

## 審査報告書

平成 30 年 7 月 17 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター  
[一 般 名] イキセキズマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 9 月 19 日  
[剤形・含量] 1 シリンジ中にイキセキズマブ（遺伝子組換え）80 mg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第四部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の投与 12 週時に効果不十分な乾癬患者に対する 2 週間隔投与の継続による有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

（変更なし）

### [用法及び用量]

通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。

（下線部追加）

## 審査報告(1)

平成30年6月20日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター  
[一般名] イキセキズマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 平成29年9月19日  
[剤形・含量] 1シリンジ中にイキセキズマブ（遺伝子組換え）80 mg を含有する注射剤

- [申請時の効能・効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患  
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症  
(変更なし)

- [申請時の用法・用量] 通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、皮膚症状への効果が不十分な場合は、12 週以降 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与することができる。  
(下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....2
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....14
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....14
10. その他.....15

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター」の有効成分であるイクセキズマブ(遺伝子組換え)は、米国 Eli Lilly and Company により創製されたヒト IL-17A に対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

本邦において、本剤は、「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」を効能・効果として、初回に 160 mg、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔 (Q2W)、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔 (Q4W) で皮下投与する用法・用量にて 2016 年 7 月に承認されている。

初回承認時に提出された主要な臨床試験のうち、RHAZ 試験及び RHBA 試験では、co-primary エンドポイントの一つである「12 週時に sPGA (0 又は 1) を達成」した患者のうち、その後の Q4W 投与ではその有効性が維持できなかった患者が一部認められていたことから、12 週以降の Q2W 投与を継続した際の有用性は、実施中の RHBP 試験結果も踏まえて検討すべき課題であった。これに対して、申請者は、RHBP 試験の結果から Q2W 投与の有用性が示された場合には、用法・用量の製造販売承認事項一部変更承認申請を行う予定である旨を説明していた(平成 28 年 5 月 17 日付 トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター審査報告書参照)。

今般、日本を含む国際共同治験である RHBP 試験の成績等に基づき、12 週以降の Q2W 投与を継続することの有用性が検討され、用法・用量の変更に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本剤は 2018 年 6 月時点で、本邦を含め世界 55 の国又は地域で承認されているが、本邦以外に乾癬に対して 12 週以降の Q2W 投与を継続する用法・用量の

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は提出されていない。

血清中本薬濃度及び ADA は、酵素結合免疫吸着測定法(本薬の定量下限: 7.5 ng/mL、ADA の検出下限: 4.6 ng/mL)により測定された。

## 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、乾癬患者を対象とした RHBP 試験 (CTD 5.3.5.1.1) 等の成績が新たに提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは幾何平均値で示す。

### 6.2.1 国際共同試験 (CTD 5.3.5.1.1 : RHBP 試験 [2015 年 8 月～2016 年 12 月データカットオフ])

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 1,227 例を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (7.1.1 参照) において、本剤 80 mg を Q4W、Q4W/Q2W 又は Q2W で 52 週間反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 1 のとおりであった。また、ADA の発現は、Q4W 群 23.1% (71/307 例)、Q4W/Q2W 群 21.0% (64/305 例)、Q2W 群 13.9% (84/606 例) に認められ、抗体価が中等度 (検出可能な最大希釈倍率が 1:160) 以上となった患者 (Q4W 群 6.5% [20/307 例]、Q4W/Q2W 群 4.2% [13/305 例] 及び Q2W 群 3.3% [20/606 例]) において、血清中本薬濃度が減少する傾向が認められた。

表 1 血清中本薬トラフ濃度の経時推移 (µg/mL)

		Q4W 群	Q4W/Q2W 群		Q2W 群
			投与間隔非短縮例	投与間隔短縮例 <sup>a)</sup>	
投与 12 週後	全体集団	2.72 (72) [281]	2.81 (80) [205]	1.95 (70) [66]	8.23 (56) [554]
	日本人集団	3.43 (36) [5]	4.30 [1]	1.30 [1]	12.3 (52) [9]
投与 24 週後	全体集団	2.65 (73) [268]	2.71 (85) [208]	3.48 (178) [66]	7.89 (66) [537]
	日本人集団	3.16 (40) [5]	3.65 [1]	1.50 [1]	11.4 (61) [9]
投与 52 週後	全体集団	2.43 (79) [241]	2.77 (73) [178]	5.73 (68) [56]	6.96 (87) [485]
	日本人集団	3.03 (44) [5]	3.08 [1]	3.03 [1]	10.2 (61) [9]

幾何平均値 (%CV) [例数]

a) 16 週以降 40 週までに全員が Q2W に移行した。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。

本剤の薬物動態は、初回承認時と同様に明らかな民族差は認められていない (表 1)。

本剤の免疫原性に関して、RHBP 試験において、本剤 Q4W 投与時と比較し、Q2W 投与時に ADA 発現割合が高くなる傾向は示されていない (6.2.1 参照)。RHBP 試験における投与 52 週までの ADA 発現有無別の有害事象の発現状況は表 2 のとおりであった。アレルギー反応関連事象に認められた重篤な事象は全て ADA 陽性例であり、内訳は、Q4W 群 2 例 (薬物過敏症及び斑状皮疹、各 1 例) 及び Q2W 群 1 例 (接触皮膚炎) であった。注射部位反応関連事象には、重篤な事象は認められなかった。また、投与中止に至った事象は、ADA 陽性例では Q2W 群 2 例 (接触性皮膚炎及び注射部位反応、各 1 例) に、ADA 陰性では Q2W 群 1 例 (湿疹) に認められた。以上、ADA 陽性例において重篤なアレルギー反応関連事象が認められていることを踏まえると、引き続き、本剤投与時の ADA の発現に関して注視していく必要がある。

表2 ADA発現有無別の有害事象 (RHBP試験、投与52週時まで)

	Q4W群		Q4W/Q2W群		Q2W群	
	ADA陽性 (71例)	ADA陰性 (236例)	ADA陽性 (64例)	ADA陰性 (241例)	ADA陽性 (84例)	ADA陰性 (522例)
全有害事象	60 (84.5)	184 (78.0)	46 (71.9)	183 (75.9)	68 (81.0)	383 (73.4)
アレルギー反応関連事象 <sup>a)</sup>	7 (9.9)	21 (8.9)	8 (12.5)	17 (7.1)	10 (11.9)	49 (9.4)
注射部位反応関連事象 <sup>b)</sup>	12 (16.9)	19 (8.1)	7 (10.9)	10 (4.1)	11 (13.1)	67 (12.8)

例数 (%)

a) MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応」(狭義用語)、「過敏症」(狭義用語)及びSampsonらの定義(J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 391-7)に基づく事象

b) MedDRA 高位語「注射部位反応」に基づく事象

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表3に示す試験成績が提出された。

表3 提出された評価資料

実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量の概略 (全て皮下投与)	主な評価項目
国際共同	RHBP	III	中等症から重症の局面型 皮疹を有する乾癬患者	①310例 ②306例 ③611例	0週目に本剤160mg投与し、2週目以降は ①本剤80mg Q4W。 ②本剤80mg Q4W。投与12週以降に投与間 隔短縮規定 <sup>a)</sup> に合致した場合、80mg Q2W。 ③本剤80mg Q2W。	有効性 安全性

a) sPGAスコアが2回連続して2以上

### 7.1 第III相試験

#### 7.1.1 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : RHBP試験 [2015年8月～継続中 (2016年12月データカットオフ)])

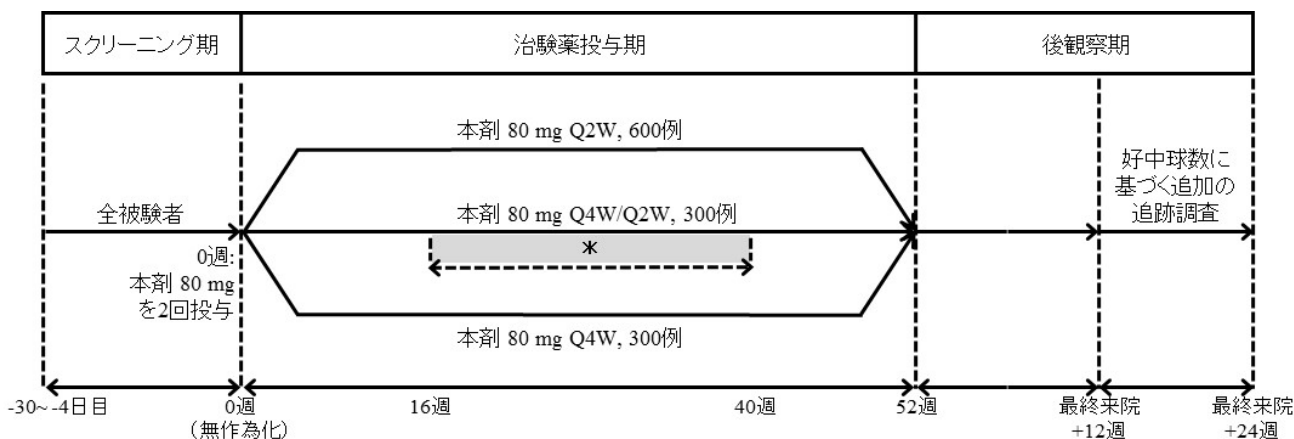
中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者<sup>1)</sup> (目標例数1,200例 [80mg Q2W群600例、80mg Q4W/Q2W群300例、80mg Q4W群300例])を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本及び米国を含む14カ国で実施された。

本試験は、治験薬投与期 (投与52週まで) 及び後観察期 (治験薬投与終了後最低12週<sup>2)</sup>) より構成され (図1)、治験薬投与期の用法・用量は以下のとおりと設定された。

- ・ Q2W群 : 初回に160 mg、投与2週以降は80 mgをQ2Wで皮下投与
- ・ Q4W/Q2W群 : 初回に160 mg、投与2週以降は80 mgをQ4Wで皮下投与。投与12週以降投与間隔短縮規定 (sPGAスコアが2回連続して2以上) に合致した患者は、投与16週から40週までの間に投与間隔をQ2Wに短縮し、以降Q2Wで皮下投与
- ・ Q4W群 : 初回に160 mg、投与2週以降は本剤80 mgをQ4Wで皮下投与

<sup>1)</sup> 主な選択基準: ①光線療法又は全身療法の対象となる、②スクリーニング時及び治験薬投与開始時に PASI スコア 12 以上かつ sPGA スコア 3 以上、③乾癬皮疹の体表面積に占める割合が 10%以上、④膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を除く、をいずれも満たす患者 (関節症状の合併の有無は問わない)。

<sup>2)</sup> 最終投与後 12 週時点で好中球数が 1,500/μL 未満又はベースライン値未満の被験者は、治験薬最終投与後 24 週まで追跡調査が行われた。



\*: Q2Wへ投与間隔を短縮  
 Q2Wへの投与間隔短縮は、連続2回の来院でsPGA2以上が認められた場合に16週時から40週時までの期間に行うこととする。

図1 RHBP試験の割付け及び投与計画

無作為化された1,227例（Q2W群611例、Q4W/Q2W群306例、Q4W群310例）全例がITT集団とされ、ITT集団が有効性解析対象集団、無作為化後治験薬投与前に中止したQ2W群の2例を除く1,225例が安全性解析対象集団とされた。投与期における中止例は、Q2W群12.1%（74/611例）、Q4W/Q2W群12.4%（38/306例）、Q4W群11.6%（36/310例）に認められ、主な中止理由は被験者の都合（Q2W群4.1%〔25/611例〕、Q4W/Q2W群3.6%〔11/306例〕、Q4W群3.5%〔11/310例〕）であった。Q4W/Q2W群のうち、12週以降に投与間隔短縮規定に合致した患者の割合は23.9%（73/306例）であり、効果不十分のため治験薬の投与を中止した1例を除いた23.5%（72/306例）がQ2W投与への間隔短縮を行った。

ITT集団のうち日本人部分集団は16例（Q2W群9例、Q4W/Q2W群2例、Q4W群5例）であった。中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目は投与52週時のsPGA（0又は1）達成率及びPASI75達成率（定義は「10.その他」の項参照）のco-primaryエンドポイントとされた。結果は表4のとおりであり、Q2W群とQ4W群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。日本人部分集団においては表5のとおりであった。

表4 投与52週時のsPGA（0又は1）達成率及びPASI75達成率（ITT集団）

	Q2W群 (611例)	Q4W/Q2W群 (306例)	Q4W群 (310例)
sPGA（0又は1）達成率	78.6 (480)	72.5 (222)	70.6 (219)
Q4W群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	7.9 [1.9, 13.9]	1.9 [-5.2, 9.0]	
p値 <sup>a)</sup>	0.005		
PASI75達成率	85.9 (525)	83.7 (256)	79.0 (245)
Q4W群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	6.9 [1.6, 12.2]	4.6 [-1.5, 10.8]	
p値 <sup>a)</sup>	0.006		

%（例数）、NRI

a) 投与群、国、ベースラインの体重を共変量としたロジスティック回帰分析

表5 投与52週時のsPGA（0又は1）達成率及びPASI75達成率（日本人部分集団）

	Q2W群 (9例)	Q4W/Q2W群 (2例)	Q4W群 (5例)
sPGA（0又は1）達成率	100 (9)	50 (1)	100 (5)
PASI 75 達成率	100 (9)	50 (1)	100 (5)

%（例数）、NRI

有害事象は、Q2W群74.2%（452/609例）、Q4W/Q2W群75.2%（230/306例）、Q4W群79.7%（247/310例）に認められ、主な事象は表6のとおりであった。死亡は、Q2W群2例（心不全、転倒/損傷〔各1例〕）、Q4W群1例（急性心筋梗塞）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、Q2W群5.3%（32/609例）、Q4W/Q2W群5.2%（16/306例）、Q4W群5.2%（16/310例）に認められ、このうちQ4W群8例（蜂巣炎〔2例〕、クローン病、胃腺癌、急性腎盂腎炎、自殺企図、薬物過敏症及び口腔膿瘍〔各1例〕）、Q4W/Q2W群2例（虫垂炎、国際標準比増加〔各1例〕）、Q2W群7例（虫垂炎、接触性皮膚炎、赤痢菌性胃腸炎、潰瘍性大腸炎、結腸癌、慢性胆嚢炎及び敗血症〔各1例〕）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、Q2W群3.1%（19/609例）、Q4W/Q2W群4.2%（13/306例）、Q4W群1.9%（6/310例）に認められた。副作用はQ2W群25.0%（152/609例）、Q4W/Q2W群19.3%（59/306例）、Q4W群25.5%（79/310例）に認められた。

表6 いずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	Q2W群 (609例)	Q4W/Q2W群 (306例)	Q4W群 (310例)
鼻咽頭炎	80 (13.1)	47 (15.4)	42 (13.5)
上気道感染	69 (11.3)	38 (12.4)	46 (14.8)
注射部位反応	49 (8.0)	5 (1.6)	18 (5.8)
頭痛	27 (4.4)	16 (5.2)	14 (4.5)
関節痛	24 (3.9)	5 (1.6)	7 (2.3)
咳嗽	23 (3.8)	2 (0.7)	11 (3.5)
下痢	21 (3.4)	12 (3.9)	9 (2.9)
接触皮膚炎	21 (3.4)	5 (1.6)	4 (1.3)
咽頭炎	19 (3.1)	9 (2.9)	6 (1.9)
背部痛	19 (3.1)	7 (2.3)	3 (1.0)
注射部位紅斑	18 (3.0)	3 (1.0)	4 (1.3)
口腔咽頭痛	17 (2.8)	5 (1.6)	6 (1.9)
高血圧	15 (2.5)	13 (4.2)	7 (2.3)
そう痒症	15 (2.5)	6 (2.0)	8 (2.6)
尿路感染	15 (2.5)	4 (1.3)	15 (4.8)
外陰膻真菌感染 <sup>a)</sup>	5 (2.5)	1 (0.9)	2 (1.8)
副鼻腔炎	14 (2.3)	7 (2.3)	4 (1.3)
気管支炎	12 (2.0)	11 (3.6)	4 (1.3)
疲労	11 (1.8)	4 (1.3)	7 (2.3)
胃腸炎	9 (1.5)	8 (2.6)	6 (1.9)
毛包炎	9 (1.5)	6 (2.0)	8 (2.6)
ウイルス性上気道感染	7 (1.1)	8 (2.6)	2 (0.6)
蜂巣炎	7 (1.1)	5 (1.6)	7 (2.3)
インフルエンザ	5 (0.8)	9 (2.9)	6 (1.9)

例数 (%)

a) 女性のみが発現する事象のため、分母の解析対象例数が調整された（Q2W群199例、Q4W/Q2W群107例、Q4W群111例、合計417例）。

日本人部分集団における有害事象は、Q2W群88.9%（8/9例）、Q4W/Q2W群50.0%（1/2例）、Q4W群100.0%（5/5例）に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、そう痒症（Q2W群33.3%〔3/9例〕、Q4W/Q2W群50.0%〔1/2例〕、Q4W群20.0%〔1/5例〕）、鼻咽頭炎（Q2W群22.2%〔2/9例〕、Q4W/Q2W群0%〔0/2例〕、Q4W群20.0%〔1/5例〕）であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った

有害事象は認められなかった。副作用はQ2W群55.6%（5/9例）、Q4W/Q2W群50.0%（1/2例）、Q4W群100.0%（5/5例）に認められた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性及び用法・用量について

申請者は、初回承認用法・用量である、導入期の12週間Q2W投与及びそれに続く維持期のQ4W投与で効果不十分な乾癬患者に対する、投与間隔短縮時の有効性について、以下のように説明している。

初回承認申請時、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（RHAZ試験）、海外第Ⅲ相試験（RHBA及びRHBC試験）において、Q2W投与により12週時にsPGA（0又は1）を達成した患者のうち、その後のQ4W投与ではその有効性が維持できなかった患者が一部認められた（平成28年5月17日付 トルツ皮下注80mgシリンジ、同皮下注80mgオートインジェクター審査報告書参照）。

12週を超えたQ2W投与の臨床的意義は検討されていなかったことから、12週を超えたQ2W投与の有効性及び安全性を評価することを目的に、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RHBP試験を計画し、初回承認取得前より試験を開始することとした。RHBP試験の結果、表4及び表5のとおり、Q4Wに対するQ2Wの優越性が検証され、日本人部分集団の結果は、全体集団と同様の結果であった。

また、初回承認用法・用量の導入期12週間を超えたQ2W継続投与の有用性を検討するため、12週時に効果不十分であった患者（sPGA（0又は1）を達成していない患者）の部分集団における有効性の推移を検討した。その結果、12週時点で効果不十分であった患者にQ2W投与を継続することにより、sPGA（0又は1）及びPASI90達成率が増加する傾向が認められ、その効果は52週まで維持された（図2）。寛解を意味するsPGA（0）及びPASI100達成率についても、12週時点で0%及び0%、16週時点で3.1%（3/96例）及び4.2%（4/96例）、52週時点で31.3%（30/96例）及び31.3%（30/96例）であり、Q2W投与を継続することにより両スコア達成率の増加が認められ、その効果は52週まで維持された。

また、図2のとおり、異なる試験間の比較であるために結果解釈には留意が必要であるものの、初回承認用法・用量で実施されたUNCOVER試験<sup>3)</sup>において、12週時に効果不十分であった患者にQ4W投与を継続した時と比較して、RHBP試験のQ2W群において、12週時に効果不十分であった患者にQ2W投与を継続した時のsPGA（0又は1）達成率及びPASI90達成率は上回る傾向が示唆された。

---

<sup>3)</sup> RHAZ試験（乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験）及びRHBA試験（乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験）の併合解析



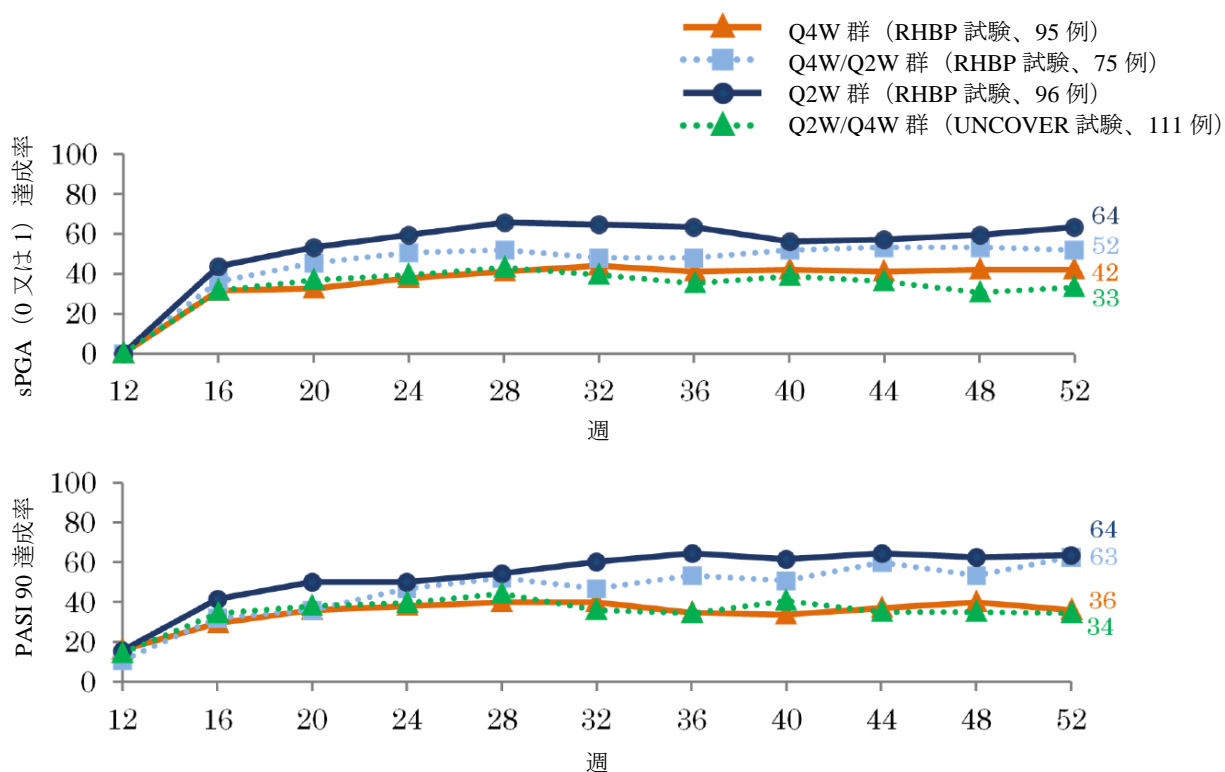


図2 投与12週時にsPGA（0又は1）を達成しなかった乾癬患者におけるsPGA（0又は1）達成率及びPASI90達成率の経時的推移（RHPB試験及びUNCOVER試験）

一方、投与12週時に効果が得られた患者（sPGA（0又は1）を達成した患者）の部分集団における、sPGA（0又は1）達成率及びPASI90達成率の経時的推移は図3のとおりであった。12週時点で効果が得られた患者に対しては、12週以降の用法・用量にかかわらず有効性の推移はほぼ同様であった。以上より、Q2W投与により治療反応が得られた場合にはQ2W投与を継続する意義は低く、Q4W投与とすることが適切であると考えた。

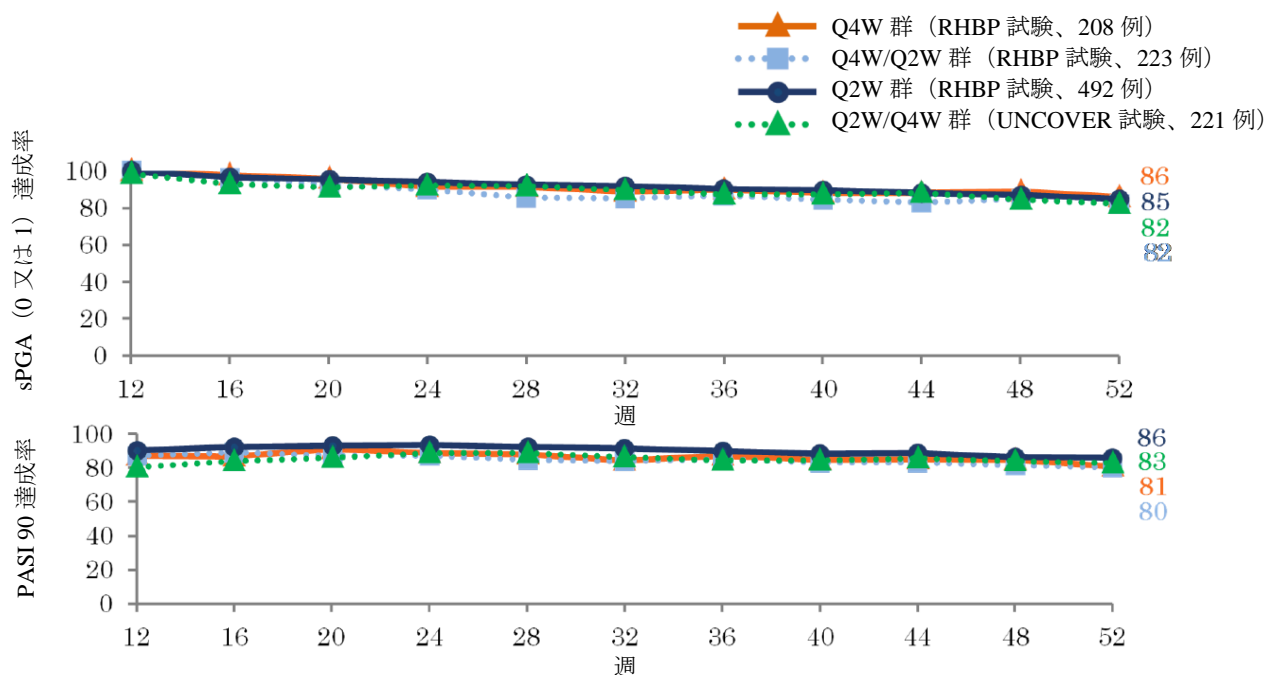


図3 投与12週時にsPGA（0又は1）を達成した乾癬患者におけるsPGA（0又は1）達成率及びPASI90達成率の経時的推移（RHPB試験及びUNCOVER試験）

関節症性乾癬の関節症状に対する本剤の有効性については、初回承認申請時に評価資料として提出していた関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（RHAP 試験）から検討を行った。投与 12 週時点で ACR 20（定義は「10.その他」の項参照）を達成しなかった患者に本剤 Q2W 又は Q4W 投与を継続した場合の ACR 20 達成率の経時的推移は図 4 のとおりであり、Q2W 投与を継続することで ACR 20 達成率が増加し、その傾向は 52 週まで維持される傾向が示された。一方、12 週時に ACR 20 を達成した患者におけるその後の ACR 20 達成率の経時的推移は図 5 のとおりであり、投与 52 週にかけて Q2W 投与群と Q4W 投与群の有効性の推移に大きな差異は認められなかった。以上より、12 週時に関節症状が効果不十分な患者に対しても、Q2W 投与を継続することで有効性が改善する可能性、並びに、治療反応が得られた患者に対しては Q2W 投与を継続する意義が低いことが示唆された。

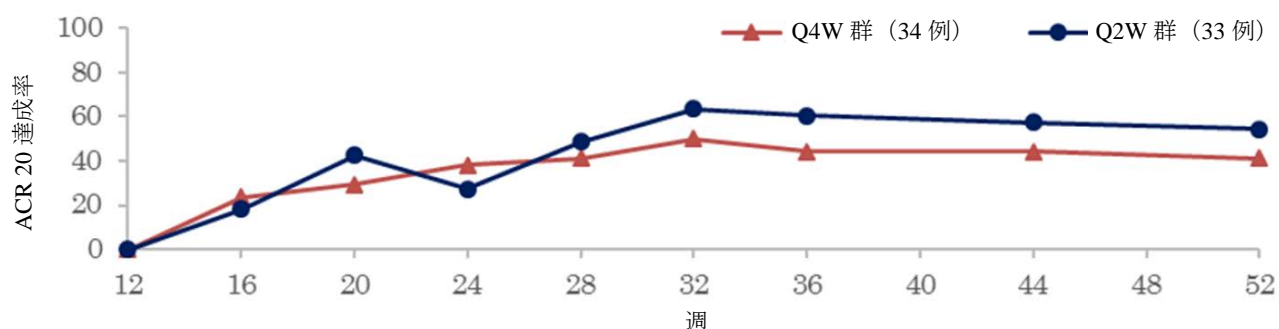


図 4 投与 12 週時に ACR 20 を達成しなかった関節症性乾癬患者における ACR 20 達成率の経時的推移 (RHAP 試験)

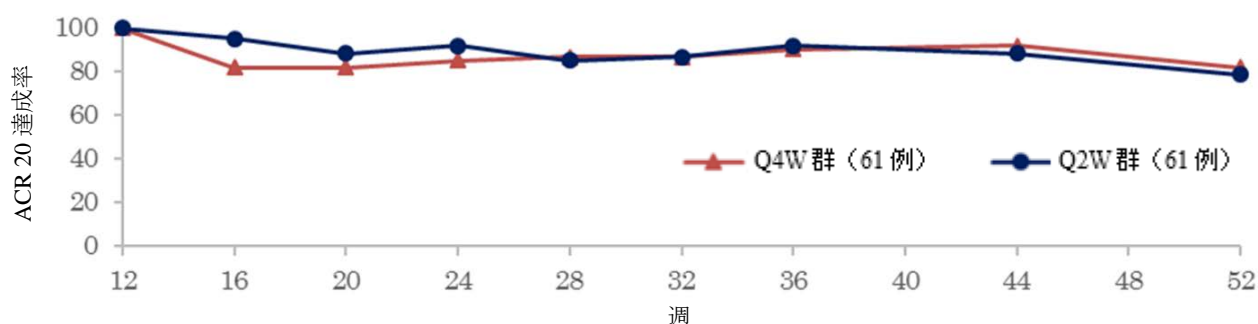


図 5 投与 12 週時に ACR 20 を達成した関節症性乾癬患者における ACR 20 達成率の経時的推移 (RHAP 試験)

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症について、12 週以降に Q2W 投与を継続することの有効性について検討した成績は得られていない。しかしながら、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした RHBP 試験において、sPGA (0 又は 1) 達成率、PASI 75、PASI 90 達成率等の有効性成績は、Q4W 群と比較して Q2W 群で一貫して高く、本剤 Q2W 投与と Q4W 投与の間で安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった (7.1.1 参照)。また、初回承認時の成績 (平成 28 年 5 月 17 日付 トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター審査報告書参照) 及び製造販売後の安全性情報 (第 3 回安全性定期報告 [2017 年 3 月 23 日～2017 年 9 月 22 日]) から、初回承認用法・用量投与時の安全性プロファイルについて、尋常性乾癬及び関節症性乾癬と比較して、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に特有の安全性の懸念は認められていない。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症は乾癬の中でも重症の病型であり、尋常性乾癬からの移行例も存在すること (稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班による 2011 年最新版 汎発性膿疱性乾癬, 2011)、膿疱性乾癬及び関節症性乾癬の患者数は極めて限られており用量設定試験の実施は

困難であること等も踏まえると、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症についても、RHBP 試験及び RHAP 試験の成績を参考に、12 週時点で効果不十分だった場合に Q2W 投与を継続することについて、一定の有用性は期待できると考える。しかしながら、両病型について Q2W 投与を継続した試験成績は得られていないことを踏まえ、12 週時に効果不十分だった膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象として、Q2W 投与を継続した際の有効性及び安全性を確認するための製造販売後臨床試験を実施し、得られた情報を速やかに臨床現場に公表する予定である。

機構は以下のように考える。

RHBP 試験及び RHAP 試験の Q2W 群における、12 週時 sPGA (0 又は 1) 未達成例又は ACR 20 未達成例の部分集団解析において、それぞれ Q2W 投与を継続することにより sPGA (0 又は 1) 達成率及び PASI90、又は ACR 20 達成率等の増加を示唆する結果が示された。また、Q2W 投与時と Q4W 投与時の安全性プロファイルに大きな差異は認められておらず、本剤が既に 12 週までは Q2W で投与され、その後 Q4W で投与されている医薬品であることを踏まえると、12 週時点で効果不十分だった尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者に Q2W 投与を継続することの一定の有用性は期待できる。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症については、12 週以降 Q2W 投与を継続した成績は得られていないが、RHBP 試験及び RHAP 試験の結果から、尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者に対して Q2W 投与を継続することの有用性が示唆されていることに加えて、以下の点等を考慮すると、12 週時に効果不十分だった膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者に対して Q2W 投与を継続することの一定の有用性は、類推可能である。

- ・ 初回承認時に提出された臨床試験の結果より、本剤の膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有用性は期待でき、両病型に対して特有の安全性の懸念は示されていない。
- ・ 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症は尋常性乾癬と同じく、炎症性角化症である乾癬に含まれる病態であり、その中でも重症病型である。

なお、12 週以降 Q2W 投与を継続した臨床試験成績は得られていないことを踏まえると、両病型を対象として実施する製造販売後臨床試験において得られた有効性及び安全性は、速やかに臨床現場に公表することが重要である。

RHBP 試験又は RHAP 試験の Q2W 群における 12 週時 sPGA (0 又は 1) 又は ACR 20 達成例の部分集団解析結果から、治療反応が得られた患者では 12 週以降の用法・用量によらず有効性の推移に大きな違いが認められないことを踏まえると、Q2W により治療反応が得られた場合には、Q4W 投与とすることが適切である。また、Q2W 投与を継続しても治療反応が得られない患者も認められることから、初回承認時と同様に、本剤投与開始から 20 週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考することを注意喚起することが重要である。また、これまでの検討において、12 週時点では治療反応が得られたものの、その後効果不十分となった患者に対しては、投与間隔短縮時の有効性を検討した成績は得られておらず、有用性は不明である。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週間後から 12 週間後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。（下線部追加）」とすることは可能であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

## 7.R.2 安全性について

申請者は、乾癬患者における、12週以降のQ2W投与継続時の安全性について、以下のように説明している。

RHBP試験、RHAP試験、及び初回承認用法・用量が投与された国内外臨床試験4試験の併合データ<sup>4)</sup>（以下、初回承認用法・用量併合データ）における有害事象の発現状況は、表7のとおりであった。

RHBP試験及びRHAP試験のQ2W群における有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、副作用、主な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、初回承認用法・用量併合データと比較して、明らかな差異は認められず、Q2W投与継続時の安全性プロファイルは、初回承認用法・用量投与時の安全性プロファイルと比較して大きな違いは認められなかった。

---

<sup>4)</sup> 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（RHAZ 試験）、海外第Ⅲ相試験（RHBA 試験）並びに海外第Ⅲ相試験（RHBC 試験）における 60 週時までのデータ、及び局面型皮疹を有する乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした国内長期投与試験（RHAT 試験）における 52 週時までのデータのうち、初回承認用法・用量投与群の併合データ（いずれも 20 年 月 日カットオフ）。

表7 尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	RHBP 試験				RHAP 試験		初回承認用法・ 用量併合データ
	Q2W 群 (609 例)	Q4W/Q2W 群		Q4W 群 (310 例)	Q2W 群 (102 例)	Q4W 群 (107 例)	
		投与間隔短縮 (72 例)	投与間隔非短縮 (234 例)				
総曝露期間 (人・年)	576.2	69.0	217.7	292.3	94.6	95.3	857.8
有害事象の概略							
死亡	2 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.3)
有害事象	452 (74.2)	59 (81.9)	171 (73.1)	247 (79.7)	82 (80.4)	80 (74.8)	676 (86.3)
重篤な有害事象	32 (5.3)	4 (5.6)	12 (5.1)	16 (5.2)	3 (2.9)	9 (8.4)	40 (5.1)
中止に至った有害事象	19 (3.1)	1 (1.4)	12 (5.1)	6 (1.9)	4 (3.9)	3 (2.8)	27 (3.4)
副作用	152 (25.0)	20 (27.8)	39 (16.7)	79 (25.5)	44 (43.1)	34 (31.8)	306 (39.1)
注目すべき有害事象の発現割合							
感染症	278 (45.6)	40 (55.6)	110 (47.0)	166 (53.5)	44 (43.1)	46 (43.0)	486 (62.1)
血球減少	3 (0.5)	0	3 (1.3)	4 (1.3)	5 (4.9)	3 (2.8)	12 (1.5)
肝関連事象	24 (3.9)	3 (4.2)	9 (3.8)	19 (6.1)	9 (8.8)	7 (6.5)	45 (5.7)
アレルギー反応/ 過敏症	59 (9.7)	6 (8.3)	19 (8.1)	28 (9.0)	8 (7.8)	4 (3.7)	108 (13.8)
アナフィラキシーの 可能性のある有害事象	1 (0.2)	1 (1.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
アナフィラキシー 以外のアレルギー反応	58 (9.5)	5 (6.9)	18 (7.7)	28 (9.0)	8 (7.8)	4 (3.7)	108 (13.8)
注射部位反応	78 (12.8)	5 (6.9)	13 (5.6)	31 (10.0)	30 (29.4)	28 (26.2)	149 (19.0)
脳心血管事象	9 (1.5)	1 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.0)	0	0	4 (0.5)
MACE	4 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0	4 (0.5)
悪性腫瘍	2 (0.3)	0	6 (2.6)	2 (0.6)	0	0	5 (0.6)
うつ病及び自殺/ 自傷関連事象	12 (2.0)	2 (2.8)	2 (0.9)	5 (1.6)	2 (2.0)	2 (1.9)	9 (1.1)
間質性肺疾患	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
ニューモシチス肺炎	0	0	0	0	0	0	0
炎症性腸疾患	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
クローン病	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	2 (0.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (0.1)
主な有害事象の発現割合							
鼻咽頭炎	80 (13.1)	14 (19.4)	33 (14.1)	42 (13.5)	12 (11.8)	12 (11.2)	184 (23.5)
上気道感染	69 (11.3)	9 (12.5)	29 (12.4)	46 (14.8)	8 (7.8)	9 (8.4)	76 (9.7)
注射部位反応	49 (8.0)	3 (4.2)	2 (0.9)	18 (5.8)	19 (18.6)	16 (15.0)	97 (12.4)
頭痛	27 (4.4)	5 (6.9)	11 (4.7)	14 (4.5)	6 (5.9)	6 (5.6)	55 (7.0)
下痢	21 (3.4)	5 (6.9)	7 (3.0)	9 (2.9)	5 (4.9)	2 (1.9)	41 (5.2)
注射部位紅斑	18 (3.0)	1 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.3)	13 (12.7)	7 (6.5)	34 (4.3)
背部痛	19 (3.1)	1 (1.4)	6 (2.6)	3 (1.0)	4 (3.9)	6 (5.6)	41 (5.2)

例数 (%)

以上より、乾癬患者におけるQ2W投与継続時の安全性プロファイルは、初回承認用法・用量投与時の安全性プロファイルと比較して、新たな懸念は示唆されていない。現在実施されている初回承認用法・用量投与時と同様の安全対策を引き続き実施することにより、リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

Q2W 投与継続時の安全性について、初回承認用法・用量投与時の安全性プロファイルと比較して新たな懸念を示唆する成績は示されておらず、既知の副作用の発現に留意するとともに、初回承認用法・用量で実施されている安全対策を引き続き実施する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、他の既承認生物製剤への切り替えとQ2W投与継続の使い分け、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

RHBP試験及びRHAP試験では、7.R.1及び7.R.2のとおり、12週時に効果不十分だった患者に対してQ2W投与を継続することで、sPGA（0又は1）、PASI90、ACR 20達成率等の改善が認められ、安全性も許容可能であった。RHBP試験他、初回承認申請時を含めてこれまでに提出した臨床試験において、他の生物製剤から本剤、又は本剤から他の生物製剤へ直接切り替えた場合の安全性及び有効性の成績は得られていないが、生物製剤の効果不十分例に対しては、増量、投与間隔の短縮又は既存の全身治療（生物製剤を除く）との併用療法が推奨され、これらの治療を行っても効果が不十分な場合に、他の生物製剤への切り替えが挙げられている（J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28: 438-53）。以上を踏まえると、本剤投与12週時点で効果不十分だった乾癬患者に対する治療選択肢として、12週以降もQ2W投与を継続することを考慮することが望ましいと考える。

機構は以下のように考える。

7.R.1 及び 7.R.2 の検討より、本剤の投与 12 週時に効果不十分な患者に Q2W 投与を継続することの一定の意義はあり、海外の乾癬専門医によるコンセンサスステートメント等も踏まえると、現時点では、投与 12 週時に効果不十分な患者に対する治療選択肢として、本剤の Q2W 投与の継続を考慮することは可能である。今後、これまでに得られている臨床試験成績に加えて、製造販売後調査、適切に実施された国内外の研究報告等を踏まえて、関係学会等において本剤の臨床的位置付けが議論されていくものと考えている。

### 7.R.4 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。

7.R.2 のとおり、乾癬患者において 12 週以降 Q2W 投与を継続した場合の本剤の安全性プロファイルについて、初回承認の用法・用量と比較して特段の新たな懸念は示唆されていないことから、初回承認の用法・用量で乾癬患者に対して実施している現行の安全対策を引き続き実施する予定である。また、実施中の乾癬患者を対象とした本剤の特定使用成績調査にて、12 週以降 Q2W を継続した患者の情報も収集するとともに、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象として 12 週以降 Q2W 投与を継続する製造販売後臨床試験を実施し、得られた結果を適切に医療現場に情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

7.R.2 のとおり、12 週以降 Q2W 投与を継続した場合の本剤の安全性プロファイルについて、初回承認用法・用量投与時の安全性プロファイルを上回る新たな懸念は示唆されておらず、安全性は許容可能である。本剤長期投与時の安全性プロファイルを検討する製造販売後の調査は現在実施中であることから、現在実施中の製造販売後の調査にて、12 週以降 Q2W 投与を継続した患者の情報も収集し、本剤投与時の安全性及び有効性について、引き続き慎重に検討する必要がある。また、初回承認の用法・用量にお

いて実施中の安全対策は継続して実施するとともに、Q2W 投与を継続することにより改善が認められた場合には Q4W 投与に切り替えること、及び現行と同様に、投与開始から 20 週以内に治療反応が得られない場合には、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること等の注意喚起を徹底する必要がある。

また、12 週以降 Q2W 投与を継続した成績が得られていない膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者については、製造販売後臨床試験において有効性及び安全性の情報を収集し、得られた結果は適切に医療現場に公表する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、12 週時に効果不十分な乾癬患者に対する Q2W 投与の継続による有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。安全性については、初回承認の用法・用量と比較し、Q2W 投与の継続による新たな懸念は示唆されておらず、現行の安全対策を引き続き継続することが適切であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

## 10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
ACR 20 改善率	68 関節における圧痛関節数及び 66 関節における腫脹関節数がベースラインから 20%以上減少し、かつ、①被験者による VAS を用いた疼痛評価、②被験者による VAS を用いた全般評価、③医師による VAS を用いた全般評価、④日常生活動作の評価 (HAQ-DI: RA 特有の健康評価に関する質問票)、⑤ CRP のうち 3 項目以上がベースラインから 20%以上改善した被験者の割合
PASI スコア	全身を頭部、体幹、上肢、下肢の 4 部位に区分し、各部位について紅斑、浸潤・肥厚及び鱗屑の症状を、0 (なし)、1 (軽度)、2 (中等度)、3 (高度) 又は 4 (極めて高度) の 5 段階で評価し総和した症状スコアに、体表面積に対する病変面積の割合及び各部位の病変面積の占有割合 (頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%) を乗じたスコア (最大値 72.0)
PASI 75、90、100 達成率	PASI スコアがベースラインから 75%以上、90%以上又は 100%減少した被験者の割合
sPGA スコア	医師による全般的な重症度の評価。皮膚全体の膨疹、紅斑及び鱗屑の症状について、0 (無症状)、1 (ごく軽度)、2 (軽度)、3 (中等度)、4 (重度) 又は 5 (極めて重度) の 6 段階で評価したスコア
sPGA (0 又は 1) 達成率	sPGA スコアが 0 又は 1 である被験者の割合

以上



## 審査報告 (2)

平成 30 年 7 月 13 日

### 申請品目

[販 売 名] トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター  
[一 般 名] イキセキズマブ (遺伝子組換え)  
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 9 月 19 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性、安全性、用法・用量及び製造販売後の安全対策について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、安全性、用法・用量及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断を支持するという専門委員の意見に加え、以下の意見も出された。

- 治療反応が得られて Q4W 投与へ移行した後に効果不十分となった所謂、二次無効患者に対する投与間隔短縮時の有効性は検討されていないことから、当該患者に対する投与間隔短縮の有効性は確立していない点を周知することが望ましい。

機構は、申請者に注意喚起に関する対応を指示し、申請者は適切に対応した。また、申請者は、審査報告 (1) の「7.R.4 製造販売後の検討事項について」に関して、適切に対応する旨、回答した。

### 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間 (平成 36 年 7 月 3 日まで) と設定する。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

(変更なし)

[用法及び用量]

通常、成人にはイキシキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、12 週時点で皮膚症状への効果が不十分な場合には、12 週以降1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与することができる。

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
bDMARD	Biologic disease-modifying antirheumatic drugs	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
IgG4	Immunoglobulin G4	免疫グロブリン G4
IL-17A	Interleukin-17A	インターロイキン 17A
ITT	Intent-to-treat	—
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NMSC	Nonmelanoma skin cancer	悪性黒色腫を除く皮膚癌
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完法
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬の面積と重症度の指標
QxW	Once every x weeks	X 週間隔
SMQ	Standard MedDRA query	MedDRA 標準検索式
sPGA	Static physician global assessment	医師による全般的評価
RHAP 試験	—	IIF-MC-RHAP 試験
RHAT 試験	—	IIF-JE-RHAT 試験
RHAZ 試験	—	IIF-MC-RHAZ 試験
RHBA 試験	—	IIF-MC-RHBA 試験
RHBC 試験	—	IIF-MC-RHBC 試験
RHBP 試験	—	IIF-MC-RHBP 試験
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター
本薬	—	イクセキズマブ (遺伝子組換え)