 投与併合群で 0.3%（3/865 例）、プラセボ投与群で 0.5%（2/431 例）であった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 2 例、プラセボ投与群の 1 例は試験を中止した。

維持投与期間（維持投与期間主要解析集団）の全投与群での発現割合は 0.3%（2/682 例）であり、この 2 例はいずれも維持投与期間にイキセキズマブを投与された被験者（IXE80Q4W/IXE80Q12W で 2 例）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でも、悪性腫瘍に関連する TEAE ではイキセキズマブ投与群とプラセボ投与群で統計学的に有意な差はなかった。導入投与期間の悪性腫瘍に関連する TEAE のうち、2 例（0.2%）に重篤な有害事象が認められ、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及びプラセボ投与群において各 1 例で認められた。いずれの被検者も試験を中止した。

＜うつ病＞

うつ病に関連する TEAE の発現割合は、導入投与期間のイキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群の全投与群で 0.5%（6/1296 例）であり、うちイキセキズマブ 80 mg Q2W 及び Q4W 投与併合群で 0.3%（3/865 例）、プラセボ投与群で 0.7%（3/431 例）であった。

維持投与期間（維持投与期間主要解析集団）の全投与群での発現割合は 0.3%（2/682 例）であり、この 2 例はいずれも維持投与期間にイキセキズマブを投与された被験者

（IXE80Q4W/IXE80Q4W 及び IXE80Q2W/IXE80Q12W、各 1 例）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でも重篤ではなく、試験中止にも至らなかった。

導入投与期間及び維持投与期間のいずれの投与期間でも、うつ病に関連する TEAE はイキセキズマブ投与群とプラセボ投与群で統計学的に有意な差はなかった。

＜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は認められなかった。導入投与期間にプラセボ投与群の 1 例に軽度の間質性肺疾患が認められた。維持投与期間（維持投与期間再発集団）の 1 例（IXE80Q4W/PBO）に軽度の肺サルコイドーシスが認められた。

＜クローン病及び潰瘍性大腸炎＞

クローン病及び潰瘍性大腸炎に関連する TEAE の発現割合は、導入投与期間のイキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群の全投与群では 0.2%（2/1296 例）（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群、各 1 例）であり、1 例の高度のクローン病は重篤な有害事象として報告された。維持投与期間（維持投与期間主要解析集団）の全投与群での発現割合は、0.1%（1/682 例）であり、この 1 例（IXE80Q2W/PBO）にクローン病が認められた。この被験者のクローン病は、発症時に軽度であったがその後増悪が認められ重篤な有害事象として報告された。

＜肝関連事象＞

肝機能検査に関連する TEAE の発現割合は、導入投与期間のイキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群の全投与群では 1.3%（17/1296 例）、維持投与期間（維持投与期間主要解析集団）の全投与群では 3.1%（21/682 例）であり、導入投与期間及び維持投与期間のいずれの投与期間でもイキセキズマブ投与群とプラセボ投与群で統計学的に有意な差は認められなかった。重篤な有害事象とみなされた肝機能検査に関連する TEAE はなかった。肝機能検査値が高い値を示した被験者のほとんどが、ベースラインで肝酵素検査値が高かった、交絡因子となる薬剤の併用療法を受けていた、のいずれか又は両方に該当した。導入投与期間及び維持投与期間のいずれの投与期間でも、ALT、AST、アルカリホスファターゼ又はビリルビンの増加について、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群で統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.6.6.1.5.6　臨床検査値

ベースラインから最終測定値への変化量及び治験薬投与後に基準範囲外となった被験者の割合について検討したところ、投与群間のいくつかに統計学的に有意な差が認められた。しかし、前述の血球数及び肝機能検査値以外の臨床検査値についても、全体的に臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.6.1.5.7　免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

導入投与期間では、いずれの投与群でもベースライン時に抗イキセキズマブ抗体が認められ、安全性解析対象集団を対象とした抗イキセキズマブ抗体陽性例の割合は 4.6%（57/1239 例）であった。

いずれかの時点での TE-ADA 陽性例の割合は、導入投与期間（安全性解析対象集団）のイキセキズマブ 80 mg Q2W 及び Q4W 投与併合群で 11.4%（97/851 例）、維持投与期間（維持投与期間主要解析集団）の IXE/IXE で 20.8%（90/432 例）であった。

導入投与期間のイキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群の全投与群では、TE-ADA 発現有無別（陽性／陰性）の TEAE の発現割合は、TE-ADA 陽性例で 33.3%（33/99 例）、陰性例で 55.9%（658/1177 例）であった。維持投与期間（維持投与期間主要解析集団）の全投与群では、それぞれ 47.4%（65/137 例）及び 73.9%（360/487 例）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でも、TE-ADA 発現の有無と、過敏症反応、アレルギー反応又は注射部位反応に明らかな関連性は認められなかった。TE-ADA 発現後に認められた蕁麻疹 1 件及び蜂巣炎 1 件は重篤な有害事象として報告された。

2.7.6.6.1.5.8　バイタルサイン

各投与期間において、いずれの投与群でも、バイタルサインに臨床的に重要な安全性の問題は認められなかった。

2.7.6.6.1.5.9　心電図

各投与期間において、いずれの投与群でも、心電図に臨床的に重要な安全性の問題は認められなかった。

2.7.6.6.1.6　結論

本試験では、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（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 Q2W 投与群又はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群のプラセボ投与群に対する優越性を検討した。12 週時における sPGA（0 又は 1）達成率を評価した結果、イキセキズマブ両投与群のプラセボ投与群に対する優越性が確認された（いずれも $p<0.001$）。次いで、Gate-keeping 法に基づき PASI 75 達成率を評価した結果、イキセキズマブ両投与群のプラセボ投与群に対する優越性が確認された（いずれも $p<0.001$）。

本試験の主な副次的目的についても、イキセキズマブのプラセボに対する優越性が示され、すべて達成された（いずれも $p<0.001$）。12 週時の sPGA（0）達成率、PASI 90 及び PASI 100 達成率、60 週時まで sPGA（0 又は 1）を維持した被験者の割合、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、12 週時の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量、並びに 12 週時の NAPSI 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に対する優越性が示された。

爪、頭皮及び掌蹠の乾癬について、いずれのイキセキズマブ投与群でもプラセボ投与群に対する優越性が示された。その他のヘルスアウトカムの評価では、12 週時にいずれのイキセキズマブ投与群でもプラセボと比較して著明な改善が認められた。また、12 週時に認められたこれらの改善を 60 週時まで維持した被験者の割合は、維持投与期間にイ

キセキズマブの投与を継続した被験者集団の方が 12 週時の再無作為化後にプラセボを投与された被験者集団より高かった。

12 週時の再無作為化後、再発はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q12W 投与群、プラセボ投与群でそれぞれ 17.0%、48.9%及び 81.9%に認められ、再発までの期間はプラセボ投与群でイキセキズマブ両投与群と比較して統計学的に有意に短かった（いずれも $p<0.001$）。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を投与された被験者 226 例中 1 例に、再無作為化より 8 週間以内にリバウンドが認められた。プラセボに再無作為化された後、疾患が再発した被験者にイキセキズマブを再投与したときの 12 週間以内の sPGA（0 又は 1）達成率は約 66%～75%、PASI 75 達成率は約 84%～89%であった。

全体的に、イキセキズマブを投与したときの忍容性は良好であった。試験を中止した被験者の割合及び試験中止に至った有害事象の発現割合は、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群に統計学的に有意な差は認められなかった。試験中止に至った有害事象の発現割合は、導入投与期間及び維持投与期間のいずれも低く、有害事象の種類に特定の傾向は認められなかった。TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。

試験期間中、2 例の死亡が報告され、1 例は心筋梗塞であり治験担当医師により治験薬との因果関係は否定できないと判断され、もう 1 例は原因不明であり治験薬との因果関係は不明とされた。いずれも ATTC の解析対象となる有害事象であった。重篤な心血管イベントはイキセキズマブ投与群にのみ認められたが、症例数は少なく、主たる事象は特定されなかった。

導入投与期間及び維持投与期間における感染症に関連する TEAE の発現割合は、イキセキズマブ投与群ではプラセボ投与群と比較して高かったが、統計学的に有意な差ではなかった。また、曝露期間で調整した結果、統計学的に有意な差は認められなかった。

導入投与期間において、イキセキズマブ投与群に好中球数及び他の白血球数の平均値に多少の減少が認められたが、試験期間中に CTCAE で grade 3 又は 4 の好中球数の変化は認められなかった。

導入投与期間及び維持投与期間における注射部位反応の発現割合は、イキセキズマブ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（$p<0.001$～$p=0.012$）。また、曝露期間で調整した結果でも同様の結果であった。導入投与期間及び維持投与期間においては、高度の 1 例を除き重症度は軽度又は中等度であった。注射部位反応により試験を中止した被験者はほとんどいなかった。

その他の注目すべき重要な有害事象（うつ病、悪性腫瘍、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）では、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群で統計学的に有意な差は認められなかった。

その他の臨床検査値、バイタルサイン及び QT 間隔を含む心電図について、平均値の変化量及びカテゴリー変化に臨床的重要な差は認められなかった。

いずれかの時点で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割合は、導入投与期間のイキセキズマブ投与群で 11.4%（97/851 例）、維持投与期間のイキセキズマブ投与群で 20.8%（90/432 例）であった。TEAE の発現頻度と免疫原性

に明らかな関連性は認められなかった。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について検討したところ、いずれの投与群においても統計学的に有意な交互作用は認められなかったことから、抗イキセキズマブ抗体発現による有効性の違いは示唆されなかった。

以上の結果より、成人の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投与したときに、重大な安全性のリスクは認められなかった。

以上、主要目的及び主な副次的目的はすべて達成され、導入投与期間にイキセキズマブを開始用量 160 mg、その後 80 mg を Q2W 又は Q4W 投与したところ、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬に対していずれも高い有効性が確認された。

イキセキズマブにおける sPGA（0 又は 1）、PASI 75 の達成率（主要評価項目）は高く、投与開始後 1 週時から認められた。また、主な副次的評価項目であるかゆみに関連する指標の改善、及びクオリティ・オブ・ライフの改善が認められた。維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与又は 80 mg Q12W 投与をしたところ、主な副次的評価項目において 60 週時までの試験期間を通じてプラセボに対して統計学的に有意な優越性が示された。本試験の用法・用量において、安全性プロファイルは許容可能と考えられた。

M2.7.6.6.1.7　付録

医薬品部会不提出部分（338 頁～1196 頁）

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）

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

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、イキセキズマブの有効性及び安全性をエタネルセプト及びプラセボと比較する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験

実施医療機関数及び実施国

127 施設（12 ヵ国：オーストラリア、オーストリア、チェコ共和国、ドイツ、スペイン、フランス、イギリス、オランダ、ポーランド、ルーマニア、カナダ、米国）

試験実施期間

2012 年 5 月[redacted]日～試験実施中
36 週時の中間解析のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者が 36 週時まで試験を完了した時点）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

イキセキズマブ 80 mg を 2 週に 1 回（Q2W）又は 4 週に 1 回（Q4W）投与し、Gate-keeping 法を用いて以下を検討する。

- 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、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）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）。
- sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率について、イキセキズマブのエタネルセプトに対する非劣性を検討する（12 週時）。
- sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率について、イキセキズマブのエタネルセプトに対する優越性を検討する（12 週時）。

副次的目的

主な副次的目的：

Gate-keeping 法を用いて以下を検討する。

- イキセキズマブ 80 mg Q2W 又は 80 mg Q4W 導入投与し、sPGA（0）（無症状）を

達成した被験者の割合［sPGA（0）達成率］、PASI 90 を達成した被験者の割合（PASI 90 達成率）及び PASI 100 を達成した被験者の割合（PASI 100 達成率）を評価することで、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）。

- イキセキズマブ 80 mg Q2W 又は 80 mg Q4W 導入投与し、sPGA（0）達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率を評価することで、イキセキズマブのエタネルセプトに対する優越性を検討する（12 週時）。
- イキセキズマブ 80 mg Q4W 又は 80 mg Q12W 維持投与し、sPGA（0 又は 1）を維持した被験者の割合を評価することで、イキセキズマブの有効性をプラセボと比較検討する（維持投与期間開始の 12 週時に再無作為化した時点から 60 週時まで）。

その他の副次的目的及びヘルスアウトカム：

- 12 週時及び導入投与期間を通じて、以下の項目を評価することにより、イキセキズマブ 80 mg Q2W 又は 80 mg Q4W 投与したときの有効性をエタネルセプト及びプラセボと比較検討する。
  - sPGA（0 又は 1）達成率、sPGA（0）達成率、PASI 50 を達成した被験者の割合（PASI 50 達成率）、PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率の投与に対する反応の経時的変化
  - PASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率の投与に対する反応の経時的変化
  - sPGA（0 又は 1）達成率又は PASI 75 達成率について、イキセキズマブのエタネルセプトに対する優越性を検討する（4 週時）。
  - sPGA（0 又は 1）達成又は PASI 75 達成までの期間
  - 体表面積（BSA）に占める乾癬病変の割合、爪に病変を認める被験者における爪乾癬重症度指数（NAPSI）スコア、頭皮に病変を認める被験者における頭皮乾癬重症度指数（PSSI）スコア及び掌蹠の乾癬の面積と重症度の指標（PPASI）のベースラインからの変化量
  - PPASI においてベースラインから 50%以上の改善を達成した掌蹠に病変を有する被験者の割合（PPASI 50 達成率）、PPASI 75 及び PPASI 100 達成率
  - 被験者によるヘルスアウトカム評価項目のベースラインからの変化量：かゆみの点数評価スケール（Itch NRS）スコア、皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の総スコア、自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価（QIDS-SR16）の総スコア、仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（乾癬）（WPAI-PSO）の全スコア（欠勤、労働時間、仕事の生産性低下、日常の活動障害）、Medical Outcome Study 36-Item Short Form 健康調査票（SF-36）の身体的健康度（PCS）スコア及び精神的健康度（MCS）スコア、被験者による疾患活動性の全般的評価
  - ベースラインの Itch NRS スコアが 4 ポイント以上の被験者のうち、導入投与期間（12 週間）の各来院時に 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
- 12 週時に sPGA（0 又は 1）を達成して再無作為化された被験者について、60 週時及び維持投与期間を通じて以下の項目を評価し、イキセキズマブ 80 mg Q4W 又は 80 mg Q12W 投与時の有効性をプラセボと比較検討する。

- 再発（sPGA≥3）までの期間
- 再発（sPGA≥3）までの投与に対する反応消失の経時的変化
- sPGA（0）を達成又は維持した被験者の割合
- sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 を維持した被験者の割合の投与に対する反応の経時的変化
- PASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率の投与に対する反応の経時的変化
- 12 週時にプラセボ投与群に再無作為化されてから 8 週以内のリバウンド［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（例：尋常性から膿疱性）］の発生率
- BSA に占める乾癬病変の割合、並びに爪に病変を認める被験者における NAPSI スコア、頭皮に病変を認める被験者における PSSI スコア、掌蹠に病変を認める被験者における PPASI スコアのベースラインからの変化量
- 掌蹠に病変を有する被験者における PPASI 50、PPASI 75 及び PPASI 100 達成率
- 被験者によるヘルスアウトカム評価項目のベースラインからの変化量：Itch NRS スコア、DLQI 総スコア、QIDS-SR16 総スコア、WPAI-PSO の全スコア（欠勤、労働時間、仕事の生産性低下、日常の活動障害）、SF-36 の PCS スコア及び MCS スコア及び被験者による疾患活動性の全般的評価
- ベースラインの Itch NRS スコアが 4 ポイント以上の被験者のうち、維持投与期間（12～60 週）の各来院時に 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

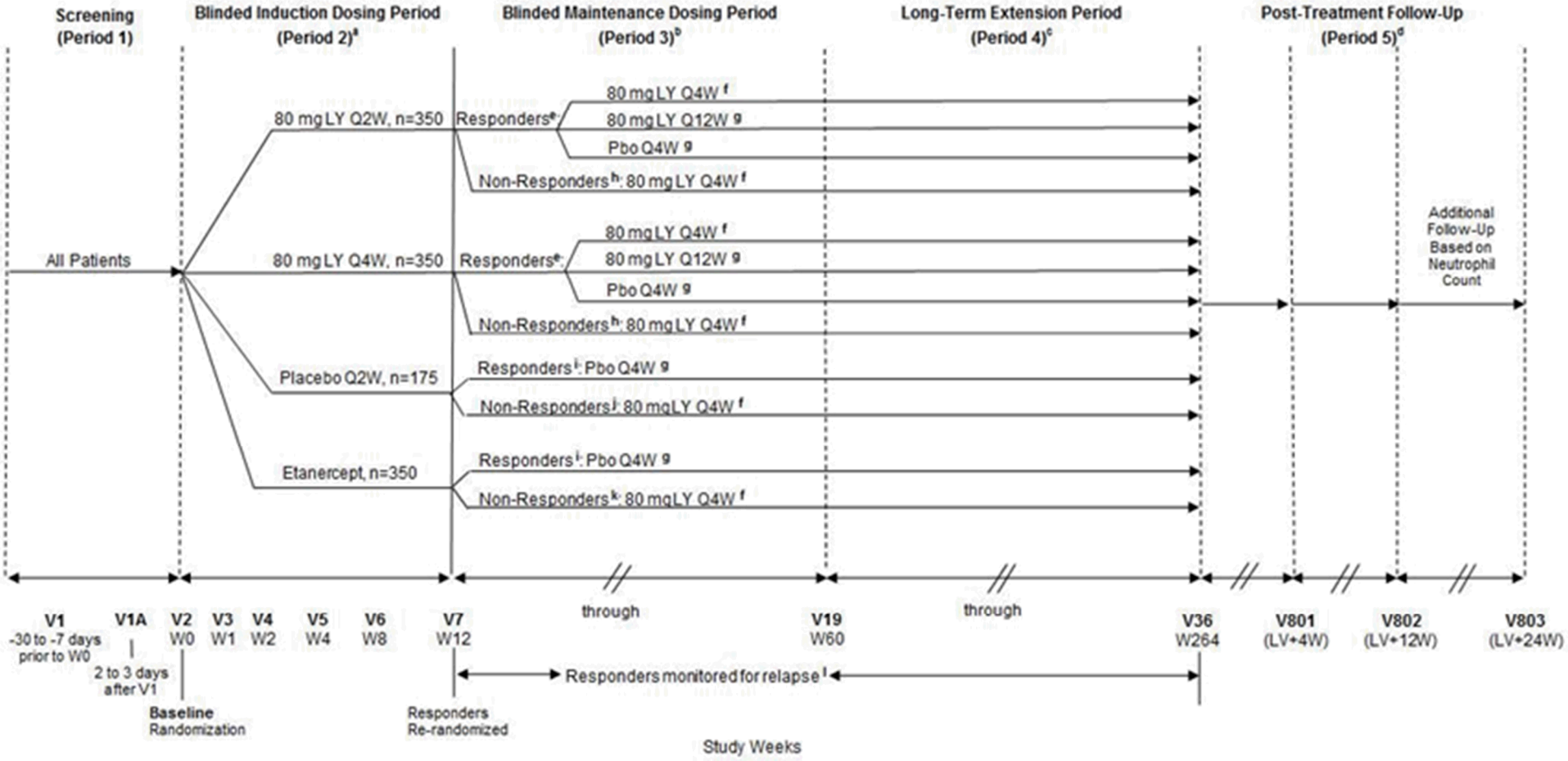
- 以下により、維持投与期間にプラセボ投与群へ再無作為化された後に疾患が再発した被験者にイキセキズマブ 80 mg Q4W 再投与したときの有効性を検討する。
  - イキセキズマブ再投与から 12 週間以内に sPGA（0 又は 1）、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 に回復した被験者の割合
- 抗イキセキズマブ抗体の発現を評価し、抗イキセキズマブ抗体が被験者の安全性及び有効性に及ぼす影響を評価する。

試験デザイン

本試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、イキセキズマブ 80 mg Q2W 又は Q4W（共に開始用量は 160 mg）の 2 つの投与レジメンで、12 週時のイキセキズマブの主要評価項目における有効性をエタネルセプト及びプラセボと比較する、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、並行群間試験である。本試験は、スクリーニング期間、導入投与期間、維持投与期間、継続投与期間、後観察期間の 5 期からなり（図 2.7.6.7-1）、イキセキズマブを長期投与したときの有効性及び安全性を最長 5 年間評価した。すべての患者が 36 週時の来院を終えた後に、その時点で使用可能な情報を用いた中間解析を実施した。本項にはその結果を記載する。

- スクリーニング期間（Period 1）：盲検下の導入投与期間（ベースライン、0 週時）までの 7～30 日間
- 導入投与期間（Period 2）：0～12 週までの二重盲検投与期間

- 維持投与期間（Period 3）：12～60 週までの二重盲検投与期間
- 継続投与期間（Period 4）：60～264 週までの投与期間
- 後観察期間（Period 5）：治験薬投与期間中の最終来院時、又は中止時来院から開始し、治験薬投与終了後 12 週間以上実施する追跡調査期間



Abbreviations: IP = investigational product; LV = date of last visit; LY = ixekizumab (LY2439821); n = number of patients; Pbo = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks; SC = subcutaneous; sPGA = static Physician's Global Assessment; V = study visit; W = study week.

[a] All patients received SC doses of IP (ixekizumab [Q2W or Q4W], placebo, or etanercept [twice weekly]) starting at Week 0 (Visit 2) up to Week 12.
[b] All patients will receive 2 SC doses of IP (ixekizumab or placebo) at Week 12 (Visit 7) and 1 SC dose Q4W from Week 16 (Visit 8) through Week 60 (Visit 19). Study visits will occur at least Q4W during Period 3.
[c] Study visits will occur at least Q12W during Period 4. Treatment (ixekizumab and placebo) will remain blinded to investigators, study site personnel, and patients until all patients reach Week 60 (Visit 19) or have discontinued from the study (moved into Period 5).
[d] All patients receiving investigational product must enter into Period 5 and complete through Visit 802. Patients may be followed beyond Visit 802 for continued monitoring of their neutrophil count if needed, or if determined by the sponsor/investigator that additional monitoring is needed.
[e] Responders to ixekizumab at Week 12 (Visit 7; responders are defined as achieving an sPGA score of 0 or 1) were randomly assigned at a 1:1:1 ratio to ixekizumab (Q4W, Q12W), or to placebo.
[f] Patients who experience loss of treatment efficacy (relapse) during Period 3 will remain on ixekizumab 80 mg Q4W in order to maintain the blind.
[g] Patients who experience loss of treatment efficacy (relapse) during Period 3 will be switched to ixekizumab 80 mg Q4W.
[h] Nonresponders to ixekizumab at Week 12 (Visit 7; nonresponders are defined as having an sPGA score >1) will receive ixekizumab 80 mg Q4W.
[i] Responders to placebo or etanercept at Week 12 (Visit 7) will receive 2 injections of placebo at Week 12 followed by placebo Q4W until relapse.
[j] Nonresponders to placebo at Week 12 (Visit 7) will receive 2 injections of ixekizumab (starting dose) at Week 12 followed by ixekizumab 80 mg Q4W.
[k] Nonresponders to etanercept at Week 12 (Visit 7) will receive 2 injections of placebo at Week 12 followed by 80 mg ixekizumab Q4W starting at Week 16.
[l] Relapse occurring after Week 12 (Visit 7) is defined as a loss of response equal to an sPGA score ≥3.
（RHBA 試験 CSR Figure RHBA.9.1.）

図 2.7.6.7-1　試験デザイン（RHBA 試験）

被験者数

計画被験者数：合計 1225 例

無作為化被験者数：合計 1224 例（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 351 例、80 mg Q4W 投与群 347 例、エタネルセプト投与群 358 例、プラセボ投与群 168 例）

導入投与期間を完了した被験者数：合計 1161 例（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 342 例、80 mg Q4W 投与群 328 例、エタネルセプト投与群 333 例、プラセボ投与群 158 例）

維持投与期間に移行した被験者数：合計 1160 例（データカットオフ時点で 544 例が維持投与期間を完了、494 例が継続中）

選択基準

- 18 歳以上の男性又は女性患者
  - 男性患者の場合、試験期間中は確実な避妊法を用いることに同意すること。
  - 以下のいずれかに該当する女性患者
    - 妊娠検査結果が陰性の妊娠可能な女性患者で、試験期間中及び治験薬の最終投与後少なくとも 12 週間（いずれか長い方）、確実な避妊法を用いるか性交渉を行わないことに同意した患者
    - 妊娠の可能性のない女性（避妊手術を受けている、60 歳以上又は 40 歳以上 60 歳未満で 12 ヵ月間以上月経がみられず、卵胞刺激ホルモン検査で妊娠の可能性がないことが確認されている）
- 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た患者
- スクリーニング及びベースラインで、BSA の 10%以上を占める乾癬病変を有する患者
- スクリーニング及びベースラインで、sPGA スコアが 3 以上かつ PASI スコアが 12 以上の患者
- 光線療法又は乾癬の全身療法の対象となる患者
- 治験依頼者又はその代理人、及び実施医療機関の治験審査委員会又は倫理審査委員会が承認した同意文書に署名した患者

除外基準

- 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、又は滴状乾癬の患者
- 薬剤誘発性乾癬の既往を有する患者
- ベースライン前 12 週間以内に、臨床的に重要な乾癬の急性増悪が認められた患者
- エタネルセプトによる治療歴がある患者
- ベースライン前 4 週間以内に、生物学的製剤以外の乾癬の全身療法［内服ソラレン長波長紫外線（PUVA）療法、シクロスポリン、副腎皮質ステロイド、メトトレキサート、経口レチノイド薬、ミコフェノール酸モフェチル、thioguanine、ヒドロキシカルバミド、シロリムス、アザチオプリン、フマル酸誘導体、1,25-ジヒドロキシ

ビタミン D3 及び類似体など］、光線療法（内服及び外用 PUVA 療法、短波長紫外線療法、日焼けマシーンでの自己治療、又は治療目的の日光浴など）を受けた患者

- ベースライン前 2 週間以内に、乾癬の外用療法［副腎皮質ステロイド、anthralin、カルシポトリオール、局所用ビタミン D 誘導体、レチノイド、タザロテン、皮膚軟化剤及びその他の一般用医薬品の外用薬で尿素を含有するもの、3%を超えるサリチル酸、αもしくはβヒドロキシ酸、薬用シャンプー（3%を超えるサリチル酸、副腎皮質ステロイド、コールタール又はビタミン D3 類似体を含むもの）］を受けた患者
  ただし、クラス 6（mild：desonide など）又はクラス 7（least potent：ヒドロコルチゾンなど）のステロイド外用薬は、顔面、腋窩、及び性器に限り使用できることとした。
- ベースライン前の少なくとも 4 週間及び試験期間中、過度の日光照射又は日焼けブースの使用を避けられない患者
- ベースライン前の以下の期間内に生物学的製剤を併用又は使用した患者（60 日以内：インフリキシマブ、アダリムマブ、又は alefacept、90 日以内：ゴリムマブ、8 ヵ月以内：ウステキヌマブ、12 ヵ月以内：リツキシマブ又は efalizumab）、又はベースライン前の 5 半減期以内に何らかの生物学的製剤を使用した患者
- ナタリズマブ、又はα4 インテグリンを標的とするその他の薬剤の投与を受けたことのある患者
- 本試験を完了もしくは中止した患者、過去にイキセキズマブを用いた他の試験に参加した患者、又は他のインターロイキン-17 拮抗薬を用いた試験に参加したことのある患者
- 生物学的製剤に対するアレルギー又は過敏症の既往があり、本試験に参加することにより容認できないリスクが生じる可能性のある患者
- ベースライン前 12 週間以内に生ワクチンの接種を受けた患者、試験期間中もしくは本治験薬の最終投与後 12 ヵ月以内に生ワクチンの接種を受ける予定のある患者、又はベースライン前 12 週間以内にワクチンの臨床試験に参加した患者。治験担当医師は、患者のワクチン接種状況を確認し、治験薬投与前の感染症予防を目的とした成人への生ワクチン以外のワクチン接種については各国のガイドラインに従うこととした。
- ベースライン前 12 ヵ月以内にカルメット・ゲラン桿菌（BCG）ワクチン接種を受けた患者、又は本試験期間中もしくは本治験薬の最終投与後 12 ヵ月以内に BCG ワクチンの接種を受ける予定のある患者
- ベースライン前 8 週間以内に大手術を受けた患者、又は試験期間中に大手術が予定されており、治験担当医師と治験依頼者もしくはその代理人との協議により、容認できないリスクが生じる可能性があると判断された患者
- リンパ増殖性疾患を有するもしくは既往のある患者、リンパ増殖性疾患の徴候及び症状が認められる患者又は悪性疾患に罹患しているもしくは既往のある患者
- スクリーニングで、重大なコントロール不能の脳心血管疾患、呼吸器疾患、肝疾患、腎疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、神経疾患、精神神経疾患もしくは臨

床検査値異常が認められ、本試験に参加することにより容認できないリスクが生じる可能性がある、又はデータの解析に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した患者

- 非代償性心不全、水分過負荷もしくは心筋梗塞の既往を有する患者、又はベースライン前 12 週間以内に虚血性心疾患もしくはその他の重篤な心疾患を新たに発症した患者
- 重大なコントロール不良の精神神経疾患を有する患者、過去に自殺企図のあった患者、スクリーニングもしくはベースラインで QIDS-SR16 の項目 12（死や自殺についての考え）のスコアが 3 の患者、又は自殺の危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者
- 脱髄性疾患に罹患しているもしくは既往のある患者
- ベースライン前 12 週間以内に重篤な感染症に罹患し入院した患者、又は感染症の治療のために抗生物質の静脈内投与を受けた患者
- ベースライン前 24 週間以内に重篤な骨感染症もしくは関節感染症に罹患した患者、人工関節の感染症に罹患した患者又は本試験に参加することにより容認できないリスクが生じる可能性がある免疫不全の患者
- 易感染性者に発症する日和見感染症又は易感染性者での発現率が高い感染症（ニューモシスチス肺炎、ヒストプラスマ症、コクシジオイド症など）に罹患している、もしくは既往を有する患者又は免疫不全症の患者
- 帯状疱疹又は何らかの臨床的に明らかな水痘帯状疱疹ウイルスによる感染症に罹患している、もしくはベースライン前 12 週間以内に罹患した患者。その他の何らかの感染症に罹患している、又はベースライン前 4 週間以内に罹患し、本試験に参加することにより容認できないリスクが生じると治験担当医師が判断した患者
- ベースラインの口腔体温が 38°C 以上の患者
- 活動性もしくは潜在性の結核と診断された、又はその疑いがある患者
- 収縮期血圧が 160 mm Hg を上回る又は拡張期血圧が 100 mm Hg を上回るコントロール不良の動脈性高血圧の患者
- ヒト免疫不全ウイルス検査陽性［HIV：ヒト免疫不全ウイルス抗体（HIV Ab）陽性］の患者
- B 型肝炎を有すると診断された又は検査結果陽性の患者
- C 型肝炎ウイルスを有すると診断された又は検査結果陽性の患者
- スクリーニングで基準範囲外の臨床検査結果が認められ、臨床的に重要と判断された患者、又は以下のいずれかの臨床検査値異常に該当する患者［好中球数が 1500/μL 未満、リンパ球数が 500/μL 未満、血小板数が 100,000/μL 未満、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準範囲上限の 2.5 倍超、総白血球数が 3000/μL 未満、ヘモグロビンが 8.5 g/dL（85.0 g/L）未満（男性患者のみ）、8.0 g/dL（80 g/L）未満（女性患者のみ）、血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 超］
- 臨床的に重要と判断される心電図の異常が認められ、本試験に参加することにより

容認できないリスクが生じると考えられる患者
- ゴム又はラテックスに対するアレルギーのある患者
- 治験実施計画書の内容を遵守し遂行することができないと治験担当医師が判断した患者
- 過去 4 週間以内に 500 mL 以上の献血をした患者、又は試験期間中に献血する意思のある患者
- 授乳中の女性患者
- 本試験に直接関係する実施医療機関の担当者又はその近親者である患者
- 治験依頼者の社員又は本試験に関与する第三者機関の社員
- 現在、医薬品、医療機器の適応外使用の試験に参加している患者、又は過去 4 週間もしくは治験薬の最終投与から 5 半減期以内（いずれか長い方）にこれらの試験を中止した患者
- 科学的又は医学的に本試験との両立が不可能であると判断される医学的研究に参加している患者
- 試験を実施する国及び地域のエタネルセプトの添付文書の記載から、本治験に参加できない状態又は禁忌とされる患者

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

本試験は、12 週間の導入投与期間、48 週間の維持投与期間及び 196 週間の継続投与期間で構成され、最長 5 年間治験薬を投与する。本試験に使用したイキセキズマブ製剤は、1 mL のプレフィルドシリンジに充てんされたイキセキズマブ 80 mg を含有する液剤からなる皮下注射剤であった。

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。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、介護者による投与も可能であった。

導入投与期間（0～12 週時）

- イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群：
  - 0 週時に開始用量としてイキセキズマブ 160 mg を 2 回に分けて投与し、その後は 80 mg（1 回）を Q2W 投与した（2、4、6、8 及び 10 週時）。
- イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群：
  - 0 週時に開始用量としてイキセキズマブ 160 mg を 2 回に分けて投与し、その後は 80 mg（1 回）を Q4W 投与した（4 及び 8 週時）。
- エタネルセプト投与群：
  - 0～12 週時までエタネルセプト 50 mg（1 回）を週 2 回投与した。
- プラセボ投与群：
  - 0 週時に 2 回に分けて投与し、その後 Q2W 投与した（2、4、6、8 及び 10 週時）。エタネルセプトに対する盲検性を維持するため、12 週時までプラセボを週 2 回投与した。

維持投与期間（12～60 週時）、継続投与期間（60～264 週時）

- イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群：
  - 12 週時にイキセキズマブ 80 mg（1 回）を投与した。その後は 80 mg（1 回）を Q4W 投与した。
- イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群：
  - 12 週時にイキセキズマブ 80 mg（1 回）を投与した。その後は 80 mg（1 回）を Q12W 投与した。
- プラセボ投与群：
  - 12 週時にプラセボを 2 回投与し、その後はプラセボ（1 回）を Q4W 投与した。

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目：sPGA（0 又は 1）、PASI 75

副次的評価項目：sPGA（0）、PASI 50、PASI 90、PASI 100、乾癬病変が BSA に占める割合、NAPSI、PSSI、PPASI 50、PPASI 75 及び PPASI 100

＜ヘルスアウトカム＞

Itch NRS、DLQI、QIDS-SR16、WPAI-PSO、SF-36、被験者による疾患活動性の全般的評価

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、注目すべき重要な有害事象、臨床検査値、免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）、胸部 X 線検査及び結核検査、バイタルサイン、心電図、身体所見

＜生体試料分析＞

免疫原性検討用試料中の血清中イキセキズマブ濃度

解析方法

期間ごとに以下に示す解析対象集団を定義し、有効性及び安全性を評価した。連続変数は、平均値、標準偏差、最小値、最大値、中央値及び例数を用いて要約した。カテゴリー変数は、頻度及び割合を用いて要約した。有効性の解析では、別途規定する場合を除き、ベースラインは治験薬初回投与前の最終観測値（0 週時）と定義した。ベースラインからの変化量については、各来院時の測定値からベースライン値を引いて算出した。

- 導入投与期間

  有効性及びヘルスアウトカムの解析には、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。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、ITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者集団とした。

  安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。安全性解析対象集団は、無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者集団とした。

- 維持投与期間

  維持投与期間に治験薬の投与を受けた被験者を対象に、以下の 3 つの被験者集団を定義し、有効性、ヘルスアウトカム及び安全性を評価した。

  · 維持投与期間主要解析集団：
  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

  · 維持投与期間副次解析集団：
  12 週時に再無作為化されなかったイキセキズマブ投与群の被験者又は 0 週時にエタネルセプト投与群又はプラセボ投与群に無作為化された被験者のうち、維持投与期間に治験薬の投与を受けた被験者集団

  · 維持投与期間再発集団：
  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集団

- 継続投与期間

  継続投与期間に治験薬の投与を受けた被験者を継続投与期間集団とし、有効性及び安全性を評価した。

- 後観察期間

  無作為化後に治験薬の投与を受けた被験者のうち、後観察期間に移行した被験者を後観察期間集団とし、安全性を評価した。

12 週時にレスポンダー［sPGA（0 又は 1）を達成］と判定された維持投与期間主要解析集団での結果は、表 2.7.6.7-1 に示す individual dose 及び pooled dose での結果を示した。individual dose では、導入投与期間及び維持投与期間の投与群別での結果を示し、pooled dose では、維持投与期間の投与レジメン別に併合した結果を示した。

表 2.7.6.7-1 維持投与期間における投与群及び群間比較に用いる略号（RHBA 試験）

Analysis Population	Treatment Groups	Abbreviation	Between-Group Comparison When Applicable
Maintenance Dosing Period Primary Population (by individual dose)	Ixekizumab 80 mg Q4W/placebo	IXE80Q4W/PBO	IXE80Q4W/IXE80Q12W vs IXE80Q4W/PBO IXE80Q4W/IXE80Q4W vs IXE80Q4W/PBO IXE80Q2W/IXE80Q12W vs IXE80Q2W/PBO IXE80Q2W/IXE80Q4W vs IXE80Q2W/PBO
	Ixekizumab 80 mg Q4W/ixekizumab 80 mg Q12W	IXE80Q4W/IXE80Q12W	
	Ixekizumab 80 mg Q4W/ixekizumab 80 mg Q4W	IXE80Q4W/IXE80Q4W	
	Ixekizumab 80 mg Q2W/placebo	IXE80Q2W/PBO	
	Ixekizumab 80 mg Q2W/ixekizumab 80 mg Q12W	IXE80Q2W/IXE80Q12W	
	Ixekizumab 80 mg Q2W/ixekizumab 80 mg Q4W	IXE80Q2W/IXE80Q4W	
Maintenance Dosing Period Primary Population (by pooled dose)	Ixekizumab/placebo	IXE/PBO	IXE/IXE80Q12W vs IXE/PBO IXE/IXE80Q4W vs IXE/PBO
	Ixekizumab/ixekizumab 80 mg Q12W	IXE/IXE80Q12W	
	Ixekizumab/ixekizumab 80 mg Q4W	IXE/IXE80Q4W	
	Ixekizumab/ixekizumab	IXE/IXE	

（RHBA 試験 CSR Table RHBA.9.3.）

＜有効性及びヘルスアウトカム＞

主要評価項目及び主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%にコントロールするため、Gate-keeping 法を用いて、各イキセキズマブ投与群のプラセボ投与群に対する優越性及びエタネルセプト投与群に対する非劣性並びに優越性を評価するために群間比較を行った。

導入投与期間の有効性のカテゴリー解析では、カテゴリー変数における欠測値はノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。NRI 法では、12 週時に有効性の各カテゴリー［例：sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）、PASI 50、PASI 75、PASI 90、PASI 100 達成率］で臨床的反応の基準に該当しなかった被験者、12 週時の値が欠測であった被験者、又は 12 週までに試験を中止した被験者（中止理由は問わない）をノンレスポンダーとして取り扱った。

維持投与期間の有効性のカテゴリー解析でも同様に NRI 法を用いて解析し、60 週時に有効性の各カテゴリーで臨床的反応の基準を達成しなかった、もしくは維持しなかった被験者、又は 60 週時の値が欠測であった被験者をノンレスポンダーとして取り扱った。

導入投与期間の有効性及びヘルスアウトカムのカテゴリー変数の投与群間の比較には、施設で調整した Cochran Mantel Haenszel（CMH）検定を用いた。

有効性及びヘルスアウトカムのすべての連続変数の主要解析には、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-effects model of repeated measures、MMRM）を用いた。有効性及びヘルスアウトカムの連続変数の投与群間の比較には共分散分析（analysis of

covariance、ANCOVA）を用いた。ANCOVA 解析における欠測値の補完には、ベースライン値による欠測値の補完（modified baseline observation carried forward、mBOCF）法及び最終観測値の代入（last observation carried forward、LOCF）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。統計学的な比較では、タイプ III 平方和を用い、最小二乗平均値の 95%信頼区間も算出した。Kaplan-Meier 法を用いてイベント発現までの時間及び反応消失までの時間に関する生存曲線を推定した。投与群間の比較には、Log-rank 検定を用いた。

維持与期間主要解析集団及び維持投与期間副次解析集団についても、有効性及びヘルスアウトカムの結果を要約し示した。

＜安全性＞

安全性の解析は、有害事象、臨床検査値分析、バイタルサイン及び心電図を要約した。

安全性のベースラインは、導入投与期間では、治験薬初回投与前の最終観測値（0 週時）、維持投与期間では、維持投与期間の初回投与前の最終観測値（12 週時）、継続投与期間では、継続投与期間の再投与前の最終観測値（60 週時）と定義した。

すべての有害事象、ベースライン値（カテゴリーデータ）、試験中止及びその他のカテゴリーデータの割合については、Fisher の直接確率計算を用いて投与群間で比較した。バイタルサイン、臨床検査及び心電図の連続値の解析には ANCOVA を用い、投与群を固定効果としてモデルに含め、さらにベースライン値を連続変数の共変量としてモデルに含めた。その他の連続変数の解析には、特に断りがない限り t 検定を用いた。

＜被験者数の設定根拠＞

本試験で必要な被験者数は 1225 例であり、盲検下で実施する導入投与期間ではイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群、80 mg Q4W 投与群、エタネルセプト投与群及びプラセボ投与群に 2：2：2：1 の比率で無作為化することとした（各 350、350、350 及び 175 例）。

本試験では、12 週時の sPGA（0 又は 1）及び PASI 75 について、イキセキズマブのエタネルセプトに対する優越性を検出力>93%で検証するために必要な被験者数、及び各イキセキズマブのプラセボに対する優越性を検出力>99%で検証するために必要な被験者数を算出した。2 つのイキセキズマブ投与群に対する多重性を調整するため、Fisher の直接確率計算（両側）の有意水準は 0.025 とした。

70%の被験者が、維持投与期間の 12 週時にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q12W 投与群、又はプラセボ投与群に 1：1：1 の比率で再無作為化されると仮定して、導入投与期間のそれぞれの投与群（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群又は 80 mg Q4W 投与群）において、再無作為化後の各投与群の例数を 80 例とした。この被験者数において、維持投与期間開始時の 12 週時に、sPGA（0 又は 1）又は PASI 75 を達成し、60 週時までその効果を維持した被験者の割合について、導入投与期間のそれぞれの投与群（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群又は 80 mg Q4W 投与群）内で再無作為化されたイキセキズマブ投与群とプラセボ投与群で比較するときの検出力は約 97%と算出された。Fisher の直接確率計算（両側）は有意水準を 0.0125 とした。

主要評価項目及び主な副次評価項目の解析では、全体での第一種の過誤確率αを有意水準両側 0.05 にコントロールするため Gate-keeping 法を用いた。

2.7.6.7.1 試験成績

本項では、中間解析のデータカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、すべての被験者が 36 週までの投与を完了した）までに得られた試験成績のうち、主要な結果を記載する。

2.7.6.7.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.7.1.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団

ITT 解析対象集団を対象とした導入投与期間の被験者の内訳を図 2.7.6.7-2 に、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被験者の内訳を図 2.7.6.7-3 に、解析対象集団の内訳を表 2.7.6.7-2 に示す。

1224 例中 188 例（15.4%）が試験を中止していた。すべての期間を完了していた被験者はいなかった。

(1) 導入投与期間

1658 例が本試験に組み入れられた。1658 例中 1224 例が無作為化された。無作為化された 1224 例の内訳は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 351 例、80 mg Q4W 投与群 347 例、エタネルセプト投与群 358 例、及びプラセボ投与群 168 例であった。残る 434 例は無作為化前に試験を中止した。無作為化された 1224 例中 1161 例（94.9%、1161/1224 例）が導入投与期間を終了し、その内訳はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 342 例（97.4%、342/351 例）、80 mg Q4W 投与群 328 例（94.5%、328/347 例）、エタネルセプト投与群 333 例（93.0%、333/358 例）及びプラセボ投与群 158 例（94.0%、158/168 例）であった。

無作為化された 1224 例全例が ITT 解析対象集団に含まれた。ITT 解析対象集団の 1224 例中、Per Protocol Set（PPS）解析対象集団は 1011 例（82.6%、1011/1224 例）であった。無作為化された 1224 例のうち、導入投与期間に治験薬の投与を受けた 1221 例（99.8%、1221/1224 例）が安全性解析対象集団に含まれた（表 2.7.6.7-2）。

(2) 維持投与期間

導入投与期間の ITT 解析対象集団の 94.8%（1160/1224 例）が維持投与期間に移行した。このうち、維持投与期間主要解析集団に含まれた被験者は 544 例であった。データカットオフ時点の 544 例の内訳は、60 週の評価を終了 152 例（27.9%）、試験継続中 131 例（24.1%）、再発 234 例（43.0%）、試験中止 27 例（5.0%）であった（図 2.7.6.7-3）。

維持投与期間移行例のうち、維持投与期間副次解析集団に含まれた被験者は 614 例であった。データカットオフ時点の 614 例の内訳は、60 週の評価を終了 219 例（35.7%）、試験継続中 215 例（35.0%）、再発 110 例（17.9%）、試験中止 70 例（11.4%）であった。

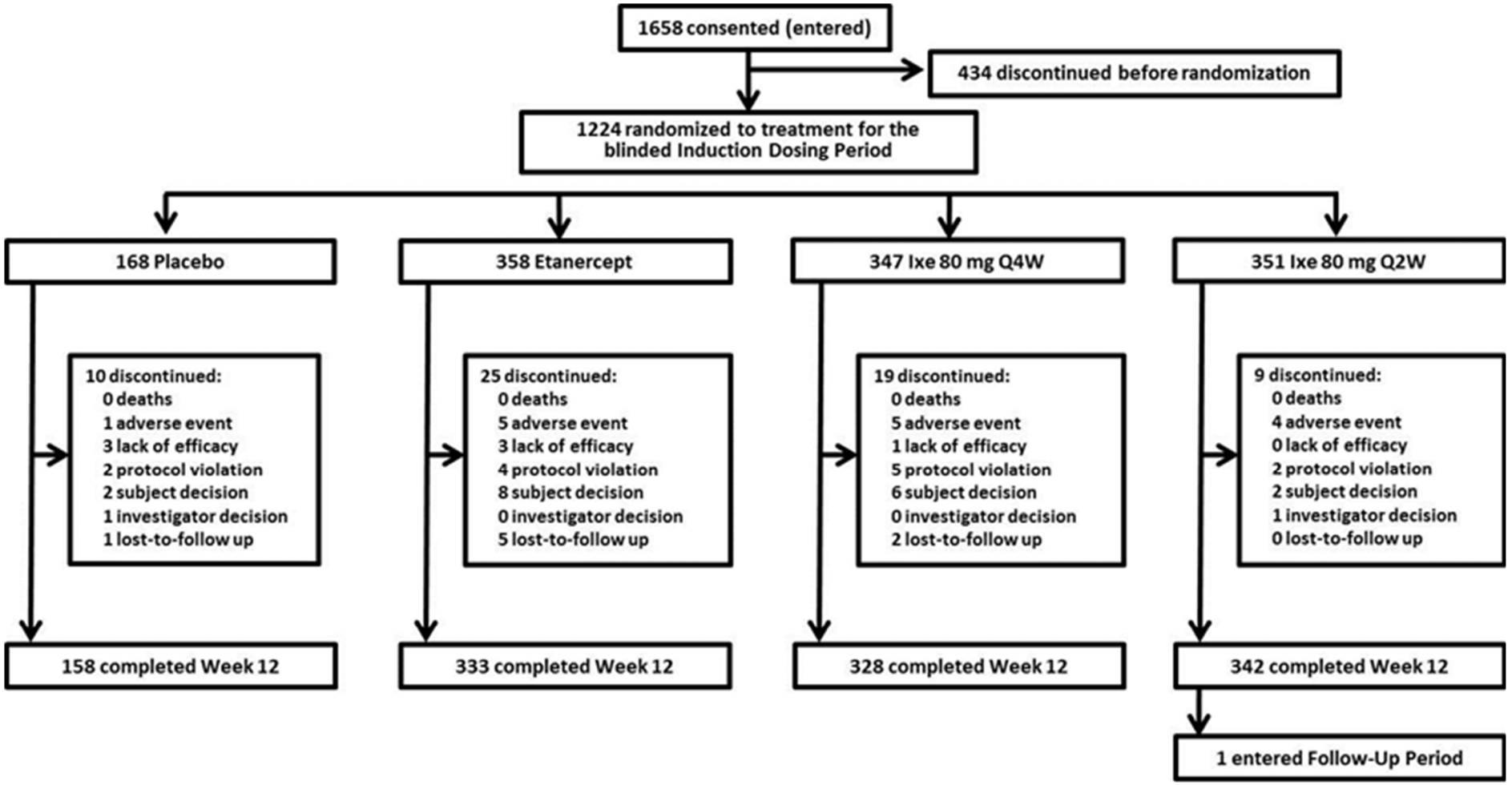
維持投与期間移行例で 12 週時にレスポンダーとなった被験者のうち、維持投与期間再発集団に含まれた被験者は 344 例であった。データカットオフ時点の 344 例の内訳は、

60 週の評価を終了 173 例（50.3%）、試験継続中 148 例（43.0%）、試験中止 23 例（6.7%）であった。

データカットオフ時点で維持投与期間（60 週時来院）を終了した被験者は、維持投与期間の 3 つの解析対象集団（維持投与期間主要解析集団、維持投与期間副次解析集団、維持投与期間再発集団）で計 544 例であり、維持投与期間を継続中の被験者は 494 例であった。

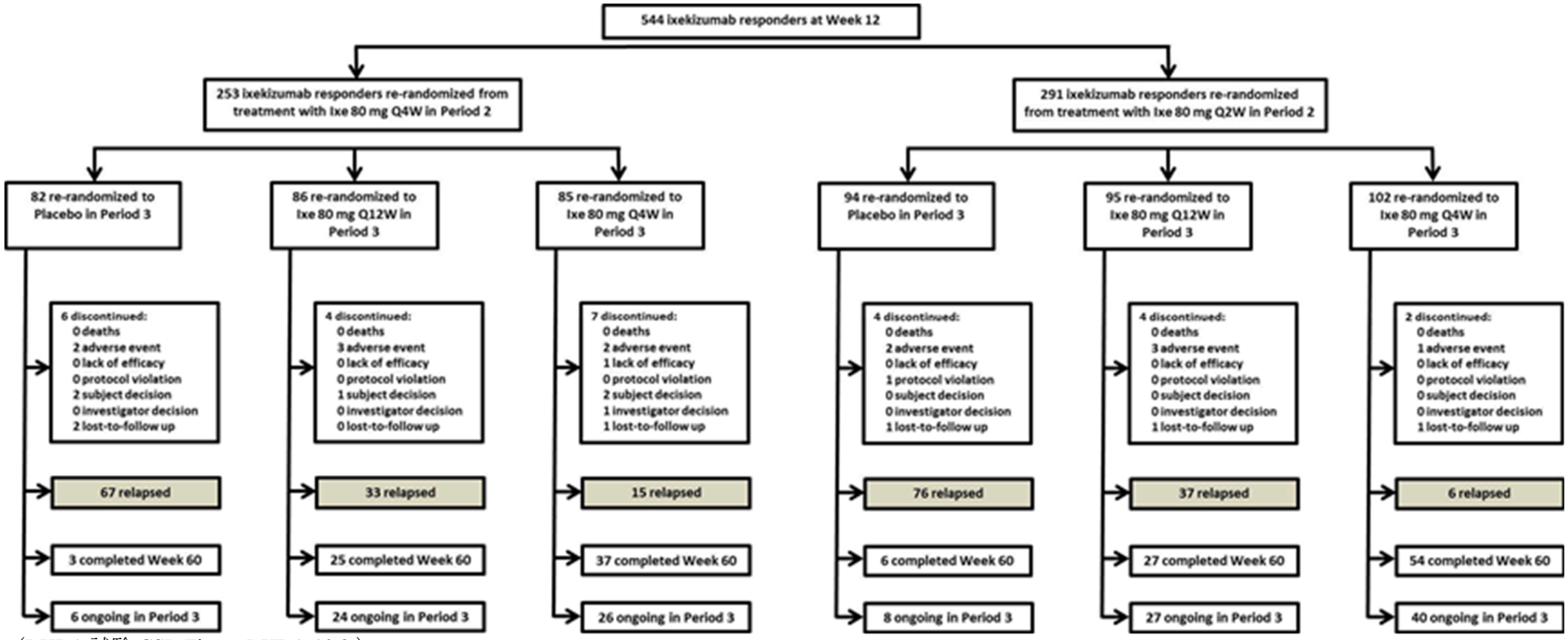
(3) 継続投与期間

410 例が継続投与期間に移行した。このうち、データカットオフ時点で 95.4%（391/410 例）が継続投与期間を継続中であった。



（RHBA 試験 CSR Figure RHBA.10.1.）

図 2.7.6.7-2　被験者の内訳（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHBA 試験）



（RHBA 試験 CSR Figure RHBA.10.2.）

図 2.7.6.7-3　　被験者の内訳（維持投与期間主要解析集団、維持投与期間）（RHBA 試験）

表 2.7.6.7-2 解析対象集団の内訳（組み入れた全被験者）（RHBA 試験）

Period Population and Status	PBO n (%)	ETN n (%)	IXE80Q4W n (%)	IXE80Q2W n (%)	Total n (%)
Period 1 - Screening					
All Entered Patients					1658
Discontinued prior to Randomization					434
Period 2 - Induction Dosing					
Randomized Patients	168	358	347	351	1224
Intent to Treat (ITT)	168	358	347	351	1224
Completed Week 12 (% Relative to ITT)	158 (94.0%)	333 (93.0%)	328 (94.5%)	342 (97.4%)	1161 (94.9%)
Completed Week 12 and Entered Follow-up Period Directly	0	0	0	1	1
Entered Follow-Up Period from Period 2 (% Relative to ITT)	2 (1.2%)	5 (1.4%)	9 (2.6%)	6 (1.7%)	22 (1.8%)

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W.
Two patients ([redacted] and [redacted]) in the IXE80Q2W induction dosing period treatment group discontinued study treatment due to an adverse event after completing the induction dosing period (Week 12). Patient [redacted] discontinued due to ascites and Patient [redacted] discontinued due to a suicide attempt (preferred terms). Patient [redacted] was assigned a maintenance dosing period treatment but was excluded from the maintenance dosing period analysis populations due to not receiving a dose of maintenance period treatment. Patient [redacted] was not assigned a maintenance dosing period treatment and therefore was excluded from maintenance dosing period analysis populations. These two patients/events are included in the adverse event tables and in the time to study treatment discontinuation due to adverse event table for the induction period.
Subject [redacted] in the ETN induction dosing period treatment group also discontinued study treatment due to subject decision after completing the induction dosing period (Week 12). This patient was assigned a maintenance dosing period treatment but was excluded from the maintenance dosing period analysis populations due to not receiving a dose of maintenance period treatment.
All three patients ([redacted], [redacted], and [redacted]) are included in the time to study treatment discontinuation due to any reason table for the induction period.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adsl.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/09JAN2015/12:46

Period Population and Status	PBO n (%)	ETN n (%)	IXE80Q4W n (%)	IXE80Q2W n (%)	Total n (%)
Discontinued from Period 2 without Entering Follow-Up Period (% Relative to ITT)	8 (4.8%)	20 (5.6%)	10 (2.9%)	3 (0.9%)	41 (3.3%)
Entered Maintenance Dosing Period (% Relative to ITT)	158 (94.0%)	333 (93.0%)	328 (94.5%)	341 (97.2%)	1160 (94.8%)
Responders at Week 12 as recorded in IVRS	3	132	253	292	680
Non-Responders at Week 12 as recorded in IVRS	155	201	75	49	480
Per Protocol Set (PPS) (% relative to ITT)	133 (79.2%)	295 (82.4%)	292 (84.1%)	291 (82.9%)	1011 (82.6%)
Completed Week 12 (% Relative to Above Row)	133 (100.0%)	286 (96.9%)	281 (96.2%)	290 (99.7%)	990 (97.9%)
Safety (% Relative to ITT)	167 (99.4%)	357 (99.7%)	347 (100.0%)	350 (99.7%)	1221 (99.8%)
Completed Week 12 (% Relative to Above Row)	158 (94.6%)	333 (93.3%)	328 (94.5%)	342 (97.7%)	1161 (95.1%)

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W.
Two patients ([redacted] and [redacted]) in the IXE80Q2W induction dosing period treatment group discontinued study treatment due to an adverse event after completing the induction dosing period (Week 12). Patient [redacted] discontinued due to ascites and Patient [redacted] discontinued due to a suicide attempt (preferred terms). Patient [redacted] was assigned a maintenance dosing period treatment but was excluded from the maintenance dosing period analysis populations due to not receiving a dose of maintenance period treatment. Patient [redacted] was not assigned a maintenance dosing period treatment and therefore was excluded from maintenance dosing period analysis populations. These two patients/events are included in the adverse event tables and in the time to study treatment discontinuation due to adverse event table for the induction period.
Subject [redacted] in the ETN induction dosing period treatment group also discontinued study treatment due to subject decision after completing the induction dosing period (Week 12). This patient was assigned a maintenance dosing period treatment but was excluded from the maintenance dosing period analysis populations due to not receiving a dose of maintenance period treatment.
All three patients ([redacted], [redacted], and [redacted]) are included in the time to study treatment discontinuation due to any reason table for the induction period.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adsl.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/09JAN2015/12:46

Period Population and Status	PBO Resp PBO	PBO Non-Resp IXE80 Q4W	ETN Resp PBO	ETN Non-Resp IXE80 Q4W	IXE80Q4W Resp PBO	IXE80Q4W Resp IXE80 Q12W	IXE80Q4W Resp IXE80 Q4W	IXE80Q4W Non-Resp IXE80 Q4W	IXE80Q2W Resp PBO	IXE80Q2W Resp IXE80 Q12W	IXE80Q2W Resp IXE80 Q4W	IXE80Q2W Non-Resp IXE80 Q4W	Total
Period 3 - Maintenance Dosing													
Maintenance Dosing					82	86	85		94	95	102		544
Period Primary Population													
Completed Week 60 without Relapse					3	25	37		6	27	54		152
Entered Follow-Up Period from Period 3 without Relapse					2	3	4		2	1	0		12
Discontinued from Period 3 without Relapse without Entering Follow-Up Period					4	1	3		2	3	2		15
Maintenance Dosing Period Secondary Population	3	155	132	200				75				49	614
Completed Week 60 without Relapse	0	74	7	89				30				19	219

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; Resp = responder; Non-Resp = non-responder.
Column header: line 1 - treatment during induction dosing period; line 2 - response status at Week 12 as recorded in interactive voice response system (IVRS); line 3 - assigned treatment for maintenance dosing period.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adsl.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/09JAN2015/12:46

Period Population and Status	PBO	ETN	IXE80Q4W			IXE80Q2W			Total
	Resp	Non-Resp	Resp	Non-Resp	Resp	Resp	Resp	Non-Resp	
	PBO	IXE80 Q4W	PBO	IXE80 Q4W	PBO	IXE80 Q12W	IXE80 Q4W	IXE80 Q4W	
Completed Week 60 without Relapse and Entered Follow-up Period Directly	0	0	0	0			0	0	0
Entered Follow-Up Period from Period 3 without Relapse	1	11	3	10			6	4	35
Discontinued from Period 3 without Relapse without Entering Follow-Up Period	0	7	1	9			10	8	35
Maintenance Dosing Period Relapse Population	2	108	67	33	15	76	37	6	344
Completed Week 60	0	58	32	17	4	39	18	5	173
Completed Week 60 and Entered Follow-up Period Directly	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Entered Follow-Up Period from Period 3	0	5	1	1	1	1	2	0	11

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; Resp = responder; Non-Resp = non-responder.
Column header: line 1 - treatment during induction dosing period; line 2 - response status at Week 12 as recorded in interactive voice response system (IVRS); line 3 - assigned treatment for maintenance dosing period.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adsl.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/09JAN2015/12:46

Period Population and Status	PBO Resp PBO	PBO Non-Resp IXE80 Q4W	ETN Resp PBO	ETN Non-Resp IXE80 Q4W	IXE80Q4W Resp PBO	IXE80Q4W Resp IXE80 Q12W	IXE80Q4W Resp IXE80 Q4W	IXE80Q4W Non-Resp IXE80 Q4W	IXE80Q2W Resp PBO	IXE80Q2W Resp IXE80 Q12W	IXE80Q2W Resp IXE80 Q4W	IXE80Q2W Non-Resp IXE80 Q4W	Total
Discontinued from Period 3 without Entering Follow-Up Period	0		3		3	2	0		2	2	0		12

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; Resp = responder; Non-Resp = non-responder.
Column header: line 1 - treatment during induction dosing period; line 2 - response status at Week 12 as recorded in interactive voice response system (IVRS); line 3 - assigned treatment for maintenance dosing period.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adsl.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/09JAN2015/12:46

Period Population and Status	PBO	ETN	IXE80Q4W			IXE80Q2W				Total
	Resp	Non-Resp	Resp	Non-Resp	Resp	Resp	Resp	Non-Resp	Resp	Resp	Resp	Non-Resp	
	PBO	IXE80 Q4W	PBO	IXE80 Q4W	PBO	IXE80 Q12W	IXE80 Q4W	IXE80 Q4W	PBO	IXE80 Q12W	IXE80 Q4W	IXE80 Q4W	
Period 4 - Long Term Extension													
Long Term Extension Period Population - No Relapse During Period 3	0	54	5	74	2	16	29	26	4	22	40	12	284
No Relapse During Period 4	0	54	3	74	2	15	29	26	4	19	38	12	276
Completed Week 264 without Relapse	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Entered Follow-Up Period without Relapse	0	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	4
Discontinued from Period 4 without Relapse without Entering Follow-Up Period	0	1	0	3	0	1	0	0	0	0	1	0	6
Ongoing	0	52	3	69	2	14	29	26	4	18	37	12	266
Relapse During Period 4	0		2		0	1	0		0	3	2		8
Completed Week 264 with Relapse	0		0		0	0	0		0	0	0		0

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; Resp = responder; Non-Resp = non-responder.
Column header: line 1 - treatment during induction dosing period; line 2 - response status at Week 12 as recorded in interactive voice response system (IVRS); line 3 - assigned treatment for maintenance dosing period.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adsl.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/09JAN2015/12:46

Period Population and Status	PBO		ETN		IXE80Q4W				IXE80Q2W				Total
	Resp	Non-Resp	Resp	Non-Resp	Resp	Resp	Resp	Non-Resp	Resp	Resp	Resp	Non-Resp	
	PBO	IXE80 Q4W	PBO	IXE80 Q4W	PBO	IXE80 Q12W	IXE80 Q4W	IXE80 Q4W	PBO	IXE80 Q12W	IXE80 Q4W	IXE80 Q4W	
Entered Follow-Up Period with Relapse	0		0		0	0	0		0	0	0		0
Discontinued from Period 4 with Relapse without Entering Follow-Up Period	0		0		0	0	0		0	0	0		0
Ongoing	0		2		0	1	0		0	3	2		8
Total Ongoing	0	52	5	69	2	15	29	26	4	21	39	12	274
Long Term Extension Period Population - with Relapse During Period 3	0		40		23	15	1		30	12	5		126
Completed Week 264	0		0		0	0	0		0	0	0		0
Entered Follow-Up Period	0		1		0	0	0		0	0	0		1
Discontinued from Period 4 without Entering Follow-Up Period	0		0		0	0	0		0	0	0		0
Ongoing	0		39		23	15	1		30	12	5		125

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; Resp = responder; Non-Resp = non-responder.
Column header: line 1 - treatment during induction dosing period; line 2 - response status at Week 12 as recorded in interactive voice response system (IVRS); line 3 - assigned treatment for maintenance dosing period.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adsl.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/09JAN2015/12:46

Period Population and Status	PBO Resp PBO	PBO Non-Resp IXE80 Q4W	ETN Resp PBO	ETN Non-Resp IXE80 Q4W	IXE80Q4W Resp PBO	IXE80Q4W Resp IXE80 Q12W	IXE80Q4W Resp IXE80 Q4W	IXE80Q4W Non-Resp IXE80 Q4W	IXE80Q2W Resp PBO	IXE80Q2W Resp IXE80 Q12W	IXE80Q2W Resp IXE80 Q4W	IXE80Q2W Non-Resp IXE80 Q4W	Total
Combined Periods 3 and 4													
Maintenance Dosing Period Primary Population					82	86	85		94	95	102		544
Completed Week 264					0	0	0		0	0	0		0
Completed Week 264 without Relapse					0	0	0		0	0	0		0
Completed Week 264 with Relapse					0	0	0		0	0	0		0
Total Relapse Population	2		110		67	34	15		76	40	8		352
Completed Week 264	0		0		0	0	0		0	0	0		0

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; Resp = responder; Non-Resp = non-responder.
Column header: line 1 - treatment during induction dosing period; line 2 - response status at Week 12 as recorded in interactive voice response system (IVRS); line 3 - assigned treatment for maintenance dosing period.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adsl.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/09JAN2015/12:46

Period Population and Status	Treatment Prior to Entering Follow-Up Period					
	PBO	ETN	IXE80Q12W	IXE80Q4W	IXE80Q2W	Total
Period 5 - Post Treatment Follow-Up						
Follow-Up Population	11	5	6	57	8	87
Completed Visit 801	10	3	5	47	8	73
Completed Visit 802	9	5	3	33	6	56
Completed Visit 803	0	0	0	0	3	3
Ongoing	0	0	1	10	0	11

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adsl.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/09JAN2015/12:46

（RHBA 試験 CSR Table RHBA.14.1.）

2.7.6.7.1.1.2　　中止理由の内訳

ITT 解析対象集団を対象とした導入投与期間の中止理由の内訳を表 2.7.6.7-3 に、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中止理由の内訳を表 2.7.6.7-4 に示す。

導入投与期間では、ITT 解析対象集団の 1224 例中 63 例（5.1%）が試験を中止した。投与群別の試験中止の割合は、2.6～7.0%であり、エタネルセプト投与群が最も高く［7.0%（25/358 例）］、最も低いイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群［2.6%（9/351 例）］との間に統計学的に有意な差が認められた。各投与群でよくみられた試験中止理由は、プラセボ投与群で効果不十分、被験者の意思及び治験実施計画書からの逸脱、エタネルセプト投与群で被験者の意思、有害事象及び追跡不能、イキセキズマブ投与群（Q2W、Q4W）で有害事象、被験者の意思及び治験実施計画書からの逸脱であった（表 2.7.6.7-3）。

維持投与期間（データカットオフ時点）では、維持投与期間主要解析集団の 544 例中 27 例（5.0%）が試験を中止し、よくみられた中止理由は有害事象であった。

導入投与期間の ITT 解析対象集団及び維持投与期間の維持投与期間主要解析集団において、中止理由の内訳に投与群間の差は認められず、各投与群においても特定の中止理由による偏りはなかった。

データカットオフ時点で、計 188 例（15.4%、188/1224 例）が本試験を中止していた。これら 188 例でよくみられた中止理由は、有害事象、被験者の意思、効果不十分及び追跡不能であった。

表 2.7.6.7-3 中止理由の内訳（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHBA 試験）

	PBO (N=168) n (%)	ETN (N=358) n (%)	IXE80Q4W (N=347) n (%)	IXE80Q2W (N=351) n (%)	Total IXE (N=698) n (%)	Total (N=1224) n (%)
Number of Patients						
Completed Period	158 (94.0%)	333 (93.0%)	328 (94.5%)	342 (97.4%)	670 (96.0%)	1161 (94.9%)
Discontinued from Period	10 (6.0%)	25 (7.0%)	19 (5.5%)	9 (2.6%)	28 (4.0%)	63 (5.1%)
Reason for Treatment Discontinuation						
Adverse Event	1 (0.6%)	5 (1.4%)	5 (1.4%)	4 (1.1%)	9 (1.3%)	15 (1.2%)
Subject Decision	2 (1.2%)	8 (2.2%)	6 (1.7%)	2 (0.6%)	8 (1.1%)	18 (1.5%)
Protocol Violation	2 (1.2%)	4 (1.1%)	5 (1.4%)	2 (0.6%)	7 (1.0%)	13 (1.1%)
Lost to Follow Up	1 (0.6%)	5 (1.4%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	8 (0.7%)
Investigator Decision	1 (0.6%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)
Lack of Efficacy	3 (1.8%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	7 (0.6%)

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adds.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_dsac_itt_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_dsac_itt_i.rtf/09JAN2015/12:44

	p-value [1]					
	Overall	IXE80Q4W vs. PBO	IXE80Q4W vs. ETN	IXE80Q2W vs. PBO	IXE80Q2W vs. ETN	ETN vs. PBO
Number of Patients						
Completed Period						
Discontinued from Period	0.039*	0.840	0.439	0.078	0.008*	0.712
Reason for Treatment Discontinuation						
Adverse Event	0.936	0.669	>0.999	>0.999	>0.999	0.670
Subject Decision	0.284	>0.999	0.789	0.598	0.107	0.514
Protocol Violation	0.709	>0.999	0.749	0.598	0.686	>0.999
Lost to Follow Up	0.123	>0.999	0.451	0.324	0.062	0.670
Investigator Decision	0.174	0.326	NA	0.543	0.495	0.319
Lack of Efficacy	0.034*	0.104	0.624	0.034*	0.249	0.390

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adds.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_dsac_itt_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_dsac_itt_i.rtf/09JAN2015/12:44

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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.
[1] p-value from Fisher's exact test, Monte Carlo estimates of exact p-values are used for overall comparison.
* - p-value <= 0.05.
Two patients ([redacted] and [redacted]) in the IXE80Q2W induction dosing period treatment group discontinued study treatment due to an adverse event after completing the induction dosing period (Week 12). Patient [redacted] discontinued due to ascites and Patient [redacted] discontinued due to a suicide attempt (preferred terms). Patient [redacted] was assigned a maintenance dosing period treatment but was excluded from the maintenance dosing period analysis populations due to not receiving a dose of maintenance period treatment. Patient [redacted] was not assigned a maintenance dosing period treatment and therefore was excluded from maintenance dosing period analysis populations. These two patients/events are included in the adverse event tables and in the time to study treatment discontinuation due to adverse event table for the induction period.
Subject [redacted] in the ETN induction dosing period treatment group also discontinued study treatment due to subject decision after completing the induction dosing period (Week 12). This patient was assigned a maintenance dosing period treatment but was excluded from the maintenance dosing period analysis populations due to not receiving a dose of maintenance period treatment.
All three patients ([redacted], [redacted], and [redacted]) are included in the time to study treatment discontinuation due to any reason table for the induction period.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adds.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_dsac_itt_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_dsac_itt_i.rtf/09JAN2015/12:44
（RHBA 試験 CSR Table RHBA.10.1.）

表 2.7.6.7-4 中止理由の内訳（維持投与期間主要解析集団、維持投与期間）（RHBA 試験）

By Individual Dose	IXE80Q4W/ PBO (N=82) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q12W (N=86) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=85) n (%)	IXE80Q2W/ PBO (N=94) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q12W (N=95) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q4W (N=102) n (%)	Total (N=544) n (%)
Number of Patients							
Completed Period	3 (3.7%)	25 (29.1%)	37 (43.5%)	6 (6.4%)	27 (28.4%)	54 (52.9%)	152 (27.9%)
Ongoing	6 (7.3%)	24 (27.9%)	26 (30.6%)	8 (8.5%)	27 (28.4%)	40 (39.2%)	131 (24.1%)
Discontinued from Period	6 (7.3%)	4 (4.7%)	7 (8.2%)	4 (4.3%)	4 (4.2%)	2 (2.0%)	27 (5.0%)
Relapsed	67 (81.7%)	33 (38.4%)	15 (17.6%)	76 (80.9%)	37 (38.9%)	6 (5.9%)	234 (43.0%)
Reason for Treatment Discontinuation							
Adverse Event	2 (2.4%)	3 (3.5%)	2 (2.4%)	2 (2.1%)	3 (3.2%)	1 (1.0%)	13 (2.4%)
Lost to Follow Up	2 (2.4%)	0	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	6 (1.1%)
Subject Decision	2 (2.4%)	1 (1.2%)	2 (2.4%)	0	0	0	5 (0.9%)
Investigator Decision	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
Lack of Efficacy	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
Protocol Violation	0	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.2%)

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] p-value from Fisher's exact test comparing 'completed' vs. 'discontinued' category, Monte Carlo estimates of exact p-value are used for overall comparison.
* - p-value <= 0.05.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adds.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_dsac_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_dsac_mpp_m.rtf/24NOV2014/18:49

By Individual Dose	Overall	p-value[1] IXE80Q4W/ IXE80Q12W vs. IXE80Q4W/ PBO	IXE80Q4W/ IXE80Q4W vs. IXE80Q4W/ PBO	IXE80Q2W/ IXE80Q12W vs. IXE80Q2W/ PBO	IXE80Q2W/ IXE80Q4W vs. IXE80Q2W/ PBO
Number of Patients					
Completed Period					
Ongoing					
Discontinued from Period	<0.001*	0.005*	0.004*	0.082	0.004*
Relapsed					
Reason for Treatment Discontinuation					
Adverse Event	0.889	>0.999	>0.999	>0.999	0.608
Lost to Follow Up	0.834	0.237	0.616	>0.999	>0.999
Subject Decision	0.138	0.614	>0.999	NA	NA
Investigator Decision	0.306	NA	>0.999	NA	NA
Lack of Efficacy	0.306	NA	>0.999	NA	NA
Protocol Violation	0.637	NA	NA	0.497	0.480

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] p-value from Fisher's exact test comparing 'completed' vs. 'discontinued' category, Monte Carlo estimates of exact p-value are used for overall comparison.
* - p-value <= 0.05.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adds.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_dsac_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_dsac_mpp_m.rtf/24NOV2014/18:49

By Pooled Dose	IXE/PBO (N=176) n (%)	IXE/ IXE80Q12W (N=181) n (%)	IXE/ IXE80Q4W (N=187) n (%)	IXE/IXE (N=368) n (%)	Total (N=544) n (%)	p-value[1] Overall	p-value[1] IXE/IXE80Q12W vs. IXE/PBO	p-value[1] IXE/IXE80Q4W vs. IXE/PBO
Number of Patients								
Completed Period	9 (5.1%)	52 (28.7%)	91 (48.7%)	143 (38.9%)	152 (27.9%)			
Ongoing	14 (8.0%)	51 (28.2%)	66 (35.3%)	117 (31.8%)	131 (24.1%)			
Discontinued from Period	10 (5.7%)	8 (4.4%)	9 (4.8%)	17 (4.6%)	27 (5.0%)	<0.001*	<0.001*	<0.001*
Relapsed	143 (81.3%)	70 (38.7%)	21 (11.2%)	91 (24.7%)	234 (43.0%)			
Reason for Treatment Discontinuation								
Adverse Event	4 (2.3%)	6 (3.3%)	3 (1.6%)	9 (2.4%)	13 (2.4%)	0.567	0.751	0.717
Lost to Follow Up	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)	6 (1.1%)	0.615	0.366	0.677
Subject Decision	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)	5 (0.9%)	0.871	0.619	>0.999
Investigator Decision	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	>0.999	NA	>0.999
Lack of Efficacy	0	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	>0.999	NA	>0.999
Protocol Violation	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	0.325	0.493	0.485

Notes: 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.
[1] p-value from Fisher's exact test comparing 'completed' vs. 'discontinued' category, Monte Carlo estimates of exact p-value are used for overall comparison.
* - p-value <= 0.05.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adds.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_dsac_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_dsac_mpp_m.rtf/24NOV2014/18:49

（RHBA 試験 CSR Table RHBA.10.2.）

2.7.6.7.1.2　被験者背景

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データ及びベースライン特性を表 2.7.6.7-14 に示す。

ベースライン時の年齢の平均値は 45.0 歳、性別は男性が 67.1%（821/1224 例）、人種は白人が 92.6%（1125/1215 例）であった。体重の平均値は 91.6 kg であり、32.3%（394/1220 例）の被験者は、ベースライン時の体重が 100 kg 以上であった。体格指数（BMI）の平均値は 30.7 kg/m^2、中央値（範囲）は 29.6 kg/m^2（15.2～60.6 kg/m^2）であり、46.9%（570/1216 例）の被験者は肥満（≥ 30～< 40 kg/m^2）又は著しい肥満（≥40 kg/m^2）に分類された。

ベースライン時の罹患期間の中央値（範囲）は 16.39 年（0.5～63.4 年）、BSA に占める乾癬病変の割合の中央値（範囲）は 20.0%（10～95%）であった。ベースライン時の sPGA スコアは、sPGA（3）及び sPGA（4）が多く、それぞれ 50.3%（616/1224 例）、44.2%（541/1224 例）であった。PASI スコアの平均値（標準偏差）は 19.6（7.2）、中央値（範囲）は 17.4（12.0～61.2）であった。これらのベースライン特性（BSA に占める乾癬病変の割合の中央値、sPGA、PASI スコア）より、本試験に組み入れられた被験者は、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者であったことが示された。

2.7.6.7.1.3　有効性

2.7.6.7.1.3.1　主要評価項目

主要評価項目の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率について、Gate-keeping 法による検定結果の要約を表 2.7.6.7-5 に示す。

事前に規定した Gate-keeping 法に基づくすべての検定で、統計学的に有意な結果が得られた（いずれも $p<0.001$）。このことから、プラセボ投与群に対するイキセキズマブ投与群の優越性、及びエタネルセプト投与群に対するイキセキズマブ投与群の非劣性及び優越性が示された。

表 2.7.6.7-5　Gate-keeping 法を用いた主要評価項目検定結果の要約
（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHBA 試験）

Gatekeeping Testing Procedure	Treatment Comparison	p-Value or 97.5% CI	2-Sided Significance Level (α) or Margin	Result of Significance Test
Primary - Week 12 (NRI)				
P1 – sPGA (0,1)	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S
(2.7.6.7.1.3.1.1.1)	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S
P2 – PASI 75	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S
(2.7.6.7.1.3.1.1.2)	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S
P3 – sPGA (0,1) Non-inferiority to ETN	ETN vs. PBO	<0.001	0.05	S
Fixed Margin Approach	IXE80Q2W vs. ETN	(39.92%, 54.39%)	-12%	NI
(2.7.6.7.1.3.1.2.1)	IXE80Q4W vs. ETN	(29.07%, 44.68%)	-12%	NI
P4 – PASI 75 Non-inferiority to ETN	ETN vs. PBO	<0.001	0.05	S
Fixed Margin Approach	IXE80Q2W vs. ETN	(41.25%, 55.00%)	-12%	NI
(2.7.6.7.1.3.1.2.2)	IXE80Q4W vs. ETN	(28.20%, 43.60%)	-12%	NI
P5 – sPGA (0,1) Superiority to ETN	ETN vs. PBO	<0.001	0.05	S
Fixed Margin Approach	IXE80Q2W vs. ETN	(39.92%, 54.39%)	0	Sup
(2.7.6.7.1.3.1.3.1)	IXE80Q4W vs. ETN	(29.07%, 44.68%)	0	Sup
P6 – PASI 75 Superiority to ETN	ETN vs. PBO	<0.001	0.05	S
Fixed Margin Approach	IXE80Q2W vs. ETN	(41.25%, 55.00%)	0	Sup
(2.7.6.7.1.3.1.3.2)	IXE80Q4W vs. ETN	(28.20%, 43.60%)	0	Sup

Abbreviations: CI = confidence interval; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg every 2 weeks; NI = deemed noninferior; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area Severity Index; PBO = Placebo; S = significant; sPGA = static Physician Global Assessment; Sup = deemed superior; vs. = versus.
（RHBA 試験 CSR Table RHBA.11.3.）

2.7.6.7.1.3.1.1　プラセボに対する優越性の検討

2.7.6.7.1.3.1.1.1　sPGA（0 又は 1）（プラセボとの比較）

12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 83.2%（292/351 例）及び 80 mg Q4W 投与群で 72.9%（253/347 例）であり、プラセボ投与群の 2.4%（4/168 例）と比較して、統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.7-6）。

表 2.7.6.7-6　12 週時における sPGA（0 又は 1）達成率のプラセボとの比較（NRI）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHBA 試験）

	PBO (N=168) n (%)	ETN (N=358) n (%)	IXE80Q4W (N=347) n (%)	IXE80Q2W (N=351) n (%)	Total IXE (N=698) n (%)	Total (N=1224) n (%)
sPGA (0,1) at Week 12 (NRI)	4 (2.4%)	129 (36.0%)	253 (72.9%)	292 (83.2%)	545 (78.1%)	678 (55.4%)
p-value [1] vs. PBO		<0.001	<0.001	<0.001		
p-value [1] vs. ETN			<0.001	<0.001		

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203504/data/analysis/adqsspga.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203504/prog/tables/t_spgapasiitchresp_nri.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203504/prog/tables/t_spgaresp01_nri_itt_i.rtf/28OCT2014/00:31

（RHBA 試験 CSR Table RHBA.11.4.）

2.7.6.7.1.3.1.1.2　　PASI 75（プラセボとの比較）

12 週時の PASI 75 達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 89.7%（315/351 例）及び 80 mg Q4W 投与群で 77.5%（269/347 例）であり、プラセボ投与群 2.4%（4/168 例）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）（表 2.7.6.7-7）。

表 2.7.6.7-7　12 週時における PASI 75 達成率のプラセボとの比較（NRI）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHBA 試験）

	PBO (N=168) n (%)	ETN (N=358) n (%)	IXE80Q4W (N=347) n (%)	IXE80Q2W (N=351) n (%)	Total IXE (N=698) n (%)	Total (N=1224) n (%)
PASI 75 at Week 12 (NRI)	4 (2.4%)	149 (41.6%)	269 (77.5%)	315 (89.7%)	584 (83.7%)	737 (60.2%)
p-value [1] vs. PBO		<0.001	<0.001	<0.001		
p-value [1] vs. ETN			<0.001	<0.001		

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203504/data/analysis/adqspasi.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203504/prog/tables/t_spgapasiitchresp_nri.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203504/prog/tables/t_pasi75resp_nri_itt_i.rtf/28OCT2014/00:33

（RHBA 試験 CSR Table RHBA.11.5.）

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）

米国食品医薬品局（FDA）の fixed-margin approach を用いたイキセキズマブ各投与群のエタネルセプトに対する非劣性の検討結果を以下に示す。Fixed-margin approach では、sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率において、投与群間の差（イキセキズマブ各投与群 − エタネルセプト投与群）の 97.5%信頼区間（両側）の下限値における非劣性マージンを-12.0%とし、これを超える場合にエタネルセプト投与群に対するイキセキズマブ投与群の非劣性が示されるとした。非劣性が示された場合には、エタネルセプト投与群に対する優越性の可能性も検討した（2.7.6.7.1.3.1.3 項）。

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）

12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率において、投与群間の差（イキセキズマブ各投与群 − エタネルセプト投与群）の 97.5%信頼区間（両側）の下限値（fixed-margin approach）は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 39.92%及び 80 mg Q4W 投与群で 29.07%であった。いずれのイキセキズマブ投与群でも非劣性マージン（-12.0%）を超えており、エタネルセプト投与群に対する非劣性が示された（表 2.7.6.7-8）。

表 2.7.6.7-8　12 週時における sPGA（0 又は 1）達成率のエタネルセプトに対する非劣性及び優越性の検討（NRI）（fixed-margin approach）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHBA 試験）

	PBO (N=168) n (%)	ETN (N=358) n (%)	IXE80Q4W (N=347) n (%)	IXE80Q2W (N=351) n (%)	Total IXE (N=698) n (%)	Total (N=1224) n (%)
sPGA (0,1) at Week 12 (NRI)	4 (2.4%)	129 (36.0%)	253 (72.9%)	292 (83.2%)	545 (78.1%)	678 (55.4%)
p-value [1] vs. PBO		<0.001	<0.001	<0.001		
p-value [1] vs. ETN			<0.001	<0.001		
IXE-ETN			36.88%	47.16%		
97.5% CI for (IXE-ETN) [2]			(29.07%, 44.68%)	(39.92%, 54.39%)		

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; CI = confidence interval; NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.
[2] Confidence intervals are constructed using the simple asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution). The lower bound of 97.5% CI is used to determine the non-inferiority and the superiority to Etanercept.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203504/data/analysis/adqsspga.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203504/prog/tables/t_spgapasiresp_nri_fma.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203504/prog/tables/t_spgaresp_nri_fma_itt_i.rtf/28OCT2014/00:32

（RHBA 試験 CSR Table RHBA.11.6.）

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）

12 週時の PASI 75 達成率において、投与群間の差（イキセキズマブ各投与群 − エタネルセプト投与群）の 97.5%信頼区間（両側）の下限値（fixed-margin approach）は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 41.25%及び 80 mg Q4W 投与群で 28.20%であった。いずれのイキセキズマブ投与群でも非劣性マージン（-12.0%）を超えており、エタネルセプト投与群に対する非劣性が示された（表 2.7.6.7-9）。

表 2.7.6.7-9　12 週時における PASI 75 達成率のエタネルセプトに対する非劣性及び優越性の検討（NRI）（fixed-margin approach）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHBA 試験）

	PBO (N=168) n (%)	ETN (N=358) n (%)	IXE80Q4W (N=347) n (%)	IXE80Q2W (N=351) n (%)	Total IXE (N=698) n (%)	Total (N=1224) n (%)
PASI 75 at Week 12 (NRI)	4 (2.4%)	149 (41.6%)	269 (77.5%)	315 (89.7%)	584 (83.7%)	737 (60.2%)
p-value [1] vs. PBO		<0.001	<0.001	<0.001		
p-value [1] vs. ETN			<0.001	<0.001		
IXE-ETN			35.90%	48.12%		
97.5% CI for (IXE-ETN) [2]			(28.20%, 43.60%)	(41.25%, 55.00%)		

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; CI = confidence interval; NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.
[2] Confidence intervals are constructed using the simple asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution). The lower bound of 97.5% CI is used to determine the non-inferiority and the superiority to Etanercept.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203504/data/analysis/adqspasi.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203504/prog/tables/t_spgapasiresp_nri_fma.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203504/prog/tables/t_pasi75resp_nri_fma_itt_i.rtf/28OCT2014/00:33

（RHBA 試験 CSR Table RHBA.11.8.）

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）

イキセキズマブ各投与群において、エタネルセプト投与群に対する非劣性（fixed-margin approach）が示されたことから（2.7.6.7.1.3.1.2 項）、エタネルセプト投与群に対するイキセキズマブ各投与群の優越性を検討した。sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率において、投与群間の差（イキセキズマブ各投与群 − エタネルセプト投与群）の 97.5%信頼区間（両側）の下限値が 0%を超えた場合には、エタネルセプト投与群に対するイキセキズマブ投与群の優越性が示されると判断した。

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）

12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率において、投与群間の差（各イキセキズマブ投与群 − エタネルセプト投与群）の 97.5%信頼区間（両側）の下限値は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 39.92%及び 80 mg Q4W 投与群で 29.07%であった（fixed-margin approach）。いずれのイキセキズマブ投与群でも 0%を超えており、エタネルセプト投与群に対する優越性が示された（表 2.7.6.7-8）。

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）

12 週時の PASI 75 達成率において、投与群間の差（各イキセキズマブ投与群 − エタネルセプト投与群）の 97.5%信頼区間（両側）の下限値は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 41.25%及び 80 mg Q4W 投与群で 28.20%であった（fixed-margin approach）。いずれのイキセキズマブ投与群でも 0%を超えていたことから、エタネルセプト投与群に対する優越性が示された（表 2.7.6.7-9）。

2.7.6.7.1.3.2　副次的評価項目

2.7.6.7.1.3.2.1　主な副次的評価項目

主な副次的評価項目［12 週時の sPGA（0）、PASI 90、PASI 100、60 週時の sPGA（0 又は 1）］について、Gate-keeping 法による検定結果の要約を表 2.7.6.7-10 に示す。

事前に規定した Gate-keeping 法に基づくすべての検定で統計学的に有意な結果が得られた（いずれも $p<0.001$）。

表 2.7.6.7-10　Gate-keeping 法を用いた副次的評価項目検定結果の要約
（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、
導入投与期間及び維持投与期間）（RHBA 試験）

Gatekeeping Testing Procedure	Treatment Comparison	p-Value	2-Sided Significance Level (α)	Result of Significance Test
Secondary				
S1 – sPGA (0) at Week 12 (NRI)	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S
（2.7.6.7.1.3.2.1.1）	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S
S2 – PASI 90 at Week 12 (NRI)	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S
（2.7.6.7.1.3.2.1.2）	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S
S3 – PASI 100 at Week 12 (NRI)	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S
（2.7.6.7.1.3.2.1.3）	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S
S4 – sPGA (0) at Week 12 (NRI) Superiority to ETN	IXE80Q2W vs. ETN	<0.001	0.025	S
（2.7.6.7.1.3.2.1.1）	IXE80Q4W vs. ETN	<0.001	0.025	S
S5 – PASI 90 at Week 12 (NRI) Superiority to ETN	IXE80Q2W vs. ETN	<0.001	0.025	S
（2.7.6.7.1.3.2.1.2）	IXE80Q4W vs. ETN	<0.001	0.025	S
S6 – PASI 100 at Week 12 (NRI) Superiority to ETN	IXE80Q2W vs. ETN	<0.001	0.025	S
（2.7.6.7.1.3.2.1.3）	IXE80Q4W vs. ETN	<0.001	0.025	S
S7 – sPGA (0,1) at Week 60 (NRI)	IXE80Q2W/IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S
（2.7.6.7.1.3.2.1.4）	IXE80Q2W/IXE80Q12W vs. PBO	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W/IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W/IXE80Q12W vs. PBO	<0.001	0.025	S

Abbreviations: ETN = etanercept; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; NA = not applicable; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area Severity Index; PBO = placebo; S = significant; sPGA = static Physician Global Assessment; vs. = versus.
（RHBA 試験 CSR Table RHBA.11.14.）

2.7.6.7.1.3.2.1.1　sPGA（0）

12 週時の sPGA（0）達成率を表 2.7.6.7-15 に示す。

12 週時の sPGA（0）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 41.9%（147/351 例）及び 80 mg Q4W 投与群で 32.3%（112/347 例）であり、エタネルセプト投与群の 5.9%（21/358 例）及びプラセボ投与群の 0.6%（1/168 例）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.7-15）。

2.7.6.7.1.3.2.1.2　PASI 90

12 週時の PASI 90 達成率を表 2.7.6.7-16 に示す。

12 週時の PASI 90 達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 70.7%（248/351 例）及び 80 mg Q4W 投与群で 59.7%（207/347 例）であり、エタネルセプト投与群の 18.7%（67/358 例）及びプラセボ投与群の 0.6%（1/168 例）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.7-16）。

2.7.6.7.1.3.2.1.3　　PASI 100

12 週時の PASI 100 達成率を表 2.7.6.7-17 に示す。

12 週時の PASI 100 達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 40.5%（142/351 例）及び 80 mg Q4W 投与群で 30.8%（107/347 例）であり、エタネルセプト投与群の 5.3%（19/358 例）及びプラセボ投与群の 0.6%（1/168 例）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.7-17）。

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）

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 60 週時の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率を表 2.7.6.7-18 に示す。

individual dose における 60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、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、イキセキズマブ 80 mg Q4W が投与された投与群で、いずれも統計学的に有意に高かった（「IXE80Q2W/IXE80Q4W：75.8%、47/62 例」vs「IXE80Q2W/PBO：7.0%、6/86 例」）（「IXE80Q4W/IXE80Q4W：59.6%、34/57 例」vs「IXE80Q4W/PBO：4.2%、3/72 例」）（いずれも p<0.001）。維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q12W が投与された投与群でも、プラセボが投与された投与群と比較して、いずれも統計学的に有意に高かった（「IXE80Q2W/IXE80Q12W：29.9%、20/67 例」vs「IXE80Q2W/PBO：7.0%、6/86 例」）（「IXE80Q4W/IXE80Q12W：34.4%、21/61 例」vs「IXE80Q4W/PBO ：4.2%、3/72 例」）（いずれも p<0.001）。

pooled dose における結果も同様であり、60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、維持投与期間にプラセボが投与された投与群（5.7%、9/158 例）と比較して、イキセキズマブ 80 mg Q4W（68.1%、81/119 例）及び 80 mg Q12W（32.0%、41/128 例）が投与された投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.7-18）。

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）

本項では、Gate-keeping 法による多重性の調整を行わなかったその他の副次的評価項目の結果を示す。維持投与期間は、sPGA 及び PASI では、indivisual dose 及び pooled dose の結果を示し、その他の項目では pooled dose の結果を示す。

本項では、別途記載する場合を除き、投与群間の比較において統計学的に有意とは、p<0.05 とした。

2.7.6.7.1.3.2.2.1　　sPGA

(1) 導入投与期間

導入投与期間における各時点の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率を表 2.7.6.7-19 に、それらの経時的変化を図 2.7.6.7-4［sPGA（0 又は 1）達成率］及び図 2.7.6.7-5［sPGA（0）達成率］に示す。

12 週時までの sPGA（0 又は 1）達成率は、エタネルセプト投与群及び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高く推移し、1 週時より統計学的に有意な差が認められた（いずれも p<0.05）（表 2.7.6.7-19、図 2.7.6.7-4）。

12 週時までの sPGA（0）達成率は、エタネルセプト投与群及び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高く推移し、統計学的に有意な差が認められた。この統計学的に有意な差は 4 週時より認められ、12 週時まで維持された。（表 2.7.6.7-19、図 2.7.6.7-5）。

導入投与期間における sPGA（0 又は 1）を達成するまでの期間（中央値、Kaplan-Meier 法）を表 2.7.6.7-20 及び図 2.7.6.7-6 に示す。

sPGA（0 又は 1）を達成するまでの期間（中央値、Kaplan-Meier 法）は、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でも統計学的に有意に短かった（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.7-20）。プラセボ投与群では、sPGA（0 又は 1）を達成した被験者が 6 例（3.6%、6/168 例）のみであったため、sPGA（0 又は 1）を達成するまでの期間の中央値を Kaplan-Meier 法で算出することができなかった。

(2) 維持投与期間

1) 再発（sPGA≥3）までの期間

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、再発（sPGA≥3）までの期間（Kaplan-Meier 法）を表 2.7.6.7-21 及び図 2.7.6.7-7 に示す。

pooled dose における維持投与期間（12 週時の再無作為化後）に再発（sPGA≥3）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では、プラセボ投与群で再発（sPGA≥3）率が高かった［IXE/IXE80Q12W：53.1%（68/128 例）、IXE/IXE80Q4W：16.0%（19/119 例）、IXE/PBO：88.0%（139/158 例）］。

pooled dose における再発（sPGA≥3）までの期間（中央値、Kaplan-Meier 法）は、維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q12W が投与された投与群と比較して、プラセボが投与された投与群で統計学的に有意に短かった（IXE/IXE80Q12W vs IXE/PBO、p<0.001）。維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W が投与された投与群では、再発（sPGA≥3）率が低かった（16.0%）ため、Kaplan-Meier 法で維持投与期間における再発（sPGA≥3）までの期間の中央値を算出することができなかった（表 2.7.6.7-21）。

2) sPGA（0 又は 1）達成率

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 sPGA（0 又は 1）達成率を表 2.7.6.7-22 に示す。

individual dose における sPGA（0 又は 1）達成率は、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、維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W が投与された投与群で統計学的に有意に高かった。「IXE80Q2W/PBO vs IXE80Q2W/IXE80Q4W」の比較では 24 週時から、「IXE80Q4W/PBO vs IXE80Q4W/IXE80Q4W」との比較では 16 週時から統計学的に有意に高く、いずれも、60 週時まで維持された。

維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q12W が投与された投与群でも同様の結果が得られ、プラセボが投与された投与群と比較して、統計学的に有意に高かった（「IXE80Q2W/PBO vs IXE80Q2W/IXE80Q12W」及び「IXE80Q4W/PBO vs IXE80Q4W/IXE80Q12W」）。この統計学的に有意な差は 28 週時より認められた。

pooled dose における sPGA（0 又は 1）達成率は、維持投与期間にプラセボが投与された投与群（IXE/PBO）と比較して、イキセキズマブ 80 mg Q4W 及び Q12W が投与された投与群（IXE/IXE80Q4W、IXE/IXE80Q12W）で統計学的に有意に高かった。この統計学的な有意差は、それぞれ 16（IXE/IXE80Q4W）及び 28 週時（IXE/IXE80Q12W）より認められ、いずれも 60 週時まで維持された（表 2.7.6.7-22）。

3)　sPGA（0）達成率

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 sPGA（0）達成率を表 2.7.6.7-22 に、sPGA（0）達成率の経時的変化を図 2.7.6.7-8 に、12 週時に sPGA（0）を達成した被験者における各時点の sPGA（0）達成率を表 2.7.6.7-23 に示す。

Individual dose における sPGA（0）達成率は、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、イキセキズマブ 80 mg Q4W 及び 80 mg Q12W が投与された投与群で統計学的に有意に高かった。この統計学的に有意な差は 24～28 週時より認められ、36 週時の 80 mg Q12W 投与群とプラセボ投与群の差（IXE80Q2W/IXE80Q12W vs IXE80Q2W/PBO）を除き、いずれも 60 週時まで維持された。

pooled dose の結果も同様であり、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、イキセキズマブ 80 mg Q4W 及び 80 mg Q12W が投与された投与群で sPGA（0）達成率が統計学的に有意に高かった。この統計学的に有意な差はいずれも 24 週時より認められ、60 週時まで維持された（表 2.7.6.7-22、図 2.7.6.7-8）。

pooled dose における 60 週時の sPGA（0）達成率は、維持投与期間にプラセボが投与された投与群（1.3%、2/158 例）と比較して、イキセキズマブ 80 mg Q4W（49.6%、59/119 例）及び 80 mg Q12W（12.5%、16/128 例）が投与された投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.7-22）。

pooled dose において、12 週時に sPGA（0）を達成した被験者における 60 週時の sPGA（0）達成率は、維持投与期間にプラセボが投与された投与群（2.7%、2/73 例）と比較して、イキセキズマブ 80 mg Q4W（59.6%、31/52 例）及び 80 mg Q12W（12.3%、8/65 例）が投与された投与群で、統計学的に有意に高かった（IXE/IXE80Q4W vs IXE/PBO、p<0.001）（IXE/IXE80Q12W vs IXE/PBO、p=0.046）（表 2.7.6.7-23）。

4)　維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W の投与を受けたノンレスポンダーにおける sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率

導入投与期間にエタネルセプト投与群又はプラセボ投与群であった被験者のうち、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 の投与を受けた被験者における維持投与期間の各時点の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率を表 2.7.6.7-24 に示す。

導入投与期間にエタネルセプト投与群又はプラセボ投与群であった被験者のうち、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 の投与を受けた被験者における 24 及び 28 週時の sPGA（0 又は 1）達成率の結果より、導入投与期間にプラセボ投与群であった被験者の 81.3%（126/155 例）、及びエタネルセプト投

与群であった被験者の 73.0%（146/200 例）が、イキセキズマブ 80 mg Q4W を 12 週間投与後に sPGA（0 又は 1）を達成した（表 2.7.6.7-24）。

2.7.6.7.1.3.2.2.2　PASI

(1) 導入投与期間

導入投与期間における PASI 50、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率を表 2.7.6.7-25 に、それらの経時的推移を図 2.7.6.7-9、図 2.7.6.7-10、図 2.7.6.7-11 及び図 2.7.6.7-12 に示す。

12 週時の PASI 50、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率は、エタネルセプト投与群及び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に高かった。PASI 50 達成率は 1 週時から、PASI 75、PASI 90 達成率は 2 週時から、PASI 100 は 4 週時から統計学的に有意な差が認められ、いずれも 12 週時まで維持された（表 2.7.6.7-25、図 2.7.6.7-9、図 2.7.6.7-10、図 2.7.6.7-11、図 2.7.6.7-12）。

導入投与期間の PASI 75 を達成するまでの期間（中央値、Kaplan-Meier 法）は、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でも統計学的に有意に短かった（いずれも $p<0.001$）。プラセボ投与群では、PASI 75 を達成した被験者が 6 例（3.6%、6/168 例）のみであったため（表 2.7.6.7-25）、Kaplan-Meier 法で PASI 75 を達成するまでの期間の中央値を算出することができなかった。

(2) 維持投与期間

維持投与期間において、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 PASI 50、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率を表 2.7.6.7-26 に、それらの経時的推移を図 2.7.6.7-13、図 2.7.6.7-14、図 2.7.6.7-15、及び図 2.7.6.7-16 に示す。

pooled dose における 60 週時の PASI 75 達成率は、維持投与期間にプラセボが投与された投与群（5.1%、8/158 例）と比較して、イキセキズマブ 80 mg Q4W（75.6%、90/119 例）及び 80 mg Q12W（36.7%、47/128 例）が投与された投与群で統計学的に有意に高く（いずれも $p<0.001$）、改善が認められた。統計学的に有意な差は 24 週時より認められ、いずれも 60 週時まで維持された。60 週時における PASI 50、PASI 90 及び PASI 100 達成率においても同様の結果が得られ、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、イキセキズマブ 80 mg Q4W 及び Q12W が投与された投与群では、いずれも統計学的に有意に高かった。統計学的に有意な差は 20～32 週時より認められ、いずれも 60 週時まで維持された（表 2.7.6.7-26、図 2.7.6.7-13、図 2.7.6.7-14、図 2.7.6.7-15、図 2.7.6.7-16）。

2.7.6.7.1.3.2.2.3　BSA

(1) 導入投与期間

導入投与期間の各時点の BSA に占める乾癬病変の割合のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.7-27 に示す。

導入投与期間における BSA に占める乾癬病変の割合のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）は、エタネルセプト投与群及び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 1 週時より統計学的に有意に減少した。この統計学的に有意な差は 12 週時まで維持された（表 2.7.6.7-27）。

(2) 維持投与期間

維持投与期間において、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各時点の BSA に占める乾癬病変の割合のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.7-28 に示す。

維持投与期間における pooled dose の BSA に占める乾癬病変の割合のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）は、維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W 及び Q12W が投与された投与群では、プラセボが投与された投与群と比較して、いずれも統計学的に有意に減少した。この統計学的に有意な差は Q4W で 24 週時、Q12W で 28 週時より認められ、60 週時まで維持された（表 2.7.6.7-28）。

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

(1) 導入投与期間

導入投与期間の各時点の NAPSI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）を表 2.7.6.7-29 に示す。

爪に病変を認める被験者における NAPSI スコアのベースラインからの平均変化量及び改善率（最小二乗平均値）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でも 4 週時より統計学的に有意な改善が認められた。エタネルセプト投与群との比較では、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の平均変化量でのみ、統計学的に有意な改善が認められた（12 週時、p=0.006）（表 2.7.6.7-29）。

(2) 維持投与期間

維持投与期間において、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各時点の NAPSI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）を表 2.7.6.7-30 に示す。

爪に病変を認める被験者における pooled dose の NAPSI 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、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、イキセキズマブ 80 mg Q4W が投与された投与群で統計学的に有意な改善が認められた。この統計学的に有意な改善は 28 週時より認められ、60 週時まで維持された。維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q12W が投与された投与群では、60 週時までの投与期間中に、プラセボ投与群に対する有意な改善は認められなかった（表 2.7.6.7-30）。

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

(1) 導入投与期間

導入投与期間の各時点の PSSI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）を表 2.7.6.7-31 に示す。

頭皮に病変を認める被験者における PSSI スコアのベースラインからの平均変化量及び改善率（最小二乗平均値）は、エタネルセプト投与群及び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 1 週時より統計学的に有意な改善が認められた。この統計学的に有意な差は、いずれも 12 週時まで維持された（表 2.7.6.7-31）。

(2) 維持投与期間

維持投与期間において、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各時点の PSSI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）を表 2.7.6.7-32 に示す。

頭皮に病変を認める被験者における pooled dose の PSSI スコアのベースラインからの平均変化量及び改善率（最小二乗平均値）は、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、イキセキズマブ 80 mg Q4W 及び Q12W が投与された投与群で、いずれも統計学的に有意な改善が認められた。平均変化量の統計学的に有意な改善は Q4W で 20 週時、Q12W で 24 週時より認められ、以降 60 週時まで維持された（表 2.7.6.7-32）。

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

(1) 導入投与期間

導入投与期間の PPASI 50、PPASI 75、PPASI 100 達成率を表 2.7.6.7-33 に、PPASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）を表 2.7.6.7-34 に示す。

掌蹠に病変を認める被験者における 12 週時の PPASI 100 達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 71.2%（74/104 例）、Q4W 投与群 69.6%（71/102 例）であり、エタネルセプト投与群 50.5%（48/95 例）及びプラセボ投与群 25.5%（14/55 例）と比較して統計学的に有意に高かった（80 mg Q4W vs エタネルセプトのみ $p = 0.003$、それ以外は $p<0.001$）。

導入投与期間における PPASI スコアのベースラインからの平均変化量及び改善率（最小二乗平均値）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でも統計学的に有意な改善が認められた。平均変化量の統計学的に有意な差は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 8 週時より、Q4W 投与群で 2 週時より認められ、いずれも 12 週時まで維持された。一方、エタネルセプト投与群との比較では、4 週時から 12 週時までのいずれの時点でも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

維持投与期間において、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各時点の PPASI 50、PPASI 75、PPASI 100 達成率を表 2.7.6.7-35 に、PPASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）を表 2.7.6.7-36 に示す。

pooled dose において 60 週時の PPASI 100 達成率は、維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W が投与された投与群で 70.6%（24/34 例）及び 80 mg Q12W が投与された投与群で 35.0%（14/40 例）であり、プラセボが投与された投与群の 6.7%（3/45 例）と比較して統計学的に有意に高かった（IXE/IXE80Q4W vs. IXE/PBO、p<0.001）（IXE/IXE80Q12W vs. IXE/PBO、p = 0.002）（表 2.7.6.7-35）。

2.7.6.7.1.3.2.2.7 8 週以内のリバウンド

8 週以内のリバウンドは、導入投与期間にイキセキズマブの投与を受け、維持投与期間にプラセボ投与群に再無作為化された維持投与期間主要解析集団の被験者を対象に評価した。これらのすべての被験者は、データカットオフ時点で 20 週時の評価を終了していた。

維持投与期間に 8 週以内のリバウンドが認められた被験者を表 2.7.6.7-37 に示す。

8 週以内のリバウンド（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）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（すなわち、イキセキズマブの投与を導入投与期間で終了した被験者）176 例中 2 例（1.1%）に認められた（表 2.7.6.7-37）。

2.7.6.7.1.3.3 ヘルスアウトカム

2.7.6.7.1.3.3.1 Itch NRS

(1) 導入投与期間

導入投与期間の Itch NRS スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.7-38 に示す。ベースラインの Itch NRS スコアが 4 以上の被験者のうち、導入投与期間に Itch NRS スコアが 4 以上改善した被験者の割合を表 2.7.6.7-39 に、Itch NRS スコアが 2 以下に改善した被験者の割合を表 2.7.6.7-40 に示す。ITT 解析対象集団のうち 12 週時に sPGA（0）を達成した被験者を対象とした Itch NRS スコアが 0 の被験者の割合を表 2.7.6.7-41 に示す。

導入投与期間の Itch NRS 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、エタネルセプト投与群及び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 1 週時より統計学的に有意に改善し（p<0.001）、この統計学的に有意な改善は 12 週時まで維持された（表 2.7.6.7-38）。

ベースラインの Itch NRS スコアが 4 以上の被験者のうち、12 週時に Itch NRS スコアが 4 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 85.1%（258/303 例）及び 80 mg Q4W 投与群で 76.8%（225/293 例）であり、プラセボ投与群の 14.1%（19/135 例）及びエタネルセプト投与群の 57.8%（177/306 例）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）（表 2.7.6.7-39）。

ベースラインの Itch NRS スコアが 4 以上の被験者のうち、12 週時に Itch NRS スコアが 2 以下に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 77.9%（236/303 例）及び 80 mg Q4W 投与群で 72.0%（211/293 例）であり、プラセボ投与群の 8.9%

（12/135 例）及びエタネルセプト投与群の 45.8%（140/306 例）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）（表 2.7.6.7-40）。

12 週時に sPGA（0）を達成した被験者のうち、イキセキズマブ各投与群及びエタネルセプト投与群では、約 59%の被験者で Itch NRS スコア（12 週時）が 0 であった。プラセボ投与群では、sPGA（0）及び Itch NRS スコア 0 を達成した被験者はいなかった（表 2.7.6.7-41）。

(2) 維持投与期間

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のうちベースラインの Itch NRS スコアが 4 以上の被験者を対象とした、維持投与期間に Itch NRS スコアが 4 以上改善した被験者の割合を表 2.7.6.7-42 に示す。

pooled dose における Itch NRS スコアが 4 以上改善した被験者の割合は、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、イキセキズマブ 80 mg Q4W 及び 80 mg Q12W が投与された投与群で統計学的に有意に高かった。この統計学的に有意な差は、それぞれ 24 及び 28 週時より認められ、いずれも 60 週時まで維持された（表 2.7.6.7-42）。

2.7.6.7.1.3.3.2　DLQI

(1) 導入投与期間

ITT 解析対象集団を対象とした、導入投与期間の各時点の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.7-43 に示す。

12 週時における DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）は、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でも統計学的に有意な改善が認められた（いずれも p<0.001）。この統計学的に有意な改善は 2 週時から認められ、いずれも 12 週時まで維持された（表 2.7.6.7-43）。

(2) 維持投与期間

維持投与期間おいて、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、各時点の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.7-44 に示す。

pooled dose における DLQI 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、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、イキセキズマブ 80 mg Q4W 及び 80 mg Q12W が投与された投与群で、統計学的に有意な改善が認められた。この統計学的に有意な改善は、それぞれ 24 及び 36 週時より認められ、いずれも 60 週時まで維持された（表 2.7.6.7-44）。

2.7.6.7.1.3.3.3　QIDS-SR16

(1) 導入投与期間

ITT 解析対象集団を対象とした、12 週時における QIDS-SR16 全スコアのベースラインからの変化量（mBOCF：ANCOVA）を表 2.7.6.7-45 に示す。

12 週時において、イキセキズマブ投与群の QIDS-SR16 全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、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でも統計学的に有意な改善が認められた（$p<0.001$～$p = 0.032$）（表 2.7.6.7-45）。

(2) 維持投与期間

維持投与期間において、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、各時点の QIDS-SR16 全スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.7-46 に示す。

pooled dose における QIDS-SR16 全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、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、イキセキズマブ 80 mg Q4W が投与された投与群で、統計学的に有意に改善した。この統計学的に有意な改善は、24 週時より認められ、60 週時まで維持された。維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q12W が投与された投与群では、60 週時までの期間にプラセボ投与群との統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.7-46）。

2.7.6.7.1.3.3.4　WPAI-PSO

(1) 導入投与期間

ITT 解析対象集団を対象とした、12 週時における WPAI-PSO スコアのベースラインからの変化量（mBOCF：ANCOVA）を表 2.7.6.7-47 に示す。

12 週時の WPAI-PSO 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）において、仕事の生産性の低下のスコアは、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でも統計学的に有意に改善した（$p<0.001$～$p = 0.003$）。欠勤スコアでは、プラセボ投与群とイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群との比較においてのみ、統計学的に有意な差が認められ、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で改善が認められた（$p = 0.010$）（表 2.7.6.7-47）。

(2) 維持投与期間

維持投与期間において、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、各時点の WPAI-PSO スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.7-48 に示す。

pooled dose における維持投与期間の WPAI-PSO 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）において、日常の活動障害、労働時間及び仕事の生産性の低下のスコアは、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、いずれのイキセキ

ズマブ投与群でも統計学的に有意に改善した（60 週時）。欠勤スコアでは、統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.7-48）。

2.7.6.7.1.3.3.5　　SF-36

(1) 導入投与期間

ITT 解析対象集団を対象とした、12 週時における SF-36 の PCS 及び MCS スコアのベースラインからの変化量（mBOCF：ANCOVA）を表 2.7.6.7-49 に示す。

12 週時における SF-36 の PCS 及び MCS 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、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（$p<0.001$）。エタネルセプト投与群との比較では、MCS スコアのイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群を除き、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（$p<0.001$～$p = 0.013$）（表 2.7.6.7-49）。

(2) 維持投与期間

維持投与期間において、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、SF-36 の PCS 及び MCS スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.7-50 に示す。

pooled dose における維持投与期間の SF-36 の PCS 及び MCS 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）において、PCS スコアでは、維持投与期間にイキセキズマブが投与されたいずれの投与群でも、プラセボ投与群との統計学的に有意な差は認められなかった（～60 週時）。MCS スコアでは、維持投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W が投与された投与群でのみ、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（60 週時）（表 2.7.6.7-50）。

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

(1) 導入投与期間

ITT 解析対象集団を対象とした、各時点の被験者による疾患活動性の全般的評価のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.7-51 に示す。

12 週時における被験者による疾患活動性の全般的評価のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）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でも統計学的に有意な改善が認められた（いずれも $p<0.001$）（表 2.7.6.7-51）。

(2) 維持投与期間

維持投与期間において、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、被験者による疾患活動性の全般的評価のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.7-52 に示す。

pooled dose における維持投与期間の被験者による疾患活動性の全般的評価のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）は、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、いずれのイキセキズマブ投与群でも統計学的に有意に改善した（60 週時）（表 2.7.6.7-52）。

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

(1) 導入投与期間

治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体（TE-ADA）発現有無別（陽性／陰性）の 12 週時における sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率を表 2.7.6.7-53 に、中和抗体発現有無別（陽性／陰性）の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率を表 2.7.6.7-54 に示す。

導入投与期間では、sPGA（0）及び PASI 100 達成率において、投与群と TE-ADA 発現の有無に統計学的に有意な交互作用が認められた（$p<0.1$）。一方で sPGA（0 又は 1）、PASI 75、及び PASI 90 達成率には、統計学的に有意な交互作用は認められなかった。投与群と中和抗体の発現の有無に統計学的に有意な交互作用（$p<0.1$）は認められなかった。

(2) 維持投与期間

60 週時における抗イキセキズマブ抗体発現有無別の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率を表 2.7.6.7-55 に、60 週時における中和抗体発現有無別の sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率を表 2.7.6.7-56 に示す。

維持投与期間では、投与群と TE-ADA 発現の有無又は投与群と中和抗体の発現の有無に統計学的に有意な交互作用（$p<0.1$）は認められなかった。

2.7.6.7.1.4　安全性

2.7.6.7.1.4.1　治験薬の曝露

2.7.6.7.1.4.1.1　導入投与期間

安全性解析対象集団を対象とした導入投与期間における治験薬の曝露状況を表 2.7.6.7-57 に示す。

導入投与期間における曝露期間の平均値 ± SD は各投与群で同程度であり、範囲は 82.7 ± 16.44 日（エタネルセプト投与群）～84.7 ± 8.28 日（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群）であった。総曝露期間はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群、80 mg Q4W 投与群及びエタネルセプト投与群で同程度であり、範囲は 79.6 人年（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群）～81.1 人年（80 mg Q2W 投与群）であった（表 2.7.6.7-57）。

2.7.6.7.1.4.1.2　維持投与期間

維持投与期間主要解析集団を対象とした治験薬の曝露状況を表 2.7.6.7-58 に示す。

pooled dose における曝露期間の平均値 ± SD は、IXE/IXE80Q4W で最も高く 267.5 ± 80.98 日、次いで IXE/IXE80Q12W で 227.3 ± 95.17 日、IXE/PBO で 163.6 ± 75.88 日であった。総曝露期間は 112.7 人年（IXE/IXE80Q12W）、137.0 人年（IXE/IXE80Q4W）、78.8 人年（IXE/PBO）であった（表 2.7.6.7-58）。

2.7.6.7.1.4.1.3　　継続投与期間

継続投与期間集団を対象とした継続投与期間における治験薬の曝露状況を表 2.7.6.7-59 に示す。

継続投与期間における曝露期間の平均値 ± SD は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で最も高く 165.5 ± 91.13 日、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 141.7 ± 71.32 日であった。総曝露期間はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 163.5 人年、80 mg Q12W 投与群で 14.7 人年、プラセボ投与群で 4.4 人年であった（表 2.7.6.7-59）。

2.7.6.7.1.4.2　　有害事象の要約

有害事象は、MedDRA version 16.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示す。有害事象のうち、治験薬の初回投与後から 264 週時までに発現又は悪化した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）、264 週時又は中止時来院以降に発現した又は悪化した有害事象を follow-up emergent adverse event（FEAE）と定義した（RHBA 試験 Statistical Analysis Plan Amendment 2 3.2.3.1）。

2.7.6.7.1.4.2.1　　導入投与期間

安全性解析対象集団を対象とした導入投与期間における有害事象の要約を表 2.7.6.7-11 に示す。

導入投与期間に死亡はなかった。TEAE、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現割合について、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群、80 mg Q4W 投与群及びエタネルセプト投与群とプラセボ投与群を比較したとき、統計学的に有意な差は認められなかった。TEAE の発現割合は、各投与群間で同程度であった。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度で、高度の TEAE の発現割合は各投与群で 5%以下であった。重篤な有害事象の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 1.4%（5/350 例）、80 mg Q4W 投与群で 2.3%（8/347 例）、エタネルセプト投与群で 2.2%（8/357 例）、プラセボ投与群で 1.2%（2/167 例）であり、各イキセキズマブ投与群とエタネルセプト投与群間及び各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間で、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 の発現割合は、各イキセキズマブ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。試験中止に至った有害事象の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 1.7%（6/350 例）、80 mg Q4W 投与群で 1.4%（5/347 例）、エタネルセプト投与群で 1.4%（5/357 例）、プラセボ投与群で 0.6%（1/167 例）であった。各イキセキズマブ投与群とエタネルセプト投与群間及び各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間で統計学的に有意な差は認められず、有害事象に起因した投与中止の割合にも特に差は認められなかった（表 2.7.6.7-11）。

表 2.7.6.7-11　有害事象の要約（安全性解析対象集団、導入投与期間）（RHBA 試験）

Category	PBO (N=167) n (%)	ETN (N=357) n (%)	IXE80Q4W (N=347) n (%)	IXE80Q2W (N=350) n (%)	Total IXE (N=697) n (%)	Total (N=1221) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event	89 (53.3%)	211 (59.1%)	204 (58.8%)	216 (61.7%)	420 (60.3%)	720 (59.0%)
TEAE by Severity [1]						
Mild	48 (28.7%)	119 (33.3%)	109 (31.4%)	112 (32.0%)	221 (31.7%)	388 (31.8%)
Moderate	36 (21.6%)	73 (20.4%)	85 (24.5%)	93 (26.6%)	178 (25.5%)	287 (23.5%)
Severe	5 (3.0%)	18 (5.0%)	10 (2.9%)	11 (3.1%)	21 (3.0%)	44 (3.6%)
Missing	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
Death	0	0	0	0	0	0
Serious Adverse Event	2 (1.2%)	8 (2.2%)	8 (2.3%)	5 (1.4%)	13 (1.9%)	23 (1.9%)
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	30 (18.0%)	91 (25.5%)	92 (26.5%)	117 (33.4%)	209 (30.0%)	330 (27.0%)
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	1 (0.6%)	5 (1.4%)	5 (1.4%)	6 (1.7%)	11 (1.6%)	17 (1.4%)

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_aesm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_safety_i.rtf/26NOV2014/19:39

	p-value [2]				
Category	IXE80Q4W vs. PBO	IXE80Q4W vs. ETN	IXE80Q2W vs. PBO	IXE80Q2W vs. ETN	ETN vs. PBO
Treatment-Emergent Adverse Event	0.254	0.939	0.070	0.490	0.219
TEAE by Severity [1]					
Mild					
Moderate					
Severe	>0.999	0.177	>0.999	0.255	0.364
Missing					
Death	NA	NA	NA	NA	NA
Serious Adverse Event	0.511	>0.999	>0.999	0.578	0.515
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	0.036*	0.797	<0.001*	0.021*	0.059
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	0.669	>0.999	0.437	0.771	0.670

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_aesm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_safety_i.rtf/26NOV2014/19:39

Category	PBO (N=167) n (%)	ETN (N=357) n (%)	IXE80Q4W (N=347) n (%)	IXE80Q2W (N=350) n (%)	Total IXE (N=697) n (%)	Total (N=1221) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest						
Cytopenias	1 (0.6%)	5 (1.4%)	4 (1.2%)	5 (1.4%)	9 (1.3%)	15 (1.2%)
Hepatic	0	6 (1.7%)	3 (0.9%)	6 (1.7%)	9 (1.3%)	15 (1.2%)
Infection	46 (27.5%)	98 (27.5%)	100 (28.8%)	104 (29.7%)	204 (29.3%)	348 (28.5%)
Injection-site reactions	7 (4.2%)	62 (17.4%)	42 (12.1%)	69 (19.7%)	111 (15.9%)	180 (14.7%)
Allergic reactions/ hypersensitivities	3 (1.8%)	12 (3.4%)	15 (4.3%)	14 (4.0%)	29 (4.2%)	44 (3.6%)
Anaphylaxis	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
Non-Anaphylaxis	3 (1.8%)	11 (3.1%)	14 (4.0%)	13 (3.7%)	27 (3.9%)	41 (3.4%)
Cerebro-cardiovascular events	0	2 (0.6%)	5 (1.4%)	1 (0.3%)	6 (0.9%)	8 (0.7%)
Malignancies	0	1 (0.3%)	0	3 (0.9%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
Depression	1 (0.6%)	5 (1.4%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)	9 (0.7%)
Pneumocystis pneumonia(PCP)	0	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	0
Crohn's Disease	0	0	0	0	0	0
Ulcerative Colitis	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_aesm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_safety_i.rtf/26NOV2014/19:39

	p-value [2]				
Category	IXE80Q4W vs. PBO	IXE80Q4W vs. ETN	IXE80Q2W vs. PBO	IXE80Q2W vs. ETN	ETN vs. PBO
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest					
Cytopenias	>0.999	>0.999	0.669	>0.999	0.670
Hepatic	0.554	0.505	0.184	>0.999	0.184
Infection	0.835	0.737	0.679	0.507	>0.999
Injection-site reactions	0.004*	0.056	<0.001*	0.440	<0.001*
Allergic reactions/ hypersensitivities	0.201	0.560	0.291	0.693	0.408
Anaphylaxis	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999
Non-Anaphylaxis	0.291	0.545	0.289	0.682	0.564
Cerebro-cardiovascular events	0.179	0.280	>0.999	>0.999	>0.999
Malignancies	NA	>0.999	0.555	0.369	>0.999
Depression	0.545	0.217	>0.999	0.451	0.670
Pneumocystis pneumonia(PCP)	NA	NA	NA	NA	NA
Interstitial lung disease	NA	NA	NA	NA	NA
Crohn's Disease	NA	NA	NA	NA	NA
Ulcerative Colitis	NA	NA	>0.999	0.495	NA

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_aesm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_safety_i.rtf/26NOV2014/19:39

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
An 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 occurrences 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.
The TEAE's relationship to study drug is judged by the investigator.
[1] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.
[2] p-value from Fisher's exact test; 'Missing' severity were not included in Fisher's exact test for comparison in 'Severe'.
*** - p-value <= 0.05.**

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_aesm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_safety_i.rtf/26NOV2014/19:39

（RHBA 試験 CSR Table RHBA.12.4.）

2.7.6.7.1.4.2.2　　維持投与期間

維持投与期間主要解析集団を対象とした維持投与期間における有害事象の要約を表 2.7.6.7-12 に示す。

維持投与期間主要解析集団で死亡はなかった。IXE80Q4W/PBO の TEAE の発現割合は、61.0%（50/82 例）であったのに対して、IXE80Q4W/IXE80Q4W 及び IXE80Q4W/IXE80Q12W では、それぞれ 77.6%（66/85 例）、70.9%（61/86 例）であった。また、IXE80Q2W/PBO の TEAE の発現割合は、61.7%（58/94 例）であったのに対して、IXE80Q2W/IXE80Q4W 及び IXE80Q2W/IXE80Q12W では、それぞれ 70.6%（72/102 例）、68.4%（65/95 例）であった。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE の発現割合は、IXE80Q2W/PBO で 10.6%（10/94 例）と最も高かった。重篤な有害事象の発現割合は、IXE80Q2W/IXE80Q12W で 9.5%（9/95 例）と最も高く、IXE80Q2W/IXE80Q4W で 2.0%（2/102 例）と最も低かった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W が投与された投与群で最も高く、プラセボが投与された投与群で最も低かったが、統計学的に有意な差は認められなかった（「IXE80Q4W/IXE80Q4W：32.9%（28/85 例）」vs「IXE80Q4W/PBO：22.0%（18/82 例）」）。試験中止に至った有害事象の発現割合は、各投与群で 1.0%（1/102 例）～4.2%（4/95 例）であり、大差はなかった（表 2.7.6.7-12）。

表 2.7.6.7-12 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）（RHBA 試験）

By Individual Dose Category	IXE80Q4W/ PBO (N=82) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q12W (N=86) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=85) n (%)	IXE80Q2W/ PBO (N=94) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q12W (N=95) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q4W (N=102) n (%)	Total (N=544) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event	50 (61.0%)	61 (70.9%)	66 (77.6%)	58 (61.7%)	65 (68.4%)	72 (70.6%)	372 (68.4%)
TEAE by Severity [1]							
Mild	23 (28.0%)	26 (30.2%)	24 (28.2%)	23 (24.5%)	24 (25.3%)	29 (28.4%)	149 (27.4%)
Moderate	25 (30.5%)	31 (36.0%)	37 (43.5%)	25 (26.6%)	33 (34.7%)	35 (34.3%)	186 (34.2%)
Severe	2 (2.4%)	4 (4.7%)	5 (5.9%)	10 (10.6%)	8 (8.4%)	8 (7.8%)	37 (6.8%)
Death	0	0	0	0	0	0	0
Serious Adverse Event	2 (2.4%)	5 (5.8%)	8 (9.4%)	6 (6.4%)	9 (9.5%)	2 (2.0%)	32 (5.9%)
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	18 (22.0%)	19 (22.1%)	28 (32.9%)	24 (25.5%)	25 (26.3%)	30 (29.4%)	144 (26.5%)
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	2 (2.4%)	3 (3.5%)	2 (2.4%)	2 (2.1%)	4 (4.2%)	1 (1.0%)	14 (2.6%)

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_aesm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_mpp_m.rtf/24NOV2014/17:48

By Individual Dose Category	p-value [2] IXE80Q4W/IXE80Q12W vs. IXE80Q4W/PBO	IXE80Q4W/IXE80Q4W vs. IXE80Q4W/PBO	IXE80Q2W/IXE80Q12W vs. IXE80Q2W/PBO	IXE80Q2W/IXE80Q4W vs. IXE80Q2W/PBO
Treatment-Emergent Adverse Event	0.194	0.028*	0.362	0.227
TEAE by Severity [1]				
Mild				
Moderate				
Severe	0.682	0.444	0.630	0.622
Death	NA	NA	NA	NA
Serious Adverse Event	0.444	0.099	0.592	0.156
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	>0.999	0.122	>0.999	0.632
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	>0.999	>0.999	0.682	0.608

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_aesm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_mpp_m.rtf/24NOV2014/17:48

By Pooled Dose Category	IXE/PBO (N=176) n (%)	IXE/IXE80Q12W (N=181) n (%)	IXE/IXE80Q4W (N=187) n (%)	IXE/IXE (N=368) n (%)	Total (N=544) n (%)	p-value [2] IXE/IXE80Q12W vs. IXE/PBO	p-value [2] IXE/IXE80Q4W vs. IXE/PBO
Treatment-Emergent Adverse Event	108 (61.4%)	126 (69.6%)	138 (73.8%)	264 (71.7%)	372 (68.4%)	0.119	0.013*
TEAE by Severity [1]							
Mild	46 (26.1%)	50 (27.6%)	53 (28.3%)	103 (28.0%)	149 (27.4%)		
Moderate	50 (28.4%)	64 (35.4%)	72 (38.5%)	136 (37.0%)	186 (34.2%)		
Severe	12 (6.8%)	12 (6.6%)	13 (7.0%)	25 (6.8%)	37 (6.8%)	>0.999	>0.999
Death	0	0	0	0	0	NA	NA
Serious Adverse Event	8 (4.5%)	14 (7.7%)	10 (5.3%)	24 (6.5%)	32 (5.9%)	0.272	0.811
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	42 (23.9%)	44 (24.3%)	58 (31.0%)	102 (27.7%)	144 (26.5%)	>0.999	0.158
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	4 (2.3%)	7 (3.9%)	3 (1.6%)	10 (2.7%)	14 (2.6%)	0.543	0.717

Notes: 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_aesm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_mpp_m.rtf/24NOV2014/17:48

By Individual Dose Category	IXE80Q4W/ PBO (N=82) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q12W (N=86) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=85) n (%)	IXE80Q2W/ PBO (N=94) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q12W (N=95) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q4W (N=102) n (%)	Total (N=544) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest							
Cytopenias	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.4%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	6 (1.1%)
Hepatic	3 (3.7%)	3 (3.5%)	3 (3.5%)	2 (2.1%)	3 (3.2%)	3 (2.9%)	17 (3.1%)
Infection	31 (37.8%)	36 (41.9%)	44 (51.8%)	37 (39.4%)	44 (46.3%)	58 (56.9%)	250 (46.0%)
Injection-site reactions	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (5.9%)	4 (4.3%)	6 (6.3%)	16 (15.7%)	36 (6.6%)
Allergic reactions/ hypersensitivities	3 (3.7%)	6 (7.0%)	3 (3.5%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	6 (5.9%)	21 (3.9%)
Anaphylaxis	0	0	0	0	0	0	0
Non-Anaphylaxis	3 (3.7%)	6 (7.0%)	3 (3.5%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	6 (5.9%)	21 (3.9%)
Cerebro-cardiovascular events	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0	3 (0.6%)
Malignancies	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	4 (0.7%)
Depression	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.4%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)	0	7 (1.3%)
Pneumocystis pneumonia(PCP)	0	0	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	0	0
Crohn's Disease	0	0	0	2 (2.1%)	0	0	2 (0.4%)
Ulcerative Colitis	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0	2 (0.4%)

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_aesm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_mpp_m.rtf/24NOV2014/17:48

By Individual Dose Category	p-value [2] IXE80Q4W/IXE80Q12W vs. IXE80Q4W/PBO	IXE80Q4W/IXE80Q4W vs. IXE80Q4W/PBO	IXE80Q2W/IXE80Q12W vs. IXE80Q2W/PBO	IXE80Q2W/IXE80Q4W vs. IXE80Q2W/PBO
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest				
Cytopenias	>0.999	>0.999	0.497	>0.999
Hepatic	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999
Infection	0.638	0.087	0.379	0.016*
Injection-site reactions	>0.999	0.444	0.747	0.009*
Allergic reactions/ hypersensitivities	0.497	>0.999	0.621	0.282
Anaphylaxis	NA	NA	NA	NA
Non-Anaphylaxis	0.497	>0.999	0.621	0.282
Cerebro-cardiovascular events	>0.999	>0.999	NA	NA
Malignancies	>0.999	0.491	>0.999	>0.999
Depression	>0.999	>0.999	>0.999	0.480
Pneumocystis pneumonia(PCP)	NA	NA	NA	NA
Interstitial lung disease	NA	NA	NA	NA
Crohn's Disease	NA	NA	0.246	0.229
Ulcerative Colitis	>0.999	>0.999	NA	NA

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_aesm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_mpp_m.rtf/24NOV2014/17:48

By Pooled Dose Category	IXE/PBO (N=176) n (%)	IXE/IXE80Q12W (N=181) n (%)	IXE/IXE80Q4W (N=187) n (%)	IXE/IXE (N=368) n (%)	Total (N=544) n (%)	p-value [2] IXE/IXE80Q12W vs. IXE/PBO	p-value [2] IXE/IXE80Q4W vs. IXE/PBO
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest							
Cytopenias	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	4 (1.1%)	6 (1.1%)	0.619	>0.999
Hepatic	5 (2.8%)	6 (3.3%)	6 (3.2%)	12 (3.3%)	17 (3.1%)	>0.999	>0.999
Infection	68 (38.6%)	80 (44.2%)	102 (54.5%)	182 (49.5%)	250 (46.0%)	0.334	0.003*
Injection-site reactions	6 (3.4%)	9 (5.0%)	21 (11.2%)	30 (8.2%)	36 (6.6%)	0.600	0.005*
Allergic reactions/ hypersensitivities	5 (2.8%)	7 (3.9%)	9 (4.8%)	16 (4.3%)	21 (3.9%)	0.771	0.418
Anaphylaxis	0	0	0	0	0	NA	NA
Non-Anaphylaxis	5 (2.8%)	7 (3.9%)	9 (4.8%)	16 (4.3%)	21 (3.9%)	0.771	0.418
Cerebro-cardiovascular events	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)	>0.999	>0.999
Malignancies	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)	4 (0.7%)	>0.999	>0.999
Depression	2 (1.1%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	5 (1.4%)	7 (1.3%)	>0.999	>0.999
Pneumocystis pneumonia(PCP)	0	0	0	0	0	NA	NA
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	NA	NA
Crohn's Disease	2 (1.1%)	0	0	0	2 (0.4%)	0.242	0.234
Ulcerative Colitis	0	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)	>0.999	>0.999

Notes: 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_aesm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_mpp_m.rtf/24NOV2014/17:48

Notes: PBO = Placebo; IXE80Q12W = Ixekizumab 80 mg Q12W; 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
An 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 occurrences 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.
The TEAE's relationship to study drug is judged by the investigator.
[1] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.
[2] p-value from Fisher's exact test.
*** - p-value <= 0.05**

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_aesm_mpp_m.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_mpp_m.rtf/24NOV2014/17:48

（RHBA 試験 CSR Table RHBA.12.5.）

2.7.6.7.1.4.2.3 継続投与期間

継続投与期間集団を対象とした継続投与期間における有害事象の要約を表 2.7.6.7-13 に示す。

データカットオフ時点で、継続投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群で 1 例の死亡が報告された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 9.1%（1/11 例）であったのに対し、イキセキズマブ 80 mg Q4W 及び 80 mg Q12W 投与群ではそれぞれ 1.9%（7/361 例）、5.3%（2/38 例）であった（表 2.7.6.7-13）。

表 2.7.6.7-13　有害事象の要約（継続投与期間集団、継続投与期間）（RHBA 試験）

Category	PBO (N=11) n (%)	IXE80Q12W (N=38) n (%)	IXE80Q4W (N=361) n (%)	Total IXE (N=399) n (%)	Total (N=410) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event	3 (27.3%)	14 (36.8%)	129 (35.7%)	143 (35.8%)	146 (35.6%)
TEAE by Severity [1]					
Mild	0	5 (13.2%)	56 (15.5%)	61 (15.3%)	61 (14.9%)
Moderate	3 (27.3%)	6 (15.8%)	65 (18.0%)	71 (17.8%)	74 (18.0%)
Severe	0	3 (7.9%)	8 (2.2%)	11 (2.8%)	11 (2.7%)
Death	0	1 (2.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Serious Adverse Event	1 (9.1%)	2 (5.3%)	7 (1.9%)	9 (2.3%)	10 (2.4%)
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	2 (18.2%)	1 (2.6%)	32 (8.9%)	33 (8.3%)	35 (8.5%)
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	0	2 (5.3%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)	3 (0.7%)

Notes: 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_aesm_ltep_lt.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_ltep_lt.rtf/24NOV2014/17:47

Category	PBO (N=11) n (%)	IXE80Q12W (N=38) n (%)	IXE80Q4W (N=361) n (%)	Total IXE (N=399) n (%)	Total (N=410) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest					
Cytopenias	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)
Hepatic	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)
Infection	1 (9.1%)	6 (15.8%)	56 (15.5%)	62 (15.5%)	63 (15.4%)
Injection-site reactions	1 (9.1%)	0	14 (3.9%)	14 (3.5%)	15 (3.7%)
Allergic reactions/ hypersensitivities	0	2 (5.3%)	5 (1.4%)	7 (1.8%)	7 (1.7%)
Anaphylaxis	0	0	0	0	0
Non-Anaphylaxis	0	2 (5.3%)	5 (1.4%)	7 (1.8%)	7 (1.7%)
Cerebro-cardiovascular events	0	1 (2.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Malignancies	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Depression	0	0	0	0	0
Pneumocystis pneumonia(PCP)	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Crohn's Disease	0	0	0	0	0
Ulcerative Colitis	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)

Notes: 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_aesm_ltep_lt.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_ltep_lt.rtf/24NOV2014/17:47

Notes: 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
An 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 occurrences 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.
The TEAE's relationship to study drug is judged by the investigator.
[1] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/t_aesm_ltep_lt.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhba/intrm2/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_ltep_lt.rtf/24NOV2014/17:47

（RHBA 試験 CSR Table RHBA.12.6.）

2.7.6.7.1.4.3　有害事象

2.7.6.7.1.4.3.1　導入投与期間

安全性解析対象集団を対象とした導入投与期間に発現したすべての TEAE 及び因果関係を否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-60 に示す。

導入投与期間の TEAE の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 61.7%（216/350 例）、80 mg Q4W 投与群 58.8%（204/347 例）及びエタネルセプト投与群 59.1%（211/357 例）でプラセボ投与群 53.3%（89/167 例）と比較して高かったが、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。ほとんどの TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった。

2.7.6.7.1.4.3.2　維持投与期間

維持投与期間主要解析集団を対象とした維持投与期間に発現したすべての TEAE 及び因果関係を否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-61 に示す。

維持投与期間主要解析集団の 1%以上の被験者で発現した TEAE の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群でプラセボが投与された投与群と比較して高かった（「IXE/IXE：71.7%（264/368 例）」vs「IXE/PBO：61.4%（108/176 例）」）。全体的に各投与群間で統計学的に有意な差は認められなかったが、イキセキズマブが投与された投与群とプラセボが投与された投与群間で統計学的に有意な差が認められた（IXE80Q2W/IXE80Q4W 又は IXE80Q4W/IXE80Q4W vs IXE80Q2W/PBO 又は IXE80Q4W/PBO）。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。イキセキズマブ投与併合群で最も多く発現した TEAE は鼻咽頭炎［368 例中 57 例（15.5%）］で、次いで上気道感染［39 例（10.6%）］、注射部位反応［19 例（5.2%）］、頭痛［17 例（4.6%）］、関節痛［15 例（4.1%）］、及び気管支炎［15 例（4.1%）］であった（表 2.7.6.7-61）。

2.7.6.7.1.4.3.3　継続投与期間

継続投与期間集団を対象とした継続投与期間に発現したすべての TEAE 及び因果関係を否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-62 に示す。

全投与群で最も多く発現した TEAE は鼻咽頭炎［イキセキズマブ投与併合群で 399 例中 11 例（2.8%）］で、次いで注射部位反応［イキセキズマブ投与併合群で 10 例（2.5%）］、副鼻腔炎［イキセキズマブ投与併合群で 8 例（2.0%）］、上気道感染［イキセキズマブ投与併合群で 8 例（2.0%）］、尿路感染［イキセキズマブ投与併合群で 6 例（1.5%）］及び外陰腟真菌感染［イキセキズマブ投与併合群で 115 例中 2 例（1.7%）］であった（表 2.7.6.7-62）。

2.7.6.7.1.4.3.4　後観察期間

後観察期間集団を対象とした後観察投与期間に発現したすべての FEAE 及び因果関係を否定できない FEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-63 に示す。

後観察期間における FEAE の発現割合は 20.7%（18/87 例）であった。2 例以上の被験者で発現した FEAE は、鼻咽頭炎 2 例（2.3%）のみであった（表 2.7.6.7-63）。

2.7.6.7.1.4.4　死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.7.1.6.2 項に示す。

2.7.6.7.1.4.4.1　死亡

2.7.6.7.1.4.4.1.1　導入投与期間

導入投与期間に死亡はなかった。

2.7.6.7.1.4.4.1.2　維持投与期間

維持投与期間に死亡はなかった。

2.7.6.7.1.4.4.1.3　継続投与期間

継続投与期間に 1 例の死亡が報告された。本例は、導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、維持投与期間に 80 mg Q12W 投与群に無作為化されており、継続投与期間に突発性心停止を発現し死亡した。心血管系事象の既往は有していなかったが、死亡の 1 週間以上前からアルコールを乱用していた。アルコール中毒及び嘔吐による電解質障害が心停止の原因と考えられたが、血中アルコール濃度又は電解質検査の結果ではこれを裏づけられなかった。治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.7.1.4.4.1.4　後観察期間

後観察期間に死亡はなかった。

2.7.6.7.1.4.4.2　その他の重篤な有害事象

2.7.6.7.1.4.4.2.1　導入投与期間

安全性解析対象集団を対象とした導入投与期間に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-64 に示す。

導入投与期間における重篤な有害事象の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 1.4%（5/350 例）、80 mg Q4W 投与群で 2.3%（8/347 例）、プラセボ投与群で 1.2%（2/167 例）であった。重篤な有害事象の発現割合に、各投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象は自殺企図 2 例（0.2%）のみであり、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及び 80 mg Q4W 投与群のそれぞれ 1 例で認められた（表 2.7.6.7-64）。

2.7.6.7.1.4.4.2.2　維持投与期間

維持投与期間主要解析集団を対象とした維持投与期間に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-65 に示す。

維持投与期間主要解析集団における重篤な有害事象の発現割合は、プラセボが投与された投与群に対し、イキセキズマブ 80 mg Q12W が投与された投与群で最も高かったが、統計学的に有意な差は認められなかった（「IXE/IXE80Q12W：7.7%（14/181 例）」vs「IXE/PBO：4.5%（8/176 例）」）。2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象は転落 2 例（0.4%）のみであり、IXE/PBO 及び IXE/IXE80Q4W のそれぞれ 1 例で認められた（表 2.7.6.7-65）。

2.7.6.7.1.4.4.2.3 継続投与期間

継続投与期間集団を対象とした継続投与期間に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-66 に示す。

継続投与期間における重篤な有害事象の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群で 2.3%（9/399 例）、プラセボ投与群で 9.1%（1/11 例）であった。2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象は認められなかった。本期間に、1 例が心停止を発現し死亡した（表 2.7.6.7-66）。

2.7.6.7.1.4.4.2.4 後観察投与期間

後観察期間集団を対象とした後観察期間に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-67 に示す。

後観察期間における重篤な有害事象の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群で 2.8%（2/71 例）、プラセボ投与群で 9.1%（1/11 例）であった。2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.6.7-67）。

2.7.6.7.1.4.5 試験中止に至った有害事象

2.7.6.7.1.4.5.1 導入投与期間

安全性解析対象集団を対象とした導入投与期間に試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-68 に示す。

導入投与期間に試験中止に至った有害事象の発現割合は、全投与群で 1.4%（17/1221 例）であった。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 1.7%（6/350 例）、80 mg Q4W 投与群 1.4%（5/347 例）及びエタネルセプト投与群 1.4%（5/357 例）で同程度でありプラセボ投与群 0.6%（1/167 例）と比較して高かったが、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群、80 mg Q4W 投与群とエタネルセプト投与群間、及びこれらの各投与群とプラセボ投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。試験中止に至った有害事象は各投与群で認められた（表 2.7.6.7-68）。有害事象による試験中止時期に、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群、80 mg Q4W 投与群、エタネルセプト投与群間、及びこれらの各投与群とプラセボ投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.6.7.1.4.5.2 維持投与期間

維持投与期間主要解析集団を対象とした維持投与期間に試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-69 に示す。

維持投与期間主要解析集団の試験中止に至った有害事象の発現割合は、イキセキズマブ投与群で 2.7%（10/368 例）、プラセボ投与群で 2.3%（4/176 例）と低かった。イキセキズマブ投与群で 2 例以上の試験中止に至った有害事象は、ツベルクリン検査陽性で、IXE/IXE80Q12W の 2 例（0.4%）に発現した（表 2.7.6.7-69）。有害事象により試験中止に至った時期に、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.6.7.1.4.5.3　継続投与期間

継続投与期間集団を対象とした継続投与期間に試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-70 に示す。

継続投与期間に試験中止に至った有害事象が発現したのは 410 例中 2 例（0.5%）であり、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で潰瘍性大腸炎による試験中止が 1 例（0.2%）、イキセキズマブ 80 mg Q12W 投与群でツベルクリン検査陽性による試験中止が 1 例（0.2%）であった（表 2.7.6.7-70）。

2.7.6.7.1.4.5.4　後観察期間

後観察期間集団を対象とした後観察期間に試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-71 に示す。

後観察期間に試験中止に至った有害事象が発現したのは 87 例中 2 例（2.3%）であり、クローン病による試験中止が 1 例（1.1%）、乾癬による試験中止が 1 例（1.1%）であった。両被験者とも、試験を中止した直前までイキセキズマブ 80 mg Q4W を投与していた（表 2.7.6.7-71）。

2.7.6.7.1.4.6　注目すべき重要な有害事象

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、血球減少症（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症）、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、ニューモシスティス肺炎及び間質性肺疾患、クローン病及び潰瘍性大腸炎、並びに肝関連事象を評価した。

導入投与期間に全投与群で最も発現割合が高かった注目すべき重要な有害事象は感染症［イキセキズマブ投与併合群で 29.3%（204/697 例）］で、次いで注射部位反応［イキセキズマブ投与併合群で 15.9%（111/697 例）］であった（表 2.7.6.7-11）。

維持投与期間主要解析集団の全投与群で最も発現割合が高かった注目すべき重要な有害事象は感染症［イキセキズマブ投与併合群：49.5%（182/368 例）］で、次いで注射部位反応［イキセキズマブ投与併合群：8.2%（30/368 例）］であった。いずれの有害事象の発現割合も、イキセキズマブ 80 mg Q4W が投与された投与群では、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高かった（IXE/IXE80Q4W vs IXE/PBO）。（表 2.7.6.7-12）。

＜感染症＞

導入投与期間における感染症の発現割合は、イキセキズマブ投与群 29.3%（204/697 例）、エタネルセプト投与群 27.5%（98/357 例）及びプラセボ投与群 27.5%（46/167 例）と同程度であった。感染症による試験中止はなかった。ほとんどの感染症が軽度又は中等度であった。

維持投与期間（維持投与期間主要解析集団）における感染症の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W が投与された投与群とプラセボが投与された投与群間で統計学的に有意な差が認められた（「IXE/PBO：38.6%（68/176 例）」vs「IXE/IXE80Q4W：54.5%（102/187 例）」）。曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現率に関して、統計学的に有意な差は認められなかった。本投与期間では、0.4%（2/544 例）が感染症により試験を中止した。ほとんどの感染症が軽度又は中等度であった。

＜血球減少症＞

導入投与期間における血球減少症の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 1.4%（5/350 例）、80 mg Q4W 投与群 1.2%（4/347 例）及びエタネルセプト投与群 1.4%（5/357 例）でプラセボ投与群 0.6%（1/167 例）であった。

維持投与期間（維持投与期間主要解析集団）における血球減少症の発現割合は、IXE/IXE で 1.1%（4/368 例）、IXE/PBO で 1.1%（2/176 例）であった。いずれの投与期間の血球減少症も非重篤で、試験中止に至った有害事象もなかった。

導入投与期間の臨床検査において、白血球数、好中球数及び単球数のベースラインからの変化量に、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群、80 mg Q4W 投与群及びエタネルセプト投与群（いずれも減少）でプラセボ投与群（わずかな減少又は増加）と比較して統計学的に有意な差が認められた。好中球数の異常値（低値）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統計学的に有意に高かった。

維持投与期間（維持投与期間主要解析集団）では、白血球分画のうち好塩基球数のベースラインからの変化量のみイキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間で統計学的に有意な差が認められ、イキセキズマブ 80 mg Q12W が投与された投与群ではプラセボが投与された投与群より顕著な減少が認められた（IXE/IXE80Q12W vs IXE/PBO）。白血球数の異常値（低値）の発現割合に臨床的に重要な差は認められなかった。ベースライン後に Grade 4 の好中球数の異常値は認められず、Grade 3 が 544 例中 1 例（0.2%）のみに認められた。

＜アレルギー／過敏症＞

導入投与期間におけるアレルギー／過敏症の発現割合は、エタネルセプト投与群及びプラセボ投与群と比較して、イキセキズマブ投与群で多く発現したが、各投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。ほとんどのアレルギー／過敏症は軽度であり、中等度又は高度はわずかであった。

維持投与期間（維持投与期間主要解析集団）におけるアレルギー／過敏症の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群でプラセボが投与された投与群より高かったが、統計学的に有意な差は認められなかった（IXE/IXE vs IXE/PBO）。アナフィラキシーと判断された事象は認められなかった。

＜注射部位反応＞

導入投与期間における注射部位反応の発現割合は、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が、各イキセキズマブ投与群とエタネルセプト投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。ほとんどの注射部位反応は軽度又は中等度であった。高度の注射部位反応の発現割合に、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群、80 mg Q4W 投与群及びエタネルセプト投与群間で有意な差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集団）における注射部位反応の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W が投与された投与群で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高かった（IXE/IXE80Q4W vs IXE/PBO）。曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現率に関して、導入投与期間の各来院時にイキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間で統計学的に有意な差が認められたが、維持投与期間には統計学的に有意な差は認められなかった。ほとんどの注射部位反応は軽度又は中等度であった。544 例中 3 例（0.6%）で高度の有害事象が認められた［2 例（0.4%）で注射部位反応、1 例（0.2%）で注射部位疼痛］。

＜心血管イベント＞

導入投与期間における心血管イベントの発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 0.3%（1/350 例）、80 mg Q4W 投与群で 1.4%（5/347 例）、エタネルセプト投与群で 0.6%（2/357 例）、プラセボ投与群で 0%（0/167 例）であった。なお、3 例［イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 0.3%（1/347 例）、エタネルセプト投与群 0.6%（2/357 例）］が独立した外部専門医により心血管イベントと診断され、すべて重篤な有害事象とされた。このうち、心筋梗塞を発現した 1 例（エタネルセプト投与群）は試験を中止し、ATTC（Antithrombotic Trialists’ Collaboration）の解析対象とされた。

維持投与期間（維持投与期間主要解析集団）における心血管イベントの発現割合は、IXE/IXE80Q4W 及び IXE/IXE80Q12W ではそれぞれ 0.5%（1/187 例）、0.6%（1/181 例）で、IXE/PBO では 0.6%（1/176 例）であった。これらはすべて重篤な有害事象とされ、そのうち 1 例は IXE/PBO で発現した虚血性脳卒中であり、ATTC の解析対象とされたが、試験中止には至らなかった。

＜肝関連事象＞

導入投与期間における肝機能検査に関連する TEAE の発現割合は全投与群で 1.2%（15/1221 例）であり、いずれの投与期間においても各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。また、4 例は非重篤な有害事象により試験を中止した（イキセキズマブ投与群で 1 例、エタネルセプト投与群で 2 例及びプラセボ投与群で 1 例）。肝機能検査値増加の基準［アルカリホスファターゼ（ALP）が正常値上限（ULN）の 2 倍未満でアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）の最大値が ULN の 3 倍以上、又は ALP が ULN の 2 倍未満で総ビリルビンの最大値が ULN の 2 倍以上］に該当した被験者はいなかった。導入投与期間に ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ALP 又はビリルビンが増加した被験者の割合に、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群で統計学的に有意な差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集団）における肝機能検査に関連する TEAE の発現割合は全投与群で 3.1%（17/544 例）であり、いずれの投与期間においても各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。そのうち 2 例は重篤で、IXE80Q2W/IXE80Q12W の 1 例で胆汁うっ滞、IXE80Q2W/PBO の 1 例で肝腫瘤が認められた（うち IXE80Q2W/IXE80Q12W の 1 例は試験中止となった）。肝機能検査値増加の基準に該当した被験者はいなかった。維持投与期間に ALT、AST、ALP 又はビリルビンが増加した被験者の割合に、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群で統計学的に有意な差は認められなかった。

導入投与期間及び維持投与期間（維持投与期間主要解析集団）に悪性腫瘍、並びにクローン病及び潰瘍性大腸炎が認められたが、臨床的に重要な所見は認められなかった。QIDS-SR16 で評価したうつ病の症状の変化又はうつ病に関連した疾患の発現割合に、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.6.7.1.4.7 臨床検査値

ベースラインから最終評価時までの変化量及び治験薬投与開始後に高値又は低値が認められた被験者の割合の解析で、各投与群間で統計学的に有意な差が認められた。全体的に、白血球数及び肝機能値の変化量の統計学的に有意な差がみられたものの、臨床的に重要な注目すべき所見は認められなかった。導入投与期間に各イキセキズマブ投与群ではプラセボ投与群と比較してコレステロール、超低比重リポタンパクコレステロール、トリグリセリド及びアポリポタンパク B の統計学的に有意な増加がみられたが、これらが被験者集団レベルで臨床的に関連性を示すか否かを判断するには、より大規模なデータセットで再評価する必要がある。

2.7.6.7.1.4.8 免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

安全性解析対象集団を対象とした導入投与期間における抗イキセキズマブ抗体の発現状況を表 2.7.6.7-72 に、維持投与期間主要解析集団を対象とした維持投与期間における抗イキセキズマブ抗体の発現状況を表 2.7.6.7-73 に示す。

ベースライン時に抗イキセキズマブ抗体が認められた被験者は全投与群の 4.3%（51/1177 例）であり、すべての投与群で同程度認められた。TE-ADA 陽性例は、導入期間ではイキセキズマブ投与群の 12.2%（84/686 例）に認められ、維持投与期間の維持投与期間主要解析集団では 19.6%（68/347 例）に認められた（表 2.7.6.7-72、表 2.7.6.7-73）。

安全性解析対象集団を対象とした導入投与期間における TE-ADA 発現有無別（陽性／陰性）の TEAE の要約を表 2.7.6.7-74 に、維持投与期間主要解析集団を対象とした維持投与期間における TE-ADA 発現有無別（陽性／陰性）の TEAE の要約を表 2.7.6.7-75 に示す。

導入投与期間における TE-ADA 発現有無別（陽性／陰性）の TEAE 発現割合は、TE-ADA 陽性例で 34.0%（32/94 例）、陰性例で 59.2%（654/1104 例）であった（表 2.7.6.7-74）。

同様に維持投与期間の維持投与期間主要解析集団における TEAE 発現割合は、TE-ADA 陽性例で 47.1%（48/102 例）で、陰性例で 69.8%（280/401 例）であった（表 2.7.6.7-75）。導入投与期間及び維持投与期間のいずれの投与期間でも、TE-ADA 発現の有無とアレルギー／過敏症又は注射部位反応に明確な関連性は認められなかった（表 2.7.6.7-74、表 2.7.6.7-75）。

2.7.6.7.1.4.9　バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図には、安全性面で臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.7.1.5　結論

有効性の主要評価項目において、事前に規定した Gate-keeping 法に基づくすべての検定で統計学的に有意な差が認められた（すべて $p<0.001$）。12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率では、プラセボ投与群及びエタネルセプト投与群と比較して、いずれのイキセキズマブ投与群（80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群）でも統計学的に有意に高く、改善が認められた。この有意な差は、いずれも 2 週時より認められた。これらの結果より、有効性の主要評価項目において、イキセキズマブ投与群（80 mg Q4W 投与、80 mg Q2W 投与）のプラセボ投与群に対する優越性、並びにエタネルセプト投与群に対する非劣性及び優越性が示された。

主な副次評価項目でも、事前に規定した Gate-keeping 法に基づくすべての検定で統計学的に有意な差が認められた（すべて $p<0.001$）。12 週時の sPGA（0）、PASI 90 及び PASI 100 達成率では、プラセボ投与群及びエタネルセプト投与群と比較して、いずれのイキセキズマブ投与群でも統計学的に有意に高く、改善が認められた。これらの結果より、イキセキズマブ投与群（80 mg Q4W 投与、80 mg Q2W 投与）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。

有効性解析対象集団を対象とした 60 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は、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、維持投与期間にイキセキズマブが投与されたすべての投与群で統計学的に有意に高く、改善が認められた（すべて $p<0.001$）。

導入投与期間の 12 週時において、爪に病変を認める被験者における NAPSI スコア、頭皮に病変を認める被験者における PSSI スコア及び掌蹠に病変を認める被験者における PPASI スコアは、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でも統計学的に有意な改善が認められた。さらに、エタネルセプト投与群との比較でも、これらの評価項目の大部分でイキセキズマブ投与群における統計学的に有意な改善が認められた。

維持投与期間の 60 週時における副次評価項目のプラセボ投与群との比較では、維持投与期間にイキセキズマブ 80mg Q12W が投与された投与群における維持投与期間の NAPSI スコアのベースラインからの変化量を除いて、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。

患者報告アウトカムであるヘルスアウトカムの結果では、Itch NRS、DLQI 及び被験者による疾患活動性の全般的評価において、プラセボ投与群又はエタネルセプト投与群との比較（12 週時）及びプラセボ投与群との比較（60 週時）において、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。QIDS-SR16、WPAI-PSO、SF-36 の MCS 及び PCS スコアの大部分の項目でも、プラセボ投与群（12 週時、60 週時）及びエタネルセプト投与群（12 週時）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。

pooled dose において、維持投与期間（12 週時の再無作為化後）に再発（sPGA≥3）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（IXE/IXE80Q12W：53.1%、IXE/IXE80Q4W：16.0%）と比較して、プラセボが投与された投与群（IXE/PBO：88.0%）で統計学的に有意に高く（いずれも $p<0.001$）、再発率が高かった。

導入投与期間にイキセキズマブの投与を受け、維持投与期間にプラセボ投与群に再無作為化された維持投与期間主要解析集団の被験者 176 例中 2 例（1.1%）に 8 週以内のリバウンドが認められた。

TE-ADA が有効性に与える影響を検討したところ、導入投与期間では、sPGA（0）及び PASI 100 達成率において、投与群と TE-ADA 発現の有無に統計学的に有意な交互作用（$p<0.1$）が認められたものの、sPGA（0 又は 1）、PASI 75、及び PASI 90 達成率においては投与群と 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。維持投与期間では、投与群と TE-ADA 発現の有無又は投与群と中和抗体の発現の有無に統計学的に有意な交互作用（$p<0.1$）は認められなかった。

安全性評価結果では、イキセキズマブの忍容性は良好であった。導入投与期間及び維持投与期間に試験中止に至った有害事象の発現割合は低く、試験中止に至った有害事象の発現割合に、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。

導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、維持投与期間及び継続投与期間に 80 mg Q12W 投与群に無作為化された 1 例で、突発性心停止による死亡が報告された。心血管系事象の既往は有していなかったが、死亡の 1 週間以上前からアルコールを乱用していた。アルコール中毒及び嘔吐による電解質障害が心停止の原因と考えられたが、血中アルコール濃度又は電解質検査結果ではこれを裏づけられなかった。治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。6 例が外部の専門医により心血管イベントと診断され、そのうち 2 例がエタネルセプト投与群、4 例がイキセキズマブ投与群又はイキセキズマブ投与終了後であった。6 例すべてが重篤で優性遺伝性の疾患は認められず、そのうち 1 例が試験を中止した。

導入投与期間における感染症の発現割合は各投与群間で同程度であったが、維持投与期間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高かった。導入投与期間及び維持投与期間のほとんどの感染症は、重症度が軽度でかつ一過性であり、後遺症なしで回復した。好中球数及びその他の白血球数の Grade がベースライン後に 1 から 3 に増加した被験者は全投与群の 10%未満であり、ベースライン後に Grade 4 の値を示した被験者はいなかったが、平均値がイキセキズマブ投与群でベースラインと比較してわずかに増加した。注射部位反応の発現割合は、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。ほとんどの注射部位反応の重症度は軽度又は中等度で、注射部位反応により試験を中止した被験者はわずかであった。

その他の注目すべき重要な有害事象（悪性腫瘍、うつ病、ニューモシスティス肺炎及び間質性肺疾患、並びにクローン病及び潰瘍性大腸炎）では、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群でともに統計学的に有意な差は認められなかった。前述以外の評価項目の平均変化量及び臨床検査値のカテゴリー変化、バイタルサイン及び QTc を含む心電図の結果では、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間で臨床的に重要な所見は認められなかった。導入投与期間の治験薬投与開始後に、抗イキセキズマブ抗体が認められた被験者の割合はイキセキズマブ投与群で 12.2%（84/686 例）であった。維持投与期間主要解析集団の治験薬投与開始後に、抗イキセキズマブ抗体が認められた被験者の割合はイキセキズマブ投与群で 19.6%（68/347 例）であったが、治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現と TEAE に明確な関連性は認められなかった。

以上のとおり、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者で臨床的に問題となる所見は認められなかった。

M2.7.6.7.1.6　付録

医薬品部会不提出部分（1281 頁～2346 頁）

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）

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

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イキセキズマブ（LY2439821）の有効性及び安全性を、エタネルセプト及びプラセボとの比較により評価する、導入投与期及び長期継続投与期からなる無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験

実施医療機関数及び実施国

125 施設（アルゼンチン、チリ、メキシコ、ブルガリア、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、カナダ、米国）

試験実施期間

2012 年 8 月[redacted]日～試験実施中

12 週時の中間解析のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（すべての被験者が 12 週までの投与を完了した時点）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

- 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 80 mg を 2 週に 1 回（Q2W）又は 4 週に 1 回（Q4W）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）。
  - 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
  - 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）

副次的目的

主な副次的目的：

- イキセキズマブ 80 mg を Q2W 又は Q4W 導入投与したときの有効性について、以下の指標を用いてエタネルセプト投与群及びプラセボ投与群と比較検討することにより、イキセキズマブ投与群の優越性を検討する。
  - sPGA（0）（無症状）を達成した被験者の割合（12 週時）
  - PASI 90 を達成した被験者の割合（PASI 90 達成率）（12 週時）

・ PASI 100 を達成した被験者の割合（PASI 100 達成率）（12 週時）

- イキセキズマブ 80 mg を Q2W 又は Q4W で導入投与したときの有効性について、以下の指標を用いてプラセボ投与群と比較検討することにより、イキセキズマブ投与群の優越性を検討する。
  ・ ベースライン時にかゆみの点数評価スケール（Itch NRS）スコアが 4 以上の被験者のうち、Itch NRS スコアが 4 以上改善した被験者の割合（12 週時）、皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）スコアのベースラインからの変化量（12 週時）、爪に病変を認める被験者における爪乾癬重症度指数（NAPSI）スコアのベースラインからの変化量（12 週時）

その他の副次的目的：

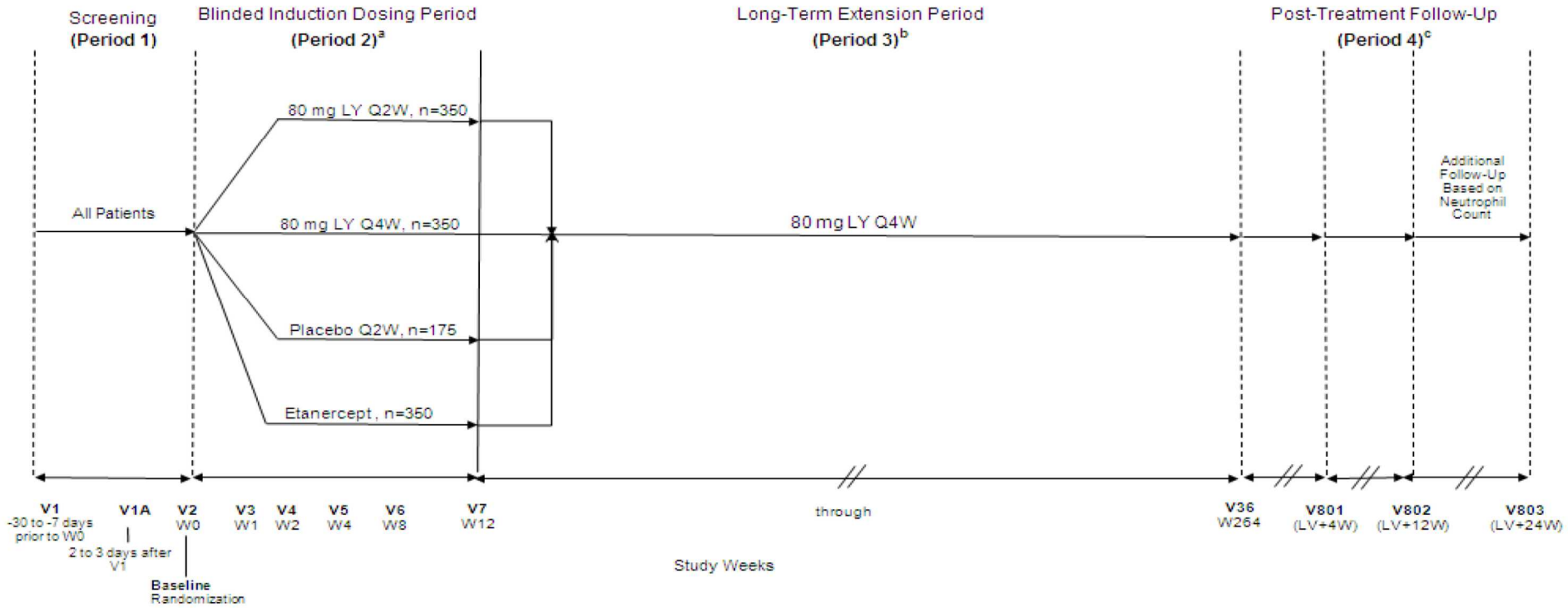
- 12 週時及び導入投与期間を通じて、以下の項目について、投与に対する反応の経時的変化を評価することにより、イキセキズマブ 80 mg を Q2W 又は Q4W 投与したときの有効性を、エタネルセプト及びプラセボ投与群と比較検討する。
  ・ sPGA（0 又は 1）を達成し、かつベースラインから 2 ポイント以上改善した被験者の割合
  ・ sPGA（0）を達成した被験者の割合
  ・ 4 週時に sPGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合［イキセキズマブ投与群（Q2W 又は Q4W）のエタネルセプト投与群に対する優越性］
  ・ PASI 50 を達成した被験者の割合（PASI 50 達成率）、PASI 75、PASI 90、PASI 100 達成率
  ・ PASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率
  ・ 4 週時の PASI 75 達成率［イキセキズマブ投与群（Q2W 又は Q4W）のエタネルセプト投与群に対する優越性］
  ・ sPGA（0 又は 1）及び PASI 75 を達成するまでの期間
  ・ 体表面積（BSA）に占める乾癬病変の割合
  ・ 爪に病変を認める被験者における NAPSI スコア及び頭皮に病変を認める被験者における頭皮乾癬重症度指数（PSSI）スコアのベースラインからの変化量
  ・ 掌蹠に病変を認める被験者における掌蹠の乾癬の面積と重症度の指標（PPASI）のベースラインからの変化量並びに PPASI におけるベースラインから 50%以上の改善（PPASI 50）、75%以上の改善（PPASI 75）及び 100%の改善（PPASI 100）を達成した被験者の割合
  ・ Itch NRS スコア及び DLQI スコアのベースラインからの変化量
  ・ その他のヘルスアウトカム評価項目のベースラインからの変化量：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）の全スコア（欠勤、労働時間、仕事の生産性の低下、活動障害）、Medical Outcome Study 36-Item Short Form 健康調査票（SF-36）の身体的健康度（PCS）スコア及び精神的健康度（MCS）スコア、被験者による疾患活動性の全般的評価

- 抗イキセキズマブ抗体の発現を評価し、抗イキセキズマブ抗体が被験者の安全性及び有効性に及ぼす影響を評価する。

試験デザイン

本試験は、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イキセキズマブの有効性及び安全性を評価する、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、並行群間比較試験である。本試験は、スクリーニング期間、導入投与期間、継続投与期間、後観察期間の 4 期からなり、イキセキズマブを長期投与したときの有効性及び安全性を最長 5 年間評価する（図 2.7.6.8-1）。すべての患者が 12 週時の来院を終えた後に、その時点で使用可能な情報を用いた中間解析を実施した。本項にはその結果を記載する。

- スクリーニング期間：ベースライン（0 週時）までの 7～30 日間
- 導入投与期間（盲検期）：0～12 週時までの二重盲検投与期間。導入投与期間では、適格と判断された被験者を 0 週時に、4 つの投与群（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群、80 mg Q4W 投与群、エタネルセプト投与群、プラセボ投与群）に 2：2：2：1 の割合で、実施医療機関で層別化し無作為に割り付けた。イキセキズマブの開始投与量（0 週時）を 160 mg とし、以降 12 週時までイキセキズマブ 80 mg を 2 種類の投与法（Q2W 又は Q4W）で投与したときのイキセキズマブの有効性及び安全性を、エタネルセプト（50 mg/週）及びプラセボと比較検討した。12 週時の投与前に有効性の主要評価項目を評価した。
- 継続投与期間：12～264 週時までの長期継続投与期間。導入投与期間終了後、治験担当医師により、有効性が維持されており、安全性の問題がないと判断された被験者は継続投与期間に移行することとした。継続投与期間に移行したすべての被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与を受けた。継続投与期間では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与を継続したときの長期有効性及び安全性を 5 年間評価することとした。
- 後観察期間：治験薬投与期間中の最終来院時、又は中止時来院から開始し、治験薬投与終了後 12 週間以上実施する追跡調査期間。追跡調査期間では、投与終了（中止）後の安全性を評価した。



Abbreviations: LV = date of last visit; LY = ixekizumab (LY2439821); n = number of patients; Pbo = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; V = study visit; W = study week.

[a] All patients will receive SC doses of investigational product (ixekizumab [Q2W or Q4W], placebo, or etanercept [twice weekly]) starting at Week 0 (Visit 2) up to Week 12

[b] All patients will receive 2 SC doses of investigational product (ixekizumab or placebo) at Week 12 (Visit 7) and 1 SC dose of ixekizumab Q4W from Week 16 (Visit 8) through Week 264 (Visit 36). Treatment at Week 12 will remain blinded until all patients complete Week 12 (Visit 7) or have discontinued from the study (moved into Period 4).

[c] All patients receiving investigational product must enter into Period 4 and complete through Visit 802. Patients may be followed beyond Visit 802 for continued monitoring of their neutrophil count if needed, or if determined by the sponsor/investigator that additional monitoring is needed.

（RHBC 試験 CSR Figure RHBC.9.1.）

図 2.7.6.8-1 試験デザイン（ノンスケール）（RHBC 試験）

被験者数

計画被験者数：合計 1225 例

無作為化被験者数：合計 1346 例（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 386 例、80 mg Q2W 投与群 385 例、エタネルセプト投与群 382 例、プラセボ投与群 193 例）

導入投与期間完了被験者数：合計 1275 例（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 360 例、80 mg Q2W 投与群 363 例、エタネルセプト投与群 369 例、プラセボ投与群 183 例）

選択基準

- 18 歳以上の男性又は女性患者
  - 男性患者の場合、試験期間中は確実な避妊法を用いることに同意すること。
  - 以下のいずれかに該当する女性患者
    - 妊娠検査結果が陰性の妊娠可能な女性患者で、試験期間中及び治験薬の最終投与後少なくとも 12 週間（いずれか長い方）、確実な避妊法を用いるか性交渉を行わないことに同意した患者
    - 妊娠の可能性のない女性（避妊手術を受けている、60 歳以上又は 40 歳以上 60 歳未満で 12 ヵ月間以上月経がみられず、卵胞刺激ホルモン検査で妊娠の可能性がないことが確認されている）
- 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た患者
- スクリーニング及びベースラインで、BSA の 10%以上を占める乾癬病変を有する患者
- スクリーニング及びベースラインで、sPGA スコアが 3 以上かつ PASI スコアが 12 以上の患者
- 光線療法又は全身療法の対象となる患者
- 治験依頼者又はその代理人、及び実施医療機関の治験審査委員会又は倫理審査委員会が承認した同意文書に署名した患者

除外基準

- 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、又は滴状乾癬の患者
- 薬剤誘発性乾癬の既往を有する患者
- ベースライン前 12 週間以内に、臨床的に重要な乾癬の急性増悪が認められた患者
- エタネルセプトによる治療歴がある患者
- ベースライン前 4 週間以内に、生物学的製剤以外の乾癬の全身療法［内服ソラレン長波長紫外線（PUVA）療法、シクロスポリン、副腎皮質ステロイド、メトトレキサート、経口レチノイド薬、ミコフェノール酸モフェチル、thioguanine、ヒドロキシカルバミド、シロリムス、アザチオプリン、フマル酸誘導体、1,25-ジヒドロキシビタミン D3 及び類似体など］、光線療法（内服及び外用 PUVA 療法、短波長紫外線療法、日焼けマシーンでの自己治療、又は治療目的の日光浴など）を受けた患者
- ベースライン前 2 週間以内に、乾癬の外用療法［副腎皮質ステロイド、anthralin、カ

ルシポトリオール、局所用ビタミン D 誘導体、レチノイド、タザロテン、皮膚軟化剤及びその他の一般用医薬品の外用薬で尿素を含有するもの、3%を超えるサリチル酸、αもしくはβヒドロキシ酸、薬用シャンプー（3%を超えるサリチル酸、副腎皮質ステロイド、コールタール又はビタミン D3 類似体を含むもの）］を受けた患者。
ただし、クラス 6（mild：desonide など）又はクラス 7（least potent：ヒドロコルチゾンなど）のステロイド外用薬は、顔面、腋窩、及び性器に限り使用できることとした。

- ベースライン前の少なくとも 4 週間及び試験期間中、過度の日光照射又は日焼けブースの使用を避けられない患者
- ベースライン前の以下の期間内に生物学的製剤を併用又は使用した患者（60 日以内：インフリキシマブ、アダリムマブ、又は alefacept、90 日以内：ゴリムマブ、8 ヵ月以内：ウステキヌマブ、12 ヵ月以内：リツキシマブ又は efalizumab）、又はベースライン前の 5 半減期以内に何らかの生物学的製剤を使用した患者
- ナタリズマブ、又はα4 インテグリンを標的とするその他の薬剤の投与を受けたことのある患者
- 本試験を完了もしくは中止した患者、過去にイキセキズマブを用いた他の試験に参加した患者、又は他のインターロイキン（IL）-17 拮抗薬を用いた試験に参加したことのある患者
- 生物学的製剤に対するアレルギー又は過敏症の既往があり、本試験に参加することにより容認できないリスクが生じる可能性のある患者
- ベースライン前 12 週間以内に生ワクチンの接種を受けた患者、試験期間中もしくは本治験薬の最終投与後 12 ヵ月以内に生ワクチンの接種を受ける予定のある患者、又はベースライン前 12 週間以内にワクチンの臨床試験に参加した患者。治験担当医師は、患者のワクチン接種状況を確認し、治験薬投与前の感染症予防を目的とした成人への生ワクチン以外のワクチン接種については各国のガイドラインに従うこととした。
- ベースライン前 12 ヵ月以内にカルメット・ゲラン桿菌（BCG）ワクチン接種を受けた患者、又は本試験期間中もしくは本治験薬の最終投与後 12 ヵ月以内に BCG ワクチンの接種を受ける予定のある患者
- ベースライン前 8 週間以内に大手術を受けた患者、又は試験期間中に大手術が予定されており、治験担当医師と治験依頼者もしくはその代理人との協議により、容認できないリスクが生じる可能性があると判断された患者
- リンパ増殖性疾患を有するもしくは既往のある患者、リンパ増殖性疾患の徴候及び症状が認められる患者又は悪性疾患に罹患しているもしくは既往のある患者
- スクリーニングで、重大なコントロール不能の脳心血管疾患、呼吸器疾患、肝疾患、腎疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、神経疾患、精神神経疾患もしくは臨床検査値異常が認められ、本試験に参加することにより容認できないリスクが生じる可能性がある、又はデータの解析に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した患者

- 非代償性心不全、水分過負荷もしくは心筋梗塞の既往を有する患者、又はベースライン前 12 週間以内に虚血性心疾患もしくはその他の重篤な心疾患を新たに発症した患者
- 重大なコントロール不良の精神神経疾患を有する患者、過去に自殺企図のあった患者、スクリーニングもしくはベースラインで QIDS-SR16 の項目 12（死や自殺についての考え）のスコアが 3 の患者、又は自殺の危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者
- 脱髄性疾患に罹患しているもしくは既往のある患者
- ベースライン前 12 週間以内に重篤な感染症に罹患し入院した患者、又は感染症の治療のために抗生物質の静脈内投与を受けた患者
- ベースライン前 24 週間以内に重篤な骨感染症もしくは関節感染症に罹患した患者、人工関節の感染症に罹患した患者又は本試験に参加することにより容認できないリスクが生じる可能性がある免疫不全の患者
- 易感染性者に発症する日和見感染症又は易感染性者での発現率が高い感染症（ニューモシスチス肺炎、ヒストプラスマ症、コクシジオイド症など）に罹患している、もしくは既往を有する患者又は免疫不全症の患者
- 帯状疱疹又は何らかの臨床的に明らかな水痘帯状疱疹ウイルスによる感染症に罹患している、もしくはベースライン前 12 週間以内に罹患した患者。その他の何らかの感染症に罹患している、又はベースライン前 4 週間以内に罹患し、本試験に参加することにより容認できないリスクが生じると治験担当医師が判断した患者
- ベースラインの口腔体温が 38°C 以上の患者
- 活動性もしくは潜在性の結核と診断された、又はその疑いがある患者
- 収縮期血圧が 160 mm Hg を上回る又は拡張期血圧が 100 mm Hg を上回るコントロール不良の動脈性高血圧の患者
- ヒト免疫不全ウイルス検査陽性［HIV：ヒト免疫不全ウイルス抗体（HIV Ab）陽性］の患者
- B 型肝炎を有すると診断された又は検査結果陽性の患者
- C 型肝炎ウイルスを有すると診断された又は検査結果陽性の患者
- スクリーニングで基準範囲外の臨床検査結果が認められ、臨床的に重要と判断された患者、又は以下のいずれかの臨床検査値異常に該当する患者［好中球数が 1500/μL 未満、リンパ球数が 500/μL 未満、血小板数が 100,000/μL 未満、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準範囲上限の 2.5 倍超、総白血球数が 3000/μL 未満、ヘモグロビンが 8.5 g/dL（85.0 g/L）未満（男性患者のみ）、8.0 g/dL（80 g/L）未満（女性患者のみ）、血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 超］
- 臨床的に重要と判断される心電図の異常が認められ、本試験に参加することにより容認できないリスクが生じると考えられる患者
- ゴム又はラテックスに対するアレルギーのある患者
- 治験実施計画書の内容を遵守し遂行することができないと治験担当医師が判断した

患者

- 過去 4 週間以内に 500 mL 以上の献血をした患者、又は試験期間中に献血する意思のある患者
- 授乳中の女性患者
- 本試験に直接関係する実施医療機関の担当者又はその近親者である患者
- 治験依頼者の社員又は本試験に関与する第三者機関の社員
- 現在、医薬品、医療機器の適応外使用の試験に参加している患者、又は過去 4 週間もしくは治験薬の最終投与から 5 半減期以内（いずれか長い方）にこれらの試験を中止した患者
- 科学的又は医学的に本試験との両立が不可能であると判断される医学的研究に参加している患者
- 試験を実施する国及び地域のエタネルセプトの添付文書の記載から、本治験に参加できない状態又は禁忌とされる患者

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

導入投与期間及び継続投与期間に、以下の方法で治験薬を皮下投与した。本試験に使用したイキセキズマブ製剤は、1 mL のプレフィルドシリンジに充てんされたイキセキズマブ 80 mg を含有する液剤からなる皮下注射剤であった。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。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、介護者による投与も可能であった。

導入投与期間（0～12 週時）

二重盲検下で、被験者はイキセキズマブ 80 mg Q2W、イキセキズマブ 80 mg Q4W、プラセボ、又はエタネルセプトのいずれかの皮下投与を受けた。

- イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群：
  - 0 週時に開始用量としてイキセキズマブ 160 mg を 2 回に分けて投与し、その後は 80 mg（1 回）を Q2W 投与した（2、4、6、8 及び 10 週時）。エタネルセプトに対する盲検性を維持するため、プラセボを週 2 回（3～4 日に 1 回）投与した。

- イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群：
  - 0 週時に開始用量としてイキセキズマブ 160 mg を 2 回に分けて投与し、その後は 80 mg（1 回）を Q4W 投与した（4 及び 8 週時）。盲検性維持のため、2、6、10 週時にプラセボ（1 回）を投与した。エタネルセプトに対する盲検性を維持するため、プラセボを週 2 回（3～4 日に 1 回）投与した。

- エタネルセプト投与群：
  - 0～12 週時までエタネルセプト 50 mg（1 回）を週 2 回（3～4 日に 1 回）投与した。イキセキズマブに対する盲検性を維持するため、0、2、4、6、8 及び 10 週時にプラセボを投与した。

- プラセボ投与群：
  - 0 週時にプラセボを 2 回に分けて投与し、その後はプラセボ（1 回）を Q2W 投与した（2、4、6、8 及び 10 週時）。エタネルセプトに対する盲検性を維持するため、プラセボを週 2 回（3～4 日に 1 回）投与した。

継続投与期間（12～264 週時）

導入投与期間にイキセキズマブ 80 mg Q2W 又は Q4W 投与群であった被験者は、12 週以降、イキセキズマブ 80 mg（1 回）の Q4W 投与を受けた。導入投与期間にエタネルセプト投与群であった被験者は、12 週時にプラセボの投与を受け、その後はイキセキズマブ 80 mg（1 回）の Q4W 投与を受けた。導入投与期間にプラセボ投与群であった被験者は、12 週時にイキセキズマブ 160 mg を 2 回に分けて投与を受け、その後はイキセキズマブ 80 mg（1 回）の Q4W 投与を受けた。

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目：sPGA（0 又は 1）、PASI 75

副次的評価項目：sPGA（0）、PASI 50、PASI 90、PASI 100、BSA に占める乾癬病変の割合、NAPSI、PSSI、PPASI 50、PPASI 75 及び PPASI 100

＜ヘルスアウトカム＞

Itch NRS、DLQI、QIDS-SR16、WPAI-PSO、SF-36、被験者による疾患活動性の全般的評価

＜生体試料分析＞

免疫原性検討用試料中の血清中イキセキズマブ濃度

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、注目すべき重要な有害事象、臨床検査値（好中球数を含む）、免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）、併用薬、身体所見、バイタルサイン、心電図、胸部 X 線検査及び結核検査

＜トランスレーショナルメディシン＞

薬理遺伝学的解析のため、血液検体を採取した。各国の規制で認められていれば、血清、血漿、及び全血のリボ核酸（RNA）の検体を採取し、非薬理遺伝学的バイオマーカーの可能性について検討した。これらの検体は、インターロイキン-17、疾患の経過、乾癬に関連する経路、イキセキズマブの作用機序、イキセキズマブに対する反応性もしくは研究方法に関する検討、又は乾癬の診断方法や検査について検証するために用いた。

解析方法

12 週時における有効性の主要評価項目の解析には、Intent to Treat（ITT）解析対象集団を用いた。さらに解析結果の頑健性を確認するため、Per Protocol Set（PPS）解析対象集団を用いた感度分析も実施した。12 週時における有効性の主な副次評価項目、及び導入投与期間におけるヘルスアウトカムの解析には、Intent to Treat（ITT）解析対象集団を用

いた。安全性の解析には、導入投与期間は安全性解析対象集団、継続投与期間は継続投与期間集団、後観察期間は後観察期間集団を用いた。

期間ごとに以下に示す解析対象集団を定義し、有効性及び安全性を評価した。有効性及びヘルスアウトカムの解析では、別途規定する場合を除き、ベースラインは治験薬初回投与前の最終観測値（0 週時）と定義した。

- 導入投与期間

  有効性及びヘルスアウトカムの解析には、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。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、ITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者集団とした。

  安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。安全性解析対象集団は、無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者集団とした。
- 継続投与期間

  継続投与期間に治験薬の投与を受けた被験者を継続投与期間集団とし、有効性及び安全性を評価した。
- 後観察期間

  無作為化後に治験薬の投与を受けた被験者のうち、後観察期間に移行した被験者を後観察期間集団とし、安全性を評価した。

＜有効性＞

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%にコントロールするため、Gate-keeping 法を用いて、各イキセキズマブ投与群のプラセボ投与群に対する優越性及びエタネルセプト投与群に対する非劣性並びに優越性を評価するために群間比較を行った。

導入投与期間（12 週時の評価を含む）における有効性及びヘルスアウトカムの連続変数（すなわち PASI、NAPSI、PSSI、及び PPASI の各スコア、及び BSA など）は、ベースラインからの変化量及び改善率（%）を投与群ごと、来院時ごとに示し、例数、平均値、標準偏差、中央値、最大値及び最小値を用いて要約した。連続変数における欠測値の補完には、ベースライン値による欠測値の補完（modified baseline observation carried forward、mBOCF）法及び最終観測値の代入（last observation carried forward、LOCF）法を用いた。有効性及びヘルスアウトカムのカテゴリー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。カテゴリー変数における欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。連続変数における投与群間の比較は、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-effects model of repeated measures、MMRM）を用いて解析し、共分散分析（analysis of covariance、ANCOVA）を用いた解析も行った。

＜ヘルスアウトカム＞

Itch NRS スコア並びに DLQI スコアのベースラインからの変化量、及びその他のヘルスアウトカム評価項目のベースラインからの変化量の投与群間の比較には、MMRM 及び

ANCOVA を用いた。ANCOVA における欠測値の補完には、mBOCF 法及び LOCF 法を用いた。

＜安全性＞

安全性の評価は、有害事象、臨床検査値（好中球数を含む）、免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）、バイタルサイン、心電図パラメータ及び併用薬を対象とし、データの解析及び要約を行った。安全性のベースラインは、導入投与期間では、治験薬初回投与前の最終観測値（0 週時）、継続投与期間では、継続投与期間の投与前の最終観測値（12 週時）と定義した。

主要な安全性の評価は、導入投与期間におけるイキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との比較により実施した。さらに各投与群間の比較も行った。

導入投与期間及び継続投与期間について、同様の解析を実施した。カテゴリー変数は発現割合を用いて要約し、連続変数はベースラインからの平均変化量を用いて来院時ごとに要約した。

後観察期間については、別途解析した。カテゴリー変数は発現割合を用いて要約し、連続変数はベースラインからの平均変化量を用いて来院時ごとに要約した。後観察期のベースライン値は、264 週時以前、又は早期中止時来院以前に得られた最終観測値とした。

＜被験者数の設定根拠＞

12 週時の sPGA（0 又は 1）及び PASI 75 達成率について、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群、80 mg Q4W 投与群、エタネルセプト投与群、又はプラセボ投与群のいずれかの投与群に 2：2：2：1 の比率で無作為化したときのイキセキズマブのエタネルセプトに対する優越性を検出力>93%で検証するために必要な被験者数、及びイキセキズマブのプラセボに対する優越性を検出力>99%で検証するために必要な被験者数を算出した。

2 つのイキセキズマブ投与群に対する多重性を調整するため、Fisher の直接確率計算（両側）の有意水準は 2.5%とした。

検出力の算出にあたり、各投与群の 12 週時の sPGA（0 又は 1）及び PASI 75 達成率は以下のように仮定した。

- イキセキズマブ投与群（Q2W、Q4W）の sPGA（0 又 1）及び PASI 75 達成率は 70%とした。
- エタネルセプト投与群の sPGA（0 又 1）達成率を 56%とし、PASI 75 達成率は 53%とした。
- プラセボ投与群の sPGA（0 又 1）及び PASI 75 達成率は 10%とした。

算出された被験者数は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 350 例、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 350 例、エタネルセプト投与群 350 例、プラセボ投与群 175 例の計 1225 例であった。したがって、本試験では無作為化被験者数を 1225 例とした。

2.7.6.8.1　試験成績

本項では、12 週時の中間解析のデータカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、すべての被験者が 12 週までの投与を完了した）までに得られた試験成績のうち、主要な結果を記載する。

2.7.6.8.1.1　被験者の内訳及び解析対象集団

スクリーニング期間、導入投与期間及び継続投与期間の被験者の内訳を図 2.7.6.8-2 に、解析対象集団の内訳を表 2.7.6.8-2 に示す。

同意が得られた 1783 例が本試験に組み入れられ、そのうち 1346 例が 0 週時に無作為化（2：2：2：1）され、ITT 解析対象集団に含まれた。その内訳は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 386 例、80 mg Q2W 投与群 385 例、エタネルセプト投与群 382 例、プラセボ投与群 193 例であった。残る 437 例は無作為化前に試験を中止した。ITT 解析対象集団 1346 例中 1180 例（87.7%）が PPS 解析対象集団に含まれた。1346 例中 1341 例（99.6%）が導入投与期間に治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた（表 2.7.6.8-2）。

全体の約 95%（1275 例）の被験者が導入投与期間の治験薬の投与を完了した。導入投与期間を完了した被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例を除いて、全例が継続投与期間に移行し、イキセキズマブの 80 mg Q4W 投与を受けた（図 2.7.6.8-2）。データカットオフ時点では、継続投与期間に移行した 1274 例のうち、94.7%（1207/1274 例）が試験継続中であり、70 例が後観察期間に移行していた。

2.7.6.8.1.1.1　中止理由の内訳

データベースからプログラムを用いて機械的に抽出した重大な逸脱を表 2.7.6.8-3（導入投与期間）及び表 2.7.6.8-4（継続投与期間）に示す。いずれの逸脱カテゴリーも被験者数は少なく、各投与群での分布状況から、これらの逸脱が解析及び結果の解釈へ及ぼす影響はないと考えられた。

プログラムで抽出不可能な逸脱は、モニタリング報告書を基に抽出した（表 2.7.6.8-1）。モニタリング報告書から抽出されたこれらの逸脱のうち、最も多い逸脱理由は、「再同意取得に関する管理上の不適切（例、再同意が逐次的に得られていなかった）」であった。1 つの実施医療機関がカナダの規制当局の指示により、治験を中止した（GCP 違反）。この中止による影響を受けた被験者は 3 例であった。

表 2.7.6.8-1 重大な逸脱の要約（導入投与期間及び継続投与期間）（RHBC 試験）

Descriptor	Total (N=1346) n (%)
Administrative	
Improper Reconsent (not timely, wrong version, not signed)	91 (6.8%)
Unqualified Study Personnel Performing Procedures	11 (0.8%)
Procedural	
One Hour Post Dose Vitals Not Performed at V2 or V7	45 (3.3%)
Physical Exam Not Performed	18 (1.3%)
Post Baseline Pregnancy/TB Test Not Performed	18 (1.3%)

Numbers are a summary of manually-generated patient-level protocol deviations provided through monitoring reports from the listing located in the Important Protocol Deviations appendix. Site-level deviations are also provided within the patient listings in the appendix and are not summarized here.
（RHBC 試験 CSR Table RHBC.10.3.）

表 2.7.6.8-2 解析対象集団の内訳（登録した全被験者）（RHBC 試験）

Period Population and Status	PBO n (%)	ETN n (%)	IXE80Q4W n (%)	IXE80Q2W n (%)	Total n (%)
Period 1 - Screening					
All Entered Patients					1783
Discontinued prior to Randomization					437
Period 2 - Induction Dosing					
Randomized Patients	193	382	386	385	1346
Intent to Treat (ITT)	193	382	386	385	1346
Completed Week 12 (% Relative to ITT)	183 (94.8%)	369 (96.6%)	360 (93.3%)	363 (94.3%)	1275 (94.7%)
Entered Follow-Up Period from Period 2 (% Relative to ITT)	2 (1.0%)	7 (1.8%)	17 (4.4%)	11 (2.9%)	37 (2.7%)
Discontinued from Period 2 without Entering Follow-Up Period (% Relative to ITT)	8 (4.1%)	6 (1.6%)	9 (2.3%)	11 (2.9%)	34 (2.5%)
Entered Long Term Extension Period (% Relative to ITT)	183 (94.8%)	369 (96.6%)	360 (93.3%)	362 (94.0%)	1274 (94.7%)
Completed Week 12 but did not Enter Long Term Extension Period, and Entered Follow-up Period (% Relative to ITT)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Per Protocol Set (PPS) (% relative to ITT)	165 (85.5%)	339 (88.7%)	338 (87.6%)	338 (87.8%)	1180 (87.7%)
Completed Week 12 (% Relative to PPS)	163 (98.8%)	335 (98.8%)	333 (98.5%)	332 (98.2%)	1163 (98.6%)
Safety (% Relative to ITT)	193 (100.0%)	382 (100.0%)	382 (99.0%)	384 (99.7%)	1341 (99.6%)
Completed Week 12 (% Relative to Safety)	183 (94.8%)	369 (96.6%)	360 (94.2%)	363 (94.5%)	1275 (95.1%)

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adds.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/07NOV2014/14:05

Period Population and Status	PBO/ IXE80Q4W n (%)	ETN/ IXE80Q4W n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q4W n (%)	Total n (%)
Period 3 - Long Term Extension					
Long Term Extension Period Population	183	369	360	362	1274
Completed Week 264	0	0	0	0	0
Entered Follow-Up Period	4	10	7	11	32
Discontinued from Period 3 without Entering Follow-Up Period	4	14	12	5	35
Ongoing	175	345	341	346	1207

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adds.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/07NOV2014/14:05

Period Population and Status	Treatment Assigned in Period 2 PBO n (%)	 ETN n (%)	 IXE80Q4W n (%)	 IXE80Q2W n (%)	 Total n (%)
Period 4 - Post Treatment Follow-Up					
Follow-Up Population	6	17	24	23	70
Completed Visit 801	4	15	21	20	60
Completed Visit 802	4	7	16	14	41
Completed Visit 803	0	0	0	1	1
Ongoing	3	7	5	7	22

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adds.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/t_dssm_st.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_dssm_st.rtf/07NOV2014/14:05

（RHBC 試験 CSR Table RHBC.14.1.）

表 2.7.6.8-3 重大な逸脱の内訳（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHBC 試験）

	PBO (N=193) n (%)	ETN (N=382) n (%)	IXE80Q4W (N=386) n (%)	IXE80Q2W (N=385) n (%)	Total IXE (N=771) n (%)	Total (N=1346) n (%)
Number of Patients with a major protocol deviation	50 (25.9%)	89 (23.3%)	85 (22.0%)	92 (23.9%)	177 (23.0%)	316 (23.5%)
Did not take any study medication	0	0	4 (1.0%)	1 (0.3%)	5 (0.6%)	5 (0.4%)
Took incorrect study medication	6 (3.1%)	21 (5.5%)	14 (3.6%)	12 (3.1%)	26 (3.4%)	53 (3.9%)
Failed to meet study inclusion criteria but was entered into the study	5 (2.6%)	8 (2.1%)	11 (2.8%)	10 (2.6%)	21 (2.7%)	34 (2.5%)
#1b Positive pregnancy test	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
#6 Improper informed consent	5 (2.6%)	7 (1.8%)	10 (2.6%)	10 (2.6%)	20 (2.6%)	32 (2.4%)
Met study exclusion criteria but was entered into the study	6 (3.1%)	12 (3.1%)	19 (4.9%)	16 (4.2%)	35 (4.5%)	53 (3.9%)
#10 Prior use of etanercept	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
#11 Received systemic non-biologic Ps therapy or phototherapy within 4 weeks or had topical Ps treatment within 2 weeks prior to baseline	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
#13 Concurrent or recent use of any biologic agent within the washout periods	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
#20 Have current or a history of lymphoproliferative disease, malignant disease, BCC, SCC, or cervical carcinoma in situ	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
#23 Presence of significant uncontrolled neuropsychiatric disorder or suicide related risk	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adprotdv.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/qc_t_pd_itt_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_pd_itt_i.rtf/07NOV2014/15:51

	PBO (N=193) n (%)	ETN (N=382) n (%)	IXE80Q4W (N=386) n (%)	IXE80Q2W (N=385) n (%)	Total IXE (N=771) n (%)	Total (N=1346) n (%)
#25 #26 #27 #28 Infection, immunocompromised host, or herpes zoster related	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
#29 Body temperature >=38 degree C (100.5 degree F)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
#30 Evidence or suspicion of active or latent TB	2 (1.0%)	3 (0.8%)	7 (1.8%)	7 (1.8%)	14 (1.8%)	19 (1.4%)
#31 Have uncontrolled arterial hypertension	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)	5 (0.4%)
#32 Positive for HIV antibody	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
#33 Have evidence of or test positive for hepatitis B	0	2 (0.5%)	5 (1.3%)	4 (1.0%)	9 (1.2%)	11 (0.8%)
#35c Platelet count <100,000 cells/microliter	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
#35d AST or ALT >2.5 times ULN	2 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	5 (0.4%)
#36 Have ECG abnormalities that are considered clinically significant	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
#37 Have allergy to rubber or latex	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
#38 Have any other condition that precludes the patient from following and completing the protocol	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Met study discontinuation criteria but continued to receive investigational product	1 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	4 (1.0%)	5 (0.6%)	8 (0.6%)
Patient became HBV DNA positive	1 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)	4 (0.5%)	6 (0.4%)
Platelet count <50,000 cells/microliter	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adprotdv.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/qc_t_pd_itt_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_pd_itt_i.rtf/07NOV2014/15:51

	PBO (N=193) n (%)	ETN (N=382) n (%)	IXE80Q4W (N=386) n (%)	IXE80Q2W (N=385) n (%)	Total IXE (N=771) n (%)	Total (N=1346) n (%)
Total WBC count <2000 cells/microliter	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Non-compliant with study medication regimen or double-dosing during the treatment period	17 (8.8%)	22 (5.8%)	21 (5.4%)	19 (4.9%)	40 (5.2%)	79 (5.9%)
Took prohibited concomitant medication	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)	4 (0.5%)	6 (0.4%)
Other	1 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)	0	3 (0.4%)	5 (0.4%)
Unqualified site personnel perform clinical safety and/or efficacy assessments	1 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)	0	3 (0.4%)	5 (0.4%)
Missing Data	27 (14.0%)	37 (9.7%)	41 (10.6%)	45 (11.7%)	86 (11.2%)	150 (11.1%)
Missing ECG: missing baseline or not having at least 1 postbaseline	23 (11.9%)	37 (9.7%)	39 (10.1%)	41 (10.6%)	80 (10.4%)	140 (10.4%)
Missing PASI: missing baseline or not having Week 12 measurement for patients who have completed week 12	1 (0.5%)	0	4 (1.0%)	0	4 (0.5%)	5 (0.4%)
Missing QIDS: missing baseline or not having at least 1 postbaseline	9 (4.7%)	3 (0.8%)	12 (3.1%)	11 (2.9%)	23 (3.0%)	35 (2.6%)
Missing lab chemistry and hematology: missing baseline or not having at least 1 postbaseline	1 (0.5%)	2 (0.5%)	5 (1.3%)	2 (0.5%)	7 (0.9%)	10 (0.7%)
Missing sPGA: missing baseline or not having Week 12 measurement for patients who have completed week 12	1 (0.5%)	0	4 (1.0%)	0	4 (0.5%)	5 (0.4%)

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adprotdv.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/qc_t_pd_itt_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_pd_itt_i.rtf/07NOV2014/15:51

（RHBC 試験 CSR Table RHBC.10.2.）

表 2.7.6.8-4 重大な逸脱の内訳（継続投与期間集団、継続投与期間）（RHBC 試験）

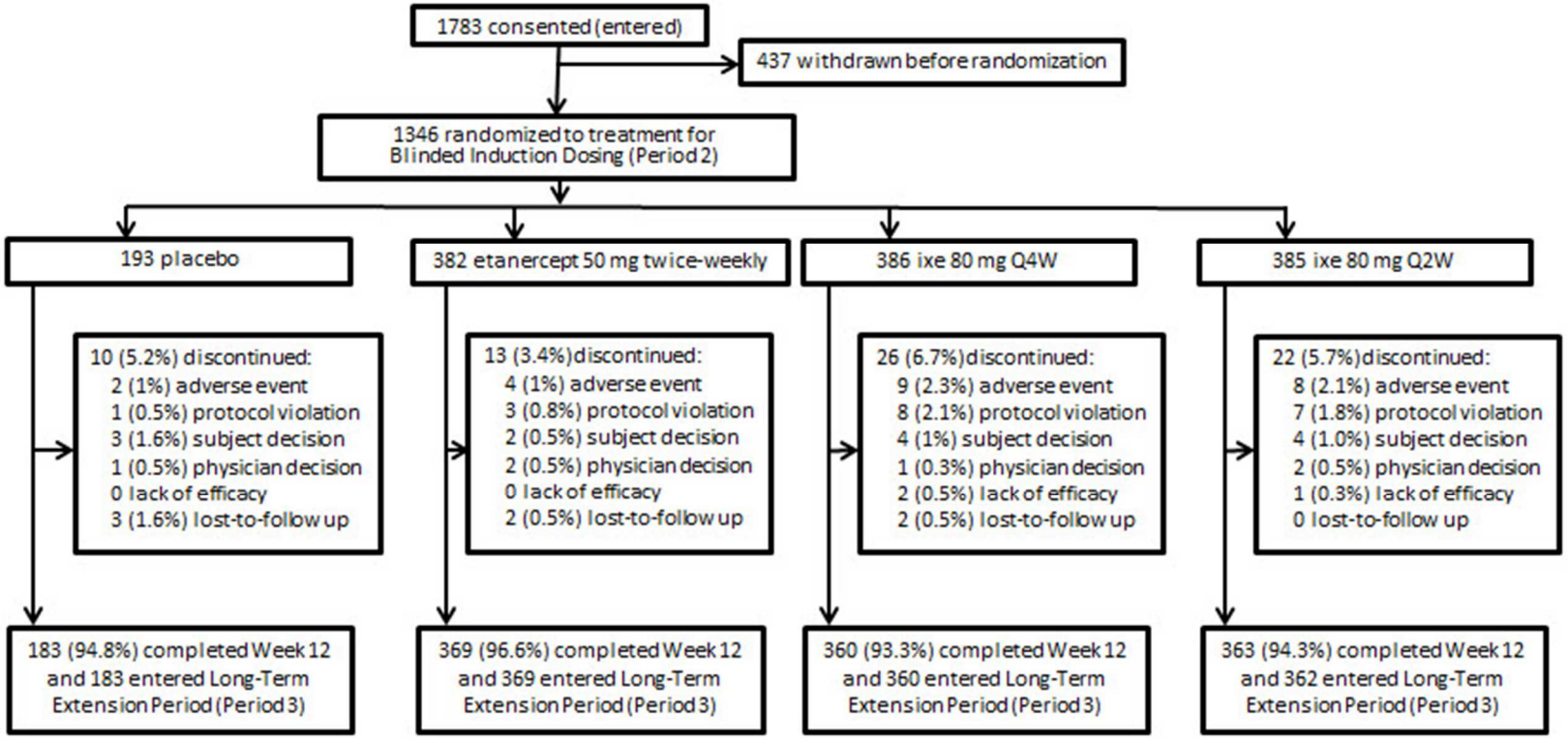
	PBO/ IXE80Q4W (N=183) n (%)	ETN/ IXE80Q4W (N=369) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=360) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q4W (N=362) n (%)	Total (N=1274) n (%)
Number of Patients with a major protocol deviation	62 (33.9%)	117 (31.7%)	121 (33.6%)	124 (34.3%)	424 (33.3%)
Took incorrect study medication	0	4 (1.1%)	0	1 (0.3%)	5 (0.4%)
Failed to meet study inclusion criteria but was entered into the study	3 (1.6%)	8 (2.2%)	9 (2.5%)	9 (2.5%)	29 (2.3%)
#1b Positive pregnancy test	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)
#6 Improper informed consent	3 (1.6%)	7 (1.9%)	8 (2.2%)	9 (2.5%)	27 (2.1%)
Met study exclusion criteria but was entered into the study	5 (2.7%)	9 (2.4%)	9 (2.5%)	10 (2.8%)	33 (2.6%)
#11 Received systemic non-biologic Ps therapy or phototherapy within 4 weeks or had topical Ps treatment within 2 weeks prior to baseline	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
#13 Concurrent or recent use of any biologic agent within the washout periods	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
#29 Body temperature >=38 degree C (100.5 degree F)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
#30 Evidence or suspicion of active or latent TB	2 (1.1%)	3 (0.8%)	4 (1.1%)	3 (0.8%)	12 (0.9%)
#31 Have uncontrolled arterial hypertension	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.2%)
#32 Positive for HIV antibody	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.1%)
#33 Have evidence of or test positive for hepatitis B	0	2 (0.5%)	3 (0.8%)	4 (1.1%)	9 (0.7%)

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adprotdv.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/qc_t_pd_itt_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_pd_ltep_lt.rtf/07NOV2014/15:51

	PBO/ IXE80Q4W (N=183) n (%)	ETN/ IXE80Q4W (N=369) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=360) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q4W (N=362) n (%)	Total (N=1274) n (%)
#35c Platelet count <100,000 cells/ microliter	1 (0.5%)	0	0	1 (0.3%)	2 (0.2%)
#35d AST or ALT >2.5 times ULN	1 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (0.3%)
Met study discontinuation criteria but continued to receive investigational product	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
Patient became pregnant	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
Non-compliant with study medication regimen or double-dosing during the treatment period	55 (30.1%)	96 (26.0%)	103 (28.6%)	102 (28.2%)	356 (27.9%)
Took prohibited concomitant medication	0	1 (0.3%)	0	3 (0.8%)	4 (0.3%)
Other	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
Unqualified site personnel perform clinical safety and/or efficacy assessments	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
Missing Data	1 (0.5%)	4 (1.1%)	6 (1.7%)	2 (0.6%)	13 (1.0%)
Missing QIDS: missing baseline or not having at least 1 postbaseline	1 (0.5%)	4 (1.1%)	6 (1.7%)	2 (0.6%)	13 (1.0%)
Missing lab chemistry and hematology: missing baseline or not having at least 1 postbaseline	1 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	4 (0.3%)

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adprotdv.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/qc_t_pd_itt_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_pd_ltep_lt.rtf/07NOV2014/15:51

（RHBC 試験 CSR Table RHBC.14.10.）



Note:
One of the patients ([redacted]) in IXE80Q4W treatment group discontinued study treatment due to a pre-existing condition (hypertension). This patient is included in this figure, but not included in the adverse event analysis tables.
One additional patient ([redacted]) in IXE80Q2W treatment group discontinued study treatment due to an adverse event (osteomyelitis) after completing the induction dosing period (Week 12) and was not entered or dosed in the long term extension period. This patient/event is not included in this figure, but is included in the adverse event analysis tables.
（RHBC 試験 CSR Figure RHBC.10.1.）

図 2.7.6.8-2 被験者の内訳（スクリーニング期間、導入投与期間及び継続投与期間）（RHBC 試験）

ITT 解析対象集団を対象とした中止理由の内訳を表 2.7.6.8-5（導入投与期間）及び表 2.7.6.8-14（導入投与期間及び継続投与期間）に示す。

導入投与期間に被験者の 5.3%（71/1346 例）が試験を中止した。中止理由の内訳（1%以上）は、有害事象 1.7%（23/1346 例）、治験実施計画書からの逸脱 1.4%（19/1346 例）、被験者の意思 1.0%（13/1346 例）であった（表 2.7.6.8-5）。

導入投与期間及び継続投与期間（データカットオフ日まで）では、1346 例中 117 例（8.7%）が試験を中止した。中止理由の内訳（1%以上）は、有害事象 2.4%（32/1346 例）、被験者の意思 2.2%（30/1346 例）、効果不十分 1.1%（15/1346 例）であった（表 2.7.6.8-14）。

表 2.7.6.8-5 中止理由の内訳（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHBC 試験）

	PBO (N=193) n (%)	ETN (N=382) n (%)	IXE80Q4W (N=386) n (%)	IXE80Q2W (N=385) n (%)	Total IXE (N=771) n (%)	Total (N=1346) n (%)
Number of Patients						
Completed Period	183 (94.8%)	369 (96.6%)	360 (93.3%)	363 (94.3%)	723 (93.8%)	1275 (94.7%)
Discontinued from Period	10 (5.2%)	13 (3.4%)	26 (6.7%)	22 (5.7%)	48 (6.2%)	71 (5.3%)
Reason for Treatment Discontinuation						
Adverse Event	2 (1.0%)	4 (1.0%)	9 (2.3%)	8 (2.1%)	17 (2.2%)	23 (1.7%)
Protocol Violation	1 (0.5%)	3 (0.8%)	8 (2.1%)	7 (1.8%)	15 (1.9%)	19 (1.4%)
Subject Decision	3 (1.6%)	2 (0.5%)	4 (1.0%)	4 (1.0%)	8 (1.0%)	13 (1.0%)
Investigator Decision	1 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)	6 (0.4%)
Lack of Efficacy	0	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)	3 (0.2%)
Lost to Follow Up	3 (1.6%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	2 (0.3%)	7 (0.5%)

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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.
[1] p-value from Fisher's exact test, Monte Carlo estimates of exact p-values are used for overall comparison.
* - p-value <= 0.05.
One of the patients ([redacted]) in IXE80Q4W treatment group discontinued study treatment due to a pre-existing condition (hypertension). This patient is included in this table, but not included in the adverse event analysis tables.
One additional patient ([redacted]) in IXE80Q2W treatment group discontinued study treatment due to an adverse event (osteomyelitis) after completing the induction dosing period (Week 12) and was not entered or dosed in the long term extension period. This patient/event is not included in this table, but is included in the adverse event analysis tables.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adds.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/t_dsac_itt_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_dsac_itt_i.rtf/07NOV2014/13:54

	p-value [1]					
	Overall	IXE80Q4W vs. PBO	IXE80Q4W vs. ETN	IXE80Q2W vs. PBO	IXE80Q2W vs. ETN	ETN vs. PBO
Number of Patients						
Completed Period						
Discontinued from Period	0.196	0.585	0.047*	0.850	0.166	0.368
Reason for Treatment Discontinuation						
Adverse Event	0.451	0.352	0.263	0.508	0.384	>0.999
Protocol Violation	0.331	0.284	0.223	0.279	0.341	>0.999
Subject Decision	0.650	0.691	0.686	0.691	0.686	0.341
Investigator Decision	0.900	>0.999	0.623	>0.999	>0.999	>0.999
Lack of Efficacy	0.790	0.555	0.499	>0.999	>0.999	NA
Lost to Follow Up	0.093	0.340	>0.999	0.037*	0.248	0.341

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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.
[1] p-value from Fisher's exact test, Monte Carlo estimates of exact p-values are used for overall comparison.
* - p-value <= 0.05.
One of the patients ([redacted]) in IXE80Q4W treatment group discontinued study treatment due to a pre-existing condition (hypertension). This patient is included in this table, but not included in the adverse event analysis tables.
One additional patient ([redacted]) in IXE80Q2W treatment group discontinued study treatment due to an adverse event (osteomyelitis) after completing the induction dosing period (Week 12) and was not entered or dosed in the long term extension period. This patient/event is not included in this table, but is included in the adverse event analysis tables.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adds.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/t_dsac_itt_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_dsac_itt_i.rtf/07NOV2014/13:54

（RHBC 試験 CSR Table RHBC.10.1.）

2.7.6.8.1.2　被験者背景

ITT 解析対象集団を対象とした人口統計学的データ及びベースライン特性を表 2.7.6.8-15 に示す。

ベースライン時の年齢の平均値は 45.8 歳、68.2%（918/1346 例）が男性で、92.7%（1248/1346 例）が白人であった。被験者は、中央アメリカ／南アメリカ（7.6%）、ヨーロッパ（43.8%）及び北アメリカ（48.7%）から参加した。体重及び体格指数（BMI）の平均値は 91.20 kg 及び 30.49 kg/m^2 であった。罹病期間の中央値（範囲）は 16.04 年（0.4～63.4 年）、BSA に占める乾癬病変の割合の平均値は 28.3%であった。ベースライン時の sPGA スコアは、sPGA（3）、sPGA（4）及び sPGA（5）がそれぞれ 51.7%（695/1343 例）、43.3%（581/1343 例）及び 5.0%（67/1343 例）であり、PASI スコアの平均値は 20.89 であったことから、本試験に組み入れられた被験者は中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者であったことが示された。全体的に各投与群でベースライン特性に臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.8.1.3　有効性

本項では、ITT 解析対象集団での 12 週時までの導入投与期間における結果を示す。

2.7.6.8.1.3.1　主要評価項目

主要評価項目の 12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率について、Gate-keeping 法による検定結果の要約を表 2.7.6.8-6 に示す。

12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率について、事前に規定した Gate-keeping 法に基づくすべての検定で統計学的に有意な結果が得られたことから、プラセボ投与群に対するイキセキズマブ投与群の優越性、及びエタネルセプト投与群に対するイキセキズマブ投与群の非劣性及び優越性が示された。

表 2.7.6.8-6　Gate-keeping 法を用いた主要評価項目検定結果の要約
（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHBC 試験）

Gatekeeping Testing Procedure	Treatment Comparison	p-Value or 97.5% CI	2-Sided Significance Level (α) or Margin	Result of Significance Test
Primary - Week 12				
P1 (Test 1) – sPGA (0,1)	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S
(第 2.7.6.8.1.3.1.1.1 項)	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S
P2 (Test 2) – PASI 75	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S
(第 2.7.6.8.1.3.1.1.2 項)	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S
P3 (Test 3) – sPGA (0,1) Non-inferiority to ETN	ETN vs. PBO	<0.001	0.05	S
Fixed Margin Approach	IXE80Q2W vs. ETN	(31.7%, 46.1%)	-12%	NI
(第 2.7.6.8.1.3.1.2.1 項)	IXE80Q4W vs. ETN	(26.3%, 41.3%)	-12%	NI
P4 (Test 4) – PASI 75 Non-	ETN vs. PBO	<0.001	0.05	S

Gatekeeping Testing Procedure	Treatment Comparison	p-Value or 97.5% CI	2-Sided Significance Level (α) or Margin	Result of Significance Test
inferiority to ETN				
Fixed Margin Approach	IXE80Q2W vs. ETN	(27.0%, 40.7%)	-12%	NI
(第 2.7.6.8.1.3.1.2.2 項)	IXE80Q4W vs. ETN	(23.7%, 37.9%)	-12%	NI
P5 (Test 5) – sPGA (0,1) Superiority to ETN				
Fixed Margin Approach	IXE80Q2W vs. ETN	(31.7%, 46.1%)	0	Sup
(第 2.7.6.8.1.3.1.3.1 項)	IXE80Q4W vs. ETN	(26.3%, 41.3%)	0	Sup
P6 (Test 6) – PASI 75 Superiority to ETN				
Fixed Margin Approach	IXE80Q2W vs. ETN	(27.0%, 40.7%)	0	Sup
(第 2.7.6.8.1.3.1.3.2 項)	IXE80Q4W vs. ETN	(23.7%, 37.9%)	0	Sup

Abbreviations: CI = confidence interval; ETN = Etanercept; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg every 4 weeks; NI = deemed non-inferiority; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = Placebo; S = significant; sPGA = static Physician Global Assessment; Sup = deemed superior.
（RHBC 試験 CSR Table RHBC.11.2.）

2.7.6.8.1.3.1.1　プラセボに対する優越性の検討

2.7.6.8.1.3.1.1.1　sPGA（0 又は 1）（プラセボとの比較）

12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 75.4%（291/386 例）及び 80 mg Q2W 投与群 80.5%（310/385 例）であり、プラセボ投与群 6.7%（13/193 例）と比較して有意に高かった（いずれも $p<0.001$）（表 2.7.6.8-7）。

表 2.7.6.8-7　12 週時における sPGA（0 又は 1）達成率のプラセボとの比較（NRI）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHBC 試験）

	PBO (N=193) n (%)	ETN (N=382) n (%)	IXE80Q4W (N=386) n (%)	IXE80Q2W (N=385) n (%)	Total IXE (N=771) n (%)	Total (N=1346) n (%)
sPGA (0,1) at Week 12 (NRI)	13 (6.7%)	159 (41.6%)	291 (75.4%)	310 (80.5%)	601 (78.0%)	773 (57.4%)
p-value [1] vs. PBO		<0.001	<0.001	<0.001		
p-value [1] vs. ETN			<0.001	<0.001		

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203502/data/analysis/adqsspga.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203502/prog/tables/t_spgapasiitchresp_nri.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203502/prog/tables/t_spgaresp01_nri_itt_i.rtf/29OCT2014/03:06

（RHBC 試験 CSR Table RHBC.11.3.）

2.7.6.8.1.3.1.1.2　　PASI 75（プラセボとの比較）

12 週時の PASI 75 達成率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 84.2%（325/386 例）及び 80 mg Q2W 投与群 87.3%（336/385 例）であり、プラセボ投与群 7.3%（14/193 例）と比較して有意に高かった（いずれも $p<0.001$）（表 2.7.6.8-8）。

表 2.7.6.8-8　12 週時における PASI 75 達成率のプラセボとの比較（NRI）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHBC 試験）

	PBO (N=193) n (%)	ETN (N=382) n (%)	IXE80Q4W (N=386) n (%)	IXE80Q2W (N=385) n (%)	Total IXE (N=771) n (%)	Total (N=1346) n (%)
PASI 75 at Week 12 (NRI)	14 (7.3%)	204 (53.4%)	325 (84.2%)	336 (87.3%)	661 (85.7%)	879 (65.3%)
p-value [1] vs. PBO		<0.001	<0.001	<0.001		
p-value [1] vs. ETN			<0.001	<0.001		

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203502/data/analysis/adqspasi.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203502/prog/tables/t_spgapasiitchresp_nri.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203502/prog/tables/t_pasi75resp_nri_itt_i.rtf/29OCT2014/03:08

（RHBC 試験 CSR Table RHBC.11.4.）

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）

米国食品医薬品局（FDA）の fixed-margin approach を用いたイキセキズマブ各投与群のエタネルセプトに対する非劣性の検討結果を以下に示す。

fixed-margin approach では、sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率において、投与群間の差（イキセキズマブ各投与群 – エタネルセプト投与群）の 97.5% 信頼区間（両側）の下限値における非劣性マージンを-12.0%とし、これを超える場合にエタネルセプト投与群に対するイキセキズマブ投与群の非劣性が示されるとした。非劣性が示された場合には、エタネルセプト投与群に対する優越性の可能性も検討した（第 2.7.6.8.1.3.1.3 項）。

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）

12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）において、イキセキズマブ各投与群とエタネルセプト投与群との差の 97.5%信頼区間（両側）の下限値は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 26.28%及び 80 mg Q2W 投与群で 31.66%であった。いずれのイキセキズマブ投与群でも非劣性マージン（-12.0%）を超えており、エタネルセプト投与群に対する非劣性が示された（fixed-margin approach）（表 2.7.6.8-9）。

表 2.7.6.8-9　12 週時における sPGA（0 又は 1）達成率のエタネルセプトに対する非劣性及び優越性の検討（NRI）（fixed-margin approach）（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHBC 試験）

	PBO (N=193) n (%)	ETN (N=382) n (%)	IXE80Q4W (N=386) n (%)	IXE80Q2W (N=385) n (%)	Total IXE (N=771) n (%)	Total (N=1346) n (%)
sPGA (0,1) at Week 12 (NRI)	13 (6.7%)	159 (41.6%)	291 (75.4%)	310 (80.5%)	601 (78.0%)	773 (57.4%)
p-value [1] vs. PBO		<0.001	<0.001	<0.001		
p-value [1] vs. ETN			<0.001	<0.001		
IXE-ETN			33.77%	38.90%		
97.5% CI for (IXE-ETN) [2]			(26.28%, 41.26%)	(31.66%, 46.14%)		

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; CI = confidence interval; NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.
[2] Confidence intervals are constructed using the simple asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution). The lower bound of 97.5% CI is used to determine the non-inferiority and the superiority to Etanercept.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203502/data/analysis/adqsspga.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203502/prog/tables/t_spgapasiresp_nri_fma.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203502/prog/tables/t_spgaresp_nri_fma_itt_i.rtf/29OCT2014/03:06

（RHBC 試験 CSR Table RHBC.11.5.）

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）

12 週時の PASI 75 達成率（NRI）において、イキセキズマブ各投与群とエタネルセプト投与群との差の 97.5%信頼区間（両側）の下限値は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 23.72%及び 80 mg Q2W 投与群 27.00%であった。いずれのイキセキズマブ投与群でも非劣性マージン（-12.0%）を超えており、エタネルセプト投与群に対する非劣性が示された（fixed-margin approach）（表 2.7.6.8-10）。

表 2.7.6.8-10 12 週時における PASI 75 達成率のエタネルセプトに対する非劣性及び優越性の検討（NRI）（fixed-margin approach）
（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHBC 試験）

	PBO (N=193) n (%)	ETN (N=382) n (%)	IXE80Q4W (N=386) n (%)	IXE80Q2W (N=385) n (%)	Total IXE (N=771) n (%)	Total (N=1346) n (%)
PASI 75 at Week 12 (NRI)	14 (7.3%)	204 (53.4%)	325 (84.2%)	336 (87.3%)	661 (85.7%)	879 (65.3%)
p-value [1] vs. PBO		<0.001	<0.001	<0.001		
p-value [1] vs. ETN			<0.001	<0.001		
IXE-ETN			30.79%	33.87%		
97.5% CI for (IXE-ETN) [2]			(23.72%, 37.87%)	(27.00%, 40.74%)		

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; CI = confidence interval; NRI = non-responder imputation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
[1] Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by pooled center.
[2] Confidence intervals are constructed using the simple asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution). The lower bound of 97.5% CI is used to determine the non-inferiority and the superiority to Etanercept.

Dataset: //projects/elyli203505/stats/primary/203502/data/analysis/adqspasi.sas7bdat
Program: //projects/elyli203505/stats/primary/203502/prog/tables/t_spgapasiresp_nri_fma.sas
Output: //projects/elyli203505/stats/primary/203502/prog/tables/t_pasi75resp_nri_fma_itt_i.rtf/29OCT2014/03:08

（RHBC 試験 CSR Table RHBC.11.7.）

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）

イキセキズマブ各投与群において、エタネルセプト投与群に対する非劣性（fixed-margin approach）が示されたことから、エタネルセプト投与群に対するイキセキズマブ各投与群の優越性を検討した。sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI 75 達成率において、投与群間の差（イキセキズマブ各投与群 − エタネルセプト投与群）の 97.5%信頼区間（両側）の下限値が 0 を超えた場合は、エタネルセプト投与群に対するイキセキズマブ投与群の優越性が示されると判断した。

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）

12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）において、投与群間の差（イキセキズマブ各投与群 − エタネルセプト投与群）の 97.5%信頼区間（両側）の下限値は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 26.28%及び 80 mg Q2W 投与群で 31.66%であった。いずれのイキセキズマブ投与群でも 0 を超えており、エタネルセプト投与群に対する優越性が示された（fixed-margin approach）（表 2.7.6.8-9）。

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）

12 週時の PASI 75 達成率（NRI）において、投与群間の差（イキセキズマブ各投与群 − エタネルセプト投与群）の 97.5%信頼区間（両側）の下限値は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 23.72%及び 80 mg Q2W 投与群で 27.00%であった。いずれのイキセキズマブ投与群でも 0 を超えていたことから、エタネルセプト投与群に対する優越性が示された（fixed-margin approach）（表 2.7.6.8-10）。

2.7.6.8.1.3.2　副次的評価項目

2.7.6.8.1.3.2.1　主な副次的評価項目

12 週時の主な副次的評価項目［sPGA（0）、PASI 90、PASI 100、ベースライン時に Itch NRS スコアが 4 以上の被験者のうち Itch NRS スコアが 4 以上改善した被験者の割合、DLQI スコアのベースラインからの変化量及び爪に病変を認める被験者における NAPSI のベースラインからの変化量］について、Gate-keeping 法による検定結果の要約を表 2.7.6.8-11 に示す。

12 週時の主な副次的評価項目について、事前に規定した Gate-keeping 法に基づくすべての検定で統計学的に有意（いずれも $p<0.001$）な結果が得られたことから、プラセボ投与群に対するイキセキズマブ投与群の優越性、及びエタネルセプト投与群に対するイキセキズマブ投与群の非劣性及び優越性が示された。

表 2.7.6.8-11 Gate-keeping 法を用いた主な副次評価項目検定結果の要約
（ITT 解析対象集団、導入投与期間）（RHBC 試験）

Gatekeeping Testing Procedure	Treatment Comparison	p-Value	2-Sided Significance Level (α)	Result of Significance Test
Secondary				
S1 (Test 7) – sPGA (0) at Week 12	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S
(第 2.7.6.8.1.3.2.1.1 項)	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S
S2 (Test 8) – PASI 90 at Week 12	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S
(第 2.7.6.8.1.3.2.1.2 項)	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S
S3(Test 9) – PASI 100 at Week 12	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S
(第 2.7.6.8.1.3.2.1.3 項)	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S
S4 (Test 10) – sPGA (0) at Week 12 Superiority to ETN	IXE80Q2W vs. ETN	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs. ETN	<0.001	0.025	S
S5 (Test 11) – PASI 90 at Week 12 Superiority to ETN	IXE80Q2W vs. ETN	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs. ETN	<0.001	0.025	S
S6 (Test 12) – PASI 100 at Week 12 Superiority to ETN	IXE80Q2W vs. ETN	<0.001	0.025	S
	IXE80Q4W vs. ETN	<0.001	0.025	S
S7 (Test 13) –Itch NRS at Week 12	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S
(第 2.7.6.8.1.3.2.1.4 項)	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S
S8 (Test 14) –DLQI at Week 12	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S
(第 2.7.6.8.1.3.2.1.5 項)	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S
S9 (Test 15) – NAPSI at Week 12	IXE80Q2W vs. PBO	<0.001	0.025	S
(第 2.7.6.8.1.3.2.1.6 項)	IXE80Q4W vs. PBO	<0.001	0.025	S

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.
（RHBC 試験 CSR Table RHBC.11.11.）

2.7.6.8.1.3.2.1.1 sPGA（0）

12 週時の sPGA（0）達成率（NRI）を表 2.7.6.8-16 に示す。

12 週時の sPGA（0）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 36.0%（139/386 例）及び 80 mg Q2W 投与群 40.3%（155/385 例）であり、エタネルセプト投与群の 8.6%（33/382 例）及びプラセボ投与群の 0%（0/193 例）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.8-16）。

2.7.6.8.1.3.2.1.2 PASI 90

12 週時の PASI 90 達成率（NRI）を表 2.7.6.8-17 に示す。

12 週時の PASI 90 達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 65.3%（252/386 例）及び 80 mg Q2W 投与群で 68.1%（262/385 例）であり、エタネルセプト投与群の 25.7%

（98/382 例）及びプラセボ投与群の 3.1%（6/193 例）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.8-17）。

2.7.6.8.1.3.2.1.3 PASI 100

12 週時の PASI 100 達成率（NRI）を表 2.7.6.8-18 に示す。

12 週時の PASI 100 達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 35.0%（135/386 例）及び 80 mg Q2W 投与群で 37.7%（145/385 例）であり、エタネルセプト投与群の 7.3%（28/382 例）及びプラセボ投与群の 0%（0/193 例）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.8-18）。

2.7.6.8.1.3.2.1.4 Itch NRS

ITT 解析対象集団のうちベースラインの Itch NRS スコアが 4 以上の被験者集団を対象に、導入投与期間に Itch NRS スコアがベースラインから 4 以上減少した被験者の例数及び割合（NRI）を表 2.7.6.8-19 に示す。

12 週時に Itch NRS スコアがベースラインから 4 以上減少した被験者の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 79.9%（250/313 例）及び 80 mg Q2W 投与群で 82.5%（264/320 例）であり、プラセボ投与群の 20.9%（33/158 例）と比較していずれも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.8-19）。

2.7.6.8.1.3.2.1.5 DLQI

導入投与期間の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.8-20 に示す。

ベースライン時の DLQI 総スコアの平均値は、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で同様であった。

12 週時の DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で−9.6 及び 80 mg Q2W 投与群で−10.2 であり、プラセボ投与群の−1.7 と比較していずれも統計学的に有意な減少が認められた（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.8-20）。

2.7.6.8.1.3.2.1.6 NAPSI

ITT 解析対象集団のうちベースライン時に爪に病変を認める被験者における、導入投与期間の NAPSI スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.8-21 に示す。

爪に病変を認める被験者における 12 週時の NAPSI 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−9.9793 及び 80 mg Q2W 投与群で−10.4145 であり、プラセボ投与群の 1.6362 と比較していずれも統計学的に有意な減少が認められた（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.8-21）。

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）

Gate-keeping 法による多重性の調整を行わなかったその他の副次的評価項目の結果を以下に示す。

2.7.6.8.1.3.2.2.1　sPGA

導入投与期間における各時点の sPGA（0 又は 1）達成率及び sPGA（0）達成率を表 2.7.6.8-22 に示す。sPGA（0 又は 1）達成率及び sPGA（0）達成率の経時的変化を図 2.7.6.8-3 及び図 2.7.6.8-4 に、sPGA（0 又は 1）を達成するまでの期間を表 2.7.6.8-23 に示す。

12 週時までの sPGA（0 又は 1）達成率は、エタネルセプト投与群及び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高く推移し、統計学的に有意な差が 1 週時より認められた（p<0.001～P=0.002）（表 2.7.6.8-22、図 2.7.6.8-3）。

12 週時までの sPGA（0）達成率は、エタネルセプト投与群及び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高く推移し、統計学的に有意な差が 4 週時より認められた（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.8-22、図 2.7.6.8-4）。

12 週時までの sPGA（0 又は 1）を達成するまでの期間は、エタネルセプト投与群及び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に短かった（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.8-23）。

2.7.6.8.1.3.2.2.2　PASI

導入投与期間における各時点の PASI 50 達成率（NRI）を図 2.7.6.8-6 に、PASI 75 達成率（NRI）を図 2.7.6.8-7 に、PASI 90 達成率（NRI）を図 2.7.6.8-8 に、PASI 100 達成率（NRI）を図 2.7.6.8-9 に示す。

PASI 50 及び PASI 75 達成率は、エタネルセプト投与群及び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 1 週時より統計学的に有意に高く（p<0.001～p=0.037）、PASI 90 及び PASI 100 達成率では、それぞれ 2 週時及び 4 週時より統計学的に有意に高かった（p<0.001～p=0.004）（図 2.7.6.8-6、図 2.7.6.8-7、図 2.7.6.8-8、図 2.7.6.8-9）。

2.7.6.8.1.3.2.2.3　BSA

導入投与期間の各時点の BSA に占める乾癬病変の割合のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.8-24 に示す。

12 週時までの BSA に占める乾癬病変の割合のベースラインからの変化量は、エタネルセプト投与群及び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 1 週時より統計学的に有意な改善が認められた（いずれも p<0.001）。

2.7.6.8.1.3.2.2.4　NAPSI

導入投与期間の各時点の NAPSI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）を表 2.7.6.8-21 に示す。

NAPSI スコアのベースラインからの変化量は、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でも 1 週時より統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001～P=0.022）。

12 週時における NAPSI スコアのベースラインからの改善率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でも統計学的に有意な改善が認められた（いずれも p<0.001）。

2.7.6.8.1.3.2.2.5 PSSI

導入投与期間の各時点の PSSI スコアのベースラインからの変化量及び改善率（MMRM）を表 2.7.6.8-25 に示す。

PSSI スコアのベースラインからの変化量は、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でも 1 週時より統計学的に有意な改善が認められた（いずれも p<0.001）。

12 週時の PSSI スコアのベースラインからの改善率は、エタネルセプト投与群及び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（いずれも p<0.001）。

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

掌蹠に病変を認める被験者における導入投与期間の PPASI 50、PPASI 75、PPASI 100 達成率（NRI）を表 2.7.6.8-26 に、ベースラインからの改善率（MMRM）を表 2.7.6.8-27 に示す。

PPASI 75 達成率は、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でも 4 週時より統計学的に有意な改善が認められた（いずれも p<0.001～P=0.001）。

PPASI スコアのベースラインからの改善率（MMRM）は、エタネルセプト投与群及びプラセボ投与群と比較して、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 1 週時に統計学的に有意な改善が認められた（p=0.013 及び p=0.035）。

2.7.6.8.1.3.3 ヘルスアウトカム

2.7.6.8.1.3.3.1 Itch NRS

導入投与期間の Itch NRS スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.8-28 に示す。ベースラインの Itch NRS スコアが 4 以上の被験者集団のうち、Itch NRS スコアが 4 以上改善した被験者の割合（MMRM）を表 2.7.6.8-29 に、Itch NRS スコアが 2 以下に減少した被験者の割合（NRI）を表 2.7.6.8-30 に示す。ITT 解析対象集団のうち、12 週時に sPGA（0）を達成した被験者集団を対象とした、Itch NRS スコアが 0 の被験者の割合を表 2.7.6.8-31 に示す。

ベースラインの Itch NRS スコアの平均値（標準偏差）は 6.3（2.6）であった。投与群間で偏りは認められなかった。

導入投与期間の Itch NRS 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、MMRM）は、エタネルセプト投与群及び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 1 週時より統計学的に有意に改善し（いずれも p<0.001）、この有意な改善は導入投与期間中維持された。12 週時の Itch NRS 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、MMRM）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で−4.9、80 mg Q2W 投与群で−5.1 であり、プラセボ投与群の−0.6 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）。また、エタネルセプト投与群の−3.9 との比較においても統計学的に有意な改善が認められた（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.8-28）。

ベースラインの Itch NRS スコアが 4 以上の被験者のうち、12 週時に Itch NRS スコアが 4 以上改善した被験者の割合（推定値）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 86%（n=298）及び 80 mg Q2W 投与群で 89%（n=302）であり、プラセボ投与群の 20%（n=150）及びエタネルセプト投与群の 69%（n=302）と比較して、統計学的に有意な改善が認められた（categorical MMRM、いずれも p<0.001）（表 2.7.6.8-29）。

ベースラインの Itch NRS スコアが 4 以上の被験者のうち、12 週時に Itch NRS スコアが 2 以下に改善した被験者の割合（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 73.2%（229/313 例）及び 80 mg Q2W 投与群で 78.1%（250/320 例）であり、プラセボ投与群の 12.0%（19/158 例）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）（表 2.7.6.8-30）。

12 週時に sPGA（0）を達成した被験者のうち、約 2/3 の被験者で Itch NRS スコア（12 週時）が 0 であった。プラセボ投与群では、sPGA（0）かつ Itch NRS スコア 0 を達成した被験者はいなかった（表 2.7.6.8-31）。

2.7.6.8.1.3.3.2　DLQI

ITT 解析対象集団を対象とした導入投与期間の 12 週時における DLQI 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-20 に示す。

12 週時における DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値、MMRM）は、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（いずれも p<0.001）。この統計学的に有意な改善は 2 週時から認められ、その後 12 週時まで維持された。プラセボ投与群及びエタネルセプト投与群との比較においても、いずれのイキセキズマブ投与群でも 2 週時から統計学的に有意な改善が認められた（いずれも p<0.001）。

2.7.6.8.1.3.3.3　QIDS-SR16

ITT 解析対象集団のうち、ベースラインの QIDS-SR16 全スコアが 11 以上の被験者集団を対象とした、12 週時における QIDS-SR16 全スコアのベースラインからの変化量（LOCF；ANCOVA）を表 2.7.6.8-32 に示す。

ITT 解析対象集団のうち、ベースラインの QIDS-SR16 全スコアが 11 以上の被験者集団のベースラインの QIDS-SR16 全スコアの平均値（標準偏差）は 14.0（2.5）であった。

12 週時における QIDS-SR16 全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、LOCF）（標準誤差）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で−6.8（0.84）、80 mg Q2W 投与群で−8.1（0.93）であり、いずれの投与群でもベースラインから統計学的に有

意に改善した（いずれも p<0.001）。プラセボ投与群との比較では、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（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群：p=0.016、80 mg Q2W 投与群：p=0.002）（表 2.7.6.8-32）。

2.7.6.8.1.3.3.4　WPAI-PSO

ITT 解析対象集団を対象とした、12 週時における WPAI-PSO スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-33（LOCF；ANCOVA）及び表 2.7.6.8-34（mBOCF；ANCOVA）に示す。

12 週時の WPAI-PSO において、欠勤、労働時間、仕事の生産性の低下及び日常の活動障害の変化量（LOCF 及び mBOCF）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でも統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001～p=0.045）。

2.7.6.8.1.3.3.5　SF-36

ITT 解析対象集団を対象とした、12 週時における SF-36 の PCS 及び MCS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-35（LOCF；ANCOVA）及び表 2.7.6.8-36（mBOCF；ANCOVA）に示す。

12 週時における SF-36 の PCS 及び MCS スコアの平均変化量（LOCF 及び mBOCF）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でも統計学的に有意に改善した（いずれも p<0.001）。エタネルセプト投与群との比較では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で PCS 及び MCS に統計学的に有意な改善が認められた［PCS：P=0.048（LOCF）、MCS：P=0.044（LOCF）、P=0.032（mBOCF）］。

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

12 週時における被験者による疾患活動性の全般的評価は、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でも統計学的に有意に減少し（いずれも p<0.001）、ベースラインからの有意な改善が認められた。

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）

ITT 解析対象集団における治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体（TE-ADA）発現有無別（陽性／陰性）の 12 週時における sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率（NRI）を表 2.7.6.8-37 に、中和抗体発現有無別（陽性／陰性）の 12 週時における sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率（NRI）を表 2.7.6.8-38 に示す。また、TE-ADA 発現の有無別（陽性／陰性）の 12 週時における PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率（NRI）を表 2.7.6.8-39 に、中和抗体発現の有無別（陽性／陰性）の 12 週時における PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率（NRI）を表 2.7.6.8-40 に示す。

TE-ADA 発現有無別（陽性／陰性）の 12 週時における sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の TE-ADA 陽性例でそれぞれ 71.2%（37/52 例）及び 23.1%（12/52 例）、陰性例でそれぞれ 77.9%（254/326 例）及び 39.0%

（127/326 例）であった（NRI）。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群では、TE-ADA 陽性例でそれぞれ 69.6%（16/23 例）及び 30.4%（7/23 例）、陰性例でそれぞれ 82.3%（292/355 例）及び 41.1%（146/355 例）であった（NRI）（表 2.7.6.8-37）。

TE-ADA 発現有無別（陽性／陰性）の 12 週時における PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の TE-ADA 陽性例でそれぞれ 78.8%（41/52 例）、61.5%（32/52 例）、21.2%（11/52 例）、陰性例でそれぞれ 87.1%（284/326 例）、67.5%（220/326 例）、38.0%（124/326 例）であった（NRI）。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群では、TE-ADA 陽性例でそれぞれ 69.6%（16/23 例）、47.8%（11/23 例）、30.4%（7/23 例）、陰性例でそれぞれ 89.6%（318/355 例）、70.1%（249/355 例）、38.3%（136/355 例）であった（NRI）（表 2.7.6.8-39）。

12 週時のイキセキズマブ投与併合群において、TE-ADA 陽性例 75 例中、中和抗体陽性が認められた被験者は、6 例（8.0%）であった。この 6 例のうち、12 週時に sPGA（0 又は 1）、PASI 75 及び PASI 90 を達成した被験者はいなかった（表 2.7.6.8-38、表 2.7.6.8-39）。

治験薬投与開始後に中和抗体が陽性となった被験者の割合に、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.8-40）。

2.7.6.8.1.4　安全性

本項では、導入投与期間及び継続投与期間におけるデータカットオフ日までの中間解析結果を示す。導入投与期間は安全性解析対象集団での結果を、継続投与期間では継続投与期間集団での結果を示す。

2.7.6.8.1.4.1　治験薬の曝露

2.7.6.8.1.4.1.1　導入投与期間

導入投与期間の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.8-41 に示す。

導入投与期間の曝露期間の平均値はすべての投与群で同程度であり、83.2～83.7 日であった。総曝露期間はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群、エタネルセプト投与群で同程度であり、87.3～87.7 人年であった。プラセボ投与群では被験者数が少なかったため、総曝露期間は 44.0 人年と短かった。

2.7.6.8.1.4.1.2　継続投与期間

継続投与期間の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.8-42 に示す。

継続投与期間の曝露期間の平均値は 195.2 日で、総曝露期間は 681.0 人年であった。

2.7.6.8.1.4.2　有害事象の要約

有害事象は MedDRA version 16.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示す。有害事象のうち、治験薬の初回投与後から投与期間の最終来院日までに発現又は悪化した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）、264 週時又は中止時来

院以降に発現又は悪化した有害事象を follow-up emergent adverse event（FEAE）と定義した。

2.7.6.8.1.4.2.1　　導入投与期間

安全性解析対象集団を対象とした導入投与期間の有害事象の要約を表 2.7.6.8-12 に示す。

TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度で、高度の TEAE の発現割合は 3.4%（46/1341 例）であった。導入投与期間の TEAE の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 56.3%（215/382 例）、80 mg Q2W 投与群で 53.4%（205/384 例）、エタネルセプト投与群で 49.0%（187/382 例）、プラセボ投与群で 36.3%（70/193 例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 1.6%（6/382 例）、80 mg Q2W 投与群で 2.3%（9/384 例）、エタネルセプト投与群で 1.3%（5/382 例）、プラセボ投与群で 2.6%（5/193 例）であった。死亡はなかった。高度の TEAE、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現割合に、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群、エタネルセプト投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.8-12 有害事象の要約（安全性解析対象集団、導入投与期間）（RHBC 試験）

Category	PBO (N=193) n (%)	ETN (N=382) n (%)	IXE80Q4W (N=382) n (%)	IXE80Q2W (N=384) n (%)	Total IXE (N=766) n (%)	Total (N=1341) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event	70 (36.3%)	187 (49.0%)	215 (56.3%)	205 (53.4%)	420 (54.8%)	677 (50.5%)
TEAE by Severity [1]						
Mild	47 (24.4%)	108 (28.3%)	117 (30.6%)	111 (28.9%)	228 (29.8%)	383 (28.6%)
Moderate	19 (9.8%)	62 (16.2%)	84 (22.0%)	83 (21.6%)	167 (21.8%)	248 (18.5%)
Severe	4 (2.1%)	17 (4.5%)	14 (3.7%)	11 (2.9%)	25 (3.3%)	46 (3.4%)
Death	0	0	0	0	0	0
Serious Adverse Event	5 (2.6%)	5 (1.3%)	6 (1.6%)	9 (2.3%)	15 (2.0%)	25 (1.9%)
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	24 (12.4%)	85 (22.3%)	83 (21.7%)	103 (26.8%)	186 (24.3%)	295 (22.0%)
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	2 (1.0%)	4 (1.0%)	8 (2.1%)	9 (2.3%)	17 (2.2%)	23 (1.7%)

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
The TEAE's relationship to study drug is judged by the investigator.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_safety_i.rtf/07NOV2014/13:23

	p-value [2]				
Category	IXE80Q4W vs. PBO	IXE80Q4W vs. ETN	IXE80Q2W vs. PBO	IXE80Q2W vs. ETN	ETN vs. PBO
Treatment-Emergent Adverse Event	<0.001*	0.050	<0.001*	0.247	0.004*
TEAE by Severity [1]					
Mild					
Moderate					
Severe	0.447	0.714	0.783	0.255	0.238
Death	NA	NA	NA	NA	NA
Serious Adverse Event	0.520	>0.999	>0.999	0.420	0.315
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	0.006*	0.930	<0.001*	0.154	0.005*
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	0.508	0.384	0.351	0.263	>0.999

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
The TEAE's relationship to study drug is judged by the investigator.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_safety_i.rtf/07NOV2014/13:23

Category	PBO (N=193) n (%)	ETN (N=382) n (%)	IXE80Q4W (N=382) n (%)	IXE80Q2W (N=384) n (%)	Total IXE (N=766) n (%)	Total (N=1341) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest						
Cytopenias	1 (0.5%)	6 (1.6%)	5 (1.3%)	3 (0.8%)	8 (1.0%)	15 (1.1%)
Hepatic	1 (0.5%)	9 (2.4%)	4 (1.0%)	8 (2.1%)	12 (1.6%)	22 (1.6%)
Infection	27 (14.0%)	59 (15.4%)	88 (23.0%)	82 (21.4%)	170 (22.2%)	256 (19.1%)
Injection-site reactions	6 (3.1%)	59 (15.4%)	55 (14.4%)	58 (15.1%)	113 (14.8%)	178 (13.3%)
Allergic reactions/ hypersensitivities	4 (2.1%)	7 (1.8%)	12 (3.1%)	13 (3.4%)	25 (3.3%)	36 (2.7%)
Anaphylaxis	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
Non-Anaphylaxis	4 (2.1%)	7 (1.8%)	11 (2.9%)	12 (3.1%)	23 (3.0%)	34 (2.5%)
Cerebro-cardiovascular events	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
Malignancies	0	0	0	0	0	0
Depression	1 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.4%)
Pneumocystis pneumonia(PCP)	0	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Crohn's Disease	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Ulcerative Colitis	0	0	0	0	0	0

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
The TEAE's relationship to study drug is judged by the investigator.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_safety_i.rtf/07NOV2014/13:23

	p-value [2]				
Category	IXE80Q4W vs. PBO	IXE80Q4W vs. ETN	IXE80Q2W vs. PBO	IXE80Q2W vs. ETN	ETN vs. PBO
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest					
Cytopenias	0.669	>0.999	>0.999	0.340	0.433
Hepatic	0.668	0.263	0.284	0.812	0.176
Infection	0.011*	0.010*	0.033*	0.040*	0.711
Injection-site reactions	<0.001*	0.761	<0.001*	0.920	<0.001*
Allergic reactions/ hypersensitivities	0.596	0.353	0.446	0.257	>0.999
Anaphylaxis	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999
Non-Anaphylaxis	0.783	0.475	0.596	0.353	>0.999
Cerebro-cardiovascular events	>0.999	>0.999	0.334	NA	0.336
Malignancies	NA	NA	NA	NA	NA
Depression	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999
Pneumocystis pneumonia(PCP)	NA	NA	NA	NA	NA
Interstitial lung disease	NA	NA	>0.999	>0.999	NA
Crohn's Disease	NA	NA	>0.999	>0.999	NA
Ulcerative Colitis	NA	NA	NA	NA	NA

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
The TEAE's relationship to study drug is judged by the investigator.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_safety_i.rtf/07NOV2014/13:23

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
The TEAE's relationship to study drug is judged by the investigator.
An 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 occurrences 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.
[1] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.
[2] p-value from Fisher's exact test.
*** - p-value <= 0.05.**

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_safety_i.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_safety_i.rtf/07NOV2014/13:23

（RHBC 試験 CSR Table RHBC.12.3.）

2.7.6.8.1.4.2.2　　継続投与期間

継続投与期間集団を対象とした継続投与期間の有害事象の要約を表 2.7.6.8-13 に示す。

継続投与期間の TEAE の発現割合は 55.2%（703/1274 例）であった。

TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度で、高度の TEAE の発現割合は 4.9%（63/1274 例）であった。継続投与期間に 1274 例中 1 例（0.1%）で死亡が報告された。重篤な有害事象の発現割合は、3.5%（44/1274 例）であった。試験中止に至った有害事象の発現割合は、1.5%（19/1274 例）であった。

表 2.7.6.8-13 有害事象の要約（継続投与期間集団、継続投与期間）（RHBC 試験）

Category	PBO/ IXE80Q4W (N=183) n (%)	ETN/ IXE80Q4W (N=369) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=360) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q4W (N=362) n (%)	Total (N=1274) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event	92 (50.3%)	210 (56.9%)	195 (54.2%)	206 (56.9%)	703 (55.2%)
TEAE by Severity [1]					
Mild	46 (25.1%)	100 (27.1%)	81 (22.5%)	100 (27.6%)	327 (25.7%)
Moderate	37 (20.2%)	88 (23.8%)	94 (26.1%)	94 (26.0%)	313 (24.6%)
Severe	9 (4.9%)	22 (6.0%)	20 (5.6%)	12 (3.3%)	63 (4.9%)
Death	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Serious Adverse Event	5 (2.7%)	17 (4.6%)	14 (3.9%)	8 (2.2%)	44 (3.5%)
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	23 (12.6%)	76 (20.6%)	54 (15.0%)	65 (18.0%)	218 (17.1%)
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	1 (0.5%)	10 (2.7%)	4 (1.1%)	4 (1.1%)	19 (1.5%)

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_ltep_lt.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_ltep_lt.rtf/07NOV2014/13:22

Category	PBO/ IXE80Q4W (N=183) n (%)	ETN/ IXE80Q4W (N=369) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=360) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q4W (N=362) n (%)	Total (N=1274) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest					
Cytopenias	0	4 (1.1%)	6 (1.7%)	1 (0.3%)	11 (0.9%)
Hepatic	1 (0.5%)	6 (1.6%)	5 (1.4%)	7 (1.9%)	19 (1.5%)
Infection	48 (26.2%)	115 (31.2%)	105 (29.2%)	123 (34.0%)	391 (30.7%)
Injection-site reactions	11 (6.0%)	27 (7.3%)	25 (6.9%)	20 (5.5%)	83 (6.5%)
Allergic reactions/ hypersensitivities	6 (3.3%)	21 (5.7%)	12 (3.3%)	18 (5.0%)	57 (4.5%)
Anaphylaxis	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (0.3%)
Non-Anaphylaxis	6 (3.3%)	19 (5.1%)	11 (3.1%)	17 (4.7%)	53 (4.2%)
Cerebro-cardiovascular events	1 (0.5%)	5 (1.4%)	0	1 (0.3%)	7 (0.5%)
Malignancies	1 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	5 (0.4%)
Depression	3 (1.6%)	3 (0.8%)	4 (1.1%)	1 (0.3%)	11 (0.9%)
Pneumocystis pneumonia(PCP)	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0
Crohn's Disease	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
Ulcerative Colitis	0	0	0	0	0

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
See complete footnote on last page of the output.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_ltep_lt.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_ltep_lt.rtf/07NOV2014/13:22

Notes: PBO = Placebo; ETN = Etanercept; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
An 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 occurrences 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.
[1] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

Dataset: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/data/shared/adam/adae.sas7bdat
Program: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/t_aesm_ltep_lt.sas
Output: home/lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhbc/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/t_aesm_ltep_lt.rtf/07NOV2014/13:22
（RHBC 試験 CSR Table RHBC.12.4.）

2.7.6.8.1.4.3　有害事象

2.7.6.8.1.4.3.1　導入投与期間

安全性解析対象集団を対象とした導入投与期間に発現したすべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.8-43 に示す。

導入投与期間にイキセキズマブ投与併合群で 1%以上に発現した TEAE は、注射部位反応（10.4%、80/766 例）、鼻咽頭炎（7.2%、55/766 例）、頭痛（4.2%、32/766 例）、関節痛（3.0%、23/766 例）、注射部位紅斑（2.2%、17/766 例）、上気道感染（2.1%、16/766 例）、そう痒症（2.1%、16/766 例）、背部痛（2.0%、15/766 例）及び咳嗽（2.0%、15/766 例）であった。注射部位反応の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群［11.3%（43/382 例）］、80 mg Q2W 投与群［9.6%（37/384 例）］、エタネルセプト投与群［10.7%（41/382 例）］のいずれもプラセボ投与群［1.6%（3/193 例）］と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.001）が、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と比較して、注射部位反応の発現割合に統計学的に有意な差は認められなかった。その他のイキセキズマブ投与併合群で 1%以上に発現した TEAE のうち、プラセボ投与群と比較してイキセキズマブ投与群で発現割合が統計学的に有意に高かった TEAE は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の咳嗽［2.4%（9/382 例）］及び 80 mg Q2W 投与群の注射部位紅斑［3.1%（12/384 例）］であった（それぞれ p=0.033、p=0.011）。

プラセボ投与群とイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群、エタネルセプト投与群との比較では、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現割合に、統計学的に有意な差は認められなかった。TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の TEAE の発現割合はすべての投与群が 4.5%以下であり、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群、エタネルセプト投与群のいずれもプラセボ投与群と比較して、統計学的に有意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 の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群［21.7%（83/382 例）］、80 mg Q2W 投与群［26.8%（103/384 例）］、エタネルセプト投与群［22.3%（85/382 例）］で同程度であった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群、エタネルセプト投与群のいずれもプラセボ投与群［12.4%（24/193 例）］と比較して発現割合が高く、統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.006、p<0.001、p=0.005）（表 2.7.6.8-12）。

2.7.6.8.1.4.3.2　継続投与期間

継続投与期間集団を対象とした継続投与期間に発現したすべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.8-44 に示す。

継続投与期間に 2%以上に発現した TEAE は、鼻咽頭炎（11.1%、141/1274 例）、注射部位反応（4.8%、61/1274 例）、上気道感染（3.5%、44/1274 例）、頭痛（2.6%、33/1274 例）、関節痛（2.4%、31/1274 例）及び気管支炎（2.0%、25/1274 例）であった。

2.7.6.8.1.4.3.3 後観察期間

後観察期間集団を対象とした後観察期間に発現したすべての FEAE 及び因果関係が否定できない FEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.8-45 に示す。

後観察期間に 70 例中 13 例（18.6%）で FEAE が発現した。最も多く発現した FEAE は気管支炎（2 例）であった。

2.7.6.8.1.4.4 死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の叙述を第 2.7.6.8.1.6.2 項に示す。

2.7.6.8.1.4.4.1 死亡

2.7.6.8.1.4.4.1.1 スクリーニング期間

スクリーニング期間の治験薬投与前に 1 例の男性で偶発的な頭部損傷による死亡が報告された。

2.7.6.8.1.4.4.1.2 導入投与期間

導入投与期間に死亡はなかった。

2.7.6.8.1.4.4.1.3 継続投与期間

継続投与期間に 1274 例中 1 例（0.1%）の女性（導入投与期間の投与群は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群）で、心血管イベント（脳血管発作）による死亡が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.8.1.4.4.1.4 後観察期間

治験薬投与の不遵守により治験薬の投与を中止した後の後観察期間に、1 例の男性（導入投与期間の投与群は、エタネルセプト投与群）で非心血管系の消化器疾患（上部消化管出血）による死亡が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.8.1.4.4.2 その他の重篤な有害事象

2.7.6.8.1.4.4.2.1 導入投与期間

安全性解析対象集団を対象とした導入投与期間に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.8-46 に示す。

導入投与期間の重篤な有害事象の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群で 2.0%（15/766 例）、エタネルセプト投与群で 1.3%（5/382 例）、プラセボ投与群で 2.6%（5/193 例）であった。プラセボ投与群とイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群、エタネルセプト投与群との比較では、重篤な有害事象の発現割合に、統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.6.8.1.4.4.2.2 継続投与期間

継続投与期間集団を対象とした継続投与期間に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.8-47 に示す。

継続投与期間の重篤な有害事象の発現割合は 3.5%（44/1274 例）であった。

2.7.6.8.1.4.4.2.3 後観察期間

後観察期間集団を対象とした後観察期間に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.8-48 に示す。

カットオフ時点で、後観察期間集団 70 例中 3 例（4.3%）に重篤な有害事象が発現した（表 2.7.6.8-48）。

2.7.6.8.1.4.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.8.1.4.5.1 試験中止に至った有害事象

2.7.6.8.1.4.5.1.1 導入投与期間

安全性解析対象集団を対象とした導入投与期間に試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.8-49 に示す。

導入投与期間の試験中止に至った有害事象の発現割合は低く、全投与群で 1.7%（23/1341 例）であった。最も発現割合が高かった投与群はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で、2.3%（9/384 例）であった。プラセボ投与群とイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群、エタネルセプト投与群との比較では、試験中止に至った有害事象の発現割合に、統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.6.8.1.4.5.1.2 継続投与期間

継続投与期間集団を対象とした継続投与期間に試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.8-50 に示す。

継続投与期間の試験中止に至った有害事象の発現割合は 1.5%（19/1274 例）であった。

2.7.6.8.1.4.5.2 注目すべき重要な有害事象

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、血球減少症（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症）、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、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患、クローン病及び潰瘍性大腸炎、並びに肝関連事象を評価した。

導入投与期間に最も発現割合が高かった注目すべき重要な有害事象は、感染症［19.1%（256/1341 例）］で、次いで注射部位反応［13.3%（178/1341 例）］であった（表 2.7.6.8-12）。継続投与期間に最も発現割合が高かった注目すべき重要な有害事象は、感染症［30.7%（391/1274 例）］で、次いで注射部位反応であった［6.5%（83/1274 例）］（表 2.7.6.8-13）。

＜感染症＞

導入投与期間の感染症の発現割合は、イキセキズマブ投与併合群 22.2%（170/766 例）でエタネルセプト投与群 15.4%（59/382 例）と比較して顕著に高かった。ほとんどの感染症が軽度［11.7%（157/1341 例）］又は中等度［6.8%（91/1341 例）］であった。高度の感染症の発現割合は 0.6%（8/1341 例）で、内訳はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で丹毒、急性腎盂腎炎及び尿路性敗血症、80 mg Q2W 投与群で虫垂炎、エタネルセプト投与群で細菌性気管支炎、異型肺炎及び帯状疱疹、プラセボ投与群で蜂巣炎であった。

＜アレルギー／過敏症＞

導入投与期間のアレルギー／過敏症の発現割合は、全投与群で 2.7%（36/1341 例）であった。このうち、公表文献（Sampson et al. 2006）の基準で定義されたアナフィラキシーを示唆する臨床症状が 1341 例中 3 例（0.2%）（イキセキズマブ投与併合群で 2 例及びエタネルセプト投与群で 1 例）に認められた。なお、これらのアナフィラキシー疑いの臨床症状には、治験薬投与後短時間に発現していない事象が含まれている可能性がある。アレルギー／過敏症の重症度は、1341 例中軽度が 30 例（2.2%）、中等度が 6 例（0.4%）であった。高度のアレルギー／過敏症は認められなかった。

＜注射部位反応＞

導入投与期間に注射部位反応が全投与群で 13.3%（178/1341 例）に発現し、プラセボ投与群［3.1%（6/193 例）］と比較して、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群及びエタネルセプト投与群［14.4%（55/382 例）～15.4%（59/382 例）］で発現割合が高かった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群、エタネルセプト投与群のいずれもプラセボ投与群と比較して、注射部位反応の発現割合に統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p<0.001$）。注射部位反応の重症度の発現割合は、軽度が 9.6%（129/1341 例）、中等度が 3.0%（40/1341 例）、高度が 0.7%（9/1341 例）であった。高度の注射部位反応はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群及びエタネルセプト投与群で認められ、内訳は注射部位反応［1341 例中 8 例（0.6%）］及び注射部位過敏反応［1 例（0.1%）］であった。

2.7.6.8.1.4.6 臨床検査値

2.7.6.8.1.4.6.1 血液学的検査

白血球数、好中球数、単球数、好塩基球数及び血小板数のベースラインからの平均変化量に減少の傾向がイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群及びエタネルセプト投与群で認められ、白血球数及び好中球数のベースラインからの平均変化量は、これらの投与群のいずれでもプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な減少が認められた。単球数のベースラインからの平均変化量では、プラセボ投与群と比較してイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で統計学的に有意な減少が認められた。好中球数のベースラインからの平均変化量は、エタネルセプト投与群ではイキセキズマブ投与群と比較して、統計学的に有意に減少した。リンパ球数の平均変化量では、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な増加が、単球数の平均変化量では、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な減

少が認められた。2 及び 8 週時に 2 例で好中球数が grade 1 から 4 に一時的に増悪（減少）したが、すぐに正常値に戻り、その後の試験期間中は正常値を維持した。

2.7.6.8.1.4.6.2　生化学的検査

肝機能検査値上昇の基準［アルカリホスファターゼ（ALP）が基準値上限（ULN）の 2 倍未満で ALT の最大値が ULN の 3 倍以上、又は ALP が ULN の 2 倍未満で総ビリルビンの最大値が ULN の 2 倍以上］に該当した被験者はいなかった。各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群を比較したところ、ALT、AST 及び総ビリルビンの異常値（高値）が認められた割合に統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.6.8.1.4.7　免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

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）

安全性解析対象集団を対象とした導入投与期間の抗イキセキズマブ抗体の発現状況を表 2.7.6.8-51 に示す。

ベースライン時に抗イキセキズマブ抗体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 2.2%（8/372 例）、80 mg Q2W 投与群で 5.6%（21/373 例）、エタネルセプト投与群で 3.5%（13/368 例）、プラセボ投与群で 7.4%（14/189 例）であり、すべての投与群で認められた。

導入投与期間において TE-ADA 陽性例の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 13.8%（52/378 例）、80 mg Q2W 投与群の 6.1%（23/378 例）、エタネルセプト投与群の 2.1%（8/378 例）、プラセボ投与群の 1.0%（2/191 例）であった。TE-ADA 陽性例のうち、イキセキズマブ投与群で中和抗体発現が認められた割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 9.6%（5/52 例）、80 mg Q2W 投与群で 4.3%（1/23 例）であった。中和抗体の産生が不明の被験者は、全投与群で 75.3%（64/85 例）、イキセキズマブ投与併合群で 84.0%（63/75 例）であった。

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）

安全性解析対象集団を対象とした導入投与期間における TE-ADA 発現有無別（陽性／陰性）の有害事象の要約を表 2.7.6.8-52 に示す。

導入投与期間における TE-ADA 発現有無別（陽性／陰性）の TEAE 発現割合は、TE-ADA 陽性例で 28.2%（24/85 例）、陰性例で 50.4%（625/1240 例）であった。TE-ADA 発現の有無に関わらず、死亡はなかった。TE-ADA 発現有無別（陽性／陰性）の重篤な有害事象の発現割合は、TE-ADA 陽性例で 2.4%（2/85 例）、陰性例で 1.7%（21/1240 例）であった。TE-ADA 発現有無別（陽性／陰性）の試験中止に至った有害事象の発現割合は、TE-ADA 陽性例で 2.4%（2/85 例）、陰性例で 1.5%（19/1240 例）であった。これらのすべての解析において、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 発現有無別（陽性／陰性）に、イキセキズマブ投与併合群の 1%以上の被験者で発現した有害事象、重篤な有害事象（重篤なアレルギー／過敏症及び注射部位反応を含む）及び試験中止に至った有害事象（試験中止に至ったアレルギー／過敏症及び注射部位反応を含む）を評価した。その結果、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ず、重篤な有害事象発現時に抗イキセキズマブ抗体の値が高かった被験者は認められなかった。

2.7.6.8.1.4.8　バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図で、臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

2.7.6.8.1.5　結論

本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照試験であり、12 週間の導入投与期間のイキセキズマブ 80 mg Q4W 及び 80 mg Q2W の有効性及び安全性を評価した。本中間報告では、二重盲検期の導入投与期間の有効性及び安全性に加えて、データカットオフ日（すべての被験者が導入投与期間の投与を完了又は中止した時点）までに得られた継続投与期間及び後観察期間の安全性の成績を示した。

本試験は 10 ヵ国、125 施設で実施された国際共同試験であり、多様な地域の被験者集団を対象に実施された。本試験の対象患者は乾癬の複数の評価方法により選出された中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者であった。組み入れられた被験者の乾癬の罹病期間の中央値は 16 年であった。本試験では、被験者背景の投与群間の差から生じるバイアスを排除するため、エタネルセプトの治療歴のある患者を除外基準として設定し、本試験から除外した。この結果、ベースラインにおいて生物学的製剤による治療歴のない被験者の割合は 84.5%と高かった。このように、生物学的製剤による治療歴（曝露期間）は、本試験の対象集団と一般的な乾癬患者との間に差がある可能性があったものの、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臨床的特性及びベースラインの疾患重症度は、一般的な乾癬患者とおおむね一致していたと考えられた。

中等症から重症の局面型皮疹を有する成人乾癬患者にイキセキズマブを投与（開始用量として 160 mg を投与し、以降は 80 mg Q4W 又は 80 mg Q2W 投与）した結果、プラセボ及びエタネルセプトに対する優越性が示された。有効性の主要評価項目及び主な副次的評価項目の解析では、検定の多重性を調整するため、Gate-keeping 法による検討も行った。主要評価項目及び主な副次的評価項目の Gate-keeping 法に基づく個々の評価項目のすべての検定で統計学的に有意な結果が得られた。

sPGA（0）、PASI 90 及び PASI 100 達成率は、エタネルセプト投与群及び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それぞれ 4 週時、2 週時、4 週時より統計学的に有意な改善が認められ、イキセキズマブの優れた治療反応性が示された。

ヘルスアウトカムの結果でもイキセキズマブ投与群における改善が示された。ベースラインの Itch NRS スコアが 4 以上であった被験者を対象とした、Itch NRS スコアが 4 以上改善した被験者の割合は、エタネルセプト投与群及び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かゆみの改善が認められた。健康関連 QOL（DLQI、SF-36）、うつ病（QIDS-SR16）、仕事の生産性の低下及び被験者による疾患活動性の全般的評価の結果についても、エタネルセプト投与群又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でも統計学的に有意な改善が認められた。

全体的に本試験の安全性所見はイキセキズマブ第 II 相試験（I1F-MC-RHAJ 試験及び I1F-MC-RHAK 試験）の安全性プロファイルと一致した。導入投与期間及び継続投与期間の有害事象による試験中止の割合は低く、イキセキズマブの忍容性は良好であった。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群、エタネルセプト投与群とプラセボ投与群間で試験の中止理由の割合に差は認められなかった。イキセキズマブ投与群で最も多く発現し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。本事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、医療介入は要せず一般的な処置が行われた。イキセキズマブ投与群における重篤な有害事象の発現割合は、その他の投与群と比較して高くなかった。免疫修飾の観点からみると、導入投与期間に MedDRA で分類された日和見感染の発現割合は、イキセキズマブ投与群で 1.3%（10/766 例）であった。明確な好中球数の減少である grade 3 及び 4 の好中球減少症はまれであり、イキセキズマブ投与群及びエタネルセプト投与群で発現割合に差は認められなかった。いずれかの時点で TE-ADA 陽性であったのは、イキセキズマブの投与を受けた 9.9%（75/756 例）の被験者であった。継続投与期間における安全性は、導入投与期間と同様であった。

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者では、エタネルセプト投与群又はプラセボ投与群と比較して、全体的にイキセキズマブ投与群で高い有効性を示した。イキセキズマブによる治療は、高い改善率、投与開始 1 週間後からの早期の効果発現、そう痒症の改善及び健康関連 QOL の改善をもたらす有益な治療法であった。イキセキズマブ投与群における有害事象の発現に用法・用量の影響はなく、イキセキズマブ投与群の安全性プロファイルは、全般的にエタネルセプト投与群と同様であった。

M2.7.6.8.1.6　付録

医薬品部会不提出部分（2406 頁～2815 頁）

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）

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

中等症から重症の日本人乾癬患者を対象としたイキセキズマブ（LY2439821）の有効性及び安全性を評価する多施設共同非盲検長期投与試験

実施医療機関数及び実施国

28 施設（日本）

試験実施期間

2012 年[redacted]月[redacted]日～試験実施中

52 週時の中間解析のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（すべての被験者が 52 週までの投与を完了した時点）

開発の相

第 III 相

目的

本試験は、局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）、膿疱性乾癬（汎発性）患者及び乾癬性紅皮症患者におけるイキセキズマブの有効性及び安全性を、主要な評価時点に加えて長期使用下でも評価することを目的とした。以下に、対象患者別、期間別に目的を示した。

主要目的

- 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、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（Q2W）投与した際の反応性（12 週時）を、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の 75%以上の改善（PASI 75）を達成した被験者の割合（PASI 75 達成率）を用いて評価する。

副次的目的

<u>すべての乾癬患者</u>

- イキセキズマブを長期投与したときの安全性を treatment-emergent adverse event（TEAE）、バイタルサイン、臨床検査値を用いて評価する。
- 日本人乾癬患者におけるイキセキズマブの薬物動態を解析し、イキセキズマブの薬物動態に対する人種の影響を評価する。
- 抗イキセキズマブ抗体の発現を評価し、抗イキセキズマブ抗体が被験者の安全性、有効性及びイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

<u>局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）</u>

導入投与期間

- 以下の項目により、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 投与した際の有効性を 12 週時及び導入投与期間を通じて評価する。
  - 以下の項目を達成した被験者の割合
    - PASI 90 及び PASI 100（PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率）
    - 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）］、及び sPGA（0）（無症状）［sPGA（0 又は 1）達成率及び sPGA（0）達成率］
  - 以下の項目におけるイキセキズマブに対する反応の経時的変化
    - PASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率、並びに sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率
  - PASI 75 及び sPGA（0 又は 1）を達成するまでの期間
  - 以下の項目のベースラインからの変化量
    - 体表面積（BSA）に占める乾癬病変の割合
    - 爪に病変を認める被験者における爪乾癬重症度指数（NAPSI）スコア
    - 頭皮に病変を認める被験者における頭皮乾癬重症度指数（PSSI）スコア
    - 自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価（QIDS-SR16）
    - かゆみの点数評価スケール（Itch NRS）
    - 皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）

維持投与期間

- 以下の項目により、局面型皮疹を有する乾癬患者にイキセキズマブ 80 mg を 4 週に 1 回（Q4W）投与した際の 24 及び 52 週時の有効性を評価する。
  - 以下の項目を達成した被験者の割合
    - PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率、並びに sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率
  - 以下の項目におけるイキセキズマブに対する反応の経時的変化
    - PASI スコアのベースラインからの変化量及び改善率、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率、並びに sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率
  - 以下の項目のベースラインからの変化量
    - BSA に占める乾癬病変の割合、爪に病変を認める被験者における NAPSI スコア、頭皮に病変を認める被験者における PSSI スコア、QIDS-SR16、Itch NRS スコア及び DLQI スコア

治験薬投与休止期間（試験実施中）

- 52 週時に PASI 75 を達成して治験薬投与休止期間に移行した局面型皮疹を有する乾癬患者について、52 週時での投与休止後から 100 週時までのイキセキズマブの有効性の持続を、以下の項目により評価する。
  - 100 週時の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率、sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率
  - PASI スコアのベースラインからの改善率

- 以下の項目のベースラインからの変化量（PASI スコア、BSA に占める乾癬病変の割合、爪に病変を認める被験者における NAPSI スコア、頭皮に病変を認める被験者における PSSI スコア、QIDS-SR16、Itch NRS スコア及び DLQI スコア）
- イキセキズマブ投与休止後から再発（反応消失）までの期間。本試験では再発（反応消失）を「PASI 75 を達成した後に PASI 50 以下となること」と定義した。

治験薬再投与期間

- 以下の項目により、治験薬再投与期間において局面型皮疹を有する乾癬患者にイキセキズマブ 80 mg を Q4W で再投与した際の有効性を評価する。
  - 以下の項目におけるイキセキズマブに対する反応の経時的変化
    - PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率、並びに sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率
  - 治験薬投与休止期間で疾患の再発（反応消失）がみられた被験者における、イキセキズマブの再投与から 12 週間以内の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率
  - PASI スコアのベースラインからの改善率
  - 以下の項目のベースラインからの変化量
    - PASI スコア、BSA に占める乾癬病変の割合、爪に病変を認める被験者における NAPSI スコア、頭皮に病変を認める被験者における PSSI スコア、QIDS-SR16、Itch NRS スコア及び DLQI スコア

<u>関節症性乾癬患者のみ</u>

- 関節症性乾癬患者における試験期間中のイキセキズマブの有効性及び反応性／寛解の持続を、以下の項目により評価する。
  - 被験者による疼痛度の評価（関節炎）のベースラインからの変化量
- 66/68 関節数に基づき、腫脹及び圧痛関節数がスクリーニング及びベースラインでいずれも 3 以上の関節症性乾癬患者において、以下の項目により、イキセキズマブに対する反応の経時的変化を評価する。
  - 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）及び ACR コアセットの各項目のベースラインからの変化量

探索的目的

<u>すべての乾癬患者</u>

- 血清、血漿、メッセンジャーリボ核酸（mRNA）及びデオキシリボ核酸（DNA）中に含まれる、疾患及び薬物活性のバイオマーカーを検討する。

<u>膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者</u>

- 以下の項目により、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評価する。
  - 以下の項目におけるイキセキズマブに対する反応の経時的変化
    - 全般改善度、PASI スコアのベースラインからの改善率及び sPGA
  - 以下の項目のベースラインからの変化量

・ PASI スコア、BSA に占める乾癬病変の割合、爪に病変を認める被験者における NAPSI スコア、頭皮に病変を認める被験者における PSSI スコア、QIDS-SR16、Itch NRS スコア及び DLQI スコア

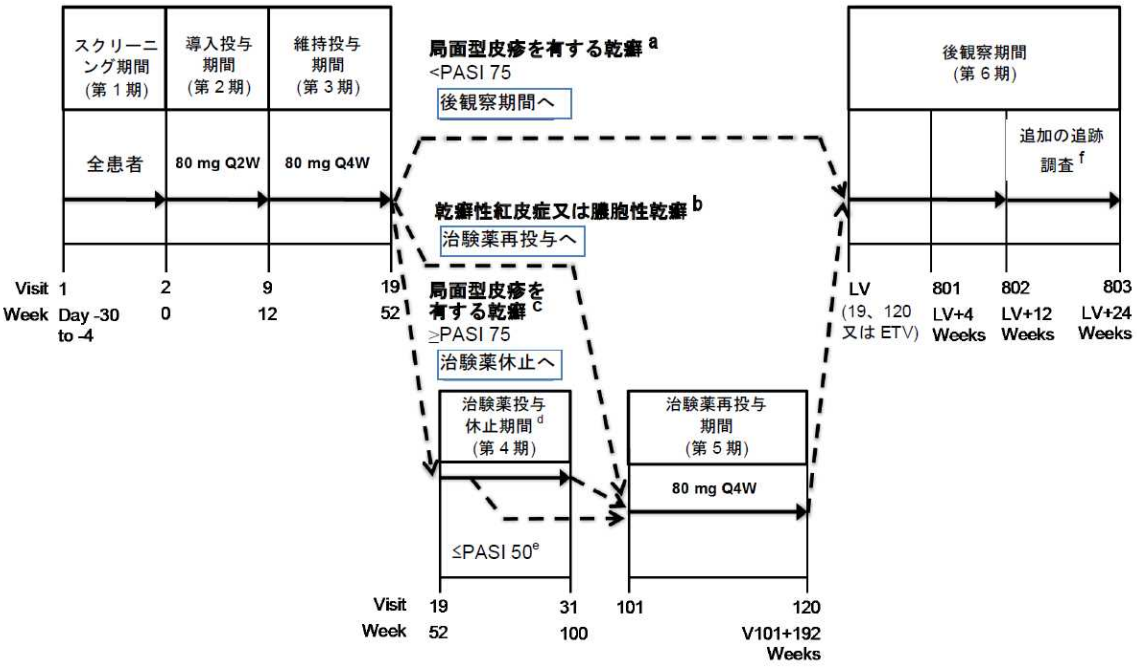
膿疱性乾癬患者のみ

- 以下の項目により、膿疱性乾癬患者におけるイキセキズマブの有効性を評価する。
  ・ 膿疱性乾癬の皮膚症状の評価におけるイキセキズマブに対する反応の経時的変化及び膿疱性乾癬の皮膚症状の評価のベースラインからの変化量

試験デザイン

本試験は、中等症から重症の日本人乾癬患者を対象にイキセキズマブの有効性及び安全性を評価する、第 III 相、多施設共同、単群、非盲検、長期投与試験である。本試験は、スクリーニング期間、導入投与期間、維持投与期間、治験薬投与休止期間、治験薬再投与期間、後観察期間からなる（図 2.7.6.9-1）。すべての被験者が 52 週時までの来院を終えた後に、その時点で使用可能な情報を用いた中間解析を実施した。本項にはその結果を記載する。

- スクリーニング期間：ベースライン（0 週時）までの 4～30 日間
- 導入投与期間：0～12 週時までの投与期間。導入投与期間では、0 週時に開始用量としてイキセキズマブ 160 mg を皮下投与し、以降はイキセキズマブ 80 mg を Q2W で皮下投与した。主要評価項目は 12 週時（12 週時の治験薬投与前）に評価した。
- 維持投与期間：12～52 週時までの投与期間。維持投与期間では、イキセキズマブ 80 mg を Q4W で皮下投与し、安全性及び有効性を評価した。52 週時に、被験者をレスポンダー（52 週時に PASI 75 を達成した被験者）又はノンレスポンダー（52 週時に PASI 75 を達成しなかった被験者）に分類した。
  レスポンダーは治験薬投与休止期間、ノンレスポンダーは後観察期間に移行した。
  ただし、乾癬性紅皮症又は膿疱性乾癬の被験者は、PASI スコアにかかわらず、治験薬再投与期間に移行した。
- 治験薬投与休止期間：52～100 週時まで。52 週時にすべてのレスポンダー（52 週時に PASI 75 を達成した被験者）は、イキセキズマブの投与を休止する（治験薬の最終投与は 48 週時に行われる）。被験者は、4 週に 1 回来院し、治験担当医師は反応性の持続を評価した。治験薬投与休止期間を完了した被験者は、治験薬再投与期間へ移行した。100 週時までに再発（反応消失）が認められた被験者は、治験薬再投与期間へ移行し、イキセキズマブ 80 mg の Q4W 投与を再開した。
  再発（反応消失）とは PASI 75 を達成した後に PASI 50 以下となることと定義した。
- 治験薬再投与期間：最長 192 週間。治験薬再投与期間に移行した被験者を対象にイキセキズマブ 80 mg を Q4W で皮下投与した。
- 後観察期間：規定の最終来院時又は中止時来院から開始し、12 週間以上実施する追跡調査期間。



略語：LV = 最終規定来院又は中止時来院（ETV）、PASI 50 = Psoriasis Area and Severity Index 50%以上の改善、PASI 75 = Psoriasis Area and Severity Index 75%以上の改善、Q2W = 2 週間に 1 回投与、Q4W = 4 週間に 1 回投与、V = 来院
注：すべての被験者に対し、0 週時にイキセキズマブ 160 mg を 2 回に分けて皮下投与し、2～12 週時までは Q2W でイキセキズマブ 80 mg を 1 回皮下投与する。12～52 週時までは Q4W でイキセキズマブ 80 mg を 1 回皮下投与する。
第 3 期の最終来院は 52 週時である。52 週時に局面型皮疹を有する乾癬患者をレスポンダー又はノンレスポンダーに分類する。
[a] 局面型皮疹を有する乾癬患者のノンレスポンダーは後観察期間（第 6 期）に移行する。
[b] 乾癬性紅皮症又は膿疱性乾癬の被験者は治験薬再投与期間（第 5 期）に移行する。
[c] 局面型皮疹を有する乾癬患者のうちレスポンダーは治験薬投与休止期間（第 4 期）に移行する。
[d] 第 4 期を完了した被験者は治験薬再投与期間（第 5 期）に移行する。
[e] 100 週時までに再発（≤PASI 50）があった被験者は、速やかに治験薬再投与期間（第 5 期）に移行する。
[f] 好中球数（<1500/μL）に基づく追加の追跡調査
（RHAT 試験 CSR Figure RHAT.9.1.）

図 2.7.6.9-1　試験デザイン（RHAT 試験）

被験者数

計画被験者数：合計 90 例

治験薬投与被験者数：合計 91 例

- 局面型皮疹を有する乾癬患者：78 例（うち関節症性乾癬患者：11 例）
- 乾癬性紅皮症患者：8 例
- 膿疱性乾癬患者：5 例

導入投与期間完了被験者数：合計 90 例

- 局面型皮疹を有する乾癬患者：77 例（うち関節症性乾癬患者：11 例）
- 乾癬性紅皮症患者：8 例
- 膿疱性乾癬患者：5 例

維持投与期間完了被験者数：合計 83 例

- 局面型皮疹を有する乾癬患者：70 例（うち関節症性乾癬患者：11 例）
- 乾癬性紅皮症患者：8 例
- 膿疱性乾癬患者：5 例

選択基準

- 20 歳以上の日本人男性又は女性患者
  - 男性患者の場合、試験期間中は確実な避妊法を用いることに同意すること。
  - 以下のいずれかに該当する女性患者
    - 妊娠検査結果が陰性の妊娠可能な女性患者で、試験期間中又は治験薬の最終投与後少なくとも 12 週間（いずれか長い方）、確実な避妊法を用いるか性交渉を行わないことに同意した患者
    - 妊娠の可能性がない女性（避妊手術を受けている、60 歳以上又は 40 歳以上 60 歳未満で 12 ヵ月間以上月経がみられず、卵胞刺激ホルモン検査で妊娠の可能性がないことが確認されている）
- 光線療法又は乾癬の全身療法の対象となる患者
- 治験依頼者又はその代理人、及び実施医療機関の治験審査委員会又は倫理審査委員会が承認した同意文書に署名した患者
- 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慢性の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 BSA の 10%以上を占める乾癬病変を有する患者］
  - 膿疱性乾癬のみ（スクリーニング及びベースラインで、厚生労働省／日本皮膚科学会の定める汎発性膿疱性乾癬の診断基準を満たしている患者）
  - 乾癬性紅皮症のみ［スクリーニング及びベースラインで、BSA の 80%以上を占める紅斑（炎症性病変を伴うもの）を有する乾癬性紅皮症患者］

除外基準

- 滴状乾癬を有する患者
- 薬剤誘発性乾癬の既往を有する患者
- ベースライン前の少なくとも 4 週間及び試験期間中、過度の日光照射又は日焼けブースの使用を避けられない患者
- ベースライン前の以下の期間内に生物学的製剤を併用又は使用した患者（28 日以内：エタネルセプト、60 日以内：インフリキシマブ、アダリムマブ又は alefacept、90 日以内：ゴリムマブ、8 ヵ月以内：ウステキヌマブ、12 ヵ月以内：リツキシマブ）、又はベースライン前の 5 半減期以内に何らかの生物学的製剤を使用した患者
- ナタリズマブ又はα4 インテグリンを標的とするその他の薬剤の投与を受けたことのある患者
- 本試験を完了もしくは中止した患者、過去にイキセキズマブを用いた他の試験に参

加した患者、又は他のインターロイキン（IL）-17 拮抗薬を用いた試験に参加したことのある患者

- 生物学的製剤に対するアレルギー又は過敏症の既往があり、本試験に参加することにより容認できないリスクを受ける可能性のある患者
- ベースライン前 12 週間以内に生ワクチンの接種を受けた患者、試験期間中もしくは本治験薬の最終投与後 12 ヵ月以内に生ワクチンの接種を受ける予定のある患者、又はベースライン前 12 週間以内にワクチンの臨床試験に参加した患者。治験担当医師は、患者のワクチン接種状況を確認し、治験薬投与前の感染症予防を目的とした成人への生ワクチン以外のワクチン接種については各国のガイドラインに従うこととした。
- ベースライン前 12 ヵ月以内にカルメット・ゲラン桿菌（BCG）ワクチン接種を受けた患者、又は本試験期間中もしくは本治験薬の最終投与後 12 ヵ月以内に BCG ワクチンの接種を受ける予定のある患者
- ベースライン前 8 週間以内に大手術を受けた患者又は試験期間中に大手術が予定されており、治験担当医師と治験依頼者もしくはその代理人との協議により、容認できないリスクが生じる可能性があると判断された患者
- リンパ増殖性疾患を有するもしくは既往のある患者、リンパ増殖性疾患の徴候及び症状が認められる患者、又は悪性疾患に罹患しているもしくは既往のある患者
- スクリーニングで、重大なコントロール不良の脳心血管疾患、呼吸器疾患、肝疾患、腎疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、神経疾患、精神神経疾患もしくは臨床検査値異常が認められ、本試験に参加することにより容認できないリスクが生じる可能性がある、又はデータの解析に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した患者
- 非代償性心不全、水分過負荷もしくは心筋梗塞の既往を有する患者、又はベースライン前 12 週間以内に虚血性心疾患もしくはその他の重篤な心疾患を新たに発症した患者
- 重大なコントロール不良の精神神経疾患を有する患者、過去に自殺企図のあった患者、スクリーニングもしくはベースラインで QIDS-SR16 の項目 12（死や自殺についての考え）のスコアが 3 の患者、又は自殺の危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者
- ベースライン前 12 週間以内に重篤な感染症に罹患し入院した患者、又は感染症の治療のために抗生物質の静脈内投与を受けた患者
- ベースライン前 24 週間以内に重篤な骨感染症もしくは関節感染症に罹患した患者、人工関節の感染に罹患した患者、又は本試験に参加することにより容認できないリスクが生じる可能性がある免疫不全の患者
- 易感染性者に発症する日和見感染症又は易感染性者での発現率が高い感染症（ニューモシスチス肺炎、ヒストプラスマ症、コクシジオイド症など）に罹患している、もしくは既往を有する患者、又は免疫不全症の患者。スクリーニング時にβ-D-グルカン検査陽性でニューモシスチス肺炎の確定診断がある患者

- 帯状疱疹又は何らかの臨床的に明らかな水痘帯状疱疹ウイルスによる感染症に罹患している、もしくはベースライン前 12 週間以内に罹患した患者。その他の何らかの感染症に罹患している、又はベースライン前 4 週間以内に罹患し、本試験に参加することにより容認できないリスクが生じると治験担当医師が判断した患者
- ベースラインの体温が 38°C 以上の患者
- 活動性もしくは潜在性の結核と診断された、又はその疑いがある患者
- 収縮期血圧が 160 mm Hg を上回る又は拡張期血圧が 100 mm Hg を上回るコントロール不良の動脈性高血圧の患者
- ヒト免疫不全ウイルス検査陽性［HIV：ヒト免疫不全ウイルス抗体（HIV Ab）陽性］の患者
- B 型肝炎を有すると診断された又は検査結果陽性の患者
- C 型肝炎ウイルスを有すると診断された又は検査結果陽性の患者
- スクリーニングで基準範囲外の臨床検査結果が認められ、臨床的に重要と判断された患者、又は以下のいずれかの臨床検査値異常が認められた患者
  - 好中球数が 1500/μL 未満、リンパ球数が 500/μL 未満、血小板数が 100,000/μL 未満、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準範囲上限の 2.5 倍を上回る、総白血球数が 3000 /μL 未満、ヘモグロビンが 10.0 g/dL（100.0 g/L）未満、血清クレアチニンが 2.0 mg/dL を上回る、血清アルブミンが 2.5 g/dL 未満
- 臨床的に重要と判断される心電図の異常が認められ、本試験に参加することにより容認できないリスクが生じると考えられる患者
- ゴム又はラテックスに対するアレルギーのある患者
- 治験実施計画書の内容を遵守し遂行することができないと治験担当医師が判断した患者
- 過去 4 週間以内に 500 mL 以上の献血をした患者、又は試験期間中に献血する意思のある患者
- 授乳中の女性患者
- 本試験に直接関係する実施医療機関の担当者又はその近親者である患者
- 治験依頼者の社員、治験依頼者から委託を受けた者、又は本試験に関与する第三者機関の社員
- 現在、医薬品もしくは医療機器の適応外使用の試験に参加している患者、又は過去 4 週間もしくは治験薬の最終投与から 5 半減期以内（いずれか長い方）にこれらの試験を中止した患者
- 科学的又は医学的に本試験との両立が不可能であると判断される医学的研究に参加している患者
- 以下の治療を受けたことがある患者
  - 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）のみ：
    - ベースライン前 4 週間以内に、生物学的製剤以外の乾癬の全身療法［内服ソラレン長波長紫外線（PUVA）療法、シクロスポリン、副腎皮質ステロイド、メトトレキサート、経口レチノイド、ミコフェノール酸モフェチル、thioguanine、ヒドロキシカルバミド、シロリムス、アザチオプリン、フマル

酸誘導体、1,25-ジヒドロキシビタミン D3 及び類似体など］、光線療法（内服及び外用 PUVA 療法、短波長紫外線療法、日焼けマシーンでの自己治療、又は治療目的の日光浴など）を受けた患者

- ベースライン前 2 週間以内に、乾癬の外用療法［副腎皮質ステロイド、anthralin、カルシポトリオール、局所用ビタミン D 誘導体、レチノイド、タザロテン、皮膚軟化剤及びその他の一般用医薬品の外用薬で尿素を含有するもの、3%を超えるサリチル酸、αもしくはβヒドロキシ酸、薬用シャンプー（3%を超えるサリチル酸、副腎皮質ステロイド、コールタール又はビタミン D3 類似体を含むもの）］を受けた患者。ただし「weak」クラスのステロイド外用薬は、顔面、腋窩及び性器に限り使用できることとした。

- 関節症性乾癬のみ：
  - ベースライン前 6 週間以内に、非経口（関節内注射を含む）の副腎皮質ステロイド薬注射を受けた患者
- 膿疱性乾癬のみ：
  - 薬剤の最終投与から少なくとも 5 半減期以内に生物学的製剤以外の乾癬の全身療法（シクロスポリンなど）を受けた患者、又はベースライン時に光線療法を受けている患者（ただし、以下は例外として使用してもよい）
    - 1 日あたりの平均用量が 10 mg 以下の prednisone 又はそれと同等の経口副腎皮質ステロイド薬
    - 外用薬
- 乾癬性紅皮症のみ：
  - 薬剤の最終投与から少なくとも 5 半減期以内に生物学的製剤以外の乾癬の全身療法を受けた患者、又はベースライン時に光線療法を受けている患者（ただし、以下は例外として使用してもよい）
    - 1 日あたりの平均用量が 10 mg 以下の prednisone 又はそれと同等の経口副腎皮質ステロイド薬
    - 外用薬

- 局面型皮疹を有する乾癬のみ：
  - ベースライン前 12 週間以内に、臨床的に重要な乾癬の急性増悪が認められた患者

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

各治験薬投与期間では、以下の方法でイキセキズマブを皮下投与した。本試験に使用したイキセキズマブ製剤は、プレフィルドシリンジ 1 mL 中にイキセキズマブ 80 mg を含有する注射剤（80 mg/1 mL）であった。

0 週時における治験薬の 1 回目の投与は治験担当医師が行い、2 回目の投与は治験担当医師の監督下で被験者が行った。これ以降は被験者による自己投与を許可された被験者もいた。なお、被験者が自己投与を行えない場合は、保護者又は治験担当医師による投与も可能であった。

- 導入投与期間：0 週時に開始用量として、イキセキズマブ 160 mg を 2 回に分けて皮下投与し、その後は 80 mg を Q2W 投与した（2、4、6、8 及び 10 週時）。
- 維持投与期間：イキセキズマブ 80 mg を Q4W で 40 週間投与した。

- 治験薬再投与期間：イキセキズマブ 80 mg を Q4W で最長 192 週間投与することとした。

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目：PASI 75 達成率

副次的評価項目：sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）、PASI 90、PASI 100、NAPSI、PSSI、BSA、膿疱性乾癬の皮膚症状の評価、全般改善度、ACR20*、ACR コアセットの各項目*［圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疼痛度の評価（関節炎）、被験者による疾患活動性の全般的評価、医師による疾患活動性の全般的評価、健康評価質問票 機能障害指数（HAQ-DI）、高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）］

*関節評価を行う被験者のみ

＜ヘルスアウトカム＞

Itch NRS、DLQI、QIDS-SR16

＜生体試料分析＞

血清中イキセキズマブ濃度

＜薬物動態＞

血清中イキセキズマブ濃度、免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

＜安全性＞

重篤な有害事象、有害事象、注目すべき重要な有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査値、免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

解析方法

本試験では、検定を用いた結果の比較は行わなかった。

連続変数は、平均値、標準偏差、最小値、最大値、中央値及び例数を用いて要約した。カテゴリー変数は、頻度及び割合を用いて要約した。Kaplan-Meier 法を用いて、イベント発現までの時間に関する生存曲線を推定した。ベースラインからの変化量は、各時点の値からベースライン値を引いて算出した。

有効性、ヘルスアウトカム及び安全性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（Full Analysis Set、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。

有効性の解析において、各期間のベースラインは、導入投与期間における治験薬初回投与前の最終観測値（0 週時）とした。

安全性の解析では、各期間のベースラインは、以下の時点とした。

- 導入投与期間及び維持投与期間：導入投与期間における治験薬初回投与前の最終観測値（0 週時）
- 治験薬投与休止期間：52 週時の観測値
- 治験薬再投与期間：治験薬再投与期間における治験薬初回投与前の最終観測値
- 後観察期間：後観察期間における初回の来院前の最終観測値

＜有効性＞

有効性の解析は、期間別（導入投与期間、維持投与期間、治験薬投与休止期間、治験薬再投与期間）に実施した。治験薬投与休止期間の評価は、52 週時に PASI 75 を達成し、治験薬投与休止期間に移行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）を対象とすることとした。ヘルスアウトカムは有効性と同様の解析方法を用いた。

治験薬再投与期間の評価は、治験薬再投与期間に移行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）を対象とすることとした。

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。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最終観測値の代入（last observation carried forward、LOCF）を用いた。カテゴリー変数における欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。

＜薬物動態＞

イキセキズマブの薬物動態用の検体の採取は、他試験のデータと併合し母集団 PK モデルを用いて検討する時に、イキセキズマブ濃度プロファイルが適切に得られるよう、スパースサンプリング法で行った。母集団 PK の解析は別途実施し、本試験では記述的に薬物動態を評価した。イキセキズマブの薬物動態の記述分析には、血清中イキセキズマブ濃度推移の散布図及び各検体採取時点での血清中イキセキズマブ濃度を各検体スケジュールコホート別に要約することで検討した。免疫原性がイキセキズマブの全身曝露へ与える影響は、治験薬投与開始後に抗イキセキズマブ抗体発現が認められた被験者又は抗イキセキズマブ抗体発現が認められなかった被験者の血清中イキセキズマブ濃度を比較することで検討した。

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値（好中球数及び免疫原性を含む）、バイタルサイン及び心電図の記述統計量を算出した。カテゴリー変数は被験者数及びその割合を、連続変数は時点別に記述統計量を算出した。導入投与期間及び維持投与期間については、2 つの期間を合わせて 52 週時までの期間で評価し、治験薬投与休止期間、治験薬再投与期間及び後観察期間では、期間ごとに評価した。

＜探索的解析＞

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者について、52 週時までの各評価時点における有効性を患者集団別に評価した。連続変数は記述統計量を示し、カテゴリー変数では、被験者数及びその割合を示した。欠測値の補完には、有効性の主要評価項目及び副次評価項目と同様の方法を用いた。

＜被験者数の設定根拠＞

症例数は、致命的でない疾患の治療のために長期間の投与が想定される新医薬品について、100 例の患者に対して最低 1 年間投与した時の安全性評価を必要とする日本での規制要件に基づいて 90 例と決定した（平成 7 年 5 月 24 日付薬審第 592 号厚生省薬務局審査課長通知）。国際共同第 III 相試験（RHAZ）に参加する日本人は約 30 例であり、

残りの患者を本試験で確保することで、日本における 1 年間の投与経験を有する乾癬患者を合計 100 例とすることとした。

12 週時の PASI 75 達成率は 60%以上と推定した。局面型皮疹を有する乾癬患者（関節症性乾癬患者を含む）の症例数を 75 例とした場合、PASI 75 達成率 60%の 95%信頼区間の幅は 0.22 と推定された。局面型皮疹を有する乾癬患者 75 例中に含まれる関節症性乾癬患者は、日本における罹患率に基づくと約 7 例と推定された。

局面型皮疹を有する乾癬患者に加えて、重度の疾患のためにプラセボ対照試験の対象集団にすることが困難な乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者も組入れることとした。これらの疾患の日本人の患者数が非常に少ないことから、乾癬性紅皮症患者又は膿疱性乾癬患者で最大 15 例を組み入れることとした。

2.7.6.9.1 試験成績

52 週時の中間解析のデータカットオフ日を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（すべての被験者が 52 週までの投与を完了した時点）とした。本項では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に固定した 52 週時の中間解析のデータベースを用いて、主要な結果を記載する。免疫原性の結果は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に固定したデータベースを用いて記載する。

2.7.6.9.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.9.1.1.1 被験者の内訳

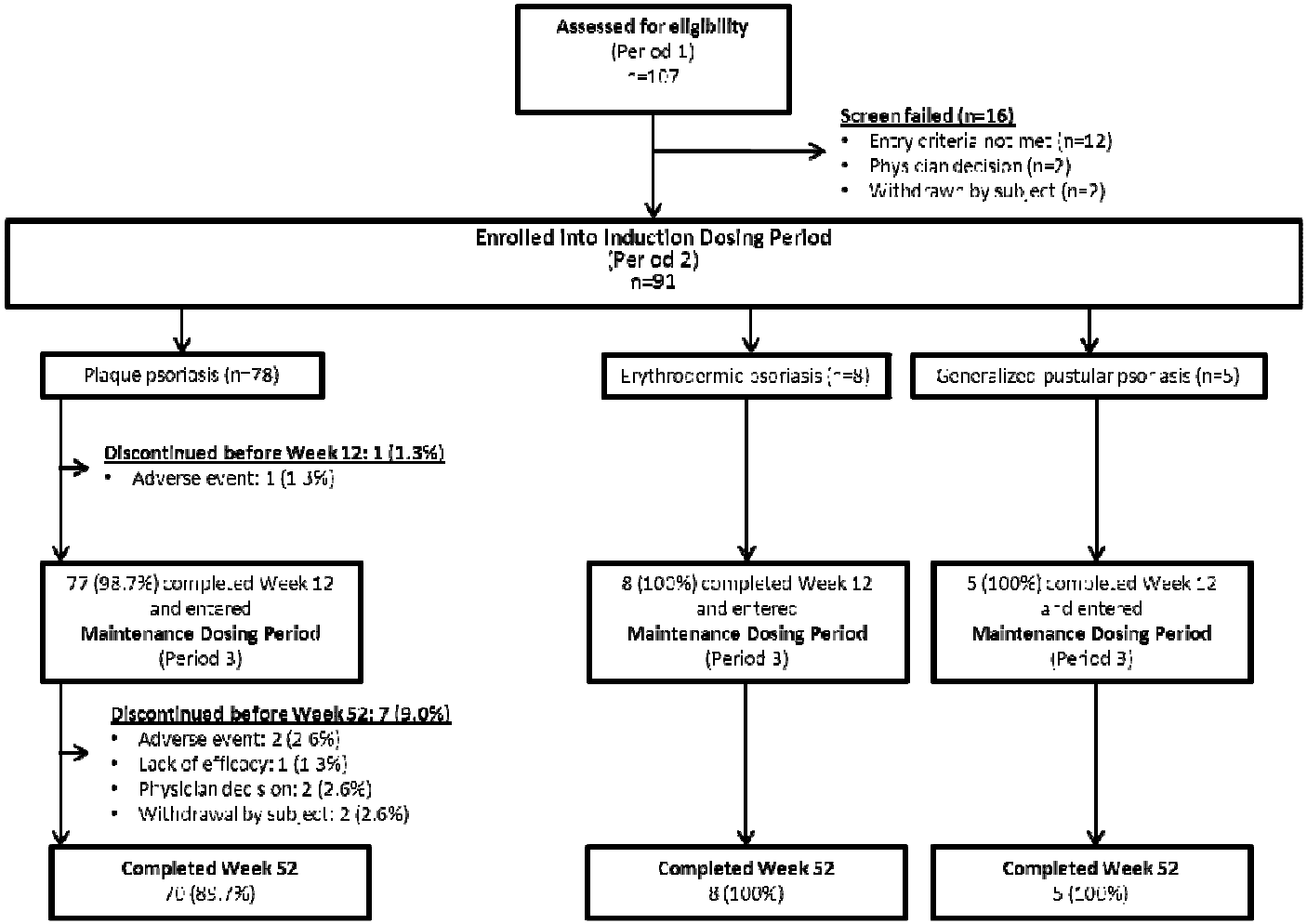
52 週時までの被験者の内訳を図 2.7.6.9-2 及び表 2.7.6.9-1 に示す。

本試験では、組み入れ基準に適格であった 91 例が組み入れられ、全例が導入投与期間の治験薬の投与を受けた。91 例の内訳は、局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例（うち関節症性乾癬患者：11 例）、乾癬性紅皮症患者 8 例、膿疱性乾癬患者 5 例であった。

治験薬の投与を受けた 91 例中 90 例が導入投与期間の治験薬の投与を完了し、維持投与期間に移行した。90 例の内訳は、局面型皮疹を有する乾癬患者 77 例（98.7%、うち関節症性乾癬患者：11 例）、乾癬性紅皮症患者 8 例（100%）、膿疱性乾癬患者 5 例（100%）であった。導入投与期間に治験を中止した 1 例（局面型皮疹を有する乾癬患者）の中止理由は有害事象であった。

維持投与期間に治験を中止した被験者は、90 例中 7 例（7.8%）であり、この 7 例はすべて局面型皮疹を有する乾癬患者であった［局面型皮疹を有する乾癬患者の 9.1%（7/77 例）］。維持投与期間に治験を中止した 7 例の中止理由は、有害事象（2 例）、効果不十分（1 例）、医師の判断（2 例：いずれも妊娠）及び被験者の意思（2 例：転居 1 例、挙児の希望 1 例）であった。

このように、導入投与期間及び維持投与期間のいずれの期間でも、治験薬の投与を完了した被験者の割合は高く、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者では、全例が両投与期間の治験薬の投与を完了し、局面型皮疹を有する乾癬患者では、導入投与期間 98.7%（77/78 例）、維持投与期間 89.7%（70/78 例）の被験者が治験薬の投与を完了した。



（RHAT 試験 CSR Figure RHAT.10.1.）

図 2.7.6.9-2　被験者の内訳（導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

表 2.7.6.9-1　被験者の内訳（導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

Patient Disposition	Plaque Ps n (%)	Erythrodermic Ps n (%)	Pustular Ps n (%)	Total n (%)
Period 1 (Visit 1-2, Week 0)				
Entered				107
Screen Failed				16
Entry Criteria Not Met				12
Physician Decision				2
Withdrawal By Subject				2
Period 2 (Visit 2-9, Week 12)				
Enrolled	78	8	5	91
Discontinued	1 (1.3)	0	0	1 (1.1)
Adverse Event	1 (1.3)	0	0	1 (1.1)
Completed Week 12	77 (98.7)	8 (100.0)	5 (100.0)	90 (98.9)
Period 3 (Visit 9-19, Week 52)				
Discontinued before Week 52	7 (9.0)	0	0	7 (7.7)
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)
Completed Week 52	70 (89.7)	8 (100.0)	5 (100.0)	83 (91.2)

Abbreviations: n = number of patients; Ps = psoriasis.
Note1: Percentages are based on the number of patients (n) enrolled at Week 0 (Visit 2).
Note2: Period 1 = Screening; Period 2 = Induction Dosing Period; Period 3 = Maintenance Dosing Period.

Program Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/programs_stat/smdis11.sas
Output Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/programs_stat/tfl_output/smdis111.rtf
Dataset Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/data/shared/ads

（RHAT 試験 CSR Table RHAT.14.6.）

2.7.6.9.1.1.2 解析対象集団

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 つ有した被験者は 91 例［局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例（うち関節症性乾癬患者：11 例）、乾癬性紅皮症患者 8 例、膿疱性乾癬患者 5 例］であり、全例が FAS の対象となった。この 91 例を対象に有効性及び安全性を解析した。薬物動態の解析のための血清中イキセキズマブ濃度データは FAS の 91 例全例から得られ、記述分析には、そのうち 90 例の結果を用いて検討した。イキセキズマブの自己投与を行った被験者は、FAS の局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例中 7 例であった。

FAS における治験実施計画書からの重大な逸脱は、91 例中 4 例（4.4%）に認められ、このうち 3 例（3.8%、3/78 例）は局面型皮疹を有する乾癬患者であった。4 例に認められた逸脱は、いずれも解析又は結果の解釈に影響を与えるものではないと判断された。

2.7.6.9.1.2 被験者背景

人口統計学的データ及びベースライン特性を表 2.7.6.9-13 に示す。91 例全例が日本人であった。ベースラインの年齢の平均値は 46.2 歳であり、90.1%（82/91 例）が 65 歳未満であり、76.9%（70/91 例）が男性であった。体格指数（BMI）の平均値は局面型皮疹を有する乾癬患者（26.2 kg/m^2）及び乾癬性紅皮症患者（26.5 kg/m^2）に比べて、膿疱性乾癬患者で低かった（21.9 kg/m^2）。合併症は高血圧が最も多く、全被験者の 36.3%（33/91 例）で認められた［局面型皮疹を有する乾癬患者 33.3%（26/78 例）、乾癬性紅皮症患者 62.5%（5/8 例）、膿疱性乾癬患者 40.0%（2/5 例）］。

ベースラインの sPGA は「重度（4）」が最も多く、58.2%（53/91 例）の被験者［局面型皮疹を有する乾癬患者 59.0%（46/78 例）、乾癬性紅皮症患者 50.0%（4/8 例）、膿疱性乾癬患者 60.0%（3/5 例）］に認められ、次いで「中等度（3）」28.6%（26/91 例）、「極めて重度（5）」12.1%（11/91 例）の順であった。

ベースラインの PASI スコアの平均値は、局面型皮疹を有する乾癬患者 26.6、乾癬性紅皮症患者 42.8、膿疱性乾癬患者 12.8 であった。

多くの被験者（96.7%、88/91 例）に乾癬の治療歴があった［局面型皮疹を有する乾癬患者 75/78 例（96.2%）、乾癬性紅皮症患者 8/8 例（100%）、膿疱性乾癬患者 5/5 例（100%）］。このうち、全身療法の治療歴は 78.0%（71/91 例）［局面型皮疹を有する乾癬患者 58/78 例（74.4%）、乾癬性紅皮症患者 8/8 例（100%）、膿疱性乾癬患者 5/5 例（100%）］であった。生物学的製剤による全身治療歴は 20.9%（19/91 例）［局面型皮疹を有する乾癬患者 14/78 例（17.9%）、乾癬性紅皮症患者 3/8 例（37.5%）、膿疱性乾癬患者 2/5 例（40.0%）］であった。光線療法による治療歴は 51.6%（47/91 例）［局面型皮疹を有する乾癬患者 39/78 例（50.0%）、乾癬性紅皮症患者 5/8 例（62.5%）、膿疱性乾癬患者 3/5 例（60.0%）］であった。全被験者 91 例中 3 例（いずれも局面型皮疹を有する乾癬患者）は乾癬の前治療歴がなかった。

ベースラインに手指爪乾癬が認められた被験者は 61.5%（56/91 例）であった［局面型皮疹を有する乾癬患者 56.4%（44/78 例）、乾癬性紅皮症患者 100%（8/8 例）、膿疱性乾癬患者 80.0%（4/5 例）］。頭皮乾癬は 98.9%（90/91 例）の被験者［局面型皮疹を有す

る乾癬患者 98.7%（77/78 例）、乾癬性紅皮症患者の 8 例中 8 例（100%）、膿疱性乾癬患者の 5 例中 5 例（100%）］に認められた。

局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例中 11 例（14.1%）は関節症性乾癬患者であり［CASPAR 基準（Classification criteria for Psoriatic Arthritis；関節症性乾癬の分類基準）に基づく］、このうち 5 例は「疼痛（圧痛）関節数≥3/68」及び「腫脹関節数≥3/66」の基準を満たしていた。

膿疱性乾癬患者の MHLW（Ministry of Health, Labour and Welfare）基準に基づく重症度は、5 例中 4 例が軽症、1 例が中等症であった。

2.7.6.9.1.3 有効性

本項では FAS の 91 例における 52 週時まで（導入投与期間及び維持投与期間）の有効性を示す。

2.7.6.9.1.3.1 主要評価項目

2.7.6.9.1.3.1.1 PASI 75（局面型皮疹を有する乾癬患者）

局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）患者（以下、「局面型皮疹を有する乾癬患者」）の 12 週時の PASI 75 達成率を表 2.7.6.9-2 に示す。

12 週時の PASI 75 達成率（NRI）は 98.7%（77/78 例）であり、52 週時の PASI 75 達成率（NRI）は 92.3%（72/78 例）であった。

表 2.7.6.9-2 局面型皮疹を有する乾癬患者：12 週時（及び 52 週時）の PASI 75 達成率（NRI、Observed）（FAS、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

	N=78		
	Baseline	Week 12 Induction Dosing Period	Week 52 Maintenance Dosing Period
PASI 75 (NRI), n (%)	—	77 (98.7)	72 (92.3)
PASI 75 (Observed), n (%)	—	77 (100.0)	72 (100.0)

Abbreviations: N = Number of patients in Full Analysis Set; n = Number of patients with assessment; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
（RHAT 試験 CSR Table RHAT.11.4.）

2.7.6.9.1.3.2 副次的評価項目

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、12 週時及び 52 週時における副次的評価項目の値及びベースラインからの変化量の一覧を表 2.7.6.9-3 に示す。各項目の結果の詳細は以下の 2.7.6.9.1.3.2.1～2.7.6.9.1.3.2.6 項に記載する。

表 2.7.6.9-3　局面型皮疹を有する乾癬患者：12 週時、52 週時の副次的評価項目の値及びベースラインからの変化量（NRI、Observed）（LOCF）（FAS、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

	N=78		
	Baseline	Week 12 Induction Dosing Period	Week 52 Maintenance Dosing Period
PASI 90			
n (%)[a]	—	65 (83.3)	63 (80.8)
n (%)[b]	—	65 (84.4)	63 (87.5)
PASI 100			
n (%)[a]	—	25 (32.1)	38 (48.7)
n (%)[b]	—	25 (32.5)	38 (52.8)
sPGA (0,1)			
n (%)[a]	—	70 (89.7)	65 (83.3)
n (%)[b]	—	70 (90.9)	65 (90.3)
sPGA (0)			
n (%)[a]	—	28 (35.9)	41 (52.6)
n (%)[b]	—	28 (36.4)	41 (56.9)
PASI[c]			
Mean±SD	26.57 ± 8.777	1.19 ± 1.658	1.17 ± 2.791
Change from baseline	—	-25.38 ± 8.745	-25.40 ± 8.792
%BSA[c]			
Mean±SD	42.9 ± 20.01	4.6 ± 8.13	2.2 ± 5.09
Change from baseline	—	-38.3 ± 19.26	-40.8 ± 19.73
NAPSI[c]			
Mean±SD	31.7 ± 23.70	24.0 ± 23.38[d]	8.3 ± 17.59[d]
Change from baseline	—	-7.7 ± 14.65	-23.4 ± 23.67
PSSI[c]			
Mean±SD	26.4 ± 15.49	1.6 ± 3.72[e]	3.0 ± 6.57[f]
Change from baseline	—	-24.8 ± 15.12	-23.3 ± 16.48

Abbreviations: BSA = Body Surface Area; N = Number of patients in Full Analysis Set; n = Number of patients with assessment; LOCF = Last observation carried forward; NRI = Non-Responder Imputation; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PSSI = Psoriasis Scalp Severity Index; sPGA = Static Physician Global Assessment.
[a] NRI, [b] Observed, [c] LOCF, [d] N = 44, [e] N = 74, [f] N = 76
（RHAT 試験 CSR Table RHAT.11.5.）

2.7.6.9.1.3.2.1　PASI（局面型皮疹を有する乾癬患者）

局面型皮疹を有する乾癬患者の 12 週時までの PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率の経時的変化を図 2.7.6.9-3 及び表 2.7.6.9-14 に、及び 52 週時までの経時的変化を表 2.7.6.9-15 及び図 2.7.6.9-4 に示す。12 週時までの PASI 75 達成までの期間（Kaplan-Meier 法）を表 2.7.6.9-16 及び図 2.7.6.9-8 に示す。PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成は早期に認められた。

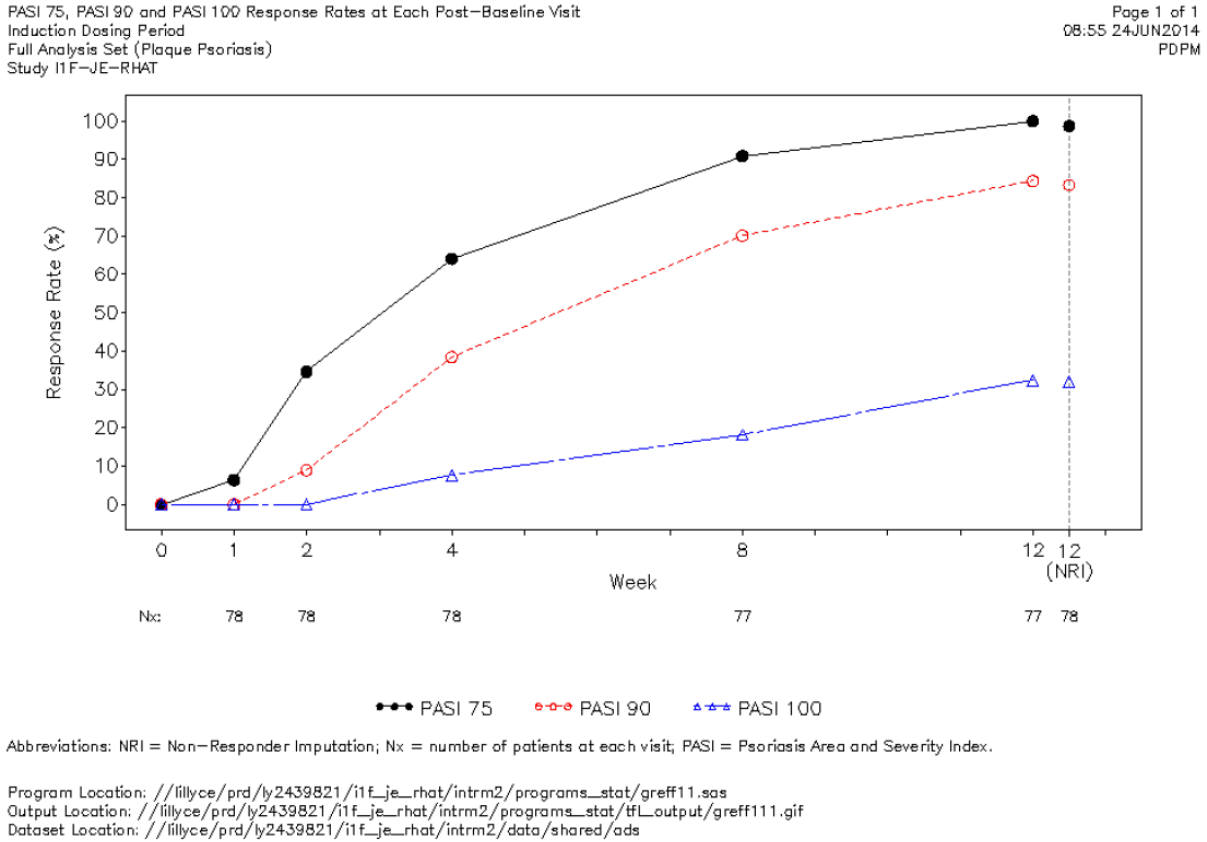
PASI 75 達成率は、1 週時 6.4%（5/78 例）、2 週時 34.6%（27/78 例）、12 週時（NRI）98.7%（77/78 例）であった。52 週時の PASI 75 達成率（NRI）は 92.3%（72/78 例）であり、12 週時の達成率は 52 週時まで維持されていた。導入投与期間における PASI 75 達成までの期間（Kaplan-Meier 法）の中央値は 29 日であり、最小値は 6 日であった。

PASI 90 達成率は、2 週時 9.0%（7/78 例）、12 週時（NRI）83.3%（65/78 例）であった。52 週時の PASI 90 達成率（NRI）は 80.8%（63/78 例）であり、12 週時に認められた達成率は 52 週時まで維持されていた。

PASI 100 達成率は、4 週時 7.7%（6/78 例）、12 週時（NRI）32.1%（25/78 例）であった。PASI 100 達成率は、52 週時（NRI）で 48.7%（38/78 例）であり、44 週時が最も高く

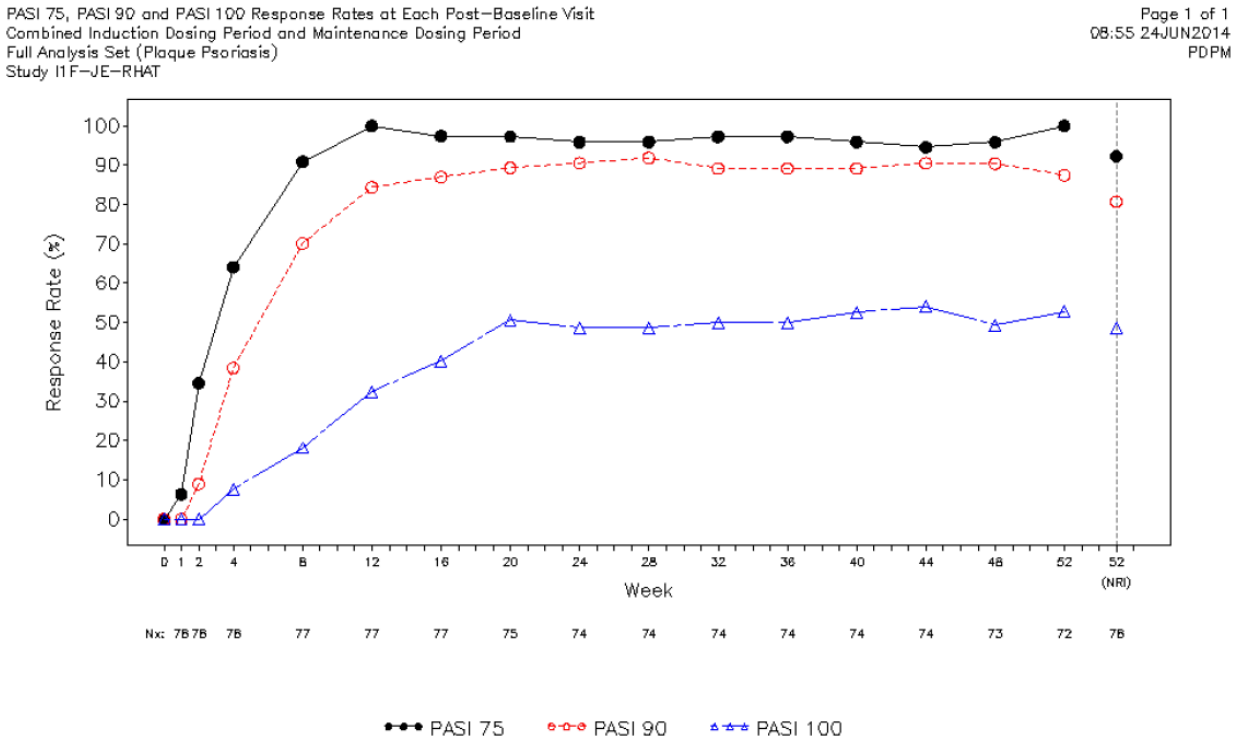
（54.1%、40/78 例）、12 週時に認められた達成率は 52 週時まで維持されていた（表 2.7.6.9-15）。

PASI スコアのベースラインの平均値は、26.57 であった。PASI スコアのベースラインからの改善率（平均値）は、早期から認められ、1 週時 44.7%、12 週時 95.3%［ベースラインからの変化量：25.38 減少（LOCF）］であった（表 2.7.6.9-17）。52 週時の PASI スコアの改善率（平均値）は 95.7%［ベースラインからの変化量：25.40 減少（LOCF）］であり、52 週時まで PASI スコアの改善が維持された（表 2.7.6.9-18）。



Abbreviations: NRI = Non-Responder Imputation; Nx = number of patients at each visit; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
（RHAT 試験 CSR Figure RHAT.11.1.）

図 2.7.6.9-3　局面型皮疹を有する乾癬患者：12 週時までの PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率の経時的変化（FAS、導入投与期間）（RHAT 試験）



Abbreviations: NRI = Non-Responder Imputation; Nx = number of patients at each visit; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
（RHAT 試験 CSR Figure RHAT.11.2.）

図 2.7.6.9-4　局面型皮疹を有する乾癬患者：52 週時までの PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率の経時的変化（FAS、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

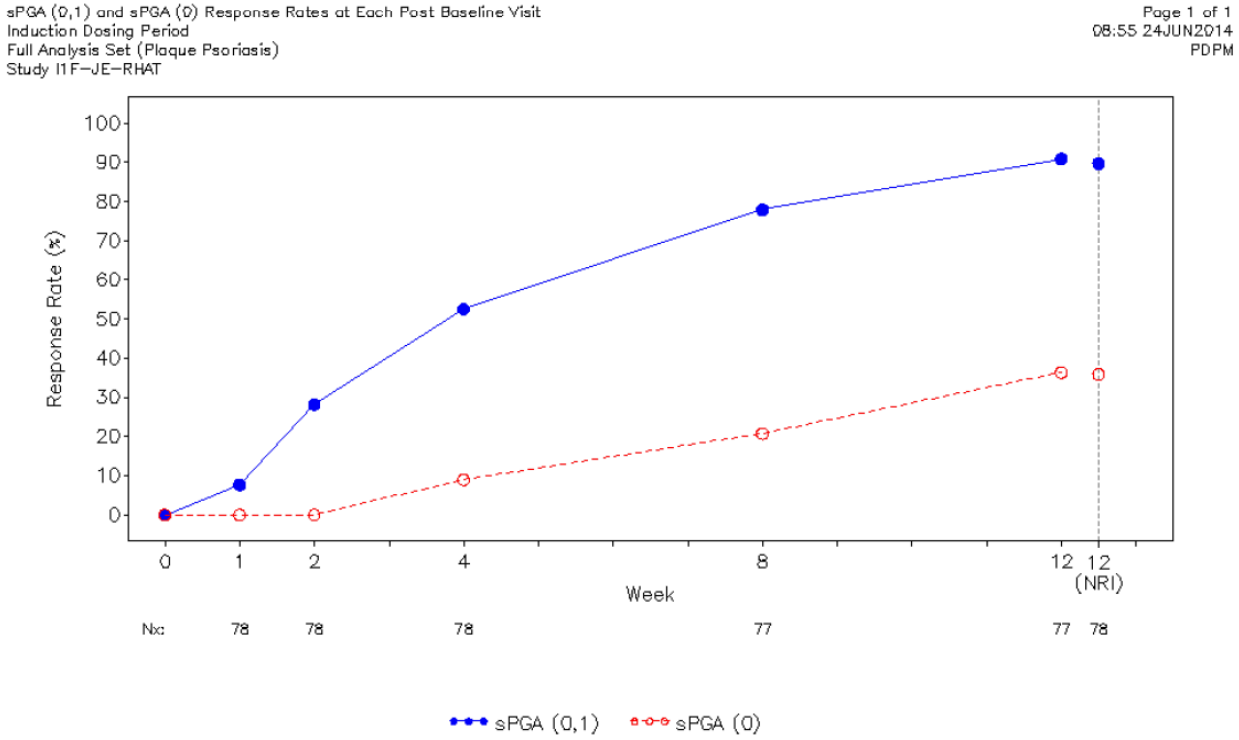
2.7.6.9.1.3.2.2 sPGA（局面型皮疹を有する乾癬患者）

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、12 週時までの sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率を表 2.7.6.9-19 及び図 2.7.6.9-5 に、それらの達成までの期間を表 2.7.6.9-20 及び図 2.7.6.9-9 に示す。52 週時までの達成率を表 2.7.6.9-21 及び図 2.7.6.9-6 に示す。

sPGA（0 又は 1）達成率は、2 週時 28.2%、12 週時 89.7%（NRI）であり、12 週時にかけて上昇した。52 週時の sPGA（0 又は 1）達成率は 83.3%（NRI）であり、52 週時まで維持された（図 2.7.6.9-5、図 2.7.6.9-6、表 2.7.6.9-3、表 2.7.6.9-19、表 2.7.6.9-21）。

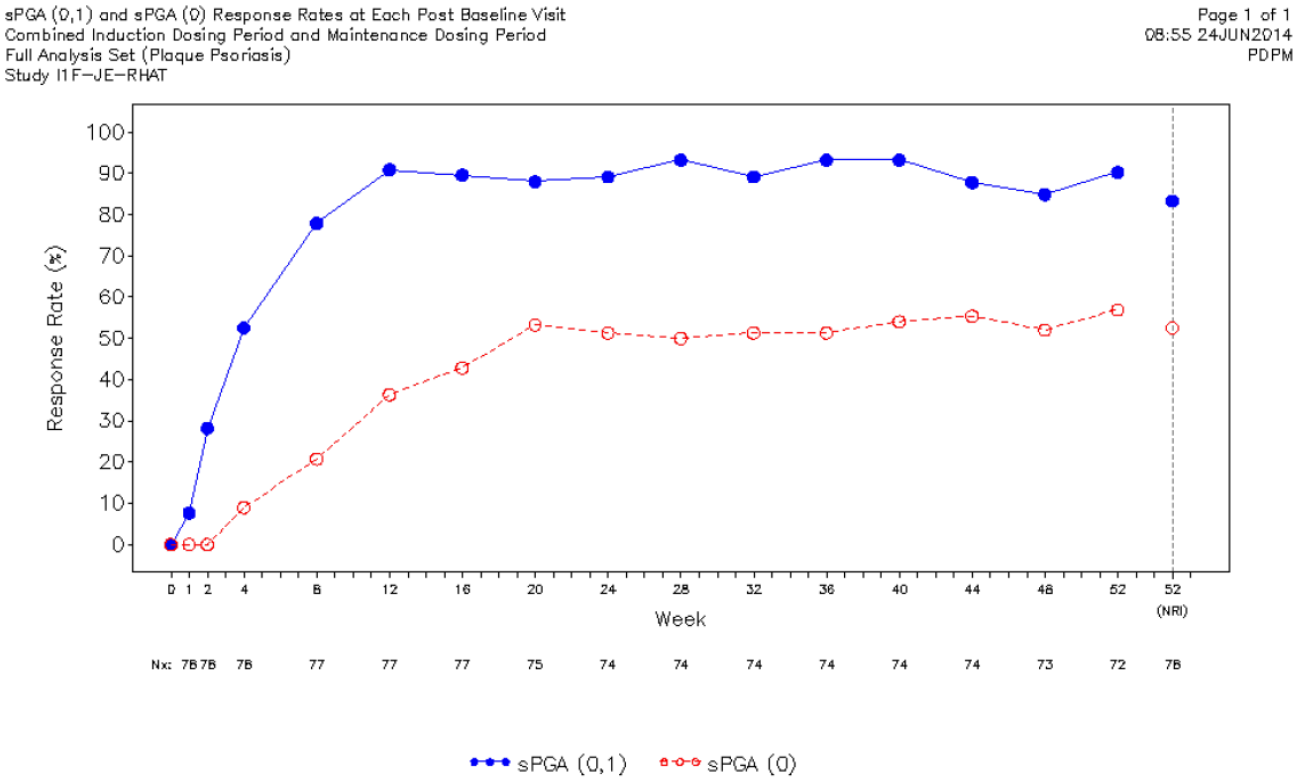
導入投与期間における、sPGA（0 又は 1）達成までの期間（Kaplan-Meier 法）の中央値は 29.0 日であり、最小値は 7.0 日であった（表 2.7.6.9-20）。

sPGA（0）達成率は 4 週時より上昇し、4 週時 9.0%、12 週時 35.9%（NRI）、52 週時 52.6%（NRI）であった（表 2.7.6.9-3、表 2.7.6.9-19、表 2.7.6.9-21）。



Abbreviations: NRI = Non-Responder Imputation; Nx = number of patients at each visit; sPGA = static Physician Global Assessment.
（RHAT 試験 CSR Figure RHAT.11.3.）

図 2.7.6.9-5　局面型皮疹を有する乾癬患者：12 週時までの sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率の経時的変化（FAS、導入投与期間）（RHAT 試験）



Abbreviations: NRI = Non-Responder Imputation; Nx = number of patients at each visit; sPGA = static Physician Global Assessment.
（RHAT 試験 CSR Figure RHAT.11.4.）

図 2.7.6.9-6　局面型皮疹を有する乾癬患者：52 週時までの sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率の経時的変化（FAS、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

2.7.6.9.1.3.2.3　　BSA（局面型皮疹を有する乾癬患者）

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、BSA に占める乾癬病変の割合のベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-22（12 週時まで）及び表 2.7.6.9-23（52 週時まで）に示す。

BSA に占める乾癬病変の割合（平均値）は、ベースライン 42.9、12 週時 4.6（LOCF）、52 週時 2.2（LOCF）であった。12 週時のベースラインからの改善率（平均値）は 38.3%であった。52 週時の改善率は 40.8%であり、52 週時まで改善が維持された。

2.7.6.9.1.3.2.4　　NAPSI（局面型皮疹を有する乾癬患者）

局面型皮疹を有する乾癬患者のうち、手指爪乾癬を有する被験者を対象とした、NAPSI スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-22（導入投与期間）及び表 2.7.6.9-23（維持投与期間）に示す。

ベースラインに手指爪乾癬を有する被験者は 44 例（56.4%、44/78 例）であった。NAPSI スコア（平均値）は、ベースライン 31.7、12 週時 24.0（LOCF）であり、12 週時のベースラインからの変化量は 7.7 減少した（表 2.7.6.9-22）。52 週時の NAPSI スコアは 8.3（LOCF、ベースラインからの変化量は 23.4 減少）であり、NAPSI スコアは 52 週時まで低下し続けた（表 2.7.6.9-23）。

2.7.6.9.1.3.2.5　　PSSI（局面型皮疹を有する乾癬患者）

局面型皮疹を有する乾癬患者のうち、頭皮乾癬を有する被験者を対象とした、PSSI スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-22（導入投与期間）及び表 2.7.6.9-23（維持投与期間）に示す。

ベースラインに頭皮乾癬を有する被験者は 77 例であり、そのうち 74 例（96.1%）が評価可能であった。PSSI スコア（平均値）は、ベースライン 26.4、12 週時 1.6（LOCF）であり、12 週時のベースラインからの変化量は 24.8 減少した。

PSSI スコアは、52 週時に 3.0（LOCF、ベースラインからの変化量は 23.3 減少）であり、52 週時まで PSSI スコアの改善が維持された。

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）

関節症性乾癬患者を対象とした有効性評価項目の結果を表 2.7.6.9-4 に示す。

局面型皮疹を有する乾癬患者のうち、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、関節症状に対する有効性の評価を行った。そのうち腫脹及び圧痛関節数が 3 以上であった 5 例については、ACR20 改善率による評価を行った。

表 2.7.6.9-4 関節症性乾癬患者：12 週時及び 52 週時の有効性評価項目の値（NRI、Observed）（LOCF）

	Baseline	Week 12 Induction Dosing Period	Week 52 Maintenance Dosing Period
ACR20 Response Rate		N = 5	N = 5
n (%)[a]	—	4 (80.0)	5 (100.0)
n (%)[b]		4 (80.0)	5 (100.0)
Tender Joint Count (68 joints)[c]		N = 5	N = 5
Median (min, max)	10.0 (6, 44)	2.0 (0, 13)	1.0 (0, 7)
Change from baseline, median (min, max)	—	-6.0 (-39, -5)	-9.0 (-43, -5)
Swollen Joint Count (66 joints)[c]		N = 5	N = 5
Median (min, max)	6.0 (3, 35)	2.0 (0, 10)	1.0 (0, 6)
Change from baseline, median (min, max)	—	-3.0 (-29, -1)	-6.0 (-35, -1)
Patient's Assessment of Joint Pain (VAS)[c]		N = 11	N = 11
Mean±SD	62.4 ± 23.79	15.1 ± 12.49	11.4 ± 8.88
Change from baseline	—	-47.3 ± 22.05	-51.0 ± 19.05
Patient's Global Assessment of PsA Disease Activity (VAS)[c]		N = 5	N = 5
Median (min, max)	78.0 (67, 100)	13.0 (1, 36)	10.0 (2, 14)
Change from baseline, median (min, max)	—	-67.0 (-87, -31)	-68.0 (-87, -53)
Physician's Global Assessment of PsA Disease Activity (VAS)[c]		N = 5	N = 5
Median (min, max)	76.0 (36, 96)	9.0 (5, 46)	8.0 (2, 17)
Change from baseline, median (min, max)	—	-71.0 (-79, -4)	-73.0 (-94, -27)
HAQ-DI[c]		N = 5	N = 5
Median (min, max)	0.375 (0.00, 1.63)	0.000 (0.00, 0.63)	0.000 (0.00, 0.38)
Change from baseline, median (min, max)	—	0.000 (-1.63, 0.00)	-0.250 (-1.63, 0.00)
hsCRP[c]		N = 11	N = 11
Median (min, max)	2.040 (0.122, 6.010)	0.199 (0.049, 0.987)	0.244 (0.032, 0.650)
Change from baseline, median (min, max)	—	-1.345 (-5.827, 0.056)	-1.903 (-5.432, 0.152)

Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; hsCRP = High-sensitivity C-reactive protein; LOCF = Last observation carried forward; N = Number of patients in Full Analysis Set; n = Number of patients with assessment; PsA = Psoriatic arthritis; VAS = Visual analog scale.
[a] NRI, [b] Observed, [c] LOCF
（RHAT 試験 CSR Table RHAT.11.6.）

＜米国リウマチ学会の 20% 改善基準（ACR20 改善率）＞

関節症性乾癬患者における ACR20 改善率を表 2.7.6.9-24（導入投与期間）及び表 2.7.6.9-25（維持投与期間）に示す。

ACR20 改善率は、1 週時 60.0%（3/5 例）、2 週時 100%（5/5 例）であり、早期に改善が認められた。12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、80.0%（4/5 例）であり（表 2.7.6.9-24）、36 週時まで改善が維持された。52 週時の ACR20 改善率（NRI）は 100%（5/5 例）であった（表 2.7.6.9-25）。

＜被験者による疼痛度の評価（関節炎）＞

関節症性乾癬患者における VAS（visual analog scale）値を表 2.7.6.9-26（導入投与期間）及び表 2.7.6.9-27（維持投与期間）に示す。被験者による疼痛度の評価（関節炎）の VAS 値（平均値）は、ベースライン時に 62.4、12 週時 15.1（LOCF）、52 週時 11.4（LOCF）であり、52 週時まで低下し続けた（表 2.7.6.9-26、表 2.7.6.9-27）。

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）

局面型皮疹を有する乾癬患者における 12 週時及び 52 週時のヘルスアウトカムに関する評価及びベースラインからの変化量（LOCF）を表 2.7.6.9-5 に示す。Itch NRS、DLQI、QIDS-SR16 の各来院時のスコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-28（導入投与期間）及び表 2.7.6.9-29（維持投与期間）に示す。

12 週時では、かゆみに関する重症度（Itch NRS による評価）、健康関連クオリティ・オブ・ライフ（健康関連 QOL、DLQI による評価）、うつ症状に関連する重症度（QIDS-SR16 による評価）を含むすべてのヘルスアウトカムの項目で改善が認められた。これらの改善は 52 週時まで持続した。

表 2.7.6.9-5 局面型皮疹を有する乾癬患者：12 週時及び 52 週時のヘルスアウトカムに関する評価及びベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（RHAT 試験）

	N=78		
	Baseline	Week 12 Induction Dosing Period	Week 52 Maintenance Dosing Period
Itch NRS			
Mean±SD	6.1 ± 2.50	1.5 ± 1.93	1.3 ± 1.91
Change from baseline	—	-4.7 ± 2.68	-4.8 ± 2.83
DLQI			
Mean±SD	10.9 ± 6.48	1.6 ± 2.41	1.3 ± 2.05
Change from baseline	—	-9.2 ± 5.75	-9.6 ± 6.24
QIDS-SR16			
Mean±SD	4.4 ± 4.05	3.3 ± 3.74	3.0 ± 2.95
Change from baseline	—	-1.1 ± 3.65	-1.4 ± 3.57

Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; LOCF = Last observation carried forward; N = Number of patients in Full Analysis Set; NRS = Numeric Rating Scale; QIDS-SR16 = Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report.
（RHAT 試験 CSR Table RHAT.11.7.）

2.7.6.9.1.3.3.1 Itch NRS（局面型皮疹を有する乾癬患者）

局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例のベースラインの Itch NRS スコアの平均値（標準偏差）は 6.1 ポイント（2.50）であった（0 が「かゆみなし」、10 が「想像できる中でもっともひどいかゆみ」を表す）。12 週時（LOCF）の Itch NRS スコアの平均値（標準偏差）は 1.5 ポイント（1.93）であり、ベースラインからの平均変化量（標準偏差）は 4.7 ポイント（2.68）減少した（表 2.7.6.9-5、表 2.7.6.9-28）。52 週時（LOCF）の Itch NRS スコアの平均値（標準偏差）は 1.3 ポイント（1.91）であり、ベースラインからの平均変化量（標準偏差）は 4.8 ポイント（2.83）減少した（表 2.7.6.9-5、表 2.7.6.9-29）。

2.7.6.9.1.3.3.2 DLQI（局面型皮疹を有する乾癬患者）

局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例のベースラインの平均 DLQI 総スコア（標準偏差）は 10.9（6.48）であり、被験者の健康関連 QOL への負担が示唆された（表 2.7.6.9-5）。12 週時（LOCF）の平均 DLQI 総スコア（標準偏差）1.6（2.41）と改善があり、ベースラインからの平均変化量（標準偏差）は 9.2（5.75）減少した［臨床的に重要とみなされる最低閾値（5 ポイント）を超える、ベースラインからの平均変化量］（表 2.7.6.9-5、表 2.7.6.9-28）。52 週時（LOCF）では更に改善が認められ、平均 DLQI 総スコア（標準偏

差）は 1.3（2.05）であった。ベースラインからの平均変化量（標準偏差）は 9.6（6.24）減少した（表 2.7.6.9-5、表 2.7.6.9-29）。

2.7.6.9.1.3.3.3 QIDS-SR16（局面型皮疹を有する乾癬患者）

局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例のベースラインの平均 QIDS-SR16 スコア（標準偏差）は 4.4（4.05）であった。12 週時（LOCF）では平均 QIDS-SR16 スコア（標準偏差）は 3.3（3.74）であり、ベースラインからの平均変化量（標準偏差）に 1.1（3.65）の減少が認められた（表 2.7.6.9-28）。平均 QIDS-SR16 スコアの減少は 52 週時にも認められ、52 週時（LOCF）でのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は 1.4（3.57）減少した（表 2.7.6.9-29）。大多数の被験者（89.7%）のベースラインのうつ症状の重症度評価は 0 から 10 以下（軽度）であった。このうち 1 例のベースラインの QIDS-SR16 スコアは 6（軽度）であり、12 週時及び 36 週時は 17（16 以上で重度とみなされる）に上昇し、52 週時は 6 に減少した。また、QIDS-SIR16 スコアが 21 以上（非常に重度）であった被験者は 1 例のみであり、スコアはベースラインで 16（重度）、12 週時で 21（非常に重度）、維持投与期間中（52 週時まで）で 20 未満であった。本被験者にはうつ病の既往又はうつ病に関連する TEAE はなかった。52 週時までに、うつ症状の重症度の悪化を示唆する明らかな傾向又は変化は認められなかった。

2.7.6.9.1.3.4 探索的評価項目

乾癬性紅皮症患者（8 例）及び膿疱性乾癬患者（5 例）における探索的評価項目の結果及びベースラインからの変化量をそれぞれ、表 2.7.6.9-6 及び表 2.7.6.9-7 に示す。

乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者における探索的評価項目の結果、12 週時に臨床的に重要な改善が認められ、52 週時まで持続した。

本項では、全般改善度（乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者）及び皮膚症状の評価（膿疱性乾癬患者）の結果を示す。

表 2.7.6.9-6 乾癬性紅皮症患者：12 週時及び 52 週時の探索的評価項目の結果及びベースラインからの変化量（NRI、Observed）（LOCF）（RHAT 試験）

	N=8		
	Baseline	Week 12 Induction Dosing Period	Week 52 Maintenance Dosing Period
PASI 75			
n (%)[a]	—	8 (100)	8 (100)
n (%)[b]	—	8 (100)	8 (100)
PASI 90			
n (%)[a]	—	5 (62.5)	6 (75.0)
n (%)[b]	—	5 (62.5)	6 (75.0)
PASI 100			
n (%)[a]	—	2 (25.0)	1 (12.5)
n (%)[b]	—	2 (25.0)	1 (12.5)
sPGA (0,1)			
n (%)[a]	—	4 (50.0)	6 (75.0)
n (%)[b]	—	4 (50.0)	6 (75.0)
sPGA (0)			
n (%)[a]	—	2 (25.0)	1 (12.5)
n (%)[b]	—	2 (25.0)	1 (12.5)
PASI[c]			
Mean±SD	42.80 ± 11.592	3.41 ± 3.112	2.99 ± 3.587
Change from baseline	—	-39.39 ± 9.730	-39.81 ± 9.894
%BSA[c]			
Mean±SD	86.8 ± 5.01	20.4 ± 21.35	6.1 ± 8.04
Change from baseline	—	-66.4 ± 19.38	-80.6 ± 7.98
NAPSI[c]			
Mean±SD	30.9 ± 15.12	23.9 ± 23.83	10.0 ± 12.39
Change from baseline	—	-7.0 ± 15.28	-20.9 ± 14.83
PSSI[c]			
Mean±SD	39.8 ± 17.47	3.3 ± 6.92	4.3 ± 5.90
Change from baseline	—	-36.5 ± 18.11	-35.5 ± 16.95
Itch NRS[c]			
Mean±SD	4.5 ± 2.51	1.0 ± 0.53	1.1 ± 0.83
Change from baseline	—	-3.5 ± 2.27	-3.4 ± 2.07
DLQI[c]			
Mean±SD	11.4 ± 7.56	1.8 ± 3.01	1.9 ± 1.73
Change from baseline	—	-9.6 ± 4.84	-9.5 ± 6.61
QIDS-SR16[c]			
Mean±SD	5.8 ± 5.75	3.0 ± 2.51	2.6 ± 2.20
Change from baseline	—	-2.8 ± 4.33	-3.1 ± 3.87
Global Improvement Scores, n (%)[c]			
Resolved		1 (12.5)	1 (12.5)
Improved	—	7 (87.5)	7 (87.5)
Unchanged		0	0
Worsened		0	0

Abbreviations: BSA = Body Surface Area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; LOCF = Last observation carried forward; N = Number of patients in Full Analysis Set; n = Number of patients with assessment; NRI = Non-Responder Imputation; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; NRS = Numeric Rating Scale; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PSSI = Psoriasis Scalp Severity Index; QIDS-SR16 = Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report; sPGA = Static Physician Global Assessment.
[a] NRI, [b] Observed, [c] LOCF
（RHAT 試験 CSR Table RHAT.11.8.）

表 2.7.6.9-7 膿疱性乾癬患者：12 週時及び 52 週時の探索的評価項目の結果及びベースラインからの変化量（NRI、Observed）（LOCF）（RHAT 試験）

	N=5		
	Baseline	Week 12 Induction Dosing Period	Week 52 Maintenance Dosing Period
PASI 75, n (%)[a]	—	4 (80.0)	4 (80.0)
PASI 75, n (%)[b]	—	4 (80.0)	4 (80.0)
PASI 90, n (%)[a]	—	3 (60.0)	3 (60.0)
PASI 90, n (%)[b]	—	3 (60.0)	3 (60.0)
PASI 100, n (%)[a]	—	1 (20.0)	2 (40.0)
PASI 100, n (%)[b]	—	1 (20.0)	2 (40.0)
sPGA (0,1), n (%)[a]	—	3 (60.0)	3 (60.0)
sPGA (0,1), n (%)[b]	—	3 (60.0)	3 (60.0)
sPGA (0), n (%)[a]	—	1 (20.0)	2 (40.0)
sPGA (0), n (%)[b]	—	1 (20.0)	2 (40.0)
PASI[c], mean±SD	12.80 ± 5.501	3.04 ± 5.536	1.80 ± 2.631
Change from baseline	—	-9.76 ± 1.379	-11.0 ± 3.072
%BSA[c], mean±SD	19.6 ± 2.51	6.8 ± 11.95	1.4 ± 1.67
Change from baseline	—	-12.8 ± 11.03	-18.2 ± 2.59
NAPSI[c], mean±SD	24.8 ± 18.91	14.8 ± 18.10	8.3 ± 9.54
Change from baseline	—	-10.0 ± 12.73	-16.5 ± 15.20
PSSI[c], mean±SD	15.0 ± 8.60	4.6 ± 6.31	2.2 ± 2.28
Change from baseline	—	-10.4 ± 6.80	-12.8 ± 7.73
Itch NRS[c], mean±SD	7.2 ± 2.39	2.0 ± 1.73	1.8 ± 2.95
Change from baseline	—	-5.2 ± 2.28	-5.4 ± 3.13
DLQI[c], mean±SD	9.6 ± 6.47	4.2 ± 6.61	3.8 ± 4.38
Change from baseline	—	-5.4 ± 3.91	-5.8 ± 3.90
QIDS-SR16[c], mean±SD	5.4 ± 2.61	4.8 ± 3.42	3.0 ± 2.83
Change from baseline	—	-0.6 ± 2.41	-2.4 ± 0.55
Global Improvement Scores, n (%)[c]			
Resolved		1 (20.0)	2 (40.0)
Improved	—	4 (80.0)	3 (60.0)
Unchanged		0	0
Worsened		0	0
Assessment of Dermal Symptoms[c], mean±SD	2.8 ± 1.92	1.4 ± 1.52	0.8 ± 0.84
Change from baseline	—	-1.4 ± 0.55	-2.0 ± 1.41

Abbreviations: BSA = Body Surface Area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; LOCF = Last observation carried forward; N = Number of patients in Full Analysis Set; n = Number of patients with assessment; NRI = Non-Responder Imputation; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; NRS = Numeric Rating Scale; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PSSI = Psoriasis Scalp Severity Index; QIDS-SR16 = Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report; sPGA = Static Physician Global Assessment.
[a] NRI, [b] Observed, [c] LOCF
（RHAT 試験 CSR Table RHAT.11.9.）

2.7.6.9.1.3.4.1 全般改善度：乾癬性紅皮症患者

乾癬性紅皮症患者における全般改善度を表 2.7.6.9-30（導入投与期間）及び表 2.7.6.9-31（維持投与期間）に示す。

全般改善度の評価では、2 週時までに乾癬性紅皮症患者全例で消失（1/8 例、12.5%）又は改善（7/8 例、87.5%）が認められた（表 2.7.6.9-30）。本所見は、12 週時及び 52 週時でも認められた（表 2.7.6.9-6）。

2.7.6.9.1.3.4.2 全般改善度：膿疱性乾癬患者

膿疱性乾癬患者における全般改善度を表 2.7.6.9-32（導入投与期間）及び表 2.7.6.9-33（維持投与期間）に示す。

全般改善度の評価では、2 週時までに膿疱性乾癬患者 5 例中 3 例（60.0%）で改善が認められ、2 例（40.0%）で変化なしであった（表 2.7.6.9-32）。12 週時では 1 例（20.0%）で消失、4 例（80.0%）で改善が認められた。52 週時でも同程度の改善が認められた（表 2.7.6.9-7）。

2.7.6.9.1.3.4.3 皮膚症状の評価：膿疱性乾癬患者

膿疱性乾癬患者における皮膚症状の評価を表 2.7.6.9-34（導入投与期間）及び表 2.7.6.9-35（維持投与期間）に示す。

皮膚症状は、紅斑面積（0～3）、膿疱を伴う紅斑面積（0～3）、浮腫の面積（0～3）のスコア及びその合計スコアで評価した。

ベースラインの皮膚症状の合計スコアの平均（標準偏差）は 2.8（1.92）であった（表 2.7.6.9-7）。12 週時（LOCF）では、合計スコアの平均（標準偏差）は 1.4（1.52）であり、ベースラインから 1.4（0.55）の減少が認められた（表 2.7.6.9-7）。52 週時（LOCF）では、合計スコアの平均（標準偏差）は 0.8（0.84）であり、ベースラインから 2.0（1.41）の減少が認められた（表 2.7.6.9-7）。

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

導入投与期間では、治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現は認められなかった。維持投与期間では 10 例で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が、治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現の有無又は中和抗体の産生の有無別による、52 週時の PASI 75、PASI 90、PASI 100 達成率、並びに sPGA（0 又は 1）、sPGA（0）達成率における注目すべき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抗イキセキズマブ抗体発現が認められた被験者数が少ないことから、免疫原性と有効性の明確な（又は重要な）関連性は特定されなかった。

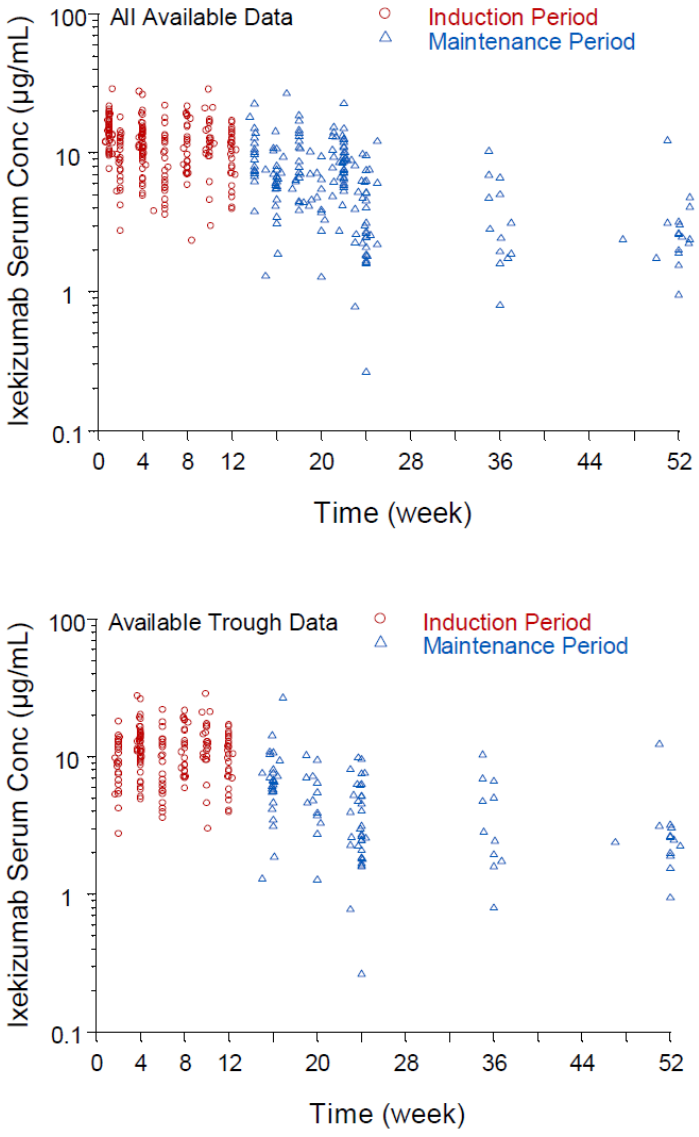
2.7.6.9.1.5 薬物動態

導入投与期間及び維持投与期間の血清中イキセキズマブ濃度推移の散布図を図 2.7.6.9-7 に示す。血清中イキセキズマブ濃度の記述分析には 90 例（396 concentration-time records）の結果を用いて検討した。

導入投与期間の血清中イキセキズマブ濃度は、開始用量のイキセキズマブ 160 mg を投与後、速やかに定常状態に達した。導入投与期間のトラフ濃度の平均値の範囲は、およそ 8～13 μg/mL であった。維持投与期間では投与レジメンが Q2W から Q4W に切り替わったため、トラフ濃度の平均値は、導入投与期間のトラフ濃度から次第に低下した。24 週時にはトラフ濃度は約 1/3 まで低下し、維持投与期間における新たな定常状態への到達が示唆された（表 2.7.6.9-8）。

評価可能な薬物動態解析用の血液検体が限られ、血清中イキセキズマブ濃度にばらつきがみられるものの、治験薬投与開始後に抗イキセキズマブ抗体発現が認められ、維持が認められた被験者での 24 週時の血清中イキセキズマブ濃度（中央値）は抗イキセキズ

マブ抗体発現が認められなかった被験者と比較して低かった。この傾向は 36 週時又は 52 週時には認められなかった。また、治験薬投与開始後に抗イキセキズマブ抗体発現が認められ、維持が認められた被験者での血清中イキセキズマブ濃度又は導入投与期間／維持投与期間のトラフ濃度の比は、抗イキセキズマブ抗体発現が認められなかった被験者のそれらと大きな重なりを示した。



（RHAT 試験 CSR Figure RHAT.11.5.）

図 2.7.6.9-7　　血清中イキセキズマブ濃度推移
（上図：血清中イキセキズマブ濃度データが得られたすべての被験者、下図：トラフ濃度が得られた被験者）（導入投与期間、維持投与期間）
（RHAT 試験）

表 2.7.6.9-8　薬物動態用検体のスケジュールコホート別血清中イキセキズマブ濃度の記述統計量 [a]

PK		Induction Dosing Period (160 mg starting dose + 80 mg Q2W)							Maintenance Dosing Period (80 mg Q4W)					
Cohorts	Weeks	1	2[b]	4[b]	6[b]	8[b]	10[b]	12[b]	14	16[b]	18	20[b]	22	24[b]
1	N	24	—	—	—	23	—	—	—	—	21	—	—	21
	Concentration[c] (%CV)	14.0 (23.5%)	—	—	—	11.3 (42.7%)	—	—	—	—	7.99 (52.6%)	—	—	3.48 (65.4%)
2	N	—	23	—	22	—	—	22	—	—	—	—	20	—
	Concentration[c] (%CV)	—	8.88 (46.4%)	—	8.33 (56.2%)	—	—	9.63 (43.6%)	—	—	—	—	8.65 (41.8%)	—
3	N	—	—	22	—	—	22	—	—	23	—	—	21	—
	Concentration[c] (%CV)	—	—	12.8 (37.2%)	—	—	11.7 (53.6%)	—	—	5.92 (60.5%)	—	—	8.77 (41.5%)	—
4	N	14	—	17	—	—	—	—	17	—	—	11	—	—
	Concentration[c] (%CV)	14.8 (27.0%)	—	10.3 (40.3%)	—	—	—	—	9.75 (45.7%)	—	—	4.46 (60.7%)	—	—

Abbreviation: CV = Coefficient of variation
[a] Samples collected outside of the scheduled sampling windows were excluded from the analysis.
[b] Trough concentrations.
[c] Geometric mean concentration (μg/mL).
（RHAT 試験 CSR Table RHAT.11.10.）

2.7.6.9.1.6 安全性

本試験では 0～12 週時までの投与期間（導入投与期間）にイキセキズマブ 80 mg を Q2W で皮下投与し、12～52 週時までの投与期間（維持投与期間）にイキセキズマブ 80 mg を Q4W で皮下投与した。

本項では、導入投与期間及び維持投与期間を合わせた 52 週時までの中間解析におけるデータカットオフ日までの FAS 91 例での結果を示す。投与期間別の結果は 2.7.6.9.1.8 付録に示す。

2.7.6.9.1.6.1 治験薬の曝露

52 週時までの治験薬の曝露状況（導入投与期間及び維持投与期間）を表 2.7.6.9-9 に、投与期間別の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.9-36（導入投与期間）及び表 2.7.6.9-37（維持投与期間）に示す。

52 週時までの治験薬の曝露期間の平均値は乾癬患者全体で 352.4 日及び総曝露期間は 87.8 人年であった。患者集団別の曝露期間の平均値は、局面型皮疹を有する乾癬患者 350.3 日、乾癬性紅皮症患者 364.0 日、及び膿疱性乾癬患者 367.0 日であり、特記すべき差は認められなかった。

表 2.7.6.9-9　52 週時までの治験薬の曝露状況（FAS、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

Variable	Plaque Ps (N = 78)	Erythrodermic Ps (N = 8)	Pustular Ps (N = 5)	Total (N = 91)
Patient days of exposure [1]				
Number of patients	78	8	5	91
Mean	350.3	364.0	367.0	352.4
Standard Deviation	60.57	3.93	2.55	56.28
Minimum	36	358	364	36
Median	365.0	365.0	367.0	365.0
Maximum	373	368	370	373
Days of Exposure in subsets, n (%)				
0	0	0	0	0
> 0	78 (100.0)	8 (100.0)	5 (100.0)	91 (100.0)
>= 7 days	78 (100.0)	8 (100.0)	5 (100.0)	91 (100.0)
>= 14 days	78 (100.0)	8 (100.0)	5 (100.0)	91 (100.0)
>= 30 days	78 (100.0)	8 (100.0)	5 (100.0)	91 (100.0)
>= 60 days	77 (98.7)	8 (100.0)	5 (100.0)	90 (98.9)
>= 90 days	77 (98.7)	8 (100.0)	5 (100.0)	90 (98.9)
>= 120 days	75 (96.2)	8 (100.0)	5 (100.0)	88 (96.7)
>= 180 days	74 (94.9)	8 (100.0)	5 (100.0)	87 (95.6)
>= 360 days	66 (84.6)	6 (75.0)	5 (100.0)	77 (84.6)

Abbreviations: N = number of patients in Full Analysis Set; Ps = psoriasis.
Note1: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
[1] Duration of combined exposure (days) = Date of last visit in Period 2 or 3 - Date of first dose in Period 2 + 1.
[2] Total patient-year = Sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.
[3] Total combined dose = Total number of injections received in Period 2 and Period 3 × 80.

Program Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/programs_stat/smexp11.sas
Output Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/programs_stat/tfl_output/smexp113.rtf
Dataset Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/data/shared/ads

Variable	Plaque Ps (N = 78)	Erythrodermic Ps (N = 8)	Pustular Ps (N = 5)	Total (N = 91)
Days of Exposure, n (%)				
0	0	0	0	0
> 0 to < 7	0	0	0	0
>= 7 to < 14 days	0	0	0	0
>= 14 to < 30 days	0	0	0	0
>= 30 to < 60 days	1 (1.3)	0	0	1 (1.1)
>= 60 to < 90 days	0	0	0	0
>= 90 to < 120 days	2 (2.6)	0	0	2 (2.2)
>= 120 to < 180 days	1 (1.3)	0	0	1 (1.1)
>= 180 to < 360 days	8 (10.3)	2 (25.0)	0	10 (11.0)
>= 360 days	66 (84.6)	6 (75.0)	5 (100.0)	77 (84.6)
Total patient-year [2]	74.8	8.0	5.0	87.8
Total dose taken (mg) [3]				
Number of patients	78	8	5	91
Mean	1303.6	1360.0	1360.0	1311.6
Standard Deviation	193.87	0.00	0.00	180.42
Minimum	160	1360	1360	160
Median	1360.0	1360.0	1360.0	1360.0
Maximum	1360	1360	1360	1360

Abbreviations: N = number of patients in Full Analysis Set; Ps = psoriasis.
Note1: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
[1] Duration of combined exposure (days) = Date of last visit in Period 2 or 3 - Date of first dose in Period 2 + 1.
[2] Total patient-year = Sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.
[3] Total combined dose = Total number of injections received in Period 2 and Period 3 × 80.

Program Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/programs_stat/smexp11.sas
Output Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/programs_stat/tfl_output/smexp113.rtf
Dataset Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/data/shared/ads

（RHAT 試験 CSR Table RHAT.12.1.）

2.7.6.9.1.6.2　　有害事象の要約

有害事象は MedDRA version 17.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示す。有害事象のうち、治験薬の初回投与後から 52 週時までに発現又は悪化した有害事象を TEAE と定義した。

52 週時までに発現した有害事象の要約（導入投与期間及び維持投与期間）を表 2.7.6.9-10 に示す。

52 週時までの TEAE は全被験者 91 例中 79 例（86.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、91 例中 42 例（46.2%）に認められた。死亡はなかった。重篤な有害事象は全被験者 91 例中 3 例（3.3%、いずれも局面型皮疹を有する乾癬患者）に認められ、このうち 2 例は重篤な有害事象により試験を中止した。試験中止に至った有害事象は 91 例中 3 例（3.3%、いずれも局面型皮疹を有する乾癬患者）に認められた。

表 2.7.6.9-10　52 週時までに発現した有害事象の要約（FAS、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

Adverse Event	Plaque Ps (N=78) n (%)	Erythrodermic Ps (N=8) n (%)	Pustular Ps (N=5) n (%)	Total (N=91) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event	67 (85.9)	7 (87.5)	5 (100.0)	79 (86.8)
TEAE by Severity [1]				
Mild	30 (38.5)	3 (37.5)	2 (40.0)	35 (38.5)
Moderate	34 (43.6)	3 (37.5)	3 (60.0)	40 (44.0)
Severe	3 (3.8)	1 (12.5)	0	4 (4.4)
Serious Adverse Event	3 (3.8)	0	0	3 (3.3)
Discontinuation from Study due to Adverse Event	3 (3.8)	0	0	3 (3.3)
Death	0	0	0	0
Treatment-Emergent Adverse Event Possibly Related to Study Drug	34 (43.6)	5 (62.5)	3 (60.0)	42 (46.2)
Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest	59 (75.6)	7 (87.5)	5 (100.0)	71 (78.0)
Hepatic	7 (9.0)	1 (12.5)	0	8 (8.8)
Cytopenias	3 (3.8)	0	0	3 (3.3)
Infections	48 (61.5)	6 (75.0)	4 (80.0)	58 (63.7)
Allergic Reactions/Hypersensitivities	22 (28.2)	2 (25.0)	2 (40.0)	26 (28.6)
Injection Site Reactions	12 (15.4)	0	2 (40.0)	14 (15.4)
Cerebro-Cardiovascular Disease	0	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients in Full Analysis Set; Ps = psoriasis; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Note1: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Note2: Adverse event is considered Treatment-Emergent Adverse Event if it first occurs or worsens following the start of treatment during a study period.
[1] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest Severity. In the case where the severity has an additional category 'more severe than baseline' collected, the 'more severe than baseline' and 'severe' categories will be combined for analysis and presentation.

Program Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/programs_stat/fqaes11.sas
Output Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/programs_stat/tfl_output/fqaes111.rtf
Dataset Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/data/shared/ads

Adverse Event	Plaque Ps (N=78) n (%)	Erythrodermic Ps (N=8) n (%)	Pustular Ps (N=5) n (%)	Total (N=91) n (%)
Malignancies	1 (1.3)	0	0	1 (1.1)
Depression	1 (1.3)	0	0	1 (1.1)
Pneumocystis Pneumonia	0	0	0	0
Interstitial Lung Disease	0	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients in Full Analysis Set; Ps = psoriasis; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Note1: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Note2: Adverse event is considered Treatment-Emergent Adverse Event if it first occurs or worsens following the start of treatment during a study period.
[1] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest Severity. In the case where the severity has an additional category 'more severe than baseline' collected, the 'more severe than baseline' and 'severe' categories will be combined for analysis and presentation.

Program Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/programs_stat/fqaes11.sas
Output Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/programs_stat/tfl_output/fqaes111.rtf
Dataset Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/data/shared/ads

（RHAT 試験 CSR Table RHAT.12.2.）

2.7.6.9.1.6.3　有害事象

52 週時までのすべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE（導入投与期間及び維持投与期間）の発現例数及び割合を表 2.7.6.9-11 に、重症度別の TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.9-38 に示す。

52 週時までの TEAE は全被験者 91 例中 79 例（86.8%）に認められ、患者集団別の内訳は、局面型皮疹を有する乾癬患者 85.9%（67/78 例）、乾癬性紅皮症患者 87.5%（7/8 例）、膿疱性乾癬患者 100%（5/5 例）であった。全被験者で最も高頻度に認められた TEAE は鼻咽頭炎（39.6%、36/91 例）であり、次いで湿疹（12.1%、11/91 例）、注射部位反応、脂漏性皮膚炎及び蕁麻疹（各 8.8%、8/91 例）であった。各患者集団の TEAE 発現割合に特記すべき差は認められなかった。ほとんどの TEAE の重症度は軽度から中等度であった。高度の TEAE は 4 例（4.4%、乾癬性紅皮症患者 1 例及び局面型皮疹を有する乾癬患者 3 例）に 10 件認められた。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、全被験者 91 例中 42 例（46.2%）に認められ、患者集団別の内訳は、局面型皮疹を有する乾癬患者 43.6%（34/78 例）、乾癬性紅皮症患者 62.5%（5/8 例）、膿疱性乾癬患者 60.0%（3/5 例）であった。全被験者でよくみ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（8.8%、8/91 例）、注射部位反応（7.7%、7/91 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、患者集団別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合に特記すべき差はないと考えられた。

表 2.7.6.9-11　52 週時までのすべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合（FAS、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)	Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)
有害事象発現例数(%)		67 (85.9)	7 (87.5)	5 (100.0)	79 (86.8)	34 (43.6)	5 (62.5)	3 (60.0)	42 (46.2)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
好中球減少症	Neutropenia	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
白血球減少症	Leukopenia	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血小板減少症	Thrombocytopenia	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1 (1.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.1)
突発難聴	Sudden hearing loss	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	Vertigo	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.1)
眼障害	Eye disorders	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
眼乾燥	Dry eye	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜出血	Retinal haemorrhage	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	12 (15.4)	0 (0.0)	2 (40.0)	14 (15.4)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
下痢	Diarrhoea	5 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.5)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	Abdominal discomfort	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
裂肛	Anal fissure	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)	Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)
口唇炎	Cheilitis	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	Gastric ulcer	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
萎縮性胃炎	Gastritis atrophic	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性痔核	Haemorrhoids thrombosed	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸ポリープ	Large intestine polyp	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の脱落	Tooth loss	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	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	15 (19.2)	0 (0.0)	2 (40.0)	17 (18.7)	13 (16.7)	0 (0.0)	2 (40.0)	15 (16.5)
注射部位反応	Injection site reaction	8 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (8.8)	7 (9.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (7.7)
注射部位疼痛	Injection site pain	3 (3.8)	0 (0.0)	1 (20.0)	4 (4.4)	3 (3.8)	0 (0.0)	1 (20.0)	4 (4.4)
注射部位腫脹	Injection site swelling	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (2.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (2.2)
発熱	Pyrexia	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位紅斑	Injection site erythema	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
倦怠感	Malaise	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	2 (2.6)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール性肝疾患	Alcoholic liver disease	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪肝	Hepatic steatosis	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	Immune system disorders	4 (5.1)	1 (12.5)	1 (20.0)	6 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	4 (5.1)	1 (12.5)	1 (20.0)	6 (6.6)	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	48 (61.5)	6 (75.0)	4 (80.0)	58 (63.7)	18 (23.1)	2 (25.0)	2 (40.0)	22 (24.2)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	30 (38.5)	4 (50.0)	2 (40.0)	36 (39.6)	6 (7.7)	2 (25.0)	0 (0.0)	8 (8.8)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)	Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)
白癬感染	Tinea infection	4 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.4)	4 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.4)
毛包炎	Folliculitis	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (20.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
爪囲炎	Paronychia	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
咽頭炎	Pharyngitis	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	Tinea pedis	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (40.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (1.1)
蜂巣炎	Cellulitis	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (2.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (2.2)
単純ヘルペス	Herpes simplex	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	Hordeolum	1 (1.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (2.2)
インフルエンザ	Influenza	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
口腔ヘルペス	Oral herpes	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
歯周炎	Periodontitis	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	Rhinitis	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (1.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	Bronchitis	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
結膜炎	Conjunctivitis	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	Cystitis	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
涙嚢炎	Dacryocystitis	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
せつ	Furuncle	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉膿瘍	Gingival abscess	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
帯状疱疹	Herpes zoster	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)	Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)
膿痂疹	Impetigo	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
中耳炎	Otitis media	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性中耳炎	Otitis media acute	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
副鼻腔炎	Sinusitis	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トリコフィトン感染症	Trichophytosis	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
尿路感染	Urinary tract infection	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	9 (11.5)	0 (0.0)	2 (40.0)	11 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	Arthropod bite	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凍瘡	Chillblains	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠時曝露	Exposure during pregnancy	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	Animal bite	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	Laceration	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	Ligament sprain	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚損傷	Skin injury	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性潰瘍	Traumatic ulcer	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	14 (17.9)	2 (25.0)	0 (0.0)	16 (17.6)	6 (7.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	7 (7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	5 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.5)	4 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	2 (2.6)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)	Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)
血中トリグリセリド増加	Blood triglycerides increased	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
体温上昇	Body temperature increased	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C－反応性蛋白増加	C-reactive protein increased	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管内視鏡検査	Endoscopy gastrointestinal	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭鏡検査	Laryngoscopy	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低比重リポ蛋白増加	Low density lipoprotein increased	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
結核菌群検査陽性	Mycobacterium tuberculosis complex test positive	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.1)
造影スキャン	Scan with contrast	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	Weight increased	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	8 (10.3)	1 (12.5)	1 (20.0)	10 (11.0)	3 (3.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	4 (4.4)
高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridaemia	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
脱水	Dehydration	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高脂血症	Hyperlipidaemia	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (2.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
高尿酸血症	Hyperuricaemia	1 (1.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.1)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)	Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)
脂質異常症	Dyslipidaemia	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	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	11 (14.1)	4 (50.0)	0 (0.0)	15 (16.5)	2 (2.6)	2 (25.0)	0 (0.0)	4 (4.4)
関節痛	Arthralgia	5 (6.4)	2 (25.0)	0 (0.0)	7 (7.7)	1 (1.3)	2 (25.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
背部痛	Back pain	2 (2.6)	2 (25.0)	0 (0.0)	4 (4.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
筋肉痛	Myalgia	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	Arthritis	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	Intervertebral disc protrusion	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	Pain in extremity	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	Periarthritis	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足底筋膜炎	Plantar fasciitis	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.1)
滑液嚢腫	Synovial cyst	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	Tenosynovitis	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	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)	3 (3.8)	0 (0.0)	1 (20.0)	4 (4.4)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
アクロコルドン	Acrochordon	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎腺腫	Adrenal adenoma	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸腺腫	Colon adenoma	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
結腸癌	Colon cancer	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
神経系障害	Nervous system disorders	3 (3.8)	1 (12.5)	1 (20.0)	5 (5.5)	1 (1.3)	1 (12.5)	1 (20.0)	3 (3.3)
頭痛	Headache	3 (3.8)	1 (12.5)	1 (20.0)	5 (5.5)	1 (1.3)	1 (12.5)	1 (20.0)	3 (3.3)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)	Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)
浮動性めまい	Dizziness	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
精神障害	Psychiatric disorders	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不快気分	Dysphoria	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎様症状	Cystitis-like symptom	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎不全	Renal failure chronic	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
萎縮性外陰膣炎 *b	Atrophic vulvovaginitis *b	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (4.8)	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	13 (16.7)	1 (12.5)	1 (20.0)	15 (16.5)	6 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.6)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	6 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.6)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	2 (2.6)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	Cough	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (2.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
喘息	Asthma	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
肥厚性鼻炎	Rhinitis hypertrophic	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
鼻漏	Rhinorrhoea	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	Sleep apnoea syndrome	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	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	40 (51.3)	5 (62.5)	2 (40.0)	47 (51.6)	8 (10.3)	2 (25.0)	0 (0.0)	10 (11.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)	Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)
湿疹	Eczema	11 (14.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (12.1)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
脂漏性皮膚炎	Seborrhoeic dermatitis	8 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (8.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
蕁麻疹	Urticaria	6 (7.7)	1 (12.5)	1 (20.0)	8 (8.8)	1 (1.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (2.2)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	6 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	Pruritus	4 (5.1)	2 (25.0)	0 (0.0)	6 (6.6)	2 (2.6)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (3.3)
皮膚乾燥	Dry skin	4 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	Asteatosis	2 (2.6)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異汗性湿疹	Dyshidrotic eczema	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮脂欠乏性湿疹	Eczema asteatotic	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (20.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過角化	Hyperkeratosis	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚びらん	Skin erosion	1 (1.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚亀裂	Skin fissures	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
ざ瘡	Acne	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	Alopecia	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	Miliaria	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚萎縮	Skin atrophy	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	Skin exfoliation	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	Toxic skin eruption	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
社会環境	Social circumstances	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過激な運動	Excessive exercise	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	8 (10.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	9 (9.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)	Plaque Psoriasis (N=78)	Erythrodermic Psoriasis (N=8)	Pustular Psoriasis (N=5)	Total (N=91)
選択的妊娠中絶 *b	Selective abortion *b	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凍結療法	Cryotherapy	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抜歯	Tooth extraction	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
圧迫ストッキング使用	Compression stockings application	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
デンタルケア	Dental care	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪手術	Nail operation	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘切開	Tendon sheath incision	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘病変部切除	Tendon sheath lesion excision	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大静脈フィルター挿入	Vena cava filter insertion	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
高血圧	Hypertension	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
末梢動脈閉塞性疾患	Peripheral arterial occlusive disease	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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」、「不明」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 = 61 (Plaque Psoriasis), N = 7 (Erythrodermic Psoriasis), N = 2 (Pustular Psoriasis).
*b: 女性特異的な事象に対する分母： N = 17 (Plaque Psoriasis), N = 1 (Erythrodermic Psoriasis), N = 3 (Pustular Psoriasis).
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2439821/CTD/Output/at_teae_rel.rtf
Date: 2015-Mar-04 13:33

（RHAT 試験 CSR Table RHAT.12.3., Table RHAT.14.79.）

2.7.6.9.1.6.4　　死亡及びその他の重篤な有害事象

52 週時までに死亡はなかった。

重篤な有害事象は全被験者 91 例中 3 例（3.3%）に認められた（表 2.7.6.9-10）。内訳は、1 例に深部静脈血栓症及び肺塞栓症、1 例に睡眠時無呼吸症候群、並びに 1 例に結腸癌であった。1 例に認められた深部静脈血栓症及び肺塞栓症並びに 1 例に認められた結腸癌は、治験薬との因果関係を否定できないと判断された。睡眠時無呼吸症候群は、治験薬との因果関係を否定された。

重篤な有害事象が認められた 3 例はいずれも局面型皮疹を有する乾癬患者であり、そのうち 2 例が重篤な有害事象（それぞれ肺塞栓症、結腸癌）により試験を中止した。

重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.9.1.8.2 項に示す。

2.7.6.9.1.6.5　　その他の重要な有害事象

2.7.6.9.1.6.5.1　　試験中止に至った有害事象

52 週時までに発現した試験中止に至った有害事象（導入投与期間及び維持投与期間）の発現例数及び割合を表 2.7.6.9-12 に示す。

導入投与期間及び維持投与期間を完了した被験者の割合は高かった（91.2%）（表 2.7.6.9-1）。試験中止に至った有害事象は全被験者 91 例中 3 例（3.3%）に認められた（肺塞栓症、好中球減少症、結腸癌）。この 3 例はいずれも局面型皮疹を有する乾癬患者であり、試験中止に至った有害事象は乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者では認められなかった。

表 2.7.6.9-12　52 週時までに発現した試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合（FAS、導入投与期間及び維持投与期間）（RHAT 試験）

System organ class Preferred term	Plaque Ps (N=78) n (%)	Erythrodermic Ps (N=8) n (%)	Pustular Ps (N=5) n (%)	Total (N=91) n (%)
Patients with >=1 AE Leading to Discontinuation [1]	3 (3.8)	0	0	3 (3.3)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.3)	0	0	1 (1.1)
Neutropenia	1 (1.3)	0	0	1 (1.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.3)	0	0	1 (1.1)
Colon cancer	1 (1.3)	0	0	1 (1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.3)	0	0	1 (1.1)
Pulmonary embolism	1 (1.3)	0	0	1 (1.1)

Abbreviations: AE = Adverse Event; N = number of patients in Full Analysis Set; Ps = psoriasis.
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.
*a - Denominator adjusted because gender-specific event for males: N=61 (Plaque Ps), N=7 (Erythrodermic Ps), N=2 (Pustular Ps)
*b - Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=17(Plaque Ps), N=1 (Erythrodermic Ps), N=3(Pustular Ps)
MedDRA version 17.0.

Program Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/programs_stat/fqaes12.sas
Output Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/programs_stat/tfl_output/fqaes128.rtf
Dataset Location: //lillyce/prd/ly2439821/i1f_je_rhat/intrm2/data/shared/ads

（RHAT 試験 CSR Table RHAT.12.5.）

2.7.6.9.1.6.5.2 注目すべき重要な有害事象

52 週時までに発現した注目すべき有害事象（TEAE、導入投与期間及び維持投与期間）の発現例数及び割合を表 2.7.6.9-10 に示す。

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、血球減少症（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症）、アレルギー／過敏症、注射部位反応、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、うつ病、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患、肝関連事象を評価した。

52 週時までに発現した注目すべき重要な有害事象（TEAE）は全被験者 91 例中 71 例（78.0%）で認められた（表 2.7.6.9-10）。患者集団別では、局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例中 59 例（75.6%）、乾癬性紅皮症患者 8 例中 7 例（87.5%）、膿疱性乾癬患者 5 例中 5 例（100%）に注目すべき重要な有害事象が認められた。最も多くみられた注目すべき重要な有害事象は感染症であり、次いでアレルギー／過敏症であった。

＜感染症＞

52 週時までに発現した感染症に関連する TEAE は全被験者 91 例中 58 例で認められた（表 2.7.6.9-10）。患者集団別では、局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例中 48 例（61.5%）、乾癬性紅皮症患者 8 例中 6 例（75.0%）、膿疱性乾癬患者 5 例中 4 例（80.0%）であった。最も多く認められた感染症に関連する TEAE は鼻咽頭炎であり、2 例（2.2%、局面型皮疹を有する乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に各 1 例）に日和見感染に関連する TEAE が認められた。結核又は侵襲性真菌感染は認められなかった。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。いずれも重篤でなく、試験中止に至った TEAE も認められなかった。

＜血球減少症＞

52 週時までに発現した血球減少症は全被験者 91 例中 3 例（3.3%）で認められた（表 2.7.6.9-10）。いずれの TEAE も局面型皮疹を有する乾癬患者で発現しており、このうち 2 例は好中球減少症が認められた。また、白血球減少症及び血小板減少症が各 1 例に認められた。1 例が軽度の好中球減少症により、試験を中止した。

＜アレルギー／過敏症＞

52 週時までに発現したアレルギー／過敏症の TEAE は全被験者 91 例中 26 例（28.6%）で認められた（表 2.7.6.9-10）。いずれのアレルギー／過敏症も非アナフィラキシー性反応であった。患者集団別では、局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例中 22 例（28.2%）、乾癬性紅皮症患者 8 例中 2 例（25.0%）、膿疱性乾癬患者 5 例中 2 例（40.0%）で認められた。最も多く認められたアレルギー／過敏症の TEAE は湿疹（11 例、12.1%）であり、次いで蕁麻疹（8 例、8.8%）、接触性皮膚炎（6 例、6.6%）であった。湿疹及び接触性皮膚炎はすべて局面型皮疹を有する乾癬患者で発現した。52 週時まで（導入投与期間及び維持投与期間）に、治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体が、湿疹を発現した被験者 11 例のうちの 2 例（18.2%）に発現した。湿疹 1 件は、治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現後に発現した。

アレルギー／過敏症に関する TEAE の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった。

＜注射部位反応＞

52 週時までに発現した注射部位反応は全被験者 91 例中 14 例（15.4%）で認められた（表 2.7.6.9-10）。患者集団別では、局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例中 12 例（15.4%）及び膿疱性乾癬患者 5 例中 2 例（40.0%）で認められ、乾癬性紅皮症患者では認められなかった。いずれの TEAE も重症度は軽度又は中等度であり、多くは軽度であった。52 週時まで（導入投与期間及び維持投与期間）に、治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体が、注射部位反応を発現した被験者 14 例のうちの 2 例（14.3%）に発現した。注射部位反応 1 件は、治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現後に発現し、中和抗体の産生については不明であった。

＜心血管イベント＞

52 週時までに心血管イベントと判定された TEAE は認められなかった。

＜悪性腫瘍＞

52 週時までに発現した悪性腫瘍に関連する TEAE は、全被験者 91 例中 1 例（1.1%）で認められた（表 2.7.6.9-10）。本事象は局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例中 1 例（1.3%）で認められた結腸癌であった。本事象は重篤であり、試験の中止に至った。

＜うつ病＞

52 週時までに発現したうつ病に関連する TEAE は、全被験者 91 例中 1 例（1.1%）で認められた（表 2.7.6.9-10）。本事象は局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例中 1 例（1.3%）で認められた不快気分の事象であった。本事象は重篤でなく、試験中止には至らなかった。また、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。

＜ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患＞

52 週時までに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。

＜肝関連事象＞

52 週時までに発現した肝関連事象に関する TEAE は、全被験者 91 例中 8 例（8.8%）であった（表 2.7.6.9-10）。患者集団別では、局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例中 7 例（9.0%）、乾癬性紅皮症患者 8 例中 1 例（12.5%）で認められ、膿疱性乾癬患者では認められなかった。これらの TEAE の多くは肝臓関連臨床検査結果、症状及び徴候に関する事象であり、いずれの事象も局面型皮疹を有する乾癬患者 7 例に発現した。このうち、最も多くみられた TEAE は ALT 増加で 5 例に発現した。

2.7.6.9.1.6.6 臨床検査値

52 週時まで（導入投与期間及び維持投与期間）に、好中球数、白血球数、及び血小板数にベースラインと比べて減少はみられたものの、臨床的に重要とはみなされなかった。ベースラインと比べてリンパ球数の変動に増加がみられたものの、臨床的に重要な変動ではなかった。CD16 + 56、CD19、CD4 T 細胞、CD4/CD8、CD8 T 細胞、及び CD3 のフローサイトメトリー結果を含む血液学的検査結果に、重要な変動及び傾向は認められなかった。

局面型皮疹を有する乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の一部の被験者で、血清中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）のベースラインからの上昇がみられたものの、52 週時まで

の全般的な経時的変化の患者集団別又は患者集団間の比較において、CPK 値（平均値）及びその他の血液生化学検査結果に意味のある変動は認められなかった。各患者集団で、52 週時までの肝機能検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.9.1.6.7 免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

免疫原性に関する結果は、FAS の 91 例全例から得られた。ベースラインに抗イキセキズマブ抗体が陽性であった被験者は 6 例（6.6%、6/91 例）であった。

52 週時まで（導入投与期間及び維持投与期間）に、治験薬投与開始後に抗イキセキズマブ抗体が発現した被験者は 10 例（11.0%、10/91 例）であり、一過性の陽性例が 1 例、持続的な陽性例が 9 例であった。中和抗体陽性例は認められず、すべての被験者で中和抗体の産生については不明であった。治験薬投与開始後に抗イキセキズマブ抗体が発現した被験者は、導入投与期間では認められず、24 週時に初めて抗イキセキズマブ抗体が発現した被験者が認められた。

注射部位反応（PT：注射部位反応）が発現した 1 例、及びアレルギー／過敏症（PT：湿疹）が発現した 1 例では当該事象発現時に抗イキセキズマブ抗体が発現していた。これら 2 例の中和抗体の産生については不明であった。

52 週時まで（導入投与期間及び維持投与期間）に、免疫原性に関連した新たな安全性の懸念は認められなかった。抗イキセキズマブ抗体が発現した被験者はいずれも局面型皮疹を有する乾癬患者であり、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者では認められなかった。本試験が単群、非盲検試験であること、また治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が認められた被験者数が少ないことから、免疫原性と安全性の明確な（又は重要な）関連性は特定されなかった。

2.7.6.9.1.6.8 バイタルサイン

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体重について、重要な変化又は傾向は認められなかった。

2.7.6.9.1.6.9 心電図

心電図に臨床的に重要な変動又は傾向は認められなかった。

2.7.6.9.1.7 結論

本試験で評価した項目の多くで局面型皮疹を有する乾癬患者、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反応性が確認された。イキセキズマブの効果は早期から認められ、乾癬の症状改善の臨床的指標である PASI スコアを含む多くの評価項目は 1 週時から改善があり、52 週時まで効果が維持された。イキセキズマブの忍容性が確認され、52 週時までに予期しない安全性所見は認められなかった。

M2.7.6.9.1.8　付録

医薬品部会不提出部分（2869 頁～3115 頁）

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）

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

経口型の疾患修飾性抗リウマチ薬を使用している関節リウマチ患者にイキセキズマブ（LY2439821）を静脈内投与した際の安全性、忍容性及び有効性を検討する試験

実施医療機関数及び実施国

17 施設（オーストラリア、ベルギー及びルーマニア）

試験実施期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

1 剤以上の経口型の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）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、以下の項目を検討する。

主要目的

- 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
- 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（3 用量、10 週時）

副次的目的

- イキセキズマブの反復静脈内投与時の有効性（3 用量、16 週時まで）。有効性の評価は、DAS28-CRP、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）、ACR コアセットの各項目、ACR50、ACR70、ACR-N 及び欧州リウマチ学会による 28 関節の改善指標（EULAR28）を用いる。
- イキセキズマブの単回又は反復静脈内投与時の薬物動態
- 疾患関連バイオマーカーの変化量（探索的検討）
- 薬力学的反応が認められた場合のイキセキズマブ投与に関連する薬物動態／薬力学的特性及び曝露量 - 反応関係

試験デザイン

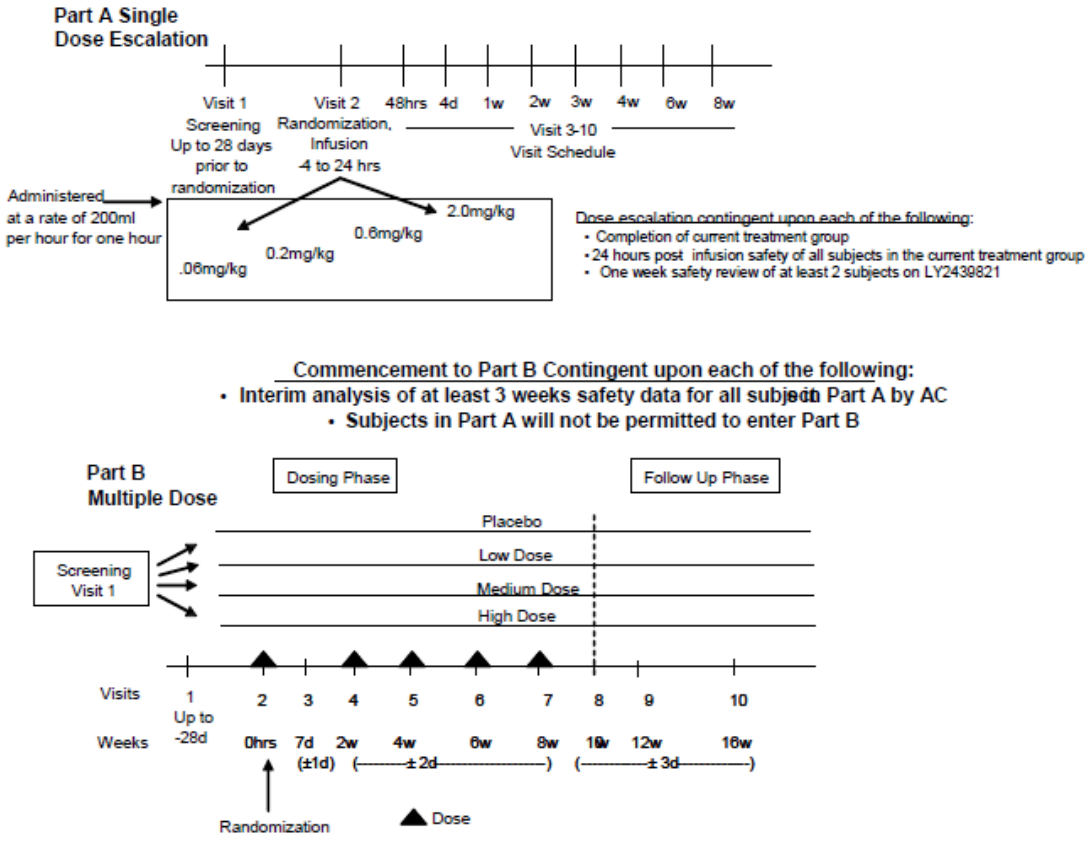
本試験は、関節リウマチ患者を対象とした第 I 相、多施設共同試験であり、以下の 2 つのパートに分けて実施した（図 2.7.6.10-1）。

Part A

イキセキズマブ単回投与時の安全性及び忍容性を評価する無作為化、二重盲検、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。被験者はスクリーニング後に無作為化され、治験薬を投与された。治験薬投与後は 8 週間にわたる評価を受けた。全 20 例（各コホート 5 例）にイキセキズマブ又はプラセボを単回静脈内投与することとした。各コホートのイキセキズマブの投与量は、0.06、0.2、0.6 及び 2.0 mg/kg とし、4 例にイキセキズマブ、1 例にプラセボを投与することとした。

Part B

イキセキズマブ反復投与時の安全性及び有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験。イキセキズマブ 0.2 mg/kg、0.6 mg/kg 及び 2.0 mg/kg の 3 つの用量を検討した。76 例の被験者をイキセキズマブ 0.2 mg/kg 投与群、0.6 mg/kg 投与群、2.0 mg/kg 投与群、又はプラセボ投与群に 19 例ずつ無作為化することとした。いずれの投与群でも、治験薬を 2 週に 1 回、計 5 回投与した。



（RHAF 試験 CSR Figure RHAF 1）

図 2.7.6.10-1　試験デザイン（RHAF 試験）

被験者数

Part A

計画被験者数　　：合計 20 例（イキセキズマブ投与群 16 例、プラセボ投与群 4 例）
無作為化被験者数：合計 20 例（イキセキズマブ投与群 16 例、プラセボ投与群 4 例）
試験完了被験者数：合計 18 例（イキセキズマブ投与群 14 例、プラセボ投与群 4 例）

Part B

計画被験者数　　：合計 76 例（イキセキズマブ投与群 57 例、プラセボ投与群 19 例）
無作為化被験者数：合計 77 例（イキセキズマブ投与群 59 例、プラセボ投与群 18 例）
試験完了被験者数：合計 73 例（イキセキズマブ投与群 55 例、プラセボ投与群 18 例）

主な組み入れ基準

Part A、B 共通

- 米国リウマチ学会の 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 18～75 歳の男性又は女性患者
- 1 剤以上の経口型の DMARDs の投与を受けていた患者（経口型のグルココルチコイド又は NSAID の投与を受けていても組み入れ可とした）
- メトトレキサート（MTX）、ヒドロキシクロロキン及び sulfasalazine のいずれかの併用療法を受けていても組み入れ可とした。その他の DMARDs の投与を受けていた患者は、単剤療法であった場合のみ組み入れ可とした。なお、無作為化前 8 週間以内にシクロスポリン又はミコフェノール酸モフェチルの投与を受けた患者は組み入れ不可とした。
- 生物学的製剤による治療を受けた患者は、規定のウォッシュアウト期間を経た場合は組み入れ可とした。ただし、Part B では過去に効果不十分のため生物学的製剤による治療を中止した患者は組み入れ不可とした。

Part B のみ

- 1 剤以上（ただし 5 剤は超えない）経口型の DMARDs 投与に対して効果不十分であった患者
- DAS28 による腫脹関節数及び圧痛関節数がいずれも 6 以上と定義された関節リウマチを有し、かつ以下のいずれかの基準を満たす患者：CRP>1.5 mg/dL、ウェスターグレン法による赤血球沈降速度（ESR）≥28 mm/h

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

Part A

イキセキズマブ（0.06、0.2、0.6 もしくは 2.0 mg/kg）又はプラセボを、1 時間かけて静脈内に単回投与した。

Part B

イキセキズマブ（0.2、0.6 もしくは 2.0 mg/kg）又はプラセボを、2 週に 1 回、計 5 回（約 8 週間）反復投与した。いずれも 1 時間かけて静脈内に投与した。

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目：

- DAS28-CRP（10 週時）

副次的評価項目：

- DAS28-CRP［1、2、4、6、8、12 及び 16 週時（10 週時以外の時点）］
- ACR20、50、70 及び ACR-N（いずれも 1、2、4、6、8、10、12 及び 16 週時）
- ACR コアセットの各項目［圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疼痛度の評価（関節炎）、被験者による疾患活動性の全般的評価、医師による疾患活動性の全般的評価、健康評価質問票 機能障害指数（HAQ-DI）及び急性期反応物質値（いずれも 1、2、4、6、8、10、12 及び 16 週時）］
- EULAR28（1、2、4、6、8、10、12 及び 16 週時）

＜生体試料分析＞

血清中イキセキズマブ濃度

＜薬物動態＞

2-コンパートメントモデルにより算出した以下の薬物動態パラメータ：

血清中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）、α相の消失半減期（$t_{1/2\alpha}$）、β相の消失半減期（$t_{1/2\beta}$）、α相の Y 軸切片（A）、β相の Y 軸切片（B）、クリアランス（CL）、最高血清中濃度（C_{max}）、注入速度（0 次過程）（K_0）、消失速度定数（中央コンパートメントからの消失速度）（K_{10}）、中央コンパートメントから末梢コンパートメントへの移行速度定数（K_{12}）、末梢コンパートメントから中央コンパートメントへの移行速度定数（K_{21}）、定常状態における分布容積（V_{ss}）

＜薬力学＞

疾患関連バイオマーカー［CRP、ESR、マトリックスメタロプロテイナーゼ - 3（MMP-3）、リウマトイド因子（RF）］の変化量

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、身体所見、12 誘導心電図、併用薬、免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

解析方法

本試験における解析では、治験薬投与前の最終観測値を各評価項目のベースラインと定義した。

＜有効性＞

Part B の DAS28-CRP 及び他の連続変数は、最終観測値の代入（Last Observation Carried Forward、LOCF）を用いた評価及びベースラインからの変化量を解析した。各来院の共分散分析（Analysis of Covariance、ANCOVA）モデルは、投与群及び施設を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。プラセボに対する各用量の対比較についても ANCOVA モデルを用いた。カテゴリー変数は、各来院でイキセキズマブの各投与群とプラセボ投与群の群間差を施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定（両側）を用いて解析した。カテゴリーにおける例数が 5 例未満の場合は、CMH 検定ではなく Fisher の直接確率計算（片側）を用いた。本試験は探索的試験であるため、多重性の調整は行わなかった。ベースライン値は、分散分析（analysis of variance、ANOVA）モデルを用いて比較し、投与群及び施設を固定効果とした。各来院における ACR の項目（ACR20、50 及び 70）の用量反応傾向の検定には、Cochran-Armitage の傾向検定を用いた。Fisher の直接確率計算（片側）は、イキセキズマブの各投与群とプラセボ投与群との比較に用いた。ACR-N の評価には、イキセキズマブの各投与群とプラセボ投与群との比較に際して、投与群及び施設を固定効果とした ANOVA モデルを用いた。Part B では、すべての解析を片側有意水準 5%で検定した。

Part B の被験者数は、2 標本 t 検定の片側有意水準を 5%とし、DAS28-CRP で群間差 1.2 の改善を検出力 80%で得るのに十分な被験者数とした。共通標準偏差は 1.35 と仮定した。

＜生体試料の測定＞

血清中薬物濃度は、サンドイッチ酵素免疫測定法（ELISA）を用いて定量し、各時点で記述統計量を算出した。

＜薬物動態＞

薬物動態パラメータは、WinNonlin Professional（Version 5.2）を用いて、2-コンパートメントモデルにより算出した。パワーモデルを用いて、薬物動態パラメータ（C_{max}、消失半減期、AUC、CL 及び分布容積）の投与量比例性及び線形性を評価した。

＜薬力学＞

疾患関連バイオマーカーの変化量は、有効性評価項目の連続変数と同様の方法で評価した。

＜安全性＞

安全性評価項目は、投与群ごとに記述統計量を算出した。統計的検定を実施した場合、有効性評価項目と同様の方法で評価した。

2.7.6.10.1 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。

2.7.6.10.1.1 被験者の内訳

Part A

2 つの実施医療機関で計 20 例が組み入れられた。全例にイキセキズマブ又はプラセボが投与され、評価対象とされた。2 例が投与完了前に試験を中止した。中止理由の内訳は、医師の判断（イキセキズマブ 0.06 mg/kg 投与群）及び被験者の転居（イキセキズマブ 2.0 mg/kg 投与群）であった。

Part B

14 の実施医療機関で計 77 例が組み入れられた。全例にイキセキズマブ又はプラセボが投与され、評価対象とされた。そのうち 4 例（イキセキズマブ 0.6 mg/kg 投与群 1 例、イキセキズマブ 2.0 mg/kg 投与群 3 例）が投与完了前に試験を中止した。中止理由はいずれも有害事象であった。

2.7.6.10.1.2 被験者背景

Part A

Part A の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.10-1 に、ベースラインの疾患特性及び DMARD 使用歴を表 2.7.6.10-2 に示す。

性別、体重及び人種など、人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間で同様であった。年齢の平均値は、イキセキズマブ 0.06 mg/kg 投与群で 65.3 歳であり、他の投与群より高かったが、統計学的に有意な差はなかった（表 2.7.6.10-1）。

罹病期間、グルココルチコイド 1 日用量及びヒドロキシクロロキン 1 日用量の平均値に、投与群間で統計学的に有意な差が認められた。罹病期間の平均値は、イキセキズマブ 0.06 mg/kg 投与群で 22.0 年と最長であった（表 2.7.6.10-2）。

表 2.7.6.10-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（Part A）（RHAF 試験）

		LY2439821				
	Placebo (N=4)	**0.06 mg/kg (N=4)**	**0.2 mg/kg (N=4)**	**0.6 mg/kg (N=4)**	**2.0 mg/kg (N=4)**	**P-value**
Age (years), n	4	4	4	4	4	0.069 [a]
Mean (SD)	41.3 (13.8)	65.3 (7.8)	51.7 (13.0)	51.1 (14.2)	49.3 (9.7)	
Weight (kg), n	4	4	4	4	4	0.606 [a]
Mean (SD)	75.5 (11.0)	72.3 (12.8)	70.3 (12.3)	74.3 (11.8)	64.5 (5.5)	
Body Mass Index (kg/m^2), n	4	4	4	4	4	0.619 [a]
Mean (SD)	27.8 (3.4)	27.2 (5.2)	25.6 (6.0)	27.6 (4.4)	23.9 (2.5)	
Gender, n (%)						0.637 [b]
Male	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	
Female	3 (75.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	
Race, n (%)						Not
Caucasian	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	estimated
Smoking Status						0.297 [b]
Never smoked	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	
Ex-smoker	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Smoker	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	
Unknown	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	1 (25.0)	
Alcohol Consumption						0.392 [b]
None	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	
Rarely	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	
Occasionally	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	
Unknown	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	1 (25.0)	

Abbreviation: SD = standard deviation.
[a] ANOVA with treatment and center as fixed effects.
[b] Fisher's exact test.
（RHAF 試験 CSR Table RHAF 6）

表 2.7.6.10-2　ベースラインの疾患特性及び DMARD 使用歴（Part A）（RHAF 試験）

	Placebo (N=4)	LY2439821 0.06 mg/kg (N=4)	LY2439821 0.2 mg/kg (N=4)	LY2439821 0.6 mg/kg (N=4)	LY2439821 2.0 mg/kg (N=4)	P-value [a]
ACR Functional Class n (%)						0.346
Class I	2 (50.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	
Class II	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	
Class III	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	
Disease duration (years), n	4	4	4	4	4	0.004
Mean (SD)	7.7 (5.66)	22.0 (8.02)	5.6 (3.76)	8.0 (5.68)	6.0 (4.60)	
Use of glucocorticoids: Yes, n (%)	1 (25.0)	4 (100.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	
Daily dose of glucocorticoids (mg), n	1	4	1	3	1	<0.001
Mean (SD)	50.0 (-)	6.3 (2.99)	5.0 (-)	10.0 (5.00)	0.5 (-)	
Use of MTX: Yes, n (%)	4 (100.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	
Weekly dose of MTX (mg), n	4	4	3	2	4	0.684
Mean (SD)	19.4 (5.15)	12.5 (2.89)	11.7 (2.89)	20.0 (0.00)	19.4 (14.77)	
Use of hydroxychloroquine: Yes, n (%)	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Daily dose of hydroxychloroquine (mg), n	2		2			<0.001
Mean (SD)	300.0 (141.4)		200.0 (0.00)			
Use of sulfasalazine: Yes, n (%)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Daily dose of sulfasalazine (mg), n	1					-
Mean (SD)	2000 (-)					
Use of leflunomide: Yes, n (%)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	
Daily dose of leflunomide (mg), n		1		2		-
Mean (SD)		20.0 (-)		20.0 (0.00)		
Number of subjects taking 1 concomitant DMARD	1 (25.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	-
Number of subjects taking 2 concomitant DMARDs	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Number of subjects taking 3 concomitant DMARDs	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Previous use of biologics	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

Note: baseline azathioprine use was not reported by any subjects.
Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; MTX = methotrexate; SD = standard deviation.
[a] ANOVA with treatment and center as fixed effects for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables. - indicates unable to estimate or not performed
（RHAF 試験 CSR Table RHAF 7）

Part B

Part B の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.10-3 に、ベースラインの疾患特性及び DMARD 使用歴を表 2.7.6.10-4 に示す。

年齢、性別、体重及び人種などの人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間でおおむね同様であり、統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.10-3）。

RF は、イキセキズマブ 0.6 mg/kg 投与群でその他の投与群と比較して最高であったが、統計学的に有意な差は認められなかった。MTX の投与量に統計学的に有意な差が認められた。その他の項目では、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.10-4）。

表 2.7.6.10-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part B）（RHAF 試験）

	Placebo (N=18)	LY2439821 0.2 mg/kg (N=19)	LY2439821 0.6 mg/kg (N=20)	LY2439821 2.0 mg/kg (N=20)	P-value
Age (years), n	18	19	20	20	0.464 [a]
Mean (SD)	54.4 (9.7)	59.6 (8.4)	57.7 (11.5)	55.6 (8.2)	
Weight (kg), n	18	19	20	20	0.882 [a]
Mean (SD)	68.1 (12.7)	67.3 (13.2)	67.6 (11.5)	65.3 (11.6)	
Body Mass Index (kg/m^2), n	18	19	20	20	0.272 [a]
Mean (SD)	26.6 (4.5)	25.4 (4.3)	27.2 (3.9)	24.7 (4.2)	
Gender, n (%)					0.080 [b]
Male	0 (0.0)	3 (15.8)	1 (5.0)	5 (25.0)	
Female	18 (100.0)	16 (84.2)	19 (95.0)	15 (75.0)	
Race, n (%)					-
Caucasian	18 (100.0)	19 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	
Smoking Status					0.615 [b]
Never smoked	16 (88.9)	17 (89.5)	16 (80.0)	15 (75.0)	
Ex-smoker	1 (5.6)	0 (0.0)	3 (15.0)	3 (15.0)	
Smoker	1 (5.6)	2 (10.5)	1 (5.0)	2 (10.0)	
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Alcohol Consumption (drinks/week)					0.608 [a]
Mean (SD)	0.0 (0.0)	1.6 (5.8)	0.5 (0.8)	0.5 (1.2)	

Abbreviation: SD = standard deviation.
[a] ANOVA with treatment and center as fixed effects.
[b] Two-sided CMH test adjusted for center (general association).
- not estimated
（RHAF 試験 CSR Table RHAF 8）

表 2.7.6.10-4 ベースラインの疾患特性及び DMARD 使用歴（Part B）（RHAF 試験）

	Placebo (N=18)	LY2439821 0.2 mg/kg (N=19)	LY2439821 0.6 mg/kg (N=20)	LY2439821 2.0 mg/kg (N=20)	P-value [a]
ACR Functional Class n (%)					0.211
Class I	3 (16.7)	3 (15.8)	5 (25.0)	1 (5.0)	
Class II	5 (27.8)	8 (42.1)	5 (25.0)	13 (65.0)	
Class III	10 (55.6)	8 (42.1)	10 (50.0)	6 (30.0)	
Disease Duration (years), n	18	19	20	20	0.268
Mean (SD)	6.5 (5.67)	10.5 (13.02)	10.9 (10.21)	6.1 (5.48)	
Swollen Joint Count (28), n	18	19	20	20	0.314
Mean (SD)	12.9 (4.18)	12.4 (5.35)	13.7 (5.38)	11.8 (4.95)	
Tender Joint Count (28), n	18	19	20	20	0.458
Mean (SD)	18.2 (4.71)	17.3 (6.30)	16.8 (6.34)	15.7 (7.55)	
Patient's Assessment of Pain (mm), n	18	19	20	20	0.424
Mean (SD)	62.9 (13.74)	65.9 (16.19)	61.1 (17.63)	57.7 (14.28)	
Patient's Global Assessment of Disease Activity (mm), n	18	19	20	20	0.689
Mean (SD)	61.2 (15.35)	64.3 (14.89)	63.0 (15.39)	58.7 (13.69)	
Physician's Global Assessment of Disease Activity (mm), n	18	19	20	20	0.691
Mean (SD)	56.9 (11.11)	56.4 (8.28)	59.1 (12.43)	55.5 (12.60)	
CRP (mg/dL), n	18	19	20	20	0.891
Mean (SD)	2.47 (3.21)	1.90 (2.16)	1.80 (1.81)	2.15 (3.01)	
ESR (mm/hr), n	18	19	20	20	0.783
Mean (SD)	64.3 (25.24)	61.0 (26.03)	63.6 (23.99)	69.1 (26.26)	
RF Titer (IU/mL), n	17	18	20	20	0.266
Mean (SD)	125.2 (243.95)	69.1 (82.13)	275.6 (597.49)	130.1 (181.54)	
HAQ-DI, n	18	19	20	20	0.065
Mean (SD)	1.8 (0.48)	1.7 (0.55)	1.8 (0.66)	1.4 (0.74)	
DAS28 using CRP, n	18	19	20	20	0.517
Mean (SD)	6.1 (0.74)	6.0 (0.68)	6.0 (0.83)	5.8 (0.86)	
DAS28 using ESR, n	18	19	20	20	0.651
Mean (SD)	7.1 (0.48)	7.0 (0.73)	7.0 (0.76)	6.8 (0.76)	
Use of glucocorticoids: Yes, n (%)	6 (33.3)	4 (21.1)	6 (30.0)	8 (40.0)	
Daily dose of glucocorticoids (mg), n	6	4	6	8	0.485
Mean (SD)	5.7 (2.66)	4.9 (1.75)	3.7 (0.82)	5.1 (2.59)	
Use of MTX: Yes, n (%)	7 (38.9)	9 (47.4)	8 (40.0)	7 (35.0)	
Weekly dose of MTX (mg), n	7	9	8	7	0.006
Mean (SD)	12.9 (3.93)	10.5 (2.67)	9.7 (3.12)	12.1 (2.67)	
Use of hydroxychloroquine: Yes n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	
Daily dose of hydroxychloroquine (mg), n			1		-
Mean (SD)			200.0 (-)		
Use of sulfasalazine: Yes, n (%)	2 (11.1)	3 (15.8)	3 (15.0)	2 (10.0)	
Daily dose of sulfasalazine (mg), n	2	3	3	2	0.579
Mean (SD)	1500 (0)	1833 (289)	1833 (289)	1500 (0)	
Use of leflunomide: Yes, n (%)	10 (55.6)	6 (31.6)	8 (40.0)	10 (50.0)	
Daily dose of leflunomide (mg), n	10	6	8	10	0.510
Mean (SD)	20.0 (0.00)	20.0 (0.00)	20.0 (0.00)	19.0 (3.16)	
Number of subjects taking 0 concomitant DMARDs	1 (5.6)	1 (5.3)	2 (10.0)	1 (5.0)	-
Number of subjects taking 1 concomitant DMARD	15 (83.3)	16 (84.2)	14 (70.0)	17 (85.0)	-
Number of subjects taking 2 concomitant DMARDs	2 (11.1)	2 (10.5)	4 (20.0)	2 (10.0)	-
Previous use of biologics	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	-

Note: baseline azathioprine use was not reported by any subjects.
Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; CRP = C-reactive protein; DAS28 = Disease Activity Score (using a 28-joint count); DMARD = Disease-modifying anti-rheumatic drug; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MTX = methotrexate; RF = rheumatoid factor; SD = standard deviation.
[a] ANOVA with treatment and center as fixed effects for continuous variables and CMH test for categorical variables. - indicates unable to estimate or not performed.
（RHAF 試験 CSR Table RHAF 9）

2.7.6.10.1.3 有効性

2.7.6.10.1.3.1 主要評価項目：DAS28-CRP（10 週時）

10 週時の DAS28-CRP を表 2.7.6.10-5 に示す。

有効性主要評価項目である 10 週時の DAS28-CRP について、ベースラインからの平均変化量［least-square（LS）mean value、最小二乗平均値］はイキセキズマブ 2.0 mg/kg 投与群で-2.4 と最大であり、イキセキズマブ 0.2 mg/kg 投与群、0.6 mg/kg 投与群、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-2.3、-2.2、-2.3 及び-1.7 であった。イキセキズマブ 0.2 mg/kg 投与群、2.0 mg/kg 投与群及び併合群では、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差が認められた（p=0.028、0.017 及び 0.013）。

さらに、10 週時の DAS28-CRP で 1.2 以上の改善が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 0.2 mg/kg 投与群、0.6 mg/kg 投与群、2.0 mg/kg 投与群及び併合群では、それぞれ 73.7%、65.0%、85.0%及び 74.6%であり、プラセボ投与群では 44.4%であった。

表 2.7.6.10-5 10 週時の DAS28-CRP（Part B）（RHAF 試験）

Change from baseline at Week 10	Placebo (N=18)	LY2439821 0.2 mg/kg (N=19)	LY2439821 0.6 mg/kg (N=20)	LY2439821 2.0 mg/kg (N=20)	All LY2439821 (N=59)	P-value [a]
Mean (SD)	-1.5 (1.41)	-2.1 (1.27)	-1.9 (1.30)	-2.2 (1.30)	-2.1 (1.27)	0.145
LS Mean [a]	-1.7	-2.3	-2.2	-2.4	-2.3	
P-value [b]		0.028	0.066	0.017	0.013	
Improvement of ≥1.2 n (%)	8 (44.4)	14 (73.7)	13 (65.0)	17 (85.0)	44 (74.6)	
P-value [c]		0.103	0.140	0.023	0.014	

Abbreviations: LS = least square; SD = standard deviation.
[a] ANCOVA with treatment and center as fixed effects and baseline as a covariate. LS mean is based on the ANCOVA model.
[b] Pairwise comparison for each LY2439821 dose versus placebo using the above ANCOVA model; 1-sided p-values are presented.
[c] Pairwise comparison between each LY2439821 dose and placebo using the 2-sided CMH test with row mean score differ stratified by center.
（RHAF 試験 CSR Table RHAF 10）

2.7.6.10.1.3.2 副次的評価項目

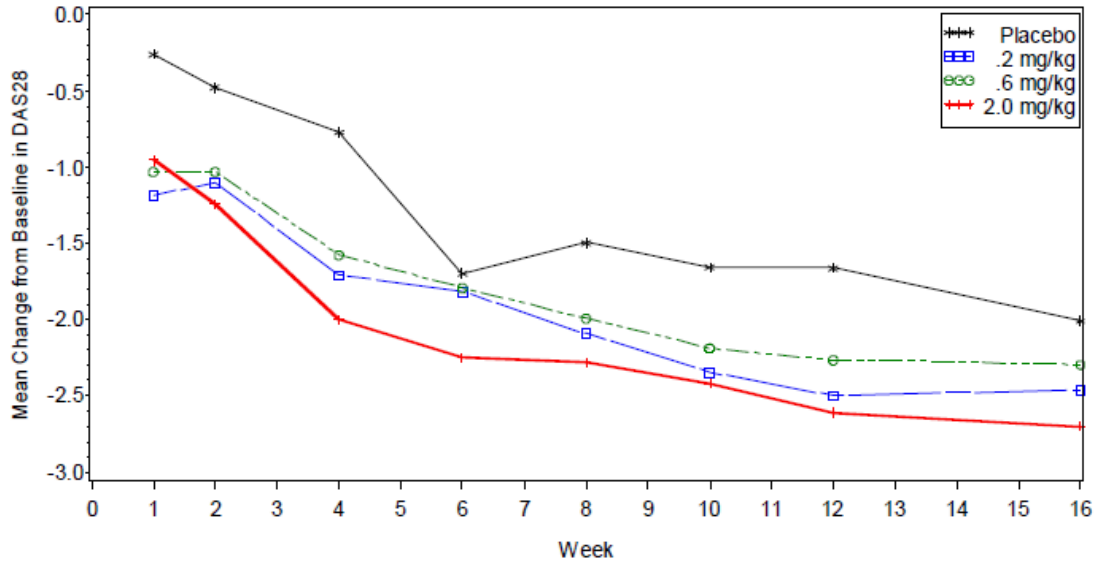
2.7.6.10.1.3.2.1 DAS28-CRP［1、2、4、6、8、12 及び 16 週時（10 週時以外）］

16 週間の評価期間における DAS28-CRP のベースラインからの平均変化量の経時的変化を図 2.7.6.10-2 に示す。

ベースラインの DAS28-CRP の平均値は、イキセキズマブ 0.2 mg/kg 投与群、0.6 mg/kg 投与群、2.0 mg/kg 投与群及びプラセボ投与群で、それぞれ 6.0、6.0、5.8 及び 6.1 であり、いずれのイキセキズマブ投与群でも 1 週時に-1.0 程度の減少が認められたのに対し、プラセボ投与群では-0.3 の減少にとどまった。また、0.2 mg/kg 投与群及び 0.6 mg/kg 投与群では 1 週時から 2 週時にかけて DAS28-CRP に大きな変化は認められなかったが、2 週時以降は漸減し、16 週にわたってベースラインから減少した。一方、2.0 mg/kg 投与群及びプラセボ投与群では 16 週時まで DAS28-CRP は漸減し、16 週時の DAS28-CRP の平均値

は 0.2 mg/kg 投与群、0.6 mg/kg 投与群、2.0 mg/kg 投与群及びプラセボ投与群で、それぞれ 3.8、3.9、3.3 及び 4.3 であった。0.2 mg/kg 投与群を除き、いずれの投与群でも DAS28-CRP のベースラインからの平均変化量は、16 週時で最大であった。

16 週時において DAS28-CRP で 1.2 以上の改善が認められた被験者の割合は、イキセキズマブ 0.2 mg/kg 投与群、0.6 mg/kg 投与群及び 2.0 mg/kg 投与群で、それぞれ 84.2%（16/19 例）、65.0%（13/20 例）及び 85.0%（17/20 例）であり、プラセボ投与群では 72.2%（13/18 例）であった。



（RHAF 試験 CSR Figure RHAF 4）

図 2.7.6.10-2　DAS28-CRP のベースラインからの変化量の平均値の経時的変化（Part B）（RHAF 試験）

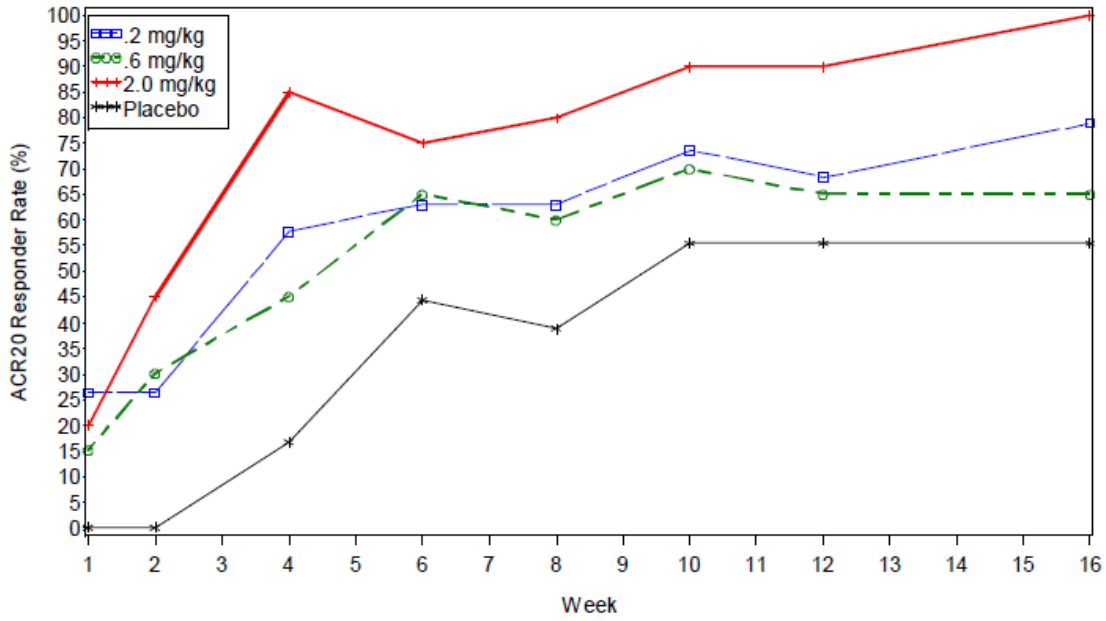
2.7.6.10.1.3.2.2　ACR20、50、70 及び ACR-N（いずれも 1、2、4、6、8、10、12 及び 16 週時）

16 週間の評価期間の ACR20、50 及び 70 改善率を、それぞれ図 2.7.6.10-3、図 2.7.6.10-4 及び図 2.7.6.10-5 に、ACR-N の平均値の経時的変化を図 2.7.6.10-6 に示す。

ACR20 改善率は、16 週時にイキセキズマブ 2.0 mg/kg 投与群で 100.0%であり、イキセキズマブ 0.2 mg/kg 投与群、0.6 mg/kg 投与群及びプラセボ投与群でそれぞれ 78.9%、65.0%及び 55.6%であった。なお、ACR20 改善率は、複数の DMARDs を併用した被験者では、MTX 又は他の DMARD を単剤で併用した被験者より高かった。ACR20 改善率について、いずれのイキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群でも同様の傾向が認められたが、複数の DMARDs を併用した被験者集団（10 例）は、他の集団（30～32 例）と比較して被験者数が少なかった。

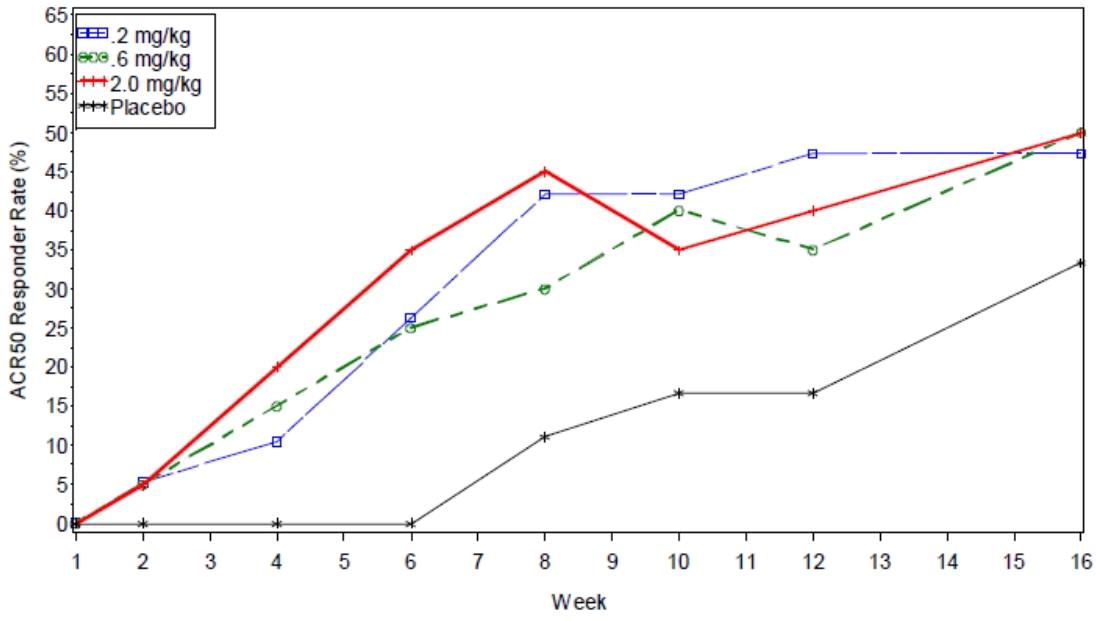
ACR50 及び ACR70 改善率は、いずれのイキセキズマブ投与群でもプラセボ投与群と比較して高かった（図 2.7.6.10-4 及び図 2.7.6.10-5）。

ACR-N は、いずれのイキセキズマブ投与群でも、すべての時点でプラセボ投与群と比較して高かった（図 2.7.6.10-6）。



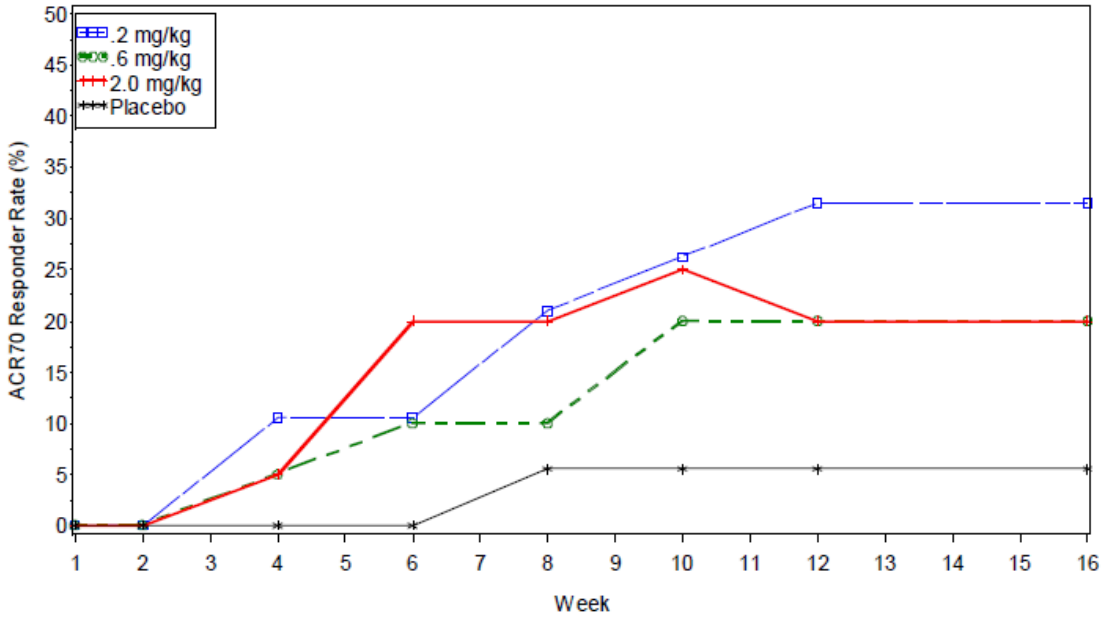
（RHAF 試験 CSR Figure RHAF 5）

図 2.7.6.10-3　ACR20 改善率の経時的変化（Part B）（RHAF 試験）



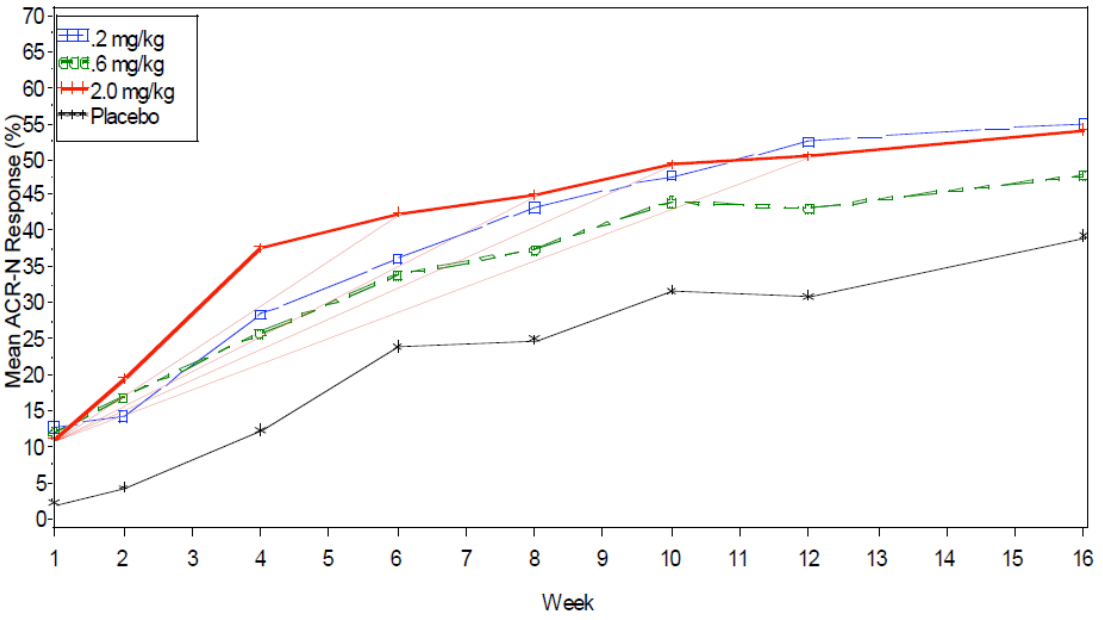
（RHAF 試験 CSR Figure RHAF 6）

図 2.7.6.10-4　ACR50 改善率の経時的変化（Part B）（RHAF 試験）



（RHAF 試験 CSR Figure RHAF 7）

図 2.7.6.10-5　ACR70 改善率の経時的変化（Part B）（RHAF 試験）



（RHAF 試験 CSR 14.1.2 Figure 5.4）

図 2.7.6.10-6　ACR-N の平均値の経時的変化（Part B）（RHAF 試験）

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）

HAQ-DI を除く ACR コアセットの各項目（圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疼痛度の評価（関節炎）、被験者による疾患活動性の全般的評価、医師による疾患活動性の全般的評価）では、いずれもイキセキズマブ投与群で改善が認められ、いくつかの項目では、プラセボ投与群に比べ、統計学的に有意に高い改善が認められた。HAQ-DI で

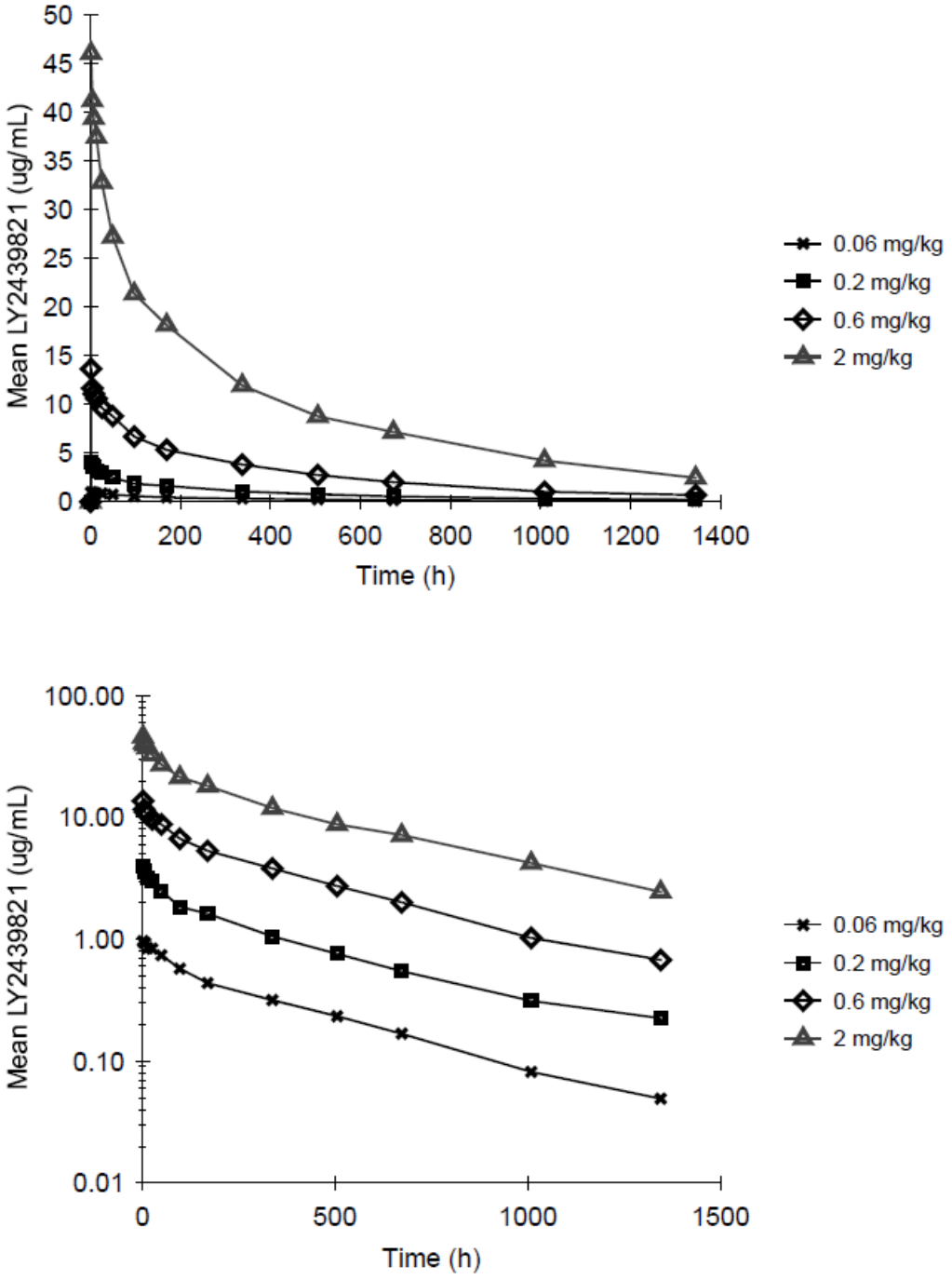
は、イキセキズマブ投与群で改善が認められ、いくつかの測定時点でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に高い改善が認められたものの、0.22 を超える減少が認められた被験者の割合は、いずれの投与群でも同様であった。

2.7.6.10.1.4 薬物動態

Part A

イキセキズマブを単回静脈内投与したときの血清中濃度推移を図 2.7.6.10-7、薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-6 に示す。

イキセキズマブの血清中濃度 - 時間データは 2 相性のプロファイルを示した。個々の被験者の濃度 - 時間データのコンパートメント解析によってパラメータを推定した。その結果、C_{max} の平均値はイキセキズマブ 0.06 mg/kg 投与群、0.2 mg/kg 投与群、0.6 mg/kg 投与群及び 2.0 mg/kg 投与群でそれぞれ 0.959、3.83、12.2 及び 43.3 μg/mL と推定された。消失半減期の平均値は 354～431 時間（15～18 日）と推定された。AUC は投与量比例性を示し、0.06～2.0 mg/kg の用量で 327～14200 μg·h/mL であった。C_{max} 及び AUC の被験者間のばらつきは全体的に小さかった。CL はイキセキズマブ 0.06 mg/kg 投与群、0.2 mg/kg 投与群、0.6 mg/kg 投与群及び 2.0 mg/kg 投与群でそれぞれ 0.188、0.219、0.137 及び 0.147 mL/h/kg であった。V_{ss} の平均値は 66～89 mL/kg と推定された。これらの結果より、イキセキズマブを 0.06～2.0 mg/kg の用量で単回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。



（RHAF 試験 CSR Figure RHAF 10）

図 2.7.6.10-7　イキセキズマブを単回静脈内投与したときの血清中濃度推移
（平均値、Part A）（RHAF 試験）

表 2.7.6.10-6 イキセキズマブを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（2-コンパートメントモデル、Part A）（RHAF 試験）

PK Parameters	LY2439821			
	0.06 mg/kg (N=4)	0.2 mg/kg (N=4)	0.6 mg/kg (N=4)	2.0 mg/kg (N=4)
C_{max} (μg/mL)				
Mean (SD)	0.959 (0.179)	3.83 (0.901)	12.2 (1.88)	43.3 (8.03)
Median	1.03	3.78	12.5	45.1
Min, max	0.69, 1.08	2.78, 4.98	9.71, 14.0	32.6, 50.4
CV%	18.6	23.5	15.4	18.6
AUC (μg·h/mL)				
Mean (SD)	327 (57.9)	1170 (549)	4080 (1130)	14200 (3310)
Median	316	1240	3980	14400
Min, max	271, 404	462, 1750	3050, 5300	9950, 18000
CV%	17.7	46.8	27.6	23.3
Half-life (h)				
Mean (SD)	354 (93.1)	350 (136)	388 (49.6)	431 (96.6)
Median	337	377	388	421
Min, max	270, 475	176, 468	333, 444	323, 558
CV%	26.3	38.9	12.8	22.4
Clearance (mL/h/kg)				
Mean (SD)	0.188 (0.0314)	0.219 (0.146)	0.137 (0.0733)	0.147 (0.0381)
Median	0.190	0.164	0.157	0.139
Min, max	0.149, 0.221	0.114, 0.433	0.0377, 0.196	0.111, 0.201
CV%	16.7	66.6	53.5	25.9
V_{ss} (mL/kg)				
Mean (SD)	88.8 (15.9)	85.2 (14.8)	66.0 (29.9)	81.3 (2.28)
Median	88.3	84.1	75.8	81.4
Min, max	70.8, 108	68.8, 104	22.4, 89.8	78.5, 83.9
CV%	17.9	17.4	45.3	2.8

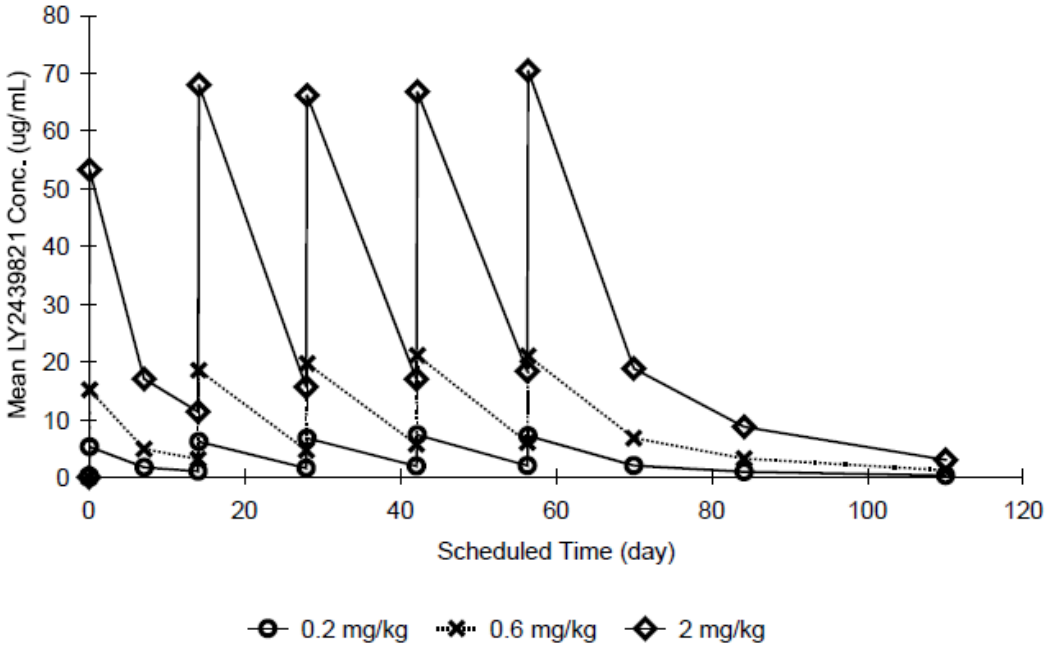
Abbreviations: C_{max} = maximum observed concentration; SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; AUC = calculated area under the serum concentration versus time curve; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

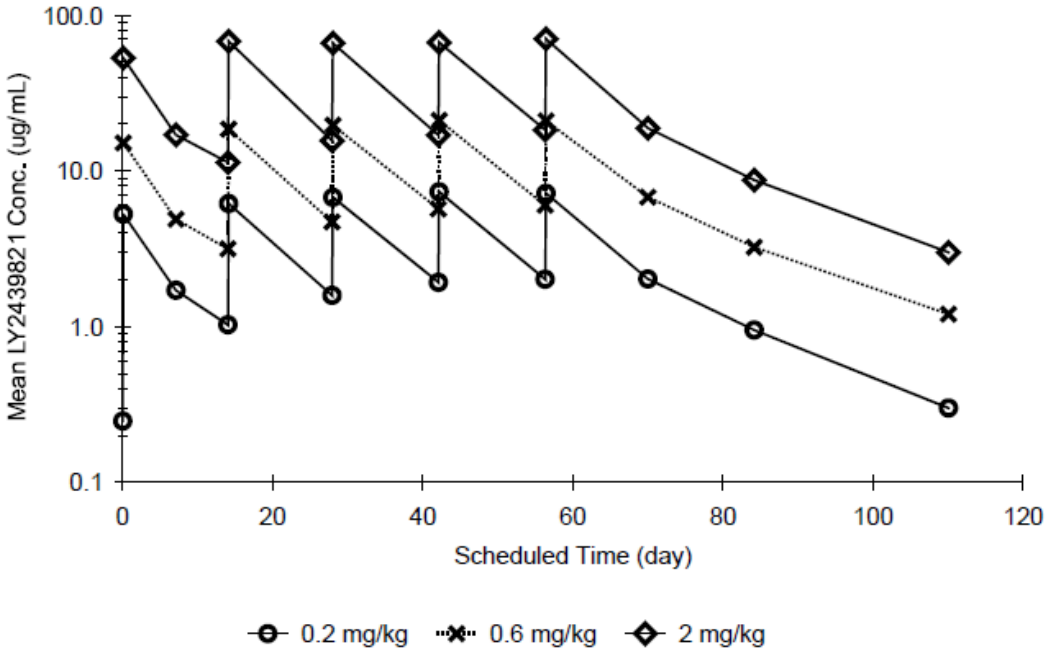
（RHAF 試験 CSR Table RHAF 12）

Part B

イキセキズマブを反復静脈内投与したときの血清中濃度推移を図 2.7.6.10-8、薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-7 に示す。

個々の被験者の濃度 - 時間データのコンパートメント解析によって、イキセキズマブを反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータを推定した。その結果、イキセキズマブ最終投与後の C_{max} の平均値はイキセキズマブ 0.2 mg/kg 投与群、0.6 mg/kg 投与群及び 2.0 mg/kg 投与群でそれぞれ 5.0、15.0 及び 52.0 μg/mL と推定された。消失半減期の平均値は 13.9～15.9 日と推定され、Part A における単回静脈内投与時の消失半減期と大差なかった。AUC は投与量に比例して線形的に増加し、イキセキズマブ 0.2 mg/kg 投与群、0.6 mg/kg 投与群及び 2.0 mg/kg 投与群でそれぞれ 48.3、149 及び 481 μg·day/mL であった。C_{max} 及び AUC の被験者間のばらつきは Part A と同じく比較的小さかった。CL はそれぞれ 4.80、4.42 及び 4.56 mL/day/kg であった。V_{ss} の平均値は 72～80 mL/kg と推定された。Part B の結果についても、イキセキズマブを 0.2～2.0 mg/kg の用量で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。





（RHAF 試験 CSR Figure RHAF 11）

図 2.7.6.10-8　イキセキズマブを反復静脈内投与したときの血清中濃度推移
（平均値、Part B）（RHAF 試験）

表 2.7.6.10-7 イキセキズマブを反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（2-コンパートメントモデル、Part B）（RHAF 試験）

PK Parameters	LY2439821 0.2 mg/kg (N=19)	LY2439821 0.6 mg/kg (N=19)	LY2439821 2.0 mg/kg (N=17)
C_{max} (μg/mL)			
Mean (SD)	5.00 (1.89)	15.0 (2.90)	52.0 (13.5)
Median	4.52	14.7	48.7
Min, max	2.73, 9.70	10.9, 19.9	29.1, 78.5
CV%	37.8	19.4	26.1
AUC (μg·day/mL)			
Mean (SD)	48.3 (18.8)	149 (41.1)	481 (147)
Median	40.1	147	516
Min, max	17.6, 94.2	66.0, 231	271, 745
CV%	38.9	27.6	30.5
Half-life (day)			
Mean (SD)	14.5 (2.97)	13.9 (4.06)	15.9 (7.59)
Median	14.4	14.9	13.3
Min, max	9.32, 20.1	4.50, 22.5	9.30, 41.9
CV%	20.5	29.3	47.9
Clearance (mL/day/kg)			
Mean (SD)	4.80 (2.07)	4.42 (1.61)	4.56 (1.46)
Median	4.99	4.09	3.87
Min, max	2.12, 11.4	2.59, 9.09	2.69, 7.39
CV%	43.1	36.3	32.0
V_{ss} (mL/kg)			
Mean (SD)	80.0 (28.5)	72.3 (17.5)	74.9 (22.6)
Median	79.1	72.1	70.1
Min, max	37.9, 148	38.1, 107	37.4, 123
CV%	35.6	24.2	30.2

Abbreviations: AUC = calculated area under the serum concentration versus time curve; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; SD = standard deviation; V_{ss} = volume of distribution at steady state.
（RHAF 試験 CSR Table RHAF 13）

2.7.6.10.1.5 薬力学

CRP、MMP-3 及び ESR の平均値は、試験期間を通してイキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して低値であった。RF の平均値は、いずれの投与群でも試験期間を通して減少は認められず、イキセキズマブ投与との関連性は認められなかった。

2.7.6.10.1.6 安全性

2.7.6.10.1.6.1 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。

Part A

Part A で認められた TEAE の要約を表 2.7.6.10-8 に、TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.10-9 に、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 2.7.6.10-10 に示す。

Part A では、計 53 件の TEAE が 16 例に発現した。TEAE を発現した被験者の割合は、各投与群で同程度であった［イキセキズマブ投与群各 3 例（75.0%）、プラセボ投与群 4 例（100.0%）］（表 2.7.6.10-8）。イキセキズマブ投与併合群で、最も高頻度に認められた TEAE は頭痛であった（表 2.7.6.10-9）。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した被験者の割合は、プラセボ投与群で最も高く 3 例（75.0%）であった（表 2.7.6.10-10）。

表 2.7.6.10-8 TEAE の要約（Part A）（RHAF 試験）

		LY2439821			
Adverse Event[a]	**Placebo (N=4) n (%)**	**0.06 mg/kg (N=4) n (%)**	**0.2 mg/kg (N=4) n (%)**	**0.6 mg/kg (N=4) n (%)**	**2.0 mg/kg (N=4) n (%)**
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinuations due to TEAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with TEAEs	4 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
Subjects with TEAEs related to study treatment [b]	3 (75.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)

Abbreviation: TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a]Subjects may be counted in more than 1 category.
[b] Events that were considered possibly, probably, or definitely related to study drug, as judged by the investigator.
（RHAF 試験 CSR Table RHAF 17）

表 2.7.6.10-9　TEAE の発現例数及び割合（Part A）（RHAF 試験）

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=4) n (%)	LY2439821 0.06 mg/kg (N=4) n (%)	LY2439821 0.2 mg/kg (N=4) n (%)	LY2439821 0.6 mg/kg (N=4) n (%)	LY2439821 2.0 mg/kg (N=4) n (%)	LY2439821 All LY2439821 (N=16) n (%)
Subjects with at least 1 AE		4 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	12 (75.0)
耳および迷路障害	Ear and Labyrinth Disorders	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
耳鳴	Tinnitus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
耳の障害	Ear Disorder	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	Eye Disorders	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部腫脹	Eye Swelling	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal Disorders	0 (0.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	8 (50.0)
下痢	Diarrhea	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (25.0)
腹痛	Abdominal Pain	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)
嘔吐	Vomiting	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (12.5)
便秘	Constipation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
口内乾燥	Dry Mouth	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
悪心	Nausea	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
直腸出血	Rectal Hemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
全身障害および投与局所様態	General Disorders and Administration Site Conditions	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	5 (31.3)
疲労	Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (12.5)
医薬品副作用	Adverse Drug Reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
体温変動感	Feeling of Body Temperature Change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
注入部位疼痛	Infusion Site Pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	Infections and Infestations	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	3 (18.8)
下気道感染	Lower Respiratory Tract Infection	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.3)
上気道感染	Upper Respiratory Tract Infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.3)

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=4) n (%)	LY2439821 0.06 mg/kg (N=4) n (%)	LY2439821 0.2 mg/kg (N=4) n (%)	LY2439821 0.6 mg/kg (N=4) n (%)	LY2439821 2.0 mg/kg (N=4) n (%)	LY2439821 All LY2439821 (N=16) n (%)
代謝および栄養障害	Metabolism and Nutrition Disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
食欲不振	Anorexia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	4 (25.0)
背部痛	Back Pain	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)
筋痙縮	Muscle Spasms	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
頚部痛	Neck Pain	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
四肢痛	Pain in Extremity	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
神経系障害	Nervous System Disorders	4 (100.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	9 (56.3)
頭痛	Headache	4 (100.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	8 (50.0)
錯感覚	Paraesthesia	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)
灼熱感	Burning Sensation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
片頭痛	Migraine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.3)
傾眠	Somnolence	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
腎および尿路障害	Renal and Urinary Disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
肋骨脊柱角圧痛	Costovertebral Angle Tenderness	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
生殖系および乳房障害	Reproductive System and Breast Disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
性器発疹	Genital Rash	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal Pain	1 (25.0)	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	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)
冷汗	Cold Sweat	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
全身性そう痒症	Pruritus Generalized	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
発疹	Rash	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)

事象名：MedDRA ver.10.1
（RHAF 試験 CSR Table RHAF 19）

表 2.7.6.10-10 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（Part A）（RHAF 試験）

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=4) n (%)	LY2439821 0.06 mg/kg (N=4) n (%)	LY2439821 0.2 mg/kg (N=4) n (%)	LY2439821 0.6 mg/kg (N=4) n (%)	LY2439821 2.0 mg/kg (N=4) n (%)	All LY2439821 (N=16) n (%)
Any Adverse Event Considered Related to Study Drug		3 (75.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	5 (31.3)
胃腸障害	Gastrointestinal Disorders	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	4 (25.0)
下痢	Diarrhea	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (18.8)
腹痛	Abdominal Pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
口内乾燥	Dry Mouth	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
全身障害および投与局所様態	General Disorders and Administration Site Conditions	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (12.5)
医薬品副作用	Adverse Drug Reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
体温変動感	Feeling of Body Temperature Change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	Infections and Infestations	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
下気道感染	Lower Respiratory Tract Infection	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and Nutrition Disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
食欲不振	Anorexia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
筋痙縮	Muscle Spasms	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
四肢痛	Pain in Extremity	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous System Disorders	3 (75.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (12.5)
頭痛	Headache	3 (75.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (12.5)
傾眠	Somnolence	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
生殖系および乳房障害	Reproductive System and Breast Disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
性器発疹	Genital Rash	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
全身性そう痒症	Pruritus Generalized	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
発疹	Rash	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)

事象名：MedDRA ver.10.1
（RHAF 試験 CSR Table RHAF 20）

Part B

Part B で認められた TEAE の要約を表 2.7.6.10-11 に、TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.10-12 に、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 2.7.6.10-13 に示す。

Part B では 79 件の TEAE が 32 例に発現した。TEAE を発現した被験者は、イキセキズマブ 0.2 mg/kg 投与群、0.6 mg/kg 投与群及び 2.0 mg/kg 投与群でそれぞれ、7 例（36.8%）、9 例（45.0%）及び 8 例（40.0%）、プラセボ投与群で 8 例（44.4%）であり、いずれの投与群でも同様であった（表 2.7.6.10-11）。

イキセキズマブ併合群で、最も高頻度に認められた TEAE は、白血球減少症、回転性めまい、頭痛、鼻炎、咽頭炎及び尿路感染であった（表 2.7.6.10-12）。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した被験者はイキセキズマブ 2.0 mg/kg 投与群で最も多く、7 例（35.0%）であった（表 2.7.6.10-13）。

表 2.7.6.10-11 TEAE の要約（Part B）（RHAF 試験）

		LY2439821		
Adverse Event[a]	**Placebo (N=18) n (%)**	**0.2 mg/kg (N=19) n (%)**	**0.6 mg/kg (N=20) n (%)**	**2.0 mg/kg (N=20) n (%)**
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Discontinuation of treatment due to TEAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (10.0)
Subjects with TEAEs	8 (44.4)	7 (36.8)	9 (45.0)	8 (40.0)
Subjects with TEAEs related to study treatment[b]	6 (33.3)	4 (21.1)	6 (30.0)	7 (35.0)

Abbreviation: TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Subjects may be counted in more than 1 category.
[b] Events that were considered possibly, probably, or definitely related to study drug, as judged by the investigator.
（RHAF 試験 CSR Table RHAF 18 ）

表 2.7.6.10-12 TEAE の発現例数及び割合（Part B）（RHAF 試験）

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=18) n (%)	LY2439821 0.2 mg/kg (N=19) n (%)	LY2439821 0.6 mg/kg (N=20) n (%)	LY2439821 2.0 mg/kg (N=20) n (%)	LY2439821 All LY2439821 (N=59) n (%)
# of Adverse Events		23	15	22	19	56
# of Subjects with Any Adverse Events		8 (44.4)	7 (36.8)	9 (45.0)	8 (40.0)	24 (40.7)
血液およびリンパ系障害	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	3 (16.7)	1 (5.3)	1 (5.0)	2 (10.0)	4 (6.8)
白血球減少症	LEUKOPENIA	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.0)	2 (10.0)	4 (6.8)
好中球減少症	NEUTROPENIA	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
リンパ球減少症	LYMPHOPENIA	1 (5.6)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
貧血	ANAEMIA	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球増加症	LEUKOCYTOSIS	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小球性貧血	MICROCYTIC ANAEMIA	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球増加症	NEUTROPHILIA	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	CARDIAC DISORDERS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
洞性徐脈	SINUS BRADYCARDIA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
耳および迷路障害	EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (10.0)	2 (10.0)	5 (8.5)
回転性めまい	VERTIGO	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.0)	2 (10.0)	4 (6.8)
乗物酔い	MOTION SICKNESS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
胃腸障害	GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (11.1)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (10.0)	3 (5.1)
上腹部痛	ABDOMINAL PAIN UPPER	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
悪心	NAUSEA	1 (5.6)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
口腔内痛	ORAL PAIN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
直腸出血	RECTAL HAEMORRHAGE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
胃十二指腸炎	GASTRODUODENITIS	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (3.4)
胸痛	CHEST PAIN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
発熱	PYREXIA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=18) n (%)	LY2439821 0.2 mg/kg (N=19) n (%)	LY2439821 0.6 mg/kg (N=20) n (%)	LY2439821 2.0 mg/kg (N=20) n (%)	LY2439821 All LY2439821 (N=59) n (%)
肝胆道系障害	HEPATOBILIARY DISORDERS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
肝機能異常	HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	INFECTIONS AND INFESTATIONS	3 (16.7)	4 (21.1)	6 (30.0)	2 (10.0)	12 (20.3)
咽頭炎	PHARYNGITIS	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (5.1)
鼻炎	RHINITIS	1 (5.6)	0 (0.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	3 (5.1)
尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	1 (5.6)	1 (5.3)	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (5.1)
インフルエンザ	INFLUENZA	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
細菌尿	BACTERIURIA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
鼻咽頭炎	NASOPHARYNGITIS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
爪真菌症	ONYCHOMYCOSIS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
歯膿瘍	TOOTH ABSCESS	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
急性副鼻腔炎	ACUTE SINUSITIS	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	INVESTIGATIONS	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	3 (5.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
血圧上昇	BLOOD PRESSURE INCREASED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
血中尿素増加	BLOOD UREA INCREASED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
単球数減少	MONOCYTE COUNT DECREASED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
体温上昇	BODY TEMPERATURE INCREASED	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リウマチ因子増加	RHEUMATOID FACTOR INCREASED	1 (5.6)	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	2 (11.1)	1 (5.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
背部痛	BACK PAIN	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
多発性関節炎	POLYARTHRITIS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
骨痛	BONE PAIN	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	NECK PAIN	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節リウマチ	RHEUMATOID ARTHRITIS	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=18) n (%)	LY2439821 0.2 mg/kg (N=19) n (%)	LY2439821 0.6 mg/kg (N=20) n (%)	LY2439821 2.0 mg/kg (N=20) n (%)	LY2439821 All LY2439821 (N=59) n (%)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
子宮新生物	UTERINE NEOPLASM	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
神経系障害	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (5.6)	2 (10.5)	1 (5.0)	1 (5.0)	4 (6.8)
頭痛	HEADACHE	1 (5.6)	1 (5.3)	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (5.1)
浮動性めまい	DIZZINESS	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
坐骨神経痛	SCIATICA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
精神障害	PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
神経過敏	NERVOUSNESS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
不安	ANXIETY	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
無月経	AMENORRHOEA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
子宮の炎症	UTERINE INFLAMMATION	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	2 (11.1)	1 (5.3)	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (5.1)
湿疹	ECZEMA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
多汗症	HYPERHIDROSIS	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
皮膚潰瘍	SKIN ULCER	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
アレルギー性皮膚炎	DERMATITIS ALLERGIC	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	ECZEMA NUMMULAR	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	VASCULAR DISORDERS	2 (11.1)	2 (10.5)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (5.1)
低血圧	HYPOTENSION	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
高血圧	HYPERTENSION	2 (11.1)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

事象名：MedDRA ver.10.1
（RHAF 試験 CSR 14.1.2 Table 7.1.1）

表 2.7.6.10-13 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（Part B）（RHAF 試験）

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=18) n (%)	LY2439821 0.2 mg/kg (N=19) n (%)	LY2439821 0.6 mg/kg (N=20) n (%)	LY2439821 2.0 mg/kg (N=20) n (%)	LY2439821 All (N=59) n (%)
# of Subjects with Any Adverse Events		6 (33.3)	4 (21.1)	6 (30.0)	7 (35.0)	17 (28.8)
血液およびリンパ系障害	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	2 (11.1)	1 (5.3)	1 (5.0)	2 (10.0)	4 (6.8)
白血球減少症	LEUKOPENIA	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.0)	2 (10.0)	4 (6.8)
好中球減少症	NEUTROPENIA	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
リンパ球減少症	LYMPHOPENIA	1 (5.6)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
小球性貧血	MICROCYTIC ANAEMIA	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	CARDIAC DISORDERS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
洞性徐脈	SINUS BRADYCARDIA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
耳および迷路障害	EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (3.4)
回転性めまい	VERTIGO	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (3.4)
胃腸障害	GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (11.1)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (3.4)
上腹部痛	ABDOMINAL PAIN UPPER	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
悪心	NAUSEA	1 (5.6)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
口腔内痛	ORAL PAIN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
胃十二指腸炎	GASTRODUODENITIS	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	HEPATOBILIARY DISORDERS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
肝機能異常	HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	INFECTIONS AND INFESTATIONS	1 (5.6)	1 (5.3)	3 (15.0)	1 (5.0)	5 (8.5)
細菌尿	BACTERIURIA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
インフルエンザ	INFLUENZA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
爪真菌症	ONYCHOMYCOSIS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
咽頭炎	PHARYNGITIS	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
鼻炎	RHINITIS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
急性副鼻腔炎	ACUTE SINUSITIS	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=18) n (%)	LY2439821 0.2 mg/kg (N=19) n (%)	LY2439821 0.6 mg/kg (N=20) n (%)	LY2439821 2.0 mg/kg (N=20) n (%)	LY2439821 All LY2439821 (N=59) n (%)
臨床検査	INVESTIGATIONS	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
血中尿素増加	BLOOD UREA INCREASED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
単球数減少	MONOCYTE COUNT DECREASED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
リウマチ因子増加	RHEUMATOID FACTOR INCREASED	1 (5.6)	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 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
多発性関節炎	POLYARTHRITIS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
関節リウマチ	RHEUMATOID ARTHRITIS	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (3.4)
頭痛	HEADACHE	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (3.4)
精神障害	PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	ANXIETY	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
無月経	AMENORRHOEA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
湿疹	ECZEMA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
貨幣状湿疹	ECZEMA NUMMULAR	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	VASCULAR DISORDERS	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
高血圧	HYPERTENSION	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
低血圧	HYPOTENSION	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

事象名：MedDRA ver.10.1
（RHAF 試験 CSR 14.1.2 Table 7.2.1）

2.7.6.10.1.6.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

Part A

Part A では、死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

Part B

Part B では、死亡例は認められなかった。

イキセキズマブ 0.6 mg/kg 投与群の 1 例に重篤な有害事象（右ふくらはぎの皮膚潰瘍による入院）が認められた。被験者は 6[redacted] 歳の白人女性であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にイキセキズマブ 0.6 mg/kg の投与を開始し、投与59日目＊ に投与を完了した。投与完了から3日＊後＊ に浮腫及び紅斑を伴う直径約 1 cm の皮膚潰瘍が認められ、発現から 10 日後に入院した。治験担当医師により、本事象の重症度は軽度であり、治験薬との因果関係はなしと判断された。

2.7.6.10.1.6.3 その他の重要な有害事象

Part A

Part A では、試験中止に至った TEAE は認められなかったが、注目すべき重要な有害事象として、イキセキズマブ 0.2 mg/kg 投与群の 1 例に医薬品副作用（治験担当医師により III 型免疫応答と判断された）が認められた。本事象の重症度は中等度であり、治験薬との因果関係ありと判断された。

Part B

Part B では、3 例（イキセキズマブ 0.6 mg/kg 投与群の 1 例で多発性関節炎、2.0 mg/kg 投与群 2 例でいずれも白血球減少症）が TEAE により試験を中止した。さらに、1 例（イキセキズマブ 2.0 mg/kg 投与群）が治験薬投与前に発現した臨床検査値異常（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）により試験を中止した。この臨床検査値異常は、治験薬の初回投与後に判明した。

2.7.6.10.1.6.4 臨床検査値

Part A

イキセキズマブ 0.2 mg/kg 投与群の 1 例に、一過性かつ無症候性のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加が認められた。いずれも基準値上限の 3 倍を超え、治験薬投与後約 2 ヵ月以降に発現した。

Part A のいずれの評価時点においても各臨床検査値のベースラインからの平均変化量は小さく、増加又は減少の傾向は認められなかった。

Part B

カテゴリー解析の結果、試験期間中に白血球数が 3000/μL 未満に低下した被験者数は、プラセボ投与群 18 例中 0 例、イキセキズマブ 0.2 mg/kg 投与群 19 例中 1 例、2.0 mg/kg 投与群 20 例中 2 例であり、最低値は 2290/μL であった。イキセキズマブ 0.2 mg/kg 投与群の 2 例、0.6 mg/kg 投与群の 2 例、2.0 mg/kg 投与群の 1 例に 1500/μL 未満への好中球数低下が認められたが、1000/μL 未満への低下は認められなかった。白血球減少症及び好中球減少症を発現した被験者の割合が低く、血球数減少を伴う薬剤（MTX、レフルノミド及び sulfasalazine）を併用していたことから、これらの変動とイキセキズマブ投与との関連性は明らかではない。Part B では、いくつかの評価時点で、イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して白血球数、好中球数及び血小板数の統計学的に有意な減少が認められた。プラセボ投与群を含むすべての投与群で、白血球数、好中球数及び血小板数の平均値の減少が認められたが、イキセキズマブ投与群ではより早期から認められ、かつ減少の程度が大きかった。

2.7.6.10.1.6.5 免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

Part A

抗イキセキズマブ抗体が陽性となった被験者はいなかった。ただし、0.6 mg/kg 投与群及び 2.0 mg/kg 投与群の複数の検体が、遊離の血清中イキセキズマブ濃度が抗イキセキズマブ抗体の測定を妨害する濃度を超えていたため、判定不可となった。

Part B

イキセキズマブを投与した 59 例中 2 例（0.2 mg/kg 投与群及び 0.6 mg/kg 投与群の 1 例ずつ）で、抗イキセキズマブ抗体が陽性であったが、その抗体価は低かった。多くの被験者の検体が、遊離の血清中イキセキズマブ濃度が抗イキセキズマブ抗体の測定を妨害する濃度を超えていたため、判定不可となった。

2.7.6.10.1.6.6 バイタルサイン及び体重

Part A、B のいずれも、いくつかの評価時点において収縮期血圧及び拡張期血圧に投与群間で統計学的に有意な差が認められたものの、いずれも臨床的に重要な差ではなかった。安全性に関連する重大な身体所見は認められなかった。体重についても投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.10.1.6.7 心電図

Part A、B のいずれも、心電図のパラメータに明らかな変化は認められなかった。

2.7.6.10.1.7 結論

経口型の DMARD を併用している被験者にイキセキズマブを反復投与した結果、関節リウマチの徴候及び症状の改善が認められた。有効性評価指標では、おおむねイキセキズマブ 2.0 mg/kg 投与群で最も大きな反応がみられたものの、0.2 mg/kg 投与群で 0.6 mg/kg 投与群を上回る反応がみられたため、確かな用量反応は認められなかった。

薬物動態解析では、イキセキズマブを単回（投与量：0.06～2.0 mg/kg）及び反復静脈内投与（投与量：0.2～2.0 mg/kg）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。消失半減期は、単回静脈内投与時で 15～18 日、反復静脈内投与時で 14～16 日であった。

イキセキズマブを単回及び反復静脈内投与したときの忍容性はおおむね良好であった。プラセボ投与群と比較してイキセキズマブ投与群で軽度の白血球数及び好中球数の減少が認められた。イキセキズマブ 2.0 mg/kg 投与群では、白血球減少症により 2 例が試験を中止した。

白血球減少症及び好中球減少症を発現した被験者の割合が低く、血球数減少を伴う薬剤を併用していたことから、これらの変動とイキセキズマブ投与との関連性は明らかではない。

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）

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

疾患修飾性抗リウマチ薬を使用している活動性関節リウマチ患者にイキセキズマブ（LY2439821）を反復皮下投与する用量反応試験

実施医療機関数及び実施国

80 施設（米国、アルゼンチン、チリ、ドイツ、インド、ペルー、ポーランド、ルーマニア、ロシア、韓国、台湾）

試験実施期間

2009 年[redacted]月[redacted]日～2012 年 6 月[redacted]日

開発の相

第 II 相

目的

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関節リウマチ患者（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 の併用下で以下を検討する。

主要目的

bDMARD-naive 患者のみ

- 12 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、イキセキズマブの用量反応性を検討する。

副次的目的

TNF-IR 患者のみ

- 12 週時の ACR20 改善率を指標として、イキセキズマブの有効性をプラセボ投与群と比較評価する。

bDMARD-naive 患者のみ

- 12 週時の ACR20 改善率について、10%有効量（ED10）、50%有効量（ED50）、及び 90%有効量（ED90）を推定する。
- 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）及び ACR50 改善率について、12 週時におけるイキセキズマブの用量反応性、10%有効量（ED10）、50%有効量（ED50）、及び 90%有効量（ED90）を評価する。

患者集団別（bDMARD-naive 患者、TNF-IR 患者）

- 各時点における ACR コアセットの各項目、ACR50、ACR70、ACR-N、DAS28、欧州リウマチ学会による 28 関節の改善指標（EULAR28）及び朝のこわばりを指標として、イキセキズマブの有効性をプラセボ投与群と比較評価する。
- 各時点における慢性疾患治療の機能評価（FACIT）疲労スケール（FACIT-fatigue）及び健康評価質問票 機能障害指数（HAQ-DI）を指標として、イキセキズマブが患者報告アウトカムに及ぼす影響をプラセボ投与群と比較評価する。
- 各時点における疾患活動性の評価項目（ACR コアセットの各項目、ACR20、ACR50、ACR70、ACR-N、DAS28 及び EULAR28 を含む）を指標として、イキセキズマブの投与量及び曝露量と疾患活動性の評価項目における反応性の関連を検討する。
- 死亡、重篤な有害事象、treatment-emergent adverse event（TEAE）、試験中止に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及びその他の安全性の項目を指標として、イキセキズマブの安全性及び忍容性をプラセボ投与群と比較評価する。
- 関節リウマチ患者にイキセキズマブを反復皮下投与したときの薬物動態を検討する。
- イキセキズマブを反復皮下投与したときの抗イキセキズマブ抗体産生について評価する。

探索的評価項目

- 疾患関連バイオマーカーと疾患活動性の評価項目との関連性を検討する。

試験デザイン

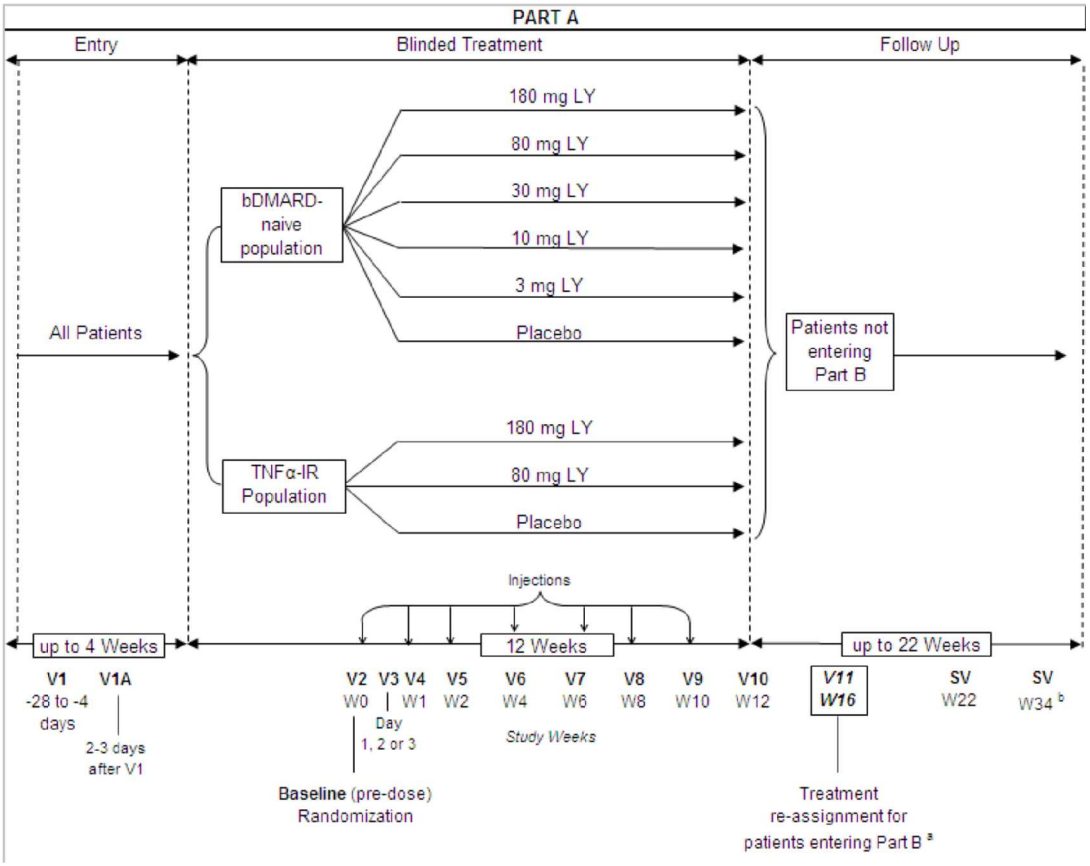
本試験は、従来の DMARD を使用している関節リウマチ患者のうち、bDMARD-naive 患者及び TNF-IR 患者を対象にした、第 II 相、多施設共同試験である。本試験は、以下の 2 パートに分けて実施した（図 2.7.6.11-1 及び図 2.7.6.11-2 参照）。

Part A

イキセキズマブ又はプラセボを反復皮下投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量反応試験。Part A の試験期間は約 16～34 週間であり、最長 4 週間のスクリーニング期間（Entry Period）、12 週間の治験薬投与期間（Blinded Treatment Period）、及び 4 又は 22 週間の後観察期間（Follow Up Period、Part B へ移行する被験者は 4 週間、移行しない被験者は 22 週間）からなる。bDMARD-naive 患者は、プラセボ投与群又はイキセキズマブ投与群（3、10、30、80 又は 180 mg）に 3：2：2：2：3：2 の割合で無作為化し、TNF-IR 患者は、プラセボ投与群又はイキセキズマブ投与群（80 又は 180 mg）に 1：1：1 の割合で無作為化した。治験薬は、0、1、2、4、6、8 及び 10 週時に皮下投与した。好中球数減少の追跡調査が必要な被験者は、治験薬の最終投与から 24 週後（34 週時）に安全性確認の来院を実施した。

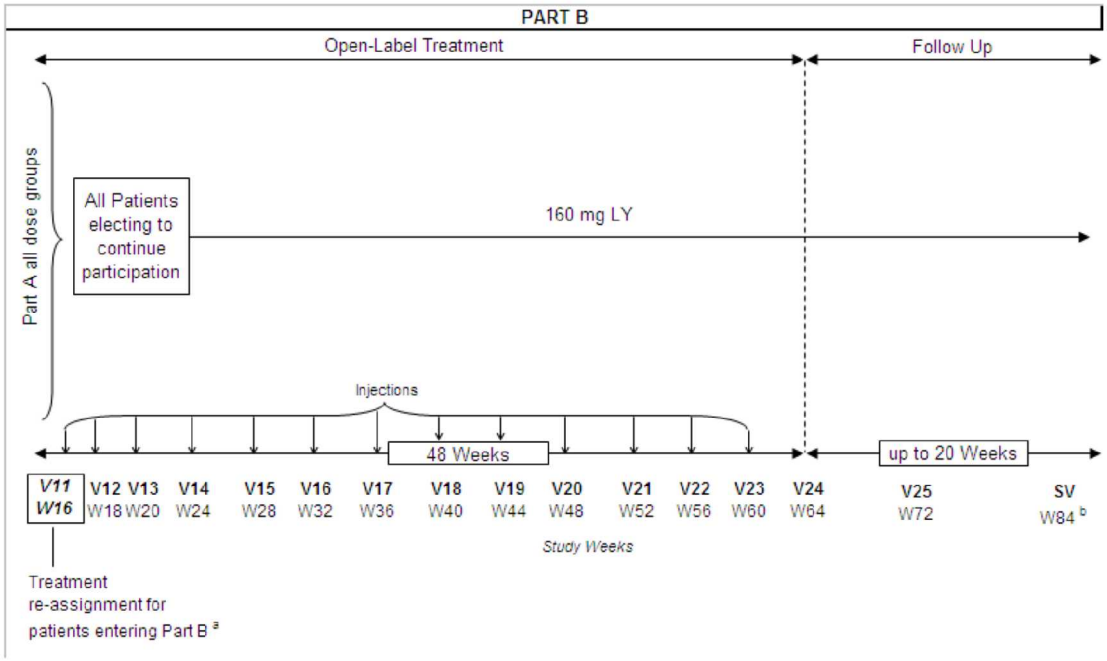
Part B（任意）

長期継続、非盲検試験。48 週間の継続投与期間（Open-Label Treatment Period）及び 8～20 週間の後観察期間（Follow Up Period）からなる。Part A の治験薬投与期間を完了した被験者は、患者集団及び Part A における投与群によらず、Part B へ参加できるものとした。Part B は 16 週時から開始し、イキセキズマブ 160 mg を 16、18、20 週時に、その後は 4 週に 1 回皮下投与した。好中球減少の追跡調査が必要な被験者は、治験薬の最終投与から 24 週後（84 週時）に安全性確認の来院を実施した。



Abbreviations: bDMARD = biologic disease modifying anti-rheumatic drug;LY = LY2439821; SV = safety visit; TNFα-IR = tumor necrosis factor-alphainadequate response; V = study visit; W = study week.
[a] Only patients who completed the treatment period in Part A were eligible to enter Part B at Week 16.
[b] Only patients who needed to be followed for neutropenia returned for an SV 24 weeks after the last injection (Week 34).
Note: Dosing in Part A occurred through Week 10, but an additional 2 weeks (through Week 12) was considered part of the “12-week” treatment period.
Note: Any patient for whom treatment was discontinued for safety reasons or any patient who chose not to enter the open-label extension (Part B) continued to be monitored at the planned visits for the duration of Part A through at least Week 22.Patients who discontinued from the study in Part A had a discontinuation visit and were monitored for an additional 12 weeks after the last injection for safety.
（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.9.1.）

図 2.7.6.11-1　試験デザイン（Part A）（RHAK 試験）



Abbreviations: LY = LY2439821; SV = safety visit; V = study visit; W = study week.
[a] Only patients who completed the treatment period in Part A were eligible to enter Part B at Week 16.
[b] Only patients who needed to be followed for neutropenia returned for an SV 24 weeks after the last injection (Week 84).
Note: Dosing in Part B occurred from Week 16 through Week 60, but an additional 4 weeks (through Week 64) was considered part of the "48-week" treatment period.
Note: Patients who stopped therapy during Part B but who continued participation in the study had a discontinuation visit and continued to be monitored for safety at 4 weeks and 12 weeks after the last injection. Patients who discontinued from the study in Part B had a discontinuation visit and were monitored for an additional 12 weeks after the last injection for safety.
（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.9.2.）

図 2.7.6.11-2　試験デザイン（Part B）（RHAK 試験）

被験者数

Part A

計画被験者数　：合計 429 例
- bDMARD-naive 患者 252 例
- TNF-IR 患者 177 例

無作為化被験者数　：合計 448 例
- bDMARD-naive 患者 260 例
（イキセキズマブ投与群 206 例、プラセボ投与群 54 例）
- TNF-IR 患者 188 例
（イキセキズマブ投与群 124 例、プラセボ投与群 64 例）

試験完了被験者数　：合計 397 例
- bDMARD-naive 患者 236 例
- TNF-IR 患者 161 例

Part B

組み入れ被験者数　：合計 390 例

・ bDMARD-naive 患者 232 例
（うち、46 例は Part A でプラセボ投与群であった）

・ TNF-IR 患者 158 例
（うち、51 例は Part A でプラセボ投与群であった）

試験完了被験者数　：合計 301 例

・ bDMARD-naive 患者 202 例

・ TNF-IR 患者 99 例

選択基準

<u>bDMARD-naive 患者、TNF-IR 患者共通</u>

- 18～75 歳の歩行可能な男性又は女性患者
- 男性患者の場合、試験期間中は確実な避妊法を用いることに同意すること
- 以下のいずれかに該当する女性患者
  - 妊娠検査が陰性の妊娠可能な女性患者で、試験期間中、確実な避妊法を用いることに同意した患者
  - 避妊手術（子宮摘出手術、両側卵巣摘出術、又は卵管結紮）を受けている。
  - 46 歳以上で、12 ヵ月間以上月経がみられていない。
  - 40～45 歳で、妊娠検査が陰性であり、12 ヵ月間以上月経がみられず、卵胞刺激ホルモン検査で 40 mIU/mL 未満である。
- 米国リウマチ学会関節リウマチ分類基準（1987 年）により関節リウマチと診断され、ACR の機能分類が Class I、II 又は III の患者
- 28 関節数に基づき、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 以上と定義される活動性関節リウマチを有する患者
- CRP が基準値上限を超える、又はウェスターグレン法による赤血球沈降速度（ESR）が 28 mm/h 以上の患者

<u>bDMARD-naive 患者のみ</u>

- メトトレキサート（MTX）をベースライン（0 週時）の 12 週間以上前から使用しており、かつベースラインの 8 週間以上前からその用量が一定（7.5～25 mg/週）である患者。試験期間中、MTX の用量は一定である必要がある。葉酸の併用については、試験を実施している国及び地域の標準的治療に従う。MTX に加えてヒドロキシクロロキン又は sulfasalazine を使用している場合、ベースラインの 8 週間以上前から一定用量で投与されている患者

<u>TNF-IR 患者のみ</u>

- TNF 阻害剤を 1 種類以上使用している患者で、かつ以下のいずれかに該当すると治験担当医師が判断した患者
  - 承認用量で TNF 阻害剤を 3 ヵ月間以上投与した結果、効果不十分により投与中止した。
  - TNF 阻害剤に対して不忍容である（投与期間は問わない）
- 以下に示すような、1 種類以上の従来の DMARDs を一定の用法・用量で日常的に使用している患者。被験者の安全性に懸念がある場合を除き、試験期間中に DMARDs

の変更は行わないこととした。

- MTX、ヒドロキシクロロキン及び sulfasalazine（投与量の範囲は以下に規定）では、これらの DMARDs の 1～3 剤の併用療法を可能とした。この 3 剤以外の従来の DMARDs を使用する場合は、単剤療法のみ可能とした。
- MTX の場合、ベースラインの 12 週間以上前から使用しており、かつベースラインの 8 週間以上前から一定用量（7.5～25 mg/週）で使用している患者。葉酸の併用については、試験を実施している国及び地域の標準的治療に従う。
- 以下の DMARD の場合、ベースラインの 8 週間以上前から一定用量で使用していること
  - ヒドロキシクロロキン：～400 mg/day
  - sulfasalazine：1000～3000 mg/day
  - レフルノミド：5～20 mg/day
  - アザチオプリン：～150 mg/day 又は 2 mg/kg/day

- その他の従来の DMARDs の場合、ベースラインの 8 週間以上前から一定用量で使用していること。ベースラインの前 8 週間以内及び試験期間中に、シクロスポリンは使用できないこととした。

除外基準

<u>bDMARD-naive 患者、TNF-IR 患者共通</u>

- ベースラインの前 2 週間以内に非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の使用を新たに開始した、又は NSAID の用量を変更した患者
- ベースラインの前 4 週間以内に副腎皮質ステロイドの関節内、筋肉内又は静脈内投与を受けた患者、もしくは試験期間中に非経口の副腎皮質ステロイドを使用する予定の患者。非経口の副腎皮質ステロイドは、12 週時の評価を終了後、Part B でのみ使用可とした。
- ベースラインの前 4 週間以内に、平均 1 日投与量が prednisone 換算で 10 mg を超える経口副腎皮質ステロイドを使用した患者、又は経口副腎皮質ステロイドを一定用量で使用していない患者。経口副腎皮質ステロイドの用量の変更、又は 1 日あたり 10 mg を超える用量での使用は、12 週時の評価を終了後、Part B でのみ可とした。
- ベースラインの前 12 週間以内に生ワクチンの接種を受けた患者、試験期間中に生ワクチンの接種を受ける予定のある患者、又はベースラインの前 12 週間以内にワクチンの臨床試験に参加した患者。治験担当医師は、患者のワクチン接種状況を確認し、治験薬投与前の感染症予防を目的とした成人への生ワクチン以外のワクチン接種については各国のガイドラインに従うこととした。
- 若年性関節リウマチ、血清反応陰性脊椎関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、又は関節症性乾癬などの関節リウマチ以外の全身性炎症状態にあると診断された患者
- 活動性血管炎又はブドウ膜炎を罹患している患者
- フェルティ症候群と診断されている患者
- スクリーニング前 2 ヵ月間以内に、本試験の評価対象となる関節に外科的治療を受けた患者、又は試験期間中に外科的治療を受ける予定の患者

- 過去 5 年間以内にリンパ腫、白血病又は悪性腫瘍に罹患した患者。ただし、切除後、再発がみられない皮膚基底細胞癌、又は皮膚有棘細胞癌を除く。
- 臨床的に重要な心血管疾患、呼吸器疾患、肝疾患、腎疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患もしくは神経疾患を有する、又は既往がある患者で、本治験に参加することにより容認できないリスクが生じる可能性があるか、データの解析に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した患者
- コントロール不良の重大な精神神経系疾患を有すると治験担当医師が判断した患者
- スクリーニング前 3 ヵ月間以内に重篤な感染症の既往がある、又は罹患している患者で、本試験に参加することにより、容認できないリスクが生じる可能性があると治験担当医師が判断した患者
- 病歴、身体所見、胸部レントゲン、又は精製ツベルクリン（PPD）検査の評価に基づいて、活動性結核に罹患している、又はその疑いがある患者。なお、本試験における PPD 皮膚反応陽性とは、皮内投与約 2～3 日後に 5 mm 以上の硬結が認められた場合とした。
- 収縮期血圧>160 mmHg 又は拡張期血圧>100 mmHg のコントロール不良の動脈性高血圧を有する患者
- B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性の患者
- スクリーニングで、臨床的に重要と判断された基準範囲外の臨床検査結果が認められた患者又は以下のいずれかの臨床検査異常値に該当する患者
  - 好中球数が 1500/μL 未満の患者
  - 血小板数が 100,000/μL 未満の患者
  - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 2 倍を上回った患者
  - 総白血球数が 3000/μL 未満の患者
  - ヘモグロビンが 8.5 g/dL 未満の男性患者、又は 8.0 g/dL 未満の女性患者
- 血清クレアチニンが 2.0 mg/dL を上回った患者
- 低γグロブリン血症を有する患者、又は IgG、IgM もしくは IgA が基準値下限を下回った患者
- 臨床的に重要と判断される 12 誘導心電図の異常が認められ、本治験に参加することにより容認できないリスクが生じると治験担当医師が判断した患者
- 過去 1 ヵ月以内に 300 mL を超える献血をした患者
- 本試験に直接関係する実施医療機関の職員又はその近親者である患者
- 治験依頼者の社員又は治験依頼者から委託を受けた者
- 現在、医薬品もしくは医療機器の適応外使用の試験に参加している患者、又は過去 30 日以内（いずれか長い方）にこれらの試験を中止した患者
- 科学的又は医学的に本試験との両立が不可能であると判断される医学的研究に参加している患者
- 本試験の治験薬初回投与前 30 日以内に未承認薬の投与を受けた患者、又は未承認薬

の最終投与後から 5 半減期を経過していない患者

- 本試験を完了又は中止した患者、過去に ixekizumab を用いた他の試験に参加した患者
- 授乳中の女性患者

bDMARD-naive 患者のみ

- TNFα、IL-1、IL-6、T 細胞又は B 細胞などを標的とした生物学的製剤による治療経験がある患者
- 5 種類以上の従来の DMARDs（レフルノミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ヒドロキシクロロキン、金製剤、sulfasalazine など）を承認用量で 3 ヵ月間以上単剤又は併用療法を受けた結果、効果不十分であると治験担当医師が判断した患者
- ベースライン前 8 週間以内に、MTX、ヒドロキシクロロキン又は sulfasalazine 以外の DMARD（金製剤、シクロスポリン、アザチオプリン又は他の免疫抑制剤など）を使用した患者
- ベースライン前 12 週間以内にレフルノミドを使用した患者。コレスチラミンの標準的な使用法によりレフルノミドをウォッシュアウトした場合、レフルノミドの併用禁止期間は 4 週間とした。

TNF-IR 患者のみ

- ベースライン前の以下の期間内に生物学的製剤を併用又は使用した患者
  - エタネルセプト又は anakinra：28 日以内
  - インフリキシマブ又はアダリムマブ：56 日以内
  - アバタセプト：3 ヵ月以内
  - リツキシマブ：12 ヵ月以内
  - その他の生物学的製剤：5 半減期以内
- ベースライン前 8 週間以内にシクロスポリンを使用した患者
- 過去に他の生物学的製剤に対する重篤な過敏症があり、試験に参加することによって、容認できないリスクが生じると治験担当医師が判断した患者

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

Part A

イキセキズマブ（3、10、30、80 又は 180 mg）又はプラセボを 0、1、2、4、6、8 及び 10 週時に計 7 回反復皮下投与した。投与期間は 12 週間とした。

Part B

イキセキズマブ 160 mg を 16、18、20 週時に、その後 60 週時までは 4 週に 1 回、計 13 回反復皮下投与した。投与期間は 48 週間、治験薬の最終投与は 60 週時とした。

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目：

- bDMARD-naive 患者における ACR20 改善率（12 週時）を指標としたイキセキズマ

ブの用量反応性

副次的評価項目：

- ACR20、ACR50、ACR70 及び ACR-N
- ACR コアセットの各項目［圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疼痛度の評価（関節炎）、被験者による疾患活動性の全般的評価、医師による疾患活動性の全般的評価、HAQ-DI、CRP 及び ESR］
- EULAR28
- DAS28-CRP
- 朝のこわばり

＜ヘルスアウトカム＞

HAQ-DI、FACIT-fatigue

＜生体試料分析＞

血清中イキセキズマブ濃度

＜薬物動態＞

母集団薬物動態解析により算出した以下の薬物動態パラメータ：

一次吸収速度定数（K_a）、クリアランス（CL）、コンパートメント間のクリアランス（Q）、中央コンパートメントの分布容積（V2）、末梢コンパートメントの分布容積（V3）、皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ、各パラメータの個体間変動

＜薬力学＞

疾患関連バイオマーカー［リウマトイド因子（RF）、CRP、ESR、抗環状シトルリン化ペプチド抗体（抗 CCP 抗体）］

＜安全性＞

有害事象、TEAE、死亡、注目すべき重要な有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、臨床検査値、免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）、バイタルサイン、身体所見、心電図

解析方法

有効性及び安全性の解析には、最大の解析対象集団（FAS）を用いた。FAS は、無作為化され、治験薬の投与を受けたすべての被験者集団とした。探索的解析を除き、患者集団別（bDMARD-naive 患者及び TNF-IR 患者）に解析した。FAS における解析結果の頑健性を確認するため、有効性の主要な解析を Per Protocol Set（PPS）解析対象集団についても実施した。PPS 解析対象集団は無作為化され、かつ重大な治験実施計画書違反がない被験者集団とした。安全性の解析は、それぞれの患者集団別に加えて、併合した患者集団でも実施した。

Part A における有効性及び安全性の解析では、治験薬初回投与前の最終観測値をベースラインと定義した。Part B では、Part A の無作為化前の最終観測値（ベースライン A）及び Part B での治験薬初回投与前の最終観測値（ベースライン B）を共にベースラインと定義した。

Part A における有効性の解析では、12 週時における欠測値は、特に記載がない限り、最終観測値の代入（last observation carried forward、LOCF）により補完した。12 週時における ACR20、ACR50 及び ACR70 の解析では、欠測値はノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。

＜有効性＞

主要解析：

有効性の主要評価項目は、bDMARD-naive 患者における 12 週時の ACR20 改善率とした。解析には投与量及び投与量の 2 乗を連続値の予測変数とし、プラセボの投与量を 0 mg と仮定したロジスティック回帰モデルを用いた。イキセキズマブの用量反応性は、有意水準を 10%とした尤度比検定（両側）を用いて評価した。主要有効性解析は、PPS 解析対象集団においても実施した。

副次的解析：

患者集団別の解析において、ACR20、ACR50、ACR70、ACR-N、DAS28 及び EULAR28 は片側検定を用い、その他の副次的評価項目は両側検定を用いて解析した。なお、TNF-IR 患者における主要評価項目は、12 週時の ACR20 改善率とした。特に記載がない限り、連続変数の各時点の値及びベースラインからの変化量におけるイキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との比較には、共分散分析（analysis of covariance、ANCOVA）を用いて、最小二乗平均値の差及び p 値を示した。その際、投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした。各カテゴリー変数のイキセキズマブ各投与群とプラセボ投与群との対比較には、Pearson のカイ 2 乗検定を用いた。ただし、Pearson のカイ 2 乗検定が適切でない場合には、Fisher の直接確率計算を用いた。解析はデータが得られたすべての評価時点に対して実施した。疾患関連バイオマーカー及び疾患活動性の評価項目との関係は、Spearman の順位相関係数を用いて評価した。

Part B の解析は、Part B の継続投与期間に移行したすべての被験者を対象とした。有効性のデータを記述的に要約し、統計学的な検定は行わなかった。

＜ヘルスアウトカム＞

HAQ-DI の観測値、ベースラインからの変化量及びベースラインから 0.22 以上の減少、並びに FACIT-fatigue について、有効性評価項目と同じ方法で解析した。

＜薬物動態＞

母集団薬物動態解析には、NONMEM（Version 7）を用い、非線形混合効果モデルにより解析した。母集団薬物動態モデルにおいて、皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、先行の I1F-MC-RHAG 試験で得られた値に固定した。母集団薬物動態解析では、年齢、性別、人種、ベースラインの関節リウマチの治療期間、体格指数（BMI）、体表面積（BSA）、体重、投与量、Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス、modification of diet in renal disease（MDRD）式により算出した推算糸球体濾過速度（eGFR）、治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現、抗イキセキズマブ抗体の抗体価及び患者集団（bDMARD-naive 患者又は TNF-IR 患者）と、イキセキズマブの薬物動態パラメータの関係を評価した。

＜薬物動態／薬力学＞

薬物動態解析より求めた個々の被験者レベルの薬物動態データを用いて逐次解析の手法により、患者集団ごとの曝露量－有効性モデルを構築した。カテゴリー変数である ACR 改善率を記述するために、ロジスティック回帰モデルを用いた。このロジスティック回帰モデルでは、血清中イキセキズマブ濃度、実際には測定されない関節リウマチ症状及び徴候の悪化を示す連続値の潜在変数（American College of Rheumatology latent : ACRL）、及び臨床効果に関する ACR20、ACR50 及び ACR70 の 2 値変数の時間推移の関係をモデル化した。

- 母集団薬力学的パラメータの共変量として、以下の因子を評価した：ベースラインの CRP、ESR、RF、圧痛関節数、腫脹関節数及び関節リウマチの治療期間、DAS28、地域、人種、治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現、並びに抗イキセキズマブ抗体の抗体価

薬物動態及び薬力学モデルのパラメータの推定値、並びに共変量効果とその 90%信頼区間を算出した。

＜安全性＞

安全性の連続変数は t 検定（両側）を用い、カテゴリー変数は Fisher の直接確率計算を用いて解析した。

治験薬投与開始時以降の抗イキセキズマブ抗体発現を、抗体価が希釈倍率でベースラインから 2 段階又は 4 倍以上に上昇した場合と定義した。

Part B の解析は、Part B の継続投与期間に移行したすべての被験者を対象とした。安全性のデータを記述的に要約し、統計学的な検定は行わなかった。

＜被験者数の設定根拠＞

Part A の bDMARD-naive 患者の必要被験者数は、想定される 12 週時の ACR20 改善率をもとに算出した。イキセキズマブ投与群（3、10、30、80 及び 180 mg）とプラセボ投与群における ACR20 改善率に基づき、ロジスティック回帰モデル及び有意水準を両側 10%とした尤度比検定を用いてシミュレーションにより検出力を算出した。イキセキズ

マブの用量反応関係を 94%以上の検出力で検出するのに必要な被験者数は、224 例（プラセボ投与群 48 例、イキセキズマブ 3 mg 投与群 32 例、10 mg 投与群 32 例、30 mg 投与群 32 例、80 mg 投与群 48 例、180 mg 投与群 32 例）であった。さらに、試験期間中の脱落率を約 10%とし、本試験の bDMARD-naive 患者の被験者数を 252 例とした。

Part A の TNF-IR 患者の必要被験者数は、想定される 12 週時の ACR20 改善率をもとに算出した。ACR20 改善率について、イキセキズマブ投与群（80 及び 180 mg）とプラセボ投与群との差を 25%（イキセキズマブ投与群 50% vs プラセボ投与群 25%）と仮定した。この場合、イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群の差を、有意水準を 5%とした Pearson のカイ 2 乗検定（片側）を用いて（多重調整なし）、80%以上の検出力で検出するときに必要な被験者数は、159 例（プラセボ投与群 53 例、イキセキズマブ 80 mg 投与群 53 例、180 mg 投与群 53 例）であった。さらに、試験期間中の脱落率を 10%とし、本試験の TNF-IR 患者の被験者数を 177 例とした。

2.7.6.11.1 試験成績

本項では、試験成績のうち、主要な結果を記載する。

2.7.6.11.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団

Part A

bDMARD-naive 患者における被験者の内訳を図 2.7.6.11-3 に、解析対象集団及び中止理由の内訳を表 2.7.6.11-38 に示す。また、TNF-IR 患者における被験者の内訳を図 2.7.6.11-4 に、解析対象集団及び中止理由の内訳を表 2.7.6.11-39 に示す。

本試験では、80 の実施医療機関で計 683 例がスクリーニングを受けた。そのうち、計 448 例（bDMARD-naive 患者 260 例、TNF-IR 患者 188 例）が Part A で無作為化され、全例が治験薬の投与を受けた。残りの 235 例は不適格例又は無作為化前の中止例であった。

Part A で無作為化された 448 例中 397 例（bDMARD-naive 患者 236 例、TNF-IR 患者 161 例）が Part A を完了した。51 例（bDMARD-naive 患者 24 例、TNF-IR 患者 27 例）が中止し、うち 36 例（bDMARD-naive 患者 17 例、TNF-IR 患者 19 例）は 12 週時以前に中止した。Part A における主な中止理由の内訳は、被験者の意思及び有害事象であった。

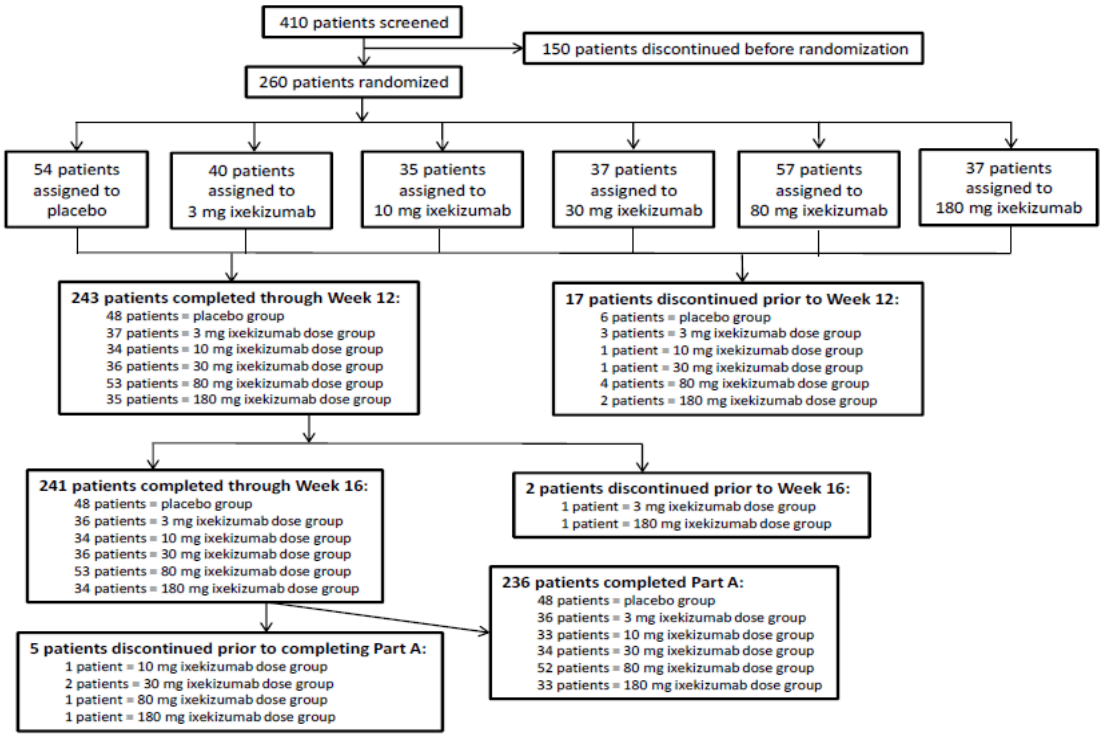
FAS には、無作為化されて治験薬の投与を受けた bDMARD-naive 患者 260 例及び TNF-IR 患者 188 例が含まれた。bDMARD-naive 患者については、197 例が PPS 解析対象集団に含まれた。

Part B

bDMARD-naive 患者における被験者の内訳を図 2.7.6.11-5 に、解析対象集団及び中止理由の内訳を表 2.7.6.11-40 に示す。また、TNF-IR 患者における被験者の内訳を図 2.7.6.11-6 に、解析対象集団及び中止理由の内訳を表 2.7.6.11-41 に示す。

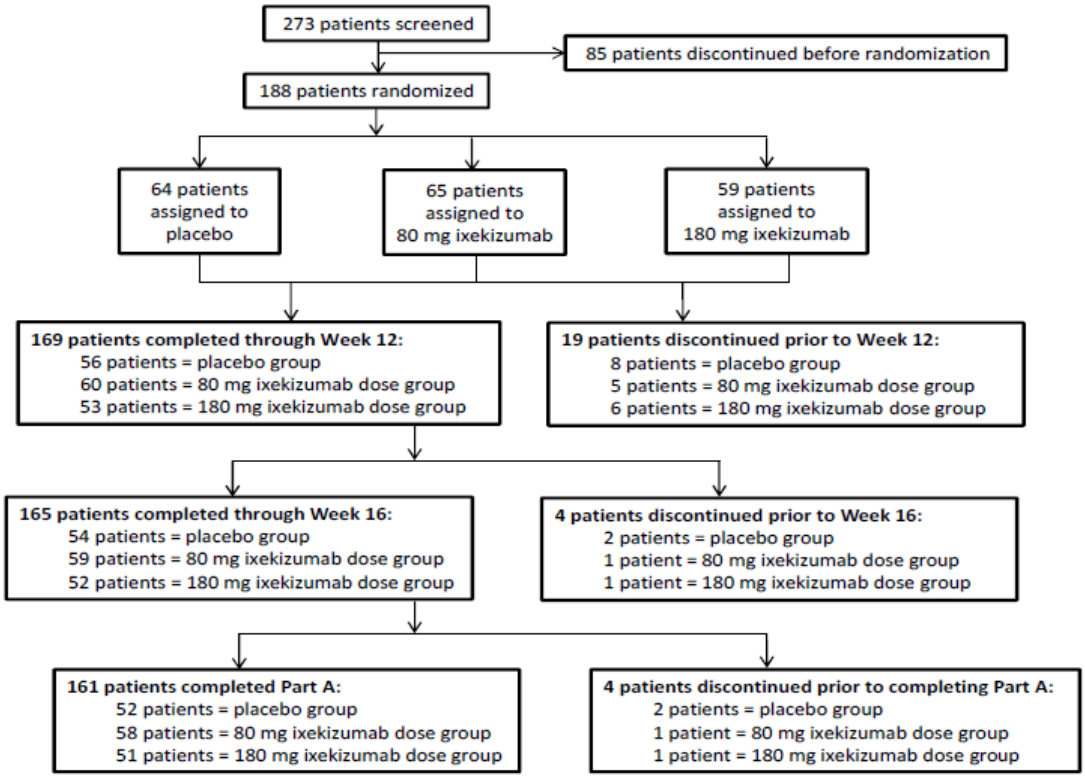
Part A を完了した 397 例中、390 例（bDMARD-naive 患者 232 例、TNF-IR 患者 158 例）が Part B に移行した。そのうち、301 例（bDMARD-naive 患者 202 例、TNF-IR 患者 99 例）が Part B を完了し、89 例（bDMARD-naive 患者 30 例、TNF-IR 患者 59 例）が中止した。Part B の主な中止理由の内訳は、効果不十分及び被験者の意思であった。

Part B における FAS には、Part B で治験薬の投与を受けた bDMARD-naive 患者 232 例及び TNF-IR 患者 158 例が含まれた。Part A でイキセキズマブ 80 mg 投与群であった TNF-IR 患者 1 例が、Part B に参加したものの治験薬を投与することなく試験を中止したため、Part B の FAS から除外された。



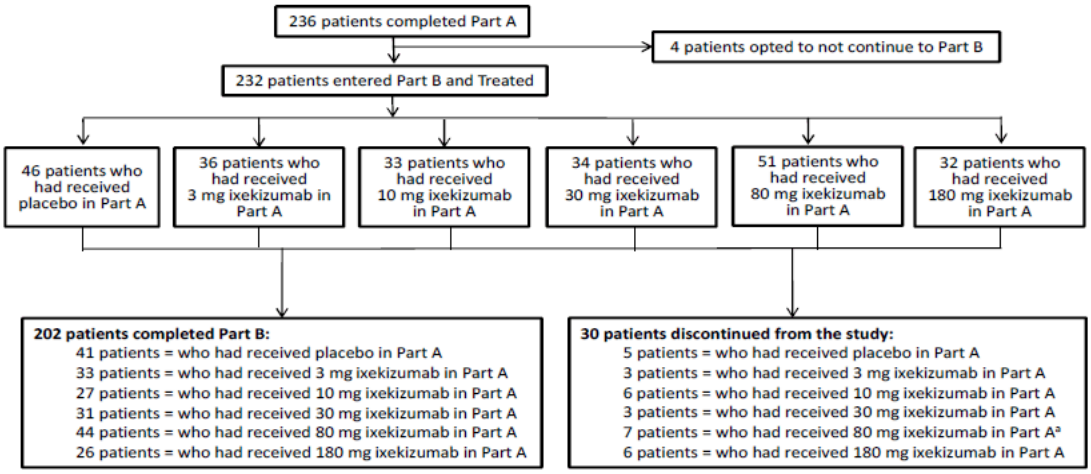
（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.10.1.）

図 2.7.6.11-3　被験者の内訳（bDMARD-naive 患者、Part A）（RHAK 試験）



（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.10.2.）

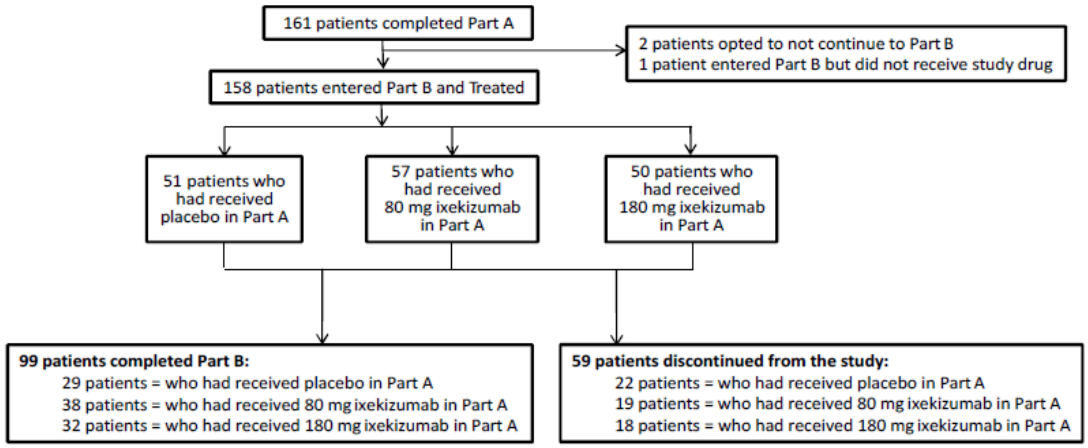
図 2.7.6.11-4　被験者の内訳（TNF-IR 患者、Part A）（RHAK 試験）



[a] Two patients who had received 80 mg ixekizumab in Part A discontinued study drug early in Part B but completed the study.

（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.10.3.）

図 2.7.6.11-5　被験者の内訳（bDMARD-naive 患者、Part B）（RHAK 試験）



（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.10.4.）

図 2.7.6.11-6　被験者の内訳（TNF-IR 患者、Part B）（RHAK 試験）

2.7.6.11.1.2　被験者背景

2.7.6.11.1.2.1　bDMARD-naive 患者

bDMARD-naive 患者の人口統計学的データを表 2.7.6.11-1 に、ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.11-2 に示す。

本試験に参加した bDMARD-naive 患者の 84.6%が女性であり、55.0%が白人及び 30.0%がアジア人であった。全体の平均年齢は 52.8 歳であり、関節リウマチの罹病期間の平均値は 6.8 年であった。

bDMARD-naive 患者における人口統計学的データ及びベースラインの疾患特性は、各投与群で類似していた。

表 2.7.6.11-1　人口統計学的データ（bDMARD-naive 患者、Part A）（RHAK 試験）

Demographic	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	LY2439821 + Placebo (N=260)
Age (yr)								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean	52.99	52.19	53.86	53.03	52.60	52.21	52.74	52.79
SD	10.18	9.67	10.62	12.16	10.91	11.33	10.85	10.70
Median	53.92	52.83	52.61	54.58	53.40	51.78	53.12	53.41
Min	31.8	30.7	34.8	20.8	28.8	27.9	20.8	20.8
Max	69.7	74.7	74.3	73.8	72.4	74.8	74.8	74.8
<18	0	0	0	0	0	0	0	0
>=18 to <65	45 (83.3%)	37 (92.5%)	30 (85.7%)	29 (78.4%)	48 (84.2%)	32 (86.5%)	176 (85.4%)	221 (85.0%)
>=65	9 (16.7%)	3 (7.5%)	5 (14.3%)	8 (21.6%)	9 (15.8%)	5 (13.5%)	30 (14.6%)	39 (15.0%)
Gender								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Male	7 (13.0%)	7 (17.5%)	8 (22.9%)	6 (16.2%)	5 (8.8%)	7 (18.9%)	33 (16.0%)	40 (15.4%)
Female	47 (87.0%)	33 (82.5%)	27 (77.1%)	31 (83.8%)	52 (91.2%)	30 (81.1%)	173 (84.0%)	220 (84.6%)

Note: Percentages are based on the number of non-missing patients (N) of the parameter in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_1_1_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_1_1_a_demo.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Demographic	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	LY2439821 + Placebo (N=260)
Race								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
White	29 (53.7%)	20 (50.0%)	21 (60.0%)	20 (54.1%)	31 (54.4%)	22 (59.5%)	114 (55.3%)	143 (55.0%)
Black	4 (7.4%)	2 (5.0%)	0	1 (2.7%)	3 (5.3%)	1 (2.7%)	7 (3.4%)	11 (4.2%)
Asian	16 (29.6%)	13 (32.5%)	10 (28.6%)	12 (32.4%)	17 (29.8%)	10 (27.0%)	62 (30.1%)	78 (30.0%)
American Indian or Alaska Native	2 (3.7%)	3 (7.5%)	2 (5.7%)	1 (2.7%)	2 (3.5%)	4 (10.8%)	12 (5.8%)	14 (5.4%)
Native Hawaiian/ other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0
Multiple	3 (5.6%)	2 (5.0%)	2 (5.7%)	3 (8.1%)	4 (7.0%)	0	11 (5.3%)	14 (5.4%)

Note: Percentages are based on the number of non-missing patients (N) of the parameter in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_1_1_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_1_1_a_demo.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Demographic	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	LY2439821 + Placebo (N=260)
Height (cm)								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean	160.76	161.16	160.54	160.67	159.95	161.82	160.75	160.75
SD	9.95	9.73	9.95	8.64	8.67	8.18	8.96	9.15
Median	158.00	160.50	160.00	160.00	159.00	161.00	160.00	160.00
Min	142.5	130.0	142.0	140.0	142.0	147.0	130.0	130.0
Max	193.0	182.9	182.9	176.0	190.0	179.1	190.0	193.0
Weight (kg)								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean	69.95	70.34	74.69	72.51	70.76	70.86	71.68	71.32
SD	17.78	15.86	22.67	21.89	16.74	16.33	18.52	18.35
Median	68.15	69.50	74.40	71.20	68.10	68.00	69.50	69.00
Min	42.0	43.2	40.0	39.0	45.0	43.0	39.0	39.0
Max	130.0	106.0	132.7	163.0	114.5	106.5	163.0	163.0

Note: Percentages are based on the number of non-missing patients (N) of the parameter in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_1_1_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_1_1_a_demo.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Demographic	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	LY2439821 + Placebo (N=260)
BMI (kg/m2)								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean	27.04	26.92	28.85	27.90	27.58	27.01	27.62	27.50
SD	6.52	4.75	7.69	7.62	5.83	5.86	6.33	6.36
Median	25.80	27.30	27.30	26.80	26.10	26.20	26.90	26.50
Min	18.7	19.3	16.0	18.3	17.6	17.4	16.0	16.0
Max	50.3	38.0	41.5	63.7	44.0	43.2	63.7	63.7

Note: Percentages are based on the number of non-missing patients (N) of the parameter in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_1_1_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_1_1_a_demo.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.14.26.）

表 2.7.6.11-2　ベースラインの疾患特性（bDMARD-naive 患者、Part A）（RHAK 試験）

Clinical Measurements	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	LY2439821 +Placebo (N=260)
Duration of RA (yr)								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean	6.14	7.66	7.01	7.12	6.94	5.84	6.93	6.76
SD	6.30	7.52	7.58	7.03	7.53	5.21	7.04	6.89
Median	3.80	4.75	5.20	4.30	3.50	3.40	4.25	4.15
Min	0.3	0.3	0.0	0.3	0.2	0.7	0.0	0.0
Max	21.3	37.3	39.2	25.2	35.2	20.3	39.2	39.2
TJC68								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean	28.94	26.91	33.18	28.09	30.88	30.09	29.86	29.67
SD	16.39	15.69	17.65	15.70	15.59	16.08	16.06	16.10
Median	24.35	22.00	33.00	25.40	26.00	26.00	26.40	26.00
Min	5.0	6.6	8.0	3.0	6.0	7.0	3.0	3.0
Max	68.0	61.0	60.0	62.0	67.0	62.0	67.0	68.0
SJC66								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean	19.19	16.91	20.21	17.20	21.40	20.65	19.44	19.38
SD	14.44	14.50	13.30	13.94	13.01	12.77	13.49	13.66
Median	14.50	10.15	18.00	13.00	18.00	18.00	15.00	15.00
Min	2.0	4.0	6.0	1.0	5.0	6.0	1.0	1.0
Max	60.0	56.0	60.0	60.0	58.0	60.0	60.0	60.0

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_2_1_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_2_1_a_baseclinical.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Clinical Measurements	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	LY2439821 +Placebo (N=260)
TJC28								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean	15.90	15.08	18.09	15.70	16.78	16.89	16.50	16.37
SD	7.19	7.22	8.09	7.24	6.61	6.71	7.13	7.13
Median	16.50	13.50	21.00	16.00	16.00	17.00	16.00	16.00
Min	4.0	3.0	3.0	3.0	4.0	3.0	3.0	3.0
Max	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0
SJC28								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean	11.86	10.67	13.54	11.66	13.84	13.84	12.78	12.59
SD	6.76	6.65	6.56	6.94	6.03	6.05	6.48	6.54
Median	9.50	8.00	13.00	9.00	13.00	13.00	11.00	11.00
Min	0.0	0.0	4.0	1.0	3.0	4.0	0.0	0.0
Max	28.0	25.0	28.0	28.0	26.0	28.0	28.0	28.0
Patient's Pain Assessments (by VAS)								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean	61.6	58.9	64.7	65.5	65.8	64.3	63.9	63.4
SD	21.1	19.9	22.1	21.8	20.9	22.4	21.3	21.3
Median	62.0	61.0	68.0	70.0	64.0	68.0	66.0	64.5
Min	15	9	24	3	25	13	3	3
Max	99	99	99	99	98	99	99	99

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_2_1_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_2_1_a_baseclinical.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Clinical Measurements	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	LY2439821 +Placebo (N=260)
Patient's Global Assessments (by VAS)								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean	66.7	60.0	63.6	66.0	63.9	69.3	64.4	64.9
SD	22.0	18.4	20.7	21.7	20.0	22.3	20.6	20.9
Median	71.0	63.0	67.0	70.0	67.0	73.0	67.0	68.5
Min	10	12	22	4	14	24	4	4
Max	99	99	99	98	99	100	100	100
Physician's Global Assessments (by VAS)								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean	60.3	55.7	58.6	59.4	58.2	65.2	59.3	59.5
SD	21.0	18.0	20.8	17.2	20.0	16.1	18.7	19.2
Median	59.5	55.0	57.0	58.0	57.0	64.0	57.0	58.0
Min	14	22	14	21	12	32	12	12
Max	100	100	100	92	100	100	100	100
HAQ-DI								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean	1.481	1.344	1.500	1.696	1.586	1.564	1.540	1.528
SD	0.701	0.647	0.731	0.677	0.659	0.657	0.675	0.680
Median	1.500	1.313	1.500	1.875	1.625	1.500	1.625	1.625
Min	0.000	0.000	0.000	0.125	0.000	0.125	0.000	0.000
Max	3.000	2.750	2.875	2.875	3.000	3.000	3.000	3.000

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_2_1_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_2_1_a_baseclinical.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Clinical Measurements	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	LY2439821 +Placebo (N=260)
C-Reactive Protein, High Sensitivity (milligram/Liter)								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean	19.183	13.030	20.543	14.435	19.483	22.705	18.082	18.311
SD	21.532	11.965	22.374	17.025	19.960	27.887	20.479	20.664
Median	9.605	9.180	10.000	7.250	9.190	10.900	9.275	9.390
Min	0.30	0.68	1.08	0.37	0.25	0.45	0.25	0.25
Max	81.00	48.80	106.00	72.90	75.00	121.00	121.00	121.00
Erythrocyte Sedimentation Rate, Westergren (millimeter/hour)								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean	53.1	51.2	53.0	52.5	57.4	55.7	54.3	54.0
SD	26.9	20.0	27.8	29.4	28.7	25.3	26.4	26.5
Median	42.0	49.5	45.0	46.0	52.0	54.0	49.5	48.0
Min	7	18	14	15	12	19	12	7
Max	120	110	126	129	120	109	129	129
DAS28-CRP								
n	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean	5.868	5.601	6.104	5.752	6.030	6.149	5.930	5.918
SD	1.061	0.836	1.189	1.144	0.951	0.954	1.023	1.030
Median	5.885	5.470	6.010	5.740	6.020	6.350	5.915	5.915
Min	3.89	4.19	3.71	3.09	4.21	3.83	3.09	3.09
Max	7.94	7.48	8.11	7.98	7.98	8.07	8.11	8.11

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_2_1_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_2_1_a_baseclinical.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Clinical Measurements	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	LY2439821 +Placebo (N=260)
Morning Stiffness Duration (minutes)								
n	54	40	34	37	57	37	205	259
Mean	119.6	100.5	115.3	122.6	99.8	117.8	109.9	111.9
SD	117.9	128.0	124.4	159.7	68.0	88.3	113.5	114.2
Median	90.0	60.0	90.0	65.0	90.0	100.0	90.0	90.0
Min	0	0	0	10	5	0	0	0
Max	720	720	720	720	300	420	720	720
Cyclic Citrullinated Peptide (CCP) IGG Antibody (Units/milliliter) (HG0 (CHEM))								
n	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean								
SD								
Median								
Min								
Max								
Cyclic Citrullinated Peptide (CCP) IGG Antibody (Units) (HG2 (IMM/INF))								
n	54	40	35	37	57	36	205	259
Mean	187.7	169.0	192.2	194.6	167.9	163.1	176.2	178.6
SD	146.9	138.0	141.8	136.8	147.9	139.6	140.7	141.8
Median	158.5	151.0	248.0	210.0	146.0	135.5	163.0	163.0
Min	8	8	8	8	8	8	8	8
Max	341	341	341	341	341	341	341	341

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_2_1_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_2_1_a_baseclinical.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Clinical Measurements	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	LY2439821 +Placebo (N=260)
Rheumatoid Factor (kiloUnits/Liter)								
n	53	39	35	37	57	37	205	258
Mean	256.86	180.76	358.49	252.59	265.84	286.12	266.74	264.71
SD	685.57	248.72	610.76	456.51	456.65	454.41	455.10	509.43
Median	74.00	48.00	114.00	72.00	85.00	115.00	88.00	83.50
Min	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
Max	4130.0	1110.0	2620.0	2440.0	2550.0	2380.0	2620.0	4130.0
Weekly dose of Methotrexate (mg/week)								
n	50	38	31	35	53	34	191	241
Mean	13.95	14.28	14.60	14.93	13.58	14.34	14.27	14.20
SD	4.87	4.27	5.13	5.73	3.94	6.16	4.97	4.94
Median	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
Min	2.5	7.5	7.5	0.0	7.5	0.0	0.0	0.0
Max	25.0	20.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_2_1_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_2_1_a_baseclinical.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Clinical Measurements	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	LY2439821 +Placebo (N=260)
Prednisone Dose (mg/day)								
n	27	19	15	22	29	19	104	131
Mean	5.93	6.61	5.90	6.55	5.99	6.76	6.35	6.26
SD	2.29	2.14	2.29	2.48	2.51	2.80	2.44	2.41
Median	5.00	6.00	5.00	6.00	5.00	7.50	5.00	5.00
Min	0.7	4.0	4.0	2.5	0.6	2.0	0.6	0.6
Max	10.0	10.0	10.0	10.0	12.0	10.0	12.0	12.0
Current Use of Prednisone								
Yes	27 (50.0%)	19 (47.5%)	15 (42.9%)	22 (59.5%)	29 (50.9%)	19 (51.4%)	104 (50.5%)	131 (50.4%)
Previous Use of Hydroxychloroquine								
Yes	5 (9.3%)	8 (20.0%)	2 (5.7%)	8 (21.6%)	6 (10.5%)	3 (8.1%)	27 (13.1%)	32 (12.3%)
Previous Use of Sulfasalazine								
Yes	13 (24.1%)	9 (22.5%)	9 (25.7%)	11 (29.7%)	12 (21.1%)	7 (18.9%)	48 (23.3%)	61 (23.5%)
Previous Use of non-Methotrexate DMARDs								
Yes	20 (37.0%)	19 (47.5%)	14 (40.0%)	19 (51.4%)	23 (40.4%)	14 (37.8%)	89 (43.2%)	109 (41.9%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_2_1_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_2_1_a_baseclinical.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.14.27.）

2.7.6.11.1.2.2 TNF-IR 患者の結果

TNF-IR 患者の人口統計学的データを表 2.7.6.11-3 に、ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.11-4 に示す。

本試験に参加した TNF-IR 患者の 86.7%が女性であり、86.2%が白人であった。全体の平均年齢は 53.5 歳であり、関節リウマチの罹病期間の平均値は 11.3 年であった。

TNF-IR 患者における人口統計学的データ及びベースラインの疾患特性は、各投与群で類似していた。

表 2.7.6.11-3　人口統計学的データ（TNF-IR 患者、Part A）（RHAK 試験）

Demographic	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	LY2439821 Combined (N=124)	LY2439821 + Placebo (N=188)
Age (yr)					
n	64	65	59	124	188
Mean	53.19	54.74	52.43	53.64	53.49
SD	10.44	11.12	9.90	10.58	10.50
Median	55.29	56.19	52.32	54.22	54.29
Min	26.3	29.6	31.1	29.6	26.3
Max	72.0	75.3	74.6	75.3	75.3
<18	0	0	0	0	0
>=18 to <65	59 (92.2%)	55 (84.6%)	52 (88.1%)	107 (86.3%)	166 (88.3%)
>=65	5 (7.8%)	10 (15.4%)	7 (11.9%)	17 (13.7%)	22 (11.7%)
Gender					
n	64	65	59	124	188
Male	9 (14.1%)	8 (12.3%)	8 (13.6%)	16 (12.9%)	25 (13.3%)
Female	55 (85.9%)	57 (87.7%)	51 (86.4%)	108 (87.1%)	163 (86.7%)

Note: Percentages are based on the number of non-missing patients (N) of the parameter in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_1_1_b.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_1_1_b_demo.doc
Data:/projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Demographic	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	LY2439821 Combined (N=124)	LY2439821 + Placebo (N=188)
Race					
n	64	65	59	124	188
White	54 (84.4%)	58 (89.2%)	50 (84.7%)	108 (87.1%)	162 (86.2%)
Black	6 (9.4%)	2 (3.1%)	4 (6.8%)	6 (4.8%)	12 (6.4%)
Asian	3 (4.7%)	4 (6.2%)	3 (5.1%)	7 (5.6%)	10 (5.3%)
American Indian or Alaska Native	0	0	2 (3.4%)	2 (1.6%)	2 (1.1%)
Native Hawaiian/other Pacific Islander	0	0	0	0	0
Multiple	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (1.1%)

Note: Percentages are based on the number of non-missing patients (N) of the parameter in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_1_1_b.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_1_1_b_demo.doc
Data:/projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Demographic	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	LY2439821 Combined (N=124)	LY2439821 + Placebo (N=188)
Height (cm)					
n	64	64	58	122	186
Mean	162.02	161.51	163.86	162.63	162.42
SD	7.80	9.55	8.70	9.19	8.72
Median	160.40	162.60	163.50	162.80	162.60
Min	146.1	126.5	148.0	126.5	126.5
Max	185.4	186.7	182.9	186.7	186.7
Weight (kg)					
n	63	65	59	124	187
Mean	77.30	74.86	79.30	76.97	77.08
SD	21.60	17.87	22.71	20.36	20.73
Median	70.40	74.30	72.90	73.50	72.90
Min	48.5	43.6	48.0	43.6	43.6
Max	156.0	127.0	154.2	154.2	156.0

Note: Percentages are based on the number of non-missing patients (N) of the parameter in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_1_1_b.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_1_1_b_demo.doc
Data:/projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Demographic	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	LY2439821 Combined (N=124)	LY2439821 + Placebo (N=188)
BMI (kg/m2)					
n	63	64	58	122	185
Mean	29.36	28.94	29.30	29.11	29.19
SD	7.68	7.38	7.54	7.43	7.50
Median	27.70	28.30	28.70	28.55	28.20
Min	18.3	16.6	18.8	16.6	16.6
Max	57.3	59.7	53.2	59.7	59.7

Note: Percentages are based on the number of non-missing patients (N) of the parameter in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_1_1_b.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_1_1_b_demo.doc
Data:/projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.14.30.）

表 2.7.6.11-4　ベースラインの疾患特性（FAS、TNF-IR 患者、Part A）（RHAK 試験）

Clinical Measurements	Placebo (N=64)	LY243982 80 mg (N=65)	LY243982 180 mg (N=59)	LY243982 Combined (N=124)	LY2439821 +Placebo (N=188)
Duration of RA (yr)					
n	64	65	59	124	188
Mean	9.94	12.97	10.90	11.99	11.29
SD	6.05	9.08	7.34	8.33	7.67
Median	9.45	11.20	8.80	9.75	9.65
Min	0.8	0.7	1.1	0.7	0.7
Max	31.7	42.1	37.2	42.1	42.1
TJC68					
n	64	65	58	123	187
Mean	28.61	27.13	27.33	27.22	27.70
SD	16.72	16.10	15.35	15.69	16.02
Median	25.00	23.00	24.90	23.30	24.00
Min	6.0	6.1	6.0	6.0	6.0
Max	68.0	68.0	64.0	68.0	68.0
SJC66					
n	64	65	58	123	187
Mean	18.79	18.03	17.87	17.96	18.24
SD	10.47	11.90	12.16	11.98	11.46
Median	17.00	16.00	13.00	15.00	16.00
Min	5.1	5.0	4.0	4.0	4.0
Max	52.0	66.0	60.8	66.0	66.0

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_2_1_b.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_2_1_b_baseclinical.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Clinical Measurements	Placebo (N=64)	LY243982 80 mg (N=65)	LY243982 180 mg (N=59)	LY243982 Combined (N=124)	LY2439821 +Placebo (N=188)
TJC28					
n	64	65	59	124	188
Mean	15.49	15.31	14.86	15.09	15.23
SD	7.34	6.78	7.37	7.04	7.13
Median	14.00	13.00	14.00	13.00	13.00
Min	3.0	4.0	3.0	3.0	3.0
Max	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0
SJC28					
n	64	65	59	124	188
Mean	12.51	12.57	11.88	12.24	12.33
SD	6.27	6.05	6.11	6.06	6.12
Median	10.20	11.00	10.00	10.00	10.00
Min	1.0	4.0	3.0	3.0	1.0
Max	25.0	28.0	27.0	28.0	28.0
Patient's Pain Assessments (by VAS)					
n	63	65	56	121	184
Mean	66.7	58.8	58.1	58.5	61.3
SD	19.4	24.4	23.2	23.7	22.6
Median	68.0	62.0	61.0	62.0	63.0
Min	9	2	7	2	2
Max	99	99	98	99	99

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_2_1_b.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_2_1_b_baseclinical.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Clinical Measurements	Placebo (N=64)	LY243982 80 mg (N=65)	LY243982 180 mg (N=59)	LY243982 Combined (N=124)	LY2439821 +Placebo (N=188)
Patient's Global Assessments (by VAS)					
n	63	65	58	123	186
Mean	67.6	61.7	63.2	62.4	64.2
SD	18.9	25.8	22.3	24.2	22.6
Median	71.0	67.0	66.5	67.0	69.0
Min	17	3	6	3	3
Max	99	100	99	100	100
Physician's Global Assessments (by VAS)					
n	64	65	59	124	188
Mean	57.6	61.6	57.4	59.6	58.9
SD	17.0	20.3	19.4	19.9	19.0
Median	54.0	64.0	54.0	60.0	58.0
Min	19	20	3	3	3
Max	98	99	94	99	99
HAQ-DI					
n	64	65	59	124	188
Mean	1.688	1.652	1.494	1.577	1.614
SD	0.595	0.689	0.686	0.690	0.659
Median	1.750	1.750	1.500	1.625	1.625
Min	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Max	2.750	3.000	3.000	3.000	3.000

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_2_1_b.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_2_1_b_baseclinical.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Clinical Measurements	Placebo (N=64)	LY243982 80 mg (N=65)	LY243982 180 mg (N=59)	LY243982 Combined (N=124)	LY2439821 +Placebo (N=188)
C-Reactive Protein, High Sensitivity (milligram/Liter)					
n	64	65	59	124	188
Mean	20.675	20.110	20.905	20.489	20.552
SD	24.180	22.006	25.388	23.581	23.722
Median	14.550	12.800	11.200	11.600	12.700
Min	0.51	0.29	0.56	0.29	0.29
Max	146.00	103.00	119.00	119.00	146.00
Erythrocyte Sedimentation Rate, Westergren (millimeter/hour)					
n	64	65	59	124	188
Mean	53.1	48.2	50.1	49.1	50.5
SD	25.5	26.8	24.5	25.7	25.6
Median	45.5	42.0	45.0	43.5	44.5
Min	9	0	4	0	0
Max	127	120	110	120	127
DAS28-CRP					
n	63	65	58	123	186
Mean	5.946	5.842	5.802	5.823	5.864
SD	1.045	1.032	1.078	1.050	1.047
Median	5.680	5.690	5.760	5.710	5.695
Min	3.90	3.86	3.64	3.64	3.64
Max	8.17	7.91	7.93	7.93	8.17

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_2_1_b.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_2_1_b_baseclinical.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Clinical Measurements	Placebo (N=64)	LY243982 80 mg (N=65)	LY243982 180 mg (N=59)	LY243982 Combined (N=124)	LY2439821 +Placebo (N=188)
Morning Stiffness Duration (minutes)					
n	64	65	58	123	187
Mean	168.7	131.9	112.7	122.8	138.5
SD	203.1	138.7	100.4	122.0	155.6
Median	120.0	90.0	87.5	90.0	90.0
Min	0	0	5	0	0
Max	720	720	480	720	720
Cyclic Citrullinated Peptide (CCP) IGG Antibody (Units/milliliter) (HG0 (CHEM))					
n	7	8	5	13	20
Mean	388.4	399.5	222.4	331.4	351.4
SD	252.2	229.6	228.8	237.2	237.5
Median	550.0	550.0	196.2	354.9	512.8
Min	5	5	5	5	5
Max	550	550	550	550	550
Cyclic Citrullinated Peptide (CCP) IGG Antibody (Units) (HG2 (IMM/INF))					
n	56	55	54	109	165
Mean	184.1	181.7	164.6	173.2	176.9
SD	148.5	148.6	142.6	145.3	146.0
Median	182.5	168.0	123.5	151.0	161.0
Min	8	8	8	8	8
Max	341	341	341	341	341

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_2_1_b.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_2_1_b_baseclinical.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Clinical Measurements	Placebo (N=64)	LY243982 80 mg (N=65)	LY243982 180 mg (N=59)	LY243982 Combined (N=124)	LY2439821 +Placebo (N=188)
Rheumatoid Factor (kiloUnits/Liter)					
n	64	63	59	122	186
Mean	359.02	252.58	211.03	232.49	276.02
SD	1219.80	599.46	335.25	488.30	816.26
Median	53.50	78.00	97.00	79.00	75.00
Min	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
Max	9330.0	4470.0	1660.0	4470.0	9330.0
Weekly dose of Methotrexate (mg/week)					
n	49	55	45	100	149
Mean	16.12	17.50	14.83	16.30	16.24
SD	5.61	4.79	5.73	5.37	5.43
Median	15.00	17.50	15.00	15.00	15.00
Min	2.5	7.5	2.5	2.5	2.5
Max	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_2_1_b.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_2_1_b_baseclinical.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

Clinical Measurements	Placebo (N=64)	LY243982 80 mg (N=65)	LY243982 180 mg (N=59)	LY243982 Combined (N=124)	LY2439821 +Placebo (N=188)
Prednisone Dose (mg/day)					
n	29	36	34	70	99
Mean	6.58	7.01	7.01	7.01	6.89
SD	2.69	2.67	2.64	2.64	2.65
Median	5.00	6.50	7.25	7.00	7.00
Min	1.3	2.0	4.0	2.0	1.3
Max	12.0	10.0	10.0	10.0	12.0
Current Use of Prednisone					
Yes	29 (45.3%)	36 (55.4%)	34 (57.6%)	70 (56.5%)	99 (52.7%)
Previous Use of Hydroxychloroquine					
Yes	6 (9.4%)	14 (21.5%)	7 (11.9%)	21 (16.9%)	27 (14.4%)
Previous Use of Sulfasalazine					
Yes	16 (25.0%)	14 (21.5%)	11 (18.6%)	25 (20.2%)	41 (21.8%)
Previous Use of non-Methotrexate DMARDs					
Yes	31 (48.4%)	33 (50.8%)	21 (35.6%)	54 (43.5%)	85 (45.2%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_2_2_1_b.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_2_2_1_b_baseclinical.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.14.31.）

2.7.6.11.1.3 有効性

2.7.6.11.1.3.1 bDMARD-naive 患者（Part A）

2.7.6.11.1.3.1.1 主要評価項目：ACR20（12 週時）

対数変換した投与量を用いたロジスティック回帰モデルにおける 12 週時の ACR20 改善率を表 2.7.6.11-5（FAS）及び表 2.7.6.11-6（PPS 解析対象集団）に示す。

イキセキズマブ投与群において統計学的に有意な用量反応関係が認められ（p=0.031）、本試験の主要目的であるイキセキズマブの用量反応性が示された。

bDMARD-naive 患者の 12 週時の ACR20 改善率は、FAS ではイキセキズマブ 3 mg 投与群で 46.2%、10 mg 投与群で 52.2%、30 mg 投与群で 55.0%、80 mg 投与群で 55.3%、180 mg 投与群で 54.0%、プラセボ投与群では 34.1%であり、すべてのイキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な改善が認められた（p=0.003～0.027）（表 2.7.6.11-5）。PPS 解析対象集団でも同様の結果が認められ、イキセキズマブ 3 mg 投与群で 43.6%、10 mg 投与群で 50.5%、30 mg 投与群で 55.8%、80 mg 投与群で 59.7%、180 mg 投与群で 62.3%、プラセボ投与群では 33.3%であり、3 mg 投与群を除くすべてのイキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001～p=0.035）（表 2.7.6.11-6）。

表 2.7.6.11-5　対数変換した投与量を用いたロジスティック回帰モデルにおける 12 週時の ACR20 改善率（NRI）
（FAS、bDMARD-naive 患者、Part A）（RHAK 試験）

		LY2439821					
	Placebo (N=54)	3 mg (N=40)	10 mg (N=35)	30 mg (N=37)	80 mg (N=57)	180 mg (N=37)	p-Value
Week 12 (NRI)							
n	54	40	35	37	57	37	
Model-Fitted ACR20	34.1%	46.2%	52.2%	55.0%	55.3%	54.0%	0.031 [1]
p-Value [2]		0.027	0.015	0.006	0.003	0.010	
ED 10	Estimated Dose: 0.8 mg	Fitted Response	Rate: 36.2 %				0.033 [3]
ED 50	Estimated Dose: 2.4 mg	Fitted Response	Rate: 44.7 %				0.029 [3]
ED 90	Estimated Dose: 13.8 mg	Fitted Response	Rate: 53.3 %				0.012 [3]

Footnotes:
NRI=Non-responder Imputation.
[1] 2-sided maximum likelihood ratio test from dose-response logistic regression model with log(dose) and log(dose)*log(dose) as continuous predictor variables.
[2] 1-sided pair-wise comparison based on the delta method that the LY2439821 dose level has a higher fitted response rate than placebo.
[3] 1-sided pair-wise comparison based on the delta method that the estimated dose level has a higher fitted response rate than placebo.

Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_1_1_1_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_1_1_1_a_acr20fulllog.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.11.2.）

表 2.7.6.11-6　対数変換した投与量を用いたロジスティック回帰モデルにおける 12 週時の ACR20 改善率（NRI）
（PPS 解析対象集団、bDMARD-naive 患者、Part A）（RHAK 試験）

		LY2439821					
	Placebo (N=42)	3 mg (N=29)	10 mg (N=28)	30 mg (N=27)	80 mg (N=40)	180 mg (N=31)	p-Value
Week 12 (NRI)							
n	42	29	28	27	40	31	
Model-Fitted ACR20	33.3%	43.6%	50.5%	55.8%	59.7%	62.3%	0.011 [1]
p-Value [2]		0.074	0.035	0.009	0.001	<0.001	
ED 10	Estimated Dose: 0.9 mg	Fitted Response	Rate: 36.2 %				0.103 [3]
ED 50	Estimated Dose: 6.1 mg	Fitted Response	Rate: 47.8 %				0.051 [3]
ED 90	Estimated Dose: 73.5 mg	Fitted Response	Rate: 59.4 %				0.002 [3]

Footnotes:
NRI=Non-responder Imputation.
[1] 2-sided maximum likelihood ratio test from dose-response logistic regression model with log(dose) and log(dose)*log(dose) as continuous predictor variables.
[2] 1-sided pair-wise comparison based on the delta method that the LY2439821 dose level has a higher fitted response rate than placebo.
[3] 1-sided pair-wise comparison based on the delta method that the estimated dose level has a higher fitted response rate than placebo.

Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_1_2_1_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_1_2_1_a_acr20pplog.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.11.4.）

2.7.6.11.1.3.1.2　ACR20、ACR50、ACR70 改善率及び ACR-N

bDMARD-naive 患者における各時点の ACR20、ACR50、ACR70 改善率及び ACR-N を、それぞれ表 2.7.6.11-7、表 2.7.6.11-8、表 2.7.6.11-9 及び表 2.7.6.11-10 に示す。

12 週時の ACR20 改善率における、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群との対比較では、30 mg 投与群を除き、統計学的に有意な差は認められなかった。しかしながら、各イキセキズマブ投与群における ACR20 改善率は、複数の時点でプラセボ投与群よりも統計学的に有意に高かった（p<0.001～p=0.049）（表 2.7.6.11-7）。

各時点の ACR20 改善率について、プラセボ投与群に対する統計学的な有意な差は、30 mg 投与群及び 180 mg 投与群では、治験薬投与開始後 3 日で認められた（それぞれ p=0.025、0.003）。また、1 週時では、3 mg 投与群、30 mg 投与群及び 180 mg 投与群で、プラセボ投与群に対する統計学的に有意な差が認められ（それぞれ p=0.034、0.049 及び p<0.001）、イキセキズマブ投与による臨床的効果が早期からみられた（表 2.7.6.11-7）。

12 週時の ACR50 及び ACR70 改善率は、3 mg 投与群の ACR50 及び ACR70 改善率、並びに 80 mg 投与群の ACR70 改善率を除き、イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意に高かった（p=0.013～0.026）。しかしながら、イキセキズマブ投与群間で明らかな用量反応性は認められなかった（表 2.7.6.11-8 及び表 2.7.6.11-9）。

12 週時の ACR-N は、180 mg 投与群で、プラセボ投与群よりも統計学的に有意に高かった（p=0.048）（表 2.7.6.11-10）。

表 2.7.6.11-7　各時点の ACR20 改善率（NRI）（bDMARD-naive 患者、Part A）（RHAK 試験）

		LY2439821					
	Placebo (N=54)	3 mg (N=40)	10 mg (N=35)	30 mg (N=37)	80 mg (N=57)	180 mg (N=37)	p-Value
Day 1, 2 or Day 3							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	0	0	1(2.9%)	4(10.8%)	0	6(16.2%)	0.001 [1]
p-Value [2]		NA	0.393	0.025	NA	0.003	
Week 1							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	3(5.6%)	8(20.0%)	2(5.7%)	7(18.9%)	6(10.5%)	13(35.1%)	0.004 [1]
p-Value [2]		0.034	0.657	0.049	0.272	<0.001	
Week 2							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	11(20.4%)	11(27.5%)	5(14.3%)	11(29.7%)	8(14.0%)	18(48.6%)	0.051 [1]
p-Value [2]		0.286	0.844	0.218	0.872	0.005	

Note: A non-responder imputation (NRI) method has been used to impute missing data at each time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Cochran-Armitage test.
[2] 1-sided Fisher's Exact test comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo for the 2 levels of response (yes vs. no).
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_2_1_1_a_nri.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_2_1_1_a_acr20_nri.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	p-Value
Week 4							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	13(24.1%)	13(32.5%)	7(20.0%)	10(27.0%)	15(26.3%)	17(45.9%)	0.068 [1]
p-Value [2]		0.251	0.759	0.468	0.479	0.026	
Week 8							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	16(29.6%)	16(40.0%)	12(34.3%)	16(43.2%)	22(38.6%)	22(59.5%)	0.010 [1]
p-Value [2]		0.203	0.408	0.133	0.213	0.004	
Week 12							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	19(35.2%)	18(45.0%)	15(42.9%)	26(70.3%)	29(50.9%)	20(54.1%)	0.011 [1]
p-Value [2]		0.227	0.306	0.001	0.070	0.058	

Note: A non-responder imputation (NRI) method has been used to impute missing data at each time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Cochran-Armitage test.
[2] 1-sided Fisher's Exact test comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo for the 2 levels of response (yes vs. no).
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_2_1_1_a_nri.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_2_1_1_a_acr20_nri.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.11.6.）

表 2.7.6.11-8　各時点の ACR50 改善率（NRI）（FAS、bDMARD-naive 患者、Part A）（RHAK 試験）

		LY2439821					
	Placebo (N=54)	3 mg (N=40)	10 mg (N=35)	30 mg (N=37)	80 mg (N=57)	180 mg (N=37)	p-Value
Day 1, 2 or Day 3							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	0	0	1(2.9%)	1(2.7%)	0	1(2.7%)	0.188 [1]
p-Value [2]		NA	0.393	0.407	NA	0.407	
Week 1							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	0	1(2.5%)	1(2.9%)	2(5.4%)	1(1.8%)	2(5.4%)	0.098 [1]
p-Value [2]		0.426	0.393	0.163	0.514	0.163	
Week 2							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	1(1.9%)	1(2.5%)	1(2.9%)	2(5.4%)	2(3.5%)	4(10.8%)	0.037 [1]
p-Value [2]		0.673	0.635	0.360	0.520	0.086	

Note: A non-responder imputation (NRI) method has been used to impute missing data at each time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Cochran-Armitage test.
[2] 1-sided Fisher's Exact test comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo for the 2 levels of response (yes vs. no).
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_2_2_1_a_nri.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_2_2_1_1_a_acr50_nri.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	p-Value
Week 4							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	2(3.7%)	3(7.5%)	2(5.7%)	3(8.1%)	4(7.0%)	7(18.9%)	0.020 [1]
p-Value [2]		0.359	0.515	0.325	0.366	0.022	
Week 8							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	6(11.1%)	4(10.0%)	9(25.7%)	4(10.8%)	10(17.5%)	9(24.3%)	0.056 [1]
p-Value [2]		0.691	0.067	0.644	0.245	0.085	
Week 12							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	5(9.3%)	7(17.5%)	10(28.6%)	11(29.7%)	15(26.3%)	10(27.0%)	0.008 [1]
p-Value [2]		0.191	0.019	0.013	0.017	0.026	

Note: A non-responder imputation (NRI) method has been used to impute missing data at each time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Cochran-Armitage test.
[2] 1-sided Fisher's Exact test comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo for the 2 levels of response (yes vs. no).
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_2_2_1_a_nri.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_2_2_1_1_a_acr50_nri.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.11.7.）

表 2.7.6.11-9　各時点の ACR70 改善率（NRI）（FAS、bDMARD-naive 患者、Part A）（RHAK 試験）

	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	p-Value
Day 1, 2 or Day 3							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	0	0	0	0	0	0	NA
p-Value [2]		NA	NA	NA	NA	NA	
Week 1							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	0	0	0	0	0	1(2.7%)	0.072 [1]
p-Value [2]		NA	NA	NA	NA	0.407	
Week 2							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	0	0	0	0	0	2(5.4%)	0.019 [1]
p-Value [2]		NA	NA	NA	NA	0.163	

Note: A non-responder imputation (NRI) method has been used to impute missing data at each time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Cochran-Armitage test.
[2] 1-sided Fisher's Exact test comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo for the 2 levels of response (yes vs. no).
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_2_3_1_a_nri.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_2_3_1_1_a_acr70_nri.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	p-Value
Week 4							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	0	0	2(5.7%)	0	2(3.5%)	1(2.7%)	0.108 [1]
p-Value [2]		NA	0.152	NA	0.261	0.407	
Week 8							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	1(1.9%)	0	3(8.6%)	1(2.7%)	3(5.3%)	2(5.4%)	0.113 [1]
p-Value [2]		1.000	0.166	0.651	0.330	0.360	
Week 12							
n	54	40	35	37	57	37	
Response	1(1.9%)	2(5.0%)	5(14.3%)	5(13.5%)	4(7.0%)	5(13.5%)	0.034 [1]
p-Value [2]		0.388	0.033	0.039	0.199	0.039	

Note: A non-responder imputation (NRI) method has been used to impute missing data at each time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Cochran-Armitage test.
[2] 1-sided Fisher's Exact test comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo for the 2 levels of response (yes vs. no).
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_2_3_1_a_nri.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_2_3_1_1_a_acr70_nri.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.11.8.）

表 2.7.6.11-10 各時点の ACR-N（LOCF）（bDMARD-naive 患者、Part A）（RHAK 試験）

	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	p-Value
Day 1, 2 or Day 3							
n	53	39	35	36	56	37	
Mean	-12.614	-35.943	-3.361	-20.078	-8.946	-5.597	0.004 [1]
SD	25.296	124.285	23.157	76.756	25.163	36.719	
Median	-4.760	-3.280	0.000	-6.145	0.000	0.000	
Min	-138.46	-766.67	-100.00	-433.33	-128.57	-100.00	
Max	14.29	12.00	64.29	52.00	14.29	57.14	
p-Value [2]		0.965	0.243	0.714	0.377	0.296	
Week 1							
n	52	39	34	36	55	37	
Mean	-8.938	-22.092	-14.289	-18.090	-2.759	3.828	0.004 [1]
SD	27.917	120.986	64.277	82.254	26.663	40.308	
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	8.330	
Min	-133.33	-733.33	-359.62	-400.00	-100.00	-100.00	
Max	25.97	62.50	50.00	68.00	56.52	70.59	
p-Value [2]		0.827	0.644	0.739	0.314	0.184	

Note: If at least one of the seven ACR component is non-missing at a time point, the last observation carried forward (LOCF) method is used to impute the missing values before calculating the ACR-N score for that time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Spearman non-parametric correlation analysis.
[2] 1-sided ANOVA with treatment as the fixed factor comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_4_1_1_a_acrn_locf.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_4_1_1_a_acrn_locf.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

		LY2439821					
	Placebo (N=54)	3 mg (N=40)	10 mg (N=35)	30 mg (N=37)	80 mg (N=57)	180 mg (N=37)	p-Value
Week 2							
n	52	38	34	36	55	37	
Mean	-6.065	-18.835	-8.101	-10.356	-4.500	13.290	0.013 [1]
SD	32.279	120.252	49.677	82.549	30.935	35.516	
Median	0.000	0.000	0.000	5.755	0.000	17.720	
Min	-130.00	-700.00	-238.46	-400.00	-100.00	-100.00	
Max	56.76	61.70	68.18	62.32	66.67	76.88	
p-Value [2]		0.825	0.557	0.621	0.450	0.080	
Week 4							
n	52	38	34	36	56	36	
Mean	-3.662	-15.189	2.900	-2.923	-0.203	12.144	0.013 [1]
SD	35.685	129.774	34.379	62.696	50.071	49.066	
Median	0.000	8.220	6.350	6.955	6.275	16.260	
Min	-130.00	-766.67	-100.00	-300.00	-233.33	-175.00	
Max	61.54	57.14	81.82	58.33	80.00	81.54	
p-Value [2]		0.791	0.327	0.480	0.394	0.137	

Note: If at least one of the seven ACR component is non-missing at a time point, the last observation carried forward (LOCF) method is used to impute the missing values before calculating the ACR-N score for that time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Spearman non-parametric correlation analysis.
[2] 1-sided ANOVA with treatment as the fixed factor comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_4_1_1_a_acrn_locf.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_4_1_1_a_acrn_locf.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	p-Value
Week 8							
n	50	37	34	36	54	35	
Mean	0.025	-10.090	16.513	6.201	11.344	24.027	0.008 [1]
SD	48.162	143.144	33.933	53.471	42.317	35.981	
Median	2.120	13.330	6.030	18.465	13.115	25.000	
Min	-200.00	-833.33	-33.33	-200.00	-142.86	-100.00	
Max	71.43	63.16	76.47	75.00	81.82	76.25	
p-Value [2]		0.752	0.140	0.340	0.201	0.057	
Week 12							
n	47	36	34	36	54	35	
Mean	-11.034	-0.699	15.162	11.137	18.351	23.375	0.011 [1]
SD	104.809	139.786	51.130	128.516	41.493	42.173	
Median	0.000	20.255	16.740	32.055	23.305	28.570	
Min	-635.48	-800.00	-125.00	-700.00	-100.00	-100.00	
Max	72.97	78.72	95.00	86.96	87.50	90.54	
p-Value [2]		0.307	0.104	0.139	0.056	0.048	

Note: If at least one of the seven ACR component is non-missing at a time point, the last observation carried forward (LOCF) method is used to impute the missing values before calculating the ACR-N score for that time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Spearman non-parametric correlation analysis.
[2] 1-sided ANOVA with treatment as the fixed factor comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_4_1_1_a_acrn_locf.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_4_1_1_a_acrn_locf.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.11.9.）

2.7.6.11.1.3.1.3　ACR コアセットの各項目

bDMARD-naive 患者における圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疼痛度の評価（関節炎）、被験者による疾患活動性の全般的評価、医師による疾患活動性の全般的評価、HAQ-DI 及び CRP の経時的変化を、それぞれ図 2.7.6.11-7、図 2.7.6.11-8、図 2.7.6.11-9、図 2.7.6.11-10、図 2.7.6.11-11、図 2.7.6.11-12 及び図 2.7.6.11-13 に示す。

圧痛関節数におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）について、12 週時（LOCF）に、すべてのイキセキズマブ投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（p<0.001～p=0.042）。また、16 週時には、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p=0.004 及び 0.025）。

腫脹関節数におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）について、12 週時（LOCF）に、3 mg 投与群を除くイキセキズマブ投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（p=0.001～0.028）。また、16 週時には、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p=0.006 及び 0.042）。

被験者による疼痛度の評価（関節炎）におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）について、12 週時（LOCF）に、30 mg 投与群及び 80 mg 投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p=0.006 及び 0.042）。また、16 週時に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の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

被験者による疾患活動性の全般的評価におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）について、12 週時（LOCF）に 30 mg 投与群及び 180 mg 投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p=0.030 及び 0.039）。また、16 週時に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の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

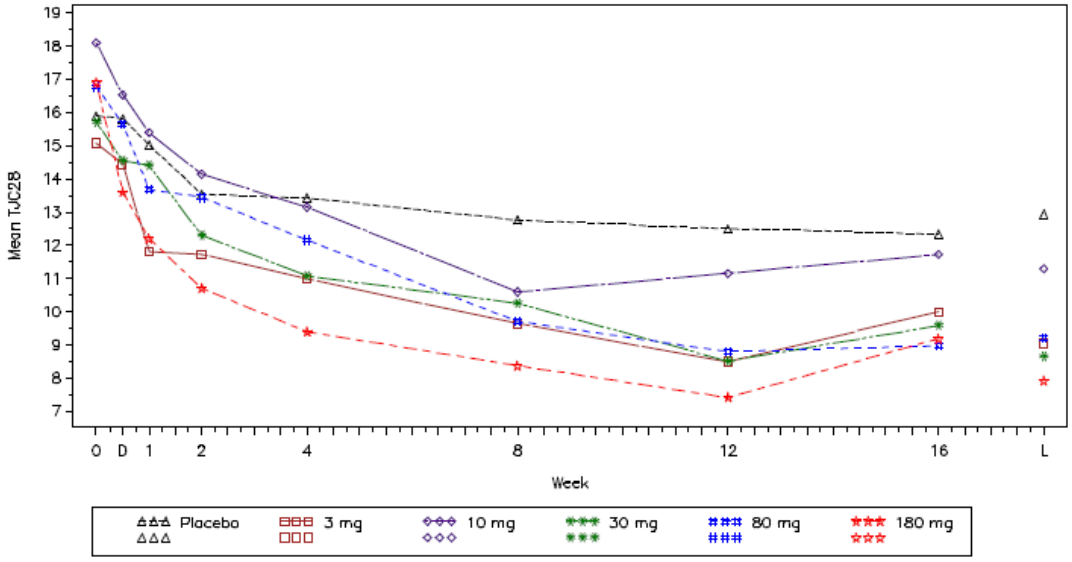
医師による疾患活動性の全般的評価におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）について、12 週時（LOCF）に、30 mg 投与群、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（p=0.008～0.013）。また、16 週時にはいずれのイキセキズマブ投与群でもプラセボ投与群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

HAQ-DI におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）について、12 週時（LOCF）に、30 mg 投与群、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（p=0.030～0.038）。また、16 週時には、10 mg 投与群、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（p=0.029～0.048）。

CRP の平均値について、イキセキズマブ投与群はプラセボ投与群よりも速やかに減少し、1 週時にはほぼ最小値となった。30 mg 投与群、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群において、1 週時以降の CRP の平均値はほぼ一定であった。12 週時の CRP の最小二乗平

均値（LOCF）は、すべてのイキセキズマブ投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意に低かった（p<0.001～p=0.012）。

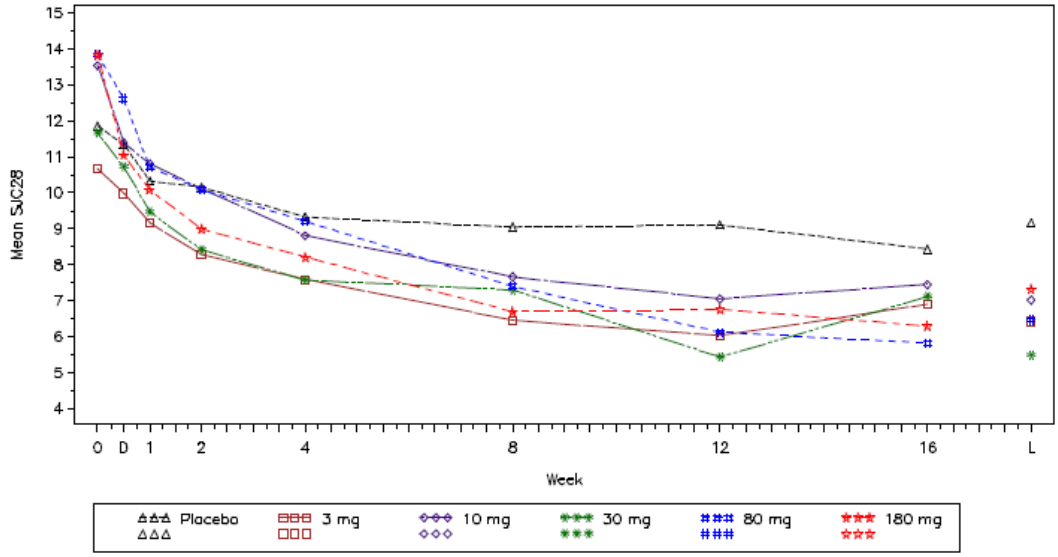
ESR の平均値について、1 週時以降すべてのイキセキズマブ投与群でほぼ一定であった。12 週時の ESR の最小二乗平均値（LOCF）は、3 mg 投与群及び 30 mg 投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意に低かった（それぞれ p=0.029 及び 0.019）。また、16 週時には、10 mg 投与群を除くすべてのイキセキズマブ投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意に低かった（p=0.008～0.027）。



NOTE: D=Day 1, 2 or Day 3.
NOTE: L=Week 12 LOCF.

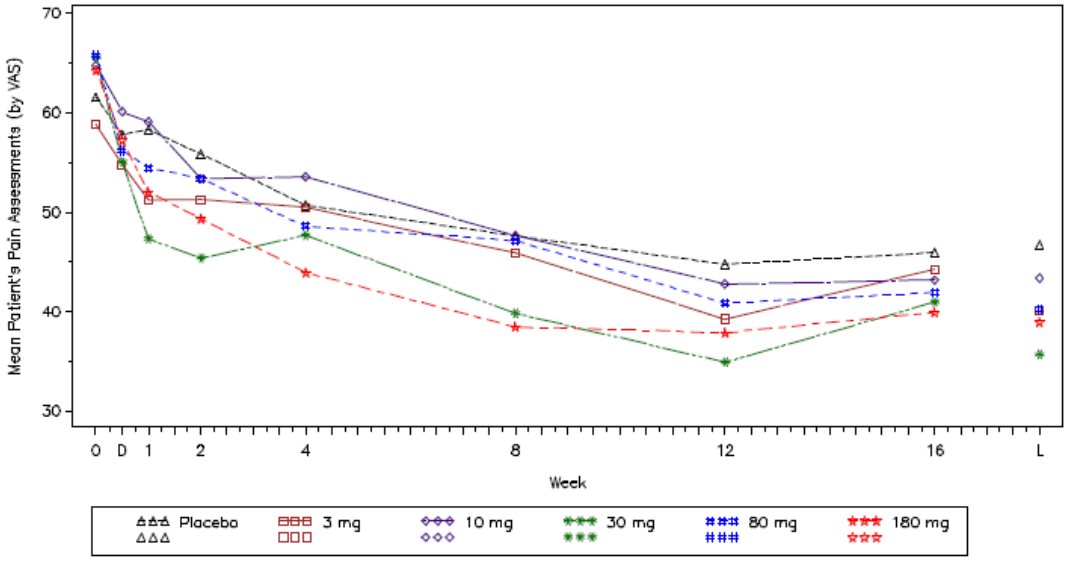
（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.14.9.）

図 2.7.6.11-7 圧痛関節数の経時的変化（bDMARD-naive 患者、Part A）
（RHAK 試験）



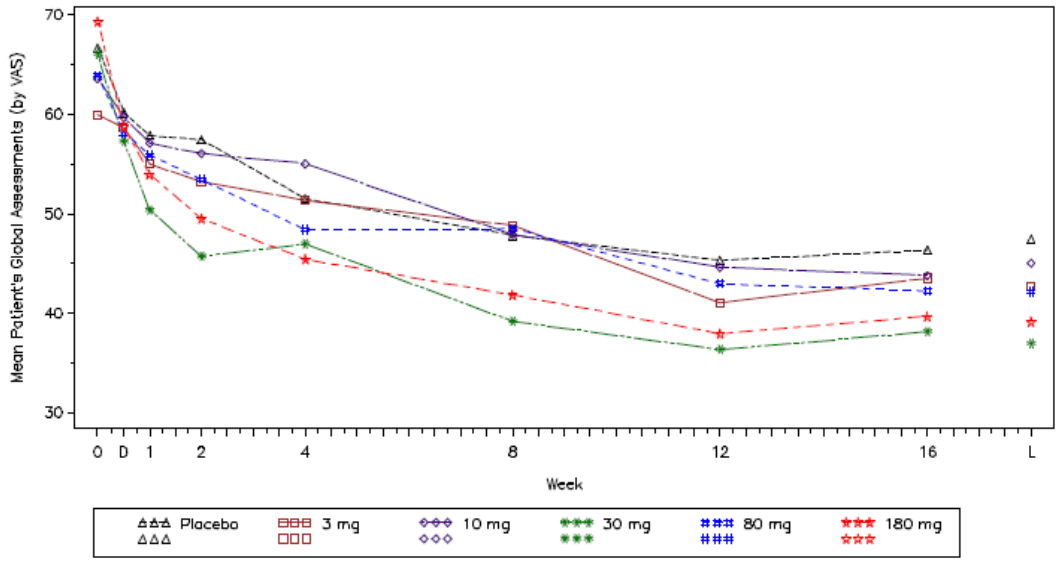
NOTE: D=Day 1, 2 or Day 3.
NOTE: L=Week 12 LOCF
（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.14.10.）

図 2.7.6.11-8　腫脹関節数の経時的変化（bDMARD-naive 患者、Part A）（RHAK 試験）



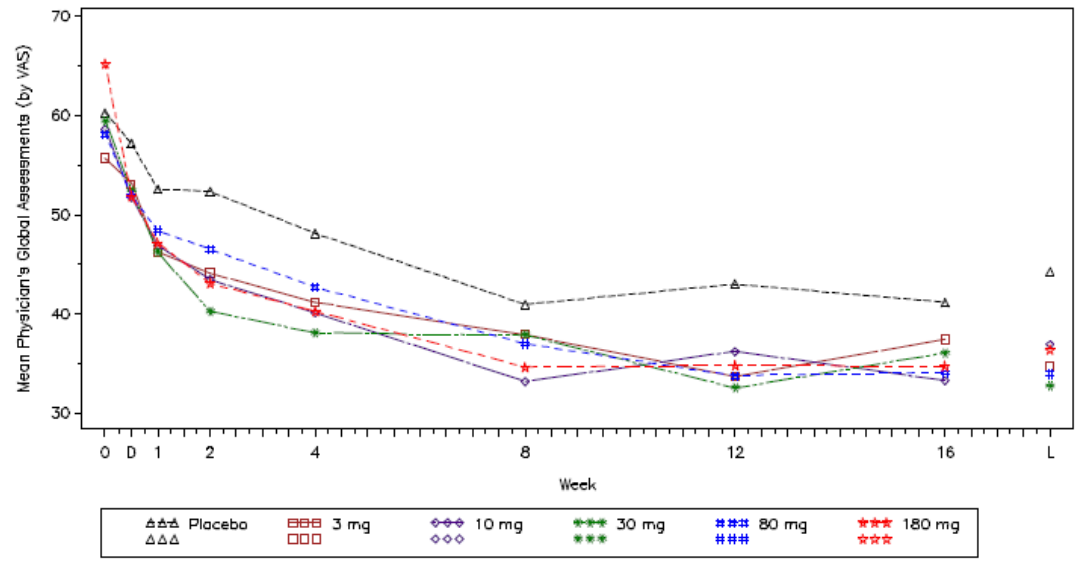
NOTE: D=Day 1, 2 or Day 3.
NOTE: L=Week 12 LOCF
（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.14.11.）

図 2.7.6.11-9　被験者による疼痛度の評価（関節炎）の経時的変化（bDMARD-naive 患者、Part A）（RHAK 試験）



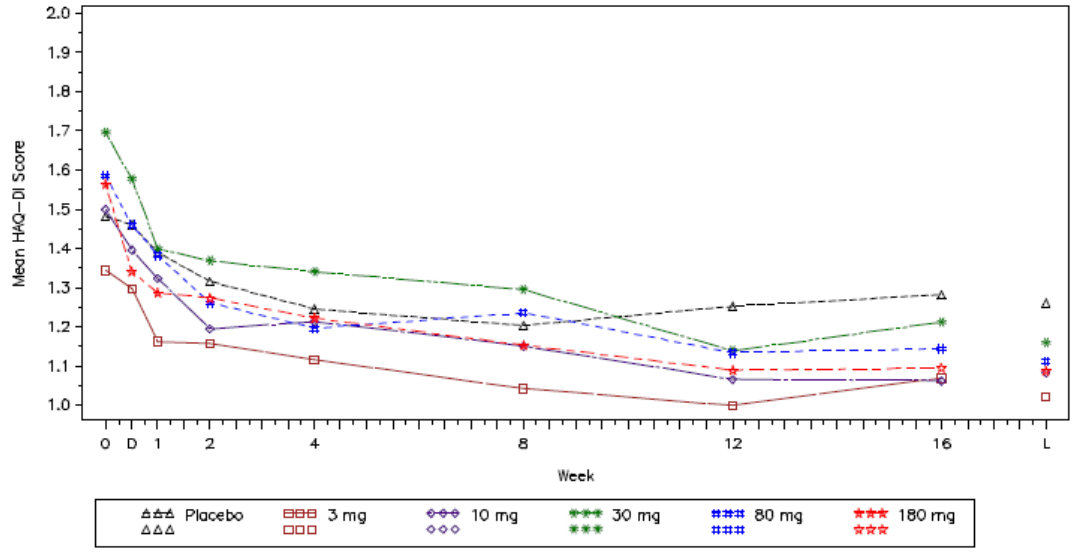
NOTE: D=Day 1, 2 or Day 3.
NOTE: L=Week 12 LOCF.
（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.14.12.）

図 2.7.6.11-10 被験者による疾患活動性の全般的評価の経時的変化
（bDMARD-naive 患者、Part A）（RHAK 試験）



NOTE: D=Day 1, 2 or Day 3.
NOTE: L=Week 12 LOCF.
（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.14.13.）

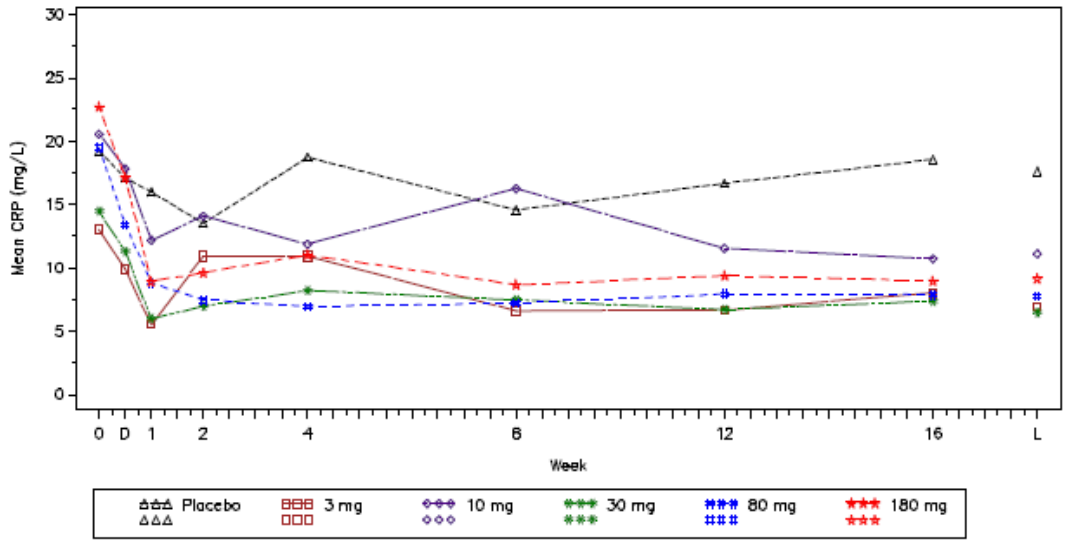
図 2.7.6.11-11 医師による疾患活動性の全般的評価の経時的変化
（bDMARD-naive 患者、Part A）（RHAK 試験）



NOTE: D=Day 1, 2 or Day 3.
NOTE: L=Week 12 LOCF.

（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.14.14.）

図 2.7.6.11-12 HAQ-DI の経時的変化（bDMARD-naive 患者、Part A）（RHAK 試験）



NOTE: D=Day 1, 2 or Day 3.
NOTE: L=Week 12 LOCF.
CRP=C-Reactive Protein, High Sensitivity.

（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.14.15.）

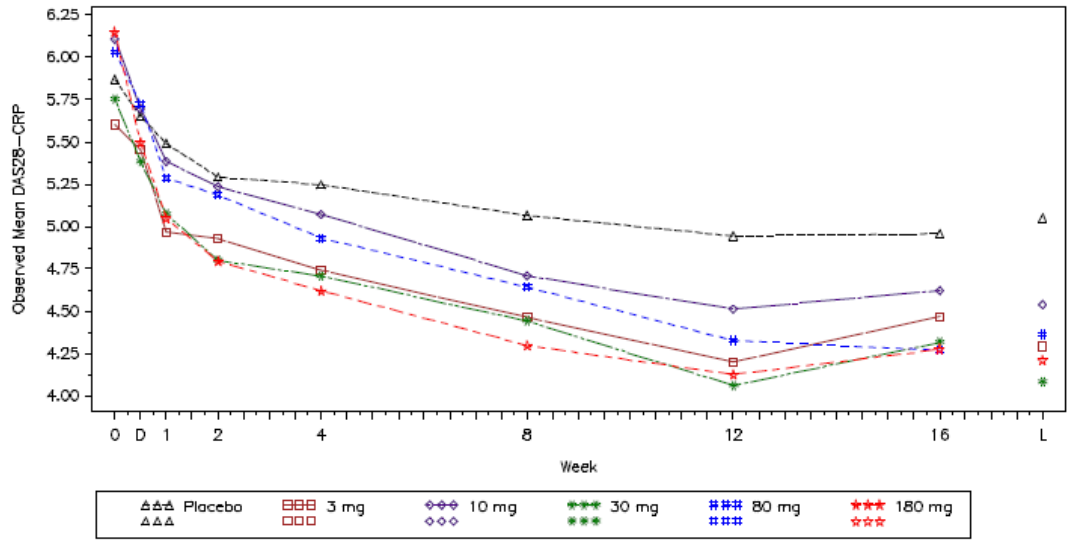
図 2.7.6.11-13 CRP の経時的変化（bDMARD-naive 患者、Part A）（RHAK 試験）

2.7.6.11.1.3.1.4　DAS28

bDMARD-naive 患者における、DAS28-CRP の経時的変化を図 2.7.6.11-14 に示す。

DAS28-CRP におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）について、治験薬投与開始後 3 日に、10 mg 投与群及び 180 mg 投与群でプラセボ投与群よりも統計学

的に有意な減少が認められた（それぞれ p=0.049 及び p<0.001）。また、1 週時では、すべてのイキセキズマブ投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（p<0.001～p=0.026）。DAS28-CRP における減少は 12 週時まで継続した。



NOTE: D=Day 1, 2 or Day 3.
NOTE: L=Week 12 LOCF.
DAS28—CRP=Disease Activity DAS28 C—Reactive Protein, High Sensitivity.
（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.14.16.）

図 2.7.6.11-14 DAS28-CRP の経時的変化（bDMARD-naive 患者、Part A）
（RHAK 試験）

2.7.6.11.1.3.2　TNF-IR 患者の成績（Part A）

2.7.6.11.1.3.2.1　ACR20、ACR50、ACR70 改善率及び ACR-N

TNF-IR 患者における ACR20、ACR50、ACR70 改善率及び ACR-N を、それぞれ表 2.7.6.11-11、表 2.7.6.11-12、表 2.7.6.11-13 及び表 2.7.6.11-14 に示す。

ACR20 改善率（NRI）は、治験薬投与開始後 3 日において、180 mg 投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意に高かった（p=0.005）。1 週時以降は、12 週時までのすべての時点において、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群の両方で、プラセボ投与群よりも統計学的に有意に高く（それぞれ p=0.001～0.047、p<0.001～p=0.047）、12 週時の ACR20 改善率（NRI）は 80 mg 投与群で 40.0%、180 mg 投与群で 39.0%、プラセボ投与群で 23.4%であった。

ACR50 改善率（NRI）は、12 週時において、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群でプラセボ投与群よりも高く、80 mg 投与群ではプラセボ投与群に対して統計学的に有意な差が認められた（p=0.039）。

ACR70 改善率（NRI）は、12 週時において、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群でプラセボ投与群よりも高かったものの、統計学的に有意な差は認められなかった。

ACR-N は、12 週時において、180 mg 投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意に高かった（p=0.029）。

TNF-IR 患者における 12 週時及び 16 週時の ACR-N 改善に、180 mg 投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.11-11 各時点の ACR20 改善率（NRI）（TNF-IR 患者、Part A）（RHAK 試験）

	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	p-Value
Day 1, 2 or Day 3				
n	64	65	59	
Response	2(3.1%)	5(7.7%)	11(18.6%)	0.002 [1]
p-Value [2]		0.226	0.005	
Week 1				
n	64	65	59	
Response	6(9.4%)	14(21.5%)	19(32.2%)	0.001 [1]
p-Value [2]		0.047	0.002	
Week 2				
n	64	65	59	
Response	6(9.4%)	18(27.7%)	23(39.0%)	<0.001 [1]
p-Value [2]		0.007	<0.001	

Note: A non-responder imputation (NRI) method has been used to impute missing data at each time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Cochran-Armitage test.
[2] 1-sided Fisher's Exact test comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo for the 2 levels of response (yes vs. no).
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_2_1_1_b_nri.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_2_1_1_b_acr20_nri.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	p-Value
Week 4				
n	64	65	59	
Response	8(12.5%)	25(38.5%)	22(37.3%)	0.001 [1]
p-Value [2]		0.001	0.001	
Week 8				
n	64	65	59	
Response	11(17.2%)	26(40.0%)	24(40.7%)	0.002 [1]
p-Value [2]		0.004	0.003	
Week 12				
n	64	65	59	
Response	15(23.4%)	26(40.0%)	23(39.0%)	0.032 [1]
p-Value [2]		0.033	0.047	

Note: A non-responder imputation (NRI) method has been used to impute missing data at each time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Cochran-Armitage test.
[2] 1-sided Fisher's Exact test comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo for the 2 levels of response (yes vs. no).
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_2_1_1_b_nri.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_2_1_1_b_acr20_nri.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.11.5.）

表 2.7.6.11-12 各時点の ACR50 改善率（NRI）（TNF-IR 患者、Part A）（RHAK 試験）

	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 (N=59)	P-value
Day 1, 2 or Day 3				
n	64	65	59	
Response	0	1(1.5%)	3(5.1%)	0.046 [1]
P-value [2]		0.504	0.107	
Week 1				
n	64	65	59	
Response	0	4(6.2%)	4(6.8%)	0.019 [1]
P-value [2]		0.061	0.050	
Week 2				
n	64	65	59	
Response	1(1.6%)	5(7.7%)	5(8.5%)	0.036 [1]
P-value [2]		0.107	0.086	
Week 4				
n	64	65	59	
Response	2(3.1%)	6(9.2%)	10(16.9%)	0.008 [1]
P-value [2]		0.142	0.010	

Note: A non-responder imputation (NRI) method has been used to impute missing data at each time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Cochran-Armitage test.
[2] 1-sided Fisher's Exact test comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo for the 2 levels of response yes vs. no.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_2_2_1_b_nri.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_2_2_1_1_b_acr50_nri.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 (N=59)	P-value
Week 8				
n	64	65	59	
Response	5(7.8%)	10(15.4%)	15(25.4%)	0.007 [1]
P-value [2]		0.143	0.008	
Week 12				
n	64	65	59	
Response	5(7.8%)	13(20.0%)	10(16.9%)	0.033 [1]
P-value [2]		0.039	0.102	

Note: A non-responder imputation (NRI) method has been used to impute missing data at each time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Cochran-Armitage test.
[2] 1-sided Fisher's Exact test comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo for the 2 levels of response yes vs. no.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_2_2_1_b_nri.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_2_2_1_1_b_acr50_nri.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.11.14.）

表 2.7.6.11-13 各時点の ACR70 改善率（NRI）（TNF-IR 患者、Part A）（RHAK 試験）

	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	p-Value
Day 1, 2 or Day 3				
n	64	65	59	
Response	0	0	0	NA
p-Value [2]		NA	NA	
Week 1				
n	64	65	59	
Response	0	0	1(1.7%)	0.171 [1]
p-Value [2]		NA	0.480	
Week 2				
n	64	65	59	
Response	0	2(3.1%)	2(3.4%)	0.074 [1]
p-Value [2]		0.252	0.228	
Week 4				
n	64	65	59	
Response	0	3(4.6%)	4(6.8%)	0.022 [1]
p-Value [2]		0.125	0.050	

Note: A non-responder imputation (NRI) method has been used to impute missing data at each time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Cochran-Armitage test.
[2] 1-sided Fisher's Exact test comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo for the 2 levels of response yes vs. no.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_2_3_1_b_nri.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_2_3_1_1_b_acr70_nri.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	p-Value
Week 8				
n	64	65	59	
Response	2(3.1%)	4(6.2%)	8(13.6%)	0.030 [1]
p-Value [2]		0.347	0.036	
Week 12				
n	64	65	59	
Response	2(3.1%)	2(3.1%)	6(10.2%)	0.101 [1]
p-Value [2]		0.696	0.112	

Note: A non-responder imputation (NRI) method has been used to impute missing data at each time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Cochran-Armitage test.
[2] 1-sided Fisher's Exact test comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo for the 2 levels of response yes vs. no.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_2_3_1_b_nri.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_2_3_1_1_b_acr70_nri.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.11.15.）

表 2.7.6.11-14 各時点の ACR-N（LOCF）（TNF-IR 患者、Part A）（RHAK 試験）

	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	p-Value
Day 1, 2 or Day 3				
n	61	61	58	
Mean	-12.994	-11.232	-3.042	0.001 [1]
SD	26.264	38.758	37.070	
Median	-6.670	0.000	2.505	
Min	-100.00	-225.00	-170.00	
Max	25.00	50.00	52.78	
p-Value [2]		0.389	0.058	
Week 1				
n	63	64	58	
Mean	-11.917	-7.092	4.541	0.001 [1]
SD	36.659	43.598	36.585	
Median	-2.780	0.000	3.630	
Min	-200.00	-252.17	-100.00	
Max	44.44	63.64	72.73	
p-Value [2]		0.244	0.011	

Note: If at least one of the seven ACR component is non-missing at a time point, the last observation carried forward (LOCF) method is used to impute the missing values before calculating the ACR-N score for that time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Spearman non-parametric correlation analysis
[2] 1-sided ANOVA with treatment as the fixed factor comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_4_1_1_b_acrn_locf.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_4_1_b_acrn_locf.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	p-Value
Week 2				
n	64	64	59	
Mean	-15.154	4.191	3.453	<0.001 [1]
SD	40.004	34.270	56.017	
Median	-5.525	2.405	8.330	
Min	-177.78	-110.71	-333.33	
Max	69.86	88.89	91.67	
p-Value [2]		0.007	0.010	
Week 4				
n	62	64	57	
Mean	-6.354	1.039	-0.465	<0.001 [1]
SD	29.594	45.081	121.732	
Median	-2.670	3.925	10.000	
Min	-114.29	-191.30	-862.50	
Max	57.14	82.35	76.92	
p-Value [2]		0.290	0.335	

Note: If at least one of the seven ACR component is non-missing at a time point, the last observation carried forward (LOCF) method is used to impute the missing values before calculating the ACR-N score for that time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Spearman non-parametric correlation analysis
[2] 1-sided ANOVA with treatment as the fixed factor comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_4_1_1_b_acrn_locf.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_4_1_b_acrn_locf.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	p-Value
Week 8				
n	60	62	56	
Mean	-15.373	9.328	15.666	<0.001 [1]
SD	56.836	41.996	56.355	
Median	-4.480	12.100	11.805	
Min	-211.11	-84.95	-283.33	
Max	82.35	83.02	96.49	
p-Value [2]		0.005	0.001	
Week 12				
n	56	60	54	
Mean	-7.356	2.264	11.541	0.004 [1]
SD	45.724	59.277	49.358	
Median	-2.175	7.315	12.295	
Min	-149.04	-252.17	-155.56	
Max	97.37	83.67	96.15	
p-Value [2]		0.160	0.029	

Note: If at least one of the seven ACR component is non-missing at a time point, the last observation carried forward (LOCF) method is used to impute the missing values before calculating the ACR-N score for that time point.
[1] 1-sided dose-response relationship from Spearman non-parametric correlation analysis
[2] 1-sided ANOVA with treatment as the fixed factor comparison of the LY2439821 dose level vs. placebo.
Program: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_4_4_1_1_b_acrn_locf.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_4_4_1_b_acrn_locf.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.11.16.）

2.7.6.11.1.3.2.2　ACR コアセットの各項目

TNF-IR 患者における圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疼痛度の評価（関節炎）、被験者による疾患活動性の全般的評価、医師による疾患活動性の全般的評価及び HAQ-DI、CRP の経時的変化を、それぞれ図 2.7.6.11-15、図 2.7.6.11-16、図 2.7.6.11-17、図 2.7.6.11-18、図 2.7.6.11-19、図 2.7.6.11-20 及び図 2.7.6.11-21 に示す。

圧痛関節数におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）について、12 週時（LOCF）に、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群の両方でプラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p=0.008 及び 0.007）。

腫脹関節数におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）について、12 週時（LOCF）に、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群の両方でプラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（いずれも p<0.001）。

被験者による疼痛度の評価（関節炎）におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）について、12 週時（LOCF）に、180 mg 投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（p=0.005）。

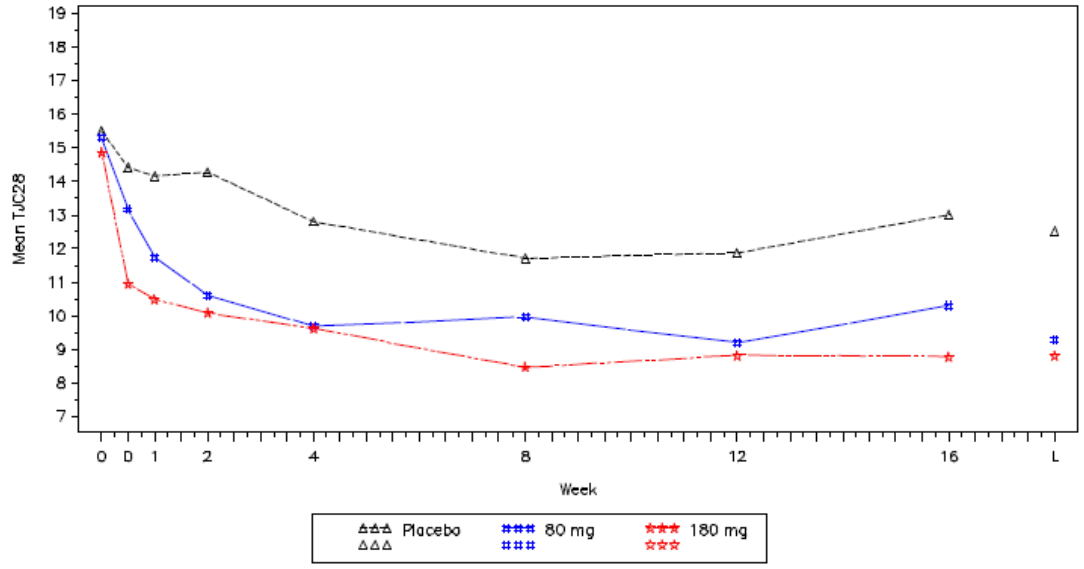
被験者による疾患活動性の全般的評価におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）について、12 週時（LOCF）に、180 mg 投与群でプラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（p=0.003）。

医師による疾患活動性の全般的評価におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）について、12 週時（LOCF）に、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群の両方でプラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（いずれも p<0.001）。

HAQ-DI におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）について、12 週時（LOCF）に、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群の両方でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差は認められなかった。

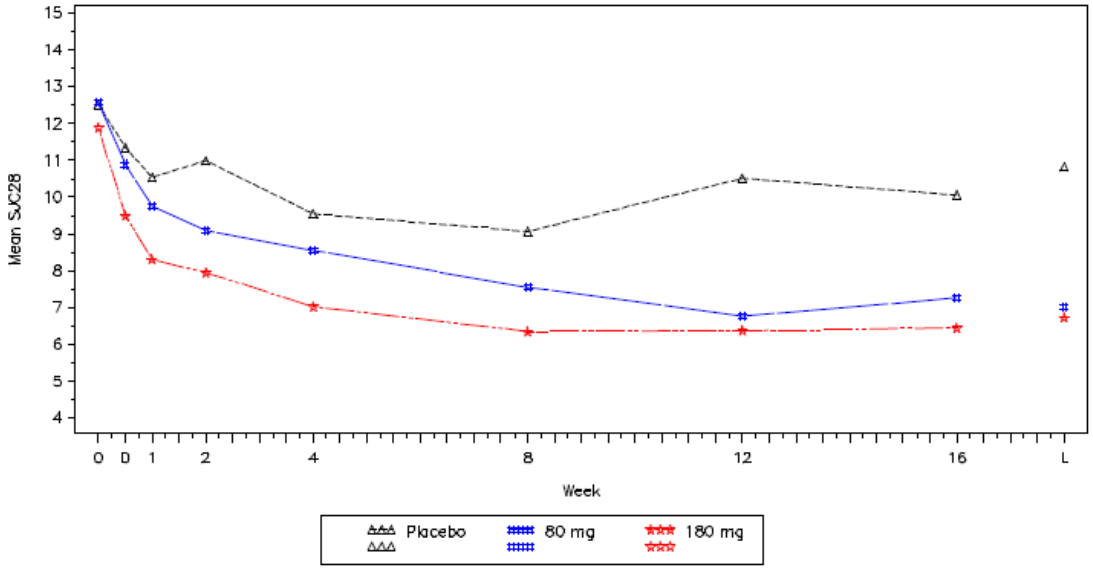
CRP の平均値について、治験薬投与開始後 3 日から 80 mg 投与群及び 180 mg 投与群の両方でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な低下が認められ、1 週時までに各投与群における 16 週を通じた最低値の近傍まで低下した（図 2.7.6.11-21）。12 週時の CRP の最小二乗平均値（LOCF）は、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群の両方で、プラセボ投与群よりも統計学的に有意に低かった（それぞれ p<0.001 及び p=0.001）。

ESR の平均値について、CRP とは対照的に 1 週時までに 80 mg 投与群及び 180 mg 投与群の両方で顕著な変化は認められなかったが、12 週時の ESR の最小二乗平均値（LOCF）は、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群の両方で、プラセボ投与群よりも統計学的に有意に低かった（それぞれ p=0.017 及び 0.004）。



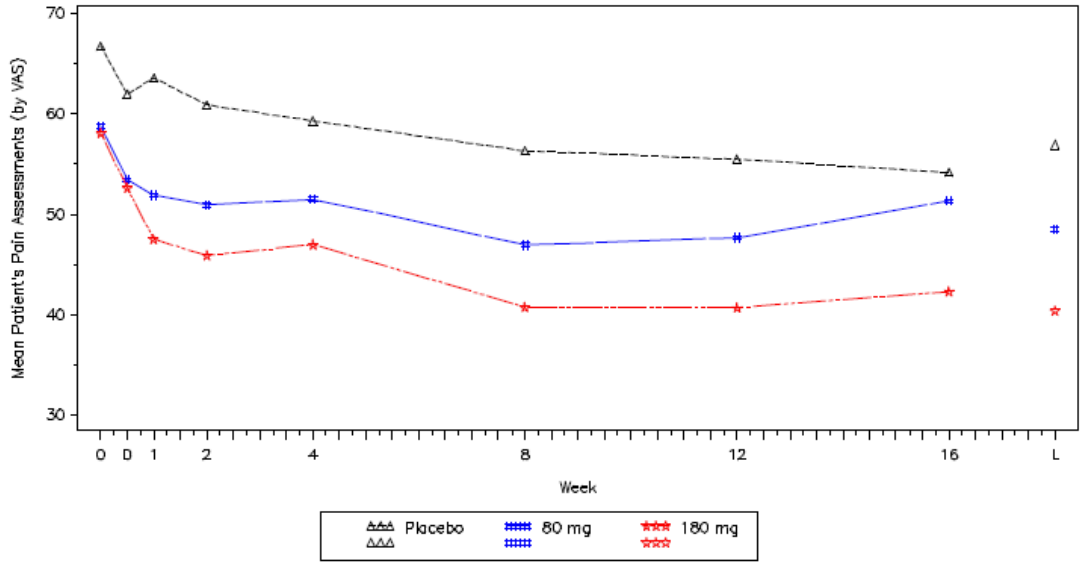
NOTE: D=Day 1, 2 or Day 3.
NOTE: L=Week 12 LOCF.
（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.14.21.）

図 2.7.6.11-15 圧痛関節数の継時的変化（TNF-IR 患者、Part A）（RHAK 試験）



NOTE: D=Day 1, 2 or Day 3.
NOTE: L=Week 12 LOCF
（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.14.22.）

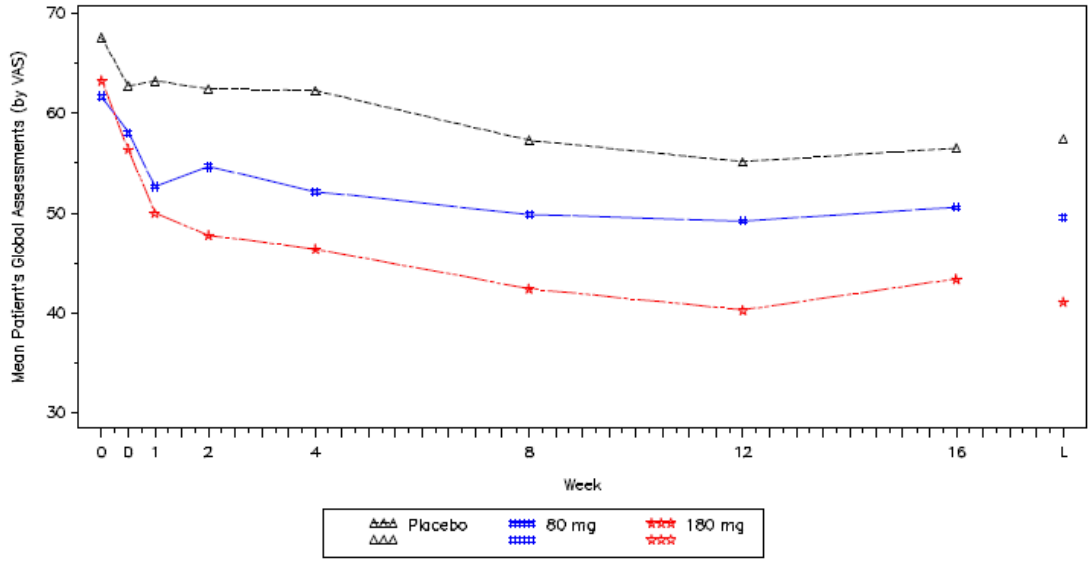
図 2.7.6.11-16 腫脹関節数の経時的変化（TNF-IR 患者、Part A）（RHAK 試験）



NOTE: D=Day 1, 2 or Day 3.
NOTE: L=Week 12 LOCF

（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.14.23.）

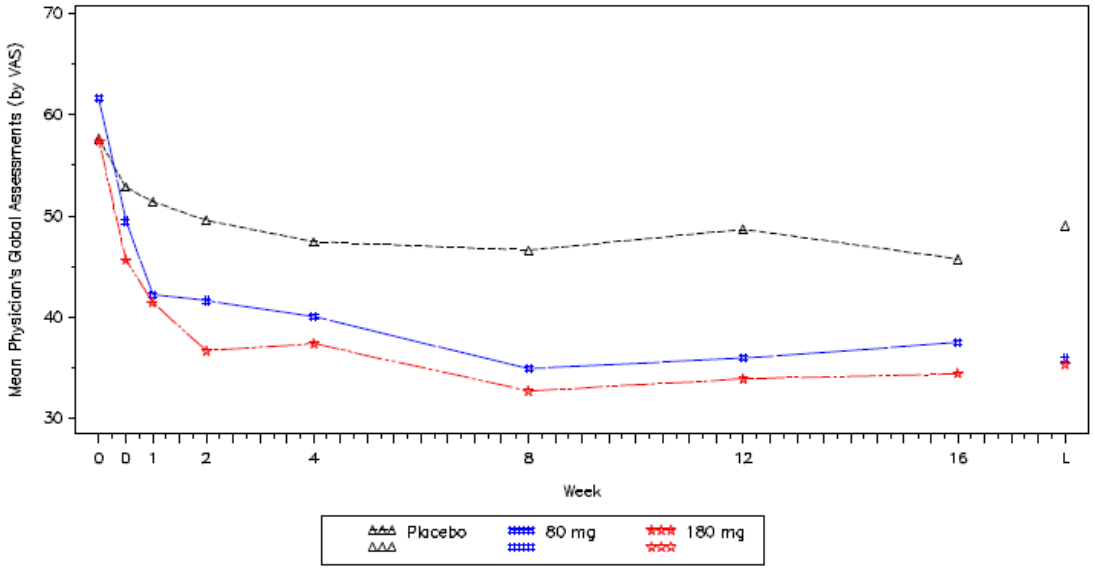
図 2.7.6.11-17 被験者による疼痛度の評価（関節炎）の経時的変化
（TNF-IR 患者、Part A）（RHAK 試験）



NOTE: D=Day 1, 2 or Day 3.
NOTE: L=Week 12 LOCF.

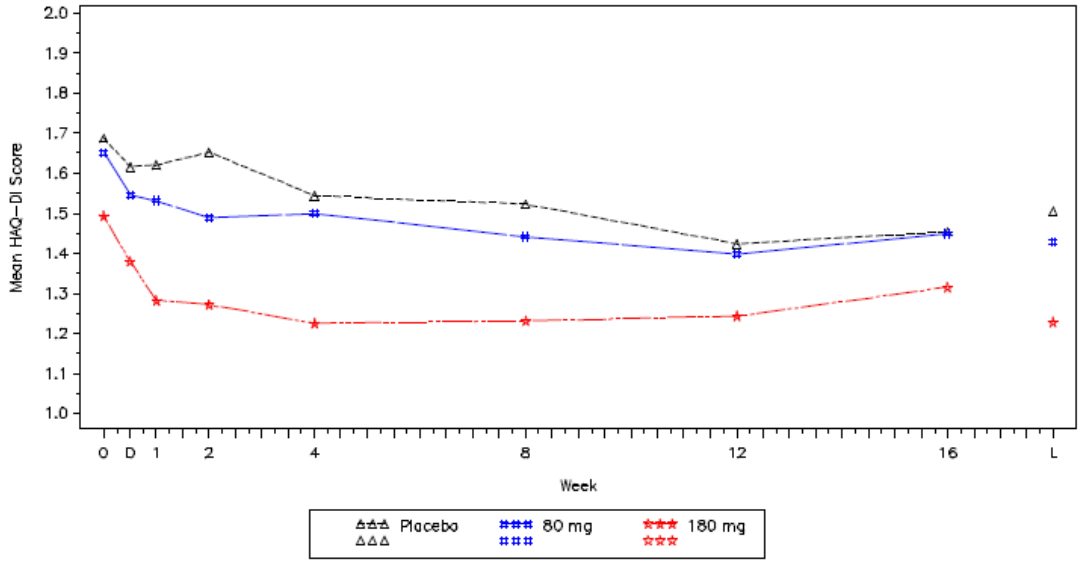
（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.14.24.）

図 2.7.6.11-18 被験者による疾患活動性の全般的評価の経時的変化
（TNF-IR 患者、Part A）（RHAK 試験）



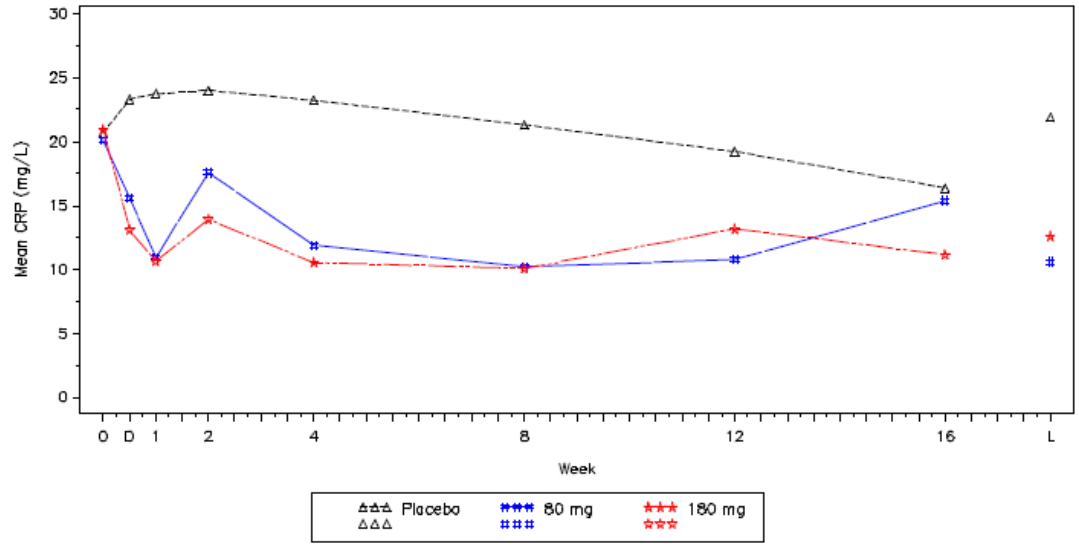
NOTE: D=Day 1, 2 or Day 3.
NOTE: L=Week 12 LOCF.
（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.14.25.）

図 2.7.6.11-19 医師による疾患活動性の全般的評価の経時的変化
（TNF-IR 患者、Part A）（RHAK 試験）



NOTE: D=Day 1, 2 or Day 3.
NOTE: L=Week 12 LOCF.
（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.14.26.）

図 2.7.6.11-20 HAQ-DI の経時的変化（TNF-IR 患者、Part A）（RHAK 試験）



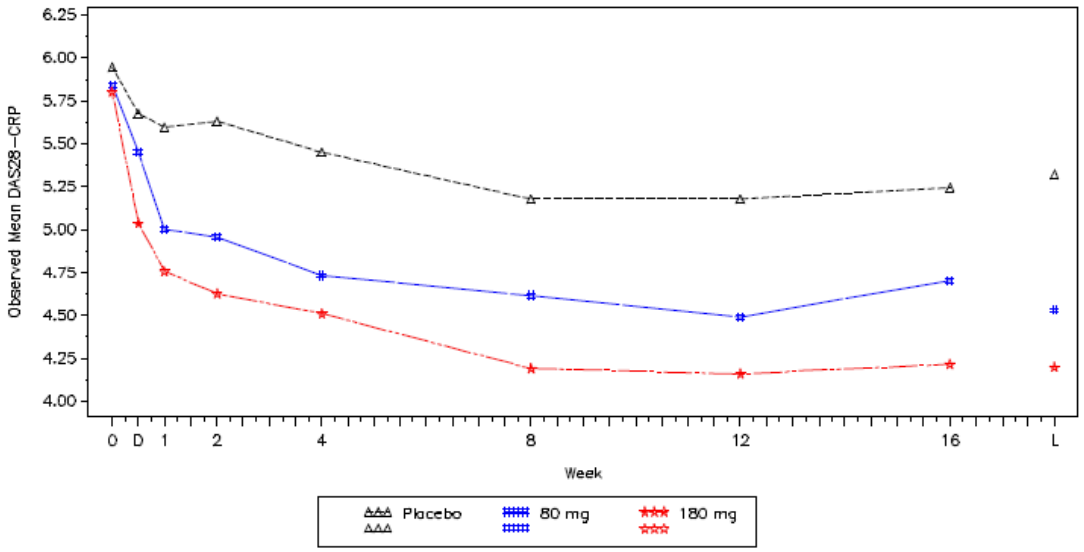
NOTE: D=Day 1, 2 or Day 3.
NOTE: L=Week 12 LOCF.
CRP=C-Reactive Protein, High Sensitivity.
（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.14.27.）

図 2.7.6.11-21 CRP の経時的変化（TNF-IR 患者、Part A）（RHAK 試験）

2.7.6.11.1.3.2.3　DAS28

TNF-IR 患者における DAS28-CRP の経時的変化を図 2.7.6.11-22 に示す。

DAS28-CRP におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）について、治験薬投与開始後 3 日に、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群の両方で、プラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p=0.030 及び p<0.001）。その後、12 週時までのすべての時点において、80 mg 投与群及び 180 mg 投与群の両方で、プラセボ投与群よりも統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p<0.001～p=0.009、及び p<0.001）。



NOTE: D=Day 1, 2 or Day 3.
NOTE: L=Week 12 LOCF.
DAS28-CRP=Disease Activity DAS28 C-Reactive Protein, High Sensitivity.

（RHAK 試験 CSR Figure RHAK.14.28.）

図 2.7.6.11-22 DAS28-CRP の経時的変化（TNF-IR 患者、Part A）（RHAK 試験）

2.7.6.11.1.4　薬物動態

最終モデルより推定された関節リウマチ患者におけるイキセキズマブの母集団薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-15 に示す。

皮下投与後のイキセキズマブの薬物動態は、一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 2 - コンパートメントモデルを用いることで適切に記述された。血清中の薬物濃度推移は bDMARD-naive 患者と TNFα-IR 患者で類似していたため、両患者集団で共通の薬物動態パラメータを推定した。

イキセキズマブを関節リウマチ患者に皮下投与した際の Ka、V2 は、それぞれ 0.0104/h、4.25 L と推定され、分布容積は総血漿量と同程度であった。Ka 及び V2 の個体間変動はいずれも大きく（中程度から高度）、それぞれ 53.9%及び 66.3%であった。V3 は 2.1 L と推定された。また、CL は 0.0142 L/h であり、その個体間変動は 38.5%であった。イキセキズマブの CL は、他の IgG モノクローナル抗体と類似していた。

母集団薬物動態解析において、V2 に対する統計学的に有意な共変量として、年齢が同定された。年齢が上がるにしたがって V2 の増加が認められた。70 歳の関節リウマチ患者の V2 は 5.93 L と推定され、本試験における年齢の中央値である 53.6 歳の患者より 40%高かった。また、本試験における最高齢の患者（75.3 歳）の V2 は、53.6 歳の患者より、56%高いと推定された。

CL に対する統計学的に有意な共変量として、高用量（80 mg 以上）及び BMI が同定された。イキセキズマブを 1 回あたり 80 mg 以上を投与された患者の CL は、80 mg 未満を投与された患者よりも 14%高いと推定された。BMI が 40 kg/m^2 の患者の CL は、本試験の中央値である 27.3 kg/m^2 の患者よりも 19.6%高いと推定された。また、本試験におけ

る BMI の最大値である 63.7 kg/m2 の患者の CL は、27.3 kg/m2 の患者よりも 49.1%高いと推定された。

表 2.7.6.11-15 関節リウマチ患者におけるイキセキズマブの母集団薬物動態パラメータ（最終モデル）（RHAK 試験）

Parameter Description	Population Estimate (%SEE)	95% Confidence Interval From Sensitivity Analysis	Inter-Individual Variability[a] (%SEE)
Bioavailability, F1 (%)	54.0 (FIXED)	-	34.6% (FIXED)
Absorption rate constant, Ka (hr^{-1})	0.0104 (7.25)	(0.00817, 0.0130)	53.9% (17.6)
Clearance, CL (L/hr)	0.0142 (3.25)	(0.0133, 0.0151)	38.5% (12.2)
Dose effect on CL[b]	0.142 (14.1)	(0.0907, 0.196)	-
BMI effect on CL[b]	0.470 (17.1)	(0.301, 0.639)	-
Central volume of distribution, V2 (L)	4.25 (7.86)	(2.99, 5.26)	66.3% (15.9)
Age effect on V2[c]	0.0203 (21.0)	(0.0132, 0.0286)	-
Inter-compartment clearance, Q (L/hr)	0.0146 (12.0)	(0.00959, 0.0188)	-
Peripheral compartment volume of distribution, V3 (L)	2.10 (7.29)	(1.51, 2.64)	-
Covariace Term (CL and V2)			0.0946 (29.2)
Residual Error Additive (ng/mL)[d]	40.7 (7.72)	(25.6 – 54.9)	-
Proportional (%CV)[e]	28.1 (2.68)	-	-

Abbreviations: BMI = body mass index; CL = apparent clearance; %CV = coefficient of variation; PK = pharmacokinetic(s); RA = rheumatoid arthritis; %SEE = relative standard error of estimate.

[a] Reported as %CV, calculated by equation: $100 \cdot \sqrt{e^{OMEGA(N)}-1}$, where OMEGA(N) is the NONMEM output for the inter-subject variability of the Nth parameter

[b] CL = 0.0142 * (BMI/27.34)^0.470*(1+I1*0.142) where 27.34 kg/m2 is the median BMI and I1 is 1 if Dose ≥ 80 mg, else I1 is 0.

[c] V2 = 4.25 * EXP(0.0203*(AGE – 53.55)) where 53.55 years is the median age of the PK analysis dataset

[d] Reported as concentration unit (ng/mL) by equation $\sqrt{THETA\ (\#)^2 \cdot SIGMA(N)}$, where THETA(#) is the ratio of the additive and proportional variances, and SIMGA(N) is the variance of the proportional residual error.

[e] Reported as %CV, calculated by equation: $100 \cdot \sqrt{SIGMA(N)}$, where SIGMA(N) is the NONMEM output for the residual variability.

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.11.26.）

2.7.6.11.1.5 薬物動態／薬力学

ACR20、ACR50 及び ACR70 についてイキセキズマブの用量−濃度−反応性の関係を患者集団別にモデル化した。患者集団別のモデルを構築する際に、対応する患者集団のデータをそれぞれ用いた。

ベースラインの圧痛関節数は、いずれの患者集団においても、ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率に影響を与える共変量であった。ベースラインの圧痛関節数が中央値（25 関節）を超えて増えるにしたがって、ACR 改善率が低下した。

2.7.6.11.1.6 安全性

2.7.6.11.1.6.1 治験薬の曝露状況

Part A

Part A における治験薬の曝露状況を、表 2.7.6.11-16（bDMARD-naive 患者）及び表 2.7.6.11-17（TNF-IR 患者）に示す。

Part A でイキセキズマブが投与された被験者の総曝露量は、bDMARD-naive 患者で 38.6 人年、TNF-IR 患者で 22.3 人年であった。治験薬の投与期間の平均値は、いずれの患者集団においても各投与群で同様であった。

表 2.7.6.11-16 治験薬の曝露状況（bDMARD-naive 患者、Part A）（RHAK 試験）

	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	LY2438921+ Placebo (N=260)
Days of Exposure Groups, n (%)								
>0	54(100.0%)	40(100.0%)	35(100.0%)	37(100.0%)	57(100.0%)	37(100.0%)	206(100.0%)	260(100.0%)
>=7 days	53(98.1%)	39(97.5%)	34(97.1%)	36(97.3%)	56(98.2%)	37(100.0%)	202(98.1%)	255(98.1%)
>=14 days	53(98.1%)	39(97.5%)	34(97.1%)	36(97.3%)	56(98.2%)	36(97.3%)	201(97.6%)	254(97.7%)
>=30 days	52(96.3%)	38(95.0%)	34(97.1%)	36(97.3%)	54(94.7%)	35(94.6%)	197(95.6%)	249(95.8%)
>=60 days	48(88.9%)	36(90.0%)	33(94.3%)	35(94.6%)	54(94.7%)	33(89.2%)	191(92.7%)	239(91.9%)
>=90 days	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.5%)	1(0.4%)
>=120 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
>=183 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

N = number of patients in Part A, n = number of patients at the specified category
Exposure = Date at Week 16 or ETV if discontinued in Part A - Date of first injection for Part A (date at Week 0) + 1 day.
[1] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Report: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_bdmard_naive_exposure_parta.rtf
Program: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_exposure_parta.sas
Data: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/data/shared/ads

	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	LY2438921+ Placebo (N=260)
Days of Exposure In Subsets, n (%)								
>0 to < 7 days	1(1.9%)	1(2.5%)	1(2.9%)	1(2.7%)	1(1.8%)	0(0.0%)	4(1.9%)	5(1.9%)
>=7 to <14 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.7%)	1(0.5%)	1(0.4%)
>=14 to <30 days	1(1.9%)	1(2.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(3.5%)	1(2.7%)	4(1.9%)	5(1.9%)
>=30 to < 60 days	4(7.4%)	2(5.0%)	1(2.9%)	1(2.7%)	0(0.0%)	2(5.4%)	6(2.9%)	10(3.8%)
>=60 to <90 days	48(88.9%)	36(90.0%)	32(91.4%)	35(94.6%)	54(94.7%)	33(89.2%)	190(92.2%)	238(91.5%)
>=90 to <120 days	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.5%)	1(0.4%)
>=120 to <183 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
>=183 to <365 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
>=365 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

N = number of patients in Part A, n = number of patients at the specified category
Exposure = Date at Week 16 or ETV if discontinued in Part A - Date of first injection for Part A (date at Week 0) + 1 day.
[1] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Report: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_bdmard_naive_exposure_parta.rtf
Program: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_exposure_parta.sas
Data: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/data/shared/ads

	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	LY2438921+ Placebo (N=260)
Patient days of Exposure								
Number of Patients	54	40	35	37	57	37	206	260
Mean days of Exposure	67.35	68.50	69.06	69.05	68.26	67.08	68.37	68.16
SD	12.895	13.803	12.841	11.804	14.022	14.217	13.332	13.224
Minimum	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	11.00	1.00	1.00
Median	71.00	71.00	71.00	71.00	71.00	71.00	71.00	71.00
Maximum	79.00	89.00	92.00	75.00	79.00	78.00	92.00	92.00
Total Patient-years [1]	9.96	7.50	6.62	7.00	10.65	6.80	38.56	48.52

N = number of patients in Part A, n = number of patients at the specified category
Exposure = Date at Week 16 or ETV if discontinued in Part A - Date of first injection for Part A (date at Week 0) + 1 day.
[1] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Report: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_bdmard_naive_exposure_parta.rtf
Program: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_exposure_parta.sas
Data: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/data/shared/ads

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.12.1.）

表 2.7.6.11-17 治験薬の曝露状況（TNF-IR 患者、Part A）（RHAK 試験）

	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	LY2439821 Combined (N=124)	LY2438921+ Placebo (N=188)
Days of Exposure Groups, n (%)					
>0	64(100.0%)	65(100.0%)	59(100.0%)	124(100.0%)	188(100.0%)
>=7 days	64(100.0%)	63(96.9%)	59(100.0%)	122(98.4%)	186(98.9%)
>=14 days	63(98.4%)	63(96.9%)	58(98.3%)	121(97.6%)	184(97.9%)
>=30 days	59(92.2%)	60(92.3%)	55(93.2%)	115(92.7%)	174(92.6%)
>=60 days	54(84.4%)	58(89.2%)	51(86.4%)	109(87.9%)	163(86.7%)
>=90 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
>=120 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
>=183 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

N = number of patients in Part A, n = number of patients at the specified category
Exposure = Date at Week 16 or ETV if discontinued in Part A - Date of first injection for Part A (date at Week 0) + 1 day.
[1] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Report: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_tnfa_ir_exposure_parta.rtf
Program: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_exposure_parta.sas
Data: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/data/shared/ads

	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	LY2439821 Combined (N=124)	LY2438921+ Placebo (N=188)
Days of Exposure In Subsets, n (%)					
>0 to < 7 days	0(0.0%)	2(3.1%)	0(0.0%)	2(1.6%)	2(1.1%)
>=7 to <14 days	1(1.6%)	0(0.0%)	1(1.7%)	1(0.8%)	2(1.1%)
>=14 to <30 days	4(6.3%)	3(4.6%)	3(5.1%)	6(4.8%)	10(5.3%)
>=30 to < 60 days	5(7.8%)	2(3.1%)	4(6.8%)	6(4.8%)	11(5.9%)
>=60 to <90 days	54(84.4%)	58(89.2%)	51(86.4%)	109(87.9%)	163(86.7%)
>=90 to <120 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
>=120 to <183 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
>=183 to <365 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
>=365 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

N = number of patients in Part A, n = number of patients at the specified category
Exposure = Date at Week 16 or ETV if discontinued in Part A - Date of first injection for Part A (date at Week 0) + 1 day.
[1] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Report: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_tnfa_ir_exposure_parta.rtf
Program: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_exposure_parta.sas
Data: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/data/shared/ads

	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	LY2439821 Combined (N=124)	LY2438921+ Placebo (N=188)
Patient days of Exposure					
Number of Patients	64	65	59	124	188
Mean days of Exposure	65.61	65.86	65.71	65.79	65.73
SD	14.589	16.923	15.549	16.218	15.643
Minimum	8.00	1.00	10.00	1.00	1.00
Median	71.00	71.00	71.00	71.00	71.00
Maximum	79.00	76.00	79.00	79.00	79.00
Total Patient-years [1]	11.50	11.72	10.61	22.34	33.83

N = number of patients in Part A, n = number of patients at the specified category
Exposure = Date at Week 16 or ETV if discontinued in Part A - Date of first injection for Part A (date at Week 0) + 1 day.
[1] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Report: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_tnfa_ir_exposure_parta.rtf
Program: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_exposure_parta.sas
Data: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/data/shared/ads

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.12.2.）

Part B

Part B における治験薬の曝露状況を、表 2.7.6.11-18（bDMARD-naive 患者）及び表 2.7.6.11-19（TNF-IR 患者）に示す。

Part B でイキセキズマブが投与された被験者の総曝露量は、bDMARD-naive 患者で 182.2 人年、TNF-IR 患者で 105.3 人年であった。Part A でイキセキズマブを投与された被験者について、Part B での投与期間の平均値は、いずれの患者集団においても各投与群で同様であった。Part A でプラセボを投与された被験者における Part B での投与期間の平均値は、TNF-IR 患者では、Part A でイキセキズマブを投与された被験者よりも短かった。

本試験中（Part A 及び B）の治験薬の総曝露量は、TNF-IR 患者（22.3+105.3 = 127.6 人年）よりも、bDMARD-naive 患者（38.6+182.2 = 220.8 人年）で約 2 倍多かった。

表 2.7.6.11-18 治験薬の曝露状況（bDMARD-naive 患者、Part B）（RHAK 試験）

	Placebo (N=46)	LY2439821 3 mg (N=36)	LY2439821 10 mg (N=33)	LY2439821 30 mg (N=34)	LY2439821 80 mg (N=51)	LY2439821 180 mg (N=32)	LY2439821 Combined (N=186)	LY2438921+ Placebo (N=232)
Days of Exposure Groups, n (%)								
>0	46(100.0%)	36(100.0%)	33(100.0%)	34(100.0%)	51(100.0%)	32(100.0%)	186(100.0%)	232(100.0%)
>=7 days	46(100.0%)	36(100.0%)	33(100.0%)	34(100.0%)	51(100.0%)	32(100.0%)	186(100.0%)	232(100.0%)
>=14 days	46(100.0%)	36(100.0%)	33(100.0%)	34(100.0%)	51(100.0%)	32(100.0%)	186(100.0%)	232(100.0%)
>=30 days	46(100.0%)	36(100.0%)	33(100.0%)	34(100.0%)	51(100.0%)	30(93.8%)	184(98.9%)	230(99.1%)
>=60 days	44(95.7%)	36(100.0%)	33(100.0%)	33(97.1%)	48(94.1%)	28(87.5%)	178(95.7%)	222(95.7%)
>=90 days	44(95.7%)	36(100.0%)	33(100.0%)	33(97.1%)	48(94.1%)	28(87.5%)	178(95.7%)	222(95.7%)
>=120 days	42(91.3%)	35(97.2%)	33(100.0%)	33(97.1%)	47(92.2%)	28(87.5%)	176(94.6%)	218(94.0%)
>=183 days	41(89.1%)	34(94.4%)	33(100.0%)	32(94.1%)	45(88.2%)	27(84.4%)	171(91.9%)	212(91.4%)

N = number of patients in Part B, n = number of patients at the specified category
Exposure = Last study visit during Part B or ETV is discontinued in Part B - Date of first injection for Part B + 1 day.
[1] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Report: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_bdmard_naive_exposure_partb.rtf
Program: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_exposure_partb.sas
Data: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/data/shared/ads

	Placebo (N=46)	LY2439821 3 mg (N=36)	LY2439821 10 mg (N=33)	LY2439821 30 mg (N=34)	LY2439821 80 mg (N=51)	LY2439821 180 mg (N=32)	LY2439821 Combined (N=186)	LY2438921+ Placebo (N=232)
Days of Exposure In Subsets, n (%)								
>0 to < 7 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
>=7 to <14 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
>=14 to <30 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(6.3%)	2(1.1%)	2(0.9%)
>=30 to < 60 days	2(4.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.9%)	3(5.9%)	2(6.3%)	6(3.2%)	8(3.4%)
>=60 to <90 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
>=90 to <120 days	2(4.3%)	1(2.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	2(1.1%)	4(1.7%)
>=120 to <183 days	1(2.2%)	1(2.8%)	0(0.0%)	1(2.9%)	2(3.9%)	1(3.1%)	5(2.7%)	6(2.6%)
>=183 to <365 days	41(89.1%)	34(94.4%)	33(100.0%)	32(94.1%)	45(88.2%)	27(84.4%)	171(91.9%)	212(91.4%)
>=365 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

N = number of patients in Part B, n = number of patients at the specified category
Exposure = Last study visit during Part B or ETV is discontinued in Part B - Date of first injection for Part B + 1 day.
[1] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Report: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_bdmard_naive_exposure_partb.rtf
Program: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_exposure_partb.sas
Data: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/data/shared/ads

	Placebo (N=46)	LY2439821 3 mg (N=36)	LY2439821 10 mg (N=33)	LY2439821 30 mg (N=34)	LY2439821 80 mg (N=51)	LY2439821 180 mg (N=32)	LY2439821 Combined (N=186)	LY2438921+ Placebo (N=232)
Patient days of Exposure								
Number of Patients	46	36	33	34	51	32	186	232
Mean days of Exposure	286.30	297.31	296.27	295.06	281.59	265.66	286.96	286.83
SD	69.242	43.381	32.281	51.167	70.535	96.016	63.463	64.495
Minimum	40.00	106.00	197.00	56.00	51.00	15.00	15.00	15.00
Median	309.00	309.00	309.00	309.00	309.00	309.00	309.00	309.00
Maximum	327.00	324.00	325.00	314.00	320.00	314.00	325.00	327.00
Total Patient-years [1]	36.06	29.30	26.77	27.47	39.32	23.27	146.13	182.19

N = number of patients in Part B, n = number of patients at the specified category
Exposure = Last study visit during Part B or ETV is discontinued in Part B - Date of first injection for Part B + 1 day.
[1] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Report: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_bdmard_naive_exposure_partb.rtf
Program: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_exposure_partb.sas
Data: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/data/shared/ads

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.12.3.）

表 2.7.6.11-19 治験薬の曝露状況（TNF-IR 患者、Part B）（RHAK 試験）

	Placebo (N=51)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=50)	LY2439821 Combined (N=107)	LY2438921+ Placebo (N=158)
Days of Exposure Groups, n (%)					
>0	51(100.0%)	57(100.0%)	50(100.0%)	107(100.0%)	158(100.0%)
>=7 days	50(98.0%)	56(98.2%)	50(100.0%)	106(99.1%)	156(98.7%)
>=14 days	50(98.0%)	55(96.5%)	49(98.0%)	104(97.2%)	154(97.5%)
>=30 days	47(92.2%)	54(94.7%)	46(92.0%)	100(93.5%)	147(93.0%)
>=60 days	42(82.4%)	52(91.2%)	43(86.0%)	95(88.8%)	137(86.7%)
>=90 days	39(76.5%)	50(87.7%)	41(82.0%)	91(85.0%)	130(82.3%)
>=120 days	37(72.5%)	49(86.0%)	40(80.0%)	89(83.2%)	126(79.7%)
>=183 days	35(68.6%)	47(82.5%)	37(74.0%)	84(78.5%)	119(75.3%)

N = number of patients in Part B, n = number of patients at the specified category
Exposure = Last study visit during Part B or ETV is discontinued in Part B - Date of first injection for Part B + 1 day.
[1] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Report: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_tnfa_ir_exposure_partb.rtf
Program: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_exposure_partb.sas
Data: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/data/shared/ads

	Placebo (N=51)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=50)	LY2439821 Combined (N=107)	LY2438921+ Placebo (N=158)
Days of Exposure In Subsets, n (%)					
>0 to < 7 days	1(2.0%)	1(1.8%)	0(0.0%)	1(0.9%)	2(1.3%)
>=7 to <14 days	0(0.0%)	1(1.8%)	1(2.0%)	2(1.9%)	2(1.3%)
>=14 to <30 days	3(5.9%)	1(1.8%)	3(6.0%)	4(3.7%)	7(4.4%)
>=30 to < 60 days	5(9.8%)	2(3.5%)	3(6.0%)	5(4.7%)	10(6.3%)
>=60 to <90 days	3(5.9%)	2(3.5%)	2(4.0%)	4(3.7%)	7(4.4%)
>=90 to <120 days	2(3.9%)	1(1.8%)	1(2.0%)	2(1.9%)	4(2.5%)
>=120 to <183 days	2(3.9%)	2(3.5%)	3(6.0%)	5(4.7%)	7(4.4%)
>=183 to <365 days	35(68.6%)	47(82.5%)	37(74.0%)	84(78.5%)	119(75.3%)
>=365 days	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

N = number of patients in Part B, n = number of patients at the specified category
Exposure = Last study visit during Part B or ETV is discontinued in Part B - Date of first injection for Part B + 1 day.
[1] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Report: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_tnfa_ir_exposure_partb.rtf
Program: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_exposure_partb.sas
Data: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/data/shared/ads

	Placebo (N=51)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=50)	LY2439821 Combined (N=107)	LY2438921+ Placebo (N=158)
Patient days of Exposure					
Number of Patients	51	57	50	107	158
Mean days of Exposure	227.47	257.49	243.64	251.02	243.42
SD	113.153	92.660	106.167	98.967	103.983
Minimum	1.00	1.00	12.00	1.00	1.00
Median	301.00	309.00	308.00	308.00	308.00
Maximum	323.00	315.00	317.00	317.00	323.00
Total Patient-years [1]	31.76	40.18	33.35	73.54	105.30

N = number of patients in Part B, n = number of patients at the specified category
Exposure = Last study visit during Part B or ETV is discontinued in Part B - Date of first injection for Part B + 1 day.
[1] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Report: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_tnfa_ir_exposure_partb.rtf
Program: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/programs_stat/t_exposure_partb.sas
Data: /lillyce/prd/ly2439821/i1f_mc_rhak/final/data/shared/ads

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.12.4.）

2.7.6.11.1.6.2 有害事象の要約

有害事象は、Part A（16 週時まで）、Part A（16 週時以降）及び Part B の 3 つの期間別に評価した。また、有害事象のうち、TEAE は期間別に以下に定義した。

Part A（16 週時まで）：治験薬の初回投与後に発現又は悪化した有害事象

Part A（16 週時以降）：16 週時以降に発現又は悪化した有害事象（Part B に移行しなかった被験者のみ）

Part B：16 週時以降に発現又は悪化した有害事象（Part B に移行した被験者のみ）

Part A（16 週時まで）

Part A の 16 週時までに発現した有害事象の要約を表 2.7.6.11-20（bDMARD-naive 患者）及び表 2.7.6.11-21（TNF-IR 患者）に示す。

bDMARD-naive 患者において、イキセキズマブ投与併合群の 206 例中 122 例（59.2%）及びプラセボ投与群の 54 例中 30 例（55.6%）に TEAE が認められた。重篤な有害事象は、イキセキズマブ投与併合群で 7 例（3.4%）及びプラセボ投与群で 1 例（1.9%）に認められた。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 3 例（1.5%）及びプラセボ投与群で 2 例（3.7%）に認められた。死亡はなかった（表 2.7.6.11-20）。

TNF-IR 患者において、イキセキズマブ投与併合群の 124 例中 81 例（65.3%）及びプラセボ投与群の 64 例中 42 例（65.6%）に TEAE が認められた。重篤な有害事象は、イキセキズマブ投与併合群で 11 例（8.9%）及びプラセボ投与群で 1 例（1.6%）に認められた。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 6 例（4.8%）に認められた。死亡はなかった（表 2.7.6.11-21）。

Part A（16 週時以降）

Part A の 16 週時以降に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.11-22（bDMARD-naive 患者）及び表 2.7.6.11-23（TNF-IR 患者）に示す。

bDMARD-naive 患者において、イキセキズマブ投与併合群の 10 例中 4 例（40.0%）に TEAE が認められた。プラセボ投与群で TEAE は認められなかった。重篤な有害事象は、イキセキズマブ投与併合群で 2 例（20.0%）に認められた。試験中止に至った有害事象及び死亡はなかった（表 2.7.6.11-22）。

TNF-IR 患者において、イキセキズマブ投与併合群の 12 例中 3 例（25.0%）に TEAE が認められた。プラセボ投与群で TEAE は認められなかった。重篤な有害事象はイキセキズマブ投与併合群で 4 例（33.3%）に認められた。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 1 例（8.3%）に認められた。死亡はなかった（表 2.7.6.11-23）。

表 2.7.6.11-20 有害事象の要約［bDMARD-naive 患者、Part A（16 週時まで）］（RHAK 試験）

AE Summary	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	p-Value [1]
>=1 AE	45 (83.3%)	32 (80.0%)	28 (80.0%)	30 (81.1%)	52 (91.2%)	31 (83.8%)	173 (84.0%)	0.584
>=1 TEAE	30 (55.6%)	22 (55.0%)	19 (54.3%)	23 (62.2%)	36 (63.2%)	22 (59.5%)	122 (59.2%)	0.927
>=1 SAE	1 (1.9%)	0	1 (2.9%)	1 (2.7%)	4 (7.0%)	1 (2.7%)	7 (3.4%)	0.584
>=1 Drug Related AE	5 (9.3%)	7 (17.5%)	4 (11.4%)	7 (18.9%)	8 (14.0%)	8 (21.6%)	34 (16.5%)	0.580
>=1 AE Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	NA
>=1 AE Leading to Discontinuation of Study	2 (3.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.7%)	0	1 (2.7%)	3 (1.5%)	0.658
>=1 AESI	20 (37.0%)	17 (42.5%)	11 (31.4%)	17 (45.9%)	27 (47.4%)	21 (56.8%)	93 (45.1%)	0.302
Mild	16 (29.6%)	12 (30.0%)	11 (31.4%)	11 (29.7%)	20 (35.1%)	18 (48.6%)	72 (35.0%)	0.278
Moderate	4 (7.4%)	5 (12.5%)	0	6 (16.2%)	6 (10.5%)	2 (5.4%)	19 (9.2%)	
Severe	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (2.7%)	2 (1.0%)	
TEAE by Relationship to Drug								
Related	5 (9.3%)	7 (17.5%)	4 (11.4%)	7 (18.9%)	8 (14.0%)	8 (21.6%)	34 (16.5%)	0.587
Not Related	25 (46.3%)	15 (37.5%)	15 (42.9%)	16 (43.2%)	28 (49.1%)	14 (37.8%)	88 (42.7%)	
TEAE by Relationship to Procedure								
Related	1 (1.9%)	3 (7.5%)	2 (5.7%)	0	2 (3.5%)	4 (10.8%)	11 (5.3%)	0.160
Not Related	29 (53.7%)	19 (47.5%)	17 (48.6%)	23 (62.2%)	34 (59.6%)	18 (48.6%)	111 (53.9%)	
TEAE by Severity								
Mild	18 (33.3%)	11 (27.5%)	15 (42.9%)	12 (32.4%)	20 (35.1%)	15 (40.5%)	73 (35.4%)	0.786
Moderate	11 (20.4%)	9 (22.5%)	4 (11.4%)	10 (27.0%)	14 (24.6%)	6 (16.2%)	43 (20.9%)	
Severe	1 (1.9%)	2 (5.0%)	0	1 (2.7%)	2 (3.5%)	1 (2.7%)	6 (2.9%)	

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
AE=Adverse Events, TEAE=Treatment Emergent Adverse Event, SAE=Serious Adverse Event, AESI=Adverse Events of Special Interest.
AESIs are derived based on SOC, PT, and related laboratory parameters.
[1] 2-sided, Fisher's Exact test comparing the six treatments (placebo, 3mg, 10mg, 30mg, 80mg, and 180mg).
Program:/projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_5_1_1_1_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_5_1_1_1_a_ae16w.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.12.5.）

表 2.7.6.11-21 有害事象の要約［TNF-IR 患者、Part A（16 週時まで）］（RHAK 試験）

	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	LY2439821 Combined (N=124)	p-Value [1]
>=1 AE	61 (95.3%)	61 (93.8%)	56 (94.9%)	117 (94.4%)	1.000
>=1 TEAE	42 (65.6%)	41 (63.1%)	40 (67.8%)	81 (65.3%)	0.858
>=1 SAE	1 (1.6%)	5 (7.7%)	6 (10.2%)	11 (8.9%)	0.101
>=1 Drug Related AE	18 (28.1%)	23 (35.4%)	23 (39.0%)	46 (37.1%)	0.442
>=1 AE Leading to Death	0	0	0	0	NA
>=1 AE Leading to Discontinuation of Study	0	3 (4.6%)	3 (5.1%)	6 (4.8%)	0.219
>=1 AESI	35 (54.7%)	41 (63.1%)	30 (50.8%)	71 (57.3%)	0.376
Mild	26 (40.6%)	29 (44.6%)	22 (37.3%)	51 (41.1%)	0.863
Moderate	8 (12.5%)	8 (12.3%)	6 (10.2%)	14 (11.3%)	
Severe	1 (1.6%)	4 (6.2%)	2 (3.4%)	6 (4.8%)	
TEAE by Relationship to Drug					
Related	18 (28.1%)	23 (35.4%)	23 (39.0%)	46 (37.1%)	0.355
Not Related	24 (37.5%)	18 (27.7%)	17 (28.8%)	35 (28.2%)	
TEAE by Relationship to Procedure					
Related	5 (7.8%)	10 (15.4%)	13 (22.0%)	23 (18.5%)	0.071
Not Related	37 (57.8%)	31 (47.7%)	27 (45.8%)	58 (46.8%)	
TEAE by Severity					
Mild	27 (42.2%)	25 (38.5%)	19 (32.2%)	44 (35.5%)	0.037
Moderate	14 (21.9%)	8 (12.3%)	13 (22.0%)	21 (16.9%)	
Severe	1 (1.6%)	8 (12.3%)	8 (13.6%)	16 (12.9%)	

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in the column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
AE=Adverse Events, TEAE=Treatment Emergent Adverse Event, SAE=Serious Adverse Event, AESI=Adverse Events of Special Interest.
AESIs are derived based on SOC, PT, and related laboratory parameters.
[1] 2-sided, Fisher's Exact Test comparing the three treatments (placebo, 80mg, and 180 mg).
Program:/projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_5_1_1_1_b.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_5_1_1_1_b_ae16w.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.12.6.）

表 2.7.6.11-22 有害事象の要約［bDMARD-naive 患者、Part A（16 週時以降）］（RHAK 試験）

AE Summary	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	p-Value [1]
Patients in Week 16 through Week 34	3	1	1	2	3	3	10	
>=1 AE	3 (100%)	1 (100%)	0	2 (100%)	3 (100%)	1 (33.3%)	7 (70.0%)	0.811
>=1 TEAE	0	1 (100%)	0	1 (50.0%)	2 (66.7%)	0	4 (40.0%)	0.592
>=1 SAE	0	1 (100%)	0	0	1 (33.3%)	0	2 (20.0%)	0.909
>=1 Drug Related AE	0	1 (100%)	0	0	1 (33.3%)	0	2 (20.0%)	0.909
>=1 AE Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	NA
>=1 AE Leading to Discontinuation of Study	0	0	0	0	0	0	0	NA
>=1 AESI	1 (33.3%)	0	0	0	2 (66.7%)	0	2 (20.0%)	0.842
Mild	1 (33.3%)	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	1.000
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	
Severe	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	
TEAE by Relationship to Drug								
Related	0	1 (100%)	0	0	1 (33.3%)	0	2 (20.0%)	1.000
Not Related	0	0	0	1 (50.0%)	1 (33.3%)	0	2 (20.0%)	
TEAE by Relationship to Procedure								
Related	0	0	0	0	0	0	0	NA
Not Related	0	1 (100%)	0	1 (50.0%)	2 (66.7%)	0	4 (40.0%)	

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in week 16 through week 34 in the column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
AE=Adverse Events, TEAE=Treatment Emergent Adverse Event, SAE=Serious Adverse Event, AESI=Adverse Events of Special Interest.
AESIs are derived based on SOC, PT, and related laboratory parameters.
[1] 2-sided, Fisher's exact Test comparing the six treatments (placebo, 3mg, 10mg, 30 mg, 80mg, and 180 mg).
Program:/projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_5_1_1_2_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_5_1_1_2_a_ae34w.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

AE Summary	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	p-Value [1]
TEAE by Severity								
Mild	0	0	0	1 (50.0%)	2 (66.7%)	0	3 (30.0%)	0.500
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	
Severe	0	1 (100%)	0	0	0	0	1 (10.0%)	

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in week 16 through week 34 in the column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
AE=Adverse Events, TEAE=Treatment Emergent Adverse Event, SAE=Serious Adverse Event, AESI=Adverse Events of Special Interest.
AESIs are derived based on SOC, PT, and related laboratory parameters.
[1] 2-sided, Fisher's exact Test comparing the six treatments (placebo, 3mg, 10mg, 30 mg, 80mg, and 180 mg).
Program:/projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_5_1_1_2_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_5_1_1_2_a_ae34w.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.14.126.）

表 2.7.6.11-23 有害事象の要約［TNF-IR 患者、Part A（16 週時以降）］（RHAK 試験）

AE Summary	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	LY2439821 Combined (N=124)	p-Value [1]
Patients in Week 16 through Week 34	5	5	7	12	
>=1 AE	5 (100%)	5 (100%)	7 (100%)	12 (100%)	0.694
>=1 TEAE	0	2 (40.0%)	1 (14.3%)	3 (25.0%)	0.532
>=1 SAE	0	1 (20.0%)	3 (42.9%)	4 (33.3%)	0.118
>=1 Drug Related AE	1 (20.0%)	2 (40.0%)	2 (28.6%)	4 (33.3%)	0.867
>=1 AE Leading to Death	0	0	0	0	NA
>=1 AE Leading to Discontinuation of Study	0	0	1 (14.3%)	1 (8.3%)	0.314
>=1 AESI	2 (40.0%)	4 (80.0%)	4 (57.1%)	8 (66.7%)	0.716
Mild	2 (40.0%)	2 (40.0%)	3 (42.9%)	5 (41.7%)	1.000
Moderate	0	1 (20.0%)	0	1 (8.3%)	
Severe	0	1 (20.0%)	1 (14.3%)	2 (16.7%)	
TEAE by Relationship to Drug					
Related	0	0	0	0	NA
Not Related	0	2 (40.0%)	1 (14.3%)	3 (25.0%)	
TEAE by Relationship to Procedure					
Related	0	0	0	0	NA
Not Related	0	2 (40.0%)	1 (14.3%)	3 (25.0%)	
TEAE by Severity					
Mild	0	2 (40.0%)	1 (14.3%)	3 (25.0%)	NA
Moderate	0	0	0	0	
Severe	0	0	0	0	

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in week 16 through week 34 in the column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
AE=Adverse Events, TEAE=Treatment Emergent Adverse Event, SAE=Serious Adverse Event, AESI=Adverse Events of Special Interest.
AESIs are derived based on SOC, PT, and related laboratory parameters.
[1] 2-sided, Fisher's exact Test comparing the three treatments (placebo, 80mg, and 180 mg).
Program:/projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_5_1_1_2_b.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_5_1_1_2_b_ae34w.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.14.128.）

Part B

Part B における有害事象の要約を表 2.7.6.11-24（bDMARD-naive 患者）及び表 2.7.6.11-25（TNF-IR 患者）に示す。

bDMARD-naive 患者において、イキセキズマブ投与併合群の 186 例中 134 例（72.0%）及びプラセボ投与群の 46 例中 34 例（73.9%）に TEAE が認められた。重篤な有害事象は、イキセキズマブ投与併合群で 13 例（7.0%）及びプラセボ投与群で 4 例（8.7%）に認められた。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 3 例（1.6%）に認められた。死亡は、イキセキズマブ投与併合群で 2 例（1.1%）に認められた（表 2.7.6.11-24）。

TNF-IR 患者において、イキセキズマブ投与併合群の 107 例中 77 例（72.0%）及びプラセボ投与群の 51 例中 38 例（74.5%）に TEAE が認められた。重篤な有害事象は、イキセキズマブ投与併合群で 11 例（10.3%）及びプラセボ投与群で 7 例（13.7%）に認められた。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（3.7%）及びプラセボ投与群で 5 例（9.8%）に認められた。死亡は、イキセキズマブ投与併合群で 1 例（0.9%）に認められた（表 2.7.6.11-25）。

表 2.7.6.11-24 有害事象の要約（bDMARD-naive 患者、Part B）（RHAK 試験）

	Part A Treatment Assignment						
		LY2439821					
AE Summary	Placebo (N=46)	3 mg (N=36)	10 mg (N=33)	30 mg (N=34)	80 mg (N=51)	180 mg (N=32)	Combined (N=186)
>=1 AE	40 (87.0%)	32 (88.9%)	30 (90.9%)	30 (88.2%)	46 (90.2%)	28 (87.5%)	166 (89.2%)
>=1 TEAE	34 (73.9%)	26 (72.2%)	23 (69.7%)	25 (73.5%)	38 (74.5%)	22 (68.8%)	134 (72.0%)
>=1 SAE	4 (8.7%)	3 (8.3%)	3 (9.1%)	2 (5.9%)	4 (7.8%)	1 (3.1%)	13 (7.0%)
>=1 Drug Related AE	12 (26.1%)	10 (27.8%)	15 (45.5%)	8 (23.5%)	17 (33.3%)	8 (25.0%)	58 (31.2%)
>=1 AE Leading to Death	0	0	1 (3.0%)	0	0	1 (3.1%)	2 (1.1%)
>=1 AE Leading to Discontinuation of Study	0	1 (2.8%)	1 (3.0%)	0	1 (2.0%)	0	3 (1.6%)
>=1 AESI	29 (63.0%)	18 (50.0%)	17 (51.5%)	17 (50.0%)	29 (56.9%)	20 (62.5%)	101 (54.3%)
Mild	20 (43.5%)	13 (36.1%)	12 (36.4%)	14 (41.2%)	18 (35.3%)	15 (46.9%)	72 (38.7%)
Moderate	9 (19.6%)	4 (11.1%)	4 (12.1%)	3 (8.8%)	8 (15.7%)	4 (12.5%)	23 (12.4%)
Severe	0	1 (2.8%)	1 (3.0%)	0	3 (5.9%)	1 (3.1%)	6 (3.2%)
TEAE by Relationship to Drug							
Related	12 (26.1%)	10 (27.8%)	14 (42.4%)	7 (20.6%)	15 (29.4%)	8 (25.0%)	54 (29.0%)
Not Related	22 (47.8%)	16 (44.4%)	9 (27.3%)	18 (52.9%)	23 (45.1%)	14 (43.8%)	80 (43.0%)
TEAE by Relationship to Procedure							
Related	4 (8.7%)	3 (8.3%)	4 (12.1%)	1 (2.9%)	2 (3.9%)	0	10 (5.4%)
Not Related	30 (65.2%)	23 (63.9%)	19 (57.6%)	24 (70.6%)	36 (70.6%)	22 (68.8%)	124 (66.7%)
TEAE by Severity							
Mild	20 (43.5%)	13 (36.1%)	10 (30.3%)	13 (38.2%)	15 (29.4%)	14 (43.8%)	65 (34.9%)
Moderate	14 (30.4%)	10 (27.8%)	11 (33.3%)	11 (32.4%)	17 (33.3%)	7 (21.9%)	56 (30.1%)
Severe	0	3 (8.3%)	2 (6.1%)	1 (2.9%)	6 (11.8%)	1 (3.1%)	13 (7.0%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
AE=Adverse Events, TEAE=Treatment Emergent Adverse Event, SAE=Serious Adverse Event, AESI=Adverse Events of Special Interest.
AESIs are derived based on SOC, PT, and related laboratory parameters.
Program:/projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_5_1_1_3_a.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_5_1_1_3_a_ae_partb.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.12.7.）

表 2.7.6.11-25 有害事象の要約（TNF-IR 患者、Part B）（RHAK 試験）

	Part A Treatment Assignment				
		LY2439821			
	Placebo (N=51)	80 mg (N=57)	180 mg (N=50)	Combined (N=107)	All Patients (N=158)
>=1 AE	50 (98.0%)	54 (94.7%)	45 (90.0%)	99 (92.5%)	149 (94.3%)
>=1 TEAE	38 (74.5%)	43 (75.4%)	34 (68.0%)	77 (72.0%)	115 (72.8%)
>=1 SAE	7 (13.7%)	7 (12.3%)	4 (8.0%)	11 (10.3%)	18 (11.4%)
>=1 Drug Related AE	23 (45.1%)	17 (29.8%)	18 (36.0%)	35 (32.7%)	58 (36.7%)
>=1 AE Leading to Death	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
>=1 AE Leading to Discontinuation of Study	5 (9.8%)	2 (3.5%)	2 (4.0%)	4 (3.7%)	9 (5.7%)
>=1 AESI	36 (70.6%)	33 (57.9%)	24 (48.0%)	57 (53.3%)	93 (58.9%)
Mild	20 (39.2%)	15 (26.3%)	18 (36.0%)	33 (30.8%)	53 (33.5%)
Moderate	13 (25.5%)	16 (28.1%)	6 (12.0%)	22 (20.6%)	35 (22.2%)
Severe	3 (5.9%)	2 (3.5%)	0	2 (1.9%)	5 (3.2%)
TEAE by Relationship to Drug					
Related	22 (43.1%)	17 (29.8%)	18 (36.0%)	35 (32.7%)	57 (36.1%)
Not Related	16 (31.4%)	26 (45.6%)	16 (32.0%)	42 (39.3%)	58 (36.7%)
TEAE by Relationship to Procedure					
Related	10 (19.6%)	4 (7.0%)	8 (16.0%)	12 (11.2%)	22 (13.9%)
Not Related	28 (54.9%)	39 (68.4%)	26 (52.0%)	65 (60.7%)	93 (58.9%)
TEAE by Severity					
Mild	13 (25.5%)	16 (28.1%)	15 (30.0%)	31 (29.0%)	44 (27.8%)
Moderate	21 (41.2%)	19 (33.3%)	13 (26.0%)	32 (29.9%)	53 (33.5%)
Severe	4 (7.8%)	8 (14.0%)	6 (12.0%)	14 (13.1%)	18 (11.4%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in the column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
AE=Adverse Events, TEAE=Treatment Emergent Adverse Event, SAE=Serious Adverse Event, AESI=Adverse Events of Special Interest.
AESIs are derived based on SOC, PT, and related laboratory parameters.
Program:/projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/t14_5_1_1_3_b.sas
Report: /projects/elyli100369/stats/primary/prog/lillyleo/tables/LBI_PSAK5PA8_t14_5_1_1_3_b_ae_partb.doc
Data: /projects/elyli100369/stats/primary/data/analysis/

（RHAK 試験 CSR Table RHAK.12.8.）

2.7.6.11.1.6.3 有害事象

2.7.6.11.1.6.3.1 Part A（16 週時まで）

Part A の 16 週時までに発現したすべての 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 2.7.6.11-42（bDMARD-naive 患者）並びに表 2.7.6.11-43（TNF-IR 患者）に示す。

TEAE の発現割合は、いずれの患者集団においても、各投与群で同様であった（表 2.7.6.11-42 及び表 2.7.6.11-43）。

bDMARD-naive 患者 260 例において発現した TEAE の重症度は、多くが軽度又は中等度であった［それぞれ 91 例（35.0%）及び 54 例（20.8%）］。高度の TEAE は 7 例（2.7%）に認められ、その内訳は、プラセボ投与群に 1 例（心筋虚血）、イキセキズマブ 3 mg 投与群に 2 例（いずれも関節痛）、30 mg 投与群に 1 例（関節痛）、80 mg 投与群に 2 例（1 例に急性前庭症候群、1 例に全身性炎症反応症候群、蜂巣炎、敗血症及び感覚鈍麻）、180 mg 投与群に 1 例（血清病様反応）であった。高度の TEAE の発現割合は、いずれの投与群でも低かった。イキセキズマブ投与群における高度の TEAE の発現割合に、明確な用量依存性は認められなかった。

TNF-IR 患者 188 例において発現した TEAE の重症度は、多くが軽度又は中等度であった［それぞれ 71 例（37.8%）及び 35 例（18.6%）］。高度の TEAE は 17 例（9.0%）に認められ、その内訳はプラセボ投与群に 1 例（高血圧）、イキセキズマブ 80 mg 投与群に 8 例（回転性めまい、心房細動、食中毒、肺炎及び関節リウマチ、咳嗽、蓄膿、医療機器位置異常、並びに虫垂炎、各 1 例）、180 mg 投与群に 8 例（背部痛、心房細動、うっ血性心不全及び僧帽弁閉鎖不全症、関節リウマチ、乳癌、筋骨格痛及び関節リウマチ、貧血及びホイップル病、虚血性脳卒中、並びに虫垂炎、各 1 例）であった。イキセキズマブ投与併合群の高度の TEAE 発現割合は、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった。イキセキズマブ投与群における高度の TEAE の発現割合に、明確な用量依存性は認められなかった。

いずれの患者集団でも TEAE の発現割合及び重症度に、明確な用量依存性は認められなかった。器官別大分類（SOC）で「感染症および寄生虫症」に分類される TEAE が最も多く認められ、そのうち、上気道感染及び尿路感染が最も多く認められた。

bDMARD-naive 患者において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、260 例中 39 例（15.0%）に認められた。最も多くみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、注射部位疼痛であった。イキセキズマブ投与群における治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合に、明確な用量依存性は認められなかった。

TNF-IR 患者において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、188 例中 64 例（34.0%）に認められた。最も多くみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、注射部位疼痛であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、プラセボ投与群に比べてイキセキズマブ投与併合群で高かった［それぞれ 64 例中 18 例（28.1%）及び 124 例中 46 例（37.1%）］。イキセキズマブ投与群における治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合に、明確な用量依存性は認められなかった。

2.7.6.11.1.6.3.2 Part A（16 週時以降）

Part A で、16 週時以降に発現したすべての 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 2.7.6.11-44（bDMARD-naive 患者）及び表 2.7.6.11-45（TNF-IR 患者）に示す。

DMARD-naive 患者で 13 例中 4 例（30.8%）、TNF-IR 患者で 17 例中 3 例（17.6%）に TEAE が認められ、TEAE はいずれの患者集団でもイキセキズマブ投与群のみに発現した（表 2.7.6.11-44 及び表 2.7.6.11-45）。それぞれの患者集団において、TEAE が 2 例以上に認められたのは「感染症および寄生虫症」の SOC のみであった。

TEAE が発現した bDMARD-naive 患者 4 例のうち、3 例に認められた TEAE の重症度は軽度であり、1 例に認められた TEAE は高度（イキセキズマブ 3 mg 投与群の乳癌第 3 期）であった。また、TNF-IR 患者 3 例に認められた TEAE の重症度はいずれも軽度であった。

bDMARD-naive 患者において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、13 例中 2 例（15.4%）に認められた。また、TNF-IR 患者において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は認められなかった。

2.7.6.11.1.6.3.3 Part B

Part B におけるすべての 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 2.7.6.11-46（bDMARD-naive 患者）及び表 2.7.6.11-47（TNF-IR 患者）に示す。

bDMARD-naive 患者 232 例中 168 例（72.4%）及び TNF-IR 患者 158 例中 115 例（72.8%）に TEAE が認められた（表 2.7.6.11-46 及び表 2.7.6.11-47）。TEAE の発現割合は、いずれの患者集団でも同様であった。「感染症および寄生虫症」の SOC に分類される TEAE が最も多く、各患者集団のいずれも 40.5%に認められた。

bDMARD-naive 患者 232 例に発現した TEAE の重症度は多くが軽度又は中等度であった［それぞれ 85 例（36.6%）及び 70 例（30.2%）］。高度の TEAE は 13 例（5.6%）に発現し、その内訳はイキセキズマブ 3 mg 投与群に 3 例（頭蓋内動脈瘤、大腿骨骨折、急性腎盂腎炎、各 1 例）、10 mg 投与群に 2 例（1 例に急性膵炎、1 例に死亡及び尿路感染）、30 mg 投与群に 1 例（急性膵炎）、80 mg 投与群に 6 例（熱傷、頭痛、心筋梗塞、単純ヘルペス、肺炎及び糖尿病、並びに蜂巣炎、各 1 例）、180 mg 投与群に 1 例（髄膜炎）であった。

TNF-IR 患者 158 例に発現した TEAE の重症度は多くが軽度又は中等度であった［それぞれ 44 例（27.8%）及び 53 例（33.5%）］。高度の TEAE は 18 例（11.4%）に発現し、その内訳はプラセボ投与群に 4 例（貧血及び足関節部骨折、後腹膜出血及び出血性ショック、ブドウ球菌性菌血症、並びに気管支炎、各 1 例）、イキセキズマブ 80 mg 投与群に 8 例（1 例に肺塞栓症、1 例に非心臓性胸痛、1 例に歯痛、1 例に転移性肺腺癌、1 例に消化管感染、変形性関節症、四肢痛及び関節リウマチ、1 例に急性膵炎及び急性胆嚢炎、1 例に転倒及び多発骨折、1 例に尿路性敗血症）、180 mg 投与群に 6 例（関節痛、手根

管症候群、ALT 増加及び AST 増加、子宮内膜癌及び卵巣癌、動物咬傷、並びにびらん性胃炎、各 1 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、bDMARD-naive 患者の 232 例中 66 例（28.4%）に認められた。全体的に、Part B の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合と、Part A での投与群に明確な相関関係は認められなかった。最も多くみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は注射部位疼痛であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、TNF-IR 患者の 158 例中 57 例（36.1%）に認められた。最も高頻度に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、注射部位疼痛であった。

2.7.6.11.1.6.4 死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.11.1.8.2 項に示す。

2.7.6.11.1.6.4.1 Part A（16 週時まで）

Part A の 16 週時までに発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.11-26（bDMARD-naive 患者）及び表 2.7.6.11-27（TNF-IR 患者）に示す。

重篤な有害事象は、bDMARD-naive 患者では、イキセキズマブ投与併合群の 206 例中 7 例（3.4%）及びプラセボ投与群の 54 例中 1 例（1.9%）で認められた。また、TNF-IR 患者では、イキセキズマブ投与併合群 124 例中 11 例（8.9%）及びプラセボ投与群 64 例中 1 例（1.6%）に認められた。死亡はなかった。

感染症に関連する重篤な有害事象は、bDMARD-naive 患者におけるイキセキズマブ投与併合群の 206 例中 1 例（0.5%）、TNF-IR 患者におけるイキセキズマブ投与併合群 124 例中 5 例（4.0%）に認められた。

表 2.7.6.11-26 重篤な有害事象の発現例数及び割合［bDMARD-naive 患者、Part A（16 週時まで）］（RHAK 試験）

SOC PT [1]		Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	 10 mg (N=35)	 30 mg (N=37)	 80 mg (N=57)	 180 mg (N=37)	 Combined (N=206)	LY2439821 + Placebo (N=260)
>=1 SAE		1 (1.9%)	0	1 (2.9%)	1 (2.7%)	4 (7.0%)	1 (2.7%)	7 (3.4%)	8 (3.1%)
耳および迷路障害	Ear And Labyrinth Disorders	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
急性前庭症候群	Acute Vestibular Syndrome	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	General Disorders And Administration Site Conditions	0	0	0	0	2 (3.5%)	0	2 (1.0%)	2 (0.8%)
非心臓性胸痛	Non-Cardiac Chest Pain	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
全身性炎症反応症候群	Systemic Inflammatory Response Syndrome	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
免疫系障害	Immune System Disorders	0	0	0	0	0	1 (2.7%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)
血清病様反応	Serum Sickness-Like Reaction	0	0	0	0	0	1 (2.7%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	Infections And Infestations	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
蜂巣炎	Cellulitis	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
敗血症	Sepsis	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
神経系障害	Nervous System Disorders	1 (1.9%)	0	0	0	2 (3.5%)	0	2 (1.0%)	3 (1.2%)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
虚血性脳卒中	Ischaemic Stroke	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)	2 (0.8%)
精神障害	Psychiatric Disorders	0	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
不安	Anxiety	0	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
腎および尿路障害	Renal And Urinary Disorders	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
急性腎不全	Renal Failure Acute	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
呼吸困難	Dyspnoea	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
血管障害	Vascular Disorders	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
大動脈瘤	Aortic Aneurysm	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
SAE=Serious Adverse Event, SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term.
[1] Each Patient is only counted once per PT and once per SOC.
（RHAK 試験 CSR Table RHAK.12.15.）

表 2.7.6.11-27 重篤な有害事象の発現例数及び割合［TNF-IR 患者、Part A（16 週時まで）］（RHAK 試験）

SOC PT [1]		Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	LY2439821 Combined (N=124)	LY2439821 + Placebo (N=188)
>=1 SAE		1 (1.6%)	5 (7.7%)	6 (10.2%)	11 (8.9%)	12 (6.4%)
血液およびリンパ系障害	Blood And Lymphatic System Disorders	0	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)
貧血	Anaemia	0	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)
心臓障害	Cardiac Disorders	0	1 (1.5%)	1 (1.7%)	2 (1.6%)	2 (1.1%)
心房細動	Atrial Fibrillation	0	1 (1.5%)	1 (1.7%)	2 (1.6%)	2 (1.1%)
うっ血性心不全	Cardiac Failure Congestive	0	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)
僧帽弁閉鎖不全症	Mitral Valve Incompetence	0	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	General Disorders And Administration Site Conditions	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)
医療機器位置異常	Device Dislocation	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	Infections And Infestations	0	3 (4.6%)	2 (3.4%)	5 (4.0%)	5 (2.7%)
虫垂炎	Appendicitis	0	1 (1.5%)	1 (1.7%)	2 (1.6%)	2 (1.1%)
蓄膿	Empyema	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)
肺炎	Pneumonia	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)
ホイップル病	Whipple's Disease	0	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, Poisoning And Procedural Complications	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (1.1%)
大腿骨頚部骨折	Femoral Neck Fracture	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)
関節脱臼	Joint Dislocation	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.5%)
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	2 (3.4%)	2 (1.6%)	2 (1.1%)
乳癌	Breast Cancer	0	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)
子宮平滑筋腫	Uterine Leiomyoma	0	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)
神経系障害	Nervous System Disorders	0	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)
虚血性脳卒中	Ischaemic Stroke	0	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
SAE=Serious Adverse Event, SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term.
[1] Each Patient is only counted once per PT and once per SOC.
（RHAK 試験 CSR Table RHAK.12.16.）

2.7.6.11.1.6.4.2　Part A（16 週時以降）

Part A の 16 週時以降に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.11-28（bDMARD-naive 患者）及び表 2.7.6.11-29（TNF-IR 患者）に示す。

重篤な有害事象は、bDMARD-naive 患者のイキセキズマブ投与併合群の 2 例にそれぞれ 1 件（糞線虫症、乳癌第 3 期）認められた。死亡はなかった。

表 2.7.6.11-28 重篤な有害事象の発現例数及び割合［bDMARD-naive 患者、Part A（16 週時以降）］（RHAK 試験）

SOC PT [1]		Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	 10 mg (N=35)	 30 mg (N=37)	 80 mg (N=57)	 180 mg (N=37)	 Combined (N=206)	LY2439821 + Placebo (N=260)
Patients in Week 16 through Week 34		3	1	1	2	3	3	10	13
>=1 SAE		0	1 (100%)	0	0	1 (33.3%)	0	2 (20.0%)	2 (15.4%)
感染症および寄生虫症	Infections And Infestations	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	1 (7.7%)
糞線虫症	Strongyloidiasis	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	1 (7.7%)
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	1 (100%)	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (7.7%)
乳癌第 3 期	Breast Cancer Stage Iii	0	1 (100%)	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (7.7%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in Week 16 through Week 34.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
SAE=Serious Adverse Event, SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term.
[1] Each Patient is only counted once per PT and once per SOC.
（RHAK 試験 CSR Table RHAK.14.179.）

表 2.7.6.11-29 重篤な有害事象の発現例数及び割合［TNF-IR 患者、Part A（16 週時以降）］（RHAK 試験）

SOC PT [1]	Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	 180 mg (N=59)	 Combined (N=124)	LY2439821 + Placebo (N=188)
Patients in Week 16 through Week 34	5	5	7	12	17
No Data for this Table					

Note: Percentages are based on the number of patients (N) from week 16 through week 34 in each column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
SAE=Serious Adverse Event, SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term.
[1] Each Patient is only counted once per PT and once per SOC.
（RHAK 試験 CSR Table RHAK.14.181.）

2.7.6.11.1.6.4.3　Part B

Part B に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.11-30（bDMARD-naive 患者）及び表 2.7.6.11-31（TNF-IR 患者）に示す。

Part B では、3 例が死亡し、その内訳は、bDMARD-naive 患者の 2 例（髄膜炎 1 例、原因不明 1 例）及び TNF-IR 患者の 1 例（転移性肺腺癌）であった。2 例（髄膜炎 1 例、原因不明 1 例）は、イキセキズマブ投与中止後 5 ヵ月以降に死亡した。

重篤な有害事象は bDMARD-naive 患者 232 例中 17 例（7.3%）及び TNF-IR 患者 158 例中 18 例（11.4%）に認められた。SOC 別で最も高頻度に認められた重篤な有害事象は、bDMARD-naive 患者では「感染症および寄生虫症」5 例（2.2%）、TNF-IR 患者では「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」がいずれも 4 例（2.5%）であった。

重篤な有害事象の詳細を、2.7.6.11.1.8.2 項に示す。

表 2.7.6.11-30 重篤な有害事象の発現例数及び割合（bDMARD-naive 患者、Part B）（RHAK 試験）

SOC PT [1]		Part A Treatment Assignment							All Patients (N=232)
			LY2439821						
		Placebo (N=46)	3 mg (N=36)	10 mg (N=33)	30 mg (N=34)	80 mg (N=51)	180 mg (N=32)	Combined (N=186)	
>=1 SAE		4 (8.7%)	3 (8.3%)	3 (9.1%)	2 (5.9%)	4 (7.8%)	1 (3.1%)	13 (7.0%)	17 (7.3%)
心臓障害	Cardiac Disorders	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (1.1%)	2 (0.9%)
心筋梗塞	Myocardial Infarction	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
心室性期外収縮	Ventricular Extrasystoles	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
胃腸障害	Gastrointestinal Disorders	0	0	1 (3.0%)	1 (2.9%)	0	0	2 (1.1%)	2 (0.9%)
急性膵炎	Pancreatitis Acute	0	0	1 (3.0%)	1 (2.9%)	0	0	2 (1.1%)	2 (0.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	General Disorders And Administration Site Conditions	0	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
死亡	Death	0	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	Infections And Infestations	0	1 (2.8%)	1 (3.0%)	1 (2.9%)	1 (2.0%)	1 (3.1%)	5 (2.7%)	5 (2.2%)
髄膜炎	Meningitis	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)
肺炎	Pneumonia	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.0%)	0	2 (1.1%)	2 (0.9%)
急性腎盂腎炎	Pyelonephritis Acute	0	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
尿路感染	Urinary Tract Infection	0	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, Poisoning And Procedural Complications	2 (4.3%)	1 (2.8%)	0	1 (2.9%)	0	0	2 (1.1%)	4 (1.7%)
大腿骨骨折	Femur Fracture	0	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
上腕骨骨折	Humerus Fracture	1 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)
じん肺症	Pneumoconiosis	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
橈骨骨折	Radius Fracture	1 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)
代謝および栄養障害	Metabolism And Nutrition Disorders	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
糖尿病	Diabetes Mellitus	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
腱障害	Tendon Disorder	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)

SOC PT [1]		Part A Treatment Assignment Placebo (N=46)	LY2439821 3 mg (N=36)	10 mg (N=33)	30 mg (N=34)	80 mg (N=51)	180 mg (N=32)	Combined (N=186)	All Patients (N=232)
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 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)
大腸腺腫	Colon Adenoma	1 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)
神経系障害	Nervous System Disorders	0	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
頭蓋内動脈瘤	Intracranial Aneurysm	0	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
腎および尿路障害	Renal And Urinary Disorders	1 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)
腎仙痛	Renal Colic	1 (2.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)
血管障害	Vascular Disorders	0	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
大動脈瘤	Aortic Aneurysm	0	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
SAE=Serious Adverse Event, SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term.
[1] Each Patient is only counted once per PT and once per SOC.
（RHAK 試験 CSR Table RHAK.12.17.）

表 2.7.6.11-31 重篤な有害事象の発現例数及び割合（TNF-IR 患者、Part B）（RHAK 試験）

SOC PT [1]		Part A Treatment Assignment				All Patients (N=158)
			LY2439821			
		Placebo (N=51)	80 mg (N=57)	180 mg (N=50)	Combined (N=107)	
>=1 SAE		7 (13.7%)	7 (12.3%)	4 (8.0%)	11 (10.3%)	18 (11.4%)
血液およびリンパ系障害	Blood And Lymphatic System Disorders	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
貧血	Anaemia	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
胃腸障害	Gastrointestinal Disorders	1 (2.0%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	2 (1.9%)	3 (1.9%)
膵炎	Pancreatitis	0	0	1 (2.0%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)
急性膵炎	Pancreatitis Acute	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
後腹膜出血	Retroperitoneal Haemorrhage	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	General Disorders And Administration Site Conditions	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
非心臓性胸痛	Non-Cardiac Chest Pain	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
肝胆道系障害	Hepatobiliary Disorders	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
急性胆嚢炎	Cholecystitis Acute	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症	Infections And Infestations	3 (5.9%)	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	4 (2.5%)
気管支炎	Bronchitis	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
ブドウ球菌性菌血症	Staphylococcal Bacteraemia	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
上気道感染	Upper Respiratory Tract Infection	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
尿路性敗血症	Urosepsis	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, Poisoning And Procedural Complications	2 (3.9%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	2 (1.9%)	4 (2.5%)
動物咬傷	Animal Bite	0	0	1 (2.0%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)
足関節部骨折	Ankle Fracture	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
転倒	Fall	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
関節脱臼	Joint Dislocation	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
多発骨折	Multiple Fractures	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	0	1 (1.8%)	1 (2.0%)	2 (1.9%)	2 (1.3%)
変形性関節症	Osteoarthritis	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
関節リウマチ	Rheumatoid Arthritis	0	0	1 (2.0%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)

SOC PT [1]		Part A Treatment Assignment Placebo (N=51)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=50)	LY2439821 Combined (N=107)	All Patients (N=158)
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	1 (1.8%)	1 (2.0%)	2 (1.9%)	2 (1.3%)
子宮内膜癌	Endometrial Cancer	0	0	1 (2.0%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)
転移性肺腺癌	Lung Adenocarcinoma Metastatic	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
卵巣癌	Ovarian Cancer	0	0	1 (2.0%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)
神経系障害	Nervous System Disorders	1 (2.0%)	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	2 (1.3%)
坐骨神経痛	Sciatica	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
失神	Syncope	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
肺塞栓症	Pulmonary Embolism	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
外科および内科処置	Surgical And Medical Procedures	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
関節固定術	Arthrodesis	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
血管障害	Vascular Disorders	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
出血性ショック	Shock Haemorrhagic	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
SAE=Serious Adverse Event, SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term.
[1] Each Patient is only counted once per PT and once per SOC.
（RHAK 試験 CSR Table RHAK.12.18.）

2.7.6.11.1.6.5　その他の重要な有害事象

2.7.6.11.1.6.5.1　試験中止に至った有害事象

2.7.6.11.1.6.5.1.1　Part A（16 週時まで）

Part A の 16 週時までに発現した試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.11-32（bDMARD-naive 患者）及び表 2.7.6.11-33（TNF-IR 患者）に示す。

Part A の 16 週時までに発現した試験中止に至った有害事象は、bDMARD-naive 患者では、イキセキズマブ投与併合群の 206 例中 3 例（1.5%）及びプラセボ投与群の 54 例中 2 例（3.7%）で認められた。また、TNF-IR 患者では、イキセキズマブ投与併合群の 124 例中 6 例（4.8%）に認められた。

表 2.7.6.11-32 試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合［bDMARD-naive 患者、Part A（16 週時まで）］（RHAK 試験）

SOC PT [1]		Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	 10 mg (N=35)	 30 mg (N=37)	 80 mg (N=57)	 180 mg (N=37)	 Combined (N=206)	LY2439821 + Placebo (N=260)
>=1 AE Leading to Discontinuation		2 (3.7%)	1 (2.5%)	0	1 (2.7%)	0	1 (2.7%)	3 (1.5%)	5 (1.9%)
血液およびリンパ系障害	Blood And Lymphatic System Disorders	0	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
白血球減少症	Leukopenia	0	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	General Disorders And Administration Site Conditions	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)
末梢性浮腫	Oedema Peripheral	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)
免疫系障害	Immune System Disorders	0	0	0	0	0	1 (2.7%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)
血清病様反応	Serum Sickness-Like Reaction	0	0	0	0	0	1 (2.7%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	Infections And Infestations	0	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
せつ	Furuncle	0	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
神経系障害	Nervous System Disorders	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)
虚血性脳卒中	Ischaemic Stroke	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
AE=Adverse Event, SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term.
[1] Each Patient is only counted once per PT and once per SOC.
（RHAK 試験 CSR Table RHAK.14.185.）

表 2.7.6.11-33 試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合［TNF-IR 患者、Part A（16 週時まで）］（RHAK 試験）

SOC PT [1]		Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	LY2439821 Combined (N=124)	LY2439821 + Placebo (N=188)
>=1 AE Leading to Discontinuation		0	3 (4.6%)	3 (5.1%)	6 (4.8%)	6 (3.2%)
心臓障害	Cardiac Disorders	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)
心房細動	Atrial Fibrillation	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, Poisoning And Procedural Complications	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)
大腿骨頚部骨折	Femoral Neck Fracture	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	0	0	2 (3.4%)	2 (1.6%)	2 (1.1%)
関節リウマチ	Rheumatoid Arthritis	0	0	2 (3.4%)	2 (1.6%)	2 (1.1%)
神経系障害	Nervous System Disorders	0	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)
虚血性脳卒中	Ischaemic Stroke	0	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
AE=Adverse Event, SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term.
[1] Each Patient is only counted once per PT and once per SOC.
（RHAK 試験 CSR Table RHAK.14.187.）

2.7.6.11.1.6.5.1.2　　Part A（16 週時以降）

Part A の 16 週時以降に発現した試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.11-34（bDMARD-naive 患者）及び表 2.7.6.11-35（TNF-IR 患者）に示す。

Part A の 16 週時以降に発現した試験中止に至った TEAE は、TNF-IR 患者のイキセキズマブ 180 mg 投与群の 1 例に認められた（関節リウマチの悪化）。

表 2.7.6.11-34 試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合［bDMARD-naive 患者、Part A（16 週時以降）］（RHAK 試験）

SOC PT [1]	Placebo (N=54)	LY2439821 3 mg (N=40)	LY2439821 10 mg (N=35)	LY2439821 30 mg (N=37)	LY2439821 80 mg (N=57)	LY2439821 180 mg (N=37)	LY2439821 Combined (N=206)	LY2439821 + Placebo (N=260)
Patients in Week 16 through Week 34	3	1	1	2	3	3	10	13
No Data for this table								

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in Week 16 through Week 34 in each column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
AE=Adverse Event, SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term.
（RHAK 試験 CSR Table RHAK.14.186.）

表 2.7.6.11-35 試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合［TNF-IR 患者、Part A（16 週時以降）］（RHAK 試験）

SOC PT [1]		Placebo (N=64)	LY2439821 80 mg (N=65)	LY2439821 180 mg (N=59)	LY2439821 Combined (N=124)	LY2439821 + Placebo (N=188)
Patients in Week 16 through Week 34		5	5	7	12	17
>=1 AE Leading to Discontinuation		0	0	1 (14.3%)	1 (8.3%)	1 (5.9%)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	0	0	1 (14.3%)	1 (8.3%)	1 (5.9%)
関節リウマチ	Rheumatoid Arthritis	0	0	1 (14.3%)	1 (8.3%)	1 (5.9%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in week 16 through week 34 in each column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
AE=Adverse Event, SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term.
[1] Each Patient is only counted once per PT and once per SOC.
（RHAK 試験 CSR Table RHAK.14.188.）

2.7.6.11.1.6.5.1.3　Part B

Part B に発現した試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.11-36（bDMARD-naive 患者）及び表 2.7.6.11-37（TNF-IR 患者）に示す。

Part B における試験中止に至った TEAE は、bDMARD-naive 患者の 232 例中 3 例（1.3%）及び TNF-IR 患者の 158 例中 9 例（5.7%）に認められた。bDMARD-naive 患者では、試験中止に至った TEAE が 2 例以上に認められた SOC はなかった。TNF-IR 患者では、最も多く試験中止に至った有害事象が認められた SOC は、「感染症および寄生虫症」であり、158 例中 4 例（2.5%）に認められた。

表 2.7.6.11-36 試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合（bDMARD-naive 患者、Part B）（RHAK 試験）

SOC PT [1]		Part A Treatment Assignment							All Patients (N=232)
			LY2439821						
		Placebo (N=46)	3 mg (N=36)	10 mg (N=33)	30 mg (N=34)	80 mg (N=51)	180 mg (N=32)	Combined (N=186)	
>=1 AE Leading to Discontinuation of Study		0	1 (2.8%)	1 (3.0%)	0	1 (2.0%)	0	3 (1.6%)	3 (1.3%)
心臓障害	Cardiac Disorders	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
心筋梗塞	Myocardial Infarction	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	General Disorders And Administration Site Conditions	0	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
医薬品副作用	Adverse Drug Reaction	0	0	1 (3.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
神経系障害	Nervous System Disorders	0	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
頭蓋内動脈瘤	Intracranial Aneurysm	0	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in Part B in each column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
AE=Adverse Event, SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term.
[1] Each Patient is only counted once per PT and once per SOC.
（RHAK 試験 CSR Table RHAK.14.190.）

表 2.7.6.11-37 試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合（TNF-IR 患者、Part B）（RHAK 試験）

SOC PT [1]		Part A Treatment Assignment				All Patients (N=158)
			LY2439821			
		Placebo (N=51)	80 mg (N=57)	180 mg (N=50)	Combined (N=107)	
>=1 AE Leading to Discontinuation of Study		5 (9.8%)	2 (3.5%)	2 (4.0%)	4 (3.7%)	9 (5.7%)
免疫系障害	Immune System Disorders	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
過敏症	Hypersensitivity	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症	Infections And Infestations	3 (5.9%)	0	1 (2.0%)	1 (0.9%)	4 (2.5%)
せつ	Furuncle	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
ブドウ球菌性菌血症	Staphylococcal Bacteraemia	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
ブドウ球菌感染	Staphylococcal Infection	0	0	1 (2.0%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)
上気道感染	Upper Respiratory Tract Infection	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
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	1 (2.0%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)
卵巣癌	Ovarian Cancer	0	0	1 (2.0%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
肺塞栓症	Pulmonary Embolism	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
脂漏性皮膚炎	Seborrhoeic Dermatitis	0	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
外科および内科処置	Surgical And Medical Procedures	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)
関節固定術	Arthrodesis	1 (2.0%)	0	0	0	1 (0.6%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in Part B in each column.
Adverse Events are coded using MedDRA Version 14.1.
AE=Adverse Event, SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term.
[1] Each Patient is only counted once per PT and once per SOC.
（RHAK 試験 CSR Table RHAK.14.191.）

2.7.6.11.1.6.5.2　注目すべき重要な有害事象

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、脳心血管イベント、アレルギー／過敏症、注射部位反応、血球減少症（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症）及び肝関連事象を評価した。

＜感染症＞

Part A 及び Part B において、マイコバクテリア感染及び侵襲性真菌感染症は、いずれの患者集団でも認められなかった。

＜脳心血管イベント＞

Part A の 16 週時までに、SOC で「心臓障害」に分類される TEAE が、bDMARD-naive 患者において、プラセボ投与群の 54 例中 4 例（7.4%）で、イキセキズマブ投与併合群の 206 例中 3 例（1.5%）で認められ、プラセボ投与群の発現割合はイキセキズマブ投与併合群より高かった。一方、TNF-IR 患者では、プラセボ投与群の 64 例中 1 例（1.6%）で、イキセキズマブ投与併合群の 124 例中 6 例（4.8%）で認められ、イキセキズマブ投与群の発現割合はプラセボ投与群より高かった。SOC で「心臓障害」に分類される TEAE の発現割合について、イキセキズマブ投与量との明らかな関連性は認められなかった。

Part A の 16 週時以降に、SOC で「心臓障害」、「神経系障害」又は「血管障害」に分類される TEAE 又は重篤な有害事象は認められなかった。

Part B では、SOC で「心臓障害」に分類される TEAE が発現した被験者の割合は、bDMARD-naive 患者で 232 例中 6 例（2.6%）、TNF-IR 患者で 158 例中 2 例（1.3%）であった。

＜アレルギー／過敏症＞

Part A の 16 週時までに、アレルギー／過敏症に関連する TEAE が bDMARD-naive 患者において、イキセキズマブ投与併合群の 206 例中 13 例（6.3%）で認められ、プラセボ投与群では認められなかった。また、TNF-IR 患者において、イキセキズマブ投与併合群の 124 例中 6 例（4.8%）で、プラセボ投与群の 64 例中 2 例（3.1%）で認められた。アレルギー／過敏症に関連する TEAE の発現割合は、いずれの患者集団においても、イキセキズマブ投与併合群がプラセボ投与群よりも高かった。Part A のアレルギー／過敏症に関連する TEAE の重症度は、高度であった 1 件を除き、軽度又は中等度であった。

Part A の 16 週時以降に、アレルギー／過敏症に関連する TEAE は認められなかった。

Part B のアレルギー／過敏症に関連する TEAE の発現割合は、bDMARD-naive 患者で 232 例中 19 例（8.2%）及び TNF-IR 患者で 158 例中 9 例（5.7%）であった。Part B のアレルギー／過敏症に関連する TEAE の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。

＜注射部位反応＞

Part A の 16 週時までに、注射部位反応に関連する TEAE が bDMARD-naive 患者において、プラセボ投与群の 54 例中 1 例（1.9%）で、イキセキズマブ投与併合群の 206 例中 12 例（5.8%）で認められた。また、TNF-IR 患者において、プラセボ投与群の 64 例中 5 例（7.8%）で、イキセキズマブ投与併合群の 124 例中 26 例（21.0%）で認められた。注射部位反応に関連する TEAE の発現割合は、いずれの患者集団においても、イキセキズマブ投与併合群がプラセボ投与群よりも高かった。注射部位反応による試験中止はなかった。

Part B では、注射部位反応に関連する TEAE の発現割合は、bDMARD-naive 患者 232 例中 17 例（7.3%）及び TNF-IR 患者で 158 例中 24 例（15.2%）であり、いずれの患者集団においても、Part A のイキセキズマブ投与併合群と同程度であった。Part A でプラセボを投与し、Part B からイキセキズマブ投与を開始した被験者における発現割合は、bDMARD-naive 患者で 46 例中 6 例（13.0%）、TNF-IR 患者で 51 例中 10 例（19.6%）であり、Part A からイキセキズマブを投与していた被験者よりも高かった。注射部位反応による中止はなかった。

＜血球減少症＞

血球減少症については臨床検査値の項に結果を示す（2.7.6.11.1.6.6 項参照）。

＜肝関連事象＞

肝関連事象については臨床検査値の項に結果を示す（2.7.6.11.1.6.6 項参照）。

2.7.6.11.1.6.6 臨床検査値

Part A

好中球数の平均値は、12 週時おいて、bDMARD-naive 患者ではベースラインから 11%～17%減少し、TNF-IR 患者ではベースラインから 4%～5%減少した。いずれの患者集団でも、イキセキズマブの投与量と好中球数の減少との間に明らかな関係は認められなかった。また、有害事象共通用語規準（CTCAE）で Grade 3 又は 4 の好中球数減少は認められなかった。

白血球数の平均値は、好中球数の平均値と同様に減少し、この変化は好中球数の減少によるものと考えられた。

ALT 及び AST の平均値におけるベースラインからの変化量について、いずれの患者集団においても、180 mg 投与群を除き、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群で、統計学的に有意及び臨床的に重要な差は認められなかった。180 mg 投与群では、いずれの患者集団においても、ALT 及び AST のわずかな上昇が散発的に認められたものの、臨床的に重要とは考えられなかった。いずれの患者集団でも、イキセキズマブ投与群に CTCAE で Grade 3 又は 4 の ALT 及び AST 増加は認められなかった。また、Hy's Law に合致する被験者はなかった。

Part A の 16 週時以降に、特記すべき臨床検査所見は認められなかった。

Part B

好中球数の平均値は、64 週時において、bDMARD-naive 患者ではベースライン A から 9%減少した。この平均値の減少の幅は、Part A における投与群別（プラセボ投与群を含む）では 1%～18%であった。また、ベースライン B からは 4%増加し、その増加の幅は Part A における投与群別に-3%～13%であった。CTCAE で Grade 3 の好中球減少が、48 週時に、1 例で認められた。被験者は 3 剤の DMARDs を併用しており、64 週時には Grade 2 に、72 週時の安全性確認の来院時には Grade 1 に回復した。

TNF-IR 患者の 64 週時における好中球数の平均値は、ベースライン A から 5%減少し、この減少の幅は Part A における投与群別に 1%～8%であった。また、ベースライン B からは 1%増加し、その変動の幅は Part A における投与群別に-5%～7%であった。いずれの患者集団においても、Part B における好中球数の平均値の変化に、Part A での投与群との明確な関連性は認められなかった。

白血球数の平均値は、Part A と同様に、いずれの患者集団においても好中球数と同様に推移し、この変化は好中球数の変化によるものと考えられた。

ALT 及び AST の平均値は、いずれの患者集団においても、ベースライン B と 64 週時の値に差はなかった。また、Part B で Hy's Law に合致する被験者はなかった。

2.7.6.11.1.6.7　免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

Part A

治験薬投与開始時以降の抗イキセキズマブ抗体発現は、ベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点以上で抗体価の測定が可能な被験者を対象として、bDMARD-naive 患者において、イキセキズマブ投与併合群で 196 例中 32 例（16.3%）、プラセボ投与群で 51 例中 6 例（11.8%）の被験者に認められた。TNF-IR 患者においては、イキセキズマブ投与併合群で 118 例中 23 例（19.5%）、プラセボ投与群で 61 例中 8 例（13.1%）の被験者に認められた。

抗イキセキズマブ抗体発現の頻度及び抗体価に、イキセキズマブの投与量との関連性は認められなかった。また、いずれの患者集団においても、抗イキセキズマブ抗体発現に関連する安全性の所見は認められなかった。イキセキズマブに対する中和抗体は認められなかった。

Part B

治験薬投与開始時以降の抗イキセキズマブ抗体発現は、bDMARD-naive 患者で測定が可能な 216 例中 18 例（8.3%）、TNFα-IR 患者で測定が可能な 141 例中 13 例（9.2%）の被験者に認められた。いずれの患者集団においても、抗イキセキズマブ抗体発現に関連する安全性の所見は認められなかった。また、イキセキズマブに対する中和抗体は認められなかった。

2.7.6.11.1.6.8　バイタルサイン

Part A

収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値に、いずれの患者集団においても、イキセキズマブの投与量に関連した傾向は認められなかった。

収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、bDMARD-naive 患者の 180 mg 投与群において、いくつかの時点で、プラセボ投与群よりも統計学的に有意にベースラインから上昇した（収縮期血圧：p=0.019～0.037、拡張期血圧：p=0.004～0.028）。しかしながら、いずれの患者集団においても、血圧の上昇幅は 3 mm Hg 未満であり、これらの変化は臨床的に重要とは考えられなかった。

Part B

心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値に、いずれの患者集団においても、ベースライン B からの臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.11.1.6.9 心電図

Part A

心電図パラメータの平均値に、いずれの患者集団においても、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。

Part B

Part B では心電図検査を実施しなかった。

2.7.6.11.1.7 結論

bDMARD-naive 患者及び TNF-IR 患者において、12 週間のイキセキズマブ投与により、プラセボ投与と比べて、関節リウマチの徴候及び症状の顕著な改善が認められた。

bDMARD-naive 患者の 12 週時の ACR20 改善率について、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。TNF-IR 患者の 12 週時の ACR20 改善率は、プラセボ投与群よりイキセキズマブ投与群で顕著に高かった。

CRP 及び DAS28-CRP は、いずれの患者集団でも、12 週時において、イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群よりもベースラインから顕著に減少した。いずれの患者集団においても、イキセキズマブ投与による臨床的効果が早期に認められ、治験薬投与開始後 3 日で ACR20 改善率、CRP 及び DAS28-CRP について、顕著な反応性が認められた。

イキセキズマブの V2 は総血漿量と同程度であり、CL は他の IgG モノクローナル抗体と類似していた。年齢は V2 に対する統計学的に有意な共変量として同定され、年齢の上昇に伴い V2 は増加した。V2 に対する年齢の効果により、濃度－時間曲線の形状への影響が考えられたものの、AUC へは影響しないと考えられた。1 回 80mg 以上のイキセキズマブ投与及び 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として同定された。イキセキズマブを 1 回あたり 80 mg 以上投与された患者の CL は、80 mg 未満の患者よりも 14%高いと推定された。BMI が 40 kg/m^2 の患者の CL は、本試験の中央値である 27.3 kg/m^2 の患者よりも 19.6%高いと推定された。CL の個体間変動及び個体内残差変動（比例誤差）は、それぞれ 38.5%及び 28.1%であった。

イキセキズマブを 80 mg 以上投与した際の CL の増加は小さく、40 kg/m^2 の BMI は、薬物動態モデルから推定されるばらつきの範囲内であることから、これらのばらつきが臨床的に重要な CL 増加を引き起こし、イキセキズマブの曝露量を低下させるとは考えられなかった。

イキセキズマブの薬物動態は、年齢、性別、人種、本試験組み入れ時の関節リウマチ治療期間、BSA、体重、クレアチニンクリアランス、eGFR、治験薬投与開始時以降の抗イキセキズマブ抗体発現、抗イキセキズマブ抗体の抗体価及び関節リウマチの患者集団に明らかな影響を受けなかった。

ベースラインの圧痛関節数、並びに人種（アメリカ先住民又はそれ以外）は、ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率に影響を与える共変量として同定された。これらの因子の ACR 改善率への影響は、いずれの患者集団においても、プラセボ投与群及びイキセキズマブ投与群の両方に認められ、ACR 改善率における投与群間の差には寄与していないと考えられた。イキセキズマブの ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の経時的変化は、CRP、ESR、RF、腫脹関節数、地理的位置、組み入れ時の関節リウマチ治療期間、DAS28、治験薬投与開始時以降の抗イキセキズマブ抗体発現及び抗イキセキズマブ抗体の抗体価に明らかな影響を受けなかった。

抗イキセキズマブ抗体の発現に、イキセキズマブの投与量との関連性は認められなかった。

本試験において、bDMARD-naive 及び TNF-IR の活動性関節リウマチ患者にイキセキズマブを皮下投与した結果、イキセキズマブの忍容性が確認された。安全性プロファイルは他の生物学的製剤と類似し、予期しない安全性所見は認められなかった。いずれの患者集団においても、有害事象の発現割合及び重症度にイキセキズマブの投与量との関連性は認められなかった。

M2.7.6.11.1.8　付録

医薬品部会不提出部分（3271 頁～3419 頁）

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）

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

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による治療歴のない活動性関節症性乾癬患者に対するイキセキズマブ（LY2439821）の 24 週間多施設共同無作為化二重盲検実薬・プラセボ対照試験、及びそれに続く有効性及び安全性の長期評価

実施医療機関数及び実施国

114 施設（日本、米国、カナダ、メキシコ、ベルギー、フランス、オランダ、スペイン、英国、ブルガリア、チェコ、エストニア、ポーランド、ロシア、ウクライナ）

試験実施期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～試験実施中

24 週時の中間解析のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（すべての被験者が 24 週までの投与を完了又は中止した時点）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

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（Q4W）又は 2 週に 1 回（Q2W）で投与したときの、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。

副次的目的

主な副次的目的：

以下の項目を指標として、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 Q4W 又は Q2W で投与したときの、イキセキズマブのプラセボに対する優越性を検討する。

- 24 週時の健康評価質問票機能障害指数（HAQ-DI）スコアのベースラインからの変化量
- 24 週時の手足の X 線画像を用いた van der Heijde modified Total Sharp Score（mTSS）のベースラインからの変化量
- 12 週時の ACR20 改善率
- ベースラインの乾癬病変が体表面積（BSA）の 3%以上の被験者を対象とした、12

週時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（PASI 75 達成率）

- ベースラインで腱付着部炎を有する被験者を対象とした、12 週時の Leeds Enthesitis Index（LEI）スコアのベースラインからの変化量
- ベースラインの乾癬病変が BSA の 3%以上の被験者を対象とした、12 週時のかゆみの点数評価スケール（Itch NRS）スコアのベースラインからの変化量

その他の副次的目的：

- 以下の項目を指標として、手足の X 線画像で評価する関節の構造的損傷について、イキセキズマブを 80 mg Q4W 又は 80 mg Q2W で投与したときの有効性をプラセボと比較検討する。
  - 16 週時の mTSS のベースラインからの変化量
  - 16 及び 24 週時の関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコアのベースラインからの変化量
  - 16 及び 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下である被験者の割合
- 52 及び 108 週時まで、並びに最長 3 年間の長期投与を通じて、イキセキズマブを 80 mg Q4W 又は 80 mg Q2W で投与したときの関節構造に対する有効性の維持を、mTSS の変化量を指標として評価する。
- 以下の項目を指標として、12 及び 24 週時、並びに 24 週間の投与期間を通じて、イキセキズマブを 80 mg Q4W 又は 80 mg Q2W で投与したときの有効性をプラセボと比較検討する。
  - ACR20、ACR50、ACR70 改善率の経時的変化
  - ACR コアセットの各項目のベースラインからの変化量
  - ACR-N のベースラインからの変化量
  - 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）のベースラインからの変化量
  - HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量
  - HAQ-DI スコアがベースラインから 0.35 以上改善した被験者の割合
  - Psoriatic Arthritic Response Criteria（PsARC modified）を満たす被験者の割合
  - ベースラインで腱付着部炎を有する被験者を対象とした、LEI スコアのベースラインからの変化量
  - ベースラインで腱付着部炎を有する被験者を対象とした、腱付着部炎が改善した被験者（1 部位以上が回復）の割合
  - ベースラインで指炎を有する被験者を対象とした、Leeds Dactylitis Index-Basic（LDI-B）のベースラインからの変化量
  - ベースラインで指炎を有する被験者を対象とした、指炎に改善（1 本以上の指で指炎が回復）のあった被験者の割合
  - ベースラインの乾癬病変が BSA の 3%以上の被験者を対象とした、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率の経時的変化

- ベースラインの医師による静的総合評価（sPGA）スコアが 3（中等度）以上の被験者を対象とした、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］
- BSA に占める乾癬病変の割合
- ベースラインで爪乾癬を有する被験者を対象とした、爪乾癬重症度指数（NAPSI）スコアのベースラインからの変化量
- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）スコアが 4 を超える被験者を対象とした、BASDAI スコアのベースラインからの変化量
- ヘルスアウトカム評価項目のベースラインからの変化量：Itch NRS スコア（ベースラインの乾癬病変が BSA の 3%以上の被験者を対象とした）、Fatigue Severity Numeric Rating Scale（Fatigue NRS）スコア、Medical Outcome Study 36-Item Short Form 健康調査票（SF-36）の身体的健康度（PCS）スコア及び精神的健康度（MCS）スコア、自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価（QIDS-SR16）スコア

- 24 から 52 週時まで、及び最長 3 年の長期投与を通じて、イキセキズマブを 80 mg Q4W 又は 80 mg Q2W で投与したときの有効性の維持を、ACR20、ACR50、ACR70、ACR-N、ACR コアセット、DAS28-CRP、HAQ-DI スコア、LEI スコア、LDI-B、BASDAI スコア、Fatigue NRS スコア、PsARC、PASI 75、PASI 90、PASI 100、sPGA（0、1）、BSA に占める乾癬病変の割合、Itch NRS スコア、NAPSI スコア及び SF-36 を指標として評価する。
- 以下により、本試験でのイキセキズマブの薬物動態／薬力学の関係及び免疫原性を評価する。
  - イキセキズマブの薬物動態特性を明らかにし、個体内及び個体間変動の程度を解明するとともに、イキセキズマブの薬物動態に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性の要因を特定する。
  - 有効性評価項目（ACR20 改善率及び PASI スコア）の経時的変化を記述し、用量 - 反応関係又は曝露量 - 反応関係の特性を明らかにするとともに、有効性評価項目に影響を与える可能性のある要因を特定する。
  - 抗イキセキズマブ抗体の発現を評価し、抗イキセキズマブ抗体が被験者の安全性、有効性及びイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

探索的目的

以下の項目を指標として、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 Q4W 又は Q2W で投与したときの、イキセキズマブのプラセボに対する優越性を評価する。

- 二重盲検投与期間の European Quality of Life − 5 Dimensions 5 Level、Work Productivity and Activity Impairment−Specific Health Problem、皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）及び医療資源の利用それぞれにおける、プラセボと比較したベースラインからの変化に及ぼすイキセキズマブの影響を探索する。並びに継続投与期間及び長期継続投与期間にわたって、二重盲検投与期間に認められた効果の維持を評価する。
- Enterprising Selective Multi-Instrument Blend for Heterogeneity-analysis Minimum Data Set

を用いて、治療によるベネフィット又はリスクが異なる部分集団を検討する。

- modified Composite Psoriatic Disease Activity Index、及び適切な場合にはその他の複合指標の、ベースラインからの変化に及ぼすイキセキズマブの影響を検討する。
- 血清、血漿、全血のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）及びデオキシリボ核酸（DNA）検体内に含まれる疾患及び薬剤活性のバイオマーカーを検討する。

試験デザイン

本試験は、bDMARD による治療歴のない活動性関節症性乾癬を有する外来患者を対象とした第 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。本試験は、スクリーニング期間、二重盲検投与期間、継続投与期間、長期継続投与期間及び後観察期間の 5 期からなり、そのうち 24 週間の二重盲検投与期間では、2 用量のイキセキズマブを皮下投与した際の有効性を評価し、プラセボと比較した。また、本試験の分析感度を検討するために実薬対象としてアダリムマブを用い、プラセボと比較した。アダリムマブの用法・用量は 40 mg Q2W 皮下投与とした。継続投与期間（28 週間）及び長期継続投与期間（2 年間）では、最長 3 年間の試験に参加した被験者を対象に、イキセキズマブの長期の有効性及び安全性を評価した。治験薬を 1 回以上投与された後に試験を中止した被験者はすべて、後観察期間に直接移行した（図 2.7.6.12-1）。

本試験の盲検解除まで（最後の被験者が二重盲検投与期間の 24 週時を完了又は中止し、データベースをロックするまで）、ダブルダミー法を用いて治験薬を投与した。本項には盲検解除した後に、二重盲検投与期間の成績を用いて実施した中間解析の結果を記載する。

スクリーニング期間（Period 1）：

0 週時の 4～30 日前。

二重盲検投与期間（Period 2）：

0～24 週時までの二重盲検投与期間。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、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%未満であった被験者は効果不十分例と判定されレスキュー治療（併用療法の変更）が実施された。効果不十分例のうち、プラセボ投与群又はアダリムマブ投与群であった被験者は、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にはイキセキズマブが投与され、アダリムマブ投与群の効果不十分例には、ウォッシュアウトとして 24 週時までプラセボが投与された後、イキセキズマブが投与された。イキセキズマブ投与群の効果不十分例には、用法・用量を変更せずに、イキセキズマブの投与が継続された。

継続投与期間（Period 3）：

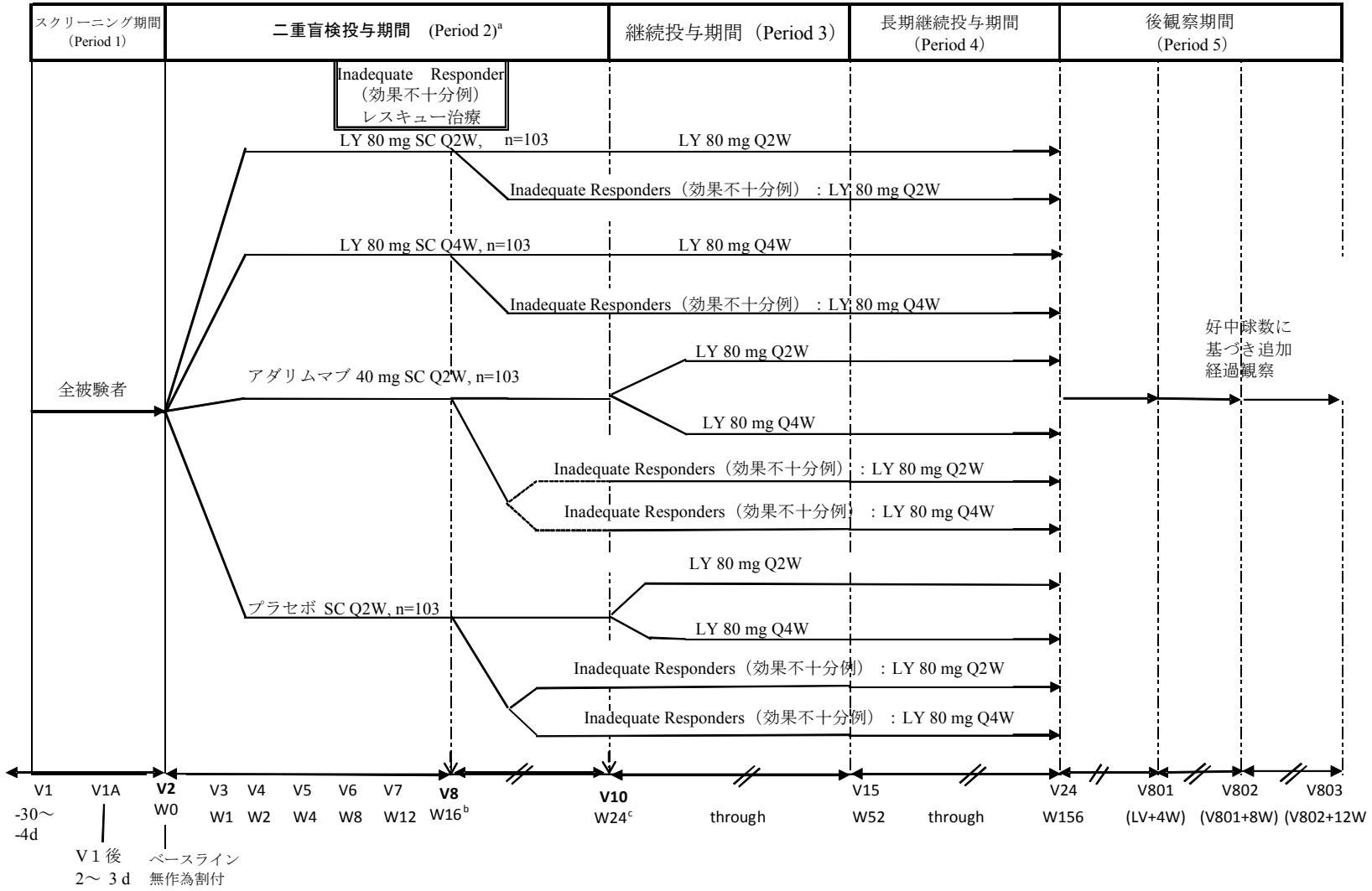
24～52 週時までの継続投与期間。二重盲検投与期間完了時にプラセボ又はアダリムマブを投与されていた被験者は、継続投与期間開始時にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群又は 80 mg Q2W 投与群のいずれかに 1 : 1 の比で再無作為化された。以降、プラセボ投与群の被験者にはイキセキズマブが投与され、アダリムマブ投与群の被験者には、ウォッシュアウトとして 32 週時までプラセボが投与された後、イキセキズマブが投与された。二重盲検投与期間にいずれかのイキセキズマブ投与群に無作為化された被験者は、その投与を継続した。これによって、すべての被験者がいずれかの用法・用量のイキセキズマブの投与を受けた。

長期継続投与期間（Period 4）：

52～156 週時までの長期継続投与期間。被験者は継続投与期間と同じ用法・用量によるイキセキズマブの投与を継続した。

後観察期間（Period 5）：

治験薬投与期間中の最終来院時、又は中止時来院から開始し、治験薬投与終了後 12 週間以上実施する追跡調査期間。被験者の好中球数が低い場合は 24 週間まで経過観察した。


スクリーニング期間
（Period 1）
二重盲検投与期間　(Period 2)[a]
継続投与期間（Period 3）
長期継続投与期間
（Period 4）
後観察期間
（Period 5）
Inadequate　Responder
（効果不十分例）
レスキュー治療
LY 80 mg SC Q2W,　n=103
LY 80 mg Q2W
Inadequate Responders（効果不十分例）：LY 80 mg Q2W
LY 80 mg SC Q4W, n=103
LY 80 mg Q4W
Inadequate Responders（効果不十分例）：LY 80 mg Q4W
好中球数に
基づき追加
経過観察
全被験者
アダリムマブ 40 mg SC Q2W, n=103
LY 80 mg Q2W
LY 80 mg Q4W
Inadequate Responders（効果不十分例）：LY 80 mg Q2W
Inadequate Responders（効果不十分例）：LY 80 mg Q4W
プラセボ SC Q2W, n=103
LY 80 mg Q2W
LY 80 mg Q4W
Inadequate Responders（効果不十分例）：LY 80 mg Q2W
Inadequate Responders（効果不十分例）：LY 80 mg Q4W
V1
-30～
-4d
V1A
V2
W0
V3
W1
V4
W2
V5
W4
V6
W8
V7
W12
V8
W16[b]
V10
W24[c]
through
V15
W52
through
V24
W156
V801
(LV+4W)
V802
(V801+8W)
V803
(V802+12W
V1後
2～ 3 d
ベースライン
無作為割付

略語：d＝日、LV＝最終来院日、LY＝イキセキズマブ（LY2439821）、n＝被験者数、Q2W＝2 週間に 1 回投与、Q4W＝4 週間に 1 回投与、SC＝皮下、V＝来院、W＝週

a　本試験は、最後の被験者が 24 週時を完了し、24 週時まで（24 週時も含む）のデータベースをロックするまで治験薬の盲検性が維持される。

b　16 週時の効果不十分例（盲検性を維持して測定した圧痛及び腫脹関節数による基準で定義）は、16 週時からレスキュー治療を受ける。また、治験開始当初プラセボに無作為化され、16 週時に効果不十分例と判定された被験者は、イキセキズマブのいずれかの投与群に再無作為化され、イキセキズマブの皮下投与を 2 回（計 160 mg）受ける。すなわち、盲検性を維持するため、この時点ですべての被験者は盲検下で治験薬の皮下投与を 3 回受ける。治験開始当初アダリムマブに無作為化され、16 週時に効果不十分例と判定された被験者は、イキセキズマブのいずれかの投与群に再無作為化され、16 週時にアダリムマブを最終投与し、24 週時にイキセキズマブ（開始用量 160 mg、皮下投与 2 回）の投与を開始する前に、8 週間（16～24 週時まで）のプラセボによるウォッシュアウト期間を置く。

c　24 週時にプラセボ投与群でプラセボ投与を続けている被験者は、イキセキズマブのいずれかの投与群に再無作為化され、イキセキズマブの皮下投与を 2 回（計 160 mg）受ける。すなわち、盲検性を維持するため、この時点ですべての被験者は盲検下で治験薬の皮下投与を 3 回受ける。また、24 週時にアダリムマブ投与を続けている被験者は、24 週時のアダリムマブが最終投与となり、イキセキズマブのいずれかの投与群に再無作為化される。32 週時にイキセキズマブの投与を開始する前に、8 週間（24～32 週時まで）のプラセボによるウォッシュアウト期間を置く。被験者が 32 週時とその後の試験期間中のいずれかの来院時に規定の反応基準を満たしていない場合、本試験を中止する。

（RHAP 試験 CSR Figure RHAP.9.1.）

図 2.7.6.12-1　試験デザイン（RHAP 試験）

被験者数

計画被験者数	合計 412 例
無作為化被験者数	合計 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、及びアダリムマブ投与群 101 例）
二重盲検投与期間完了被験者数	合計 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、及びアダリムマブ投与群 97 例）

選択基準

- 18 歳以上の男性又は女性患者
  - 男性患者の場合、試験期間中は確実な避妊法を用いることに同意すること。
  - 以下のいずれかに該当する女性患者
    - 妊娠検査結果が陰性の妊娠可能な女性患者で、試験期間中及び治験薬の最終投与後少なくとも 12 週間（いずれか長い方）、確実な避妊法を用いるか性交渉を行わないことに同意した患者
    - 妊娠の可能性のない女性（避妊手術を受けている、60 歳以上又は 40 歳以上 60 歳未満で 12 ヵ月間以上月経がみられず、卵胞刺激ホルモン検査で妊娠の可能性がないことが確認されている）
- 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 classification criteria for psoriatic arthritis（CASPAR）基準（5.3.5.1.5-RHAP-Clinical Study Report-16. Appendices-Protocol-Attachment 4）に適合している患者
- スクリーニング及びベースライン（0 週時）に、活動性関節症性乾癬［圧痛関節数（68 関節）少なくとも 3 関節、腫脹関節数（66 関節）少なくとも 3 関節と定義］を有すると圧痛及び腫脹関節数評価により判定された患者
- スクリーニング時に、手又は足の X 線画像上で原疾患関連の明らかな関節びらんが少なくとも 1 つあると中央読影担当者が判定した患者、又は CRP が 6 mg/L を上回る患者
- 局面型皮疹を有する乾癬患者、又は局面型皮疹を有する乾癬の病歴のある患者
- 治験依頼者、又は指名された者、及びその治験実施医療機関を監督する治験審査委員会又は倫理審査委員会が承認した同意文書に署名した患者

除外基準

- 関節症性乾癬に対する何らかの bDMARD 療法又は乾癬に対する生物学的製剤による治療を以前に受けたことがある、又は現在受けている患者。これには、その他の治験薬や探索的治療薬［例：腫瘍壊死因子阻害剤（TNF 阻害剤）並びに、IL-1、IL-6、IL-12/23p40、T 細胞、B 細胞のいずれかを標的とした療法］が含まれる。あるいは、デノスマブの投与を受けたことのある患者

- 本試験を完了もしくは中止した患者、過去にイキセキズマブを用いた他の試験に参加した患者、又は他のインターロイキン-17 拮抗薬を用いた試験に参加したことのある患者
- 薬剤性乾癬の既往歴のある患者
- 3 ヵ月以上の単剤又は併用での、4 剤以上の従来型の DMARDs（cDMARDs）又は免疫療法剤（例：メトトレキサート、レフルノミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ヒドロキシクロロキン、金製剤、sulfasalazine）の治療に対し、効果不十分であったと治験担当医師が判断した患者
- ベースライン（0 週時）前の 8 週間以内に、メトトレキサート、レフルノミド、sulfasalazine、ヒドロキシクロロキン以外の cDMARDs（例：金製剤、シクロスポリン、アザチオプリン、ジアフェニルスルホン、6-メルカプトプリン、ミコフェノール酸モフェチル、その他免疫抑制剤）の投与を受けたことがある患者、又は本試験参加時に 2 剤以上の cDMARDs を併用している患者
  メトトレキサート、レフルノミド、sulfasalazine、ヒドロキシクロロキンを使用している場合は、少なくともベースライン前 12 週間使用しており、かつ、ベースライン前少なくとも 8 週間、以下のように一定用量で投与を受けている患者：経口又は非経口メトトレキサート=10～25 mg/週、レフルノミド=20 mg/日、sulfasalazine=最高 3 g/日、又はヒドロキシクロロキン=最高 400 mg/日。これらの認められる併用薬の用量は、安全性の問題から用量変更が必要でない限り、あるいは 16 週時にレスキュー治療が必要とならない限り、本試験の二重盲検投与期間を通して変更してはならない。またメトトレキサートに対する葉酸の併用投与に関しては各国の標準治療に従うこと。
- ベースライン前 4 週間以内にレフルノミドを中止している患者、又はベースライン前 4～12 週間にレフルノミドを使用しており、かつ薬物除去法を受けていない患者
- ベースライン前 4 週間以内に、平均 1 日用量が prednisone 又は prednisone 換算で 10 mg/日を超える経口コルチコステロイドを使用している患者、もしくは経口コルチコステロイドの用量を変更して使用している患者
- ベースライン前 6 週間以内に、非経口糖質コルチコイドを関節内、筋肉内、又は静脈内投与された患者、又は本試験の二重盲検投与期間中に糖質コルチコステロイド注射を受けると予想される患者
- 非ステロイド性抗炎症薬又はシクロオキシゲナーゼ-2 阻害剤を併用している患者。ただし、少なくともベースライン前 2 週間一定用量で使用していた場合を除く。
- ベースライン前 6 週間以内に、平均 1 日用量でモルヒネ又はモルヒネ換算で 30 mg/日を超える麻薬性鎮痛剤を使用している患者、もしくは変動用量での麻薬性鎮痛剤を使用している患者
- ベースライン（0 週時）前の 4 週間以内に、上述のメトトレキサート又はコルチコステロイドを除く、生物学的製剤以外の乾癬の全身療法［内服ソラレン長波長紫外線（PUVA）療法、シクロスポリン、経口レチノイド薬、thioguanine、ヒドロキシ尿素、シロリムス、アザチオプリン、フマル酸誘導体、1,25-ジヒドロキシビタミン

D3、及び類似体など）、又は光線療法［内服及び外用 PUVA 療法、中波長（UVB）紫外線療法、日焼けマシーンでの自己治療、又は治療目的の日光浴など］を受けた患者

- ベースライン（0 週時）前の 2 週間以内に乾癬の外用療法［副腎皮質ステロイド、anthralin、カルシポトリオール、局所用ビタミン D 誘導体、レチノイド、タザロテン、皮膚軟化剤及びその他の一般用医薬品の外用薬で尿素を含有するもの、3%を超えるサリチル酸、αもしくはβヒドロキシ酸、薬用シャンプー（3%を超えるサリチル酸、副腎皮質ステロイド、コールタール又はビタミン D3 類似体を含むもの）］を受けた患者
  ただし、クラス 6（mild、例：desonide）又はクラス 7（least potent、例：ヒドロコルチゾン）の外用ステロイドは、顔、腋窩及び外陰部に限定した使用が認められる。
- ベースライン（0 週時）前の少なくとも 4 週間及び試験中に過剰な日光曝露又は日焼けブースの使用を避けることのできない局面型皮疹を有する患者
- 本試験に参加した場合、患者に許容できないリスクをもたらす可能性のある、何らかの生物学的療法に対する既知のアレルギー又は過敏性の患者
- ナタリズマブ（遺伝子組換え）又はその他α4 インテグリン標的薬剤の投与を受けたことがある患者
- ベースライン（0 週時）前 12 週間以内に生ワクチンの接種を受けた患者、試験期間中もしくは本治験薬の最終投与後 12 ヵ月以内に生ワクチンの接種を受ける予定のある患者、又はベースライン前 12 週間以内にワクチンの臨床試験に参加した患者。治験担当医師は、患者のワクチン接種状況を確認し、治験薬投与前の感染症予防を目的とした成人への生ワクチン以外のワクチン接種については各国のガイドラインに従うこととした。
- ベースライン（0 週時）前の 12 ヵ月以内に、カルメット・ゲラン桿菌（BCG）のワクチン接種を受けた患者、又は試験期間中もしくは本試験の治験薬投与終了後 12 ヵ月以内に BCG 接種を受ける予定の患者
- 関節リウマチ、強直性脊椎炎、反応性関節炎（ライター症候群　、フェルティ症候群等、他の炎症性関節炎症候群と診断されている患者
- 活動性クローン病又は活動性潰瘍性大腸炎の患者
- 線維筋痛症の患者、又はその他患者の評価に影響を及ぼす慢性疼痛の患者
- 活動性血管炎又はブドウ膜炎の患者
- ベースライン前 8 週間以内に関節の外科的治療を受けた患者、又は 24 週時までに受ける必要がある患者
- ベースライン前 8 週間以内に大手術を受けた患者、又は試験期間中に大手術が予定されており、治験担当医師と治験依頼者もしくはその代理人との協議により、容認できないリスクが生じる可能性があると判断した患者
- リンパ増殖性疾患を有するもしくは既往のある患者、リンパ増殖性疾患の徴候及び症状が認められる患者又は悪性疾患に罹患しているもしくはこの既往のある患者
- スクリーニングで、重大なコントロール不能の脳心血管疾患、呼吸器疾患、肝疾患、

腎疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、神経疾患、精神神経疾患もしくは臨床検査値異常が認められ、本試験に参加することにより容認できないリスクが生じる可能性がある、又はデータの解析に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した患者

- 非代償性心不全、水分過負荷もしくは心筋梗塞の既往を有する患者、又はベースライン（0 週時）前 12 週間以内に虚血性心疾患もしくはその他の重篤な心疾患を新たに発症した患者
- 重大なコントロール不良の精神神経疾患を有する患者、過去に自殺企図のあった患者、スクリーニングもしくはベースライン（0 週時）で QIDS-SR16 の項目 12（死や自殺について）のスコアが 3 の患者又は自殺の危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者
- 脱髄疾患又はその既往歴あるいは家族歴のある患者
- ベースライン（0 週時）前 12 週間以内に、重篤な感染（例：肺炎、蜂巣炎）に罹患した、あるいは感染のための入院加療又は抗生物質の静脈内投与を受けた患者、ベースライン前 24 週間以内に重篤な骨又は関節の感染が認められた患者、人工関節の感染の既往のある患者、又は本試験への参加が患者に許容できないリスクをもたらし得る免疫不全患者
- 易感染性者に発症する日和見感染症又は易感染性者での発現率が高い感染症（ニューモシスチス肺炎、ヒストプラスマ症、コクシジオイド症など）に罹患している、もしくは既往を有する患者又は免疫不全症の患者
- ベースライン（0 週時）前 12 週間以内の帯状疱疹又はその他臨床的に明らかな水痘帯状疱疹ウイルス感染、あるいはその既往歴のある患者
- 活動性又は潜在性の結核と診断された、もしくはその疑いがある患者
- ベースライン（0 週時）前 4 週間以内の上記以外の活動性又は最近の感染があり、本試験に参加した場合許容できないリスクをもたらし得ると治験担当医師が判断した患者。ただし当該患者は、記録により確認された症状回復から 4 週間以上経過後に再度スクリーニングを実施することができる。
- ベースライン（0 週時）時の体温が 38℃ 以上の患者。ただし当該患者は、記録により確認された体温上昇の回復から 4 週間以上経過後に再度スクリーニングを実施することができる。
- 座位収縮期血圧が 160 mm Hg を上回る又は拡張期血圧が 100 mm Hg を上回るコントロール不良の動脈性高血圧の患者
- ヒト免疫不全ウイルス検査陽性［HIV：ヒト免疫不全ウイルス抗体（HIV Ab）陽性］の患者
- B 型肝炎を有すると診断された又は検査結果陽性の患者
- C 型肝炎ウイルスを有すると診断された又は検査結果陽性の患者
- スクリーニングで基準範囲外の臨床検査結果が認められ、臨床的に重要と判断された患者、又は以下のいずれかの臨床検査値異常に該当する患者［好中球数が 1,500/μL 未満、リンパ球数が 500/μL 未満、血小板数が 100,000/μL 未満、アスパラギ

ン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準範囲上限の 2.5 倍を上回った、総白血球数が 3,000/μL 未満、ヘモグロビンが 8.5 g/dL（85.0 g/L）未満（男性患者のみ）、8.0 g/dL（80 g/L）未満（女性患者のみ）、血清クレアチニンが 2.0 mg/dL を上回った］

- 臨床的に重要と判断される心電図の異常が認められ、本試験に参加することにより容認できないリスクが生じると考えられる患者
- ゴム又はラテックスに対するアレルギーのある患者
- 実施国のアダリムマブの添付文書に患者の本試験への参加を妨げる表記のある病態又は禁忌の患者
- 治験実施計画書の内容を遵守し遂行することができないと治験担当医師が判断した患者
- 過去 4 週間以内に 500 mL を超える献血をした患者、又は試験期間中に献血する意思のある患者
- 授乳中の女性患者
- 本試験に直接関係する実施医療機関の担当者又はその近親者である患者
- 治験依頼者の社員、治験依頼者から委託を受けた者、又は本試験に関与する第三者機関の社員
- 現在、医薬品、医療機器の適応外使用の試験に参加している患者、又は過去 4 週間もしくは治験薬の最終投与から 5 半減期以内（いずれか長い方）にこれらの試験を中止した患者
- 科学的又は医学的に本試験との両立が不可能であると判断される医学的研究に参加している患者

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

本試験に使用したイキセキズマブ製剤は、プレフィルドシリンジ 1 mL 中にイキセキズマブ 80 mg を含有する皮下注射剤（80 mg/1 mL）であった。また、アダリムマブ製剤は、プレフィルドシリンジ中にアダリムマブ 40 mg を含有する皮下注射剤であった。本試験では、イキセキズマブ及びアダリムマブ皮下投与の盲検性を維持するため、二重盲検投与期間（0～24 週時）ではダブルダミー法を用いた。また、継続投与期間移行後も（24 週時～）、最後の被験者が 24 週時を完了し、データベースをロックして盲検解除するまで、ダブルダミー法による投与を継続した。

二重盲検投与期間中の 16 週時に盲検性を維持したまま圧痛関節数及び腫脹関節数を評価した。その結果、効果不十分と判定された被験者はレスキュー治療（併用療法の変更）を開始した。

- イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群：0 週時に開始用量としてイキセキズマブ 160 mg を 2 回に分けて投与した。盲検性維持のため、2 週時にプラセボを投与し、4 週時に維持用量としてイキセキズマブ 80 mg を投与し、以降はプラセボとイキセキズマブ 80 mg を 2 週ごとに交互に投与した。
- イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群：0 週時に開始用量としてイキセキズマブ 160 mg

を 2 回に分けて投与し、2 週時以降は 80 mg を Q2W 投与した。

- アダリムマブ投与群：0 週時にアダリムマブ 40 mg を投与し、2 週時以降 Q2W 投与した。

  16 週時に効果不十分と判定され再無作為化された被験者では、プラセボによる 8 週間のウォッシュアウト期間後、24 週時に開始用量としてイキセキズマブ 160 mg を 2 回に分けて投与し、以降は割り付けられた投与群に従い、イキセキズマブ 80 mg の Q4W 又は Q2W 投与を継続した。

  24 週時にアダリムマブを投与されていた被験者では、プラセボによる 8 週間のウォッシュアウト期間後、32 週時にイキセキズマブ 80 mg を投与した（160 mg の開始用量なし）。以降は割り付けられた投与群に従い、イキセキズマブ 80 mg の Q4W 又は Q2W 投与を継続した。
- プラセボ投与群：0 週時にプラセボを投与し、2 週時以降 Q2W 投与した。

  16 週時に効果不十分と判定され再無作為化された被験者では、開始用量としてイキセキズマブ 160 mg を 2 回に分けて投与し、以降は割り付けられた投与群に従い、イキセキズマブ 80 mg の Q4W 又は Q2W 投与を継続した。

  24 週時にプラセボを投与されていた被験者では、開始用量としてイキセキズマブ 160 mg を 2 回に分けて投与し、以降は割り付けられた投与群に従い、イキセキズマブ 80 mg の Q4W 又は Q2W 投与を継続した。

なお、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。これ以降は被験者による自己投与が可能であった。また、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。

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目：24 週時の ACR20 改善率

副次的評価項目：ACR50 及び ACR70 改善率、ACR コアセットの各項目［圧痛関節数（関節数 68）、腫脹関節数（関節数 66）、被験者による疼痛度の評価（関節炎）、被験者による疾患活動性の全般的評価、医師による疾患活動性の全般的評価、CRP、HAQ-DI、DAS28-CRP、mTSS、LEI、LDI-B、BASDAI、PASI（PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率）、sPGA［sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率］、BSA に占める乾癬病変の割合並びに NAPSI

＜ヘルスアウトカム＞

Itch NRS

＜生体試料分析＞

血清中イキセキズマブ濃度

＜安全性＞

有害事象、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、バイタルサイン、心電図、臨床検査値、免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

解析方法

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は、intent-to-treat（ITT）解析対象集団を対象に実施した。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。

さらに、主要評価項目及び主な副次的評価項目（ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率、HAQ-DI、mTSS 並びに PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率）については、cDMARD-experienced 解析対象集団を対象に部分集団解析も実施した。cDMARD-experienced 解析対象集団は、ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時点で cDMARD の治療歴がある被験者集団とした。その他に、日本人の関節症性乾癬被験者集団（日本人集団）、日本人集団のうち、治験薬の自己投与を行った被験者集団（日本人自己投与集団）を対象とした部分集団解析も実施した。

二重盲検投与期間の安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性解析対象集団は、無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者集団とした。さらに、cDMARD-experienced 安全性解析対象集団、日本人集団、日本人自己投与集団を対象とした部分集団解析を実施した。cDMARD-experienced 安全性解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、ベースライン時点で cDMARD の治療歴がある被験者集団とした。

効果不十分と判断された被験者（効果不十分例）では、16 週時までのデータが二重盲検投与期間の有効性及び安全性の解析に使用された。また、効果不十分例の 16 週時から 24 週時又は試験中止までのデータを用いた、有効性及び安全性の解析も実施した。

＜有効性＞

主要評価項目である 24 週時の ACR20 改善率は、基準を満たした被験者数及び割合を投与群ごとに算出した。また、主要解析として、投与群、地域（欧州、欧州以外）、及びベースラインの cDMARD による治療歴（治療歴なし、治療歴あり、使用中）を説明変数としてモデルに含めたロジスティック回帰分析を行い、24 週時の ACR20 改善率を投与群間で比較した。この際、ACR20 を満たさない被験者又は欠測値により評価できない被験者は、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。16 週時に効果不十分例と判断された被験者についても、16 週時以降はノンレスポンダーとして取り扱った。

この他の有効性の評価項目のうちカテゴリー変数は、それぞれの評価項目の基準を満たした被験者数及び割合を投与群ごとに算出した。また、投与群、地域、及び cDMARD による治療歴を説明変数としてモデルに含めた、ロジスティック回帰分析を行い投与群間で比較した。

有効性の評価項目のうち連続変数は、それぞれの評価項目の値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また、主要解析として、投与群、地域、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、ベースライン値を共変量とする、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-effects model of repeated measures、MMRM）を適用して求めた最小二乗平均（LSM）に関する Type III 平方和を統計的比較に使用し、95%信頼区間も算出した。さらに、投与群、地域及び cDMARD による治療歴を固定効果、ベースライン値を共変量としてモデルに含めた共分散分析（ANCOVA）モデルを適用して求めた LSM に関する Type III 平方和を統計的比較に使用し、95%信頼区間も算出した。ANCOVA を用いた連続変数の解析では、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。また、最終観測値の代入（last observation carried forward、LOCF）法を用いた解析も実施した。なお、mTSS の解析では、二重盲検投与期間中の X 線検査のための規定された来院での欠測値は、線形外挿法を用いて補完した解析も実施した。

主要評価項目及び主な副次評価項目の解析では、全体での第一種の過誤確率を有意水準両側 5%にコントロールするため、Bonferroni 型の多重調整法に基づく Graphical approach を用いた。まず、主要評価項目である 24 週時の ACR20 改善率について、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群のそれぞれで、両側α=0.025（全体で両側α=0.05）として、プラセボ投与群に対する検定を実施した。この検定の結果、統計学的に有意な差が認められた投与群でのみ、24 週時の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量について、両側α=0.025 でプラセボ投与群に対する検定を実施した。同様に、同じ投与群の前の検定の結果、統計学的に有意な差が認められた場合のみ、24 週時の mTSS のベースラインからの変化量、12 週時の ACR20 改善率、12 週時の PASI 75 達成率、12 週時の LEI スコアのベースラインからの変化量、12 週時の Itch NRS スコアのベースラインからの変化量の順に、両側α=0.025 で検定を行った。

＜ヘルスアウトカム＞

Itch NRS スコアのベースラインからの変化量及び変化率について、有効性評価項目の連続変数と同様の解析を行った。

＜薬物動態＞

血清中イキセキズマブ濃度の記述統計量を各検体コホート別に算出した。

＜安全性＞

すべての有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の記述統計量を算出した。カテゴリー変数は被験者数及びその割合を、連続変数は時点別に記述統計量を算出した。

すべての有害事象、試験中止の有無、及びその他の安全性のカテゴリー変数に対して、Fisher の直接確率計算で解析した。連続変数のうちバイタルサイン、臨床検査値及び心電図は、投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とする ANCOVA を適用して解析した。その他の安全性の連続変数は、t 検定を用いて解析した。

＜被験者数の設定根拠＞

試験の計画被験者数は 412 例で、二重盲検投与期間に、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群、80 mg Q2W 投与群、アダリムマブ 40 mg Q2W 投与群、プラセボ投与群の 4 つの投与群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為化した。プラセボ投与群に対して、2 つのイキセキズマブ投与群を検定することを考慮して、有意水準 0.025 で Fisher の直接確率計算（両側）を用いた。各群 103 例の被験者で、24 週時の ACR20 改善率についてプラセボ投与群に対する各イキセキズマブ投与群の優越性を検証するための本試験の検出力は、24 週時の ACR20 改善率が各イキセキズマブ投与群で 48%、プラセボ投与群で 15%であると仮定すると 99%超であった。総被験者数の約 75%が本試験のベースライン時に cDMARD による治療歴があるものと推定されるため、1 群当たり約 77 例であった。この被験者数の場合、cDMARD による治療歴のある部分集団における各イキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群との群間差を検定するための検出力は、関節症性乾癬の臨床試験結果に基づき、24 週時の ACR20 改善率が各イキセキズマブ投与群で 46%、プラセボ投与群で 15%であると仮定すると、約 97%であった。

関節症性乾癬の臨床試験結果に基づき、mTSS のベースラインからの変化量におけるプラセボ投与群及びイキセキズマブ投与群の群間差を 0.59、標準偏差を 1.19 と仮定すると、各群 103 例の被験者で、有意水準 0.025 で両側 t 検定を実施し、24 週時の mTSS のベースラインからの変化量についてプラセボ投与群に対する各イキセキズマブ投与群の優越性を検証するための本試験の検出力は約 90%であった。

2.7.6.12.1　試験成績

本項では、すべての被験者が二重盲検投与期間を完了（24 週又は中止）し、盲検解除した後に、二重盲検投与期間の結果を用いて行った中間解析の主要な結果を記載する。

2.7.6.12.1.1　被験者の内訳及び解析対象集団

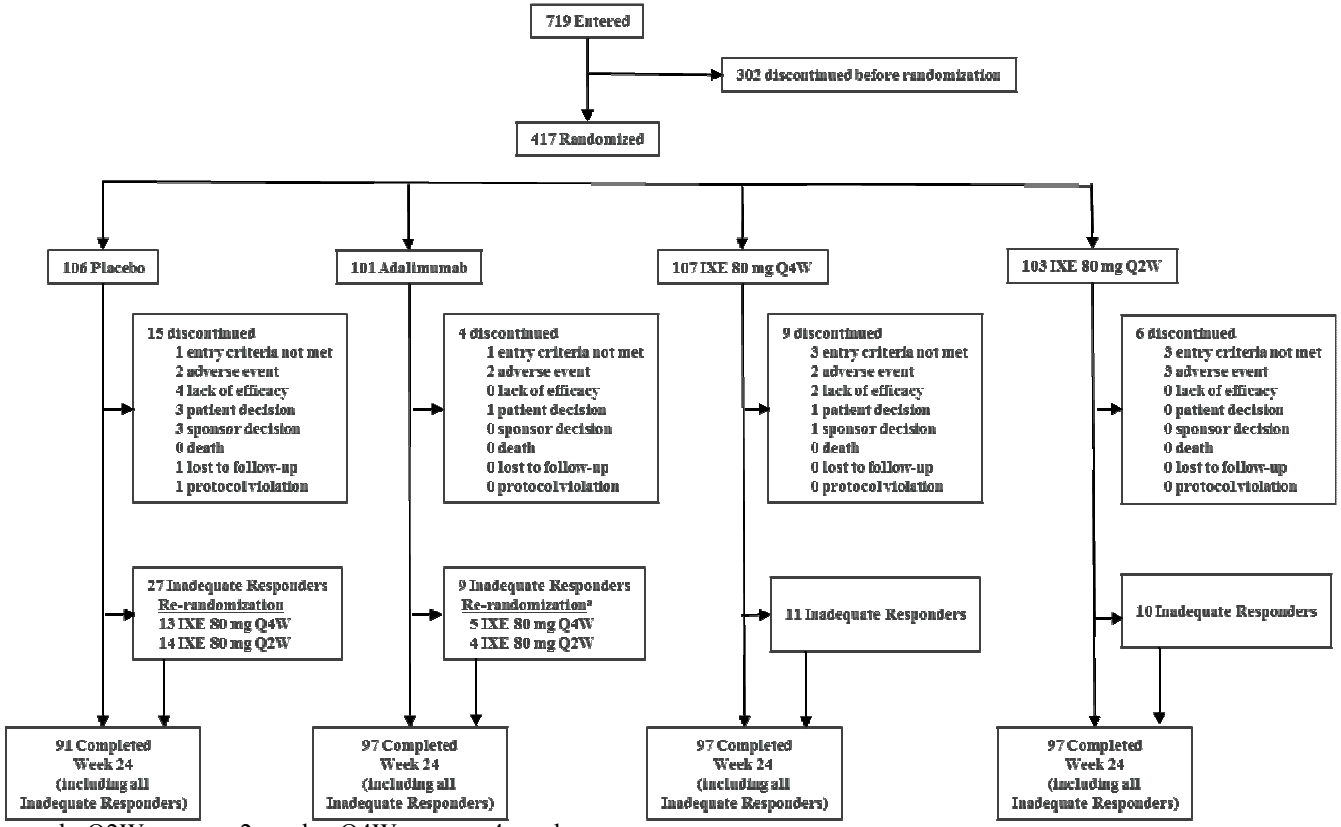
二重盲検投与期間での被験者の内訳を図 2.7.6.12-2 に、解析対象集団の内訳を表 2.7.6.12-1 に示す。

本試験では、114 の実施医療機関で計 719 例がスクリーニングを受けた。このうち、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。無作為化された被験者のうち、除外基準違反が判明し治験薬が投与されなかった 1 例を除く、416 例（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 107 例、80 mg Q2W 投与群 102 例、プラセボ投与群 106 例、アダリムマブ投与群 101 例）が二重盲検投与期間に治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた（図 2.7.6.12-2 及び表 2.7.6.12-1）。

治験薬の投与を受けた 416 例中 57 例（13.7%）が 16 週時に効果不十分と判定された（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 11 例、80 mg Q2W 投与群 10 例、プラセボ投与群 27 例、アダリムマブ投与群 9 例）。プラセボ投与群の効果不十分例 27 例は、16 週時にイキセキズマブ投与群に再無作為化された（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 13 例、80 mg Q2W 投与群に 14 例）。アダリムマブ投与群の効果不十分例 9 例も同様にイキセキズマブ投与群に再無作為化されたが、ウォッシュアウト期間のため、二重盲検投与期間にイキセキズマブは投与されなかった。

0～24 週時の二重盲検投与期間を完了した被験者は 382 例（91.8%、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。16 週時に効果不十分と判定された被験者は、全例が二重盲検投与期間を完了した（表 2.7.6.12-1）。

0～24 週時の主な中止理由は、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、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群が組み入れ基準違反及び有害事象、プラセボ投与群が効果不十分、被験者の意思、治験依頼者の判断及び有害事象、アダリムマブ投与群が有害事象であった（図 2.7.6.12-2）。



Abbreviations: IXE = ixekizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
a Patients randomized to adalimumab at Week 0 who were Inadequate Responders at Week 16 were re randomized (1:1) to receive either IXE 80 mg Q2W or 80 mg Q4W, but went through a blinded placebo washout phase for 8 weeks (from after Week 16 until Week 24) before starting IXE.
Note: One patient in the IXE 80 mg Q4W group was lost to follow-up during the Double Blind Treatment Period, but due to a data error, the patient was classified as ongoing in the Double Blind Treatment Period at the time of database lock.
（RHAP 試験 CSR Figure RHAP.10.1.）

図 2.7.6.12-2　被験者の内訳（ITT 解析対象集団、二重盲検投与期間）（RHAP 試験）

表 2.7.6.12-1 解析対象集団の内訳（RHAP 試験）

Study Analysis Population
All Patients Entered
I1F-MC-RHAP

Page 1 of 6
15:32 30JUL2015
PDPM

Period / Population / Status	PBO	ADA40Q2W	IXE80Q4W	IXE80Q2W	Total
Period 1 - Screening					
All Patients Entered					719
Discontinued Prior to Randomization					302
Period 2 - Double-Blind Treatment Period					
Randomized Patients	106	101	107	103	417

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; IR = inadequate responder; IVRS = interactive voice response system; LT = Long-Term; n = number of patients in the specified category.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program:\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_lilly\t_pop.sas
Report :\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_lilly\tfl_output\t_pop.rtf
Data :\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Study Analysis Population
All Patients Entered
I1F-MC-RHAP

Period Population Status	PBO n (%)	ADA40Q2W n (%)	IXE80Q4W n (%)	IXE80Q2W n (%)	Total n (%)
Period 2 - Double-Blind Treatment Period					
Intent-to-Treat Population (ITT)	106	101	107	103	417
Completed Week 24 (% Relative to ITT)	91 (85.8)	97 (96.0)	97 (90.7)	97 (94.2)	382 (91.6)
Entered Follow-up from Period 2 (% Relative to ITT)	10 (9.4)	1 (1.0)	5 (4.7)	3 (2.9)	19 (4.6)
Discontinued from Period 2 without Entering Follow-up (% Relative to ITT)	5 (4.7)	3 (3.0)	4 (3.7)	3 (2.9)	15 (3.6)
Responder at Week 16 (% Relative to ITT)	79 (74.5)	92 (91.1)	96 (89.7)	93 (90.3)	360 (86.3)
Inadequate Responders at Week 16 (% Relative to ITT)	27 (25.5)	9 (8.9)	11 (10.3)	10 (9.7)	57 (13.7)
Entered Extension Period (% Relative to ITT)	91 (85.8)	97 (96.0)	97 (90.7)	96 (93.2)	381 (91.4)
Responders at Week 16 as recorded in IVRS (% Relative to Above Row)	64 (70.3)	88 (90.7)	86 (88.7)	86 (89.6)	324 (85.0)
Non-Responders at Week 16 as recorded in IVRS (% Relative to Above Row)	27 (29.7)	9 (9.3)	11 (11.3)	10 (10.4)	57 (15.0)
Per-Protocol Set (PPS) (% Relative to ITT)	80 (75.5)	83 (82.2)	89 (83.2)	91 (88.3)	343 (82.3)
Completed Week 24 (% Relative to Above Row)	71 (88.8)	82 (98.8)	83 (93.3)	87 (95.6)	323 (94.2)
Safety Population (% Relative to ITT)	106 (100.0)	101 (100.0)	107 (100.0)	102 (99.0)	416 (99.8)
Completed Week 24 (% Relative to Above Row)	91 (85.8)	97 (96.0)	97 (90.7)	97 (95.1)	382 (91.8)
Conventional DMARD-experienced Population (% Relative to ITT)	93 (87.7)	87 (86.1)	90 (84.1)	85 (82.5)	355 (85.1)
Completed Week 24 (% Relative to Above Row)	79 (84.9)	84 (96.6)	82 (91.1)	81 (95.3)	326 (91.8)
Conventional DMARD-experienced Safety Population (% Relative to ITT)	93 (87.7)	87 (86.1)	90 (84.1)	85 (82.5)	355 (85.1)
Completed Week 24 (% Relative to Above Row)	79 (84.9)	84 (96.6)	82 (91.1)	81 (95.3)	326 (91.8)

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; IR = inadequate responder; IVRS = interactive voice response system; LT = Long-Term; n = number of patients in the specified category.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program:\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_lilly\t_pop.sas
Report :\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_lilly\tfl_output\t_pop.rtf
Data :\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Study Analysis Population
All Patients Entered
I1F-MC-RHAP

Period Population Status	PBO IR/ IXE80Q4W n (%)	PBO IR/ IXE80Q2W n (%)	ADA40Q2W IR/ n (%)	IXE80Q4W IR/ IXE80Q4W n (%)	IXE80Q2W IR/ IXE80Q2W n (%)	Total n (%)
Period 2 - Double-Blind Treatment Period						
Inadequate Responder Population	13	14	9	11	10	57
Completed Week 24 (% Relative to Above Row)	13 (100.0)	14 (100.0)	9 (100.0)	11 (100.0)	10 (100.0)	57 (100.0)

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; IR = inadequate responder; IVRS = interactive voice response system; LT = Long-Term; n = number of patients in the specified category.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program:\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_lilly\t_pop.sas
Report :\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_lilly\tfl_output\t_pop.rtf
Data :\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Study Analysis Population
All Patients Entered
I1F-MC-RHAP

Period Population Status	PBO/ IXE80Q4W	PBO/ IXE80Q2W	ADA40Q2W/ IXE80Q4W	ADA40Q2W/ IXE80Q2W	IXE40Q4W/ IXE80Q4W	IXE40Q2W/ IXE80Q2W	Total
Period 3 - Extension Period							
Extension Period Population	45	46	49	48	97	96	381
Completed Week 52	20	22	23	23	58	55	201
Entered Follow-up from Period 3	8	7	8	7	9	8	47
Entered Long-Term Extension Period	15	16	15	16	41	35	138
Discontinued from Period 3 without Entering Follow-up Period	3	3	0	3	3	1	13
Ongoing	14	14	18	15	27	32	120
Adalimumab Week 24 Population							88
Completed Week 32							78
Period 4 - LT Extension Period							
LT Extension Period Population					71	67	138
Completed Week 156					0	0	0
Entered Follow-up					2	3	5
Discontinued from Period 4 without Entering Follow-up Period					4	0	4
Ongoing					65	64	129
Combined Periods 3 and 4							
Extension Period Population	45	46	49	48	97	96	381
Completed Week 156	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; IR = inadequate responder; IVRS = interactive voice response system; LT = Long-Term; n = number of patients in the specified category.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program:\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_lilly\t_pop.sas
Report :\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_lilly\tfl_output\t_pop.rtf
Data :\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Study Analysis Population
All Patients Entered
I1F-MC-RHAP

Period / Population Status	Treatment Prior to Entering Follow-Up Period				
	PBO	ADA40Q2W	IXE80Q4W	IXE80Q2W	Total
Period 5 - Post-Treatment Follow-Up Period					
Follow-Up Population	18	1	30	27	76
Completed Visit 801	17	1	29	26	73
Completed Visit 802	17	0	25	23	65
Completed Visit 803	1	0	0	2	3
Ongoing	1	1	5	4	11

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; IR = inadequate responder; IVRS = interactive voice response system; LT = Long-Term; n = number of patients in the specified category.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program:\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_lilly\t_pop.sas
Report :\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_lilly\tfl_output\t_pop.rtf
Data :\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Study Analysis Population
All Patients Entered
I1F-MC-RHAP

Complete footnote for output t_pop

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; IR = inadequate responder; IVRS = interactive voice response system; LT = Long-Term; n = number of patients in the specified category.
Note: Eleven patients were rescreened and assigned different subject identifications in the analysis dataset. The first screening record was not included in this report in order to accurately report the number of unique patients entered into the study.
Note: ITT Population is defined as all randomized patients.
Note: Safety population is all randomized patients who received at least one dose of study treatment.
Note: The PPS is all randomized patients who are compliant with therapy, who do not have significant protocol violations, and whose investigator site does not have significant GCP issues that require a report to the regulatory agencies prior to Week 24, with one exception: for those patients eligible for rescue therapy at Week 16 to be included in the PPS, all above requirements only apply up to Week 16.
Note: Conventional DMARD-experienced Population is defined as all randomized patients who have conventional DMARD-experience at baseline.
Note: Conventional DMARD-experienced Safety Population is defined as all randomized patients who have conventional DMARD-experience at baseline who received at least 1 dose of study treatment.
Note: Inadequate responder population is defined as all patients who were classified as inadequate responders at Week 16 and were re-randomized to ixekizumab or continued with ixekizumab if already assigned to it.
Note: Extension period population is all patients who received at least one dose of study treatment during the extension period.
Note: The Adalimumab Week 24 Population only contains one treatment group of adalimumab summarized under the total column.
Note: Long-term extension period population is all patients who received at least one dose of study treatment during the long-term extension period.
Note: The treatment groups for the Long-Term Extension Period are IXE 80mg Q4W and IXE 80mg Q2W, summarized under the last two columns for presentation.
Note: Follow-up population is all randomized patients who receive at least one dose of study treatment and enter post-treatment follow-up period.

Program:\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_lilly\t_pop.sas
Report :\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_lilly\tfl_output\t_pop.rtf
Data :\\MANGO\sddext.grp\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

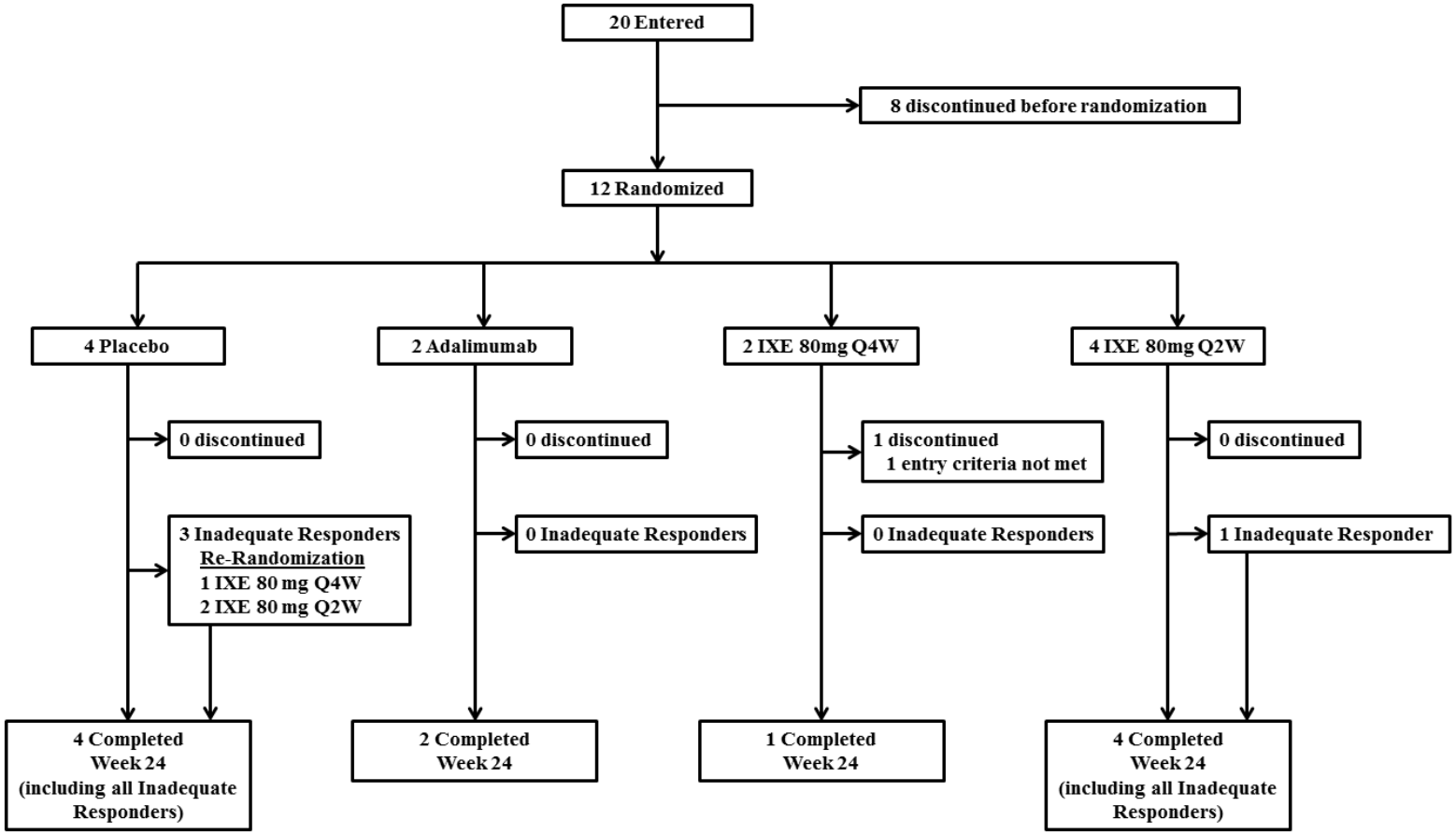
（RHAP 試験 CSR Table RHAP.14.1.）

日本人集団での、二重盲検投与期間の被験者の内訳を図 2.7.6.12-3 に、解析対象集団の内訳を表 2.7.6.12-15 に示す。

本試験では、計 12 例の日本人（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 2 例、80 mg Q2W 投与群 4 例、プラセボ投与群 4 例、アダリムマブ投与群 2 例）が無作為化され ITT 解析対象集団に含まれた。12 例全例が二重盲検投与期間に治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた（図 2.7.6.12-3 及び表 2.7.6.12-15）。

無作為化された 12 例中 4 例（33.3%）が 16 週時に効果不十分と判定された（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群 1 例、プラセボ投与群 3 例）。このプラセボ投与群 3 例のうち 1 例は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群に、2 例は 80 mg Q2W 投与群に再無作為化された。

イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例を除いた 11 例が、0～24 週の二重盲検投与期間を完了した（表 2.7.6.12-15）。また、16 週時に効果不十分と判定された 4 例全例が、0～24 週の二重盲検投与期間を完了した。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の上記 1 例の中止理由は、組み入れ基準違反であった（図 2.7.6.12-3）。



Abbreviations: IXE = ixekizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
（RHAP 試験 CSR Japan addendum Figure RHAP.10.1.）

図 2.7.6.12-3　被験者の内訳（ITT 解析対象集団、二重盲検投与期間）（日本人集団）（RHAP 試験）

2.7.6.12.1.2　被験者背景

＜全体集団＞

ITT 解析対象集団を対象とした二重盲検投与期間の人口統計学的データ及びベースライン特性を表 2.7.6.12-16 に示す。

人口統計学的データ及びベースライン特性は、全体的に各投与群で均衡がとれていた。年齢の平均値は 49.5 歳であり、54.0%が女性、94.0%が白人であった。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。体格指数（BMI）の平均値は 30.0 kg/m^2 であった。

関節症性乾癬の診断からの期間の中央値は 4.14 年であった。CASPAR の総スコアの中央値は 5.00 であった。Moll と Wright の診断基準に基づく分類は、各投与群間で同程度であった。圧痛関節数の中央値は 17.00、腫脹関節数の中央値は 9.00 であった。骨びらんが認められた被験者の割合は 95.9%、CRP が 6 mg/L 超の被験者の割合は 60.0%であった。皮膚病変を有する被験者の割合は 94.5%であり、腱付着部炎及び指炎が認められた被験者の割合は、それぞれ 58.0%及び 37.6%であった。mTSS の平均値及び中央値は、それぞれ 16.97 及び 6.00 であった。乾癬の診断からの期間の中央値は 13.16 年であった。PASI スコアの平均値は 6.13 であった。ベースライン時に cDMARD による治療を受けていた被験者の割合は 64.0%、治療歴のない被験者の割合は 14.6%であった。メトトレキサートによる治療歴のある被験者の割合は 54.2%であった（表 2.7.6.12-16）。本試験組み入れ前に関節症性乾癬の治療を受けていた被験者の割合は 69.5%であった。

被験者が無作為化された主な地域は欧州（73.4%）であった。被験者が最も多く無作為化された国はチェコ（22.1%）で、次いで米国（19.9%）、ポーランド（14.4%）であった。日本人の割合は 2.9%であった（表 2.7.6.12-16）。

＜日本人集団＞

ITT 解析対象集団のうち日本人集団を対象とした、二重盲検投与期間の人口統計学的データ及びベースライン特性を表 2.7.6.12-17 に示す。

年齢の平均値は 47.5 歳であり、66.7%が男性であった。体重の平均値は 76.0 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 16.7%であった。BMI の平均値及び中央値は、それぞれ 27.1 kg/m^2 及び 25.5 kg/m^2 であった。

関節症性乾癬の診断からの期間の中央値は 2.31 年であった。CASPAR の総スコアの中央値は 5.00 であった。圧痛関節数及び腫脹関節数の中央値は共に 15.00 であった。骨びらんが認められた被験者の割合は 100%、CRP が 6 mg/L 超の被験者の割合は 75.0%であった。皮膚病変を有する被験者、腱付着部炎及び指炎が認められた被験者の割合は、それぞれ 91.7%、41.7%及び 83.3%であった。PASI スコアの平均値及び中央値は、それぞれ 9.37 及び 7.80 であった。mTSS の平均値及び中央値は、それぞれ 16.97 及び 7.50 であった。ベースライン時に cDMARD による治療を受けていた被験者の割合は 66.7%、治療歴のない被験者の割合は 16.7%であった。メトトレキサートによる治療歴のある被験者の割合は 66.7%であった（表 2.7.6.12-17）。本試験組み入れ前に関節症性乾癬の治療を受けていた被験者の割合は 100%であった。

2.7.6.12.1.3　有効性

主要評価項目である 24 週時の ACR20 改善率及び主な副次的評価項目について、Graphical approach による検定結果の要約を表 2.7.6.12-2 に示す。また、各評価項目の結果を第 2.7.6.12.1.3.1 項及び第 2.7.6.12.1.3.2 項に記載する。

事前に規定した Graphical approach に基づく検定の結果、主要評価項目である 24 週時の ACR20 改善率は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群のいずれでも、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった。また主な副次的評価項目のうち、12 週時の LEI スコア及び Itch NRS スコアのベースラインからの変化量を除く項目について、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群のいずれでも、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.6.12-2）。12 週時の LEI スコアのベースラインからの変化量には、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群のいずれでも、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な減少は認められなかった（それぞれ p=0.884、p=0.038）。なお、Graphical approach に基づく検定手順に則って、続く 12 週時の Itch NRS スコアのベースラインからの変化量については検定を実施しなかった。

表 2.7.6.12-2　Graphical approach を用いた主要評価項目及び主な副次的評価項目の検定結果の要約（ITT 解析対象集団、二重盲検投与期間）（RHAP 試験）

Endpoint	Treatment Comparison	LSMD or Odds Ratio (Nominal 95% CI)	2-Sided Significance Level (α) or Margin	Adjusted p-value	Result of Significance Test
Primary					
T1-Proportion of patients achieving ACR20 response at Week 24(NRI) (2.7.6.12.1.3.1)	IXE80Q4W vs. PBO	3.24 (1.837, 5.721)	0.025	<0.001	S
	IXE80Q2W vs. PBO	3.88 (2.175, 6.913)	0.025	<0.001	S
Major Secondary					
T2-Change from baseline to Week 24 in HAQ-DI (2.7.6.12.1.3.2.1)	IXE80Q4W vs. PBO	-0.263 (-0.4024, -0.1245)	0.025	<0.001	S
	IXE80Q2W vs. PBO	-0.317 (-0.4563, -0.1770)	0.025	<0.001	S
T3-Change from baseline to Week 24 in mTSS (2.7.6.12.1.3.2.2)	IXE80Q4W vs. PBO	-0.326 (-0.5490, -0.1036)	0.025	0.004	S
	IXE80Q2W vs. PBO	-0.410 (-0.6347, -0.1859)	0.025	<0.001	S
T4-Proportion of patients achieving ACR20 response at Week 12(NRI) (2.7.6.12.1.3.2.3)	IXE80Q4W vs. PBO	2.92 (1.663, 5.138)	0.025	<0.001	S
	IXE80Q2W vs. PBO	3.32 (1.876, 5.892)	0.025	<0.001	S
T5-Proportion of patients achieving PASI 75 response at Week 12(NRI) (2.7.6.12.1.3.2.4)	IXE80Q4W vs. PBO	38.80 (13.359, 112.721)	0.025	<0.001	S
	IXE80Q2W vs. PBO	29.06 (9.873, 85.532)	0.025	<0.001	S
T6-Change from baseline to Week 12 in LEI in patients with enthesitis at baseline (2.7.6.12.1.3.2.5)	IXE80Q4W vs. PBO	-0.045 (-0.6485, 0.5589)	0.025	0.884	NS
	IXE80Q2W vs. PBO	-0.676 (-1.3164, -0.0366)	0.025	0.038	NS
T7-Change from baseline to Week 12 in Itch NRS (2.7.6.12.1.3.2.6)	IXE80Q4W vs. PBO	NA	NA	NA	NA
	IXE80Q2W vs. PBO	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; Itch NRS = Itch Numeric Rating Scale; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; LEI = Leeds Enthesitis Index; LSMD = least squares mean difference; mTSS = modified Total Sharp Score; NA = not applicable; NRI = non-responder imputation; NS = not significant; PASI = Psoriasis Area Severity Index; PBO = placebo; S = significant; vs. = versus.
（RHAP 試験 CSR Table RHAP.11.2., Table RHAP.11.3., 5.3.5.1.5-RHAP Additional Analyses Report 2 for CTD-Table RHAP.11.2, Table RHAP.11.3.）

2.7.6.12.1.3.1 主要評価項目：ACR20 改善率（24 週時）

24 週時の ACR20 改善率を表 2.7.6.12-3（ITT 解析対象集団）及び表 2.7.6.12-18（PPS 解析対象集団）に示す。

ITT 解析対象集団における 24 週時の ACR20 改善率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 57.9%（62/107 例）及び 80 mg Q2W 投与群で 62.1%（64/103 例）であり、プラセボ投与群の 30.2%（32/106 例）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）（表 2.7.6.12-3）。PPS 解析対象集団においても同様の結果が認められ、24 週時の ACR20 改善率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 60.7%（54/89 例）及び 80 mg Q2W 投与群で 65.9%（60/91 例）であり、プラセボ投与群の 36.3%（29/80 例）と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ $p=0.002$、$p<0.001$）（表 2.7.6.12-18）。

また、分析感度を検討するために設定したアダリムマブ投与群（ITT 解析対象集団）では、24 週時の ACR20 改善率は 57.4%（58/101 例）であり、プラセボ投与群 30.2%（32/106 例）と比較して統計学的に有意に高かった（$p<0.001$）（表 2.7.6.12-3）。なお、アダリムマブ投与群では多重性の調整は行っておらず、イキセキズマブとの比較も行わなかった。

表 2.7.6.12-3 24 週時の ACR20 改善率（ITT 解析対象集団、二重盲検投与期間）（RHAP 試験）

ACR20 Response Rates at Week 24 (NRI) Page 1 of 2
Intent-to-Treat Population 21:30 26APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)	Total IXE (N=210)	Total (N=417)
Week 24 (Visit 10) Obs	ACR 20	n/Nx (%)	32/61 (52.5)	58/89 (65.2)	62/81 (76.5)	64/82 (78.0)	126/163 (77.3)	216/313 (69.0)
Week 24 (Visit 10) NRI	ACR 20	n (%)	32 (30.2)	58 (57.4)	62 (57.9)	64 (62.1)	126 (60.0)	216 (51.8)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		3.16	3.24	3.88		
		95% CI		(1.777, 5.604)	(1.837, 5.721)	(2.175, 6.913)		
		p-value		<0.001	<0.001	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; ACR = American college of rheumatology; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_acrcat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_acrcatoth_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adpsa Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

ACR20 Response Rates at Week 24 (NRI) **Page 2 of 2**
Intent-to-Treat Population **21:30 26APR2016**
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period **PDPM**

Complete footnote for output t_acrcatoth_nri_itt_db.rtf

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; ACR = American college of rheumatology; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.

Note: Response is calculated relative to baseline, the last value on or prior to the date of first injection of study treatment at Week 0 (Visit 2).
Note: NRI is applied for inadequate responders at Week 16 and patients who discontinued on or prior to Week 24.
Note: Observed data after Week 16 for Week 16 inadequate responders is excluded.
Note: Percentage of response for observed is n/Nx*100% and for NRI is n/N*100%.
Note: Odds ratio, CI, and p-value are from a logistic regression model using Wald's test with treatment, region, and baseline conventional DMARD experience as factors.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_acrcat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_acrcatoth_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adpsa Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

（5.3.5.1.5-RHAP Additional Analyses Report 2 for CTD-Table RHAP.14.4.）

2.7.6.12.1.3.2　主な副次的評価項目

2.7.6.12.1.3.2.1　HAQ-DI（24 週時）

ITT 解析対象集団を対象とした各時点の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.12-4 に示す。

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、統計学的に有意な減少が認められた（いずれも $p<0.001$）。

表 2.7.6.12-4 各時点の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量及び変化率（MMRM）（ITT 解析対象集団、二重盲検投与期間）（RHAP 試験）

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)	P-value
HAQ Total Score Change from Baseline		Number of Patients in the Model	105	97	103	98	
	Overall						
		Treatment					<.001
		Region					.265
		Baseline Score					<.001
		Baseline Conventional DMARD Experience					.963
		Visit					<.001
		Treatment * Visit					.215

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
HAQ Total Score Change from Baseline	Week 1					
		n	104	97	102	94
		LSM	-0.0632	-0.2129	-0.1977	-0.2703
		SE	0.0331	0.0343	0.0332	0.0341
		95% CI	(-0.1282,0.0019)	(-0.2804,-0.1455)	(-0.2630,-0.1324)	(-0.3372,-0.2033)
		Within-group P-value	.057	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		-0.1497	-0.1346	-0.2071
		SE		0.0443	0.0438	0.0445
		95% CI		(-0.2369,-0.0626)	(-0.2207,-0.0484)	(-0.2946,-0.1196)
		P-value		<.001	.002	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
HAQ Total Score Change from Baseline	Week 2					
		n	105	97	100	95
		LSM	-0.0884	-0.2451	-0.2648	-0.3008
		SE	0.0359	0.0373	0.0363	0.0370
		95% CI	(-0.1589,-0.0178)	(-0.3185,-0.1718)	(-0.3362,-0.1934)	(-0.3735,-0.2281)
		Within-group P-value	.014	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		-0.1568	-0.1765	-0.2124
		SE		0.0487	0.0483	0.0488
		95% CI		(-0.2526,-0.0609)	(-0.2713,-0.0816)	(-0.3083,-0.1165)
		P-value		.001	<.001	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
HAQ Total Score Change from Baseline	Week 4					
		n	103	97	100	95
		LSM	-0.0706	-0.2670	-0.2914	-0.3829
		SE	0.0397	0.0412	0.0401	0.0409
		95% CI	(-0.1486,0.0075)	(-0.3479,-0.1861)	(-0.3702,-0.2125)	(-0.4632,-0.3026)
		Within-group P-value	.076	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		-0.1965	-0.2208	-0.3124
		SE		0.0545	0.0540	0.0545
		95% CI		(-0.3036,-0.0893)	(-0.3269,-0.1147)	(-0.4196,-0.2051)
		P-value		<.001	<.001	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
HAQ Total Score Change from Baseline	Week 8					
		n	101	96	97	95
		LSM	-0.0992	-0.3455	-0.3446	-0.4426
		SE	0.0444	0.0459	0.0449	0.0455
		95% CI	(-0.1865,-0.0120)	(-0.4356,-0.2553)	(-0.4328,-0.2564)	(-0.5321,-0.3532)
		Within-group P-value	.026	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		-0.2462	-0.2454	-0.3434
		SE		0.0614	0.0609	0.0614
		95% CI		(-0.3669,-0.1255)	(-0.3651,-0.1256)	(-0.4641,-0.2227)
		P-value		<.001	<.001	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
HAQ Total Score Change from Baseline	Week 12					
		n	100	95	96	95
		LSM	-0.1297	-0.3498	-0.3698	-0.4691
		SE	0.0461	0.0476	0.0466	0.0473
		95% CI	(-0.2203,-0.0390)	(-0.4434,-0.2561)	(-0.4615,-0.2781)	(-0.5620,-0.3762)
		Within-group P-value	.005	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		-0.2201	-0.2401	-0.3394
		SE		0.0640	0.0634	0.0639
		95% CI		(-0.3459,-0.0944)	(-0.3648,-0.1154)	(-0.4651,-0.2138)
		P-value		<.001	<.001	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
HAQ Total Score Change from Baseline	Week 16					
		n	94	94	97	94
		LSM	-0.1231	-0.3816	-0.3532	-0.4609
		SE	0.0474	0.0486	0.0475	0.0483
		95% CI	(-0.2163,-0.0298)	(-0.4772,-0.2860)	(-0.4466,-0.2598)	(-0.5558,-0.3661)
		Within-group P-value	.010	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		-0.2585	-0.2301	-0.3379
		SE		0.0657	0.0651	0.0656
		95% CI		(-0.3876,-0.1294)	(-0.3580,-0.1022)	(-0.4669,-0.2088)
		P-value		<.001	<.001	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
HAQ Total Score Change from Baseline	Week 20					
		n	63	86	83	86
		LSM	-0.1355	-0.3940	-0.4458	-0.5154
		SE	0.0503	0.0494	0.0486	0.0490
		95% CI	(-0.2344,-0.0367)	(-0.4910,-0.2970)	(-0.5413,-0.3502)	(-0.6118,-0.4191)
		Within-group P-value	.007	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		-0.2585	-0.3102	-0.3799
		SE		0.0683	0.0679	0.0683
		95% CI		(-0.3927,-0.1242)	(-0.4438,-0.1767)	(-0.5141,-0.2457)
		P-value		<.001	<.001	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
HAQ Total Score Change from Baseline	Week 24					
		n	63	85	83	84
		LSM	-0.1797	-0.3712	-0.4431	-0.4963
		SE	0.0524	0.0510	0.0503	0.0507
		95% CI	(-0.2827,-0.0767)	(-0.4715,-0.2709)	(-0.5419,-0.3443)	(-0.5961,-0.3966)
		Within-group P-value	<.001	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		-0.1915	-0.2634	-0.3166
		SE		0.0710	0.0707	0.0710
		95% CI		(-0.3312,-0.0519)	(-0.4024,-0.1245)	(-0.4563,-0.1770)
		P-value		.007	<.001	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)	P-value
HAQ Total Score Percent Improvement	Overall						
		Treatment					<.001
		Region					.294
		Baseline Score					.397
		Baseline Conventional DMARD Experience					.858
		Visit					<.001
		Treatment * Visit					.332

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
HAQ Total Score Percent Improvement	Week 1					
		n	100	93	101	92
		LSM	4.1945	20.5736	15.4088	24.7770
		SE	4.4024	4.5442	4.3484	4.5044
		95% CI	(-4.4596,12.8485)	(11.6403,29.5068)	(6.8605,23.9571)	(15.9224,33.6316)
		Within-group P-value	.341	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		16.3791	11.2143	20.5825
		SE		5.9724	5.8509	5.9624
		95% CI		(4.6363,28.1219)	(-0.2896,22.7183)	(8.8598,32.3053)
		P-value		.006	.056	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
HAQ Total Score Percent Improvement	Week 2					
		n	101	93	99	93
		LSM	9.9350	25.3858	21.1576	28.8133
		SE	4.0178	4.1524	3.9954	4.1005
		95% CI	(2.0360,17.8340)	(17.2221,33.5495)	(13.3030,29.0123)	(20.7521,36.8745)
		Within-group P-value	.014	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		15.4508	11.2226	18.8783
		SE		5.3889	5.2951	5.3701
		95% CI		(4.8550,26.0466)	(0.8117,21.6335)	(8.3198,29.4368)
		P-value		.004	.035	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
HAQ Total Score Percent Improvement	Week 4					
		n	99	93	99	93
		LSM	7.2620	25.9248	23.8664	33.1969
		SE	4.6523	4.7939	4.6225	4.7394
		95% CI	(-1.8832,16.4073)	(16.5009,35.3486)	(14.7800,32.9529)	(23.8806,42.5133)
		Within-group P-value	.119	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		18.6627	16.6044	25.9349
		SE		6.3470	6.2418	6.3276
		95% CI		(6.1834,31.1421)	(4.3324,28.8764)	(13.4941,38.3757)
		P-value		.003	.008	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
HAQ Total Score Percent Improvement	Week 8					
		n	97	92	96	93
		LSM	7.2528	37.3613	29.1993	42.0231
		SE	5.3296	5.4824	5.3013	5.4055
		95% CI	(-3.2235,17.7290)	(26.5843,48.1384)	(18.7790,39.6197)	(31.3973,52.6490)
		Within-group P-value	.174	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		30.1086	21.9466	34.7704
		SE		7.3570	7.2436	7.3185
		95% CI		(15.6436,44.5735)	(7.7052,36.1879)	(20.3814,49.1594)
		P-value		<.001	.003	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
HAQ Total Score Percent Improvement	Week 12					
		n	96	91	95	93
		LSM	10.1595	37.0191	31.1200	42.4492
		SE	5.2174	5.3677	5.1866	5.2862
		95% CI	(-0.0961,20.4152)	(26.4676,47.5707)	(20.9250,41.3149)	(32.0578,52.8406)
		Within-group P-value	.052	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		26.8596	20.9604	32.2897
		SE		7.1900	7.0767	7.1477
		95% CI		(12.7232,40.9961)	(7.0472,34.8737)	(18.2364,46.3429)
		P-value		<.001	.003	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
HAQ Total Score Percent Improvement	Week 16					
		n	90	90	96	92
		LSM	5.6136	41.3084	29.3843	42.2997
		SE	5.1562	5.2588	5.0687	5.1815
		95% CI	(-4.5213,15.7485)	(30.9709,51.6459)	(19.4208,39.3477)	(32.1142,52.4852)
		Within-group P-value	.277	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		35.6948	23.7707	36.6861
		SE		7.0647	6.9465	7.0263
		95% CI		(21.8050,49.5845)	(10.1138,37.4276)	(22.8720,50.5002)
		P-value		<.001	<.001	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
HAQ Total Score Percent Improvement	Week 20					
		n	60	83	82	84
		LSM	5.5639	41.4632	37.1304	46.2915
		SE	5.6834	5.5218	5.3723	5.4502
		95% CI	(-5.6058,16.7335)	(30.6069,52.3196)	(26.5688,47.6920)	(35.5759,57.0071)
		Within-group P-value	.328	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		35.8994	31.5666	40.7276
		SE		7.6441	7.5602	7.6110
		95% CI		(20.8703,50.9284)	(16.7034,46.4298)	(25.7638,55.6915)
		P-value		<.001	<.001	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
HAQ Total Score Percent Improvement	Week 24					
		n	60	82	82	82
		LSM	9.9109	38.5069	35.4401	43.5502
		SE	5.9942	5.8122	5.6548	5.7461
		95% CI	(-1.8697,21.6915)	(27.0794,49.9344)	(24.3230,46.5572)	(32.2527,54.8477)
		Within-group P-value	.099	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		28.5960	25.5292	33.6393
		SE		8.0852	7.9925	8.0545
		95% CI		(12.6994,44.4926)	(9.8161,41.2423)	(17.8035,49.4751)
		P-value		<.001	.002	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Health Assessment Questionnaire—Disability Index (HAQ-DI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Complete footnote for output t_haqdi_rm_itt_db.rtf

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire—Disability Index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: Baseline is the last nonmissing value on or prior to the date of first injection of study treatment at Week 0 (Visit 2).
Note: Observed data after Week 16 for inadequate responders at Week 16 is excluded.
Note: LSM, LSMD, SE, CI, and p-value are from a repeated measures mixed model with treatment, region, baseline conventional DMARD experience, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed factors, and baseline as covariates. An appropriate covariance matrix is used to model the within-patient variance-covariance errors. The Kenward-Roger approximation is used to estimate the denominator degrees of freedom. Covariance matrix for change from baseline model: unstructured correlation; percent improvement model: unstructured correlation.
Note: Percent improvement from baseline for HAQ-DI is defined as the negative percent change from baseline as a lower value at post-baseline means improvement from baseline.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_haqdi_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_haqdi_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

（RHAP 試験 CSR Table RHAP.11.5.）

2.7.6.12.1.3.2.2　mTSS（24 週時）

ITT 解析対象集団を対象とした各時点の mTSS のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.12-5 に示す。また、その他の解析方法を用いた感度分析の結果を表 2.7.6.12-19 に示す。

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、統計学的に有意に高い関節の構造的損傷の進展抑制が認められた（それぞれ p=0.004、p<0.001）（表 2.7.6.12-5）。

その他の解析方法を用いた感度分析における 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）には、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較して、統計学的に有意に高い関節の構造的損傷の進展抑制が認められた（それぞれ p=0.006～p=0.012、p<0.001～p=0.001）（表 2.7.6.12-19）。

表 2.7.6.12-5 各時点の mTSS のベースラインからの変化量及び変化率（MMRM）（ITT 解析対象集団、二重盲検投与期間）（RHAP 試験）

Modified Total Sharp Score (mTSS), Change from Baseline and Percent Improvement to Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)	P-value
mTSS Change from Baseline		Number of Patients in the Model	93	95	100	96	
	Overall						
		Treatment					.003
		Region					.697
		Baseline Score					.250
		Baseline Conventional DMARD Experience					.581
		Visit					.003
		Treatment * Visit					.011

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; mTSS = Modified Total Sharp Score; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_mtss_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_mtss_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Modified Total Sharp Score (mTSS), Change from Baseline and Percent Improvement to Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
mTSS Change from Baseline	Week 16					
		n	89	92	98	94
		LSM	0.36	0.12	0.13	0.06
		SE	0.074	0.075	0.072	0.073
		95% CI	(0.21,0.50)	(-0.03,0.26)	(-0.02,0.27)	(-0.09,0.20)
		Within-group P-value	<.001	.120	.081	.431
		Active vs. PBO:				
		LSMD		-0.24	-0.23	-0.30
		SE		0.098	0.097	0.098
		95% CI		(-0.43,-0.05)	(-0.42,-0.04)	(-0.49,-0.11)
		P-value		.015	.018	.002

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; mTSS = Modified Total Sharp Score; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_mtss_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_mtss_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Modified Total Sharp Score (mTSS), Change from Baseline and Percent Improvement to Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
mTSS Change from Baseline	Week 24					
		n	61	83	82	85
		LSM	0.49	0.10	0.17	0.08
		SE	0.086	0.085	0.082	0.083
		95% CI	(0.32,0.66)	(-0.06,0.27)	(0.00,0.33)	(-0.08,0.24)
		Within-group P-value	<.001	.223	.045	.329
		Active vs. PBO:				
		LSMD		-0.39	-0.33	-0.41
		SE		0.114	0.113	0.114
		95% CI		(-0.61,-0.16)	(-0.55,-0.10)	(-0.63,-0.19)
		P-value		<.001	.004	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; mTSS = Modified Total Sharp Score; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_mtss_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_mtss_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Modified Total Sharp Score (mTSS), Change from Baseline and Percent Improvement to Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)	P-value
mTSS Percent Improvement	Overall						
		Treatment					.035
		Region					.532
		Baseline Score					.076
		Baseline Conventional DMARD Experience					.470
		Visit					.210
		Treatment * Visit					.567

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; mTSS = Modified Total Sharp Score; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_mtss_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_mtss_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Modified Total Sharp Score (mTSS), Change from Baseline and Percent Improvement to Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

14:07 11May2015
PDPM

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
mTSS Percent Improvement	Week 16					
		n	88	88	91	90
		LSM	-6.58	-1.50	-2.31	-0.83
		SE	1.431	1.474	1.413	1.427
		95% CI	(-9.39,-3.76)	(-4.40,1.39)	(-5.09,0.47)	(-3.64,1.97)
		Within-group P-value	<.001	.308	.102	.560
		Active vs. PBO:				
		LSMD		5.07	4.26	5.75
		SE		1.894	1.881	1.886
		95% CI		(1.35,8.80)	(0.56,7.96)	(2.04,9.45)
		P-value		.008	.024	.002

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; mTSS = Modified Total Sharp Score; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_mtss_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_mtss_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Modified Total Sharp Score (mTSS), Change from Baseline and Percent Improvement to Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)
mTSS Percent Improvement	Week 24					
		n	60	80	75	81
		LSM	-7.55	-1.36	-2.66	-3.28
		SE	2.086	1.970	1.959	1.931
		95% CI	(-11.65,-3.45)	(-5.23,2.52)	(-6.52,1.19)	(-7.08,0.52)
		Within-group P-value	<.001	.492	.175	.091
		Active vs. PBO:				
		LSMD		6.19	4.89	4.28
		SE		2.762	2.777	2.754
		95% CI		(0.76,11.63)	(-0.58,10.35)	(-1.14,9.70)
		P-value		.026	.079	.122

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; mTSS = Modified Total Sharp Score; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_mtss_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_mtss_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Modified Total Sharp Score (mTSS), Change from Baseline and Percent Improvement to Each Post-Baseline Visit (MMRM) Page 7 of 7
Intent-to-Treat Population 14:07 11May2015
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Complete footnote for output t_mtss_rm_itt_db.rtf

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; mTSS = Modified Total Sharp Score; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: Baseline is the last nonmissing value on or prior to the date of first injection of study treatment at Week 0 (Visit 2).
Note: Observed data after Week 16 for inadequate responders at Week 16 is excluded.
Note: LSM, LSMD, SE, CI, and p-value are from a repeated measures mixed model with treatment, region, baseline conventional DMARD experience, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed factors, and response value at baseline as a covariate. An appropriate covariance matrix is used to model the within-patient variance-covariance errors. The Kenward-Roger approximation is used to estimate the denominator degrees of freedom. Covariance matrix for change from baseline model: unstructured correlation; percent improvement model: unstructured correlation.
Note: Percent improvements from baseline for mTSS are defined as the negative percent change from baseline as a lower value at post-baseline means improvement from baseline.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_mtss_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_mtss_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

（RHAP 試験 CSR Table RHAP.11.6.）

2.7.6.12.1.3.2.3　ACR20 改善率（12 週時）

ITT 解析対象集団を対象とした、各時点の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率を表 2.7.6.12-6 に示す。

12 週時の 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）及び 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、統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。

表 2.7.6.12-6 各時点の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率（ITT 解析対象集団、二重盲検投与期間）（RHAP 試験）

ACR20, ACR50, and ACR70 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 1 of 12
Intent-to-Treat Population 21:30 26APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)	Total IXE (N=210)	Total (N=417)
Week 1 (Visit 3) Obs	ACR 20	n/Nx (%)	7/103 (6.8)	26/98 (26.5)	22/103 (21.4)	23/92 (25.0)	45/195 (23.1)	78/396 (19.7)
	ACR 50	n/Nx (%)	1/103 (1.0)	10/100 (10.0)	2/104 (1.9)	6/96 (6.3)	8/200 (4.0)	19/403 (4.7)
	ACR 70	n/Nx (%)	0/103	3/100 (3.0)	0/106	0/96	0/202	3/405 (0.7)
Week 1 (Visit 3) NRI	ACR 20	n (%)	7 (6.6)	26 (25.7)	22 (20.6)	23 (22.3)	45 (21.4)	78 (18.7)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		4.95	3.71	4.13		
		95% CI		(2.038, 12.038)	(1.509, 9.131)	(1.681, 10.123)		
		p-value		<0.001	.004	.002		
	ACR 50	n (%)	1 (0.9)	10 (9.9)	2 (1.9)	6 (5.8)	8 (3.8)	19 (4.6)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		11.68	2.01	6.51		
		95% CI		(1.466, 93.107)	(0.179, 22.515)	(0.768, 55.116)		
		p-value		.020	.572	.086		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; ACR = American college of rheumatology; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_acrcat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_acrcat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adpsa Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

ACR20, ACR50, and ACR70 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 2 of 12
Intent-to-Treat Population 21:30 26APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)	Total IXE (N=210)	Total (N=417)
Week 1 (Visit 3) NRI	ACR 70	n (%)	0	3 (3.0)	0	0	0	3 (0.7)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO) 95% CI p-value		N/A	N/A	N/A		
Week 2 (Visit 4) Obs	ACR 20	n/Nx (%)	14/106 (13.2)	32/95 (33.7)	42/102 (41.2)	43/96 (44.8)	85/198 (42.9)	131/399 (32.8)
	ACR 50	n/Nx (%)	3/106 (2.8)	9/97 (9.3)	9/102 (8.8)	15/99 (15.2)	24/201 (11.9)	36/404 (8.9)
	ACR 70	n/Nx (%)	0/106	4/98 (4.1)	1/103 (1.0)	7/99 (7.1)	8/202 (4.0)	12/406 (3.0)
Week 2 (Visit 4) NRI	ACR 20	n (%)	14 (13.2)	32 (31.7)	42 (39.3)	43 (41.7)	85 (40.5)	131 (31.4)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		3.10	4.31	4.76		
		95% CI		(1.533, 6.272)	(2.166, 8.557)	(2.391, 9.483)		
		p-value		.002	<0.001	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; ACR = American college of rheumatology; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_acrcat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_acrcat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adpsa Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

ACR20, ACR50, and ACR70 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 3 of 12
Intent-to-Treat Population 21:30 26APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)	Total IXE (N=210)	Total (N=417)
Week 2 (Visit 4) NRI	ACR 50	n (%)	3 (2.8)	9 (8.9)	9 (8.4)	15 (14.6)	24 (11.4)	36 (8.6)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		3.42	3.24	6.06		
		95% CI		(0.896, 13.047)	(0.850, 12.359)	(1.692, 21.708)		
		p-value		.072	.085	.006		
	ACR 70	n (%)	0	4 (4.0)	1 (0.9)	7 (6.8)	8 (3.8)	12 (2.9)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)						
		95% CI		N/A	N/A	N/A		
		p-value						
Week 4 (Visit 5) Obs	ACR 20	n/Nx (%)	18/99 (18.2)	45/96 (46.9)	45/101 (44.6)	48/95 (50.5)	93/196 (47.4)	156/391 (39.9)
	ACR 50	n/Nx (%)	1/102 (1.0)	19/99 (19.2)	14/103 (13.6)	31/97 (32.0)	45/200 (22.5)	65/401 (16.2)
	ACR 70	n/Nx (%)	1/103 (1.0)	7/100 (7.0)	5/104 (4.8)	6/100 (6.0)	11/204 (5.4)	19/407 (4.7)

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; ACR = American college of rheumatology; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_acrcat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_acrcat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adpsa Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

ACR20, ACR50, and ACR70 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 4 of 12
Intent-to-Treat Population 21:30 26APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)	Total IXE (N=210)	Total (N=417)
Week 4 (Visit 5) NRI	ACR 20	n (%)	18 (17.0)	45 (44.6)	45 (42.1)	48 (46.6)	93 (44.3)	156 (37.4)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		4.01	3.58	4.29		
		95% CI		(2.103, 7.628)	(1.892, 6.793)	(2.260, 8.149)		
		p-value		<0.001	<0.001	<0.001		
	ACR 50	n (%)	1 (0.9)	19 (18.8)	14 (13.1)	31 (30.1)	45 (21.4)	65 (15.6)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		24.58	15.59	45.47		
		95% CI		(3.216, 187.799)	(2.007, 121.098)	(6.055, 341.500)		
		p-value		.002	.009	<0.001		
	ACR 70	n (%)	1 (0.9)	7 (6.9)	5 (4.7)	6 (5.8)	11 (5.2)	19 (4.6)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		7.97	5.15	6.46		
		95% CI		(0.958, 66.375)	(0.588, 45.100)	(0.760, 54.942)		
		p-value		.055	.139	.088		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; ACR = American college of rheumatology; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_acrcat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_acrcat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adpsa Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

ACR20, ACR50, and ACR70 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 5 of 12
Intent-to-Treat Population 21:30 26APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)	Total IXE (N=210)	Total (N=417)
Week 8 (Visit 6) Obs	ACR 20	n/Nx (%)	35/102 (34.3)	53/95 (55.8)	61/98 (62.2)	61/96 (63.5)	122/194 (62.9)	210/391 (53.7)
	ACR 50	n/Nx (%)	10/101 (9.9)	32/95 (33.7)	27/101 (26.7)	38/98 (38.8)	65/199 (32.7)	107/395 (27.1)
	ACR 70	n/Nx (%)	3/101 (3.0)	16/96 (16.7)	14/101 (13.9)	12/97 (12.4)	26/198 (13.1)	45/395 (11.4)
Week 8 (Visit 6) NRI	ACR 20	n (%)	35 (33.0)	53 (52.5)	61 (57.0)	61 (59.2)	122 (58.1)	210 (50.4)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		2.30	2.71	2.96		
		95% CI		(1.297, 4.062)	(1.539, 4.772)	(1.669, 5.249)		
		p-value		.004	<0.001	<0.001		
	ACR 50	n (%)	10 (9.4)	32 (31.7)	27 (25.2)	38 (36.9)	65 (31.0)	107 (25.7)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		4.50	3.25	5.65		
		95% CI		(2.071, 9.785)	(1.483, 7.143)	(2.626, 12.172)		
		p-value		<0.001	.003	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; ACR = American college of rheumatology; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_acrcat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_acrcat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adpsa Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

ACR20, ACR50, and ACR70 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 6 of 12
Intent-to-Treat Population 21:30 26APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)	Total IXE (N=210)	Total (N=417)
Week 8 (Visit 6) NRI	ACR 70	n (%)	3 (2.8)	16 (15.8)	14 (13.1)	12 (11.7)	26 (12.4)	45 (10.8)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		6.53	5.02	4.40		
		95% CI		(1.831, 23.252)	(1.392, 18.103)	(1.199, 16.146)		
		p-value		.004	.014	.026		
Week 12 (Visit 7) Obs	ACR 20	n/Nx (%)	33/97 (34.0)	52/95 (54.7)	61/95 (64.2)	62/95 (65.3)	123/190 (64.7)	208/382 (54.5)
	ACR 50	n/Nx (%)	5/97 (5.2)	30/93 (32.3)	36/98 (36.7)	41/95 (43.2)	77/193 (39.9)	112/383 (29.2)
	ACR 70	n/Nx (%)	0/99	18/95 (18.9)	16/99 (16.2)	17/95 (17.9)	33/194 (17.0)	51/388 (13.1)
Week 12 (Visit 7) NRI	ACR 20	n (%)	33 (31.1)	52 (51.5)	61 (57.0)	62 (60.2)	123 (58.6)	208 (49.9)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		2.36	2.92	3.32		
		95% CI		(1.338, 4.174)	(1.663, 5.138)	(1.876, 5.892)		
		p-value		.003	<0.001	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; ACR = American college of rheumatology; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_acrcat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_acrcat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adpsa Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

ACR20, ACR50, and ACR70 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 7 of 12
Intent-to-Treat Population 21:30 26APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)	Total IXE (N=210)	Total (N=417)
Week 12 (Visit 7) NRI	ACR 50	n (%)	5 (4.7)	30 (29.7)	36 (33.6)	41 (39.8)	77 (36.7)	112 (26.9)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		8.63	10.26	13.39		
		95% CI		(3.186, 23.350)	(3.830, 27.476)	(5.011, 35.766)		
		p-value		<0.001	<0.001	<0.001		
	ACR 70	n (%)	0	18 (17.8)	16 (15.0)	17 (16.5)	33 (15.7)	51 (12.2)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)						
		95% CI		N/A	N/A	N/A		
		p-value						
Week 16 (Visit 8) Obs	ACR 20	n/Nx (%)	28/92 (30.4)	61/94 (64.9)	60/97 (61.9)	65/95 (68.4)	125/192 (65.1)	214/378 (56.6)
	ACR 50	n/Nx (%)	13/92 (14.1)	37/94 (39.4)	32/97 (33.0)	47/97 (48.5)	79/194 (40.7)	129/380 (33.9)
	ACR 70	n/Nx (%)	3/94 (3.2)	23/95 (24.2)	11/97 (11.3)	26/96 (27.1)	37/193 (19.2)	63/382 (16.5)

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; ACR = American college of rheumatology; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_acrcat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_acrcat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adpsa Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

ACR20, ACR50, and ACR70 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 8 of 12
Intent-to-Treat Population 21:30 26APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)	Total IXE (N=210)	Total (N=417)
Week 16 (Visit 8) NRI	ACR 20	n (%)	28 (26.4)	61 (60.4)	60 (56.1)	65 (63.1)	125 (59.5)	214 (51.3)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response						
		(Active / PBO)		4.32	3.60	4.85		
		95% CI		(2.392, 7.799)	(2.017, 6.432)	(2.681, 8.776)		
		p-value		<0.001	<0.001	<0.001		
	ACR 50	n (%)	13 (12.3)	37 (36.6)	32 (29.9)	47 (45.6)	79 (37.6)	129 (30.9)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response						
		(Active / PBO)		4.17	3.03	5.99		
		95% CI		(2.051, 8.494)	(1.479, 6.188)	(2.971, 12.072)		
		p-value		<0.001	.002	<0.001		
	ACR 70	n (%)	3 (2.8)	23 (22.8)	11 (10.3)	26 (25.2)	37 (17.6)	63 (15.1)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response						
		(Active / PBO)		10.69	3.88	11.80		
		95% CI		(3.071, 37.203)	(1.043, 14.424)	(3.418, 40.727)		
		p-value		<0.001	.043	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; ACR = American college of rheumatology; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_acrcat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_acrcat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adpsa Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

ACR20, ACR50, and ACR70 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 9 of 12
Intent-to-Treat Population 21:30 26APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)	Total IXE (N=210)	Total (N=417)
Week 20 (Visit 9) Obs	ACR 20	n/Nx (%)	32/63 (50.8)	58/85 (68.2)	61/81 (75.3)	67/84 (79.8)	128/165 (77.6)	218/313 (69.6)
	ACR 50	n/Nx (%)	12/62 (19.4)	39/85 (45.9)	38/80 (47.5)	49/85 (57.6)	87/165 (52.7)	138/312 (44.2)
	ACR 70	n/Nx (%)	6/64 (9.4)	26/86 (30.2)	19/81 (23.5)	31/86 (36.0)	50/167 (29.9)	82/317 (25.9)
Week 20 (Visit 9) NRI	ACR 20	n (%)	32 (30.2)	58 (57.4)	61 (57.0)	67 (65.0)	128 (61.0)	218 (52.3)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		3.15	3.05	4.28		
		95% CI		(1.771, 5.596)	(1.730, 5.379)	(2.389, 7.657)		
		p-value		<0.001	<0.001	<0.001		
	ACR 50	n (%)	12 (11.3)	39 (38.6)	38 (35.5)	49 (47.6)	87 (41.4)	138 (33.1)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		4.96	4.33	7.16		
		95% CI		(2.406, 10.229)	(2.104, 8.901)	(3.495, 14.655)		
		p-value		<0.001	<0.001	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; ACR = American college of rheumatology; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_acrcat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_acrcat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adpsa Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

ACR20, ACR50, and ACR70 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 10 of 12
Intent-to-Treat Population 21:30 26APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)	Total IXE (N=210)	Total (N=417)
Week 20 (Visit 9) NRI	ACR 70	n (%)	6 (5.7)	26 (25.7)	19 (17.8)	31 (30.1)	50 (23.8)	82 (19.7)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		5.84	3.55	7.15		
		95% CI		(2.281, 14.955)	(1.354, 9.321)	(2.825, 18.099)		
		p-value		<0.001	.010	<0.001		
Week 24 (Visit 10) Obs	ACR 20	n/Nx (%)	32/61 (52.5)	58/89 (65.2)	62/81 (76.5)	64/82 (78.0)	126/163 (77.3)	216/313 (69.0)
	ACR 50	n/Nx (%)	16/62 (25.8)	39/88 (44.3)	43/81 (53.1)	48/83 (57.8)	91/164 (55.5)	146/314 (46.5)
	ACR 70	n/Nx (%)	6/62 (9.7)	26/86 (30.2)	25/83 (30.1)	35/82 (42.7)	60/165 (36.4)	92/313 (29.4)
Week 24 (Visit 10) NRI	ACR 20	n (%)	32 (30.2)	58 (57.4)	62 (57.9)	64 (62.1)	126 (60.0)	216 (51.8)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		3.16	3.24	3.88		
		95% CI		(1.777, 5.604)	(1.837, 5.721)	(2.175, 6.913)		
		p-value		<0.001	<0.001	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; ACR = American college of rheumatology; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_acrcat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_acrcat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adpsa Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

ACR20, ACR50, and ACR70 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 11 of 12
Intent-to-Treat Population 21:30 26APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=106)	ADA40Q2W (N=101)	IXE80Q4W (N=107)	IXE80Q2W (N=103)	Total IXE (N=210)	Total (N=417)
Week 24 (Visit 10) NRI	ACR 50	n (%)	16 (15.1)	39 (38.6)	43 (40.2)	48 (46.6)	91 (43.3)	146 (35.0)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response						
		(Active / PBO)		3.56	3.82	4.98		
		95% CI		(1.828, 6.942)	(1.974, 7.379)	(2.573, 9.638)		
		p-value		<0.001	<0.001	<0.001		
	ACR 70	n (%)	6 (5.7)	26 (25.7)	25 (23.4)	35 (34.0)	60 (28.6)	92 (22.1)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response						
		(Active / PBO)		5.79	5.12	8.68		
		95% CI		(2.269, 14.793)	(2.003, 13.094)	(3.458, 21.801)		
		p-value		<0.001	<0.001	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; ACR = American college of rheumatology; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_acrcat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_acrcat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adpsa Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

ACR20, ACR50, and ACR70 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 12 of 12
Intent-to-Treat Population 21:30 26APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Complete footnote for output t_acrcat_nri_itt_db.rtf

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; ACR = American college of rheumatology; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.

Note: Response is calculated relative to baseline, the last value on or prior to the date of first injection of study treatment at Week 0 (Visit 2).
Note: NRI is applied for inadequate responders at Week 16 and patients who discontinued on or prior to Week 24.
Note: Observed data after Week 16 for Week 16 inadequate responders is excluded.
Note: Percentage of response for observed is n/Nx*100% and for NRI is n/N*100%.
Note: Odds ratio, CI, and p-value are from a logistic regression model using Wald's test with treatment, region, and baseline conventional DMARD experience as factors.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_acrcat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_acrcat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adpsa Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

2.7.6.12.1.3.2.4　　PASI 75 達成率（12 週時）

ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に BSA に占める乾癬病変の割合が 3%以上の被験者集団を対象とした、各時点の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率を表 2.7.6.12-7 に示す。

12 週時の 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、統計学的に有意に高かった（それぞれ $p<0.001$）。

表 2.7.6.12-7　各時点の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率

（ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に BSA に占める乾癬病変の割合が 3%以上の被験者集団、二重盲検投与期間）（RHAP 試験）

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) — Page 1 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA — 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period — PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=67)	ADA40Q2W (N=68)	IXE80Q4W (N=73)	IXE80Q2W (N=59)	Total IXE (N=132)	Total (N=267)
Week 1 (Visit 3)								
Obs		Nx	67	68	73	58	131	266
	PASI 75	n (%)	1 (1.5)	3 (4.4)	6 (8.2)	3 (5.2)	9 (6.9)	13 (4.9)
	PASI 90	n (%)	0	2 (2.9)	3 (4.1)	0	3 (2.3)	5 (1.9)
	PASI 100	n (%)	0	2 (2.9)	3 (4.1)	0	3 (2.3)	5 (1.9)
Week 1 (Visit 3)								
NRI	PASI 75	n (%)	1 (1.5)	3 (4.4)	6 (8.2)	3 (5.1)	9 (6.8)	13 (4.9)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		2.90	5.49	3.30		
		95% CI		(0.290, 28.896)	(0.638, 47.351)	(0.330, 32.930)		
		p-value		.365	.121	.310		
	PASI 90	n (%)	0	2 (2.9)	3 (4.1)	0	3 (2.3)	5 (1.9)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		NA	NA	NA		
		95% CI		NA	NA	NA		
		p-value		NA	NA	NA		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 2 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=67)	ADA40Q2W (N=68)	IXE80Q4W (N=73)	IXE80Q2W (N=59)	Total IXE (N=132)	Total (N=267)
Week 1 (Visit 3)								
	NRI PASI 100	n (%)	0	2 (2.9)	3 (4.1)	0	3 (2.3)	5 (1.9)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		NA	NA	NA		
		95% CI		NA	NA	NA		
		p-value		NA	NA	NA		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) — Page 3 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA — 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period — PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=67)	ADA40Q2W (N=68)	IXE80Q4W (N=73)	IXE80Q2W (N=59)	Total IXE (N=132)	Total (N=267)
Week 2 (Visit 4)								
	Obs	Nx	67	68	72	58	130	265
	PASI 75	n (%)	0	4 (5.9)	18 (25.0)	11 (19.0)	29 (22.3)	33 (12.5)
	PASI 90	n (%)	0	2 (2.9)	8 (11.1)	6 (10.3)	14 (10.8)	16 (6.0)
	PASI 100	n (%)	0	2 (2.9)	5 (6.9)	4 (6.9)	9 (6.9)	11 (4.2)
Week 2 (Visit 4)								
	NRI PASI 75	n (%)	0	4 (5.9)	18 (24.7)	11 (18.6)	29 (22.0)	33 (12.4)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		NA	NA	NA		
		95% CI		NA	NA	NA		
		p-value		NA	NA	NA		
	PASI 90	n (%)	0	2 (2.9)	8 (11.0)	6 (10.2)	14 (10.6)	16 (6.0)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		NA	NA	NA		
		95% CI		NA	NA	NA		
		p-value		NA	NA	NA		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 4 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=67)	ADA40Q2W (N=68)	IXE80Q4W (N=73)	IXE80Q2W (N=59)	Total IXE (N=132)	Total (N=267)
Week 2 (Visit 4)								
	NRI PASI 100	n (%)	0	2 (2.9)	5 (6.8)	4 (6.8)	9 (6.8)	11 (4.1)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		NA	NA	NA		
		95% CI		NA	NA	NA		
		p-value		NA	NA	NA		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) — Page 5 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA — 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period — PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=67)	ADA40Q2W (N=68)	IXE80Q4W (N=73)	IXE80Q2W (N=59)	Total IXE (N=132)	Total (N=267)
Week 4 (Visit 5)								
	Obs	Nx	67	68	73	57	130	265
	PASI 75	n (%)	2 (3.0)	5 (7.4)	38 (52.1)	27 (47.4)	65 (50.0)	72 (27.2)
	PASI 90	n (%)	2 (3.0)	3 (4.4)	16 (21.9)	14 (24.6)	30 (23.1)	35 (13.2)
	PASI 100	n (%)	1 (1.5)	2 (2.9)	7 (9.6)	6 (10.5)	13 (10.0)	16 (6.0)
Week 4 (Visit 5)								
	NRI PASI 75	n (%)	2 (3.0)	5 (7.4)	38 (52.1)	27 (45.8)	65 (49.2)	72 (27.0)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		2.73	43.25	33.66		
		95% CI		(0.499, 14.943)	(9.447, 197.992)	(7.222, 156.872)		
		p-value		.246	<0.001	<0.001		
	PASI 90	n (%)	2 (3.0)	3 (4.4)	16 (21.9)	14 (23.7)	30 (22.7)	35 (13.1)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		1.50	9.08	10.13		
		95% CI		(0.239, 9.343)	(1.980, 41.638)	(2.168, 47.342)		
		p-value		.667	.005	.003		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 6 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=67)	ADA40Q2W (N=68)	IXE80Q4W (N=73)	IXE80Q2W (N=59)	Total IXE (N=132)	Total (N=267)
Week 4 (Visit 5)								
	NRI PASI 100	n (%)	1 (1.5)	2 (2.9)	7 (9.6)	6 (10.2)	13 (9.8)	16 (6.0)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		2.00	6.83	7.43		
		95% CI		(0.175, 22.820)	(0.810, 57.629)	(0.857, 64.345)		
		p-value		.577	.077	.069		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 7 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=67)	ADA40Q2W (N=68)	IXE80Q4W (N=73)	IXE80Q2W (N=59)	Total IXE (N=132)	Total (N=267)
Week 8 (Visit 6)								
Obs		Nx	66	68	71	58	129	263
	PASI 75	n (%)	3 (4.5)	16 (23.5)	49 (69.0)	40 (69.0)	89 (69.0)	108 (41.1)
	PASI 90	n (%)	1 (1.5)	8 (11.8)	31 (43.7)	27 (46.6)	58 (45.0)	67 (25.5)
	PASI 100	n (%)	1 (1.5)	5 (7.4)	18 (25.4)	19 (32.8)	37 (28.7)	43 (16.3)
Week 8 (Visit 6)								
NRI	PASI 75	n (%)	3 (4.5)	16 (23.5)	49 (67.1)	40 (67.8)	89 (67.4)	108 (40.4)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		6.57	45.36	47.85		
		95% CI		(1.800, 23.990)	(12.761, 161.252)	(13.098, 174.787)		
		p-value		.004	<0.001	<0.001		
	PASI 90	n (%)	1 (1.5)	8 (11.8)	31 (42.5)	27 (45.8)	58 (43.9)	67 (25.1)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		8.48	47.73	55.33		
		95% CI		(1.027, 70.039)	(6.258, 364.068)	(7.161, 427.535)		
		p-value		.047	<0.001	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 8 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=67)	ADA40Q2W (N=68)	IXE80Q4W (N=73)	IXE80Q2W (N=59)	Total IXE (N=132)	Total (N=267)
Week 8 (Visit 6)								
	NRI PASI 100	n (%)	1 (1.5)	5 (7.4)	18 (24.7)	19 (32.2)	37 (28.0)	43 (16.1)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		4.96	20.57	30.53		
		95% CI		(0.562, 43.882)	(2.649, 159.708)	(3.912, 238.318)		
		p-value		.150	.004	.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 9 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=67)	ADA40Q2W (N=68)	IXE80Q4W (N=73)	IXE80Q2W (N=59)	Total IXE (N=132)	Total (N=267)
Week 12 (Visit 7)								
Obs		Nx	65	68	70	56	126	259
	PASI 75	n (%)	5 (7.7)	23 (33.8)	55 (78.6)	41 (73.2)	96 (76.2)	124 (47.9)
	PASI 90	n (%)	1 (1.5)	15 (22.1)	38 (54.3)	34 (60.7)	72 (57.1)	88 (34.0)
	PASI 100	n (%)	1 (1.5)	10 (14.7)	23 (32.9)	24 (42.9)	47 (37.3)	58 (22.4)
Week 12 (Visit 7)								
NRI	PASI 75	n (%)	5 (7.5)	23 (33.8)	55 (75.3)	41 (69.5)	96 (72.7)	124 (46.4)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		6.29	38.80	29.06		
		95% CI		(2.201, 17.951)	(13.359, 112.721)	(9.873, 85.532)		
		p-value		<0.001	<0.001	<0.001		
	PASI 90	n (%)	1 (1.5)	15 (22.1)	38 (52.1)	34 (57.6)	72 (54.5)	88 (33.0)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		18.47	71.60	91.80		
		95% CI		(2.355, 144.841)	(9.398, 545.522)	(11.861, 710.431)		
		p-value		.006	<0.001	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 10 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=67)	ADA40Q2W (N=68)	IXE80Q4W (N=73)	IXE80Q2W (N=59)	Total IXE (N=132)	Total (N=267)
Week 12 (Visit 7)								
	NRI PASI 100	n (%)	1 (1.5)	10 (14.7)	23 (31.5)	24 (40.7)	47 (35.6)	58 (21.7)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		10.94	29.66	46.07		
		95% CI		(1.354, 88.486)	(3.857, 228.175)	(5.936, 357.569)		
		p-value		.025	.001	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) — Page 11 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA — 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period — PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=67)	ADA40Q2W (N=68)	IXE80Q4W (N=73)	IXE80Q2W (N=59)	Total IXE (N=132)	Total (N=267)
Week 16 (Visit 8)								
Obs		Nx	61	67	68	56	124	252
	PASI 75	n (%)	6 (9.8)	27 (40.3)	57 (83.8)	46 (82.1)	103 (83.1)	136 (54.0)
	PASI 90	n (%)	3 (4.9)	17 (25.4)	43 (63.2)	38 (67.9)	81 (65.3)	101 (40.1)
	PASI 100	n (%)	2 (3.3)	12 (17.9)	31 (45.6)	26 (46.4)	57 (46.0)	71 (28.2)
Week 16 (Visit 8)								
NRI	PASI 75	n (%)	6 (9.0)	27 (39.7)	57 (78.1)	46 (78.0)	103 (78.0)	136 (50.9)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		6.91	37.73	38.11		
		95% CI		(2.599, 18.357)	(13.670, 104.156)	(13.291, 109.255)		
		p-value		<0.001	<0.001	<0.001		
	PASI 90	n (%)	3 (4.5)	17 (25.0)	43 (58.9)	38 (64.4)	81 (61.4)	101 (37.8)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		7.33	31.99	41.82		
		95% CI		(2.021, 26.566)	(9.105, 112.430)	(11.538, 151.593)		
		p-value		.002	<0.001	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 12 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=67)	ADA40Q2W (N=68)	IXE80Q4W (N=73)	IXE80Q2W (N=59)	Total IXE (N=132)	Total (N=267)
Week 16 (Visit 8)								
	NRI PASI 100	n (%)	2 (3.0)	12 (17.6)	31 (42.5)	26 (44.1)	57 (43.2)	71 (26.6)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		6.67	23.55	25.34		
		95% CI		(1.426, 31.193)	(5.330, 104.019)	(5.635, 113.975)		
		p-value		.016	<0.001	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) — Page 13 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA — 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period — PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=67)	ADA40Q2W (N=68)	IXE80Q4W (N=73)	IXE80Q2W (N=59)	Total IXE (N=132)	Total (N=267)
Week 20 (Visit 9)								
Obs		Nx	39	61	61	51	112	212
	PASI 75	n (%)	9 (23.1)	33 (54.1)	53 (86.9)	44 (86.3)	97 (86.6)	139 (65.6)
	PASI 90	n (%)	3 (7.7)	25 (41.0)	41 (67.2)	39 (76.5)	80 (71.4)	108 (50.9)
	PASI 100	n (%)	1 (2.6)	17 (27.9)	31 (50.8)	29 (56.9)	60 (53.6)	78 (36.8)
Week 20 (Visit 9)								
NRI	PASI 75	n (%)	9 (13.4)	33 (48.5)	53 (72.6)	44 (74.6)	97 (73.5)	139 (52.1)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		6.16	17.46	19.74		
		95% CI		(2.619, 14.492)	(7.257, 42.018)	(7.820, 49.824)		
		p-value		<0.001	<0.001	<0.001		
	PASI 90	n (%)	3 (4.5)	25 (36.8)	41 (56.2)	39 (66.1)	80 (60.6)	108 (40.4)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		12.60	27.97	44.45		
		95% CI		(3.557, 44.637)	(7.984, 97.979)	(12.244, 161.403)		
		p-value		<0.001	<0.001	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 14 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=67)	ADA40Q2W (N=68)	IXE80Q4W (N=73)	IXE80Q2W (N=59)	Total IXE (N=132)	Total (N=267)
Week 20 (Visit 9)								
	NRI PASI 100	n (%)	1 (1.5)	17 (25.0)	31 (42.5)	29 (49.2)	60 (45.5)	78 (29.2)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		21.30	47.49	62.51		
		95% CI		(2.738, 165.708)	(6.237, 361.550)	(8.113, 481.572)		
		p-value		.003	<0.001	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 15 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=67)	ADA40Q2W (N=68)	IXE80Q4W (N=73)	IXE80Q2W (N=59)	Total IXE (N=132)	Total (N=267)
Week 24 (Visit 10)								
Obs		Nx	39	62	60	51	111	212
	PASI 75	n (%)	7 (17.9)	37 (59.7)	52 (86.7)	47 (92.2)	99 (89.2)	143 (67.5)
	PASI 90	n (%)	4 (10.3)	25 (40.3)	41 (68.3)	40 (78.4)	81 (73.0)	110 (51.9)
	PASI 100	n (%)	2 (5.1)	16 (25.8)	31 (51.7)	31 (60.8)	62 (55.9)	80 (37.7)
Week 24 (Visit 10)								
NRI	PASI 75	n (%)	7 (10.4)	37 (54.4)	52 (71.2)	47 (79.7)	99 (75.0)	143 (53.6)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		10.25	21.18	33.94		
		95% CI		(4.072, 25.824)	(8.291, 54.106)	(12.295, 93.688)		
		p-value		<0.001	<0.001	<0.001		
	PASI 90	n (%)	4 (6.0)	25 (36.8)	41 (56.2)	40 (67.8)	81 (61.4)	110 (41.2)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		9.05	20.17	34.43		
		95% CI		(2.919, 28.088)	(6.585, 61.774)	(10.773, 110.056)		
		p-value		<0.001	<0.001	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 16 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Time point	Parameter	Statistics	PBO (N=67)	ADA40Q2W (N=68)	IXE80Q4W (N=73)	IXE80Q2W (N=59)	Total IXE (N=132)	Total (N=267)
Week 24 (Visit 10)								
	NRI PASI 100	n (%)	2 (3.0)	16 (23.5)	31 (42.5)	31 (52.5)	62 (47.0)	80 (30.0)
		Active vs. PBO: Odds Ratio for Response (Active / PBO)		9.94	23.84	36.71		
		95% CI		(2.176, 45.382)	(5.397, 105.331)	(8.163, 165.100)		
		p-value		.003	<0.001	<0.001		

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.
See complete footnote on last page of the output.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

PASI 75, PASI 90, and PASI 100 Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 17 of 17
Intent-to-Treat Population with Baseline Psoriatic Lesion(s) Involving >= 3% BSA 21:35 27APR2016
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period PDPM

Complete footnote for output t_pasicat_nri_itt_db.rtf

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nx = number of patients with non-missing data in each category; n = number of responders; PASI = Psoriasis Area Severity Index; NRI = non-responder imputation; Obs = Observed.

Note: Response is calculated relative to baseline, the last value on or prior to the date of first injection of study treatment.
Note: NRI is applied for inadequate responders at Week 16 and patients who discontinued on or prior to Week 24.
Note: Observed data after Week 16 for Week 16 inadequate responders is excluded.
Note: Percentage of response for observed is n/Nx*100% and for NRI is n/N*100%.
Note: Odds ratio, CI, and p-value are from a logistic regression model using Wald's test with treatment, region, and baseline conventional DMARD experience as factors.

Program: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\t_pasicat_nri_itt_db.sas
Report: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\t_pasicat_nri_itt_db.rtf
Data: M:\SDDEXT068\prd\ly2439821\i1f_mc_rhap\intrm1\data\shared\adam\adsl, adqspasi Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

（5.3.5.1.5-RHAP Additional Analyses Report 2 for CTD-Table RHAP.11.8.）

2.7.6.12.1.3.2.5　　LEI（12 週時）

ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に腱付着部炎を認める被験者集団を対象とした、各時点の LEI スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.12-8 に示す。

12 週時の LEI 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）には、プラセボ投与群と比較してイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で減少が認められたものの、いずれのイキセキズマブ投与群でも統計学的に有意な減少ではなかった。

表 2.7.6.12-8 各時点の LEI スコアのベースラインからの変化量及び変化率（MMRM）

（ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に腱付着部炎を認める被験者集団、二重盲検投与期間）（RHAP 試験）

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=57)	ADA40Q2W (N=56)	IXE80Q4W (N=70)	IXE80Q2W (N=59)	P-value
LEI Total Score Change from Baseline		Number of Patients in the Model	57	55	70	56	
LEI Total Score Change from Baseline	Overall						
		Treatment					.184
		Region					.243
		Baseline Score					<.001
		Baseline Conventional DMARD Experience					.879
		Visit					<.001
		Treatment * Visit					.013

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=57)	ADA40Q2W (N=56)	IXE80Q4W (N=70)	IXE80Q2W (N=59)
LEI Total Score Change from Baseline	Week 2					
		n	57	55	69	53
		LSM	-0.9	-0.4	-0.9	-0.5
		SE	0.21	0.21	0.19	0.21
		95% CI	(-1.28,-0.46)	(-0.81,0.01)	(-1.24,-0.49)	(-0.96,-0.11)
		Within-group P-value	<.001	.056	<.001	.013
		Active vs. PBO:				
		LSMD		0.5	0.0	0.3
		SE		0.28	0.26	0.28
		95% CI		(-0.08,1.02)	(-0.52,0.52)	(-0.22,0.88)
		P-value		.093	>.999	.235

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=57)	ADA40Q2W (N=56)	IXE80Q4W (N=70)	IXE80Q2W (N=59)
LEI Total Score Change from Baseline	Week 4					
		n	57	55	70	55
		LSM	-0.8	-0.7	-1.0	-0.7
		SE	0.22	0.22	0.20	0.23
		95% CI	(-1.23,-0.36)	(-1.09,-0.21)	(-1.36,-0.57)	(-1.17,-0.28)
		Within-group P-value	<.001	.004	<.001	.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		0.1	-0.2	0.1
		SE		0.30	0.28	0.30
		95% CI		(-0.45,0.73)	(-0.72,0.39)	(-0.52,0.66)
		P-value		.631	.561	.806

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=57)	ADA40Q2W (N=56)	IXE80Q4W (N=70)	IXE80Q2W (N=59)
LEI Total Score Change from Baseline	Week 8					
		n	54	54	70	54
		LSM	-0.9	-0.6	-1.0	-1.2
		SE	0.23	0.23	0.21	0.23
		95% CI	(-1.33,-0.43)	(-1.06,-0.16)	(-1.42,-0.61)	(-1.62,-0.71)
		Within-group P-value	<.001	.008	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		0.3	-0.1	-0.3
		SE		0.31	0.29	0.31
		95% CI		(-0.34,0.88)	(-0.71,0.43)	(-0.90,0.32)
		P-value		.383	.630	.350

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=57)	ADA40Q2W (N=56)	IXE80Q4W (N=70)	IXE80Q2W (N=59)
LEI Total Score Change from Baseline	Week 12					
		n	53	53	70	54
		LSM	-0.8	-0.8	-0.9	-1.5
		SE	0.24	0.24	0.21	0.24
		95% CI	(-1.29,-0.34)	(-1.24,-0.30)	(-1.28,-0.44)	(-1.97,-1.02)
		Within-group P-value	<.001	.002	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		0.0	0.0	-0.7
		SE		0.33	0.31	0.32
		95% CI		(-0.59,0.69)	(-0.65,0.56)	(-1.32,-0.04)
		P-value		.879	.884	.038

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=57)	ADA40Q2W (N=56)	IXE80Q4W (N=70)	IXE80Q2W (N=59)
LEI Total Score Change from Baseline	Week 16					
		n	48	52	70	53
		LSM	-0.8	-0.7	-1.0	-1.6
		SE	0.24	0.24	0.21	0.24
		95% CI	(-1.25,-0.30)	(-1.19,-0.25)	(-1.43,-0.60)	(-2.08,-1.14)
		Within-group P-value	.001	.003	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		0.1	-0.2	-0.8
		SE		0.33	0.31	0.32
		95% CI		(-0.58,0.70)	(-0.84,0.36)	(-1.47,-0.19)
		P-value		.857	.430	.011

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=57)	ADA40Q2W (N=56)	IXE80Q4W (N=70)	IXE80Q2W (N=59)
LEI Total Score Change from Baseline	Week 20					
		n	32	47	59	47
		LSM	-0.8	-1.2	-1.1	-1.7
		SE	0.27	0.24	0.22	0.24
		95% CI	(-1.29,-0.23)	(-1.65,-0.69)	(-1.49,-0.63)	(-2.21,-1.25)
		Within-group P-value	.005	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		-0.4	-0.3	-1.0
		SE		0.35	0.33	0.35
		95% CI		(-1.10,0.28)	(-0.96,0.36)	(-1.66,-0.29)
		P-value		.240	.368	.006

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=57)	ADA40Q2W (N=56)	IXE80Q4W (N=70)	IXE80Q2W (N=59)
LEI Total Score Change from Baseline	Week 24					
		n	32	47	58	46
		LSM	-0.8	-0.9	-1.3	-1.4
		SE	0.26	0.23	0.21	0.24
		95% CI	(-1.35,-0.31)	(-1.33,-0.40)	(-1.71,-0.88)	(-1.86,-0.92)
		Within-group P-value	.002	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		0.0	-0.5	-0.6
		SE		0.34	0.32	0.34
		95% CI		(-0.70,0.63)	(-1.10,0.17)	(-1.23,0.11)
		P-value		.912	.151	.099

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=57)	ADA40Q2W (N=56)	IXE80Q4W (N=70)	IXE80Q2W (N=59)	P-value
LEI Total Score Percent Improvement	Overall						
		Treatment					.064
		Region					.153
		Baseline Score					.037
		Baseline Conventional DMARD Experience					.892
		Visit					.007
		Treatment * Visit					.137

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=57)	ADA40Q2W (N=56)	IXE80Q4W (N=70)	IXE80Q2W (N=59)
LEI Total Score Percent Improvement	Week 2					
		n	57	53	67	52
		LSM	27.8	8.0	24.7	21.2
		SE	8.78	8.98	8.10	9.13
		95% CI	(10.55,45.12)	(-9.68,25.69)	(8.71,40.62)	(3.18,39.15)
		Within-group P-value	.002	.374	.003	.021
		Active vs. PBO:				
		LSMD		-19.8	-3.2	-6.7
		SE		12.00	11.31	12.03
		95% CI		(-43.48,3.81)	(-25.46,19.12)	(-30.38,17.03)
		P-value		.100	.779	.579

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=57)	ADA40Q2W (N=56)	IXE80Q4W (N=70)	IXE80Q2W (N=59)
LEI Total Score Percent Improvement	Week 4					
		n	57	53	68	54
		LSM	21.2	17.6	29.9	25.3
		SE	9.27	9.49	8.51	9.49
		95% CI	(2.92,39.42)	(-1.14,36.26)	(13.10,46.63)	(6.64,44.04)
		Within-group P-value	.023	.066	<.001	.008
		Active vs. PBO:				
		LSMD		-3.6	8.7	4.2
		SE		12.74	11.98	12.67
		95% CI		(-28.71,21.50)	(-14.92,32.31)	(-20.80,29.15)
		P-value		.777	.469	.742

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=57)	ADA40Q2W (N=56)	IXE80Q4W (N=70)	IXE80Q2W (N=59)
LEI Total Score Percent Improvement	Week 8					
		n	54	52	68	53
		LSM	24.5	17.4	28.8	42.1
		SE	9.55	9.69	8.64	9.68
		95% CI	(5.73,43.34)	(-1.75,36.45)	(11.74,45.79)	(23.04,61.17)
		Within-group P-value	.011	.075	.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		-7.2	4.2	17.6
		SE		13.10	12.30	13.03
		95% CI		(-33.00,18.64)	(-20.01,28.47)	(-8.11,43.25)
		P-value		.584	.731	.179

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=57)	ADA40Q2W (N=56)	IXE80Q4W (N=70)	IXE80Q2W (N=59)
LEI Total Score Percent Improvement	Week 12					
		n	53	51	68	53
		LSM	17.6	28.0	25.4	57.4
		SE	10.65	10.82	9.51	10.71
		95% CI	(-3.38,38.56)	(6.65,49.29)	(6.62,44.09)	(36.27,78.46)
		Within-group P-value	.100	.010	.008	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		10.4	7.8	39.8
		SE		14.73	13.77	14.60
		95% CI		(-18.65,39.41)	(-19.37,34.90)	(11.00,68.55)
		P-value		.482	.573	.007

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=57)	ADA40Q2W (N=56)	IXE80Q4W (N=70)	IXE80Q2W (N=59)
LEI Total Score Percent Improvement	Week 16					
		n	48	50	68	52
		LSM	20.6	21.5	35.6	53.7
		SE	10.18	10.10	8.88	10.02
		95% CI	(0.59,40.68)	(1.63,41.44)	(18.08,53.07)	(33.93,73.40)
		Within-group P-value	.044	.034	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		0.9	14.9	33.0
		SE		13.87	12.97	13.75
		95% CI		(-26.43,28.23)	(-10.62,40.51)	(5.93,60.14)
		P-value		.948	.250	.017

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=57)	ADA40Q2W (N=56)	IXE80Q4W (N=70)	IXE80Q2W (N=59)
LEI Total Score Percent Improvement	Week 20					
		n	32	46	57	46
		LSM	14.2	35.7	36.9	63.3
		SE	11.15	10.10	9.06	10.11
		95% CI	(-7.76,36.18)	(15.74,55.58)	(19.01,54.75)	(43.36,83.23)
		Within-group P-value	.204	<.001	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		21.5	22.7	49.1
		SE		14.58	13.86	14.54
		95% CI		(-7.30,50.20)	(-4.67,50.00)	(20.41,77.76)
		P-value		.143	.104	<.001

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Parameter	Visit	Statistics	PBO (N=57)	ADA40Q2W (N=56)	IXE80Q4W (N=70)	IXE80Q2W (N=59)
LEI Total Score Percent Improvement	Week 24					
		n	32	46	56	45
		LSM	27.4	30.3	51.2	50.4
		SE	10.65	9.53	8.62	9.61
		95% CI	(6.41,48.37)	(11.56,49.13)	(34.18,68.17)	(31.49,69.38)
		Within-group P-value	.011	.002	<.001	<.001
		Active vs. PBO:				
		LSMD		3.0	23.8	23.0
		SE		13.79	13.17	13.80
		95% CI		(-24.25,30.15)	(-2.18,49.74)	(-4.18,50.26)
		P-value		.831	.072	.097

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Leeds Enthesitis Index (LEI) Score, Change from Baseline and Percent Improvement at Each Post-Baseline Visit (MMRM)
Intent-to-Treat Population with Baseline Enthesitis
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Complete footnote for output t_lei_rm_itt_db.rtf

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg Q2W; CI = confidence interval; LEI = Leeds Enthesitis index; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in the analysis population; MMRM = mixed model for repeated measures; n = number of patients in the specified category; SE = standard error.
Note: Baseline is the last nonmissing value on or prior to the date of first injection of study treatment at Week 0 (Visit 2).
Note: Observed data after Week 16 for inadequate responders at Week 16 is excluded.
Note: LSM, LSMD, SE, CI, and p-value are from a repeated measures mixed model with treatment, region, baseline conventional DMARD experience, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed factors, and response value at baseline as a covariate. An appropriate covariance matrix is used to model the within-patient variance-covariance errors. The Kenward-Roger approximation is used to estimate the denominator degrees of freedom. Covariance matrix for change from baseline model: unstructured correlation; percent improvement model: unstructured correlation.
Note: Percent improvement from baseline for Leeds Enthesitis Index Score is defined as the negative percent change from baseline as a lower value at post-baseline means improvement from baseline.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_lei_rm_itt_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_lei_rm_itt_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

（RHAP 試験 CSR Table RHAP.11.9.）

2.7.6.12.1.3.2.6　Itch NRS（12 週時）

多重性を調整した Graphical approach に基づく検定では、一つ前の検定である 12 週時の LEI スコアのベースラインからの変化量において、いずれのイ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差が認められなかったことから、12 週時の Itch NRS の検定は実施しなかった。

多重性を調整しない Ich NRS の検定結果を第 2.7.6.12.1.3.3.12 項に示す。

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）

以下のその他の副次的評価項目の解析では、多重性は調整していないものの、$p<0.05$ であった場合に「統計学的に有意」と記載する。

2.7.6.12.1.3.3.1　ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率

24 週時の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群でそれぞれ 57.9%（62/107 例）、40.2%（43/107 例）及び 23.4%（25/107 例）、80 mg Q2W 投与群でそれぞれ 62.1%（64/103 例）、46.6%（48/103 例）及び 34.0%（35/103 例）、プラセボ投与群で 30.2%（32/106 例）、15.1%（16/106 例）及び 5.7%（6/106 例）であった（表 2.7.6.12-6）。

ACR20 改善率（NRI）は、1 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意に高かった（それぞれ $p<0.001$～$p=0.004$、$p<0.001$～$p=0.002$）。8 週時の 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 59.2%（61/103 例）及びプラセボ投与群で 33.0%（35/106 例）であり、以降 24 週時までほぼ一定の値であった（表 2.7.6.12-6）。

ACR50 改善率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群では 4 週時から 24 週時まで、80 mg Q2W 投与群では 2 週時から 24 週時まで、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ $p<0.001$～$p=0.009$、$p<0.001$～$p=0.00$　。

ACR70 改善率（NRI）は、8 週時からイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群及び 80 mg Q2W 投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高く、24 週時まで維持された（それぞれ $p<0.001$～$p=0.043$、$p<0.001$～$p=0.026$）（表 2.7.6.12-6）。

2.7.6.12.1.3.3.2　ACR コアセットの各項目

ITT 解析対象集団を対象とした 12 週時及び 24 週時の ACR コアセット［圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疼痛度の評価（関節炎）、被験者による疾患活動性の全般的評価、医師による疾患活動性の全般的評価、CRP］のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.12-9 に示す。ACR コアセットの各項目における各時点のベースラインからの変化量（MMRM）を、表 2.7.6.12-20、表 2.7.6.12-21、表 2.7.6.12-22、表 2.7.6.12-23 及び表 2.7.6.12-24 に示す。

圧痛関節数のベースラインからの変化量には、1 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p<0.001～p=0.035、p<0.001～p=0.001）（表 2.7.6.12-20）。

腫脹関節数のベースラインからの変化量には、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 2 週時から 24 週時まで、80 mg Q2W 投与群で 1 週時から 24 週時まで、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p<0.001～p=0.011、p<0.001～p=0.013）（表 2.7.6.12-20）。

被験者による疼痛度の評価（関節炎）のベースラインからの変化量には、1 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p<0.001～p=0.001、p<0.001）（表 2.7.6.12-21）。

被験者による疾患活動性の全般的評価のベースラインからの変化量には、1 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p<0.001～p=0.001、p<0.001）（表 2.7.6.12-22）。

医師による疾患活動性の全般的評価のベースラインからの変化量には、1 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p<0.001、p<0.001～p=0.002）（表 2.7.6.12-23）。

CRP のベースラインからの変化量には、1 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p<0.001～p=0.009、p<0.001～p=0.007）（表 2.7.6.12-24）。

表 2.7.6.12-9　12 週時及び 24 週時の ACR コアセット各項目のベースラインからの変化量（MMRM）
（ITT 解析対象集団、二重盲検投与期間）（RHAP 試験）

	12 週時				24 週時			
	PBO N=106	**ADA N=101**	**IXE80Q4W N=107**	**IXE80Q2W N=103**	**PBO N=106**	**ADA N=101**	**IXE80Q4W N=107**	**IXE80Q2W N=103**
圧痛関節数								
n	99	96	100	98	62	82	80	83
LSM (SE)	-3.5 (1.08)	-8.2 (1.11)	-10.3 (1.08)	-9.9 (1.09)	-4.7 (1.14)	-10.1 (1.10)	-11.9 (1.08)	-13.6 (1.09)
LSMD (SE)	-	-4.7 (1.50)	-6.7 (1.48)	-6.4 (1.49)	-	-5.4 (1.54)	-7.2 (1.53)	-8.9 (1.53)
95% CI	-	(-7.64, -1.76)	(-9.66, -3.84)	(-9.32, -3.44)	-	(-8.39, -2.34)	(-10.25, -4.23)	(-11.90, -5.86)
P-value	-	0.002	<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001	<0.001
腫脹関節数								
n	99	96	100	98	62	82	80	83
LSM (SE)	-3.2 (0.61)	-5.2 (0.62)	-6.2 (0.61)	-6.5 (0.61)	-3.5 (0.62)	-6.1 (0.59)	-7.0 (0.59)	-8.3 (0.59)
LSMD (SE)	-	-1.9 (0.84)	-3.0 (0.83)	-3.3 (0.84)	-	-2.7 (0.83)	-3.6 (0.83)	-4.9 (0.83)
95% CI	-	(-3.59, -0.28)	(-4.60, -1.32)	(-4.93, -1.63)	-	(-4.30, -1.02)	(-5.19, -1.93)	(-6.53, -3.25)
P-value	-	0.022	<0.001	<0.001	-	0.002	<0.001	<0.001
被験者による疼痛度の評価（関節炎）								
n	100	97	97	95	63	87	83	84
LSM (SE)	-9.1 (2.27)	-26.2 (2.32)	-26.6 (2.29)	-28.4 (2.33)	-14.0 (2.68)	-30.0 (2.52)	-29.6 (2.51)	-31.6 (2.54)
LSMD (SE)	-	-17.1 (3.11)	-17.5 (3.10)	-19.3 (3.13)	-	-16.0 (3.56)	-15.6 (3.56)	-17.6 (3.58)
95% CI	-	(-23.22, -11.00)	(-23.60, -11.43)	(-25.43, -13.14)	-	(-22.99, -9.01)	(-22.63, -8.63)	(-24.64, -10.56)
P-value	-	<0.001	<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001	<0.001

	12 週時				24 週時			
	PBO N=106	**ADA N=101**	**IXE80Q4W N=107**	**IXE80Q2W N=103**	**PBO N=106**	**ADA N=101**	**IXE80Q4W N=107**	**IXE80Q2W N=103**
被験者による疾患活動性の全般的評価								
n	100	97	97	95	63	87	83	84
LSM (SE)	-11.1 (2.34)	-26.9 (2.39)	-29.7 (2.36)	-30.9 (2.40)	-14.8 (2.65)	-31.6 (2.49)	-33.8 (2.48)	-35.6 (2.50)
LSMD (SE)	-	-15.8 (3.21)	-18.5 (3.20)	-19.7 (3.23)	-	-16.8 (3.51)	-19.0 (3.51)	-20.8 (3.53)
95% CI	-	(-22.07, -9.44)	(-24.82, -12.24)	(-26.10, -13.40)	-	(-23.70, -9.91)	(-25.89, -12.08)	(-27.75, -13.87)
P-value	-	<0.001	<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001	<0.001
医師による疾患活動性の全般的評価								
n	92	86	90	92	56	73	71	80
LSM (SE)	-16.6 (2.08)	-32.8 (2.21)	-34.0 (2.13)	-33.6 (2.10)	-24.2 (2.14)	-34.7 (2.10)	-38.5 (2.06)	-42.0 (1.99)
LSMD (SE)	-	-16.3 (2.91)	-17.4 (2.88)	-17.0 (2.86)	-	-10.6 (2.88)	-14.3 (2.87)	-17.8 (2.83)
95% CI	-	(-22.00, -10.54)	(-23.10, -11.79)	(-22.67, -11.41)	-	(-16.23, -4.90)	(-19.94, -8.65)	(-23.37, -12.24)
P-value	-	<0.001	<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001	<0.001
CRP								
n	101	98	102	99	61	84	84	86
LSM (SE)	-3.179 (0.7994)	-9.028 (0.8187)	-8.813 (0.7990)	-9.245 (0.8076)	-3.873 (1.4292)	-7.512 (1.2674)	-8.804 (1.2602)	-8.942 (1.2552)
LSMD (SE)	-	-5.849 (1.0860)	-5.634 (1.0747)	-6.066 (1.0829)	-	-3.639 (1.8753)	-4.931 (1.8731)	-5.069 (1.8702)
95% CI	-	(-7.9836, -3.7135)	(-7.7469, -3.5211)	(-8.1949, -3.9369)	-	(-7.3299, 0.0512)	(-8.6173, -1.2450)	(-8.7499, -1.3888)
P-value	-	<0.001	<0.001	<0.001	-	0.053	0.009	0.007

Abbreviations: ADA = adalimumab; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; MMRM = mixed-effects model of repeated measures; PBO = placebo; SE = standard error.

（RHAP 試験 CSR Table RHAP.14.38., Table RHAP.14.41., Table RHAP.14.44., Table RHAP.14.47., Table RHAP.14.50.）

2.7.6.12.1.3.3.3　DAS28-CRP

ITT 解析対象集団を対象とした、各時点の DAS-28CRP のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.12-25 に示す。

24 週時の DAS-28CRP 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−1.955、80 mg Q2W 投与群で−2.036 及びプラセボ投与群で−0.835 であった。各時点の DAS-28CRP のベースラインからの変化量には、1 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意な減少が認められた（いずれも p<0.001）。

2.7.6.12.1.3.3.4　HAQ-DI

HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量には、1 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p<0.001～p=0.002、p<0.001）（表 2.7.6.12-4）。

ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時の HAQ-DI スコアが 0.35 以上の被験者集団を対象とした、ベースライン後の各時点の HAQ-DI スコアがベースラインから 0.35 以上改善した被験者の割合を、表 2.7.6.12-26 に示す。

24 週時の HAQ-DI スコアがベースラインから 0.35 以上改善した被験者の割合（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 49.0%（49/100 例）、80 mg Q2W 投与群で 57.8%（52/90 例）及びプラセボ投与群で 26.1%（24/92 例）であった。ベースライン後のいずれかの時点で HAQ-DI スコアがベースラインから 0.35 以上改善した被験者の割合（NRI）は、1 週時から 24 週時まで、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較して、統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001～p=0.024、p<0.001～p=0.002）。

2.7.6.12.1.3.3.5　mTSS

16 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 0.13 及び 80 mg Q2W 投与群で 0.06 であり、プラセボ投与群の 0.36 と比較して、統計学的に有意に高い関節の構造的損傷の進展抑制が認められた（それぞれ p=0.018、p=0.002）（表 2.7.6.12-5）。

ITT 解析対象集団を対象とした、24 週時の mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 又は 0.95 以下であった被験者の割合（線形外挿法）を表 2.7.6.12-27 に示す。

24 週時の mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下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 91.9%（79/86 例）、80 mg Q2W 投与群で 95.4%（83/87 例）あり、プラセボ投与群の 80.0%（52/65 例）と比較して、統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.023、p=0.004）。24 週時の mTSS のベースラインからの変化量が 0.95 以下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 94.2%（81/86 例）、80 mg Q2W 投与群で 96.6%（84/87 例）あり、プラセボ投与群の 83.1%（54/65 例）と比較して、統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.023、p=0.007）（表 2.7.6.12-27）。

ITT 解析対象集団を対象とした、24 週時の mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下（関節の構造的損傷の進展なし）であった被験者の割合（線形外挿法）を（表 2.7.6.12-28）に示す。

24 週時の mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下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 82.5%（80/97 例）及び 80 mg Q2W 投与群で 83.3%（80/96 例）であり、プラセボ投与群の 72.5%（66/91 例）と比較して、統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.12-28）。

2.7.6.12.1.3.3.6　BASDAI

ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時の BASDAI スコアが 4 超の被験者集団を対象とした各時点の BASDAI スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.12-29 に示す。

24 週時の BASDAI 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−2.74、80 mg Q2W 投与群で−2.91 及びプラセボ投与群で−1.25 であった。BASDAI スコアのベースラインからの変化量には、4 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意な減少が認められた（いずれも $p<0.001$）。

2.7.6.12.1.3.3.7　LDI-B

ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に指炎を認める被験者集団を対象とした、各時点の LDI-B のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.12-30 に示す。

24 週時の LDI-B 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−57.1、80 mg Q2W 投与群で−48.3 及びプラセボ投与群で−25.4 であった。LDI-B のベースラインからの変化量には、12、16 及び 24 週時の全時点において、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較して、統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ $p<0.001$～$p=0.002$、$p=0.006$～$p=0.024$）。

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

ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に腱付着部炎を認める被験者における LEI 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）には、12、16 及び 20 週時において、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統計学的に有意な減少が認められた（$p=0.006$～$p=0.038$）。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群では、いずれの時点でも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（表 2.7.6.12-8）。

ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に腱付着部炎を認める被験者集団を対象とした、各時点の腱付着部炎の改善が認められた被験者（1 部位以上が回復）の割合を表 2.7.6.12-31 に示す。

24 週時における腱付着部炎の改善が認められた被験者（1 部位以上が回復）の割合（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 57.1%（40/70 例）、80 mg Q2W 投与群で 55.9%（33/59 例）及びプラセボ投与群で 33.3%（19/57 例）であった。腱付着部炎の改善が認められた被験者（1 部位以上が回復）の割合（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 20 週時から 24 週時まで、80 mg Q2W 投与群で 12 週時から 24 週時まで、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.008～p=0.011、p<0.001～p=0.027）。

2.7.6.12.1.3.3.9　PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率

ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に BSA に占める乾癬病変の割合が 3%以上の被験者集団を対象とした、12 週時の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群でそれぞれ 75.3%（55/73 例）、52.1%（38/73 例）及び 31.5%（23/73 例）、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群でそれぞれ 69.5%（41/59 例）、57.6%（34/59 例）及び 40.7%（24/59 例）並びにプラセボ投与群で 7.5%（5/67 例）、1.5%（1/67 例）及び 1.5%（1/67 例）であった。24 週時の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群でそれぞれ 71.2%（52/73 例）、56.2%（41/73 例）及び 42.5%（31/73 例）、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群でそれぞれ 79.7%（47/59 例）、67.8%（40/59 例）及び 52.5%（31/59 例）並びにプラセボ投与群で 10.4%（7/67 例）、6.0%（4/67 例）及び 3.0%（2/67 例）であった（表 2.7.6.12-7）。

PASI 75 達成率（NRI）は、4 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。PASI 90 達成率（NRI）は、4 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001～p=0.005、p<0.001～p=0.003）。PASI 100 達成率（NRI）は、8 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意に高かった（それぞれ　<0.001～p=0.004、p<0.001～p=0.001）（表 2.7.6.12-7）。

2.7.6.12.1.3.3.10　sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率

ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時の sPGA スコアが 3 以上の被験者集団を対象とした、sPGA（0 又は 1）及び sPGA（0）達成率を表 2.7.6.12-32 に示す。

12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 75.0%（39/52 例）、80 mg Q2W 投与群で 80.5%（33/41 例）及びプラセボ投与群で 7.3%（3/41 例）であった。24 週時の sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 65.4%（34/52 例）、80 mg Q2W 投与群で 73.2%（30/41 例）及びプラセボ投与群で 17.1%（7/41 例）であった。

sPGA（0 又は 1）達成率（NRI）は、2 週時から 24 週時まで、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較して、統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001～p=0.004、p<0.001～p=0.022）。

12 週時の sPGA（0）達成率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 30.8%（16/52 例）、80 mg Q2W 投与群で 36.6%（15/41 例）及びプラセボ投与群で 2.4%（1/41 例）であった。24 週時の sPGA（0）達成率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 38.5%（20/52 例）、80 mg Q2W 投与群で 39.0%（16/41 例）及びプラセボ投与群で 2.4%（1/41 例）であった。

sPGA（0）の達成率（NRI）は、12 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.001～p=0.009、p=0.002～p=0.003）。

2.7.6.12.1.3.3.11　BSA に占める乾癬病変の割合

ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に乾癬病変を認める被験者集団を対象とした、各時点の BSA に占める乾癬病変の割合のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.12-33 に示す。

12 週時の BSA に占める乾癬病変の割合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−10.4、80 mg Q2W 投与群で−8.8 及びプラセボ投与群で−1.6 であった。24 週時の BSA に占める乾癬病変の割合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−12.0、80 mg Q2W 投与群で−10.6 及びプラセボ投与群で−2.7 であった。

BSA に占める乾癬病変の割合のベースラインからの変化量には、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群では 1 週時から 24 週時まで、80 mg Q2W 投与群では 2 週時から 24 週時まで、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p<0.001、p<0.001～p=0.003）。

2.7.6.12.1.3.3.12　Itch NRS

ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に BSA に占める乾癬病変の割合が 3%以上の被験者集団を対象とした、各時点の Itch NRS スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.12-34 に示す。ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に BSA に占める乾癬病変の割合が 3%以上、かつ Itch NRS スコアが 4 以上の被験者集団を対象とした、Itch NRS スコアがベースラインから 4 以上減少した被験者の割合を表 2.7.6.12-35 に示す。

主な副次的評価項目である 12 週時の Itch NRS 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−2.6 及び 80 mg Q2W 投与群で−2.8 であり、プラセボ投与群の 0.2 と比較して統計学的に有意な減少が認められた（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.12-34）。

24 週時の Itch NRS 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−2.9、80 mg Q2W 投与群で−2.8 及びプラセボ投与群で

−0.3 であった。Itch NRS スコアのベースラインからの変化量には、1 週時から 24 週時まで、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な減少が認められた（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.12-34）。

ベースライン時に BSA に占める乾癬病変の割合が 3%以上、かつ Itch NRS スコアが 4 以上の被験者において、12 週時の Itch NRS スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 58.3%（28/48 例）、80 mg Q2W 投与群で 68.3%（28/41 例）及びプラセボ投与群で 4.9%（2/41 例）であった。24 週時の Itch NRS スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 54.2%（26/48 例）、80 mg Q2W 投与群で 65.9%（27/41 例）及びプラセボ投与群で 12.2%（5/41 例）であった。Itch NRS スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は、1 週時から 24 週時まで、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（いずれも p<0.001～p=0.009）（表 2.7.6.12-35）。

2.7.6.12.1.3.3.13　NAPSI

ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に爪に病変を認める被験者集団を対象とした、各時点の NAPSI スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.12-36 に示す。ITT 解析対象集団のうち、爪に病変を認める被験者集団を対象とした、NAPSI スコアが 0 となった被験者の割合を表 2.7.6.12-37 に示す。

12 週時の NAPSI 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−8.4、80 mg Q2W 投与群で−7.7 及びプラセボ投与群で−1.1 であった。24 週時の NAPSI 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−14.0、80 mg Q2W 投与群で−15.5 及びプラセボ投与群で−2.4 であった。NAPSI スコアのベースラインからの変化量には、12、16 及び 24 週時のいずれの時点においても、各イキセキズマブ投与群で統計学的に有意な減少が認められた（いずれも p<0.001）（表 2.7.6.12-36）。

12 週時に NAPSI スコアが 0 となった被験者の割合（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 20.0%（14/70 例）、80 mg Q2W 投与群で 27.0%（20/74 例）及びプラセボ投与群で 8.1%（6/74 例）であった。24 週時に NAPSI スコアが 0 となった被験者の割合（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 25.7%（18/70 例）、80 mg Q2W 投与群で 36.5%（27/74 例）及びプラセボ投与群で 18.9%（14/74 例）であった。NAPSI スコアが 0 となった被験者の割合（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群では 12 及び 16 週時に、80 mg Q2W 投与群では 12、16 及び 24 週時に、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.019～p=0.040、p=0.001～p=0.017）（表 2.7.6.12-37）。

2.7.6.12.1.3.4　有効性の部分集団解析

2.7.6.12.1.3.4.1　cDMARD の治療歴がある患者

2.7.6.12.1.3.4.1.1　ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率

cDMARD-experienced 解析対象集団を対象とした各時点の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率を表 2.7.6.12-38 に示す。

24 週時の ACR20 改善率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 60.0%（54/90 例）及び 80 mg Q2W 投与群で 62.4%（53/85 例）であり、プラセボ投与群の 31.2%（29/93 例）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

24 週時の ACR50 及び ACR70 改善率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群でそれぞれ 40.0%（36/90 例）及び 23.3%（21/90 例）、80 mg Q2W 投与群でそれぞれ 49.4%（42/85 例）及び 35.3%（30/85 例）、プラセボ投与群でそれぞれ 16.1%（15/93 例）及び 6.5%（6/93 例）であった。

ACR20 改善率（NRI）は、1 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001～p=0.005、p<0.001～p=0.004）。8 週時の ACR20 改善率（NRI）はイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 55.6%（50/90 例）、80 mg Q2W 投与群で 62.4%（53/85 例）及びプラセボ投与群で 34.4%（32/93 例）であり、以降 24 週時までほぼ一定の値であった。

ACR50 改善率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群では 4 週時から 24 週時まで、80 mg Q2W 投与群では 2 週時から 24 週時まで、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001～p=0.025、p<0.001～p=0.007）。ACR70 改善率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群では 8、20 及び 24 週時に、80 mg Q2W 投与群では 8、16、20 及び 24 週時に、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.002～p=0.025、p<0.001～p=0.026）。

2.7.6.12.1.3.4.1.2　HAQ-DI

cDMARD-experienced 解析対象集団を対象とした各時点の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.12-39 に示す。

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−0.45 及び 80 mg Q2W 投与群で−0.54 であり、プラセボ投与群の−0.19 と比較して、統計学的に有意な減少が認められた（いずれも p<0.001）。

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）には、1 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p<0.001～p=0.007、p<0.001）。

2.7.6.12.1.3.4.1.3　mTSS

cDMARD-experienced 解析対象集団を対象とした各時点の mTSS のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.6.12-40 に示す。

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 0.16 及び 80 mg Q2W 投与群で 0.12 であり、プラセボ投与群の 0.47 と比較して、統計学的に有意に高い関節の構造的損傷の進展抑制が認められた（それぞれ p=0.011、p=0.004）。

16 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）には、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較して統計学的に有意に高い関節の構造的損傷の進展抑制が認められた（それぞれ p=0.044、p=0.020）。

2.7.6.12.1.3.4.1.4　PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率

cDMARD-experienced 解析対象集団のうち、ベースライン時に BSA に占める乾癬病変の割合が 3%以上の被験者集団を対象とした、各時点の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率を表 2.7.6.12-41 に示す。

12 週時の PASI 75 達成率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 76.6%（49/64 例）及び 80 mg Q2W 投与群で 72.0%（36/50 例）であり、プラセボ投与群の 8.5%（5/59 例）と比較して、統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001）。

PASI 75 達成率（NRI）は、4 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。PASI 90 達成率（NRI）は、4 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001～p=0.008、p<0.001～p=0.006）。PASI 100 達成率（NRI）は、8 週時から 24 週時まで、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較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001～p=0.004、p<0.001～p=0.001）。

2.7.6.12.1.3.4.2　日本人

2.7.6.12.1.3.4.2.1　ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率

ITT 解析対象集団のうち日本人集団を対象とした、各時点の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率を表 2.7.6.12-42 に示す。

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）及び 80 mg Q2W 投与群で 75.0%（3/4 例）であった。プラセボ投与群（4 例）では ACR20 を達成した被験者はいなかった。

24 週時の ACR50 及び ACR70 改善率（NRI）は、それぞれイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 50.0%（1/2 例）及び 50.0%（1/2 例）、80 mg Q2W 投与群で 75.0%（3/4 例）及び 50.0%（2/4 例）であった。プラセボ投与群（4 例）に ACR50 又は ACR70 を達成した被験者はいなかった。

2.7.6.12.1.3.4.2.2　HAQ-DI

ITT 解析対象集団のうち日本人集団を対象とした、各時点の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（mBOCF）を表 2.7.6.12-43 に示す。

24 週時の HAQ-DI 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 Q4W 投与群で−0.31（2 例）、80 mg Q2W 投与群で−0.78（4 例）及びプラセボ投与群で 0.16（4 例）であった。

2.7.6.12.1.3.4.2.3　mTSS

ITT 解析対象集団のうち日本人集団を対象とした、各時点の mTSS のベースラインからの変化量（線形外挿法）を表 2.7.6.12-44 に示す。

日本人集団の 24 週時の mTSS 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 Q4W 投与群で 0.0（2 例）、80 mg Q2W 投与群で 0.1（4 例）及びプラセボ投与群で 0.0（4 例）であった。

2.7.6.12.1.3.4.2.4　PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率

ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に BSA に占める乾癬病変の割合が 3%以上の日本人集団を対象とした、各時点の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率を表 2.7.6.12-45 に示す。なお、ベースライン時に BSA に占める乾癬病変の割合が 3%以上の日本人被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群にはいなかった。

12 週時の PASI 75 達成率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 100.0%（3/3 例）であった。プラセボ投与群（3 例）に PASI 75 を達成した被験者はいなかった。

12 週時の PASI 90 及び PASI 100 達成率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群でそれぞれ 100.0%（3/3 例）及び 33.3%（1/3 例）であった。プラセボ投与群（3 例）に PASI 90 又は PASI 100 を達成した被験者はいなかった。

2.7.6.12.1.3.4.3　日本人の自己投与

日本人の自己投与集団を対象とした、各時点の ACR20、ACR50 ﾄ ACR70 改善率を表 2.7.6.12-46 に示す。

24 週時の ACR20 改善率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 100.0%（1/1 例）及び 80 mg Q2W 投与群で 66.7%（2/3 例）であった。プラセボ投与群（4 例）に ACR20 を達成した被験者はいなかった。

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

ITT 解析対象集団を対象とした、治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体（TE-ADA）発現有無別（陽性／陰性）の、24 週時の ACR20 改善率を表 2.7.6.12-47 に示す。

TE-ADA 陽性例の 24 週時の ACR20 改善率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 83.3%（5/6 例）及び 80 mg Q2W 投与群では 60.0%（3/5 例）であった。プラセボ投与群に TE-ADA 陽性例は認められなかった。

TE-ADA 陽性例に、中和抗体陽性例は認められなかった。TE-ADA 陽性例のうち、中和抗体未確定例の 24 週時の ACR20 改善率（NRI）は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 80.0%（4/5 例）及び 80 mg Q2W 投与群で 60.0%（3/5 例）であった。

2.7.6.12.1.4　薬物動態

二重盲検投与期間における各時点のイキセキズマブ血清中トラフ濃度を表 2.7.6.12-10（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群）及び表 2.7.6.12-11（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群）に示す。

薬物動態の解析は、188 例（401 濃度-時間データ）の結果を用いて検討した。定常状態におけるトラフ濃度の幾何平均値の範囲は、4 つの薬物動態解析用血液試料の採取コホート全体で 3～4 μg/mL（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群）及び 8～11 μg/mL（イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群）であった（表 2.7.6.12-10 及び表 2.7.6.12-11）。

これらの活動性関節症性乾癬患者での結果は、乾癬患者を対象とした第 III 相試験（RHAZ 試験及び RHAT 試験）で対応する用法・用量を用いたときと同程度であった。

表 2.7.6.12-10　各時点のイキセキズマブ血清中トラフ濃度
（二重盲検投与期間、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群）（RHAP 試験）

PK Cohorts		160 mg starting dose + 80 mg Q4W							
	Weeks	1	2	4[b]	8[b]	12[b]	16[b]	20[b]	24[b]
1	N	22	—	—	19	—	—	—	21
	Concentration[c] (%CV)	12.9 (71.4%)	—	—	4.20 (66.0%)	—	—	—	3.21 (82.1%)
2	N	—	28	—	—	25	—	—	—
	Concentration[c] (%CV)	—	9.19 (36.6%)	—	—	4.23 (41.4%)	—	—	—
3	N	—	—	19	—	—	22	—	—
	Concentration[c] (%CV)	—	—	4.70 (54.4%)	—	—	3.83 (67.6%)	—	—
4	N	—	—	—	—	15	—	11	—
	Concentration[c] (%CV)	—	—	—	—	3.72 (72.4%)	—	3.63 (96.7%)	—

Abbreviations: CV = Coefficient of variation; PK = pharmacokinetics; Q4W = once every 4 weeks.
a Samples collected outside of the scheduled sampling windows were excluded from the analysis. Patients with discrepancies in syringe dispensing log were excluded.
b Trough concentrations.
c Geometric mean concentration (μg/mL).
（RHAP 試験 CSR Table RHAP.11.11.）

表 2.7.6.12-11　各時点のイキセキズマブ血清中トラフ濃度
（二重盲検投与期間、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群）（RHAP 試験）

PK Cohorts	Weeks	160 mg starting dose + 80 mg Q2W							
		1	2[b]	4[b]	8[b]	12[b]	16[b]	20[b]	24[b]
1	N	21	—	—	18	—	—	—	18
	Concentration[c] (%CV)	12.3 (42.1%)	—	—	8.60 (55.8%)	—	—	—	8.12 (65.0%)
2	N	—	22	—	—	20	—	—	—
	Concentration[c] (%CV)	—	8.97 (35.0%)	—	—	9.78 (46.9%)	—	—	—
3	N	—	—	28	—	—	27	—	—
	Concentration[c] (%CV)	—	—	10.1 (60.9%)	—	—	10.8 (56.6%)	—	—
4	N	—	—	—	—	14	—	14	—
	Concentration[c] (%CV)	—	—	—	—	9.00 (53.2%)	—	10.2 (45.0%)	—

Abbreviations: CV = Coefficient of variation; PK = pharmacokinetics; Q2W = once every 2 weeks.
a Samples collected outside of the scheduled sampling windows were excluded from the analysis.
Patients with discrepancies in syringe dispensing log were excluded.
b Trough concentrations.
c Geometric mean concentration (μg/mL).
（RHAP 試験 CSR Table RHAP.11.12.）

2.7.6.12.1.5　安全性

2.7.6.12.1.5.1　治験薬の曝露

安全性解析対象集団を対象とした二重盲検投与期間における治験薬の曝露状況を表 2.7.6.12-48 に示す。

二重盲検投与期間における曝露期間の平均値は、各イキセキズマブ投与群で同程度であり、イキセキズマブ投与併合群（157.4 日）でプラセボ投与群（142.4 日）と比較して長かった。総曝露期間は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 45.6 人年、80 mg Q2W 投与群で 44.5 人年であり、同程度であった（表 2.7.6.12-48）。

2.7.6.12.1.5.2　有害事象の要約

有害事象は、MedDRA version 17.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示す。有害事象のうち、治験薬の初回投与後から最終来院日までに発現又は悪化した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。

二重盲検投与期間における有害事象の要約を表 2.7.6.12-12（安全性解析対象集団）及び表 2.7.6.12-49（効果不十分例）に示す。

安全性解析対象集団の TEAE 発現割合は、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）であり、プラセボ投与群の 47.2%（50/106 例）と比較して、統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.006、p=0.008）。TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、高度の TEAE の発現割合はすべての投与群で 5%以下であった。

死亡はなかった。重篤な有害事象の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 5.6%（6/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 2.9%（3/102 例）、プラセボ投与群で 1.9%（2/106 例）であった。試験中止に至った有害事象の発現割合は全体的に低く、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 3.9%（4/102 例）、プラセボ投与群で 1.9%（2/106 例）であった。

表 2.7.6.12-12 有害事象の要約（安全性解析対象集団、二重盲検投与期間）（RHAP 試験）

Summary of Adverse Events
Safety Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

13:58 09May2015
PDPM

Category [1]	PBO (1) (N=106) n (%)	ADA40Q2W (2) (N=101) n (%)	IXE80Q4W (3) (N=107) n (%)	IXE80Q2W (4) (N=102) n (%)	Total IXE (N=209) n (%)	Total (N=416) n (%)	P-value 2 vs. 1	P-value 3 vs. 1	P-value 4 vs. 1
Treatment-Emergent Adverse Event	50 (47.2)	65 (64.4)	71 (66.4)	67 (65.7)	138 (66.0)	253 (60.8)	.017	.006	.008
TEAE by Severity [2]									
Mild	27 (25.5)	39 (38.6)	43 (40.2)	41 (40.2)	84 (40.2)	150 (36.1)	.052	.028	.027
Moderate	21 (19.8)	25 (24.8)	24 (22.4)	21 (20.6)	45 (21.5)	91 (21.9)	.408	.738	>.999
Severe	2 (1.9)	1 (1.0)	4 (3.7)	5 (4.9)	9 (4.3)	12 (2.9)	>.999	.683	.273
Death [3]	0	0	0	0	0	0			
Serious Adverse Event	2 (1.9)	5 (5.0)	6 (5.6)	3 (2.9)	9 (4.3)	16 (3.8)	.271	.280	.679
TEAE Possibly Related to Study Drug [4]									
Yes	12 (11.3)	21 (20.8)	32 (29.9)	37 (36.3)	69 (33.0)	102 (24.5)	.087	.001	<.001
No	36 (34.0)	41 (40.6)	34 (31.8)	29 (28.4)	63 (30.1)	140 (33.7)	.388	.772	.455
Unknown	2 (1.9)	3 (3.0)	5 (4.7)	1 (1.0)	6 (2.9)	11 (2.6)	.677	.445	>.999
Missing	0	0	0	0	0	0			

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; 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 one adverse event per event type; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_aesm_safety_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_aesm_safety_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Summary of Adverse Events
Safety Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Category [1]	PBO (1) (N=106) n (%)	ADA40Q2W (2) (N=101) n (%)	IXE80Q4W (3) (N=107) n (%)	IXE80Q2W (4) (N=102) n (%)	Total IXE (N=209) n (%)	Total (N=416) n (%)	P-value 2 vs. 1	P-value 3 vs. 1	P-value 4 vs. 1
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	2 (1.9)	2 (2.0)	2 (1.9)	4 (3.9)	6 (2.9)	10 (2.4)	>.999	>.999	.439
TEAE of Special Interest	36 (34.0)	45 (44.6)	52 (48.6)	56 (54.9)	108 (51.7)	189 (45.4)	.154	.037	.003
Infection	27 (25.5)	26 (25.7)	30 (28.0)	24 (23.5)	54 (25.8)	107 (25.7)	>.999	.757	.750
Injection Site Reaction	5 (4.7)	6 (5.9)	26 (24.3)	27 (26.5)	53 (25.4)	64 (15.4)	.764	<.001	<.001
Hepatic Event	7 (6.6)	13 (12.9)	5 (4.7)	9 (8.8)	14 (6.7)	34 (8.2)	.160	.569	.609
Allergic Reaction / Hypersensitivity	3 (2.8)	5 (5.0)	2 (1.9)	5 (4.9)	7 (3.3)	15 (3.6)	.490	.683	.492
Cytopenia	6 (5.7)	4 (4.0)	1 (0.9)	4 (3.9)	5 (2.4)	15 (3.6)	.749	.065	.748
Depression	0	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.4)	4 (1.0)	.488	.498	.490
Antithrombotic Trialists' Collaboration Event	0	0	0	0	0	0			
Cerebro-cardiovascular Event	0	3 (3.0)	0	0	0	3 (0.7)	.114		
Crohn's Disease	0	0	0	0	0	0			
Malignancy	1 (0.9)	1 (1.0)	0	0	0	2 (0.5)	>.999	.498	>.999
Pneumocystis Pneumonia and Interstitial Lung Disease	0	0	0	0	0	0			
Ulcerative Colitis	0	0	0	0	0	0			

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; 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 one adverse event per event type; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_aesm_safety_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_aesm_safety_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Summary of Adverse Events **Page 3 of 3**
Safety Population **13:58 09May2015**
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period **PDPM**

Complete footnote for output t_aesm_safety_db.rtf

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; 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 one adverse event per event type; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[1] Patients may be counted in more than one category.
[2] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest Severity.
[3] Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
[4] Includes events that were considered possibly related to study drug as judged by the investigator.
Note: Treatment emergent adverse events of special interest include cytopenias, depression, infection, injection site reactions, allergic reactions/hypersensitivities, cerebro cardiovascular events, Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATTC), malignancies, hepatic events, pneumocystis pneumonia, interstitial lung disease, Crohn's Disease, and Ulcerative Colitis.
Note: P-value is based on Fisher's exact test, compared with placebo.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_aesm_safety_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_aesm_safety_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

（RHAP 試験 CSR Table RHAP.12.2.）

2.7.6.12.1.5.3　有害事象

二重盲検投与期間に発現したすべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.12-50（安全性解析対象集団）及び表 2.7.6.12-51（効果不十分例）に示す。

二重盲検投与期間の TEAE 発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 66.4%（71/107 例）及び 80 mg Q2W 投与群で 65.7%（67/102 例）であり、プラセボ投与群の 47.2%（50/106 例）と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.006、p=0.008）。イキセキズマブ投与併合群の 4%以上で発現した TEAE は、注射部位反応［13.9%（29/209 例）］、注射部位紅斑［9.6%（20/209 例）］及び鼻咽頭炎［4.8%（10/209 例）］であった。

イキセキズマブ投与併合群の 1%以上に発現した TEAE のうち、各イキセキズマブ投与群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のは、注射部位反応［イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 12.1%（13/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 15.7%（16/102 例）及びプラセボ投与群で 0%（0/106 例）、それぞれ p<0.001、p<0.001］及び注射部位紅斑［イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 6.5%（7/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 12.7%（13/102 例）及びプラセボ投与群で 0%（0/106 例）、それぞれ p=0.014、p<0.001］であった。

高度の TEAE の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 3.7%（4/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 4.9%（5/102 例）、プラセボ投与群で 1.9%（2/106 例）であり、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（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、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。治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち、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のは、注射部位反応［イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 11.2%（12/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 14.7%（15/102 例）及びプラセボ投与群で 0%（0/106 例）、それぞれ p<0.001、p<0.001］及び注射部位紅斑［イキセキズマブ mg Q4W 投与群で 6.5%（7/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 12.7%（13/102 例）及びプラセボ投与群で 0%（0/106 例）、それぞれ p=0.014、p<0.001］であった（表 2.7.6.12-50）。

プラセボ投与群のうち、16 週時に効果不十分例と判定されいずれかのイキセキズマブ投与群に再無作為化された被験者における TEAE 発現割合（16 週時から 24 週時まで）は、再無作為化後の投与群別でイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群 46.2%（6/13 例）、80 mg Q2W 投与群 50.0%（7/14 例）であった（表 2.7.6.12-51）。

2.7.6.12.1.5.4　死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の叙述を第 2.7.6.12.2.2 項に示す。

2.7.6.12.1.5.4.1　死亡

二重盲検投与期間に死亡はなかった。

2.7.6.12.1.5.4.2　その他の重篤な有害事象

安全性解析対象集団を対象とした二重盲検投与期間に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.12-52 に、重篤な有害事象が認められた被験者の一覧を表 2.7.6.12-53 示す。二重盲検投与期間における重篤な有害事象の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 5.6%（6/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 2.9%（3/102 例）、プラセボ投与群で 1.9%（2/106 例）であった。重篤な有害事象の発現割合に、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な差は認められなかった。各イキセキズマブ投与群で認められた重篤な有害事象は、PT 別では、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で胃腸炎、急性膵炎、外傷後頭痛、子宮ポリープ、胆石症、転倒、腓骨骨折及び腰部脊柱管狭窄症、80 mg Q2W 投与群で帯状疱疹、食道カンジダ症、胃排出不全、頚髄症及び後天性包茎であり、いずれも 1 例に認められた。2 例以上で発現した重篤な有害事象はなかった（表 2.7.6.12-52）。イキセキズマブ投与群で認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例のみに 1 件（帯状疱疹）認められた（表 2.7.6.12-53）。

プラセボ投与群のうち、効果不十分例と判定されいずれかのイキセキズマブ投与群に再無作為化された被験者に重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.6.12-49）。

2.7.6.12.1.5.5　その他の重要な有害事象

2.7.6.12.1.5.5.1　試験中止に至った有害事象

安全性解析対象集団を対象とした二重盲検投与期間に試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.12-54 に示す。

二重盲検投与期間に試験中止に至った有害事象の発現割合は、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 3.9%（4/102 例）、プラセボ投与群で 1.9%（2/106 例）であり、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。イキセキズマブ投与併合群で発現した試験中止に至った有害事象のうち、最も発現割合が高かったのはインターフェロンγ応答測定陽性［1.0%（2/209 例）］であった（表 2.7.6.12-54）。インターフェロンγ応答測定陽性の 2 例は同じ実施医療機関で組み入れられた。これらの被験者は、二重盲検投与期間に組み入れる際に実施したスクリーニング検査（ツベルクリン反応検査）の結果が陰性であったため、治験依頼者の依頼で再検査（インターフェロン-γ遊離試験）を実施した（それぞれ治験薬投与開始 84 日後及び 118 日後に測定）。その結果、2 例共に陽性であり、試験参加を中止した。これらの被験者には、活動性結核は認められなかった。これらの事象は共に、治験薬投与開始後に発現したかは不明である。いずれも処置は行われず、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。イキセキズマブ投与併合群で発現したその他の試験中止に至った有害事象はすべて、1 例のみに発現した。なお、24 週の投与完了後にうつ病を発現し、試験を中止したイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例は、表 2.7.6.12-1 では二重盲検投与期間完了例として、表 2.7.6.12-54 ではうつ病が試験中止に至った有害事象として集計された。

2.7.6.12.1.5.5.2　注目すべき有害事象

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、血球減少症（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症）、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、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患、クローン病及び潰瘍性大腸炎、並びに肝関連事象を評価した。

＜感染症＞

二重盲検投与期間の感染症に関連する 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）、プラセボ投与群で 25.5%（27/106 例）であり、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.12-12）。イキセキズマブ投与併合群で最も発現割合が高かった感染症は、鼻咽頭炎［4.8%（10/209 例）］、次いで上気道感染［3.8%（8/209 例）］及び気管支炎［2.9%（6/209 例）］であった。各イキセキズマブ投与群の感染症の発現割合に、投与群間で特定の傾向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。なお、活動性結核及び B 型肝炎ウイルス感染又はその再発は認められず、水痘帯状疱疹ウイルス感染も認められなかった。

感染症に関連する重篤な有害事象は、イキセキズマブ投与併合群の 3 例に 3 件（イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で胃腸炎、80 mg Q2W 投与群で帯状疱疹及び食道カンジダ症）認められ、プラセボ投与群では認められなかった。試験中止に至った感染症に関連する TEAE は認められなかった。

＜血球減少症＞

血球減少症に関連する TEAE の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 0.9%（1/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 3.9%（4/102 例）、プラセボ投与群で 5.7%（6/106 例）であり、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.12-12）。有害事象共通用語規準（CTCAE）grade 2 の好中球減少症が発現してから 14 日以内に、感染症が発現した被験者はいなかった（grade 3 又は 4 の好中球減少症は認められなかった）。重篤な血球減少症に　連する TEAE 及び試験中止に至った血球減少症に関連する TEAE は認められなかった。

血球減少症に関連する臨床検査値の結果を第 2.7.6.12.1.5.6.1 項に示す。

＜アレルギー／過敏症＞

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）、プラセボ投与群で 2.8%（3/106 例）であり、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.12-12）。

アレルギー／過敏症に関連する TEAE は 1 例を除き、非アナフィラキシー性反応であった。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例に、Sampson 基準によるアナフィラキシーの可能性のある臨床徴候が認められた。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、試験は継続された。この被験者では、TE-ADA 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。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例が非アナフィラキシー性の過敏症により試験を中止した。本被験者は、2 件の過敏症を発現し、それぞれ軽度の腕部掻痒性発疹（発現日は治験薬投与開始 8 日後）、中等度の腕部、胴部及び脚部掻痒性皮疹（発現日は治験薬投与開始 16 日後）であった。いずれの事象も治験薬投与 6 時間後～14 日後に認められた。被験者は、治験薬投与開始 16 日後に過敏症（中等度の腕部、胴部及び脚部掻痒性発疹）により試験を中止した。治験薬投与開始 8 日後に発現した過敏症も含め、いずれの事象も回復した。アダリムマブ投与群の 1 例で、治験薬投与開始 133 日後に過敏症による皮疹が顔、頸部及び腕部に認められた。本被験者はアダリムマブを 6 週間投与された後の 8 週時に誤ってイキセキズマブが投与されていた。10 週時の投与は行わず、12 週時にアダリムマブの投与を再開した。16 週時以降に過敏症による皮疹が認められ、試験を中止した時点では回復していなかった。本被験者の免疫原性のデータは収集されなかった。治験担当医師は、治験薬との因果関係が否定できないと判断した。

ほとんどのアレルギー／過敏症に関連する TEAE の重症度は軽度であり、中等度の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 1.9%（2/107 例）であり、80 mg Q2W 投与群及びプラセボ投与群では中等度のものは認められなかった。高度のアレルギー／過敏症に関連する TEAE は認められなかった。

＜注射部位反応＞

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）、プラセボ投与群で 4.7%（5/106 例）であり、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（表 2.7.6.12-12）。注射部位反応（PT）及び注射部位紅斑（PT）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。重篤な注射部位反応に関連する TEAE は認められなかった。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 2 例が注射部位反応に関連する TEAE により試験を中止した。ほとんどの注射部位反応に関連する TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度の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 Q4W 投与群で 0.9%（1/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 1.0%（1/102 例）、プラセボ投与群で 0.9%（1/106 例）であった。

＜心血管イベント＞

治験担当医師により報告され、臨床事象判定委員会（CEC）の判定基準に該当する心血管イベントは、各イキセキズマブ投与群及びプラセボ投与群のいずれにも認められなかった。なお、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例で CEC の評価を要する可逆性心筋虚血が報告されたが、データベース固定後に CEC による評価を受けた。データベースロック後に、CEC は本事象も判定基準に該当しないと判断した。

＜悪性腫瘍＞

各イキセキズマブ投与群では二重盲検投与期間に悪性腫瘍に関連する TEAE は認められなかった。プラセボ投与群の 1 例で甲状腺新生物が認められたが良性であり、慢性甲状腺炎が原因であると考えられた。

＜うつ病＞

うつ病に関連する 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 1.0%（1/102 例）、プラセボ投与群で 0%（0/106 例）であり、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.12-12）。

イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群でうつ病に関連する TEAE を発現した 2 例は、いずれも治験薬投与を中断又は中止しなかった。1 例は軽度のうつ病であり、転帰は未回復であった。他の 1 例は、軽度のうつ病の病歴を有しており、スクリーニング時及び 0 週時の QIDS SR16 の総スコアはそれぞれ 17（高度）及び 18（高度）であった。無作為化 1 週間後には中等度となり、3 日間持続した後、消失した。

イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例は、うつ病により試験を中止した。本被験者は軽度のうつ病の病歴を有しており、ベースラインの QIDS SR16 の総スコアは 14（中等度）であった。治験薬投与開始 166 日後に QIDS SR16 の総スコアは 18（高度）となり、うつ病の増悪が認められた。項目 12「死や自殺について」のスコアは 2（週に数回、自殺や死について数分間考えた）であった。24 週時に試験を中止した後の後観察期間では、QIDS SR16 の総スコアは 13（中等度）、項目 12「死や自殺について」のスコアは 1（人生はむなしく、生きる意義があるかどうか疑問に思っていた）となった。本事象は試験中止後も持続した。

うつ病に関連する重篤な有害事象は認められなかった。イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例を除き、うつ病に関連する TEAE により試験を中止した被験者はいなかった。二重盲検投与期間に自殺関連事象は認められなかった（表 2.7.6.12-50）。

＜ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患＞

いずれの投与群においても、二重盲検投与期間にニューモシスチ　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。

＜クローン病及び潰瘍性大腸炎＞

いずれの投与群においても、二重盲検投与期間に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。

＜肝関連事象＞

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）、プラセボ投与群で 6.6%（7/106 例）であり、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間に統計学的に有意な差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で 0.9%（1/106 例）に認められたものの、イキセキズマブ投与群では認められなかった。肝関連の試験中止に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

2.7.6.12.1.5.6　臨床検査値

2.7.6.12.1.5.6.1　血液学的検査値

安全性解析対象集団を対象とした二重盲検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の最低値の変化を以下に示す。なお、詳細は 5.3.5.1.5-RHAP-Clinical Study Report-Table RHAP.12.16.に示す。

＜白血球＞

白血球数の CTCAE に基づく grade の減少はイキセキズマブ投与併合群でプラセボ投与群より多く認められ、それぞれ 13.4%（28/209 例）及び 1.0%（1/105 例）であった。

イキセキズマブ投与併合群において、ベースラインの白血球数が基準範囲内であった被験者のうち、ベースライン後の最低値が grade 1 に該当した被験者の割合は 11.5%（24/209 例）であり、grade 2 に該当した被験者の割合は 1.4%（3/209 例）であった。grade 3 又は 4 に該当した被験者はいなかった。

＜好中球＞

好中球数の CTCAE に基づく grade の減少はイキセキズマブ投与併合群でプラセボ投与群より多く認められ、それぞれ 11.0%（23/209 例）及び 1.9%（2/105 例）であった。イキセキズマブ投与併合群において、ベースラインの好中球数が基準範囲内であった被験者のうち、ベースライン後の最低値が grade 1 に該当した被験者の割合は 6.2%（13/209 例）であり、grade 2 に該当した被験者の割合は 4.8%（10/209 例）であった。イキセキズマブ投与併合群で認められた grade 2 への変動は、1 例を除き、いずれの被験者でも一過性であり、好中球数が 1.5 GI/L 未満となった次の時点では 1.5 GI/L 以上への改善が認められた。これらの被験者のほとんどの好中球数は 2.0 GI/L 以上まで改善した。イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群の 1 例で好中球数が持続的に 1.5 GI/L 未満であった。ベースラインの好中球数の grade が 1 であったイキセキズマブ投与併合群の 2 例のうち、ベースライン後の最低値が 1 例で正常範囲内であり、1 例で grade 1 であった。grade 3 又は 4 に該当した被験者はいなかった。

＜リンパ球＞

リンパ球数の CTCAE に基づく grade の減少はイキセキズマブ投与併合群でプラセボ投与群より多く認められ、それぞれ 4.8%（10/209 例）及び 2.9%（3/105 例）であった。

イキセキズマブ投与併合群において、ベースラインのリンパ球数が基準範囲内であった被験者のうち、ベースライン後の最低値が grade 1 に該当した被験者の割合は 1.9%（4/209 例）であり、grade 2 に該当した被験者の割合は 2.4%（5/209 例）であった。grade 3 又は 4 に該当した被験者はいなかった。

＜血小板＞

血小板数の CTCAE に基づく grade の減少はイキセキズマブ投与併合群でプラセボ投与群より多く認められ、それぞれ 2.4%（5/209 例）及び 0%（0/104 例）であった。イキセキズマブ投与併合群では、ベースラインから異常変動が認められた被験者のベースライン値は、すべて基準範囲内であった。

イキセキズマブ投与併合群において、ベースラインの血小板数が基準範囲内であった被験者のうち、ベースライン後の最低値が grade 1 に該当した被験者の割合は、2.4%

（5/209 例）であった。grade 2～4 に該当した被験者はいなかった。ベースライン時に grade 1 であり、イキセキズマブを投与された 2 例のベースライン後の最低値は、共に grade 1 であった。

＜その他の血液学的検査値＞

その他の血液学的検査値のベースラインから最終測定までの平均変化量、並びに高値及び低値が認められた被験者の割合に、各投与群間で統計学的に有意な差が認められたが、全体的に注目すべき差及び臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.6.12.1.5.6.2　生化学検査値

＜肝機能＞

安全性解析対象集団を対象とした二重盲検投与期間における肝機能検査値に関する所見を以下に示す。なお、詳細は 5.3.5.1.5-RHAP-Clinical Study Report-Table RHAP.14.361.及び 5.3.5.1.5-RHAP-Clinical Study Report-Table RHAP.14.362.に示す。

増加カットオフ値を判別指標としたベースライン後の ALT の増加は、イキセキズマブ投与併合群でプラセボ投与群より多く認められ、それぞれ 23.4%（49/209 例）及び 14.2%（15/106 例）であった。イキセキズマブ投与併合群でベースライン後の ALT 最高値が基準値上限（ULN）の 1 倍超～3 倍未満に該当した被験者は 36.4%（76/209 例）、ULN の 3 倍以上～5 倍未満に該当した被験者は 1.9%（4/209 例）、ULN の 5 倍以上～10 倍未満に該当した被験者は、1.4%（3/209 例）であった。ベースライン後の ALT 最高値が ULN の 10 倍以上であった被験者はいなかった。プラセボ投与群での被験者の割合もそれぞれ同程度であった。

増加カットオフ値を判別指標としたベースライン後の AST の増加は、イキセキズマブ投与併合群とプラセボ投与群で同程度であり、それぞれ 20.6%（43/209 例）及び 17.9%（19/106 例）であった。イキセキズマブ投与併合群でベースライン後の AST 最高値が ULN の 1 倍超～3 倍未満に該当した被験者は 27.8%（58/209 例）、ULN の 3 倍以上～5 倍未満に該当した被験者は 1.0%（2/209 例）、ULN の 5 倍以上～10 倍未満に該当した被験者は 0.5%（1/209 例）であった。ベースライン後の AST 最高値が ULN の 10 倍以上～20 倍未満であった被験者がイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 1 例認められ、ULN の 20 倍以上であった被験者はいなかった。プラセボ投与群での被験者の割合もそれぞれ同程度であった。

増加カットオフ値を判別指標としたベースライン後のビリルビンの増加は、イキセキズマブ投与併合群とプラセボ投与群で同程度であり、それぞれ 3.3%（7/209 例）及び 4.8%（5/104 例）であった。イキセキズマブ投与併合群でベースライン後のビリルビン最高値が ULN の 1 倍超～1.5 倍未満に該当した被験者は、3.8%（8/209 例）であった。ベースライン後のビリルビン最高値が ULN の 1.5 倍以上であった被験者はいなかった。プラセボ投与群での被験者の割合もそれぞれ同程度であった。

二重盲検投与期間に ALT が ULN の 3 倍以上、ビリルビンが ULN の 2 倍以上、かつ ALP が ULN の 2 倍未満である肝機能検査値増加の基準に該当した被験者はいなかった。

＜その他の生化学検査値＞

その他の生化学検査値のベースラインから最終測定までの平均変化量、並びに高値及び低値が認められた被験者の割合に、各投与群間で統計学的に有意な差が認められたが、全体的に注目すべき差及び臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.6.12.1.5.7　免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）

安全性解析対象集団を対象とした二重盲検投与期間における ADA の発現状況を表 2.7.6.12-55 に示す。

ベースライン時 ADA 陽性例の割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 5.6%（6/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 6.0%（6/100 例）、プラセボ投与群で 6.8%（7/103 例）であり、各投与群で同程度であった。

二重盲検投与期間の TE-ADA 陽性例は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 5.6%（6/107 例）、80 mg Q2W 投与群で 5.0%（5/100 例）であった。プラセボ投与群では TE-ADA 陽性例は認められなかった。イキセキズマブ投与併合群の TE-ADA 陽性例に、中和抗体陽性例はなかった。TE-ADA 陽性例のうち中和抗体未確定例は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 83.3%（5/6 例）、80 mg Q2W 投与群で 100.0%（5/5 例）であった（表 2.7.6.12-55）。

二重盲検投与期間において、持続的 TE-ADA 陽性例はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 2.0%（2/100 例）に認められた。

2.7.6.12.1.5.8　バイタルサイン

安全性解析対象集団では、全体的に二重盲検投与期間にバイタルサインの大幅な変動は認められず、臨床的に意味のある差も認められなかった。拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍数及び体重のベースラインから最終測定までの平均変化量の解析において、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.1.5-RHAP-Clinical Study Report-Table RHAP.12.20.）。治験薬投与開始後にバイタルサインが高値又は低値であった被験者の割合に、各イキセキズﾏ　投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.1.5-RHAP-Clinical Study Report-Table RHAP.12.21.）。

2.7.6.12.1.5.9　心電図

安全性解析対象集団では、二重盲検投与期間における心電図のベースラインから最終測定までの平均変化量の解析において、PR 間隔のみ差が認められた。PR 間隔の平均変化量（最小二乗平均値）は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群（-0.4 msec）でプラセボ投与群（3.3 msec）と比較して小さかった。補正した QT 間隔（QTc）のベースラインから最終測定までの平均変化量は全投与群で小さかった（2 msec 未満）（5.3.5.1.5-RHAP-Clinical Study Report-Table RHAP.12.22.）。

治験薬投与開始後に心電図間隔及び心拍数が高値又は低値であった被験者の割合に、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間で、統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.1.5-RHAP-Clinical Study Report-Table RHAP.12.23.）。

治験薬投与開始後に QT 間隔延長及び QTc 間隔延長が認められた被験者の割合に、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間で、統計学的に有意な差は認められなかった。Fridericia 補正式で補正した QT 間隔（QTcF）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）共に、ベースラインから 30 msec 超の延長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 1.1%（1/93 例）、80 mg Q2W 投与群で 2.3%（2/88 例）、プラセボ投与群で 2.2%（2/93 例）と低く、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間で同程度であった。12 週時に QTcF 及び QTcLCTPB が 500 msec 超であった被験者は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群で 1 例に認められた。本被験者の QTcF 及び QTcLCTPB はスクリーニング時に 500 msec 未満、0 週時に 500 msec 超であった（5.3.5.1.5-RHAP-Clinical Study Report-Table RHAP.12.24.）。

2.7.6.12.1.5.10　安全性の部分集団解析

2.7.6.12.1.5.10.1　cDMARD の治療歴がある患者

cDMARD-experienced 安全性解析対象集団を対象とした二重盲検投与期間における有害事象の要約を表 2.7.6.12-13 に、すべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.12-56 に示す。

cDMARD-experienced 安全性解析対象集団の TEAE 発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 64.4%（58/90 例）、80 mg Q2W 投与群で 65.9%（56/85 例）、プラセボ投与群の 46.2%（43/93 例）であった（表 2.7.6.12-13）。イキセキズマブ投与併合群の 4%以上の被験者で発現した TEAE は、注射部位反応［13.7%（24/175 例）］、注射部位紅斑［9.7%（17/175 例）］、下痢［4.0%（7/175 例）］、筋痙縮［4.0%（7/175 例）］及び鼻咽頭炎［4.0%（7/175 例）］であった（表 2.7.6.12-56）。高度の TEAE の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 3.3%（3/90 例）、80 mg Q2W 投与群で 3.5%（3/85 例）、プラセボ投与群で 2.2%（2/93 例）であった（表 2.7.6.12-13）

表 2.7.6.12-13 有害事象の要約（cDMARD-experienced 安全性解析対象集団、二重盲検投与期間）（RHAP 試験）

Summary of Adverse Events
Conventional DMARD-experienced Safety Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Category [1]	PBO (1) (N=93) n (%)	ADA40Q2W (2) (N=87) n (%)	IXE80Q4W (3) (N=90) n (%)	IXE80Q2W (4) (N=85) n (%)	Total IXE (N=175) n (%)	Total (N=355) n (%)	P-value 2 vs. 1	P-value 3 vs. 1	P-value 4 vs. 1
Treatment-Emergent Adverse Event	43 (46.2)	56 (64.4)	58 (64.4)	56 (65.9)	114 (65.1)	213 (60.0)	.017	.017	.010
TEAE by Severity [2]									
Mild	24 (25.8)	33 (37.9)	37 (41.1)	35 (41.2)	72 (41.1)	129 (36.3)	.109	.041	.038
Moderate	17 (18.3)	22 (25.3)	18 (20.0)	18 (21.2)	36 (20.6)	75 (21.1)	.281	.852	.707
Severe	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (3.3)	3 (3.5)	6 (3.4)	9 (2.5)	>.999	.679	.671
Death [3]	0	0	0	0	0	0			
Serious Adverse Event	2 (2.2)	5 (5.7)	5 (5.6)	0	5 (2.9)	12 (3.4)	.266	.273	.498
TEAE Possibly Related to Study Drug [4]									
Yes	10 (10.8)	18 (20.7)	24 (26.7)	30 (35.3)	54 (30.9)	82 (23.1)	.099	.007	<.001
No	31 (33.3)	35 (40.2)	29 (32.2)	25 (29.4)	54 (30.9)	120 (33.8)	.357	.876	.629
Unknown	2 (2.2)	3 (3.4)	5 (5.6)	1 (1.2)	6 (3.4)	11 (3.1)	.674	.273	>.999
Missing	0	0	0	0	0	0			

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; 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 one adverse event per event type; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_aesm_dmard2_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_aesm_dmard2_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Summary of Adverse Events
Conventional DMARD-experienced Safety Population
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Category [1]	PBO (1) (N=93) n (%)	ADA40Q2W (2) (N=87) n (%)	IXE80Q4W (3) (N=90) n (%)	IXE80Q2W (4) (N=85) n (%)	Total IXE (N=175) n (%)	Total (N=355) n (%)	P-value 2 vs. 1	P-value 3 vs. 1	P-value 4 vs. 1
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	4 (4.7)	6 (3.4)	9 (2.5)	>.999	>.999	.427
TEAE of Special Interest	31 (33.3)	41 (47.1)	42 (46.7)	47 (55.3)	89 (50.9)	161 (45.4)	.069	.072	.004
Injection Site Reaction	3 (3.2)	5 (5.7)	20 (22.2)	23 (27.1)	43 (24.6)	51 (14.4)	.486	<.001	<.001
Infection	25 (26.9)	23 (26.4)	21 (23.3)	18 (21.2)	39 (22.3)	87 (24.5)	>.999	.612	.387
Hepatic Event	6 (6.5)	12 (13.8)	4 (4.4)	7 (8.2)	11 (6.3)	29 (8.2)	.136	.747	.776
Allergic Reaction / Hypersensitivity	2 (2.2)	5 (5.7)	2 (2.2)	5 (5.9)	7 (4.0)	14 (3.9)	.266	>.999	.261
Cytopenia	5 (5.4)	4 (4.6)	1 (1.1)	4 (4.7)	5 (2.9)	14 (3.9)	>.999	.211	>.999
Depression	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)	3 (0.8)	.483	.492	.478
Antithrombotic Trialists' Collaboration Event	0	0	0	0	0	0			
Cerebro-cardiovascular Event	0	3 (3.4)	0	0	0	3 (0.8)	.111		
Crohn's Disease	0	0	0	0	0	0			
Malignancy	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.6)	>.999	>.999	>.999
Pneumocystis Pneumonia and Interstitial Lung Disease	0	0	0	0	0	0			
Ulcerative Colitis	0	0	0	0	0	0			

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; 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 one adverse event per event type; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_aesm_dmard2_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_aesm_dmard2_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Summary of Adverse Events **Page 3 of 3**
Conventional DMARD-experienced Safety Population **14:13 12May2015**
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period **PDPM**

Complete footnote for output t_aesm_dmard2_db.rtf

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; 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 one adverse event per event type; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[1] Patients may be counted in more than one category.
[2] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest Severity.
[3] Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
[4] Includes events that were considered possibly related to study drug as judged by the investigator.
Note: Treatment emergent adverse events of special interest include cytopenias, depression, infection, injection site reactions, allergic reactions/hypersensitivities, cerebro cardiovascular events, Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATTC), malignancies, hepatic events, pneumocystis pneumonia, interstitial lung disease, Crohn's Disease, and Ulcerative Colitis.
Note: P-value is based on Fisher's exact test, compared with placebo.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_aesm_dmard2_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_aesm_dmard2_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

（RHAP 試験 CSR Table RHAP.12.26.）

死亡はなかった。重篤な有害事象の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 5.6%（5/90 例）、80 mg Q2W 投与群で 0%（0/85 例）、プラセボ投与群で 2.2%（2/93 例）であった。2 例以上で発現した重篤な有害事象はなかった。試験中止に至った有害事象の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 2.2%（2/90 例）、80 mg Q2W 投与群で 4.7%（4/85 例）、プラセボ投与群で 2.2%（2/93 例）であった。

cDMARD-experienced 安全性解析対象集団を対象とした、二重盲検投与期間における注目すべき有害事象の要約を表 2.7.6.12-13 に示す。二重盲検投与期間で最もよく認められた注目すべき有害事象は、イキセキズマブ投与併合群で注射部位反応［24.6%（43/175 例）］及び感染症［22.3%（39/175 例）］であった。

これらの TEAE の発現割合や重篤な有害事象などの結果より、cDMARD の治療歴の有無による、安全性の明らかな違いは認められなかった。

2.7.6.12.1.5.10.2　日本人集団

安全性解析対象集団のうち日本人集団を対象とした二重盲検投与期間における有害事象の要約を表 2.7.6.12-14、すべての TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.12-57、因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.12-58 に示す。

安全性解析対象集団のうち日本人集団の TEAE 発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 100.0%（2/2 例）、80 mg Q2W 投与群で 75.0%（3/4 例）、プラセボ投与群で 75.0%（3/4 例）であった。イキセキズマブ投与併合群で発現した TEAE はすべて、1 例のみに発現した（表 2.7.6.12-57）。TEAE の重症度は、プラセボ投与群で認められた中等度の 1 例を除きすべて軽度であり、高度の TEAE は認められなかった（表 2.7.6.12-14）。

表 2.7.6.12-14　有害事象の要約（安全性解析対象集団のうち日本人集団、二重盲検投与期間）（RHAP 試験）

Summary of Adverse Events　　Page 1 of 5
Safety Population by Japanese/Non-Japanese Subgroup　　14:26 09May2015
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period　　PDPM

Subgroup: Japanese

Category [1]	PBO (N=4) n (%)	ADA40Q2W (N=2) n (%)	IXE80Q4W (N=2) n (%)	IXE80Q2W (N=4) n (%)	Total IXE (N=6) n (%)	Total (N=12) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Event	3 (75.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (75.0)	5 (83.3)	10 (83.3)
TEAE by Severity [2]						
Mild	2 (50.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (75.0)	5 (83.3)	9 (75.0)
Moderate	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (8.3)
Severe	0	0	0	0	0	0
Death [3]	0	0	0	0	0	0
Serious Adverse Event	0	0	0	0	0	0
TEAE Possibly Related to Study Drug [4]						
Yes	0	0	0	2 (50.0)	2 (33.3)	2 (16.7)
No	3 (75.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (25.0)	3 (50.0)	8 (66.7)
Unknown	0	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; 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 one adverse event per event type; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_aesm_jsafety_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_aesm_jsafety_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Summary of Adverse Events
Safety Population by Japanese/Non-Japanese Subgroup
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period

Subgroup: Japanese

Category [1]	PBO (N=4) n (%)	ADA40Q2W (N=2) n (%)	IXE80Q4W (N=2) n (%)	IXE80Q2W (N=4) n (%)	Total IXE (N=6) n (%)	Total (N=12) n (%)
Discontinuation from Study Drug due to Adverse Event (Including Death)	0	0	0	0	0	0
TEAE of Special Interest	1 (25.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	3 (75.0)	5 (83.3)	8 (66.7)
Infection	1 (25.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	3 (75.0)	4 (66.7)	6 (50.0)
Allergic Reaction / Hypersensitivity	0	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
Injection Site Reaction	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	1 (8.3)
Antithrombotic Trialists' Collaboration Event	0	0	0	0	0	0
Cerebro-cardiovascular Event	0	0	0	0	0	0
Crohn's Disease	0	0	0	0	0	0
Cytopenia	0	0	0	0	0	0
Depression	0	0	0	0	0	0
Hepatic Event	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (8.3)
Malignancy	0	0	0	0	0	0
Pneumocystis Pneumonia and Interstitial Lung Disease	0	0	0	0	0	0
Ulcerative Colitis	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; 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 one adverse event per event type; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: See complete footnote on last page of the output.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_aesm_jsafety_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_aesm_jsafety_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Summary of Adverse Events **Page 5 of 5**
Safety Population by Japanese/Non-Japanese Subgroup **14:26 09May2015**
I1F-MC-RHAP Double-Blind Treatment Period **PDPM**

Complete footnote for output t_aesm_jsafety_db.rtf

Abbreviations: PBO = placebo; ADA40Q2W = adalimumab; 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 one adverse event per event type; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[1] Patients may be counted in more than one category.
[2] Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest Severity.
[3] Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
[4] Includes events that were considered possibly related to study drug as judged by the investigator.
Note: Treatment emergent adverse events of special interest include cytopenias, depression, infection, injection site reactions, allergic reactions/hypersensitivities, cerebro cardiovascular events, Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATTC), malignancies, hepatic events, pneumocystis pneumonia and interstitial lung disease.

Program: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Production\Tables\CSR\t_aesm_jsafety_db.sas
Report: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Output\Production_out\CSR\Tables\t_aesm_jsafety_db.rtf
Data: \ELI_LILLY\LY2439821\UQA73558_UNBLIND\Biostatistics\Data\Derived\ADaM\ Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

（RHAP 試験 CSR Japan addendum Table RHAP.12.2.より抜粋）

安全性解析対象集団のうち日本人集団で死亡、その他の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。

安全性解析対象集団のうち日本人集団の感染症に関連する TEAE の発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 50.0%（1/2 例）、80 mg Q2W 投与群で 75.0%（3/4 例）、プラセボ投与群で 25.0%（1/4 例）であった。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 Q4W 投与群で 0%（0/2 例）、80 mg Q2W 投与群で 25.0%（1/4 例）、プラセボ投与群で 0%（0/4 例）であった。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 Q4W 投与群で 50.0%（1/2 例）、80 mg Q2W 投与群で 0%（0/4 例）、プラセボ投与群で 0%（0/4 例）であった。血球減少症、心血管イベント、悪性腫瘍、うつ病、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患、クローン病及び潰瘍性大腸炎、並びに肝関連事象は、各イキセキズマブ投与群で認められなかった（表 2.7.6.12-14）。

2.7.6.12.1.5.10.3　日本人の自己投与

安全性解析対象集団のうち日本人の自己投与集団を対象とした、二重盲検投与期間におけるすべての TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.12-59 に、因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.12-60 に示す。

安全性解析対象集団のうち日本人の自己投与集団の TEAE 発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 100.0%（1/1 例）、80 mg Q2W 投与群で 66.7%（2/3 例）、プラセボ投与群で 75.0%（3/4 例）であった。イキセキズマブ投与併合群で発現した TEAE はすべて、1 例のみに発現した（表 2.7.6.12-59）。

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

安全性解析対象集団を対象とした二重盲検投与期間における TE-ADA 発現有無別（陽性／陰性）の TEAE の要約を表 2.7.6.12-61 に示す。なお、本表では TE-ADA 陽性（持続的又は一過性）であった時点から 14 日以内に発現した TEAE のみ集計した。

TE-ADA 陽性例の TEAE 発現割合は、イキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群で 83.3%（5/6 例）、80 mg Q2W 投与群で 40.0%（2/5 例）であり、プラセボ投与群では TE-ADA 陽性例は認められなかった。TE-ADA 陽性例において、重篤な有害事象がイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の 1 例（帯状疱疹）に認められた。イキセキズマブ投与併合群の TE-ADA 陽性例では、試験中止に至った有害事象は、認められなかった（表 2.7.6.12-61）。

TE-ADA 陽性例の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 Q4W 投与群で 66.7%（4/6 例、注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位内出血及び注射部位疼痛が各 1 例に発現）、80 mg Q2W 投与群で 20.0%（1/5 例、注射部位紅斑が 1 例に発現）であった。プラセボ投与群では TE-ADA 陽性例は認められなかった。注射部位反応に関連する TEAE により試験を中止した 2 例は、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群の被験者であり、TE-ADA 陰性例であった。

2.7.6.12.1.6　結論

主要評価項目及び副次的評価項目である ACR20、HAQ-DI、mTSS 及び PASI 75 の解析では、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な差が認められた。イキセキズマブの開始用量を 160 mg とした 80 mg Q4W 及び Q2W 投与（24 週間）は、活動性関節症性乾癬患者に対してプラセボ投与と比較して関節症性乾癬の症状、身体機能障害、関節の構造的損傷の進展抑制及び皮膚症状に対する高い有効性を示した。臨床的な効果は、イキセキズマブ投与開始 1 週間後と早期から認められた。イキセキズマブの有効性は、全体集団である bDMARD の治療歴のない被験者集団、及び部分集団である cDMARD の治療歴のある被験者集団で認められた。これらの所見は臨床的に重要であり、イキセキズマブが bDMARD の治療歴のない活動性関節症性乾癬患者に対する治療法の選択肢となることが示唆された。

有害事象の発現割合は、各イキセキズマブ投与群でプラセボ投与群と比較して高かったが、重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現割合に投与群間で顕著な差は認められなかった。感染症に関連する TEAE の発現割合に投与群間で顕著な差は認められず、注目すべき所見も認められなかった。注射部位反応に関連する TEAE 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高かったが、重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。また、うつ病に関連する TEAE の発現割合には、各イキセキズマブ投与群とプラセボ投与群間に統計学的に有意な差は認められず、いずれのイキセキズマブ投与群でも悪性腫瘍、ニューモシスチス肺炎及び間質性肺疾患、並びにクローン病及び潰瘍性大腸炎は認められなかった。これらのことから、関節症性乾癬患者でも、これまでに乾癬患者で得られている許容可能な安全性プロファイルとおおむね同様な結果が得られたと考えられる。

M2.7.6.12.2　付録

医薬品部会不提出部分（3563 頁～4115 頁）