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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

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

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1
1.5.1 予定される効能及び効果、用法及び用量 3

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

イキセキズマブ（LY2439821）は、炎症性サイトカインであるヒトインターロイキン-17A（IL-17A）に対して特異的かつ高い親和性（KD 値：3 pM 未満）を有するヒト化免疫グロブリン G サブクラス 4（IgG4）モノクローナル抗体であり、2019 年 8 月時点で、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を効能又は効果として、米国、欧州を含む 50 以上の国又は地域で承認を取得し、発売されている。国内では、2016 年 7 月に尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を効能又は効果として承認されており、2018 年 8 月には、同効能又は効果に対するイキセキズマブの効果が投与開始 12 週時点で不十分な場合、12 週以降のイキセキズマブ 80 mg の 2 週間隔投与を継続可能とする用法及び用量の一部変更が承認された。

強直性脊椎炎を効能又は効果とした本承認申請では、2 種類以上の非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）による治療効果が不十分又は NSAID 不忍容の既往歴を有する患者を対象とした以下の 2 つの第 III 相試験を実施し、イキセキズマブの有効性及び安全性を評価した。

- 生物学的製剤による治療経験がない強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同第 III 相、無作為化、実薬及びプラセボ対照、二重盲検試験（I1F-MC-RHBV、以下 RHBV）
- 腫瘍壊死因子阻害剤（抗 TNF 製剤）による治療経験を有する強直性脊椎炎患者を対象とした海外第 III 相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験（I1F-MC-RHBW、以下 RHBW）

今般、これらの臨床試験成績に基づくベネフィット／リスク評価の結果から、当該疾患に対する、イキセキズマブの高い有用性が示され、新たなより良い治療の選択肢となり得ることが示されたため、第 1.5.1 項の効能又は効果、並びに用法及び用量の変更を目的として承認事項一部変更承認申請を行うものである。

本承認申請は、承認事項一部変更承認申請であるため、起原又は発見の経緯については、既提出資料（2016 年 7 月 4 日承認）第 1.5.1 項のとおりである。申請する効能又は効果に関する開発の経緯については、主に第 2.5 項に記載した。表 1.5-1 に第 2 部での当該内容の記載場所を示す。また開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

表 1.5-1　　第 1.5 項に関する内容の第 2 部における記載場所

第 1.5 項 に記載する内容	第 2 部での記載場所
本承認申請における開発の経緯	2.5.1　製品開発の根拠 2.5.1.1　強直性脊椎炎の有病率、病態及び既存治療の問題点 2.5.1.2　イキセキズマブを強直性脊椎炎に対して開発する科学的背景
品質の開発の経緯	2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価
非臨床試験の開発の経緯	2.4　非臨床試験の概括評価
臨床開発の経緯、臨床データパッケージ	2.5.1.3　臨床開発の経緯 2.5.1.4　規制当局によるガイダンス及び助言 2.5.1.5　本申請の臨床データパッケージ
臨床薬理に関する評価	2.5.3　臨床薬理に関する概括評価
本承認申請における有効性、安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

試験項目		[redacted]
臨床試験	評価資料	

——— 国内及び外国における試験

- - - - - - 外国における試験

図 1.5-1　　本申請に関する開発の経緯図

1.5.1 予定される効能又は効果、用法及び用量

今般、臨床試験成績に基づくベネフィット／リスク評価の結果から、既存治療（NSAID 等）で効果不十分な強直性脊椎炎患者に対し、イキセキズマブ 80 mg の 4 週間隔投与による高い有用性が示され、新たなより良い治療の選択肢となり得ることが示されたため、以下の効能又は効果、並びに用法及び用量を追加するための承認事項一部変更承認申請を行うものである。

一般名	イキセキズマブ（遺伝子組換え）
販売名	トルツ皮下注 80mg シリンジ トルツ皮下注 80mg オートインジェクター
成分・含量［1 シリンジ（1 mL）中］	イキセキズマブ（遺伝子組換え）80 mg
効能又は効果（案）	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 強直性脊椎炎
用法及び用量（案）	〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉 通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。 なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。 〈強直性脊椎炎〉 通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。
剤形	注射剤
投与経路	皮下投与
製造販売業者の名称	日本イーライリリー株式会社

下線部：追加

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

1.6　外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 1
1.6.1　外国における申請・承認状況 1
1.6.2　外国における添付文書 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における申請・承認状況

トルツ皮下注 80 mg シリンジ及びトルツ皮下注 80 mg オートインジェクター（以下、本剤）は、2016 年 3 月に米国で尋常性乾癬に対して世界で最初に承認された。続いて、2016 年 4 月に欧州で尋常性乾癬に対して承認を取得した。2019 年 8 月時点で、本剤は、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の適応について、米国、欧州を含む 50 以上の国又は地域で承認を取得し、発売されている。

国内において、本剤は、2016 年 7 月に尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を効能又は効果として承認されており、2018 年 8 月には、同効能又は効果に対するイキセキズマブの効果が投与開始 12 週時点で不十分な場合、12 週以降のイキセキズマブ 80 mg の 2 週間隔投与を継続可能とする用法及び用量の一部変更が承認された。現時点で、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の適応、並びに当該用法及び用量変更については、日本を除く外国において承認されている国又は地域はない。

強直性脊椎炎の適応については、2019 年 8 月に米国において承認を取得している。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬の効能又は効果について、主要な国又は地域における 2019 年 8 月時点の申請・承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 主な国又は地域におけるトルツ皮下注の許認可状況（2019 年 8 月調査）

国/地域		尋常性乾癬	関節症性乾癬
		承認年月	承認年月
1	米国	2016 年 3 月	2017 年 12 月
2	EU*	2016 年 4 月	2018 年 1 月
3	オーストラリア	2016 年 9 月	2018 年 6 月
4	カナダ	2016 年 5 月	2018 年 3 月
5	韓国	2017 年 12 月	2018 年 12 月
6	スイス	2016 年 12 月	2018 年 6 月
7	台湾	2017 年 12 月	2018 年 8 月

*: EU 加盟国（オーストリア、ベルギー、ブルガリア、キプロス、クロアチア、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、英国）

1.6.2 外国における添付文書

本剤の米国における添付文書及び欧州における Summary of product characteristics（SmPC）の原文及び和訳、並びに企業中核データシートの原文を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use TALTZ safely and effectively. See full prescribing information for TALTZ.

TALTZ (ixekizumab) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2016

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------

Indications and Usage:	
Ankylosing Spondylitis (1.3)	08/2019
Dosage and Administration:	
Ankylosing Spondylitis (2.3)	08/2019
Warnings and Precautions:	
Infections (5.1)	08/2019
Inflammatory Bowel Disease (5.4)	08/2019

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

TALTZ® is a humanized interleukin-17A antagonist indicated for the treatment of adults with:

- moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy. (1.1)
- active psoriatic arthritis. (1.2)
- active ankylosing spondylitis. (1.3)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

Plaque Psoriasis

- Administer by subcutaneous injection. (2.1)
- Recommended dose is 160 mg (two 80 mg injections) at Week 0, followed by 80 mg at Weeks 2, 4, 6, 8, 10, and 12, then 80 mg every 4 weeks. (2.1)

Psoriatic Arthritis

- Recommended dose is 160 mg by subcutaneous injection (two 80 mg injections) at Week 0, followed by 80 mg every 4 weeks. (2.2)
- For psoriatic arthritis patients with coexistent moderate-to-severe plaque psoriasis, use the dosing regimen for plaque psoriasis. (2.1)
- TALTZ may be administered alone or in combination with a conventional DMARD (e.g., methotrexate). (2.2)

Ankylosing Spondylitis

- Recommended dose is 160 mg by subcutaneous injection (two 80 mg injections) at Week 0, followed by 80 mg every 4 weeks. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Autoinjector

- Injection: 80 mg/mL solution in a single-dose prefilled autoinjector. (3)

Prefilled Syringe

- Injection: 80 mg/mL solution in a single-dose prefilled syringe. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

Serious hypersensitivity reaction to ixekizumab or to any of the excipients. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Infections: Serious infections have occurred. Instruct patients to seek medical advice if signs or symptoms of clinically important chronic or acute infection occur. If a serious infection develops, discontinue TALTZ until the infection resolves. (5.1)
- Tuberculosis (TB): Evaluate for TB prior to initiating treatment. (5.2)
- Hypersensitivity: If a serious allergic reaction occurs, discontinue TALTZ immediately and initiate appropriate therapy. (5.3)
- Inflammatory Bowel Disease: Crohn's disease and ulcerative colitis, including exacerbations, occurred during clinical trials. Patients who are treated with TALTZ and have inflammatory bowel disease should be monitored closely. (5.4)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common (≥1%) adverse reactions associated with TALTZ treatment are injection site reactions, upper respiratory tract infections, nausea, and tinea infections. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-545-5979 (1-800-LillyRx) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- DRUG INTERACTIONS ----------

Live Vaccines: Live vaccines should not be given with TALTZ. (7.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved Medication Guide.

Revised: 08/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Plaque Psoriasis
- 1.2 Psoriatic Arthritis
- 1.3 Ankylosing Spondylitis

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Plaque Psoriasis
- 2.2 Psoriatic Arthritis
- 2.3 Ankylosing Spondylitis
- 2.4 Tuberculosis Assessment Prior to Initiation of TALTZ
- 2.5 Important Administration Instructions
- 2.6 Preparation for Use of TALTZ Autoinjector and Prefilled Syringe

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Infections
- 5.2 Pre-treatment Evaluation for Tuberculosis
- 5.3 Hypersensitivity
- 5.4 Inflammatory Bowel Disease
- 5.5 Immunizations

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity
- 6.3 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Live Vaccinations
- 7.2 Cytochrome P450 Substrates

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Plaque Psoriasis
- 14.2 Psoriatic Arthritis
- 14.3 Ankylosing Spondylitis

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Plaque Psoriasis

TALTZ® is indicated for the treatment of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy.

1.2 Psoriatic Arthritis

TALTZ is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis.

1.3 Ankylosing Spondylitis

TALTZ is indicated for the treatment of adult patients with active ankylosing spondylitis.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Plaque Psoriasis

TALTZ is administered by subcutaneous injection. The recommended dose is 160 mg (two 80 mg injections) at Week 0, followed by 80 mg at Weeks 2, 4, 6, 8, 10, and 12, then 80 mg every 4 weeks.

2.2 Psoriatic Arthritis

The recommended dose is 160 mg by subcutaneous injection (two 80 mg injections) at Week 0, followed by 80 mg every 4 weeks.

For psoriatic arthritis patients with coexistent moderate-to-severe plaque psoriasis, use the dosing regimen for plaque psoriasis *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

TALTZ may be administered alone or in combination with a conventional disease-modifying antirheumatic drug (cDMARD) (e.g., methotrexate).

2.3 Ankylosing Spondylitis

The recommended dose is 160 mg by subcutaneous injection (two 80 mg injections) at Week 0, followed by 80 mg every 4 weeks.

cDMARDs (e.g., sulfasalazine), corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and/or analgesics may be used during treatment with TALTZ.

2.4 Tuberculosis Assessment Prior to Initiation of TALTZ

Evaluate patients for tuberculosis (TB) infection prior to initiating treatment with TALTZ *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

2.5 Important Administration Instructions

There are two presentations for TALTZ (i.e., autoinjector and prefilled syringe). The TALTZ “Instructions for Use” for each presentation contains more detailed instructions on the preparation and administration of TALTZ *[see Instructions for Use]*.

TALTZ is intended for use under the guidance and supervision of a physician. Patients may self-inject after training in subcutaneous injection technique using the autoinjector or prefilled syringe. Administer each injection at a different anatomic location (such as upper arms, thighs or any quadrant of abdomen) than the previous injection, and not into areas where the skin is tender, bruised, erythematous, indurated or affected by psoriasis. Administration of TALTZ in the upper, outer arm may be performed by a caregiver or healthcare provider.

If a dose is missed, administer the dose as soon as possible. Thereafter, resume dosing at the regular scheduled time.

2.6 Preparation for Use of TALTZ Autoinjector and Prefilled Syringe

Before injection, remove TALTZ autoinjector or TALTZ prefilled syringe from the refrigerator and allow TALTZ to reach room temperature (30 minutes) without removing the needle cap.

Inspect TALTZ visually for particulate matter and discoloration prior to administration. TALTZ is a clear and colorless to slightly yellow solution. Do not use if the liquid contains visible particles, is discolored or cloudy (other than clear and colorless to slightly yellow). TALTZ does not contain preservatives, therefore discard any unused product remaining in the autoinjector or prefilled syringe.

Instruct patients using the autoinjector or prefilled syringe to inject the full amount (1 mL), which provides 80 mg of TALTZ, according to the directions provided in the Instructions for Use *[see Instructions for Use]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

TALTZ is a clear and colorless to slightly yellow solution available as:

Autoinjector

- Injection: 80 mg/mL solution of TALTZ in a single-dose prefilled autoinjector

Prefilled Syringe

- Injection: 80 mg/mL solution of TALTZ in a single-dose prefilled syringe

4 CONTRAINDICATIONS

TALTZ is contraindicated in patients with a previous serious hypersensitivity reaction, such as anaphylaxis, to ixekizumab or to any of the excipients *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infections

TALTZ may increase the risk of infection. In clinical trials in patients with plaque psoriasis, the TALTZ group had a higher rate of infections than the placebo group (27% vs. 23%). Upper respiratory tract infections, oral candidiasis, conjunctivitis and tinea infections occurred more frequently in the TALTZ group than in the placebo group. A similar increase in risk of infection was seen in placebo-controlled trials in patients with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Instruct patients treated with TALTZ to seek medical advice if signs or symptoms of clinically important chronic or acute infection occur. If a patient develops a serious infection or is not responding to standard therapy, monitor the patient closely and discontinue TALTZ until the infection resolves.

5.2 Pre-treatment Evaluation for Tuberculosis

Evaluate patients for tuberculosis (TB) infection prior to initiating treatment with TALTZ. Do not administer to patients with active TB infection. Initiate treatment of latent TB prior to administering TALTZ. Consider anti-TB therapy prior to initiating TALTZ in patients with a past history of latent or active TB in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed. Patients receiving TALTZ should be monitored closely for signs and symptoms of active TB during and after treatment.

5.3 Hypersensitivity

Serious hypersensitivity reactions, including angioedema and urticaria (each ≤0.1%), occurred in the TALTZ group in clinical trials. Anaphylaxis, including cases leading to hospitalization, has been reported in post marketing use with TALTZ *[see Adverse Reactions (6.1, 6.3)]*. If a serious hypersensitivity reaction occurs, discontinue TALTZ immediately and initiate appropriate therapy.

5.4 Inflammatory Bowel Disease

During TALTZ treatment, monitor for onset or exacerbation of inflammatory bowel disease. Crohn's disease and ulcerative colitis, including exacerbations, occurred at a greater frequency in the TALTZ 80 mg Q2W group (Crohn's disease 0.1%, ulcerative colitis 0.2%) than the placebo group (0%) during the 12-week, placebo-controlled period in clinical trials in patients with plaque psoriasis. In patients with ankylosing spondylitis, Crohn's disease and ulcerative colitis, including exacerbations, occurred in 2 patients (1.0%) and 1 patient (0.5%), respectively, in the TALTZ 80 mg Q4W group and 1 patient (0.5%) and 0%, respectively, in the placebo group during the 16-week, placebo-controlled period in clinical trials. Of these patients, serious events occurred in 1 patient in the TALTZ 80 mg Q4W group and 1 patient in the placebo group.

5.5 Immunizations

Prior to initiating therapy with TALTZ, consider completion of all age appropriate immunizations according to current immunization guidelines. Avoid use of live vaccines in patients treated with TALTZ. No data are available on the response to live vaccines.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse drug reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.3)]*
- Inflammatory Bowel Disease *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying and controlled conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Plaque Psoriasis

Weeks 0 to 12:

Three placebo-controlled trials in subjects with plaque psoriasis were integrated to evaluate the safety of TALTZ compared to placebo for up to 12 weeks. A total of 1167 subjects (mean age 45 years; 66% men; 94% White) with plaque psoriasis received TALTZ (160 mg at Week 0, 80 mg every 2 weeks [Q2W] for 12 weeks) subcutaneously. In two of the

trials, the safety of TALTZ (use up to 12 weeks) was also compared with an active comparator, U.S. approved etanercept *[see Clinical Studies (14)]*.

In the 12-week, placebo-controlled period, adverse events occurred in 58% of the TALTZ Q2W group (2.5 per subject-year of follow-up) compared with 47% of the placebo group (2.1 per subject-year of follow-up). Serious adverse events occurred in 2% of the TALTZ group (0.07 per subject-year of follow-up), and in 2% of the placebo group (0.07 per subject-year of follow-up).

Table 1 summarizes the adverse reactions that occurred at a rate of at least 1% and at a higher rate in the TALTZ group than in the placebo group during the 12-week placebo-controlled period of the pooled clinical trials.

Table 1: Adverse Reactions Occurring in ≥1% of the TALTZ Group and More Frequently than in the Placebo Group in the Plaque Psoriasis Clinical Trials through Week 12

Adverse Reactions	TALTZ 80 mg Q2W (N=1167) n (%)	Etanercept[b] (N=287) n (%)	Placebo (N=791) n (%)
Injection site reactions	196 (17)	32 (11)	26 (3)
Upper respiratory tract infections[a]	163 (14)	23 (8)	101 (13)
Nausea	23 (2)	1 (<1)	5 (1)
Tinea infections	17 (2)	0	1 (<1)

[a] Upper respiratory tract infections cluster includes nasopharyngitis and rhinovirus infection.
[b] U.S. approved etanercept.

Adverse reactions that occurred at rates less than 1% in the TALTZ group and more frequently than in the placebo group during the 12-week induction period included rhinitis, oral candidiasis, urticaria, influenza, conjunctivitis, inflammatory bowel disease, and angioedema.

Weeks 13 to 60:

A total of 332 subjects received the recommended maintenance regimen of TALTZ 80 mg dosed every 4 weeks.

During the maintenance period (Weeks 13 to 60), adverse events occurred in 80% of subjects treated with TALTZ (1.0 per subject-year of follow-up) compared to 58% of subjects treated with placebo (1.1 per subject-year of follow-up). Serious adverse events were reported in 4% of subjects treated with TALTZ (0.05 per subject-year of follow-up) and none in the subjects treated with placebo.

Weeks 0 to 60:

Over the entire treatment period (Weeks 0 to 60), adverse events were reported in 67% of subjects treated with TALTZ (1.4 per subject-year of follow-up) compared to 48% of subjects treated with placebo (2.0 per subject-year of follow-up). Serious adverse events were reported in 3% of subjects treated with TALTZ (0.06 per subject-year of follow-up), and in 2% of subjects treated with placebo (0.06 per subject-year of follow-up).

Specific Adverse Drug Reactions:

Injection Site Reactions

The most frequent injection site reactions were erythema and pain. Most injection site reactions were mild-to-moderate in severity and did not lead to discontinuation of TALTZ.

Infections

In the 12-week, placebo-controlled period of the clinical trials in plaque psoriasis, infections occurred in 27% of subjects treated with TALTZ (1.2 per subject-year of follow-up) compared to 23% of subjects treated with placebo (1.0 per subject-year of follow-up). Serious infections occurred in 0.4% of subjects treated with TALTZ (0.02 per subject-year of follow-up) and in 0.4% of subjects treated with placebo (0.02 per subject-year of follow-up) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

During the maintenance treatment period (Weeks 13 to 60), infections occurred in 57% of subjects treated with TALTZ (0.70 per subject-year of follow-up) compared to 32% of subjects treated with placebo (0.61 per subject-year of follow-up). Serious infections occurred in 0.9% of subjects treated with TALTZ (0.01 per subject-year of follow-up) and none in the subjects treated with placebo.

Over the entire treatment period (Weeks 0 to 60), infections were reported in 38% of subjects treated with TALTZ (0.83 per subject-year of follow-up) compared to 23% of subjects treated with placebo (1.0 per subject-year of follow-up). Serious infections occurred in 0.7% of subjects treated with TALTZ (0.02 per subject-year of follow-up), and in 0.4% of subject treated with placebo (0.02 per subject-year of follow-up).

Laboratory Assessment of Cytopenia

Neutropenia

Over the entire treatment period (Weeks 0 to 60), neutropenia occurred in 11% of subjects treated with TALTZ (0.24 per subject-year of follow-up) compared to 3% of subjects treated with placebo (0.14 per subject-year of follow-up).

In subjects treated with TALTZ, the incidence rate of neutropenia during Weeks 13 to 60 was lower than the incidence rate during Weeks 0 to 12.

In the 12-week, placebo-controlled period, neutropenia ≥ Grade 3 (<1,000 cells/mm^3) occurred in 0.2% of the TALTZ group (0.007 per subject-year of follow-up) compared to 0.1% of the placebo group (0.006 per subject-year of follow-up). The majority of cases of neutropenia were either Grade 2 (2% for TALTZ 80 mg Q2W versus 0.3% for placebo; ≥1,000 to <1,500 cells/mm^3) or Grade 1 (7% for TALTZ 80 mg Q2W versus 3% for placebo; ≥1,500 cells/mm^3 to <2,000 cells/mm^3). Neutropenia in the TALTZ group was not associated with an increased rate of infection compared to the placebo group.

Thrombocytopenia

Ninety eight percent of cases of thrombocytopenia were Grade 1 (3% for TALTZ 80 mg Q2W versus 1% for placebo; ≥75,000 cells/mm^3 to <150,000 cells/mm^3). Thrombocytopenia in subjects treated with TALTZ was not associated with an increased rate of bleeding compared to subjects treated with placebo.

Active Comparator Trials

In the two clinical trials that included an active comparator, the rate of serious adverse events during weeks zero to twelve was 0.7% for U.S. approved etanercept and 2% for TALTZ 80 mg Q2W, and the rate of discontinuation from adverse events was 0.7% for U.S. approved etanercept and 2% for TALTZ 80 mg Q2W. The incidence of infections was 18% for U.S. approved etanercept and 26% for TALTZ 80 mg Q2W. The rate of serious infections was 0.3% for both TALTZ 80 mg Q2W and U.S. approved etanercept.

Psoriatic Arthritis

TALTZ was studied in two placebo-controlled trials in patients with psoriatic arthritis. A total of 678 patients were studied (454 patients on TALTZ and 224 on placebo). A total of 229 patients in these trials received TALTZ 160 mg at Week 0, followed by 80 mg every 4 weeks (Q4W). Overall, the safety profile observed in patients with psoriatic arthritis treated with TALTZ Q4W is consistent with the safety profile in patients with plaque psoriasis with the exception of the frequencies of influenza (1.3%) and conjunctivitis (1.3%).

Ankylosing Spondylitis

TALTZ was studied in two placebo-controlled trials in patients with ankylosing spondylitis. A total of 566 patients were studied (376 patients on TALTZ and 190 on placebo). A total of 195 patients in these trials received TALTZ 80 or 160 mg at Week 0, followed by 80 mg every 4 weeks (Q4W). Overall, the safety profile observed in patients with ankylosing spondylitis treated with TALTZ Q4W is consistent with the safety profile in patients with plaque psoriasis.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins there is the potential for immunogenicity with TALTZ. The assay to test for neutralizing antibodies has limitations detecting neutralizing antibodies in the presence of ixekizumab; therefore, the incidence of neutralizing antibodies development could be underestimated.

Plaque Psoriasis Population

By Week 12, approximately 9% of subjects treated with TALTZ every 2 weeks developed antibodies to ixekizumab. Approximately 22% of subjects treated with TALTZ at the recommended dosing regimen developed antibodies to ixekizumab during the 60-week treatment period. The clinical effects of antibodies to ixekizumab are dependent on the antibody titer; higher antibody titers were associated with decreasing drug concentration and clinical response.

Of the subjects who developed antibodies to ixekizumab during the 60-week treatment period, approximately 10%, which equates to 2% of subjects treated with TALTZ at the recommended dosing regimen, had antibodies that were classified as neutralizing. Neutralizing antibodies were associated with reduced drug concentrations and loss of efficacy.

Psoriatic Arthritis Population

For subjects treated with TALTZ 80 mg every 4 weeks for up to 52 weeks (PsA1), 11% developed anti-drug antibodies, and 8% had confirmed neutralizing antibodies.

Ankylosing Spondylitis Population

For patients treated with TALTZ 80 mg every 4 weeks for up to 16 weeks (AS1, AS2), 5.2% developed anti-drug antibodies, and 1.5% had neutralizing antibodies.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of incidence of antibodies to TALTZ across indications or with the incidences of antibodies to other products may be misleading.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of TALTZ. Because the reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to TALTZ exposure.

Immune system disorders: anaphylaxis *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.3)]*.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Live Vaccinations

Avoid use of live vaccines in patients treated with TALTZ *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

7.2 Cytochrome P450 Substrates

The formation of CYP450 enzymes can be altered by increased levels of certain cytokines (e.g., IL-1, IL-6, IL-10, TNFα, IFN) during chronic inflammation. Thus, TALTZ, an antagonist of IL-17A, could normalize the formation of CYP450 enzymes.

Therefore, upon initiation or discontinuation of TALTZ in patients who are receiving concomitant drugs which are CYP450 substrates, particularly those with a narrow therapeutic index, consider monitoring for effect (e.g., for warfarin) or drug concentration (e.g., for cyclosporine) and consider dosage modification of the CYP450 substrate.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on TALTZ use in pregnant women to inform any drug associated risks. Human IgG is known to cross the placental barrier; therefore, TALTZ may be transmitted from the mother to the developing fetus. An embryofetal development study conducted in pregnant monkeys at doses up to 19 times the maximum recommended human dose (MRHD) revealed no evidence of harm to the developing fetus. When dosing was continued until parturition, neonatal deaths were observed at 1.9 times the MRHD *[see Data]*. The clinical significance of these nonclinical findings is unknown.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

An embryofetal development study was conducted in cynomolgus monkeys administered ixekizumab. No malformations or embryofetal toxicity were observed in fetuses from pregnant monkeys administered ixekizumab weekly by subcutaneous injection during organogenesis to near parturition at doses up to 19 times the MRHD (on a mg/kg basis of 50 mg/kg/week). Ixekizumab crossed the placenta in monkeys.

In a pre- and post-natal development toxicity study, pregnant cynomolgus monkeys were administered weekly subcutaneous doses of ixekizumab up to 19 times the MRHD from the beginning of organogenesis to parturition. Neonatal deaths occurred in the offspring of two monkeys administered ixekizumab at 1.9 times the MRHD (on a mg/kg basis of 5 mg/kg/week) and two monkeys administered ixekizumab at 19 times the MRHD (on a mg/kg basis of 50 mg/kg/week). These neonatal deaths were attributed to early delivery, trauma, or congenital defect. The clinical significance of these findings is unknown. No ixekizumab-related effects on functional or immunological development were observed in the infants from birth through 6 months of age.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of ixekizumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Ixekizumab was detected in the milk of lactating cynomolgus monkeys. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TALTZ and any potential adverse effects on the breastfed infant from TALTZ or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of TALTZ in pediatric patients (<18 years of age) have not been evaluated.

8.5 Geriatric Use

Of the 4204 psoriasis subjects exposed to TALTZ, a total of 301 were 65 years or older, and 36 subjects were 75 years or older. Although no differences in safety or efficacy were observed between older and younger subjects, the number of subjects aged 65 and over is not sufficient to determine whether they respond differently from younger subjects *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

In the event of overdosage, monitor the patient for any signs or symptoms of adverse reactions and institute appropriate symptomatic treatment immediately.

11 DESCRIPTION

Ixekizumab is a humanized immunoglobulin G subclass 4 (IgG4) monoclonal antibody (mAb) with neutralizing activity against IL-17A. Ixekizumab is produced by recombinant DNA technology in a recombinant mammalian cell line and purified using standard technology for bioprocessing. Ixekizumab is comprised of two identical light chain polypeptides of 219 amino acids each and two identical heavy chain polypeptides of 445 amino acids each, and has a molecular weight of 146,158 Daltons for the protein backbone of the molecule.

TALTZ injection is a sterile, preservative free, clear and colorless to slightly yellow solution, for subcutaneous use available as 80 mg of ixekizumab in a 1 mL single-dose prefilled autoinjector or a single-dose prefilled syringe. The prefilled autoinjector and prefilled syringe each contain a 1 mL glass syringe with a fixed 27 gauge ½ inch needle. The TALTZ 80 mg prefilled autoinjector and prefilled syringe are manufactured to deliver 80 mg of ixekizumab.

Each mL is composed of ixekizumab (80 mg); Citric Acid Anhydrous, USP (0.51 mg); Polysorbate 80, USP (0.3 mg); Sodium Chloride, USP (11.69 mg); Sodium Citrate Dihydrate, USP (5.11 mg); and Water for Injection, USP. The TALTZ solution has a pH of 5.3 – 6.1.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Ixekizumab is a humanized IgG4 monoclonal antibody that selectively binds with the interleukin 17A (IL-17A) cytokine and inhibits its interaction with the IL-17 receptor. IL-17A is a naturally occurring cytokine that is involved in normal inflammatory and immune responses. Ixekizumab inhibits the release of proinflammatory cytokines and chemokines.

12.2 Pharmacodynamics

No formal pharmacodynamic studies have been conducted with TALTZ.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic (PK) properties of ixekizumab were similar across the plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis indications.

Absorption

Following a single subcutaneous dose of 160 mg in subjects with plaque psoriasis, ixekizumab reached peak mean (±SD) serum concentrations (C_{max}) of 16.2 ±6.6 mcg/mL by approximately 4 days post dose.

Steady-state concentrations were achieved by Week 8 following the 160 mg starting dose and 80 mg every 2 weeks dosing regimen; the mean ±SD steady-state trough concentration was 9.3 ±5.3 mcg/mL. Steady-state concentrations were achieved approximately 10 weeks after switching from the 80 mg every 2 weeks dosing regimen to the 80 mg every 4 weeks dosing regimen at Week 12. The mean ±SD steady-state trough concentration was 3.5 ±2.5 mcg/mL.

In studies of subjects with plaque psoriasis, ixekizumab bioavailability ranged from 60% to 81% following subcutaneous injection. Administration of ixekizumab via injection in the thigh achieved a higher bioavailability relative to that achieved using other injection sites including the arm and abdomen.

Distribution

The mean (geometric CV%) volume of distribution at steady-state was 7.11 L (29%) in subjects with plaque psoriasis.

Elimination

The metabolic pathway of ixekizumab has not been characterized. As a humanized IgG4 monoclonal antibody ixekizumab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

The mean systemic clearance was 0.39 L/day (37%) and the mean (geometric CV%) half-life was 13 days (40%) in subjects with plaque psoriasis.

Weight

Ixekizumab clearance and volume of distribution increase as body weight increases.

Dose Linearity

Ixekizumab exhibited dose-proportional pharmacokinetics in subjects with plaque psoriasis over a dose range from 5 mg (not the recommended dose) to 160 mg following subcutaneous administration.

Specific Populations

Age: Geriatric Population

Population pharmacokinetic analysis indicated that age did not significantly influence the clearance of ixekizumab in adult subjects with plaque psoriasis. Subjects who are 65 years or older had a similar ixekizumab clearance as compared to subjects less than 65 years old.

Renal or Hepatic Impairment

No formal trial of the effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of ixekizumab was conducted.

Drug Interaction Studies

Drug interaction studies have not been conducted with TALTZ.

Population PK data analyses indicated that the clearance of ixekizumab was not impacted by concomitant administration of methotrexate, or by prior exposure to methotrexate or adalimumab in patients with psoriatic arthritis.

Population PK data analyses indicated that the clearance of ixekizumab was not impacted by concomitant administration of oral corticosteroids, NSAIDs, or cDMARDs (sulfasalazine and methotrexate) in patients with ankylosing spondylitis.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Animal studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic or mutagenic potential of TALTZ. Moreover published literature is mixed on potential effects on malignancy risk due to the inhibition of IL-17A activity, the pharmacological action of TALTZ. Some published literature suggests that IL-17A directly promotes cancer cell invasion, suggesting a potential beneficial effect by TALTZ, whereas other reports indicate IL-17A promotes T-cell mediated tumor rejection, suggesting a potential adverse effect by TALTZ. However, neutralization of IL-17A with TALTZ has not been studied in these models. Depletion of IL-17A with a neutralizing antibody inhibited tumor development in mice, suggesting a potential beneficial effect by TALTZ. The relevance of experimental findings in mouse models for malignancy risk in humans is unknown.

No effects on fertility parameters such as reproductive organs, menstrual cycle length, or sperm analysis were observed in sexually mature cynomolgus monkeys that were administered ixekizumab for 13 weeks at a subcutaneous dose of 50 mg/kg/week (19 times the MRHD on a mg/kg basis). The monkeys were not mated to evaluate fertility.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Plaque Psoriasis

Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials, Trials 1, 2, and 3 (NCT 01474512, NCT 01597245, NCT 01646177), enrolled a total of 3866 subjects 18 years of age and older with plaque psoriasis who had a minimum body surface area involvement of 10%, a static Physician Global Assessment (sPGA) score of ≥3 in the overall assessment (plaque thickness/induration, erythema, and scaling) of psoriasis on a severity scale of 0 to 5, a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥12, and who were candidates for phototherapy or systemic therapy.

In all three trials, subjects were randomized to either placebo or TALTZ (80 mg every 2 weeks [Q2W]) for 12 weeks, following a 160 mg starting dose. In the two active comparator trials (Trials 2 and 3), subjects were also randomized to receive U.S. approved etanercept 50 mg twice weekly for 12 weeks.

All three trials assessed the changes from baseline to Week 12 in the two co-primary endpoints: 1) PASI 75, the proportion of subjects who achieved at least a 75% reduction in the PASI composite score that takes into consideration both the percentage of body surface area affected and the nature and severity of psoriatic changes (induration, erythema and scaling) within the affected regions, and 2) sPGA of “0” (clear) or “1” (minimal), the proportion of subjects with an sPGA 0 or 1 and at least a 2-point improvement.

Other evaluated outcomes included the proportion of subjects with an sPGA score of 0 (clear), a reduction of at least 90% in PASI (PASI 90), a reduction of 100% in PASI (PASI 100), and an improvement of itch severity as measured by a reduction of at least 4 points on an 11-point itch Numeric Rating Scale.

Subjects in all treatment groups had a median baseline PASI score ranging from approximately 17 to 18. Baseline sPGA score was severe or very severe in 51% of subjects in Trial 1, 50% in Trial 2, and 48% in Trial 3.

Of all subjects, 44% had received prior phototherapy, 49% had received prior conventional systemic therapy, and 26% had received prior biologic therapy for the treatment of psoriasis. Of the subjects who had received prior biologic therapy, 15% had received at least one anti-TNF alpha agent, and 9% had received an anti-IL 12/IL23. A total of 23% of study subjects had a history of psoriatic arthritis.

Clinical Response at Week 12

The results of Trials 1, 2, and 3 are presented in Table 2.

Table 2: Efficacy Results at Week 12 in Adults with Plaque Psoriasis in Trials 1, 2, and 3; NRI[a]

	Trial 1		Trial 2		Trial 3	
	TALTZ 80 mg[c] Q2W (N=433) n (%)	**Placebo (N=431) n (%)**	**TALTZ 80 mg[c] Q2W (N=351) n (%)**	**Placebo (N=168) n (%)**	**TALTZ 80 mg[c] Q2W (N=385) n (%)**	**Placebo (N=193) n (%)**
sPGA of "0" (clear) or "1" (minimal)[b]	354 (82)	14 (3)	292 (83)	4 (2)	310 (81)	13 (7)
sPGA of "0" (clear)	160 (37)	0	147 (42)	1 (1)	155 (40)	0
PASI 75[b]	386 (89)	17 (4)	315 (90)	4 (2)	336 (87)	14 (7)
PASI 90	307 (71)	2 (1)	248 (71)	1 (1)	262 (68)	6 (3)
PASI 100	153 (35)	0	142 (40)	1 (1)	145 (38)	0

[a] Abbreviations: N = number of patients in the intent-to-treat population; NRI = Non-Responder Imputation.
[b] Co-primary endpoints.
[c] At Week 0, subjects received 160 mg of TALTZ.

Examination of age, gender, race, body weight, and previous treatment with a biologic did not identify differences in response to TALTZ among these subgroups at Week 12.

Subjects treated with TALTZ 80 mg Q2W experienced improvement in itch severity when compared to placebo at Week 12.

An integrated analysis of the U.S. sites in the two active comparator studies using U.S. approved etanercept, TALTZ demonstrated superiority to U.S. approved etanercept (50 mg twice weekly) on sPGA and PASI scores during the 12 week treatment period. The respective response rates for TALTZ 80 mg Q2W and U.S. approved etanercept 50 mg twice weekly were: sPGA of 0 or 1 (73% and 27%); PASI 75 (87% and 41%); sPGA of 0 (34% and 5%); PASI 90 (64% and 18%), and PASI 100 (34% and 4%).

Maintenance and Durability of Response

To evaluate the maintenance and durability of response, subjects originally randomized to TALTZ and who were responders at Week 12 (i.e., sPGA of 0 or 1) in Trial 1 and Trial 2 were re-randomized to an additional 48 weeks of either a maintenance dose of TALTZ 80 mg Q4W (every 4 weeks) or placebo. Non-responders (sPGA >1) at Week 12 and subjects who relapsed (sPGA ≥3) during the maintenance period were placed on TALTZ 80 mg Q4W.

For responders at Week 12, the percentage of subjects who maintained this response (sPGA 0 or 1) at Week 60 (48 weeks following re-randomization) in the integrated trials (Trial 1 and Trial 2) was higher for subjects treated with TALTZ 80 mg Q4W (75%) compared to those treated with placebo (7%).

For responders at Week 12 who were re-randomized to treatment withdrawal (i.e., placebo), the median time to relapse (sPGA ≥3) was 164 days in the integrated trials. Among these subjects, 66% regained a response of at least 0 or 1 on the sPGA within 12 weeks of restarting treatment with TALTZ 80 mg Q4W.

Psoriasis Involving the Genital Area

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (Trial 4) was conducted in 149 adult subjects with plaque psoriasis who had a minimum body surface area (BSA) involvement of 1%, a sPGA score of ≥3 (moderate psoriasis), a sPGA of Genitalia score of ≥3 (moderate psoriasis involving the genital area), who failed to respond to or were intolerant of at least one topical therapy used for treatment of psoriasis affecting the genital area, and who were candidates for phototherapy and/or systemic therapy.

Subjects had a median baseline PASI score of approximately 12. Baseline BSA involvement was at least 10% for approximately 60% of the enrolled subjects. Baseline sPGA of Genitalia score was severe or very severe in approximately 42% of the subjects; baseline sPGA score was severe or very severe in approximately 47% of the subjects.

Subjects randomized to TALTZ received an initial dose of 160 mg followed by 80 mg every 2 weeks for 12 weeks. The trial evaluated the primary endpoint of the proportion of subjects who achieved a "0" (clear) or "1" (minimal) response at Week 12 on sPGA of Genitalia. Other evaluated outcomes at Week 12 included the proportion of subjects who achieved a sPGA score of "0" (clear) or "1" (minimal), improvement of genital itch severity as measured by a reduction of at least 4 points in the 11-point Genital Psoriasis Symptoms Scale (GPSS) score Itch numeric rating scale (NRS), and the patient-perceived impact of psoriasis affecting the genital area on limiting frequency of sexual activity (intercourse or other activities) as measured by the Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire (GenPs-SFQ) Item 2 (In the past week how often did your genital psoriasis limit the frequency of your sexual activity?). SFQ Item 2 score ranges from 0 to 4 (0=never, 1=rarely, 2=sometimes, 3=often, 4=always); where higher scores indicate greater limitations on the frequency of sexual activity in the past week.

The results of Trial 4 are presented in Table 3.

Table 3: Efficacy Results at Week 12 in Adults with Genital Psoriasis in Trial 4; NRI[a]

Endpoints	TALTZ 80 mg Q2W[b] n (%)	Placebo n (%)
Number of subjects randomized	**N=75**	**N=74**
sPGA of Genitalia "0" (clear) or "1" (minimal)	55 (73%)	6 (8%)
sPGA "0" (clear) or "1" (minimal)	55 (73%)	2 (3%)
Number of subjects with baseline GPSS[a] Itch NRS Score ≥4	**N=56**	**N=51**
GPSS Genital Itch (≥4 point improvement)	31 (55%)	3 (6%)
Number of subjects with baseline GenPs-SFQ[a] Item 2 Score ≥2	**N=37**	**N=42**
GenPs-SFQ Item 2 score "0" (never) or "1" (rarely)	29 (78%)	9 (21%)

[a] Abbreviations: NRI = Non-Responder Imputation; GPSS = Genital Psoriasis Symptoms Scale; GenPs-SFQ = Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire.

[b] At Week 0, subjects received 160 mg of TALTZ, followed by 80 mg every 2 weeks for 12 weeks.

14.2 Psoriatic Arthritis

The safety and efficacy of TALTZ were assessed in 679 patients, in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies (PsA1 and PsA2) in adult patients, age 18 years and older with active psoriatic arthritis (at least 3 swollen and at least 3 tender joints) despite non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), corticosteroid or disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy. Patients in these studies had a diagnosis of PsA for at least 6 months across both studies. At baseline, 60% and 23% of the patients had enthesitis and dactylitis, respectively. In PsA2, all patients discontinued previous treatment with anti-TNFα agents due to either inadequate response or intolerance. In addition, approximately 47% of patients from both studies had concomitant methotrexate (MTX) use.

PsA1 Study (NCT 01695239) evaluated 417 biologic-naive patients, who were treated with either TALTZ 160 mg at Week 0 followed by 80 mg every 2 weeks (Q2W) or 4 weeks (Q4W), adalimumab 40 mg every 2 weeks, or placebo. PsA2 Study (NCT 02349295) evaluated 363 anti-TNFα experienced patients, who were treated with TALTZ 160 mg at Week 0 followed by 80 mg every 2 or 4 weeks, or placebo. Patients receiving placebo were re-randomized to receive TALTZ (80 mg every 2 or 4 weeks) at Week 16 or Week 24 based on responder status. The primary endpoint was the percentage of patients achieving an ACR20 response at Week 24.

Clinical Response

In both studies, patients treated with TALTZ 80 mg Q4W demonstrated a greater clinical response including ACR20, ACR50, and ACR70 compared to placebo at Week 24 (Table 4). In PsA2, responses were seen regardless of prior anti-TNFα exposure.

Table 4: Responses[a] at Week 12 and 24; NRI[b]

	PsA1 – anti-TNFα naive			PsA2 – anti-TNFα – experienced		
	TALTZ 80 mg[c] Q4W (N=107)	Placebo (N=106)	Difference from placebo (95% CI)	TALTZ 80 mg[c] Q4W (N=122)	Placebo (N=118)	Difference from placebo (95% CI)
ACR20 response						
Week 12 (%)	57	31	26 (13, 39)	50	22	28 (16, 40)
Week 24 (%)	58	30	28 (15, 41)	53	20	34 (22, 45)
ACR50 response						
Week 12 (%)	34	5	29 (19, 39)	31	3	28 (19, 37)
Week 24 (%)	40	15	25 (14, 37)	35	5	30 (21, 40)
ACR70 response						
Week 12 (%)	15	0	15 (8, 22)	15	2	13 (6, 20)
Week 24 (%)	23	6	18 (9, 27)	22	0	22 (15, 30)

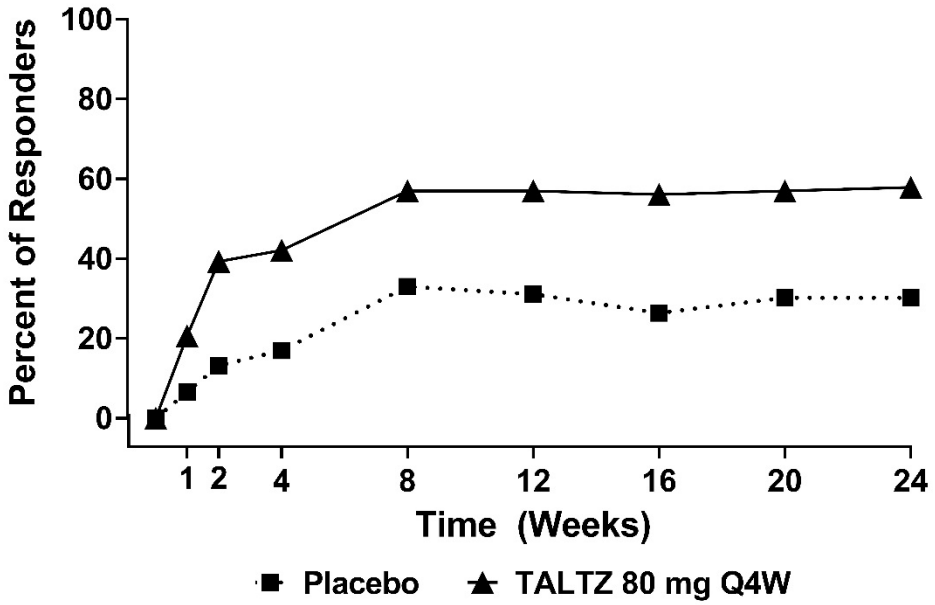
[a] Patients who met escape criteria (less than 20% improvement in tender and swollen joint counts) at Week 16 or had missing data at Week 24 were considered non-responders at Week 24.

[b] Abbreviations: N = number of patients in the intent-to-treat population; NRI = Non-Responder Imputation.

[c] At Week 0, patients received 160 mg of TALTZ.

The percentage of patients achieving ACR20 response by visit is shown in Figure 1.

Figure 1: Percent of Patients Achieving ACR20 Response[a] in PsA1 Through Week 24



[a] Patients who met escape criteria (less than 20% improvement in tender and swollen joint counts) at Week 16 or had missing data at Week 24 were considered non-responders at Week 24.

The improvements in the components of the ACR response criteria are shown in Table 5.

Table 5: Efficacy results in ACR Components at Week 12 and 16

	PsA1		PsA2	
	TALTZ 80 mg[a] Q4W (N=107)	Placebo (N=106)	TALTZ 80 mg[a] Q4W (N=122)	Placebo (N=118)
No. of Swollen Joints				
Baseline	11.4	10.6	13.1	10.3
Mean Change at Week 12	-6.2	-3.2	-5.8	-2.6
Mean Change at Week 16	-6.2	-3.0	-7.4	-2.6
No. of Tender Joints				
Baseline	20.5	19.2	22.0	23.0
Mean Change at Week 12	-10.3	-3.5	-9.4	-5.4
Mean Change at Week 16	-9.7	-4.0	-10.1	-3.0
Patient's Assessment of Pain				
Baseline	60.1	58.5	63.9	63.9
Mean Change at Week 12	-26.6	-9.1	-29.8	-11.9
Mean Change at Week 16	-26.1	-10.6	-30.1	-12.3
Patient Global Assessment				
Baseline	62.7	61.1	66.4	64.1
Mean Change at Week 12	-29.7	-11.1	-34.5	-10.7
Mean Change at Week 16	-30.4	-13.2	-35.3	-15.7
Physician Global Assessment				
Baseline	57.6	55.9	60.3	58.9
Mean Change at Week 12	-34.0	-16.6	-34.4	-15.9
Mean Change at Week 16	-35.5	-16.5	-32.9	-9.7
Disability Index (HAQ-DI)[b]				
Baseline	1.2	1.2	1.2	1.2
Mean Change at Week 12	-0.4	-0.1	-0.4	-0.1
Mean Change at Week 16	-0.4	-0.1	-0.5	-0.1

CRP (mg/L)				
Baseline	12.8	15.1	17.0	12.1
Mean Change at Week 12	-8.8	-3.2	-11.4	-4.3
Mean Change at Week 16	-9.3	-3.2	-11.2	-5.9

[a] At Week 0, subjects received 160 mg of TALTZ.

[b] Disability Index of the Health Assessment Questionnaire; 0 = best, 3 = worst, measures the patient's ability to perform the following: dress/groom, arise, eat, walk, reach, grip, maintain hygiene, and maintain daily activity.

Treatment with TALTZ resulted in improvement in dactylitis and enthesitis in patients with pre-existing dactylitis or enthesitis.

Treatment with TALTZ 80 mg Q4W resulted in an improvement in psoriatic skin lesions in patients with PsA.

Radiographic Response

Radiographic changes were assessed in PsA1. Inhibition of progression of structural damage was assessed radiographically and expressed as the change in modified total Sharp score (mTSS) at Week 16, compared to baseline. The total Sharp score was modified for psoriatic arthritis by addition of hand distal interphalangeal (DIP) joints.

TALTZ 80 mg Q4W inhibited the progression of structural joint damage (mTSS) compared to placebo at Week 16. The adjusted mean change from baseline in the mTSS was 0.13 for TALTZ 80 mg Q4W and 0.36 for placebo (difference in means TALTZ minus placebo: -0.23, 95% CI: (-0.42, -0.04)).

Physical Function

TALTZ treated patients showed improvement in physical function compared to patients treated with placebo as assessed by the Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) at Week 12 and 24. In both studies, the proportion of HAQ-DI responders (≥0.35 improvement in HAQ-DI score) was greater in the TALTZ 80 mg Q4W groups compared to placebo at week 12 and 24.

Other Health-Related Outcomes

General health status was assessed by the Short Form health survey (SF-36). At Week 12 in PsA1 and PsA2, patients treated with TALTZ showed greater improvement from baseline in the SF-36 physical component summary (PCS) score compared to patients treated with placebo but this improvement was not consistent in both studies for the SF-36 mental component summary (MCS) score. At Week 12, there was consistent evidence of effect in the physical-functioning, role-physical, bodily-pain, and general health domains but not in the social-functioning, role-emotional, vitality, and mental health domains.

14.3 Ankylosing Spondylitis

The safety and efficacy of TALTZ were assessed in 567 patients, in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies (AS1 and AS2) in adult patients, age 18 years and older with active ankylosing spondylitis. Patients had active disease as defined by the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥4 despite non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), corticosteroid, or disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy. At baseline, patients had symptoms of AS for an average of 17 years across both studies. At baseline, approximately 32% of the patients were on a concomitant cDMARD. In AS2, all patients discontinued previous treatment with 1 or 2 TNF inhibitors due to either inadequate response or intolerance.

AS1 Study (NCT 02696785) evaluated 341 biologic-naive patients, who were treated with either TALTZ 80 mg or 160 mg at Week 0 followed by 80 mg every 2 weeks (Q2W) or 4 weeks (Q4W), adalimumab 40 mg every 2 weeks, or with placebo. Patients receiving placebo were re-randomized at Week 16 to receive TALTZ (160 mg starting dose, followed by 80 mg Q2W or Q4W). Patients receiving adalimumab were re-randomized at Week 16 to receive TALTZ (80 mg Q2W or Q4W). AS2 Study (NCT 02696798) evaluated 316 TNF-inhibitor experienced patients (90% were inadequate responders and 10% were intolerant to TNF inhibitors). All patients were treated with TALTZ 80 or 160 mg at Week 0 followed by 80 mg Q2W or Q4W, or with placebo. Patients receiving placebo were re-randomized at Week 16 to receive TALTZ (160 mg initial dose, followed by 80 mg Q2W or Q4W). The primary endpoint in both studies was the percentage of patients achieving an Assessment of Spondyloarthritis International Society 40 (ASAS40) response at Week 16.

Clinical Response

In both studies, patients treated with TALTZ 80 mg Q4W demonstrated greater improvements in ASAS40 and ASAS20 responses compared to placebo at Week 16 (Table 6). Responses were seen regardless of concomitant therapies. In AS2, responses were seen regardless of prior TNF-inhibitor exposure.

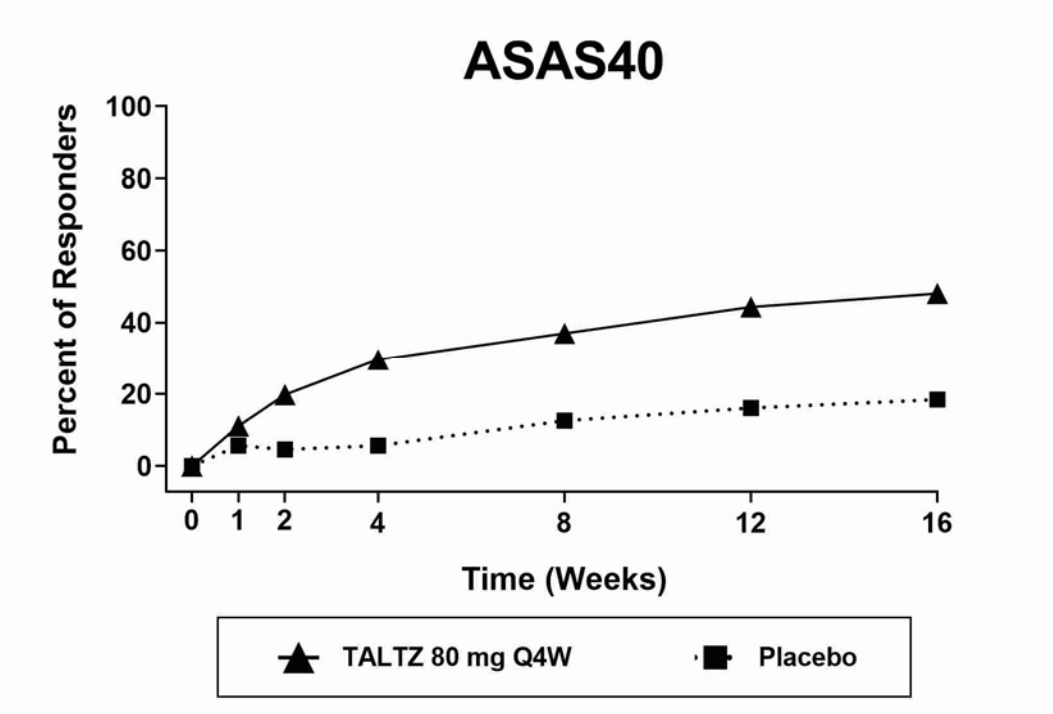
Table 6: ASAS20 and ASAS40 Responses at Week 16, NRI[a,b]

	AS1 – biologic-naive			AS2 – TNF-inhibitor experienced		
	TALTZ 80 mg Q4W[c] (N=81)	Placebo (N=87)	Difference from placebo (95% CI)	TALTZ 80 mg Q4W[c] (N=114)	Placebo (N=104)	Difference from placebo (95% CI)
ASAS20 response[d], %	64	40	24 (9, 39)	48	30	18 (6, 31)
ASAS40 response[d,e], %	48	18	30 (16, 43)	25	13	13 (3, 23)

[a] Abbreviations: N = number of patients in the intent-to-treat population; NRI = Non-responder Imputation.
[b] Patients with missing data were counted as non-responders.
[c] At Week 0, patients received 80 mg or 160 mg of TALTZ.
[d] An ASAS20 response is defined as a ≥20% improvement and an absolute improvement from baseline of ≥1 units (range 0 to 10) in ≥3 of 4 domains (Patient Global, Spinal Pain, Function, and Inflammation), and no worsening of ≥20% and ≥1 unit (range 0 to 10) in the remaining domain. An ASAS40 response is defined as a ≥40% improvement and an absolute improvement from baseline of ≥2 units in ≥3 of 4 domains without any worsening in the remaining domain.
[e] Primary endpoint.

The percent of patients achieving ASAS40 response by visit in AS1 is shown in Figure 2.

Figure 2: ASAS40 Response through Week 16, NRI[a]



[a] Patients with missing data were counted as non-responders.

The improvement in the main components of the ASAS40 response criteria and other measures of disease activity are shown in Table 7.

Table 7: ASAS Components and Other Measures of Disease Activity at Week 16[a,b]

	AS1 – biologic-naive		AS2 – TNF-inhibitor experienced	
	TALTZ 80 mg Q4W[c] (N=81)	Placebo (N=87)	TALTZ 80 mg Q4W[c] (N=114)	Placebo (N=104)
ASAS Components				
Patient Global Assessment (0-10)				
Baseline	6.9	7.1	8.0	7.8
Mean Change from Baseline	-2.5	-1.4	-2.4	-0.7
Total Spinal Pain (0-10)				
Baseline	7.2	7.4	7.9	7.8
Mean Change from Baseline	-3.2	-1.7	-2.4	-1.0
BASFI (0-10)				
Baseline	6.1	6.4	7.4	7.0
Mean Change from Baseline	-2.4	-1.2	-1.7	-0.6
Inflammation (0-10)[d]				
Baseline	6.5	6.8	7.2	7.2
Mean Change from Baseline	-3.2	-1.3	-2.4	-0.7
Other Measures of Disease Activity				
BASDAI Score				
Baseline	6.8	6.8	7.5	7.3
Mean Change from Baseline	-2.9	-1.4	-2.2	-0.9
BASMI				
Baseline	3.9	4.5	4.7	4.9
Mean Change from Baseline	-0.5	-0.1	-0.3	-0.0
hsCRP (mg/L)				
Baseline	12.2	16.0	20.2	16.0
Mean Change from Baseline	-5.2	1.4	-11.1	9.7

[a] Abbreviations: ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; hsCRP = High sensitivity C-reactive protein.

[b] Mean changes are least-squares mean changes from baseline at Week 16.

[c] At Week 0, patients received 80 or 160 mg of TALTZ.

[d] Inflammation is the mean of patient-reported stiffness self-assessments (questions 5 and 6) in BASDAI.

Health-Related Outcomes

General health status and quality of life was assessed by the Short Form health survey (SF-36). At Week 16, in AS1 and AS2, compared to placebo, patients treated with TALTZ showed greater improvement from baseline in the SF-36 physical component summary (PCS) score and the physical functioning, role physical, bodily pain, vitality, and general health domains, with no consistent improvements in the mental component summary (MCS), social functioning, role emotional, and mental health domains.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

TALTZ injection is a sterile, preservative free, clear and colorless to slightly yellow solution available in a single-dose prefilled autoinjector or a single-dose prefilled syringe to deliver 80 mg ixekizumab.

TALTZ is supplied as:

	Pack Size	NDC Code
Autoinjector		
80 mg single-dose	Carton of 1	0002-1445-11
80 mg single-dose	Carton of 2	0002-1445-27
80 mg single-dose	Carton of 3	0002-1445-09
Prefilled syringe		
80 mg single-dose	Carton of 1	0002-7724-11

16.2 Storage and Handling

TALTZ is sterile and preservative-free. Discard any unused portion.

- TALTZ must be protected from light until use.
- Store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).
  - If needed, patients/caregivers may store TALTZ at room temperature up to 30°C (86°F) for up to 5 days in the original carton to protect from light. Once TALTZ has been stored at room temperature, do not return to the refrigerator and discard, if unused, within 5 days.
  - Record the date when TALTZ is first removed from the refrigerator in the spaces provided on the carton.
  - For the 2 or 3 autoinjector pack, remove a single autoinjector at a time leaving the remaining autoinjector(s) in the original carton in the refrigerator. Ensure the unrefrigerated TALTZ is protected from light.
- Do not freeze. Do not use TALTZ if it has been frozen.
- Do not shake.
- Discard the TALTZ single-dose autoinjector or syringe after use in a puncture-resistant container.
- Not made with natural rubber latex.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling *(Medication Guide and Instructions for Use)* before the patient starts using TALTZ, and each time the prescription is renewed, as there may be new information they need to know.

Instructions on Self-Administration: Provide guidance to patients and caregivers on proper subcutaneous injection technique, including aseptic technique, and how to use the autoinjector or prefilled syringe correctly *[see Instructions for Use]*.

Infection: Inform patients that TALTZ may lower the ability of their immune system to fight infections. Instruct patients of the importance of communicating any history of infections to the healthcare provider, and contacting their healthcare provider if they develop any symptoms of infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Allergic Reactions: Advise patients to seek immediate medical attention if they experience any symptoms of serious hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, USA
US License Number 1891

Product of Ireland

Copyright © 2016, 2019, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

TAL-0007-USPI-20190823

主要な処方情報

ここに挙げた主要事項は、TALTZ を安全かつ有効に使用する上で必要な全ての情報は盛り込まれていない。TALTZ の処方情報全文を参照すること。

TALTZ（イキセキズマブ）注射剤、皮下注用

米国における初回承認：2016 年

----------最近の主要な変更----------

効能・効果：
強直性脊椎炎 (1.3) 2019 年 8 月
用法・用量：
強直性脊椎炎 (2.3) 2019 年 8 月
警告および使用上の注意：
感染症（5.1） 2019 年 8 月
炎症性腸疾患（5.4） 2019 年 8 月

----------効能・効果----------

TALTZ™は、ヒト化インターロイキン-17A アンタゴニストであり、下記疾患に適応される。

- 全身療法または光線療法が適用となる中等症から重症の成人の尋常性乾癬（1.1）
- 活動性関節症性乾癬（1.2）
- 活動性強直性脊椎炎. (1.3)

----------用法・用量----------

尋常性乾癬
- 皮下注射にて投与する（2.1）。
- 推奨用量は、Week 0 に 160 mg（80 mg を 2 回）を投与したあと、Week 2、4、6、8、10 および 12 に 80 mg を、その後 4 週毎に 80 mg を投与する（2.1）。

関節症性乾癬
- 推奨用量は、Week 0 に 160 mg（80 mg を 2 回）を皮下投与したあと、4 週毎に 80 mg を投与する。(2.2)
- 中等症から重症の尋常性乾癬を有する関節症性乾癬の患者には尋常性乾癬と同じ用法・用量とする。(2.1)
- 本剤は単剤または既存の DMARD（メトトレキサート等）と併用する。(2.2)

強直性脊椎炎
- 推奨用量は、Week 0 に 160 mg（80 mg を 2 回）を皮下投与したあと、4 週毎に 80 mg を投与する。(2.3)

----------剤形・含量----------

オートインジェクター
- 注射剤： オートインジェクターに装填されたプレフィルドシリンジに単回投与分として 80 mg/mL の薬液が充填されている(3)。

プレフィルドシリンジ
- 注射剤：プレフィルドシリンジに単回投与分として 80 mg/mL の薬液が充填されている（3）。

----------禁忌----------

イキセキズマブまたは添加物のいずれかに対し、重篤な過敏症反応を示す患者（4）。

----------警告および使用上の注意----------

- 感染症：重篤な感染症が報告されている。臨床的に重大な慢性または急性の感染症の徴候や症状を認めた場合は、医師の診察を受けるよう患者を指導する。重篤な感染症を発症した場合は、感染症が改善するまで本剤を中止すること（5.1）。
- 結核（TB）：本剤投与開始前に結核（TB）感染の有無を評価すること（5.2）。
- 過敏症：重篤なアレルギー反応があらわれた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を開始すること（5.3）。
- 炎症性腸疾患：クローン病や潰瘍性大腸炎が、増悪を含め、臨床試験期間中に認められている。本剤を投与している炎症性腸疾患合併患者の観察を十分に行うこと（5.4）。

----------副作用----------

本剤投与に認められる主な副作用（1%以上）は、注射部位反応、上気道感染、悪心および白癬感染である（6.1）。

副作用の疑いを報告する場合、Eli Lilly and Company 1-800-545-5979（1-800-LillyRx）か、FDA 1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch に連絡すること。

----------相互作用----------

生ワクチン：本剤投与中に生ワクチン接種を行わないこと（7.1）。

患者への情報提供及び FDA 承認版の患者向け医薬品ガイドについては、17 項を参照すること。

改訂：2019 年 8 月

処方情報の全文：目次*

1 効能・効果
- 1.1 尋常性乾癬
- 1.2 関節症性乾癬
- 1.3 強直性脊椎炎

2 用法・用量
- 2.1 尋常性乾癬
- 2.2 関節症性乾癬
- 2.3 強直性脊椎炎
- 2.4 TALTZ 投与開始前の結核評価
- 2.5 重要な基本的注意
- 2.6 TALTZ オートインジェクターおよびプレフィルドシリンジの使用にあたっての準備

3 剤形・含量

4 禁忌

5 警告および使用上の注意
- 5.1 感染症
- 5.2 本剤投与開始前の結核評価
- 5.3 過敏症
- 5.4 炎症性腸疾患
- 5.5 予防接種

6 副作用
- 6.1 臨床試験での使用経験
- 6.2 免疫原性
- 6.3 市販後の使用経験

7 薬物相互作用
- 7.1 生ワクチン接種
- 7.2 チトクローム P450 基質

8 特別な患者集団での使用
- 8.1 妊婦
- 8.2 授乳婦
- 8.4 小児での使用
- 8.5 高齢者での使用

10 過量投与

11 組成・性状

12 臨床薬理
- 12.1 作用機序
- 12.2 薬物力学
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性試験
- 13.1 がん原性、変異原性、生殖毒性

14 臨床成績
- 14.1 尋常性乾癬
- 14.2 関節症性乾癬
- 14.3 強直性脊椎炎

16 供給方法／保管および取扱い
- 16.1 供給方法
- 16.2 保管および取扱い

17 患者への情報提供

*添付文書（全文）から省略された項目・下位項目は記載されていない。

処方情報全文

1 効能・効果

1.1 尋常性乾癬

TALTZ®は、全身療法または光線療法が適用となる中等症から重症の成人の尋常性乾癬の治療に適応とされる。

1.2 関節症性乾癬

TALTZ は、成人の活動性関節症性乾癬の治療に適応とされる。

1.3 強直性脊椎炎

TALTZ は、成人の活動性強直性脊椎炎の治療に適応とされる。

2 用法・用量

2.1 尋常性乾癬

本剤は皮下注射によって投与する。推奨用量は、Week 0 に 160 mg（80 mg を 2 回）を投与したあと、Week 2、4、6、8、10 および 12 に 80 mg を、その後 4 週毎に 80 mg を投与する。

2.2 関節症性乾癬

推奨用量は、Week 0 に 160 mg（80 mg を 2 回）を皮下投与したあと、4 週毎に 80 mg を投与する。
中等症から重症の尋常性乾癬を有する関節症性乾癬の患者には尋常性乾癬と同じ用法・用量とする *[用法・用量（2.1）を参照のこと]*。
TALTZ は単剤または従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）（メトトレキサート等）と併用する。

2.3 強直性脊椎炎

推奨用量は、Week 0 に 160 mg（80 mg を 2 回）を皮下投与したあと、4 週毎に 80 mg を投与する。
TALTZ による治療中に、cDMARD（スルファサラジンなど）、コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、および/または鎮痛薬を使用してもよい。

2.4 TALTZ 投与開始前の結核評価

本剤投与開始に先立って、結核（TB）感染の有無を評価すること *[警告および使用上の注意（5.2）を参照のこと]*。

2.5 重要な基本的注意

本剤には 2 種類の製剤がある（オートインジェクターとプレフィルドシリンジ）。各製剤に対する TALTZ の「使用上の注意」に、準備と投与に関する詳しい指示を記載する *[使用上の注意を参照のこと]*。
本剤は、医師の指導および監督の下に使用すること。オートインジェクターまたはプレフィルドシリンジを用いた皮下注射手技の訓練を受ければ、患者が自己投与してもよい。注射毎に投与部位を変えること（上腕、大腿や腹部など）。また、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結や乾癬の部位には投与しないこと。本剤を上腕外側に注射する場合は、介護者または医療従事者による投与も考慮すること。
投与し忘れた場合は、できるだけ速やかに投与すること。その後は、スケジュール通りの時間に投与を再開する。

2.6 TALTZ オートインジェクターおよびプレフィルドシリンジの使用にあたっての準備

注射前に、TALTZ オートインジェクターまたは TALTZ プレフィルドシリンジを冷蔵庫から取り出し、針キャップを取らずに、室温に戻るまで放置する（30 分間）。
投与前に、異物混入や変色がないか、目視により確認する。本剤は無色から微黄色の澄明な溶液である。溶液中に異物や変色、混濁を認めた場合（澄明で無色から微黄色であるもの以外）は使用しないこと。本剤は保存料を含まないため、オートインジェクターやプレフィルドシリンジに残った製剤は廃棄すること。
オートインジェクターやプレフィルドシリンジを使用する患者に対し、使用上の注意に従って全量（1 mL）を注入するよう指導する。これによって、TALTZ80 mg を投与することができる *[使用上の注意を参照のこと]*。

3 剤形・含量

本剤は無色から微黄色の澄明な溶液であり、次のものを市販する：
オートインジェクター
- 注射剤：オートインジェクターに装填されたプレフィルドシリンジに単回投与分として 80 mg/mL の薬液が充填されている

プレフィルドシリンジ
- 注射剤：プレフィルドシリンジに単回投与分として 80 mg/mL の薬液が充填されている

4 禁忌

イキセキズマブまたは添加物のいずれかに対し、アナフィラキシーなどの重篤な過敏症反応の既往歴がある患者を、TALTZ に禁忌とする *[警告および使用上の注意（5.3）を参照のこと]*。

5 警告および使用上の注意

5.1 感染症

TALTZ は感染症のリスクを増大させる可能性がある。尋常性乾癬患者における臨床試験で、本剤投与群の感染症発現率がプラセボ群より高かった（27% vs. 23%）。本剤投与群で、プラセボ群より上気道感染、口腔カンジダ症、結膜炎および白癬感染が多かった。同様に感染症の増加傾向が関節症性乾癬および強直性脊椎炎の患者においても認められた *[副作用（6.1）を参照のこと]*。

臨床的に重大な慢性または急性の感染症の徴候や症状を認めた場合は、医師の診察を受けるよう患者を指導する。患者が重篤感染を発症するか、標準療法の効果が認められない場合、患者を十分に観察し、感染症が改善するまで本剤を中止する。

5.2 本剤投与開始前の結核評価

本剤投与開始に先立って、結核（TB）感染の有無を評価すること。活動性 TB 感染患者に投与してはならない。本剤投与前に、潜伏結核の治療を開始する。潜伏性または活動性の TB の既往歴があり、しかるべき治療経過を確認できない患者には、本剤開始前に抗 TB 治療を検討する。活動性 TB の徴候や症状がないか、本剤投与中および投与後の患者を十分に観察する必要がある。

5.3 過敏症

複数の臨床試験における TALTZ 投与群に、血管浮腫および蕁麻疹（それぞれ 0.1%以下）を含む重篤な過敏症反応を認めた。本剤の市販後使用で、入院に至った事例を含むアナフィラキシーが報告されている *[副作用（6.1、6.3）を参照のこと]*。重篤な過敏症反応を認めた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な治療を開始する。

5.4 炎症性腸疾患

本剤投与期間中は、炎症性腸疾患の発症や増悪がないか観察すること。尋常性乾癬患者における臨床試験で、12 週間のプラセボ対照期間に、増悪を含むクローン病や潰瘍性大腸炎の発現率は、本剤 80mg Q2W 投与群（クローン病 0.1%、潰瘍性大腸炎 0.2%）がプラセボ群（0%）より高かった。強直性脊椎炎患者における臨床試験では、16 週間のプラセボ対照期間に、増悪を含むクローン病や潰瘍性大腸炎が、本剤 80 mg Q4W 投与群でそれぞれ 2 例（1.0%）及び 1 例（0.5%）、プラセボ群でそれぞれ 1 例（0.5%）及び 0%に発現した。そのうち、本剤 80 mg Q4W 投与群の 1 例、及びプラセボ群の 1 例は重篤な事象であった。

5.5 予防接種

本剤の投与開始前に、最新の接種ガイドラインに従って年齢に応じたワクチン接種をすべて完了しておくことが望ましい。本剤を投与した患者に生ワクチン接種を行わないこと。生ワクチンへの応答に対する影響に関するデータはない。

6 副作用

添付文書の別のセクションに、下記の副作用を詳しく記載する：

- 感染 *[警告および使用上の注意（5.1）を参照のこと]*
- 過敏症反応 *[禁忌（4）のほか、警告および使用上の注意（5.3）を参照のこと]*
- 炎症性腸疾患 *[警告および使用上の注意（5.4）を参照のこと]*

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は多様かつ管理された条件下で実施されることから、ある薬物の臨床試験で観察された副作用発現率は、別の薬物の臨床試験での副作用発現率と直接的に比較することはできず、かつ臨床現場での副作用発現率を反映しない可能性がある。

<u>尋常性乾癬</u>

Week 0～12：

尋常性乾癬被験者を対象とするプラセボ対照試験 3 試験が、最長 12 週間にわたる TALTZ の安全性をプラセボと比較評価するために併合された。尋常性乾癬被験者合計 1167 例（平均年齢 45 歳；男性 66%；白人 94%）に、本剤を皮下投与した（Week 0 に 160 mg、その後 12 週間にわたって 80 mg を 2 週間隔投与［Q2W］）。このうち試験 2 件ではさらに、本剤の安全性（最長 12 週間）を、米国で承認されている Etanercept を実薬対照として比較している *[臨床試験（14）を参照のこと]*。

プラセボ対照試験期間である 12 週間に、TALTZ Q2W 群の 58%に有害事象を認めたのに対し（被験者-追跡年あたり 2.5）、プラセボ群では 47%であった（被験者-追跡年あたり 2.1）。TALTZ 群の 2%に重篤な有害事象を認め（被験者-追跡年あたり 0.07）、プラセボ群では 2%であった（被験者-追跡年あたり 0.07）。
表 1 に、併合した臨床試験のプラセボ対照試験期間（12 週間）に TALTZ 群に認めた副作用で、発現率が 1%以上でプラセボ群より発現率が高かったものを記載する。

表 1：尋常性乾癬臨床試験の Week 12 までにおいて TALTZ 群の副作用で発現率が 1%以上であり、プラセボ群より高かったもの

副作用	TALTZ 80 mg Q2W （N=1167）（%）	Etanercept [b] （N=287）（%）	プラセボ （N=791）（%）
注射部位反応	196 (17)	32 (11)	26 (3)
上気道感染 [a]	163 (14)	23 (8)	101 (13)
悪心	23 (2)	1 (<1)	5 (1)
白癬感染	17 (2)	0	1 (<1)

[a] 上気道感染は、鼻咽頭炎およびライノウイルス感染を含む。
[b] 米国では Etanercept が承認されている。

12 週間の導入期間に、TALTZ 群に 1%未満の割合で認められ、プラセボ群より発現率が高かった副作用に、鼻炎、口腔カンジダ症、蕁麻疹、インフルエンザ、結膜炎、炎症性腸疾患および血管浮腫がある。
Week 13～60：
被験者合計 332 例に､4 週毎に本剤 80 mg を投与する推奨維持投与レジメンを実施した｡維持投与期間(Week 13～60）に、TALTZ 投与被験者の有害事象発現率が 80%（被験者-追跡年あたり 1.0）であったのに対し、プラセボ群では 58%であった（被験者-追跡年あたり 1.1）。重篤な有害事象を、TALTZ 投与被験者の 4%（被験者-追跡年あたり 0.05）に認めたのに対し、プラセボ群にはなかった。
Week 0～60：
全投与期間（Week 0～60）に、TALTZ 投与被験者の 67%に有害事象を認めたのに対し（被験者-追跡年あたり 1.4）、プラセボ群では 48%であった（被験者-追跡年あたり 2.0）。重篤な有害事象を、TALTZ 投与被験者の 3%（被験者-追跡年あたり 0.06）に認めたのに対し、プラセボ群では 2%であった（被験者-追跡年あたり 0.06）。
特定の副作用：
注射部位反応
主な注射部位反応は、紅斑と疼痛であった。注射部位反応の多くが軽度から中等度の重症度で、本剤の投与中止に至ったものはなかった。
感染
尋常性乾癬を対象とする臨床試験のプラセボ対照期間である 12 週間に、TALTZ 投与被験者 27%に感染を認めたのに対し（被験者-追跡年あたり 1.2）、プラセボ群では 23%であった（被験者-追跡年あたり 1.0）。重篤な感染を、TALTZ 投与被験者の 0.4%に認めたのに対し（被験者-追跡年あたり 0.02）、プラセボ群では 0.4%であった（被験者-追跡年あたり 0.02）*[警告および使用上の注意（5.1）を参照のこと]*。
維持投与期間（Week 13～60）に、TALTZ 投与被験者の 57%に感染を認めたのに対し（被験者-追跡年あたり 0.70）、プラセボ群では 32%であった（被験者-追跡年あたり 0.61）。重篤な感染を、TALTZ 投与被験者の 0.9%に認めたのに対し（被験者-追跡年あたり 0.01）、プラセボ群にはなかった。
全投与期間(Week 0～60)に､TALTZ 投与被験者の 38%に感染を認めたのに対し(被験者-追跡年あたり 0.83)、プラセボ群では 23%であった（被験者-追跡年あたり 1.0）。重篤な感染を、TALTZ 投与被験者の 0.7%に認めたのに対し（被験者-追跡年あたり 0.02）、プラセボ群では 0.4%であった（被験者-追跡年あたり 0.02）。
血球減少症の臨床検査値評価
好中球減少症
全投与期間（Week 0～60）に、TALTZ 投与被験者の 11%に好中球減少症を認めたのに対し（被験者-追跡年あたり 0.24）、プラセボ群では 3%であった（被験者-追跡年あたり 0.14）。
TALTZ 投与被験者では、Week 13～60 の好中球減少症発現率は Week 0～12 より低かった。
プラセボ対照試験期間である 12 週間に、グレード 3 以上の好中球減少症（<1,000 細胞 /mm^3）を TALTZ 群の 0.2%に認めたのに対し（被験者-追跡年あたり 0.007）、プラセボ群では 0.1%であった（被験者-追跡年あたり 0.006）。好中球減少症のほとんどが、グレード 2（TALTZ80 mg Q2W 2%対プラセボ 0.3%；≥1,000～<1,500 細胞 /mm^3）またはグレード 1（TALTZ80 mg Q2W 7%対プラセボ 3%； ≥1,500～<2,000 細胞 /mm^3）

であった。TALTZ 群の好中球減少症は、プラセボ群との比較においても感染症の発現率増加に関連していなかった。
血小板減少症
血小板減少症の 98%がグレード 1 であった（TALTZ80 mg Q2W 3%対プラセボ 1%；≥75,000～<150,000 細胞 /mm^3）。TALTZ 投与被験者の血小板減少症は、プラセボ群との比較においても出血の発現率の増加に関連していなかった。
実薬対照試験
実薬対照薬を組み込んだ臨床試験 2 試験によれば、Week 0～12 の重篤な有害事象発現率は、米国で承認されている Etanercept が 0.7%、TALTZ80 mg Q2W が 2%であり、有害事象による中止率は、米国で承認されている Etanercept が 0.7%、TALTZ80 mg Q2W が 2%であった。感染発現率は、米国で承認されている Etanercept が 18%、TALTZ80 mg Q2W が 26%であった。重篤な感染の発現率は、米国で承認されている Etanercept も TALTZ80 mg Q2W も 0.3%であった。
関節症性乾癬
TALTZ は関節症性乾癬の患者を対象としたプラセボ対照試験 2 試験を実施している。合計 678 例が当該試験に参加した（TALTZ 群 454 例、プラセボ群 224 例）。Week 0 に 160 mg、その後 80 mg を 4 週間隔投与［Q4W］で合計 229 例の被験者に TALTZ が投与された。インフルエンザ（1.3%）及び結膜炎（1.3%）を除き、TALTZ Q4W 投与による関節症乾癬患者における安全性プロファイルは尋常性乾癬と同等であった。
強直性脊椎炎
TALTZ は強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照試験 2 試験を実施している。合計 566 例が当該試験に参加した（TALTZ 群 376 例、プラセボ群 190 例）。Week 0 に 80mg または 160 mg、その後 80 mg を Q4W で合計 195 例の被験者に TALTZ が投与された。全体的に、TALTZ Q4W 投与による強直性脊椎炎患者における安全性プロファイルは尋常性乾癬と同等であった。

6.2 免疫原性

ほかの蛋白質医薬品と同じく、TALTZ が免疫原性を生じる可能性がある。中和抗体の検出に用いた評価系では、イキセキズマブ存在下では中和抗体の検出に限界がある。このため、中和抗体発現率が過小評価されている可能性がある。
尋常性乾癬患者における試験結果
最大 12 週間、2 週間毎に TALTZ を投与した被験者の約 9%に、抗イキセキズマブ抗体を発現した。推奨用量レジメンで TALTZ を投与した被験者の約 22%が、60 週にわたる投与期間に、抗イキセキズマブ抗体を発現した。抗イキセキズマブ抗体による臨床影響は抗体価に依存し、抗体価が高いと薬剤濃度が低下し、臨床効の減弱に関連していた。
60 週にわたる投与期間に抗イキセキズマブ抗体を発現した被験者の約 10%（推奨用量レジメンで TALTZ を投与した被験者の 2%にあたる）が、中和抗体に分類される抗体を発現した。中和抗体があると、薬剤濃度が低下し、効果が減弱した。
関節症性乾癬における試験結果
最大 52 週間（PsA1）、4 週毎に TALTZ を投与した被験者の 11%に、抗イキセキズマブ抗体が発現した。中和抗体は 8%に認められた。
強直性脊椎炎における試験結果
最大 16 週間（AS1、AS2）、4 週毎に TALTZ80mg を投与した被験者の 5.2%に、抗イキセキズマブ抗体が発現した。中和抗体は 1.5%に認められた。
抗体産生を検出しうるかどうかは、アッセイの感度と特異度に大きく依存する。このほかに、抗体（中和抗体を含む）陽性例をアッセイで確認しうるかどうかは、いくつもの因子に左右され、このようなものに、アッセイ法、検体の取扱い、検体採取時期、併用薬、基礎疾患がある。ここに挙げた理由から、様々な適応症間での抗 TALTZ 抗体発現率の比較や他の製剤に対する抗体発現率を比較することは誤解を生む可能性がある。

6.3 市販後の使用経験

本剤の承認後使用で、以下に挙げる副作用が報告されている。このような副作用は、患者数が不明確な母集団からの自発的な報告であることから、必ずしも信頼性のある発現頻度の推定は可能ではなく、本剤に対する曝露との因果関係は確立していない。
免疫系障害：アナフィラキシー*［禁忌（4）のほか、警告および使用上の注意（5.3）を参照のこと］*。

7 薬物相互作用

7.1 生ワクチン接種

本剤を投与している患者に、生ワクチン接種を行わないこと*[警告および使用上の注意(5.5)を参照のこと]*。

7.2　チトクローム P450 基質

慢性炎症時に特定のサイトカイン（IL-1、IL-6、IL-10、TNFα、IFN など）濃度が上昇することによって、CYP450 生成が変化する可能性がある。このため、IL-17A アンタゴニストである本剤が、CYP450 生成を正常化する可能性がある。

したがって、CYP450 の基質である併用薬（特に治療域の狭い薬剤）の投与を受けている患者に対し、本剤の投与を開始または中止する場合は、効果（ワルファリンなど）や薬剤濃度（シクロスポリンなど）のモニタリングや、CYP450 基質薬の用量調節を検討すること。

8　特別な患者集団での使用

8.1　妊婦

リスクの概要

薬剤によるリスクに関して、妊婦に本剤を投与したデータはない。ヒト IgG は胎盤関門を通過することがわかっていることから、本剤が母体から発育中の胎児に移行する可能性がある。最高ヒト推奨用量（MRHD）の 19 倍までの用量を妊娠サルに投与した胚・胎児発達試験では、発育中の胎児に影響は認められなかった。分娩まで投与を続けたところ、MRHD の 1.9 倍で新生児死亡を認めた［*データの項を参照のこと*］。このような非臨床試験の結果の臨床的重要性はわかっていない。

適応とされる集団における重大な先天異常や自然流産の基礎リスクは明らかではない。米国の一般母集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常や自然流産の推定基礎リスクは、それぞれ 2～4%および 15～20%である。

データ

動物データ

胚・胎児発育試験を、イキセキズマブを投与したカニクイザルを対象に実施した。イキセキズマブを毎週、MRHD の 19 倍までの用量（mg/kg ベースでは 50 mg/kg/week）で、器官形成から分娩に近い時期までにわたって皮下投与した妊娠サルの胎児に、奇形や胚・胎児毒性は認められなかった。イキセキズマブはサルの胎盤を通過した。

出生前および出生後の発育毒性試験で、妊娠カニクイザルに対し、イキセキズマブを毎週、MRHD の 19 倍までの用量で、器官形成初期から分娩までにわたって皮下投与した。新生児死亡を次のサルの出産児に認めた。これは、MRHD の 1.9 倍のイキセキズマブ（mg/kg ベースでは 5 mg/kg/week）を投与したサル 2 例と、MRHD の 19 倍のイキセキズマブ（mg/kg ベースでは 50 mg/kg/week）を投与したサル 2 例である。このような新生児死亡は、早産、外傷や先天異常によるものであった。このような非臨床試験の結果の臨床的重要性はわかっていない。機能発達や免疫発達に対するイキセキズマブによる影響は、出生から 6 ヵ月にかけての新生児に認められなかった。

8.2　授乳婦

リスクの概要

ヒト乳汁中へのイキセキズマブ分泌や、授乳による影響、乳汁生成に対する影響のデータはない。イキセキズマブを、授乳中のカニクイザル乳汁中に確認した。発育や健康に及ぼす授乳のメリットと、母体による本剤の臨床的必要性や、母乳保育を受けた幼児に対する TALTZ の副作用の可能性、母乳保育を受けた幼児に対する母体基礎疾患による影響の可能性を勘案する必要がある。

8.4　小児での使用

小児患者（18 歳未満）における本剤の安全性や有効性は検討されていない。

8.5　高齢者での使用

本剤に曝露した乾癬被験者 4204 例中、合計 301 例が 65 歳以上で、36 例が 75 歳以上であった。高齢被験者と若年被験者との間に、安全性や有効性の差は認められなかったが、若年被験者とは効果が異なるかどうかを特定するには、65 歳以上の被験者数が十分ではなかった*[臨床薬理（12.3）を参照のこと]*。

10　過量投与

過量投与が起きた場合は、副作用の徴候や症状がないか、患者を観察するほか、直ちに対症療法を実施する。

11　組成・性状

イキセキズマブは、IL-17A に対する中和活性を有するヒト化免疫グロブリン G サブクラス 4（IgG4）モノクローナル抗体（mAb）である。イキセキズマブは、遺伝子組換え哺乳類細胞系に対する組換え DNA 技術によって産生され、標準的バイオプロセシング技術を用いて精製される。イキセキズマブは、それぞれ 219 個

のアミノ酸からなる全く同じ軽鎖 2 本と、それぞれ 445 個のアミノ酸からなる全く同じ重鎖 2 本でできており、分子の蛋白質骨格の分子量は 146,158 Dalton である。
TALTZ 注射剤は、滅菌済み、保存料非含有、澄明で無色から微黄色の皮下投与用溶液であり、1 mL 中のイキセキズマブ 80 mg として、単回投与用プレフィルドオートインジェクターと、単回投与用プレフィルドシリンジがある。プレフィルドオートインジェクターおよびプレフィルドシリンジはそれぞれ、1 mL ガラスシリンジに 27 ゲージ 1/2 インチニードルが固定されている。TALTZ80 mg プレフィルドオートインジェクターおよびプレフィルドシリンジは、イキセキズマブ 80 mg を投与するよう製造されている。
1 mL 中に、イキセキズマブ（80 mg）；無水クエン酸 USP（0.51 mg）；ポリソルベート 80USP（0.3 mg）；塩化ナトリウム USP（11.69 mg）；クエン酸ナトリウム二水和物 USP（5.11 mg）；注射用水 USP を含有する。TALTZ 溶液の pH は 5.3～6.1 である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

イキセキズマブは、インターロイキン 17A（IL-17A）に選択的に結合するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、IL-17A が IL-17 受容体に作用するのを阻害する。IL-17A は、天然で産生されるサイトカインであり、正常な炎症反応や免疫反応に関与する。イキセキズマブは、炎症性サイトカインやケモカインの放出を抑制する。

12.2 薬物力学

TALTZ を用いた正式な薬力学試験は実施されていない。

12.3 薬物動態

イキセキズマブの薬物動態（PK）特性は、尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者及び強直性脊椎炎患者間で同様であった。

吸収

尋常性乾癬被験者に 160 mg を単回皮下投与したところ、イキセキズマブは投与後約 4 日に最高血清中濃度（C_{max}）に達し、平均値±標準偏差（SD）は 16.2±6.6 µg/mL であった。
開始用量 160 mg 投与後 80 mg 2 週間毎投与したところ、Week 8 までにイキセキズマブ濃度は定常状態に達し、定常状態のトラフ濃度の平均値±SD は 9.3±5.3 µg/mL であった。Week 12 に 80 mg 2 週間毎投与から 80 mg 4 週間毎投与に切り替えたところ、約 10 週間で定常状態に達し、定常状態のトラフ濃度の平均値±SD は 3.5±2.5 µg/mL であった。
尋常性乾癬被験者を対象とする試験で、皮下注射によるイキセキズマブの生物学的利用率は 60～81%であった。イキセキズマブを大腿部に注射すると、腕部や腹部を含む他の部位に注射した場合より、生物学的利用率が高かった。

分布

尋常性乾癬被験者における定常状態の分布容積の幾何平均値［変動係数%（CV%）］は 7.11 L（29%）であった。

排泄

イキセキズマブの代謝経路は明らかにされていない。ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であることから、イキセキズマブは、内因性 IgG と同じく、異化経路を介して低分子のペプチドおよびアミノ酸に分解されると推測される。
尋常性乾癬被験者の全身クリアランスの幾何平均値（CV%）は 0.39 L/day（37%）、半減期の幾何平均値（CV%）は 13 日（40%）であった。

体重

体重が増加するにつれて、イキセキズマブのクリアランスと分布容積が増大する。

用量比例性

尋常性乾癬被験者に、イキセキズマブを 5 mg（推奨用量でない）から 160 mg の範囲で皮下投与したところ、イキセキズマブの薬物動態は用量比例性を示した。

特殊患者集団

年齢：高齢者集団

成人尋常性乾癬被験者の母集団薬物動態解析によると、イキセキズマブのクリアランスに対し、年齢は有意な影響を及ぼさなかった。65 歳以上の被験者を 65 歳未満の被験者と比較したところ、イキセキズマブのクリアランスに差は認められなかった。

腎障害または肝障害

イキセキズマブの薬物動態に対する肝障害や腎障害の影響の検討を目的とした臨床薬理試験は実施していない。

相互作用試験

TALTZ を用いた相互作用試験は実施していない。

母集団薬物動態解析によると、関節症性乾癬患者におけるメトトレキサートの併用及びメトトレキサート又はアダリムマブの前治療歴はイキセキズマブのクリアランスに影響を与えないことが示されている。

母集団薬物動態解析によると、強直性脊椎炎患者における経口コルチコステロイド、NSAID、又は cDMARD（スルファサラジンおよびメトトレキサート）の併用はイキセキズマブのクリアランスに影響を与えないことが示されている。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、生殖毒性

TALTZ の発癌性や変異原性を評価する動物試験は実施されていない。また、本剤の薬理活性である IL-17A 活性阻害による悪性疾患リスクに対する影響について、文献では一致した結果は得られていない。IL-17A が直接的に癌細胞浸潤を促進することを示唆する報告がいくつかあり、本剤の有益な効果の可能性を示唆している。一方、IL-17A が T 細胞調節性腫瘍拒絶を促進することを示す複数の報告があり、本剤による副作用の可能性を示唆している。しかし、本剤を用いた IL-17A の中和は、上記モデルで検討されていない。中和抗体で IL-17A を減らすと、マウスの腫瘍増殖が阻害されることから、本剤の有益な効果の可能性が示唆されている。ヒトでの悪性疾患リスクに対し、マウスモデルの実験結果があてはまるかどうかは明らかではない。

性的に成熟したカニクイザルに、イキセキズマブ 50 mg/kg/week（mg/kg ベースで MRHD の 19 倍）を 13 週間にわたって皮下投与したところ、生殖器官、排卵周期、精子分析などの生殖能パラメータに対する影響は認められなかった。サルを対象に、生殖能を評価するための交配を実施しなかった。

14 臨床成績

14.1 尋常性乾癬

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 1、2、3（ NCT 01474512, NCT 01597245, NCT 01646177）に、尋常性乾癬被験者合計 3866 例を登録した。この被験者は、18 歳以上で、皮疹が体表面積の 10%以上に及び、医師による 0 から 5 で表される乾癬の重症度スケールである静的総合評価（sPGA）スコアが全体評価 3 以上（浸潤、紅斑および鱗屑）、乾癬の面積と重症度の指標（PASI）スコア 12 以上、光線療法または全身療法が適用となる者からなる。

3 試験はいずれも、被験者をプラセボか TALTZ（開始用量 160 mg ののち、12 週間にわたり 2 週毎［Q2W］に 80 mg）のどちらかに無作為に割り付けた。実薬対照試験 2 試験（試験 2 および 3）では、米国で承認されている Etanercept 50 mg の 12 週間にわたる週 2 回投与にも、被験者を無作為に割り付けた。

試験 3 件はいずれも、以下に挙げる 2 つの主要評価項目におけるベースラインから Week 12 までの変化量を評価した：1）PASI 75、これは具体的には、PASI スコアの 75%以上低下を達成した被験者割合であり、皮疹体表面積百分率や、罹患領域の乾癬の性質や重症度の変化（浸潤、紅斑および鱗屑）を考慮したもの、2）sPGA が「0」（無症状）または「1」（ごくわずか）かつ、2 点以上の改善を認めた被験者の割合である。

このほかに評価した項目には、sPGA スコア 0（無症状）である被験者割合、90%以上の PASI 低下（PASI 90）、100%の PASI 低下（PASI 100）、11 ポイントからなる itch Numeric Rating Scale で 4 ポイント以上の低下として表されるそう痒重症度の改善がある。

どの投与群の被験者も、ベースライン PASI スコア中央値がおよそ 17～18 であった。ベースライン sPGA スコアが重症またはきわめて重症である被験者は、試験 1 では 51%、試験 2 では 50%、試験 3 では 48%であった。

全被験者の 44%がこれまでに光線療法をうけており、49%がこれまでに従来の全身療法を受けており、26%がこれまでに乾癬治療用生物学的製剤の投与を受けていた。これまでに生物学的製剤の投与を受けていた被験者のうち、15%が抗 TNFα 薬 1 種類以上を、9%が抗 IL12/IL23 薬の投与を受けていた。被験者のうち合計 23%に、乾癬性関節炎の既往歴があった。

Week 12 での臨床効果

試験 1、2 および 3 の結果を表 2 に示す。

表 2：試験 1、2 および 3 の尋常性乾癬成人患者における Week 12 の有効性成績；NRI[a]

	試験 1		試験 2		試験 3	
	TALTZ 80 mg[c]	プラセボ（N=431）	TALTZ 80 mg[c]	プラセボ（N=168）	TALTZ 80 mg[c]	プラセボ（N=193）

	Q2W（N=433）n（%）	n（%）	Q2W（N=351）n（%）	n（%）	Q2W（N=385）n（%）	n（%）
sPGA が「0」（症状なし）または「1」（ごくわずか）[b]	354 (82)	14 (3)	292 (83)	4 (2)	310 (81)	13 (7)
sPGA が「0」（症状なし）	160 (37)	0	147 (42)	1 (1)	155 (40)	0
PASI 75[b]	386 (89)	17 (4)	315 (90)	4 (2)	336 (87)	14 (7)
PASI 90	307 (71)	2 (1)	248 (71)	1 (1)	262 (68)	6 (3)
PASI 100	153 (35)	0	142 (40)	1 (1)	145 (38)	0

略号：N =ITT 集団の患者数；NRI = 結束値はノンレスポンダーとして扱った

[b] 2 つの主要評価項目

[c] Week 0 に TALTZ160 mg を被験者に投与した

年齢、性別、人種、体重およびこれまでの生物学的製剤投与によるサブグループ解析で、Week 12 での TALTZ の効果に差は認められなかった。

TALTZ80 mg Q2W 投与被験者の Week 12 でのそう痒重症度は、プラセボに比べて改善していた。

米国で承認されている Etanercept を用いた実薬対照試験 2 件の米国内試験施設の併合分析によれば、12 週間投与期間の sPGA および PASI スコアに対し、TALTZ は米国が承認している Etanercept （50 mg を週 2 回投与）より優れていた。TALTZ80 mg Q2W と米国で承認されている Etanercept 50 mg 週 2 回の奏効率はそれぞれ、sPGA 0 または 1（73%および 27%）；PASI 75（87%および 41%）；sPGA 0（34%および 5%）；PASI 90（64%および 18%）；PASI 100（34%および 4%）であった。

<u>効果の持続性</u>

効果の持続性を評価するため、試験 1 および 2 で、最初に TALTZ に割り付けられ、Week 12 に奏功を認めた（sPGA が 0 または 1）被験者を、さらに 48 週間にわたる TALTZ80 mg Q4W（4 週毎）またはプラセボのどちらかに、再度無作為割付けを実施した。Week 12 でのノンレスポンダー（sPGA >1）と、維持投与期間に再燃（sPGA ≥3）した被験者には、TALTZ80 mg Q4W を実施した。

併合試験（試験 1 および試験 2）の Week 12 における奏功例で、Week 60（再度無作為割付け後 48 週）に効果を維持（sPGA 0 または 1）していた被験者の割合は、TALTZ80 mg Q4W（75%）がプラセボ（7%）より高かった。

併合試験の Week 12 の奏功例で投与中止（プラセボ）に再度無作為割付けされた被験者の再燃（sPGA ≥3）までの期間中央値は 164 日であった。再燃した被験者の 66%が、TALTZ80 mg Q4W 投与の再開から 12 週間以内に、少なくとも sPGA 0 または 1 の奏功を再び達成した。

<u>陰部乾癬</u>

尋常性乾癬成人被験者 149 例を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（試験 4）を実施した。対象は、皮疹が体表面積の 1%以上に及び、sPGA スコアが 3 以上（中等症）、陰部 sPGA スコアが 3 以上（中等度の陰部乾癬）であり、陰部乾癬の治療に用いた 1 つ以上の局所療法に反応しない又は不耐性が認められ、かつ光線療法又は全身療法が適用となる患者であった。

ベースライン PASI スコアの中央値はおよそ 12 であった。登録された被験者の約 60%のベースライン BSA は 10%以上であった。ベースラインの陰部 sPGA が重度又はきわめて重度である被験者は約 42%で、ベースライン sPGA スコアが重度又はきわめて重度である被験者は約 47%であった。

被験者を無作為に割り付け、12 週にわたって TALTZ（初回投与 160 mg ののち 2 週毎に 80 mg）を投与した。試験では、主要評価項目として Week12 の陰部乾癬に関して sPGA「0」（無症状）又は「1」（ごくわずか）を達成した被験者の割合を評価した。Week12 で評価したその他のアウトカムには、sPGA「0」（無症状）又は「1」（ごくわずか）を達成した被験者の割合、11 ポイントからなる陰部乾癬症状スケール（GPSS）スコアの Itch Numeric Rating Scale（NRS）で 4 ポイント以上の低下として表される陰部そう痒重症度の改善、陰部乾癬患者の性交頻度に関する質問票（Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire、GenPs-SFQ）

アイテム 2（過去 1 週間、陰部乾癬のため、どのくらい性的活動の頻度が制限されましたか？）で表される、陰部乾癬によって性的活動（性交又はその他の活動）の頻度が制限されることで患者が感じる影響が含まれた。SFQ アイテム 2 のスコアは 0～4（0＝全く制限されなかった、1＝まれに制限された、2＝時々制限された、3＝しばしば制限された、4＝つねに制限された）であり、スコアが高くなるほど、過去 1 週間の性的活動の頻度が大きく制限されたことを示す。

試験 4 の結果を表 3 に示す。

表 3：試験 4 の陰部乾癬成人患者における Week 12 の有効性成績；NRI[a]

主要評価項目	**TALTZ 80 mg Q2W[b]** N (%)	**プラセボ** N (%)
無作為に割り付けた被験者数	**N=75**	**N=74**
陰部 sPGA が「0」（症状なし）又は「1」（ごくわずか）	55 (73%)	6 (8%)
sPGA が「0」（症状なし）又は「1」（ごくわずか）	55 (73%)	2 (3%)
ベースライン GPSS[a] の Itch NRS スコアが 4 以上の被験者数	**N=56**	**N=51**
GPSS の陰部そう痒（4 ポイント以上の改善）	31 (55%)	3 (6%)
ベースライン GenPs-SFQ[a] アイテム 2 がスコア 2 以上の被験者数	**N=37**	**N=42**
GenPs-SFQ アイテム 2 のスコアが「0」（全く制限されなかった）又は「1」（まれに制限された）	29 (78%)	9 (21%)

[a] 略語：NRI＝ノンレスポンダー補完、GPSS＝陰部乾癬症状スケール、GenPs-SFQ＝陰部乾癬患者の性交頻度に関する質問票（Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire）

[b] 被験者には、Week 0 に TALTZ を 160 mg、その後 12 週間にわたって 80 mg を 2 週間隔で投与した。

14.2 関節症性乾癬

18 歳以上の成人で非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、ステロイド剤、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）の投与にもかかわらず活動性（腫脹関節数 3 以上、圧痛関節数 3 以上）の関節症性乾癬患者 679 例を対象として TALTZ の安全性及び有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験の 2 試験（PsA1 及び PsA2）を実施した。いずれの試験においても患者は PsA と診断されてから 6 ヵ月以上経過していた。ベースラインにおいて患者の 60%が腱付着部炎、23%が指炎を有していた。PsA2 試験では、効果不十分又は不耐のため抗 TNFα 製剤の投与を全患者が中止していた。また、両試験の約 47%の患者がメトトレキサート（MTX）を併用していた。

PsA1 試験（NCT 01695239）では生物学的製剤の使用経験がない 417 例に対し Week0 に TALTZ160 mg 投与したのち、80 mg 2 週間隔（Q2W）又は 4 週間隔（Q4W）、Adalimumab 40 mg 2 週間隔、プラセボのいずれかに割り付け評価をおこなった。PsA2 試験（NCT 02349295）では抗 TNFα 製剤の使用経験がある 363 例に対し Week0 に TALTZ160 mg 投与したのち、80 mg 2 週間隔（Q2W）又は 4 週間隔（Q4W）投与、プラセボ投与に割り付け評価をおこなった。プラセボ投与群の患者は反応性に基づき 16 週後又は 24 週後に TALTZ（80 mg 2 週又は 4 週間隔）に再無作為化した。主要評価項目は 24 週後に ACR 20 改善を達成した患者の割合とした。

臨床効果

いずれの試験においても、24 週後の TALTZ80 mg Q4W 投与の ACR 20、ACR 50、ACR 70 を含む臨床的反応がプラセボを上回った（表 4）。PsA2 試験では抗 TNFα の使用経験にかかわらず反応がみられた。

表 4：12・24 週後の反応率 [a] NRI[b]

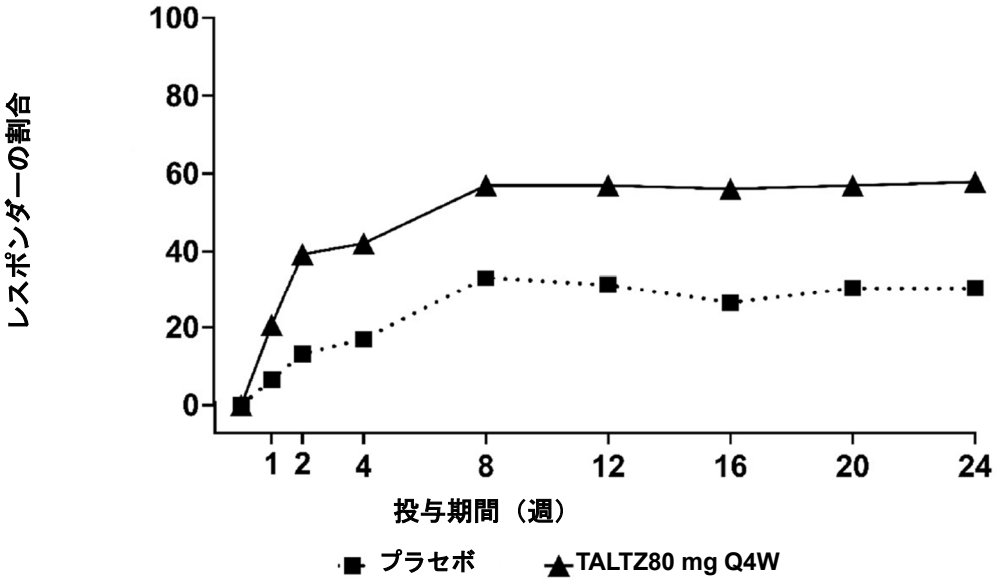
	PsA1試験 - 抗TNFα使用経験なし			**PsA2試験 - 抗TNFα使用経験あり**		
	TALTZ 80 mg[c] Q4W	**プラセボ (N=106)**	**プラセボとの差 (95% CI)**	**TALTZ 80 mg[c] Q4W**	**プラセボ (N=118)**	**プラセボとの差 (95% CI)**

	(N=107)			(N=122)		
ACR 20改善率						
12週後 (%)	57	31	26 (13, 39)	50	22	28 (16, 40)
24週後 (%)	58	30	28 (15, 41)	53	20	34 (22, 45)
ACR 50改善率						
12週後 (%)	34	5	29 (19, 39)	31	3	28 (19, 37)
24週後 (%)	40	15	25 (14, 37)	35	5	30 (21, 40)
ACR 70改善率						
12週後 (%)	15	0	15 (8, 22)	15	2	13 (6, 20)
24週後 (%)	23	6	18 (9, 27)	22	0	22 (15, 30)

a 16 週後に効果不十分と判定された（圧痛及び腫脹関節の改善が 20%未満）又は 24 週後にデータ欠測が認められた患者は 24 週後にノンレスポンダーと見なした。
b 略語：N＝ITT（intent-to-treat）解析集団患者数、NRI＝ノンレスポンダー補完。
c 0 週目、患者に TALTZ160 mg を投与。

図 1 に ACR 20 改善率を達成した患者の割合を来院毎に示す。

図 1：PsA1 試験の 24 週後までに ACR 20 改善率 [a] を達成した患者割合



a 16 週後に効果不十分と判定された（圧痛及び腫脹関節の改善が 20%未満）又は 24 週後にデータ欠測が認められた患者は 24 週後にノンレスポンダーと見なした。

表 5 に ACR 反応の項目別改善を示す。

表 5：12 週及び 16 週後の ACR 項目別有効性結果

	PsA1試験		PsA2試験	
	TALTZ80 mg[a] Q4W (N=107)	プラセボ (N=106)	TALTZ80 mg[a] Q4W (N=122)	プラセボ (N=118)
腫脹関節数				
ベースライン	11.4	10.6	13.1	10.3
12週後の平均変化量	-6.2	-3.2	-5.8	-2.6
16週後の平均変化量	-6.2	-3.0	-7.4	-2.6
圧痛関節数				
ベースライン	20.5	19.2	22.0	23.0
12週後の平均変化量	-10.3	-3.5	-9.4	-5.4
16週後の平均変化量	-9.7	-4.0	-10.1	-3.0
患者による疼痛評価				
ベースライン	60.1	58.5	63.9	63.9
12週後の平均変化量	-26.6	-9.1	-29.8	-11.9
16週後の平均変化量	-26.1	-10.6	-30.1	-12.3
患者による包括的評価				
ベースライン	62.7	61.1	66.4	64.1
12週後の平均変化量	-29.7	-11.1	-34.5	-10.7
16週後の平均変化量	-30.4	-13.2	-35.3	-15.7
医師による包括的評価				
ベースライン	57.6	55.9	60.3	58.9
12週後の平均変化量	-34.0	-16.6	-34.4	-15.9
16週後の平均変化量	-35.5	-16.5	-32.9	-9.7
機能障害指数（HAQ-DI）[b]				
ベースライン	1.2	1.2	1.2	1.2
12週後の平均変化量	-0.4	-0.1	-0.4	-0.1
16週後の平均変化量	-0.4	-0.1	-0.5	-0.1
CRP (mg/L)				
ベースライン	12.8	15.1	17.0	12.1
12週後の平均変化量	-8.8	-3.2	-11.4	-4.3
16週後の平均変化量	-9.3	-3.2	-11.2	-5.9

a 0 週目、被験者に TALTZ160 mg を投与。

b 健康評価質問表を用いた機能障害指数：0＝最高、3＝最悪。患者が着替え・身支度、起立、食事、歩行、とどく範囲、握力、衛生面維持、日常的活動維持を行う能力を測定する。

TALTZ の投与により指炎又は腱付着部炎を有する患者の指炎及び腱付着部炎が改善した。

TALTZ80 mg Q4W の投与により PsA 患者の乾癬皮膚病変が改善した。

X 線画像所見上の変化

PsA1 試験において放射線学的変化を評価した。構造学的破壊進展の抑制を X 線画像により評価し、Modified total Sharp スコア（mTSS）におけるベースラインと比較した 16 週後の変化量として示した。Total Sharp スコアは、手の遠位指節間関節（DIP）を追加して関節症性乾癬のために修正した。

TALTZ80 mg Q4W を投与することでプラセボと比較して 16 週後の構造学的破壊進展（mTSS）が抑制された。ベースラインからの mTSS の調整平均変化量は、TALTZ80 mg Q4W 群で 0.13、プラセボ群で 0.36 であった［TALTZ 平均値－プラセボ平均値の差：-0.23、95% CI（-0.42, -0.04）］。

身体機能

健康評価質問表を用いた機能障害指数（HAQ-DI）で評価した身体機能はプラセボ群より TALTZ 投与群の方が 12 週及び 24 週後に改善していた。いずれの試験においても HAQ-DI のレスポンダーの割合（HAQ-DI スコア 0.35 以上改善）は 12 週及び 24 週後に TALTZ80 mg Q4W 群がプラセボ群を上回った。

その他の健康関連結果

Short Form 健康調査（SF-36）を使用して全般的健康状態を評価した。PsA1 及び PsA2 試験の 12 週後、TALTZ 投与群の SF-36 身体的側面サマリー（PCS）スコアのベースラインからの変化がプラセボ群よりも上回ったが、いずれの試験においても SF-36 精神的側面サマリー（MCS）のスコアの一貫性はなかった。身体機能、日常役割機能（身体）、身体の痛み、全体的健康観の尺度で効果の一貫したエビデンスが 12 週後に認められたが、社会生活機能、日常役割機能（精神）、活力、心の健康の尺度ではみられなかった。

14.3 強直性脊椎炎

18 歳以上の活動性強直性脊椎炎患者 567 人を対象に、2 つの無作為化二重盲検プラセボ対照試験（AS1 および AS2）が実施され、TALTZ の安全性と有効性が検討された。両試験では、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、コルチコステロイド、または疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）療法による治療にもかかわらず、強直性脊椎炎疾患活動性指数（BASDAI）≥4 で定義される活動性を有する強直性脊椎炎患者が対象とされた。ベースラインでは、患者は両試験とも平均 17 年間 AS の症状を有し、患者の約 32%が cDMARD を併用していた。AS2 では、すべての患者が 1 つまたは 2 つの TNF 阻害剤による治療が効果不十分か不忍容で前治療を中止した患者などであった。

AS1（NCT 02696785）では、生物学的製剤による治療経験がない患者 341 人に対し、初回に TALTZ 80 mg または 160 mg、その後 2 週間ごと（Q2W）または 4 週間ごと（Q4W）に 80 mg 投与、又は 2 週間ごとにアダリムマブ 40 mg 投与、またはプラセボが投与された。プラセボを投与された患者は、16 週目に再無作為化され、TALTZ（初回 160 mg、その後 80 mg Q2W または Q4W）が投与された。アダリムマブを投与された患者は、16 週目に再無作為化され、TALTZ（80 mg Q2W または Q4W）が投与された。AS2（NCT 02696798）では、TNF 阻害剤による治療経験がある患者 316 人（90%が TNF 阻害剤で効果不十分、10%が不忍容の患者）に対し、初回に TALTZ 80 mg または 160 mg、その後 2 週間ごと（Q2W）または 4 週間ごと（Q4W）に 80 mg 投与、又はプラセボが投与された。プラセボを投与された患者は、16 週目に再無作為化され、TALTZ（初回 160 mg、その後 80 mg Q2W または Q4W）が投与された。両試験の主要評価は、16 週時に ASAS40 を達成した患者の割合とした。

臨床効果

いずれの試験においても、16 週後の TALTZ80 mg Q4W 投与の ASAS20 及び ASAS40 改善率はプラセボを上回った（表 6）。併用薬の使用にかかわらず反応が見られた。AS2 試験では抗 TNFαの使用経験にかかわらず反応がみられた。

表 6：16 週時の ASAS20 および ASAS40 改善率（NRI[a,b]）

	AS1 –生物学的製剤未使用			**AS2 – TNF阻害剤による治療経験あり**		
	TALTZ 80 mg Q4W[c]（N = 81）	**プラセボ（N = 87）**	**プラセボとの差（95%CI）**	**TALTZ 80 mg Q4W[c]（N = 114）**	**プラセボ（N = 104）**	**プラセボとの差（95%CI）**
ASAS20[d] (%)	64	40	24（9, 39）	48	30	18（6, 31）
ASAS40[d, e] (%)	48	18	30（16, 43）	25	13	13（3, 23）

a:略語：N＝ITT（intent-to-treat）解析集団患者数、NRI = Non-responder Imputation

b:データ欠測が認められた患者はノンレスポンダーと見なした

c:初回に 80 mg または 160 mg の TALTZ を投与

d:ASAS20 は、4 つのドメイン（患者による全般的評価、脊椎痛、身体機能、および炎症）のうち 3 つ以上のドメインにおいてベースラインから 20%以上の改善かつ 1 単位以上の絶対的改善（範囲 0 から 10）があること、および残りのドメインにおいて 20%以上かつ 1 以上の悪化がないことと定義した。ASAS40 は、4 つのドメイン（患者による全般的評価、脊椎痛、身体機能、および炎症）のうち 3 つ以上のドメインにおい

てベースラインから 40%以上の改善かつ 2 単位以上の絶対的改善があり、残りのドメインで悪化が認められないことと定義した。
e:主要評価項目

AS1 において ASAS40 を達成した患者の割合を図 2 に示す。

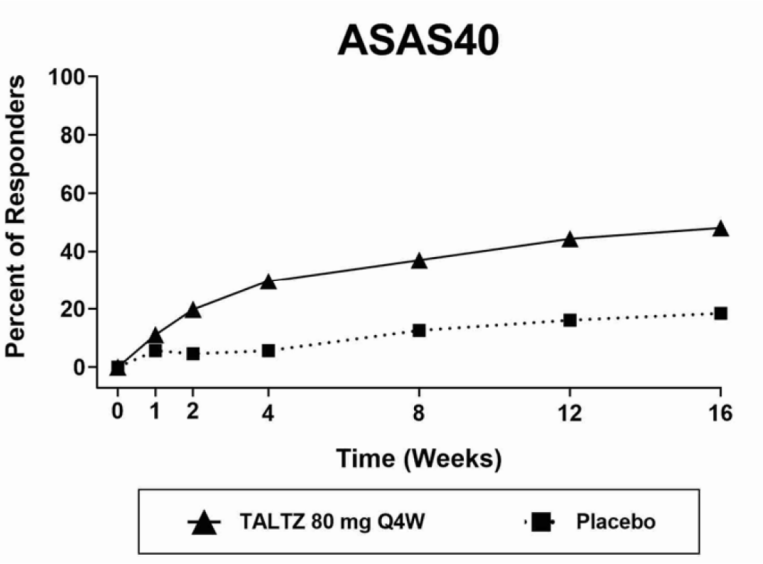


図 2：NRI 16 週目までの ASAS40 反応率 [a]
a:データ欠測が認められた患者はノンレスポンダーと見なした

ASAS40 改善基準の主要な構成要素と疾患活動性の他の尺度の結果を表 7 に示す。

表7：16週時のASASコンポーネントとその他の疾患活動性評価項目[a, b]

	AS1 -生物学的製剤未使用		AS2 - TNF阻害剤による治療経験あり	
	TALTZ 80 mgQ4W[c] (N = 81)	**プラセボ（N = 87）**	**TALTZ 80 mgQ4W[c] (N = 114)**	**プラセボ（N = 104）**
ASASコンポーネント				
Patient Global Assessment（0-10）				
ベースライン	6.9	7.1	8.0	7.8
ベースラインからの平均変化量	-2.5	-1.4	-2.4	-0.7
Total Spinal Pain（0-10）				
ベースライン	7.2	7.4	7.9	7.8
ベースラインからの平均変化量	-3.2	-1.7	-2.4	-1.0
BASFI（0-10）				
ベースライン	6.1	6.4	7.4	7.0
ベースラインからの平均変化量	-2.4	-1.2	-1.7	-0.6
Inflammation（0-10）[d]				
ベースライン	6.5	6.8	7.2	7.2
ベースラインからの平均変化量	-3.2	-1.3	-2.4	-0.7
疾患活動性の他の尺度				
BASDAIスコア				
ベースライン	6.8	6.8	7.5	7.3
ベースラインからの平均変化量	-2.9	-1.4	-2.2	-0.9
BASMI				
ベースライン	3.9	4.5	4.7	4.9
ベースラインからの平均変化量	-0.5	-0.1	-0.3	-0.0
hsCRP（mg / L）				
ベースライン	12.2	16.0	20.2	16.0
ベースラインからの平均変化量	-5.2	1.4	-11.1	9.7

a:略語：ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; hsCRP = High sensitivity C-reactive protein.
b: 16 週目のベースラインからの変化量の最小二乗平均値
c: 初回に 80 mg または 160 mg の TALTZ を投与

d: BASDAI で患者が報告したこわばりの自己評価（質問 5 および 6）の平均

健康関連結果

Short Form 健康調査（SF-36）を使用して全般的健康状態を評価した。AS1 及び AS2 試験の 16 週後、TALTZ 投与群の SF-36 身体的健康度のサマリースコア（PCS）、身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、活力、全体的健康観の尺度のベースラインからの変化がプラセボ群よりも上回ったが、SF-36 精神的健康度のサマリースコア（MCS）、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康の尺度では一貫した改善は認められなかった。

16　供給方法／保管および取扱い

16.1 供給方法

TALTZ 注射剤は、滅菌済み、保存料非含有、澄明で無色から微黄色の溶液であり、イキセキズマブ 80 mg を投与することができる単回投与用プレフィルドオートインジェクターと、単回投与用プレフィルドシリンジがある。

TALTZ は下記のかたちで供給される：

	包装サイズ	**NDC コード**
オートインジェクター		
80 mg 単回投与	1 本入り	0002-1445-11
80 mg 単回投与	2 本入り	0002-1445-27
80 mg 単回投与	3 本入り	0002-1445-09
プレフィルドシリンジ		
80 mg 単回投与	1 本入り	0002-7724-11

16.2 保管および取扱い

TALTZ は、滅菌済みで保存料を含まない。残った溶液は廃棄すること。

- TALTZ は使用時まで遮光保存すること。
- 冷蔵庫で 2°C～8°C（36°F～46°F）で保管すること。
  - 必要に応じて患者及び介護者は、30°C（86°F）以下の室温で 5 日間まで保存することができる。その場合、遮光状態を保つため個装箱に入れたままにしておくこと。一旦、室温で保存した TALTZ は冷蔵庫に戻さないこと。もし、5 日以内に使用しなかった場合は破棄すること。
  - 冷蔵庫から最初に取り出した日付を個装箱に記載しておくこと。
  - 1 箱 2 本又は 3 本入りのオートインジェクターについては、1 本だけを取り出して、残りは個装箱に入れたまま冷蔵庫に保存すること。冷蔵庫から取り出したオートインジェクターは遮光状態に置くこと。
- 凍結してはならない。凍結した場合は使用しないこと。
- 激しく振盪しないこと。
- 天然ゴムラテックスを原料に含まない。

17　患者への情報提供

患者が TALTZ の使用を開始する前のほか、知っておくべき新たな情報がないか、処方が更新されるたびに、FDA が承認している患者向け医療情報（医薬品ガイドおよび使用上の注意）を読むように、患者ないし介護者を指導する。

自己投与に関する指示：正しい皮下注射法について、具体的には、無菌操作、オートインジェクターやプレフィルドシリンジの正しい使用法を患者や介護者を指導する［*使用上の注意を参照のこと*］

感染：患者に対し、TALTZ によって感染と戦う免疫機能が低下する可能性があることを伝える。医療提供者に感染の既往歴をすべて伝えることや、感染症状が現れた場合は医療提供者と連絡を取ることが重要であると患者に伝える［*警告および使用上の注意（5.1）を参照のこと*］。

アレルギー反応：重篤な過敏症反応の症状を認めた場合、医師の診察を直ちに受けるように、患者を指導する［*警告および使用上の注意（5.3）を参照のこと*］。

Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, USA
米国ライセンス番号 1891
アイルランド製

Copyright © 2016, 2019, Eli Lilly and Company.不許複製

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Taltz 80 mg solution for injection in pre-filled syringe.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe contains 80 mg ixekizumab in 1 ml.

Ixekizumab is a recombinant humanised monoclonal antibody produced in CHO cells.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection in pre-filled syringe (injection).

The solution is clear and colourless to slightly yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Plaque psoriasis

Taltz is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.

Psoriatic arthritis

Taltz, alone or in combination with methotrexate, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapies (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Taltz is intended for use under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which Taltz is indicated.

Posology
Plaque psoriasis
The recommended dose is 160 mg by subcutaneous injection (two 80 mg injections) at Week 0, followed by 80 mg (one injection) at Weeks 2, 4, 6, 8, 10, and 12, then maintenance dosing of 80 mg (one injection) every 4 weeks.

Psoriatic arthritis
The recommended dose is 160 mg by subcutaneous injection (two 80 mg injections) at Week 0, followed by 80 mg (one injection) every 4 weeks thereafter. For psoriatic arthritis patients with

concomitant moderate to severe plaque psoriasis, the recommended dosing regimen is the same as for plaque psoriasis.

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 16 to 20 weeks of treatment. Some patients with initially partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 20 weeks.

Elderly (≥ 65 years)
No dose adjustment is required (see section 5.2).

There is limited information in subjects aged ≥ 75 years.

Renal or hepatic impairment
Taltz has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

Paediatric population
The safety and efficacy of Taltz in children and adolescents aged 6 to 18 years in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis have not yet been established. No data are available.
There is no relevant use of Taltz in children below the age of 6 years in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis.

The safety and efficacy of Taltz in children and adolescents aged 2 to less than 18 years in the treatment of psoriatic arthritis (a category of juvenile idiopathic arthritis) have not yet been established. No data are available. There is no relevant use of Taltz in children below 2 years for the indication of psoriatic arthritis.

Method of administration

Subcutaneous use.
Taltz is for subcutaneous injection. Injection sites may be alternated. If possible, areas of the skin that show psoriasis should be avoided as injection sites. The solution/the syringe must not be shaken.

After proper training in subcutaneous injection technique, patients may self-inject Taltz if a healthcare professional determines that it is appropriate. However, the physician should ensure appropriate follow-up of patients. Comprehensive instructions for administration are given in the package leaflet.

4.3 Contraindications

Serious hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Clinically important active infections (e.g. active tuberculosis, see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections

Treatment with Taltz is associated with an increased rate of infections such as upper respiratory tract infection, oral candidiasis, conjunctivitis, and tinea infections (see section 4.8).

Taltz should be used with caution in patients with clinically important chronic infection. If such an infection develops, monitor carefully and discontinue Taltz if the patient is not responding to standard therapy or the infection becomes serious. Taltz should not be resumed until the infection resolves.

Taltz must not be given to patients with active tuberculosis (TB). Consider anti-TB therapy prior to initiation of Taltz in patients with latent TB.

Hypersensitivity

Serious hypersensitivity reactions, including some cases of anaphylaxis, angioedema, urticaria and, rarely, late (10-14 days following injection) serious hypersensitivity reactions including widespread urticaria, dyspnea and high antibody titres have been reported. If a serious hypersensitivity reaction occurs, administration of Taltz should be discontinued immediately and appropriate therapy initiated.

Inflammatory Bowel Disease

Cases of new or exacerbations of Crohn's disease and ulcerative colitis have been reported. Caution should be exercised when prescribing Taltz to patients with inflammatory bowel disease, including Crohn's disease and ulcerative colitis, and patients should be monitored closely.

Immunisations

Taltz should not be used with live vaccines. No data are available on the response to live vaccines; there are insufficient data on response to inactive vaccines (see section 5.1).

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 80 mg dose, i.e., essentially "sodium-free".

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

In plaque psoriasis studies, the safety of Taltz in combination with other immunomodulatory agents or phototherapy has not been evaluated.

Cytochrome P450 Substrates

Results from a drug-drug interaction study in patients with moderate-to-severe psoriasis determined that 12 weeks of administration of ixekizumab with drugs metabolized by CYP3A4 (i.e., midazolam), CYP2C9 (i.e., warfarin), CYP2C19 (i.e., omeprazole), CYP1A2 (i.e., caffeine) or CYP2D6 (i.e., dextromethorphan) does not have a clinically significant impact on the pharmacokinetics of these drugs.

No interaction was seen when Taltz was administered concomitantly with methotrexate (MTX) and/or corticosteroids in patients with psoriatic arthritis.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use an effective method of contraception during treatment and for at least 10 weeks after treatment.

Pregnancy

There is a limited amount of data from the use of ixekizumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonic/foetal development, parturition or post-natal development (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Taltz during pregnancy.

Breast-feeding

It is not known whether ixekizumab is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. However, ixekizumab is excreted at low levels in the milk of cynomolgus monkeys. A

decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Taltz taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

The effect of ixekizumab on human fertility has not been evaluated. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Taltz has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse drug reactions (ADRs) were injection site reactions and upper respiratory tract infections (most frequently nasopharyngitis).

Tabulated list of adverse reactions

ADRs from clinical studies and postmarketing reports (Table 1) are listed by MedDRA system organ class. Within each system organ class, the ADRs are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness. In addition, the corresponding frequency category for each ADR is based on the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000).

A total of 7,339 patients have been treated with Taltz in blinded and open-label clinical studies in plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and other autoimmune conditions. Of these, 4,500 patients were exposed to Taltz for at least one year, cumulatively representing 13,645.6 patient years of exposure.

In plaque psoriasis, three placebo-controlled phase III studies were integrated to evaluate the safety of Taltz in comparison to placebo up to 12 weeks after treatment initiation. A total of 3,119 patients were evaluated (1,161 patients on 80 mg every 4 weeks (Q4W), 1,167 patients on 80 mg every 2 weeks (Q2W) and 791 patients on placebo).

In psoriatic arthritis, two placebo-controlled phase III studies were integrated to evaluate the safety of Taltz in comparison to placebo up to 24 weeks after treatment initiation. A total of 678 patients were evaluated (229 patients on 80 mg every 4 weeks (Q4W), 225 patients on 80 mg every 2 weeks (Q2W) and 224 patients on placebo). The safety profile observed in patients with psoriatic arthritis treated with Taltz is consistent with the safety profile in plaque psoriasis with the exception of the frequencies of the adverse reactions of influenza and conjunctivitis which were common in patients with psoriatic arthritis.

Table 1. List of adverse reactions in clinical studies[a] and postmarketing reports

System Organ Class	Frequency	Adverse reaction
Infections and infestations	Very Common	Upper respiratory tract infection[b]
	Common	Tinea infection, Herpes simplex (mucocutaneous)[c]
	Uncommon	Influenza[i], Rhinitis, Oral candidiasis[d], Conjunctivitis[i], Cellulitis[e]
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Neutropenia[g], Thrombocytopenia[g]
Immune system disorders	Uncommon	Angioedema
	Rare	Anaphylaxis[h]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Oropharyngeal pain
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea
Skin and subcutaneous disorders	Uncommon	Urticaria, Rash, Eczema,
General disorders and administration site conditions	Very common	Injection site reactions[f]

[a] *Placebo-controlled clinical studies (phase III) in moderate to severe plaque psoriasis patients exposed to ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W or placebo for up to 12 weeks of treatment duration, or in active psoriatic arthritis patients exposed to ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W or placebo for up to 24 weeks of treatment duration.*

[b] *Upper respiratory tract infection includes nasopharyngitis and upper respiratory tract infection*

[c] *Herpes simplex (mucocutaneous) is defined as events with the preferred terms Oral herpes, Herpes simplex, Genital herpes, Herpes dermatitis, and Genital herpes simplex*

[d] *Oral candidiasis defined as events with the preferred terms oral candidiasis and oral fungal infection*

[e] *Cellulitis includes staphylococcal and external ear cellulitis, and erysipelas*

[f] *In the plaque psoriasis studies, injection site reactions were more common in subjects with a body weight < 60 kg compared with the group with a body weight ≥ 60 kg (25 % vs. 14 % for the combined Q2W and Q4W groups). In the psoriatic arthritis studies, injection site reactions were more common in subjects with a body weight < 100 kg compared with the group with a body weight ≥ 100 kg (24 % vs. 13 % for the combined Q2W and Q4W groups). The increased frequency of injection site reactions in the combined Q2W and Q4W groups did not result in an increase in discontinuations in either the plaque psoriasis or the psoriatic arthritis studies*

[g] *Based on reported adverse events*

[h] *Based on postmarketing reports*

[i] *Adverse drug reactions in patients treated with ixekizumab in the plaque psoriasis and psoriatic arthritis clinical trials were similar with the exception of the frequencies of influenza (common) and conjunctivitis (common) in the psoriatic arthritis clinical trials*

Description of selected adverse reactions

(Based on adverse reactions data from 4,204 patients with moderate to severe plaque psoriasis [4,729.7 patient years] and 1,117 patients with active psoriatic arthritis [1,050.6 patient years] who have received at least 1 dose of ixekizumab.)

Injection site reactions

The most frequent injection site reactions observed were erythema and pain. These reactions were predominantly mild to moderate in severity and did not lead to discontinuation of Taltz.

Infections
In the placebo-controlled period of the phase III clinical studies in plaque psoriasis, infections were reported in 27.2 % of patients treated with Taltz for up to 12 weeks compared with 22.9 % of patients treated with placebo.

The majority of infections were non-serious and mild to moderate in severity, most of which did not necessitate treatment discontinuation. Serious infections occurred in 13 (0.6 %) of patients treated with Taltz and in 3 (0.4 %) of patients treated with placebo (see section 4.4). Over the entire treatment period infections were reported in 52.8 % of patients treated with Taltz (46.9 per 100 patient years). Serious infections were reported in 1.6 % of patients treated with Taltz (1.5 per 100 patient years).

Infection rates observed in psoriatic arthritis clinical studies were similar to those observed in the plaque psoriasis studies with the exception of the frequencies of the adverse reactions of influenza and conjunctivitis which were common in patients with psoriatic arthritis.

Laboratory assessment of neutropenia and thrombocytopenia
In plaque psoriasis studies, 9% of patients receiving Taltz developed neutropenia. In most cases, the blood neutrophil count was ≥1,000 cells/mm^3. Such levels of neutropenia may persist, fluctuate or be transient. 0.1% of patients receiving Taltz developed a neutrophil count <1000 cells/mm^3. In general, neutropenia did not require discontinuation of Taltz. 3% of patients exposed to Taltz had a shift from a normal baseline platelet value to <150,000 platelet cells/mm^3 to ≥75,000 cells/mm^3. Thrombocytopenia may persist, fluctuate or be transient.

The frequency of neutropenia and thrombocytopenia in psoriatic arthritis clinical studies is similar to that observed in the plaque psoriasis studies.

Immunogenicity
Approximately 9–17% of plaque psoriasis patients treated with Taltz at the recommended dosing regimen developed anti-drug antibodies, the majority of which were low titres and not associated with reduced clinical response up to 60 weeks of treatment. However, approximately 1% of patients treated with Taltz had confirmed neutralising antibodies associated with low drug concentrations and reduced clinical response.

In psoriatic arthritis patients treated with Taltz at the recommended dosing regimen up to 52 weeks, approximately 11% developed anti-drug antibodies, the majority of which were low titre, and approximately 8% had confirmed neutralising antibodies. No apparent association between the presence of neutralising antibodies and impact on drug concentration or efficacy was observed.

An association between immunogenicity and treatment emergent adverse events has not been clearly established.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Doses up to 180 mg have been administered subcutaneously in clinical trials without dose-limiting toxicity. Overdoses up to 240 mg, subcutaneously, as a single administration in clinical trials, have been reported without any serious adverse events. In the event of overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment be instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, interleukin inhibitors, ATC code: L04AC13

Mechanism of action

Ixekizumab is an IgG4 monoclonal antibody that binds with high affinity (< 3 pM) and specificity to interleukin 17A (both IL-17A and IL-17A/F). Elevated concentrations of IL-17A have been implicated in the pathogenesis of psoriasis by promoting keratinocyte proliferation and activation, as well as in the pathogenesis of psoriatic arthritis. Neutralisation of IL-17A by ixekizumab inhibits these actions. Ixekizumab does not bind to ligands IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E or IL-17F.

In vitro binding assays confirmed that ixekizumab does not bind to human Fcγ receptors I, IIa, and IIIa or to complement component C1q.

Pharmacodynamic effects

Ixekizumab modulates biological responses that are induced or regulated by IL-17A. Based on psoriatic skin biopsy data from a phase I study, there was a dose-related trend towards decreased epidermal thickness, number of proliferating keratinocytes, T cells, and dendritic cells, as well as reductions in local inflammatory markers from baseline to day 43. As a direct consequence treatment with ixekizumab reduces erythema, induration and desquamation present in plaque psoriasis lesions.

Taltz has been shown to lower (within 1 week of treatment) levels of C-reactive protein, which is a marker of inflammation.

Clinical efficacy and safety

Plaque psoriasis
The efficacy and safety of Taltz were assessed in three randomised, double-blind, placebo-controlled phase III studies in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who were candidates for phototherapy or systemic therapy (UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3). The efficacy and safety of Taltz were also evaluated versus etanercept (UNCOVER-2 and UNCOVER-3). Patients randomised to Taltz who were sPGA (0,1) responders (static Physicians Global Assessment) at Week 12 were re-randomised to receive placebo or Taltz for an additional 48 weeks (UNCOVER-1 and UNCOVER-2); patients randomised to placebo, etanercept or Taltz who were sPGA (0,1) non-responders received Taltz for up to 48 weeks.

Of the 3,866 patients enrolled in these placebo-controlled studies, 64 % had received prior systemic therapy (biologic, conventional systemic or psoralen and ultraviolet A (PUVA)), 43.5 % had received prior phototherapy, 49.3 % had received prior conventional systemic therapy, and 26.4 % had received prior biologic therapy for the treatment of psoriasis. Of all patients, 14.9 % had received at least one anti-TNF alpha agent, and 8.7 % had received an anti-IL-12/IL-23. 23.4 % of patients had a history of psoriatic arthritis at baseline.

In all three studies, the co-primary endpoints were the proportion of patients who achieved a PASI 75 response (Psoriasis Area and Severity Index) and an sPGA of 0 (“clear”) or 1 (“minimal”) response at Week 12 versus placebo. Patients in all treatment groups had a median baseline PASI score ranging from 17.4 to 18.3; 48.3 % to 51.2 % of patients had a baseline sPGA score of severe or very severe, and mean baseline itch Numeric Rating Scale (itch NRS) ranging from 6.3 to 7.1.

Clinical response at 12 weeks
UNCOVER-1 enrolled 1,296 patients. Patients were randomised (1:1:1) to receive either placebo or Taltz (80 mg every two or four weeks [Q2W or Q4W] following a 160 mg starting dose) for 12 weeks.

Table 2. Efficacy results at Week 12 in UNCOVER-1

Endpoints	Number of patients (%)			Difference from Placebo in Response Rate (95% CI)	
	Placebo (N = 431)	Taltz 80 mg Q4W (N = 432)	Taltz 80 mg Q2W (N = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA of "0" (clear) or "1" (minimal)	14 (3.2)	330 (76.4)[a]	354 (81.8)[a]	73.1 (68.8, 77.5)	78.5 (74.5, 82.5)
sPGA of "0" (clear)	0	149 (34.5)[a]	160 (37.0)[a]	34.5 (30.0, 39.0)	37.0 (32.4, 41.5)
PASI 75	17 (3.9)	357 (82.6)[a]	386 (89.1)[a]	78.7 (74.7, 82.7)	85.2 (81.7, 88.7)
PASI 90	2 (0.5)	279 (64.6)[a]	307 (70.9)[a]	64.1 (59.6, 68.7)	70.4 (66.1, 74.8)
PASI 100	0	145 (33.6)[a]	153 (35.3)[a]	33.6 (29.1, 38.0)	35.3 (30.8, 39.8)
Itch NRS reduction ≥ 4[b]	58 (15.5)	305 (80.5)[a]	336 (85.9)[a]	65.0 (59.5, 70.4)	70.4 (65.4, 75.5)

Abbreviations: N = number of patients in the intent-to-treat population
Note: patients with missing data were counted as non-responders
[a] *$p < 0.001$ compared with placebo*
[b] *Patients with Itch NRS >= 4 at baseline: placebo N = 374, Taltz 80 mg Q4W N = 379, Taltz 80 mg Q2W N = 391*

UNCOVER-2 enrolled 1,224 patients. Patients were randomised (1:2:2:2) to receive either placebo, or Taltz (80 mg every two or four weeks [Q2W or Q4W] following a 160 mg starting dose) or etanercept 50 mg twice weekly for 12 weeks.

Table 3. Efficacy results at Week 12 in UNCOVER-2

Endpoints	Number of patients (%)				Difference from Placebo in Response Rate (95% CI)	
	Placebo (N = 168)	Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	Taltz 80 mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg twice weekly (N = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA of "0" (clear) or "1" (minimal)	4 (2.4)	253 (72.9)[a]	292 (83.2)[a]	129 (36.0)	70.5 (65.3, 75.7)	80.8 (76.3, 85.4)
sPGA of "0" (clear)	1 (0.6)	112 (32.3)[a,b]	147 (41.9)[a,b]	21 (5.9)[c]	31.7 (26.6, 36.7)	41.3 (36.0, 46.6)
PASI 75	4 (2.4)	269 (77.5)[a,b]	315 (89.7)[a,b]	149 (41.6)[a]	75.1 (70.2, 80.1)	87.4 (83.4, 91.3)
PASI 90	1 (0.6)	207 (59.7)[a,b]	248 (70.7)[a,b]	67 (18.7)[a]	59.1 (53.8, 64.4)	70.1 (65.2, 75.0)
PASI 100	1 (0.6)	107 (30.8)[a,b]	142 (40.5)[a,b]	19 (5.3)[c]	30.2 (25.2, 35.2)	39.9 (34.6, 45.1)
Itch NRS reduction ≥ 4[d]	19 (14.1)	225 (76.8)[a,b]	258 (85.1)[a,b]	177 (57.8)[a]	62.7 (55.1, 70.3)	71.1 (64.0, 78.2)

Abbreviations: N = number of patients in the intent-to-treat population
Note: patients with missing data were counted as non-responders.
[a] *p < 0.001 compared with placebo*
[b] *p < 0.001 compared with etanercept*
[c] *p < 0.01 compared with placebo*
[d] *Patients with Itch NRS > = 4 at baseline: placebo N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, Etanercept N = 306*

UNCOVER-3 enrolled 1,346 patients. Patients were randomised (1:2:2:2) to receive either placebo, or Taltz (80 mg every two or four weeks [Q2W or Q4W] following a 160 mg starting dose) or etanercept 50 mg twice weekly for 12 weeks.

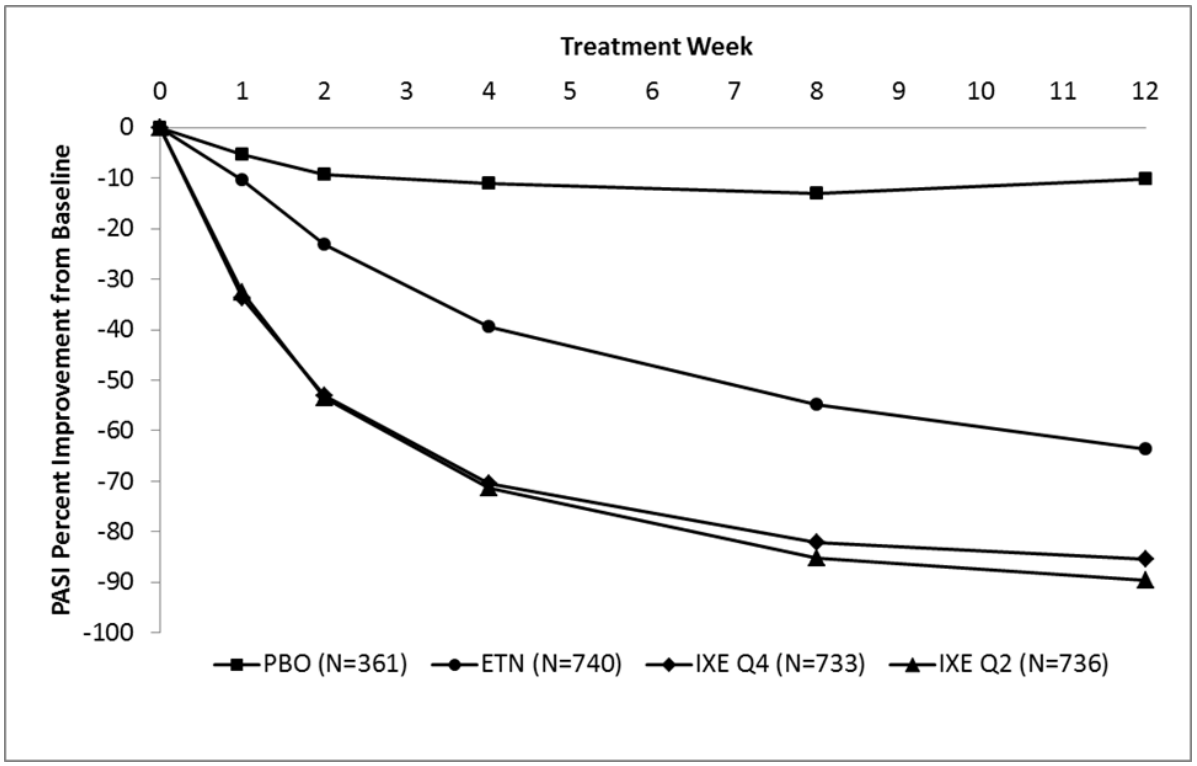
Table 4. Efficacy results at Week 12 in UNCOVER-3

Endpoints	Number of patients (%)				Difference from Placebo in Response Rate (95% CI)	
	Placebo (N = 193)	Taltz 80 mg Q4W (N = 386)	Taltz 80 mg Q2W (N = 385)	Etanercept 50 mg twice weekly (N = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA of "0" (clear) or "1" (minimal)	13 (6.7)	291 (75.4)[a,b]	310 (80.5)[a,b]	159 (41.6)[a]	68.7 (63.1, 74.2)	73.8 (68.5, 79.1)
sPGA of "0" (clear)	0	139 (36.0)[a,b]	155 (40.3)[a,b]	33 (8.6)[a]	36.0 (31.2, 40.8)	40.3 (35.4, 45.2)
PASI 75	14 (7.3)	325 (84.2)[a,b]	336 (87.3)[a,b]	204 (53.4)[a]	76.9 (71.8, 82.1)	80.0 (75.1, 85.0)
PASI 90	6 (3.1)	252 (65.3)[a,b]	262 (68.1)[a,b]	98 (25.7)[a]	62.2 (56.8, 67.5)	64.9 (59.7, 70.2)
PASI 100	0	135 (35.0)[a,b]	145 (37.7)[a,b]	28 (7.3)[a]	35 (30.2, 39.7)	37.7 (32.8, 42.5)
Itch NRS reduction ≥ 4[c]	33 (20.9)	250 (79.9)[a,b]	264 (82.5)[a,b]	200 (64.1)[a]	59.0 (51.2, 66.7)	61.6 (54.0, 69.2)

Abbreviations: N = number of patients in the intent-to-treat population
Note: patients with missing data were counted as non-responders
[a] *$p < 0.001$ compared with placebo*
[b] *$p < 0.001$ compared with etanercept*
[c] *Patients with Itch NRS >= 4 at baseline: placebo N = 158, Taltz 80 mg Q4W N = 313, Taltz 80 mg Q2W N = 320, Etanercept N = 312*

Taltz was associated with a fast onset of efficacy with > 50 % reduction in mean PASI by Week 2 (Figure 1). The percentage of patients achieving PASI 75 was significantly greater for Taltz compared with placebo and etanercept as early as Week 1. Approximately 25 % of patients treated with Taltz achieved a PASI score < 5 by Week 2, more than 55 % achieved the PASI score < 5 by Week 4, and increased to 85 % by Week 12 (compared to 3 %, 14 % and 50 % for etanercept). Significant improvements in itch severity were seen at Week 1 in patients treated with Taltz.

Figure 1. PASI score, percent improvement at each post baseline visit (mBOCF)) in the Intent-to-Treat Population during the Induction Dosing Period - UNCOVER-2 and UNCOVER-3



The efficacy and safety of Taltz was demonstrated regardless of age, gender, race, body weight, PASI baseline severity, plaques location, concurrent psoriatic arthritis, and previous treatment with a biologic. Taltz was efficacious in systemic treatment-naive, biologic-naive, biologic/anti-TNF-exposed and biologic/anti-TNF-failure patients.

Efficacy in Non-Responders to Etanercept: For patients identified as an sPGA (0,1) non-responder to etanercept at Week 12 in UNCOVER-2 (N = 200) and who were switched to Taltz 80 mg Q4W after a 4 week washout period, 73 % and 83.5 % of patients were able to achieve sPGA (0,1) and PASI 75, respectively, after 12 weeks of being treated with Taltz.

In the 2 clinical studies that included an active comparator (UNCOVER-2 and UNCOVER-3), the rate of serious adverse events was 1.9 % for both etanercept and for Taltz, and the rate of discontinuation due to adverse events was 1.2 % for etanercept and 2.0 % for Taltz. The rate of infections was 21.5 % for etanercept and 26.0 % for Taltz, with the majority of the events mild to moderate in severity. The rate of serious infections was 0.4 % for etanercept and 0.5 % for Taltz.

Maintenance of Response at Week 60
Patients originally randomised to Taltz and who were responders at Week 12 (i.e., sPGA score of 0,1) in UNCOVER-1 and UNCOVER-2 were re-randomised to an additional 48 weeks of one of the following treatment regimens: placebo, or Taltz (80 mg every four or twelve weeks [Q4W or Q12W]).

Table 5. Maintenance of Response and Efficacy at Week 60 (Studies UNCOVER-1 and UNCOVER-2)

Endpoints	Number of patients (%)				Difference from Placebo in Response Rate (95% CI)	
	80 mg Q4W (induction) / Placebo (maintenance) (N = 191)	80 mg Q2W (induction) / Placebo (maintenance) (N = 211)	80 mg Q4W (induction) / 80 mg Q4W (maintenance) (N = 195)	80 mg Q2W (induction) / 80 mg Q4W (maintenance) (N = 221)	80 mg Q4W (induction) / 80 mg Q4W (maintenance)	80 mg Q2W (induction) / 80 mg Q4W (maintenance)
Maintained sPGA of "0" (clear) or "1" (minimal)	12 (6.3)	16 (7.6)	134 (68.7)[a]	173 (78.3)[a]	62.4 (55.1, 69.8)	70.7 (64.2, 77.2)
Maintained or Achieved sPGA 0 (clear)	3 (1.6)	6 (2.8)	96 (49.2)[a]	130 (58.8)[a]	47.7 (40.4, 54.9)	56.0 (49.1, 62.8)
Maintained or Achieved PASI 75	15 (7.9)	19 (9.0)	145 (74.4)[a]	184 (83.3)[a]	66.5 (59.3, 73.7)	74.3 (68.0, 80.5)
Maintained or Achieved PASI 90	9 (4.7)	10 (4.7)	130 (66.7)[a]	169 (76.5)[a]	62.0 (54.7, 69.2)	71.7 (65.4, 78.0)
Maintained or Achieved PASI 100	3 (1.6)	6 (2.8)	97 (49.7)[a]	127 (57.5)[a]	48.2 (40.9, 55.4)	54.6 (47.7, 61.5)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population
Note: patients with missing data were counted as non-responders
[a] *$p < 0.001$ compared with placebo*

Taltz was efficacious in the maintenance of response in systemic treatment-naive, biologic-naive, biologic/anti-TNF-exposed and biologic/anti-TNF-failure patients.

For sPGA (0,1) responders at Week 12 re-randomised to treatment withdrawal (i.e., placebo), the median time to relapse (sPGA ≥ 3) was 164 days in integrated UNCOVER-1 and UNCOVER-2 studies. Among these patients, 71.5 % regained at least an sPGA (0,1) response within 12 weeks of restarting treatment with Taltz 80 mg Q4W.

Significantly greater improvements at Week 12 from baseline compared to placebo and etanercept were demonstrated in nail psoriasis (as measured by the Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]), in scalp psoriasis (as measured by Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI]) and in palmoplantar psoriasis (as measured by Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI]). These improvements in nail, scalp and palmoplantar psoriasis were maintained at Week 60 in patients treated with Taltz who were sPGA (0,1) responders at Week 12.

Quality of Life/Patient-Reported Outcomes
At Week 12 and across studies, Taltz was associated with statistically significant improvement in Health-related Quality of Life as assessed by mean decrease ranges from baseline in the Dermatology Life Quality Index (DLQI) (Taltz 80 mg Q2W from -10.2 to -11.1, Taltz 80 mg Q4W from -9.4 to -10.7, etanercept from -7.7 to -8.0 and placebo -1.0 to -2.0). A significantly greater proportion of patients treated with Taltz achieved a DLQI 0 or 1. Across studies, Taltz was associated with statistically significant improvement of itching severity assessed by the Itch NRS score. A significantly greater proportion of patients treated with Taltz achieved a reduction of Itch NRS ≥ 4 points at week 12 (84.6% for Taltz Q2W, 79.2% for Taltz Q4W and 16.5% for placebo) and the benefit was sustained over time up to Week 60 in patients treated with Taltz who were sPGA (0 or 1)

responders at Week 12. There was not any evidence of worsening of depression up to 60 weeks treatment with Taltz as assessed by the Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report.

Postmarketing Phase 3b, direct comparative study
Efficacy and safety of ixekizumab was also investigated in a double-blind study compared to ustekinumab with ixekizumab being superior on the primary study objective (PASI 90 response at week 12, Table 6). Onset of response was superior on PASI 75 as early as week 2 ($p < 0.001$) and on PASI 90 and PASI 100 by week 4 ($p < 0.001$). Superiority of ixekizumab versus ustekinumab was also demonstrated in the subgroups stratified by weight.

Table 6. PASI-Response Rates from comparative study ixekizumab versus ustekinumab

	Week 12		Week 24		Week 52	
	Ixekizumab*	Ustekinumab**	Ixekizumab*	Ustekinumab**	Ixekizumab*	Ustekinumab**
Patients (n)	136	166	136	166	136	166
PASI 75, n (%)	120 (88.2 %)	114 (68.7 %)	124 (91.2 %)	136 (81.9%)	120 (88.2%)	126 (75.9 %)
PASI 90, n (%)	99 (72.8%)[§]	70 (42.2 %)	113 (83.1 %)	98 (59.0 %)	104 (76.5%)	98 (59.0 %)
PASI 100, n (%)	49 (36.0 %)	24 (14.5 %)	67 (49.3%)	39 (23.5 %)	71 (52.2%)	59 (35.5 %)

** Ixekizumab 160 mg was given as a loading dose followed by 80 mg at week 2,4,6,8,10 and 12, and 80 mg Q4W thereafter*
*** Weight based dosing: Patients treated with ustekinumab received 45 mg or 90 mg at Weeks 0 and 4, then every 12 weeks until Week 52 (dosed by weight as per approved posology)*
[§]p < 0.001 versus ustekinumab (p value only provided for primary endpoint)

Efficacy in Genital Psoriasis
A randomized, double-blind, placebo-controlled study (IXORA-Q) was conducted in 149 adult subjects (24% females) with moderate to severe genital psoriasis (sPGA of Genitalia score of ≥3), a minimum body surface area (BSA) involvement of 1% (60.4% had a BSA ≥ 10%) and previous failure of or intolerance to at least one topical therapy for genital psoriasis. Patients had at least moderate plaque psoriasis (defined as sPGA score of ≥ 3 and being candidates for phototherapy and/or systemic therapy) for at least 6 months.

Subjects randomized to TALTZ received an initial dose of 160 mg followed by 80 mg every 2 weeks for 12 weeks. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved at least a "0" (clear) or "1" (minimal) response on the sPGA of Genitalia (sPGA of Genitalia 0/1). At Week 12, significantly more subjects in the TALTZ group than placebo group achieved a sPGA of Genitalia 0/1 and a sPGA 0/1 independent of baseline BSA (baseline BSA 1% - <10% resp. ≥10%: sPGA of Genitalia ‘’0” or “1”: Taltz 71%, resp. 75%; placebo: 0%, resp. 13%). A significantly greater proportion of patients treated with TALTZ achieved a reduction in the PROs of severity of genital pain, genital itch, impact of genital psoriasis on sexual activity, and Dermatology Quality of Life Index (DLQI).

Table 7 Efficacy Results at Week 12 in Adults with Genital Psoriasis in Trial IXORA-Q; NRI [a]

Endpoints	TALTZ	Placebo	Difference from placebo (95% CI)
Number of patients (N) randomized	**N=75**	**N=74**	
sPGA of Genitalia "0" or "1"	73%	8%	65% (53%, 77%)
sPGA "0" or "1"	73%	3%	71% (60%, 81%)
DLQI 0,1[b]	45%	3%	43% (31%, 55%)
N with baseline GPSS Itch NRS Score ≥3	**N=62**	**N=60**	
GPSS Genital Itch (≥3 point improvement)	60%	8%	51% (37%, 65%)
N with baseline SFQ Item 2 Score ≥2	**N=37**	**N=42**	
SFQ-item 2 score, "0" (never limited) or "1" (rarely limited)	78%	21%	57% (39%, 75%)

[a] *Abbreviations: NRI = Non-Responder Imputation; sPGA = static Physician Global Assessment; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale; SFQ = Sexual Frequency Questionnaire; DLQI = Dermatology Quality of Life Index;* [b] *Total DLQI score of 0,1 indicates skin condition has no effect at all on patient's life. sPGA of "0" or "1" is equivalent to "clear" or "minimal"; NRS = Numeric Rating Scale*

Psoriatic arthritis

The safety and efficacy of Taltz were assessed in two randomised, double-blind, placebo-controlled phase III studies in 780 patients with active psoriatic arthritis (≥3 swollen and ≥3 tender joints). Patients in these studies had a diagnosis of psoriatic arthritis (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR] criteria) for a median of 5.33 years. Randomised patients also had current plaque psoriasis skin lesions (94.0%) or a documented history of plaque psoriasis, with 12.1% of patients with moderate to severe plaque psoriasis at baseline. Over 58.9% and 22.3% of the psoriatic arthritis patients had enthesitis and dactylitis at baseline, respectively. For both studies, the primary endpoint was American College of Rheumatology (ACR) 20 response at Week 24.

In Psoriatic Arthritis Study 1 (SPIRIT-P1), patients naive to biologic therapy with active psoriatic arthritis were randomised to subcutaneous injections of placebo, adalimumab 40 mg once every 2 weeks (active control reference arm), Taltz 80 mg once every 2 weeks (Q2W), or 80 mg once every 4 weeks (Q4W). Both Taltz regimens included a 160 mg starting dose. 85.3% of patients in this study had received prior treatment with ≥1 cDMARD. 53% of patients had concomitant use of MTX at a mean weekly dose of 15.8 mg. 67% of patients who had concomitant use of MTX had a dose of 15 mg or greater. Patients in all treatment groups with an inadequate response at week 16 received rescue therapy (modification to background therapy). Patients on Taltz Q2W or Q4W remained on their originally assigned dose of Taltz. Patients receiving adalimumab or placebo were re-randomised 1:1 to Taltz Q2W or Q4W at week 16 or 24 based on responder status.

Psoriatic Arthritis Study 2 (SPIRIT-P2) enrolled patients who were previously treated with an anti-TNF agent and discontinued the anti-TNF agent for either lack of efficacy or intolerance (anti-TNF-IR patients). Patients were randomised to subcutaneous injections of placebo, Taltz 80 mg once every 2 weeks (Q2W), or 80 mg once every 4 weeks (Q4W). Both Taltz regimens included a 160 mg starting dose. 56% and 35% of patients were inadequate responders to 1 anti-TNF or 2 anti-TNF, respectively. SPIRIT-P2 evaluated 363 patients, of whom 41% had concomitant use of MTX at a mean weekly dose of 16.1 mg. 73.2% of patients who had concomitant use of MTX had a dose of 15 mg or greater. Patients in all treatment groups with an inadequate response at week 16 received rescue therapy (modification to background therapy). Patients in Taltz Q2W or Q4W remained on their originally assigned dose of Taltz. Patients receiving placebo were re-randomised 1:1 to Taltz Q2W or Q4W at week 16 or 24 based on responder status.

Signs and symptoms

Treatment with Taltz resulted in significant improvement in measures of disease activity compared to placebo at Week 24 (see Table 8).

Table8.Efficacy results in SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2 at week 24

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
Endpoints					Difference from Placebo in Response Rate (95% CI)					Difference from Placebo in Response Rate (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W	PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
ACR 20 response, n (%)											
Week 24	32 (30.2)	62 (57.9)	64 (62.1)	58 (57.4)	27.8 (15.0, 40.6)[c]	31.9 (19.1, 44.8)[c]	23 (19.5)	65 (53.3)	59 (48.0)	33.8 (22.4, 45.2)[c]	28.5 (17.1, 39.8)[c]
ACR 50 response, n (%)											
Week 24	16 (15.1)	43 (40.2)	48 (46.6)	39 (38.6)	25.1 (13.6, 36.6)[c]	31.5 (19.7, 43.3)[c]	6 (5.1)	43 (35.2)	41 (33.3)	30.2 (20.8, 39.5)[c]	28.3 (19.0, 37.5)[c]
ACR 70 response, n (%)											
Week 24	6 (5.7)	25 (23.4)	35 (34.0)	26 (25.7)	17.7 (8.6, 26.8)[c]	28.3 (18.2, 38.5)[c]	0	27 (22.1)	15 (12.2)	22.1 (14.8, 29.5)[c]	12.2 (6.4, 18.0)[c]
Minimal Disease Activity (MDA) n (%)											
Week 24	16 (15.1)	32 (29.9)	42 (40.8)	32 (31.7)	14.8 (3.8, 25.8)[a]	25.7 (14.0, 37.4)[c]	4 (3.4)	34 (27.9)	29 (23.6)	24.5 (15.9, 33.1)[c]	20.2 (12.0, 28.4)[c]
ACR 50 and PASI 100 in patients with ≥3% BSA psoriasis skin involvement at baseline, n (%)											
Week 24	1 (1.5)	21 (28.8)	19 (32.2)	9 (13.2)	27.3 (16.5, 38.1)[c]	30.7 (18.4, 43.0)[b]	0 (0.0)	12 (17.6)	10 (14.7)	17.6 (8.6, 26.7)[c]	14.7 (6.3, 23.1)[c]

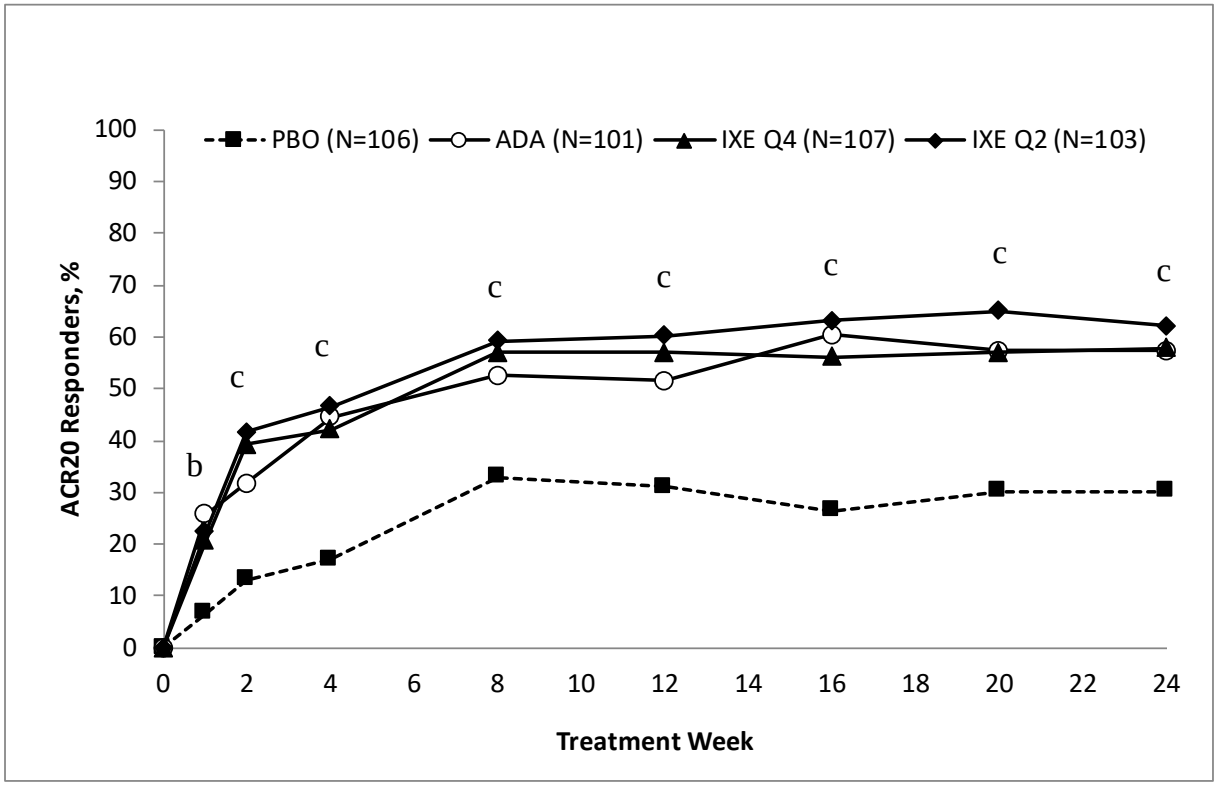
Abbreviations: ACR 20/50/70 = American College of Rheumatology 20%/50%/70% response rate; ADA = adalimumab; BSA = body surface area; CI = confidence interval; Q4W = Taltz 80 mg every 4 weeks; Q2W = Taltz 80 mg every 2 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; PASI 100 = psoriasis area and severity index 100% improvement; PBO = placebo.
Note: patients who were rescued at week 16 or discontinued or with missing data were imputed as non-responders for week 24 analyses.
Concomitant cDMARDs included MTX, leflunomide and sulfasalazine.
[a] p<0.05; [b] p<0.01; [c] p<0.001 compared with placebo.

In patients with pre-existing dactylitis or enthesitis, treatment with Taltz Q4W resulted in improvement in dactylitis and enthesitis at Week 24 compared to placebo (resolution: 78% vs. 24%; p<0.001, and 39% vs. 21%; p<0.01, respectively).

In patients with ≥3% BSA, the improvement in skin clearance at Week 12 as measured by 75% improvement in Psoriasis Area Severity Index (PASI 75), was 67% (94/141) for those treated with the Q4W dosing regimen, and 9% (12/134) for those treated with placebo (p<0.001). The proportion of patients achieving a PASI 75, PASI 90, and PASI 100 response at Week 24 was greater with Taltz Q4W compared to placebo (p<0.001). In patients with concomitant moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis, Taltz Q2W dose regimen showed significantly higher response rate for PASI75, PASI 90 and PASI 100 compared to placebo (p<0.001) and demonstrated clinically meaningful benefit over the Q4W dose regimen.

The treatment responses on Taltz were significantly greater than those on placebo as early as week 1 for ACR 20, week 4 for ACR 50 and week 8 for ACR 70 and persisted through week 24.

Figure 2. ACR 20 response in SPIRIT-P1 over time up to Week 24



For both Taltz Q2W and Q4W: [b] p<0.01 and [c] p<0.001 compared with placebo.

In SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2, similar responses for ACR 20/50/70 were seen in patients with psoriatic arthritis regardless of whether they were on concomitant cDMARDs, including MTX treatment, or not.

In SPIRIT-P1and SPIRIT-P2, improvements were shown in all components of the ACR scores including patient assessment of pain. At Week 24 the proportion of patients achieving a modified Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) response was greater in the Taltz-treated patients compared to placebo.

In SPIRIT-P1, efficacy was maintained up to Week 52 as assessed by ACR 20/50/70, MDA, enthesitis resolution, dactylitis resolution, and PASI 75/90/100 response rates.

The efficacy and safety of Taltz was demonstrated regardless of age, gender, race, disease duration, baseline body weight, baseline psoriasis involvement, baseline CRP, baseline DAS28-CRP, concomitant corticosteroid use, and previous treatment with a biologic. Taltz was efficacious in biologic-naive, biologic-exposed and biologic-failure patients.

Radiographic response
In SPIRIT-P1, inhibition of progression of structural damage was assessed radiographically and expressed as the change in modified total Sharp Score (mTSS) and its components, the Erosion Score (ES) and the Joint Space Narrowing score (JSN) at Weeks 24 and 52, compared to baseline. Week 24 data are presented in Table 9.

Table 9. Change in modified Total Sharp Score in SPIRIT-P1

					Difference from Placebo (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Baseline score, mean (SD)	17.6 (28.62)	19.2 (32.68)	15.2 (28.86)	15.9 (27.37)	NA	NA
Change from baseline at Week 24, LSM (SE)	0.51 (0.092)	0.18 (0.090)	0.09 (0.091)	0.13 (0.093)	-0.33 (-0.57,-0.09)[b]	-0.42 (-0.66,-0.19)[c]

Abbreviations: ADA = adalimumab; CI = confidence interval; Q4W = Taltz 80 mg every 4 weeks; Q2W = Taltz 80 mg every 2 weeks; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; PBO = placebo; SE = standard error; SD = standard deviation.
[b] p<0.01; [c] p<0.001 compared with placebo.

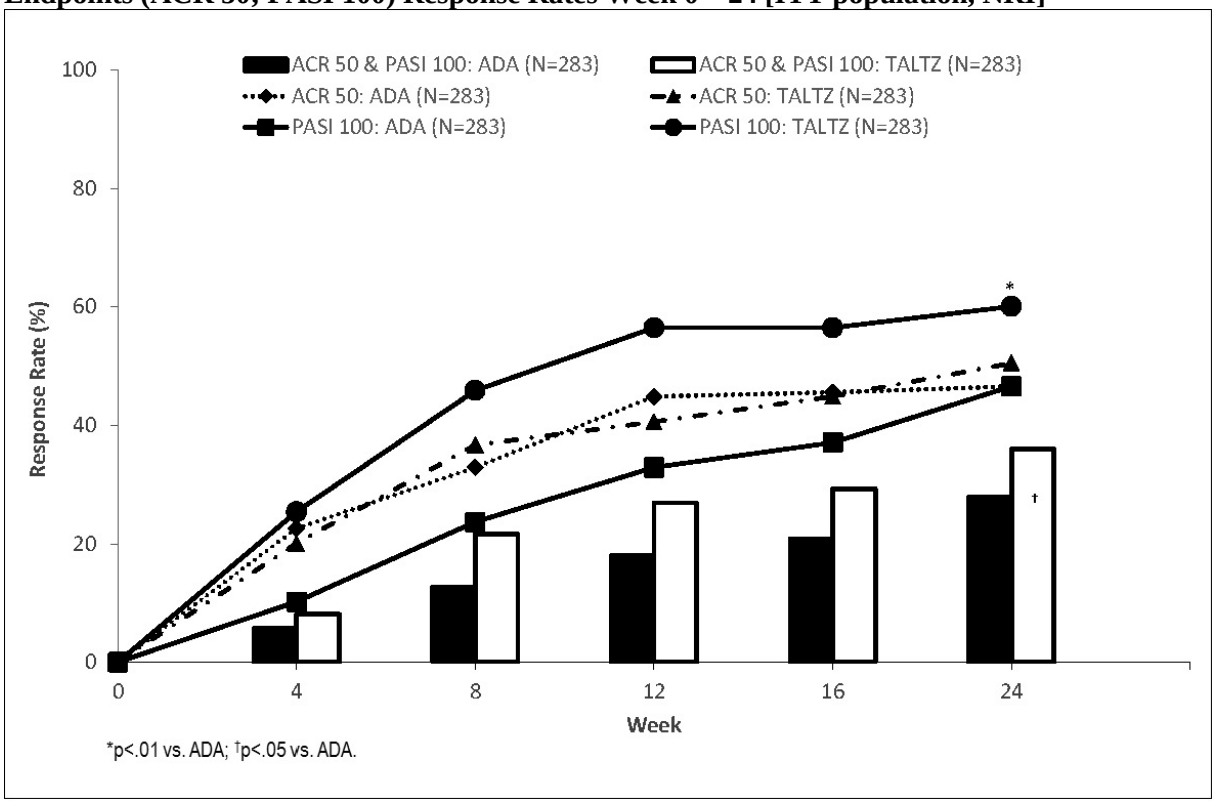
Radiographic joint damage progression was inhibited by Taltz (Table 9) at Week 24, and the percentage of patients with no radiographic joint damage progression (defined as a change from baseline in mTSS of ≤0.5) from randomisation to Week 24 was 94.8% for Taltz Q2W(p<0.001), 89.0% for Taltz Q4W(p=0.026), 95.8% for adalimumab (p<0.001), all compared to 77.4% for placebo. At Week 52, the mean change from baseline in mTSS was 0.27 for placebo/Taltz Q4W, 0.54 for Taltz Q4W/Taltz Q4W, and 0.32 for adalimumab/Taltz Q4W. The percentage of patients with no radiographic joint damage progression from randomisation to Week 52 was 90.9% for placebo/Taltz Q4W, 85.6% for Taltz Q4W/Taltz Q4W, and 89.4% for adalimumab/Taltz Q4W.

Physical function and health-related quality of life
In both SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2, patients treated with Taltz Q2W (p<0.001) and Q4W (p<0.001) showed significant improvement in physical function compared to patients treated with placebo as assessed by Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) at Week 24, and maintained at Week 52 in SPIRIT-P1.

Taltz-treated patients reported improvements in health-related quality of life as measured by the Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) score (p<0.001). There were also improvements demonstrated in fatigue as assessed by Fatigue severity NRS scores (p<0.001).

Postmarketing Phase 4, direct comparative study
Efficacy and safety of Taltz was investigated in a multicenter, randomized, open-label, rater-blinded, parallel-group study (SPIRIT-H2H) compared to adalimumab (ADA) in 566 patients with PsA who were naïve to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARD). Patients were stratified at baseline based on concomitant cDMARD use and presence of moderate-to-severe psoriasis (PASI≥12, BSA≥10 and sPGA≥3).
Taltz was superior to ADA on the primary study objective: simultaneous achievement of ACR 50 and PASI 100 response at Week 24 (Taltz 36.0% vs ADA 27.9%; p=0.036; 95% confidence interval [0.5%, 15.8%]). Taltz also showed non-inferiority (pre-specified margin of -12%) to ADA on ACR 50 (ITT analysis: Taltz 50.5% vs ADA 46.6%; 3.9% difference vs. ADA; 95% confidence interval [-4.3%; 12.1%] ; PPS analysis Taltz: 52.3%, ADA: 53.1%, difference: -0.8% [CI: -10.3%; 8.7%]) and superiority on PASI 100 at Week 24 (60.1 % with Taltz vs 46.6% with ADA, p=0.001), which were the major secondary endpoints in the study.

Figure 3: Primary Endpoint (Simultaneous ACR 50 & PASI 100) and Major Secondary Endpoints (ACR 50; PASI 100) Response Rates Week 0 – 24 [ITT population, NRI]**



*** Taltz 160 mg Week 0, then 80 mg every 2 weeks to Week 12 and every 4 weeks thereafter for patients with moderate to severe plaque psoriasis or 160 mg Week 0, then 80 mg every 4 week for other patients, ADA 80 mg Week 0, then 40 mg every 2 weeks from Week 1 for patients with moderate to severe plaque psoriasis or 40 mg Week 0, then 40 mg every 2 weeks for other patients. Significance level only provided for endpoint that was pre-defined and multiplicity tested.*

Immunisations
In a study in healthy subjects, no safety concerns were identified of two inactivated vaccines (tetanus and pneumococcal), received after two doses of ixekizumab (160 mg followed by a second dose of 80 mg two weeks later). However, the data concerning immunisation were insufficient to conclude on an adequate immune response to these vaccines following administration of Taltz.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Taltz in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following a single subcutaneous dose of ixekizumab in patients with psoriasis, mean peak concentrations were achieved within 4 to 7 days, across a dose range of 5 to 160 mg. The mean (SD) maximum plasma concentration (C_{max}) of ixekizumab, after the 160 mg starting dose, was 19.9 (8.15) µg/ml.

After the 160 mg starting dose, steady state was achieved by Week 8 with the 80 mg Q2W dosing regimen. Mean (SD) $C_{max,ss,}$ and $C_{trough,ss}$ estimates are 21.5 (9.16) µg/ml, and 5.23 (3.19) µg/ml.

After switching from the 80 mg Q2W dosing regimen to the 80 mg Q4W dosing regimen at Week 12, steady state would be achieved after approximately 10 weeks. Mean (SD) $C_{max,ss,}$ and $C_{trough,ss}$ estimates are 14.6 (6.04) µg/ml, and 1.87 (1.30) µg/ml.

The average bioavailability of ixekizumab after subcutaneous administration was 54 % to 90 % across analyses.

Distribution

From population pharmacokinetic analyses, the mean total volume of distribution at steady state was 7.11 L.

Biotransformation

Ixekizumab is a monoclonal antibody and is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous immunoglobulins.

Elimination

In the population PK analysis, mean serum clearance was 0.0161 L/hr. Clearance is independent of dose. The mean elimination half-life, as estimated from population pharmacokinetic analysis, is 13 days in patients with plaque psoriasis.

Linearity/non-linearity

Exposure (AUC) increased proportionally over a dose range of 5 to 160 mg given as a subcutaneous injection.

Psoriatic arthritis

The pharmacokinetic properties of Taltz observed in psoriatic arthritis patients were similar to those displayed in plaque psoriasis patients. The bioavailability of Taltz in psoriatic arthritis patients was in the range of 61-84% on the basis of the population pharmacokinetic model.

Elderly

Of the 4,204 plaque psoriasis patients exposed to Taltz in clinical studies, a total of 301 were 65 years of age or older and 36 patients were 75 years of age or older. Of the 1,118 psoriatic arthritis patients exposed to Taltz in clinical studies, a total of 122 patients were 65 years of age or older and 6 patients were 75 years of age or older.
Based on population pharmacokinetic analysis with a limited number of elderly patients (n = 94 for age ≥ 65 years and n = 12 for age ≥ 75 years), clearance in elderly patients and patients less than 65 years of age was similar.

Renal or hepatic impairment

Specific clinical pharmacology studies to evaluate the effects of renal impairment and hepatic impairment on the PK of ixekizumab have not been conducted. Renal elimination of intact ixekizumab, an IgG MAb, is expected to be low and of minor importance; similarly, IgG MAbs are mainly eliminated via intracellular catabolism and hepatic impairment is not expected to influence clearance of ixekizumab.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data from cynomolgus monkeys revealed no special hazards for humans based on repeat-dose toxicity studies, safety pharmacology evaluations, and reproductive and developmental toxicity studies.

Ixekizumab administration to cynomolgus monkeys for 39 weeks at subcutaneous doses up to 50 mg/kg weekly produced no organ toxicity or undesirable effects on immune function (e.g. T-cell dependent antibody response and NK cell activity). A weekly subcutaneous dose of 50 mg/kg to monkeys is approximately 19 times the 160 mg starting dose of Taltz and in monkeys results in exposure (AUC) that is at least 61-fold higher than the predicted mean steady-state exposure in humans administered the recommended dose regimen.

Non-clinical studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic or mutagenic potential of ixekizumab.

No effects on reproductive organs, menstrual cycles or sperm were observed in sexually mature cynomolgus monkeys that received ixekizumab for 13 weeks at a weekly subcutaneous dose of 50 mg/kg.

In developmental toxicity studies, ixekizumab was shown to cross the placenta and was present in the blood of offspring for up to 6 months of age. A higher incidence of postnatal mortality occurred in the offspring of monkeys given ixekizumab compared to concurrent controls. This was related primarily to early delivery or maternal neglect of offspring, common findings in nonhuman primate studies, and considered clinically irrelevant.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate
Citric acid, anhydrous
Sodium chloride
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 ºC – 8 ºC).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

Taltz may be stored unrefrigerated for up to 5 days at a temperature not above 30 ºC.

6.5 Nature and contents of container

1 ml solution in a type I clear glass syringe. Pack sizes of 1, 2, or 3 pre-filled syringes. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Instructions for use
The instructions for using the syringe, included with the package leaflet, must be followed carefully.

The pre-filled syringe is for single use only.

Taltz should not be used if particles appear or if the solution is cloudy and/or distinctly brown.

Taltz that has been frozen must not be used.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, The Netherlands.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1085/004
EU/1/15/1085/005
EU/1/15/1085/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25 April 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Taltz 80 mg solution for injection in pre-filled pen.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled pen contains 80 mg ixekizumab in 1 ml.

Ixekizumab is a recombinant humanised monoclonal antibody produced in CHO cells.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection in pre-filled pen.

The solution is clear and colourless to slightly yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Plaque psoriasis

Taltz is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.

Psoriatic arthritis

Taltz, alone or in combination with methotrexate, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapies (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Taltz is intended for use under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which Taltz is indicated.

Posology

Plaque psoriasis
The recommended dose is 160 mg by subcutaneous injection (two 80 mg injections) at Week 0, followed by 80 mg (one injection) at Weeks 2, 4, 6, 8, 10, and 12, then maintenance dosing of 80 mg (one injection) every 4 weeks.

Psoriatic arthritis
The recommended dose is 160 mg by subcutaneous injection (two 80 mg injections) at Week 0, followed by 80 mg (one injection) every 4 weeks thereafter. For psoriatic arthritis patients with

concomitant moderate to severe plaque psoriasis, the recommended dosing regimen is the same as for plaque psoriasis.

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 16 to 20 weeks of treatment. Some patients with initially partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 20 weeks.

Elderly (≥ 65 years)
No dose adjustment is required (see section 5.2).

There is limited information in subjects aged ≥ 75 years.

Renal or hepatic impairment
Taltz has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

Paediatric population
The safety and efficacy of Taltz in children and adolescents aged 6 to 18 years in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis have not yet been established. No data are available.
There is no relevant use of Taltz in children below the age of 6 years in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis.

The safety and efficacy of Taltz in children and adolescents aged 2 to less than 18 years in the treatment of psoriatic arthritis (a category of juvenile idiopathic arthritis) have not yet been established. No data are available. There is no relevant use of Taltz in children below 2 years for the indication of psoriatic arthritis.

Method of administration

Subcutaneous use.
Taltz is for subcutaneous injection. Injection sites may be alternated. If possible, areas of the skin that show psoriasis should be avoided as injection sites. The solution/the pen must not be shaken.

After proper training in subcutaneous injection technique, patients may self-inject Taltz if a healthcare professional determines that it is appropriate. However, the physician should ensure appropriate follow-up of patients. Comprehensive instructions for administration are given in the package leaflet.

4.3 Contraindications

Serious hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Clinically important active infections (e.g. active tuberculosis, see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections

Treatment with Taltz is associated with an increased rate of infections such as upper respiratory tract infection, oral candidiasis, conjunctivitis, and tinea infections (see section 4.8).

Taltz should be used with caution in patients with clinically important chronic infection. If such an infection develops, monitor carefully and discontinue Taltz if the patient is not responding to standard therapy or the infection becomes serious. Taltz should not be resumed until the infection resolves.

Taltz must not be given to patients with active tuberculosis (TB). Consider anti-TB therapy prior to initiation of Taltz in patients with latent TB.

Hypersensitivity

Serious hypersensitivity reactions, including some cases of anaphylaxis, angioedema, urticaria and, rarely, late (10-14 days following injection) serious hypersensitivity reactions including widespread urticaria, dyspnea and high antibody titres have been reported. If a serious hypersensitivity reaction occurs, administration of Taltz should be discontinued immediately and appropriate therapy initiated.

Inflammatory Bowel Disease

Cases of new or exacerbations of Crohn's disease and ulcerative colitis have been reported. Caution should be exercised when prescribing Taltz to patients with inflammatory bowel disease, including Crohn's disease and ulcerative colitis, and patients should be monitored closely.

Immunisations

Taltz should not be used with live vaccines. No data are available on the response to live vaccines; there are insufficient data on response to inactive vaccines (see section 5.1).

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 80 mg dose, i.e., essentially "sodium-free".

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

In plaque psoriasis studies, the safety of Taltz in combination with other immunomodulatory agents or phototherapy has not been evaluated.

Cytochrome P450 Substrates

Results from a drug-drug interaction study in patients with moderate-to-severe psoriasis determined that 12 weeks of administration of ixekizumab with drugs metabolized by CYP3A4 (i.e., midazolam), CYP2C9 (i.e., warfarin), CYP2C19 (i.e., omeprazole), CYP1A2 (i.e., caffeine) or CYP2D6 (i.e., dextromethorphan) does not have a clinically significant impact on the pharmacokinetics of these drugs.

No interaction was seen when Taltz was administered concomitantly with methotrexate (MTX) and/or corticosteroids in patients with psoriatic arthritis.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use an effective method of contraception during treatment and for at least 10 weeks after treatment.

Pregnancy

There is a limited amount of data from the use of ixekizumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonic/foetal development, parturition or post-natal development (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Taltz during pregnancy.

Breast-feeding

It is not known whether ixekizumab is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. However, ixekizumab is excreted at low levels in the milk of cynomolgus monkeys. A

decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Taltz taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

The effect of ixekizumab on human fertility has not been evaluated. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Taltz has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse drug reactions (ADRs) were injection site reactions and upper respiratory tract infections (most frequently nasopharyngitis).

Tabulated list of adverse reactions

ADRs from clinical studies and postmarketing reports (Table 1) are listed by MedDRA system organ class. Within each system organ class, the ADRs are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness. In addition, the corresponding frequency category for each ADR is based on the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000).

A total of 7,339 patients have been treated with Taltz in blinded and open-label clinical studies in plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and other autoimmune conditions. Of these, 4,500 patients were exposed to Taltz for at least one year, cumulatively representing 13,645.6 patient years of exposure.

In plaque psoriasis, three placebo-controlled phase III studies were integrated to evaluate the safety of Taltz in comparison to placebo up to 12 weeks after treatment initiation. A total of 3,119 patients were evaluated (1,161 patients on 80 mg every 4 weeks (Q4W), 1,167 patients on 80 mg every 2 weeks (Q2W) and 791 patients on placebo).

In psoriatic arthritis, two placebo-controlled phase III studies were integrated to evaluate the safety of Taltz in comparison to placebo up to 24 weeks after treatment initiation. A total of 678 patients were evaluated (229 patients on 80 mg every 4 weeks (Q4W), 225 patients on 80 mg every 2 weeks (Q2W) and 224 patients on placebo). The safety profile observed in patients with psoriatic arthritis treated with Taltz is consistent with the safety profile in plaque psoriasis with the exception of the frequencies of the adverse reactions of influenza and conjunctivitis which were common in patients with psoriatic arthritis.

Table 1. List of adverse reactions in clinical studies[a] and postmarketing reports

System Organ Class	Frequency	Adverse reaction
Infections and infestations	Very Common	Upper respiratory tract infection[b]
	Common	Tinea infection, Herpes simplex (mucocutaneous)[c]
	Uncommon	Influenza[i], Rhinitis, Oral candidiasis[d], Conjunctivitis[i], Cellulitis[e]
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Neutropenia[g], Thrombocytopenia[g]
Immune system disorders	Uncommon	Angioedema
	Rare	Anaphylaxis[h]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Oropharyngeal pain
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea
Skin and subcutaneous disorders	Uncommon	Urticaria, Rash, Eczema,
General disorders and administration site conditions	Very common	Injection site reactions[f]

[a] Placebo-controlled clinical studies (phase III) in moderate to severe plaque psoriasis patients exposed to ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W or placebo for up to 12 weeks of treatment duration, or in active psoriatic arthritis patients exposed to ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W or placebo for up to 24 weeks of treatment duration.

[b] Upper respiratory tract infection includes nasopharyngitis and upper respiratory tract infection

[c] Herpes simplex (mucocutaneous) is defined as events with the preferred terms Oral herpes, Herpes simplex, Genital herpes, Herpes dermatitis, and Genital herpes simplex

[d] Oral candidiasis defined as events with the preferred terms oral candidiasis and oral fungal infection

[e] Cellulitis includes staphylococcal and external ear cellulitis, and erysipelas

[f] In the plaque psoriasis studies, injection site reactions were more common in subjects with a body weight < 60 kg compared with the group with a body weight ≥ 60 kg (25 % vs. 14 % for the combined Q2W and Q4W groups). In the psoriatic arthritis studies, injection site reactions were more common in subjects with a body weight < 100 kg compared with the group with a body weight ≥ 100 kg (24 % vs. 13 % for the combined Q2W and Q4W groups). The increased frequency of injection site reactions in the combined Q2W and Q4W groups did not result in an increase in discontinuations in either the plaque psoriasis or the psoriatic arthritis studies

[g] Based on reported adverse events

[h] Based on postmarketing reports

[i] Adverse drug reactions in patients treated with ixekizumab in the plaque psoriasis and psoriatic arthritis clinical trials were similar with the exception of the frequencies of influenza (common) and conjunctivitis (common) in the psoriatic arthritis clinical trials

Description of selected adverse reactions

(Based on adverse reactions data from 4,204 patients with moderate to severe plaque psoriasis [4,729.7 patient years] and 1,117 patients with active psoriatic arthritis [1,050.6 patient years] who have received at least 1 dose of ixekizumab.)

Injection site reactions

The most frequent injection site reactions observed were erythema and pain. These reactions were predominantly mild to moderate in severity and did not lead to discontinuation of Taltz.

Infections
In the placebo-controlled period of the phase III clinical studies in plaque psoriasis, infections were reported in 27.2 % of patients treated with Taltz for up to 12 weeks compared with 22.9 % of patients treated with placebo.

The majority of infections were non-serious and mild to moderate in severity, most of which did not necessitate treatment discontinuation. Serious infections occurred in 13 (0.6 %) of patients treated with Taltz and in 3 (0.4 %) of patients treated with placebo (see section 4.4). Over the entire treatment period infections were reported in 52.8 % of patients treated with Taltz (46.9 per 100 patient years). Serious infections were reported in 1.6 % of patients treated with Taltz (1.5 per 100 patient years).

Infection rates observed in psoriatic arthritis clinical studies were similar to those observed in the plaque psoriasis studies with the exception of the frequencies of the adverse reactions of influenza and conjunctivitis which were common in patients with psoriatic arthritis.

Laboratory assessment of neutropenia and thrombocytopenia
In plaque psoriasis studies, 9% of patients receiving Taltz developed neutropenia. In most cases, the blood neutrophil count was ≥1,000 cells/mm^3. Such levels of neutropenia may persist, fluctuate or be transient. 0.1% of patients receiving Taltz developed a neutrophil count <1000 cells/mm^3. In general, neutropenia did not require discontinuation of Taltz. 3% of patients exposed to Taltz had a shift from a normal baseline platelet value to <150,000 platelet cells/mm^3 to ≥75,000 cells/mm^3. Thrombocytopenia may persist, fluctuate or be transient.

The frequency of neutropenia and thrombocytopenia in psoriatic arthritis clinical studies is similar to that observed in the plaque psoriasis studies.

Immunogenicity
Approximately 9–17% of plaque psoriasis patients treated with Taltz at the recommended dosing regimen developed anti-drug antibodies, the majority of which were low titres and not associated with reduced clinical response up to 60 weeks of treatment. However, approximately 1% of patients treated with Taltz had confirmed neutralising antibodies associated with low drug concentrations and reduced clinical response.

In psoriatic arthritis patients treated with Taltz at the recommended dosing regimen up to 52 weeks, approximately 11% developed anti-drug antibodies, the majority of which were low titre, and approximately 8% had confirmed neutralising antibodies. No apparent association between the presence of neutralising antibodies and impact on drug concentration or efficacy was observed.

An association between immunogenicity and treatment emergent adverse events has not been clearly established.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Doses up to 180 mg have been administered subcutaneously in clinical trials without dose-limiting toxicity. Overdoses up to 240 mg, subcutaneously, as a single administration in clinical trials, have been reported without any serious adverse events. In the event of overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment be instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, interleukin inhibitors, ATC code: L04AC13

Mechanism of action

Ixekizumab is an IgG4 monoclonal antibody that binds with high affinity (< 3 pM) and specificity to interleukin 17A (both IL-17A and IL-17A/F). Elevated concentrations of IL-17A have been implicated in the pathogenesis of psoriasis by promoting keratinocyte proliferation and activation, as well as in the pathogenesis of psoriatic arthritis. Neutralisation of IL-17A by ixekizumab inhibits these actions. Ixekizumab does not bind to ligands IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E or IL-17F.

In vitro binding assays confirmed that ixekizumab does not bind to human Fcγ receptors I, IIa, and IIIa or to complement component C1q.

Pharmacodynamic effects

Ixekizumab modulates biological responses that are induced or regulated by IL-17A. Based on psoriatic skin biopsy data from a phase I study, there was a dose-related trend towards decreased epidermal thickness, number of proliferating keratinocytes, T cells, and dendritic cells, as well as reductions in local inflammatory markers from baseline to day 43. As a direct consequence treatment with ixekizumab reduces erythema, induration and desquamation present in plaque psoriasis lesions.

Taltz has been shown to lower (within 1 week of treatment) levels of C-reactive protein, which is a marker of inflammation.

Clinical efficacy and safety

Plaque psoriasis
The efficacy and safety of Taltz were assessed in three randomised, double-blind, placebo-controlled phase III studies in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who were candidates for phototherapy or systemic therapy (UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3). The efficacy and safety of Taltz were also evaluated versus etanercept (UNCOVER-2 and UNCOVER-3). Patients randomised to Taltz who were sPGA (0,1) responders (static Physicians Global Assessment) at Week 12 were re-randomised to receive placebo or Taltz for an additional 48 weeks (UNCOVER-1 and UNCOVER-2); patients randomised to placebo, etanercept or Taltz who were sPGA (0,1) non-responders received Taltz for up to 48 weeks.

Of the 3,866 patients enrolled in these placebo-controlled studies, 64 % had received prior systemic therapy (biologic, conventional systemic or psoralen and ultraviolet A (PUVA)), 43.5 % had received prior phototherapy, 49.3 % had received prior conventional systemic therapy, and 26.4 % had received prior biologic therapy for the treatment of psoriasis. Of all patients, 14.9 % had received at least one anti-TNF alpha agent, and 8.7 % had received an anti-IL-12/IL-23. 23.4 % of patients had a history of psoriatic arthritis at baseline.

In all three studies, the co-primary endpoints were the proportion of patients who achieved a PASI 75 response (Psoriasis Area and Severity Index) and an sPGA of 0 (“clear”) or 1 (“minimal”) response at Week 12 versus placebo. Patients in all treatment groups had a median baseline PASI score ranging from 17.4 to 18.3; 48.3 % to 51.2 % of patients had a baseline sPGA score of severe or very severe, and mean baseline itch Numeric Rating Scale (itch NRS) ranging from 6.3 to 7.1.

Clinical response at 12 weeks
UNCOVER-1 enrolled 1,296 patients. Patients were randomised (1:1:1) to receive either placebo or Taltz (80 mg every two or four weeks [Q2W or Q4W] following a 160 mg starting dose) for 12 weeks.

Table 2. Efficacy results at Week 12 in UNCOVER-1

Endpoints	Number of patients (%)			Difference from Placebo in Response Rate (95% CI)	
	Placebo (N = 431)	Taltz 80 mg Q4W (N = 432)	Taltz 80 mg Q2W (N = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA of "0" (clear) or "1" (minimal)	14 (3.2)	330 (76.4)[a]	354 (81.8)[a]	73.1 (68.8, 77.5)	78.5 (74.5, 82.5)
sPGA of "0" (clear)	0	149 (34.5)[a]	160 (37.0)[a]	34.5 (30.0, 39.0)	37.0 (32.4, 41.5)
PASI 75	17 (3.9)	357 (82.6)[a]	386 (89.1)[a]	78.7 (74.7, 82.7)	85.2 (81.7, 88.7)
PASI 90	2 (0.5)	279 (64.6)[a]	307 (70.9)[a]	64.1 (59.6, 68.7)	70.4 (66.1, 74.8)
PASI 100	0	145 (33.6)[a]	153 (35.3)[a]	33.6 (29.1, 38.0)	35.3 (30.8, 39.8)
Itch NRS reduction ≥ 4[b]	58 (15.5)	305 (80.5)[a]	336 (85.9)[a]	65.0 (59.5, 70.4)	70.4 (65.4, 75.5)

Abbreviations: N = number of patients in the intent-to-treat population
Note: patients with missing data were counted as non-responders
[a] *$p < 0.001$ compared with placebo*
[b] *Patients with Itch NRS >= 4 at baseline: placebo N = 374, Taltz 80 mg Q4W N = 379, Taltz 80 mg Q2W N = 391*

UNCOVER-2 enrolled 1,224 patients. Patients were randomised (1:2:2:2) to receive either placebo, or Taltz (80 mg every two or four weeks [Q2W or Q4W] following a 160 mg starting dose) or etanercept 50 mg twice weekly for 12 weeks.

Table 3. Efficacy results at Week 12 in UNCOVER-2

Endpoints	Number of patients (%)				Difference from Placebo in Response Rate (95% CI)	
	Placebo (N = 168)	Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	Taltz 80 mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg twice weekly (N = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA of "0" (clear) or "1" (minimal)	4 (2.4)	253 (72.9)[a]	292 (83.2)[a]	129 (36.0)	70.5 (65.3, 75.7)	80.8 (76.3, 85.4)
sPGA of "0" (clear)	1 (0.6)	112 (32.3)[a,b]	147 (41.9)[a,b]	21 (5.9)[c]	31.7 (26.6, 36.7)	41.3 (36.0, 46.6)
PASI 75	4 (2.4)	269 (77.5)[a,b]	315 (89.7)[a,b]	149 (41.6)[a]	75.1 (70.2, 80.1)	87.4 (83.4, 91.3)
PASI 90	1 (0.6)	207 (59.7)[a,b]	248 (70.7)[a,b]	67 (18.7)[a]	59.1 (53.8, 64.4)	70.1 (65.2, 75.0)
PASI 100	1 (0.6)	107 (30.8)[a,b]	142 (40.5)[a,b]	19 (5.3)[c]	30.2 (25.2, 35.2)	39.9 (34.6, 45.1)
Itch NRS reduction ≥ 4[d]	19 (14.1)	225 (76.8)[a,b]	258 (85.1)[a,b]	177 (57.8)[a]	62.7 (55.1, 70.3)	71.1 (64.0, 78.2)

Abbreviations: N = number of patients in the intent-to-treat population
Note: patients with missing data were counted as non-responders.
[a] *p < 0.001 compared with placebo*
[b] *p < 0.001 compared with etanercept*
[c] *p < 0.01 compared with placebo*
[d] *Patients with Itch NRS > = 4 at baseline: placebo N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, Etanercept N = 306*

UNCOVER-3 enrolled 1,346 patients. Patients were randomised (1:2:2:2) to receive either placebo, or Taltz (80 mg every two or four weeks [Q2W or Q4W] following a 160 mg starting dose) or etanercept 50 mg twice weekly for 12 weeks.

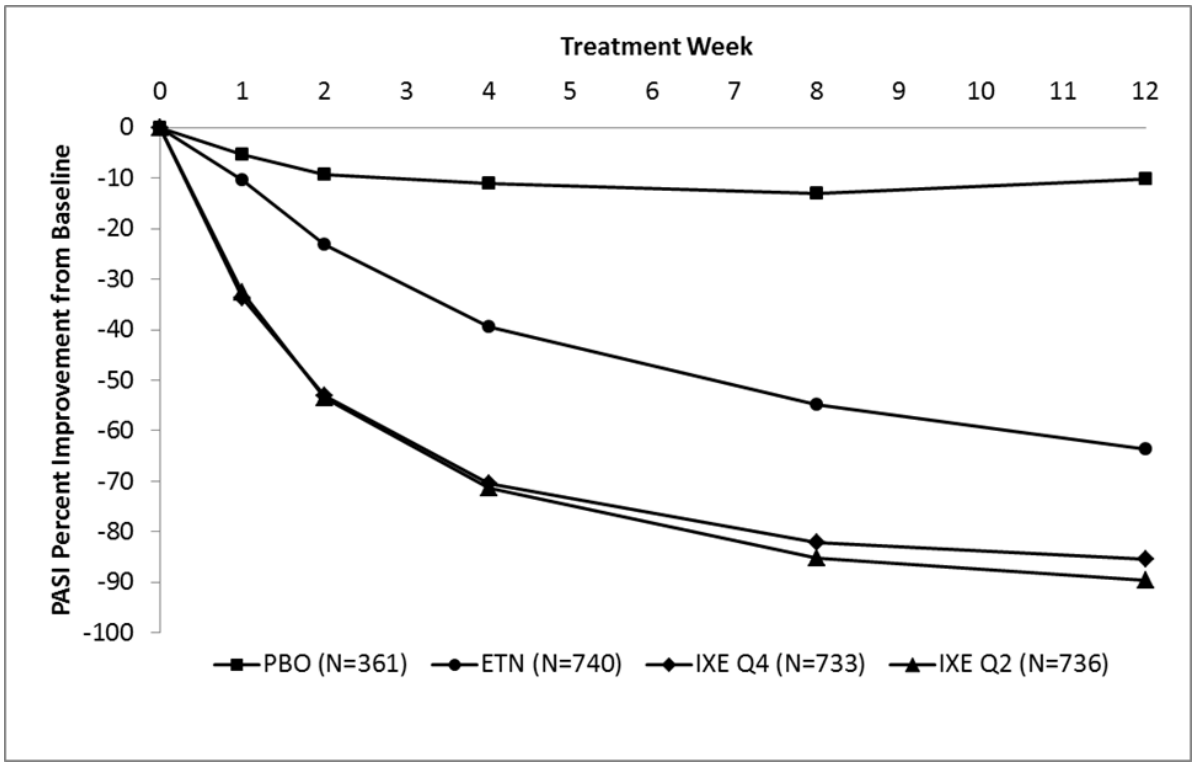
Table 4. Efficacy results at Week 12 in UNCOVER-3

Endpoints	Number of patients (%)				Difference from Placebo in Response Rate (95% CI)	
	Placebo (N = 193)	Taltz 80 mg Q4W (N = 386)	Taltz 80 mg Q2W (N = 385)	Etanercept 50 mg twice weekly (N = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA of "0" (clear) or "1" (minimal)	13 (6.7)	291 (75.4)[a,b]	310 (80.5)[a,b]	159 (41.6)[a]	68.7 (63.1, 74.2)	73.8 (68.5, 79.1)
sPGA of "0" (clear)	0	139 (36.0)[a,b]	155 (40.3)[a,b]	33 (8.6)[a]	36.0 (31.2, 40.8)	40.3 (35.4, 45.2)
PASI 75	14 (7.3)	325 (84.2)[a,b]	336 (87.3)[a,b]	204 (53.4)[a]	76.9 (71.8, 82.1)	80.0 (75.1, 85.0)
PASI 90	6 (3.1)	252 (65.3)[a,b]	262 (68.1)[a,b]	98 (25.7)[a]	62.2 (56.8, 67.5)	64.9 (59.7, 70.2)
PASI 100	0	135 (35.0)[a,b]	145 (37.7)[a,b]	28 (7.3)[a]	35 (30.2, 39.7)	37.7 (32.8, 42.5)
Itch NRS reduction ≥ 4[c]	33 (20.9)	250 (79.9)[a,b]	264 (82.5)[a,b]	200 (64.1)[a]	59.0 (51.2, 66.7)	61.6 (54.0, 69.2)

Abbreviations: N = number of patients in the intent-to-treat population
Note: patients with missing data were counted as non-responders
[a] *$p < 0.001$ compared with placebo*
[b] *$p < 0.001$ compared with etanercept*
[c] *Patients with Itch NRS >= 4 at baseline: placebo N = 158, Taltz 80 mg Q4W N = 313, Taltz 80 mg Q2W N = 320, Etanercept N = 312*

Taltz was associated with a fast onset of efficacy with > 50 % reduction in mean PASI by Week 2 (Figure 1). The percentage of patients achieving PASI 75 was significantly greater for Taltz compared with placebo and etanercept as early as Week 1. Approximately 25 % of patients treated with Taltz achieved a PASI score < 5 by Week 2, more than 55 % achieved the PASI score < 5 by Week 4, and increased to 85 % by Week 12 (compared to 3 %, 14 % and 50 % for etanercept). Significant improvements in itch severity were seen at Week 1 in patients treated with Taltz.

Figure 1. PASI score, percent improvement at each post baseline visit (mBOCF)) in the Intent-to-Treat Population during the Induction Dosing Period - UNCOVER-2 and UNCOVER-3



The efficacy and safety of Taltz was demonstrated regardless of age, gender, race, body weight, PASI baseline severity, plaques location, concurrent psoriatic arthritis, and previous treatment with a biologic. Taltz was efficacious in systemic treatment-naive, biologic-naive, biologic/anti-TNF-exposed and biologic/anti-TNF-failure patients.

Efficacy in Non-Responders to Etanercept: For patients identified as an sPGA (0,1) non-responder to etanercept at Week 12 in UNCOVER-2 (N = 200) and who were switched to Taltz 80 mg Q4W after a 4 week washout period, 73 % and 83.5 % of patients were able to achieve sPGA (0,1) and PASI 75, respectively, after 12 weeks of being treated with Taltz.

In the 2 clinical studies that included an active comparator (UNCOVER-2 and UNCOVER-3), the rate of serious adverse events was 1.9 % for both etanercept and for Taltz, and the rate of discontinuation due to adverse events was 1.2 % for etanercept and 2.0 % for Taltz. The rate of infections was 21.5 % for etanercept and 26.0 % for Taltz, with the majority of the events mild to moderate in severity. The rate of serious infections was 0.4 % for etanercept and 0.5 % for Taltz.

Maintenance of Response at Week 60
Patients originally randomised to Taltz and who were responders at Week 12 (i.e., sPGA score of 0,1) in UNCOVER-1 and UNCOVER-2 were re-randomised to an additional 48 weeks of one of the following treatment regimens: placebo, or Taltz (80 mg every four or twelve weeks [Q4W or Q12W]).

Table 5. Maintenance of Response and Efficacy at Week 60 (Studies UNCOVER-1 and UNCOVER-2)

Endpoints	Number of patients (%)				Difference from Placebo in Response Rate (95% CI)	
	80 mg Q4W (induction) / Placebo (maintenance) (N = 191)	80 mg Q2W (induction) / Placebo (maintenance) (N = 211)	80 mg Q4W (induction) / 80 mg Q4W (maintenance) (N = 195)	80 mg Q2W (induction) / 80 mg Q4W (maintenance) (N = 221)	80 mg Q4W (induction) / 80 mg Q4W (maintenance)	80 mg Q2W (induction) / 80 mg Q4W (maintenance)
Maintained sPGA of "0" (clear) or "1" (minimal)	12 (6.3)	16 (7.6)	134 (68.7)[a]	173 (78.3)[a]	62.4 (55.1, 69.8)	70.7 (64.2, 77.2)
Maintained or Achieved sPGA 0 (clear)	3 (1.6)	6 (2.8)	96 (49.2)[a]	130 (58.8)[a]	47.7 (40.4, 54.9)	56.0 (49.1, 62.8)
Maintained or Achieved PASI 75	15 (7.9)	19 (9.0)	145 (74.4)[a]	184 (83.3)[a]	66.5 (59.3, 73.7)	74.3 (68.0, 80.5)
Maintained or Achieved PASI 90	9 (4.7)	10 (4.7)	130 (66.7)[a]	169 (76.5)[a]	62.0 (54.7, 69.2)	71.7 (65.4, 78.0)
Maintained or Achieved PASI 100	3 (1.6)	6 (2.8)	97 (49.7)[a]	127 (57.5)[a]	48.2 (40.9, 55.4)	54.6 (47.7, 61.5)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population
Note: patients with missing data were counted as non-responders
[a] $p < 0.001$ compared with placebo

Taltz was efficacious in the maintenance of response in systemic treatment-naive, biologic-naive, biologic/anti-TNF-exposed and biologic/anti-TNF-failure patients.

For sPGA (0,1) responders at Week 12 re-randomised to treatment withdrawal (i.e., placebo), the median time to relapse (sPGA ≥ 3) was 164 days in integrated UNCOVER-1 and UNCOVER-2 studies. Among these patients, 71.5 % regained at least an sPGA (0,1) response within 12 weeks of restarting treatment with Taltz 80 mg Q4W.

Significantly greater improvements at Week 12 from baseline compared to placebo and etanercept were demonstrated in nail psoriasis (as measured by the Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]), in scalp psoriasis (as measured by Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI]) and in palmoplantar psoriasis (as measured by Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI]). These improvements in nail, scalp and palmoplantar psoriasis were maintained at Week 60 in patients treated with Taltz who were sPGA (0,1) responders at Week 12.

Quality of Life/Patient-Reported Outcomes
At Week 12 and across studies, Taltz was associated with statistically significant improvement in Health-related Quality of Life as assessed by mean decrease ranges from baseline in the Dermatology Life Quality Index (DLQI) (Taltz 80 mg Q2W from -10.2 to -11.1, Taltz 80 mg Q4W from -9.4 to -10.7, etanercept from -7.7 to -8.0 and placebo -1.0 to -2.0). A significantly greater proportion of patients treated with Taltz achieved a DLQI 0 or 1. Across studies, Taltz was associated with statistically significant improvement of itching severity assessed by the Itch NRS score. A significantly greater proportion of patients treated with Taltz achieved a reduction of Itch NRS ≥ 4 points at week 12 (84.6% for Taltz Q2W, 79.2% for Taltz Q4W and 16.5% for placebo) and the benefit was sustained over time up to Week 60 in patients treated with Taltz who were sPGA (0 or 1)

responders at Week 12. There was not any evidence of worsening of depression up to 60 weeks treatment with Taltz as assessed by the Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report.

Postmarketing Phase 3b, direct comparative study
Efficacy and safety of ixekizumab was also investigated in a double-blind study compared to ustekinumab with ixekizumab being superior on the primary study objective (PASI 90 response at week 12, Table 6). Onset of response was superior on PASI 75 as early as week 2 ($p < 0.001$) and on PASI 90 and PASI 100 by week 4 ($p < 0.001$). Superiority of ixekizumab versus ustekinumab was also demonstrated in the subgroups stratified by weight.

Table 6. PASI-Response Rates from comparative study ixekizumab versus ustekinumab

	Week 12		Week 24		Week 52	
	Ixekizumab*	Ustekinumab**	Ixekizumab*	Ustekinumab**	Ixekizumab*	Ustekinumab**
Patients (n)	136	166	136	166	136	166
PASI 75, n (%)	120 (88.2 %)	114 (68.7 %)	124 (91.2 %)	136 (81.9%)	120 (88.2%)	126 (75.9 %)
PASI 90, n (%)	99 (72.8%)[§]	70 (42.2 %)	113 (83.1 %)	98 (59.0 %)	104 (76.5%)	98 (59.0 %)
PASI 100, n (%)	49 (36.0 %)	24 (14.5 %)	67 (49.3%)	39 (23.5 %)	71 (52.2%)	59 (35.5 %)

** Ixekizumab 160 mg was given as a loading dose followed by 80 mg at week 2,4,6,8,10 and 12, and 80 mg Q4W thereafter*
*** Weight based dosing: Patients treated with ustekinumab received 45 mg or 90 mg at Weeks 0 and 4, then every 12 weeks until Week 52 (dosed by weight as per approved posology)*
[§]p < 0.001 versus ustekinumab (p value only provided for primary endpoint)

Efficacy in Genital Psoriasis
A randomized, double-blind, placebo-controlled study (IXORA-Q) was conducted in 149 adult subjects (24% females) with moderate to severe genital psoriasis (sPGA of Genitalia score of ≥3), a minimum body surface area (BSA) involvement of 1% (60.4% had a BSA ≥ 10%) and previous failure of or intolerance to at least one topical therapy for genital psoriasis. Patients had at least moderate plaque psoriasis (defined as sPGA score of ≥ 3 and being candidates for phototherapy and/or systemic therapy) for at least 6 months.

Subjects randomized to TALTZ received an initial dose of 160 mg followed by 80 mg every 2 weeks for 12 weeks. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved at least a "0" (clear) or "1" (minimal) response on the sPGA of Genitalia (sPGA of Genitalia 0/1). At Week 12, significantly more subjects in the TALTZ group than placebo group achieved a sPGA of Genitalia 0/1 and a sPGA 0/1 independent of baseline BSA (baseline BSA 1% - <10% resp. ≥10%: sPGA of Genitalia ‘’0” or “1”: Taltz 71%, resp. 75%; placebo: 0%, resp. 13%). A significantly greater proportion of patients treated with TALTZ achieved a reduction in the PROs of severity of genital pain, genital itch, impact of genital psoriasis on sexual activity, and Dermatology Quality of Life Index (DLQI).

Table 7 Efficacy Results at Week 12 in Adults with Genital Psoriasis in Trial IXORA-Q; NRI [a]

Endpoints	TALTZ	Placebo	Difference from placebo (95% CI)
Number of patients (N) randomized	**N=75**	**N=74**	
sPGA of Genitalia "0" or "1"	73%	8%	65% (53%, 77%)
sPGA "0" or "1"	73%	3%	71% (60%, 81%)
DLQI 0,1[b]	45%	3%	43% (31%, 55%)
N with baseline GPSS Itch NRS Score ≥3	**N=62**	**N=60**	
GPSS Genital Itch (≥3 point improvement)	60%	8%	51% (37%, 65%)
N with baseline SFQ Item 2 Score ≥2	**N=37**	**N=42**	
SFQ-item 2 score, "0" (never limited) or "1" (rarely limited)	78%	21%	57% (39%, 75%)

[a] *Abbreviations: NRI = Non-Responder Imputation; sPGA = static Physician Global Assessment; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale; SFQ = Sexual Frequency Questionnaire; DLQI = Dermatology Quality of Life Index;* [b] *Total DLQI score of 0,1 indicates skin condition has no effect at all on patient's life. sPGA of "0" or "1" is equivalent to "clear" or "minimal"; NRS = Numeric Rating Scale*

Psoriatic arthritis

The safety and efficacy of Taltz were assessed in two randomised, double-blind, placebo-controlled phase III studies in 780 patients with active psoriatic arthritis (≥3 swollen and ≥3 tender joints). Patients in these studies had a diagnosis of psoriatic arthritis (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR] criteria) for a median of 5.33 years. Randomised patients also had current plaque psoriasis skin lesions (94.0%) or a documented history of plaque psoriasis, with 12.1% of patients with moderate to severe plaque psoriasis at baseline. Over 58.9% and 22.3% of the psoriatic arthritis patients had enthesitis and dactylitis at baseline, respectively. For both studies, the primary endpoint was American College of Rheumatology (ACR) 20 response at Week 24.

In Psoriatic Arthritis Study 1 (SPIRIT-P1), patients naive to biologic therapy with active psoriatic arthritis were randomised to subcutaneous injections of placebo, adalimumab 40 mg once every 2 weeks (active control reference arm), Taltz 80 mg once every 2 weeks (Q2W), or 80 mg once every 4 weeks (Q4W). Both Taltz regimens included a 160 mg starting dose. 85.3% of patients in this study had received prior treatment with ≥1 cDMARD. 53% of patients had concomitant use of MTX at a mean weekly dose of 15.8 mg. 67% of patients who had concomitant use of MTX had a dose of 15 mg or greater. Patients in all treatment groups with an inadequate response at week 16 received rescue therapy (modification to background therapy). Patients on Taltz Q2W or Q4W remained on their originally assigned dose of Taltz. Patients receiving adalimumab or placebo were re-randomised 1:1 to Taltz Q2W or Q4W at week 16 or 24 based on responder status.

Psoriatic Arthritis Study 2 (SPIRIT-P2) enrolled patients who were previously treated with an anti-TNF agent and discontinued the anti-TNF agent for either lack of efficacy or intolerance (anti-TNF-IR patients). Patients were randomised to subcutaneous injections of placebo, Taltz 80 mg once every 2 weeks (Q2W), or 80 mg once every 4 weeks (Q4W). Both Taltz regimens included a 160 mg starting dose. 56% and 35% of patients were inadequate responders to 1 anti-TNF or 2 anti-TNF, respectively. SPIRIT-P2 evaluated 363 patients, of whom 41% had concomitant use of MTX at a mean weekly dose of 16.1 mg. 73.2% of patients who had concomitant use of MTX had a dose of 15 mg or greater. Patients in all treatment groups with an inadequate response at week 16 received rescue therapy (modification to background therapy). Patients in Taltz Q2W or Q4W remained on their originally assigned dose of Taltz. Patients receiving placebo were re-randomised 1:1 to Taltz Q2W or Q4W at week 16 or 24 based on responder status.

Signs and symptoms

Treatment with Taltz resulted in significant improvement in measures of disease activity compared to placebo at Week 24 (see Table 8).

Table 8. Efficacy results in SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2 at week 24

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
Endpoints					Difference from Placebo in Response Rate (95% CI)					Difference from Placebo in Response Rate (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W	PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
ACR 20 response, n (%)											
Week 24	32 (30.2)	62 (57.9)	64 (62.1)	58 (57.4)	27.8 (15.0, 40.6)[c]	31.9 (19.1, 44.8)[c]	23 (19.5)	65 (53.3)	59 (48.0)	33.8 (22.4, 45.2)[c]	28.5 (17.1, 39.8)[c]
ACR 50 response, n (%)											
Week 24	16 (15.1)	43 (40.2)	48 (46.6)	39 (38.6)	25.1 (13.6, 36.6)[c]	31.5 (19.7, 43.3)[c]	6 (5.1)	43 (35.2)	41 (33.3)	30.2 (20.8, 39.5)[c]	28.3 (19.0, 37.5)[c]
ACR 70 response, n (%)											
Week 24	6 (5.7)	25 (23.4)	35 (34.0)	26 (25.7)	17.7 (8.6, 26.8)[c]	28.3 (18.2, 38.5)[c]	0	27 (22.1)	15 (12.2)	22.1 (14.8, 29.5)[c]	12.2 (6.4, 18.0)[c]
Minimal Disease Activity (MDA) n (%)											
Week 24	16 (15.1)	32 (29.9)	42 (40.8)	32 (31.7)	14.8 (3.8, 25.8)[a]	25.7 (14.0, 37.4)[c]	4 (3.4)	34 (27.9)	29 (23.6)	24.5 (15.9, 33.1)[c]	20.2 (12.0, 28.4)[c]
ACR 50 and PASI 100 in patients with ≥3% BSA psoriasis skin involvement at baseline, n (%)											
Week 24	1 (1.5)	21 (28.8)	19 (32.2)	9 (13.2)	27.3 (16.5, 38.1)[c]	30.7 (18.4, 43.0)[b]	0 (0.0)	12 (17.6)	10 (14.7)	17.6 (8.6, 26.7)[c]	14.7 (6.3, 23.1)[c]

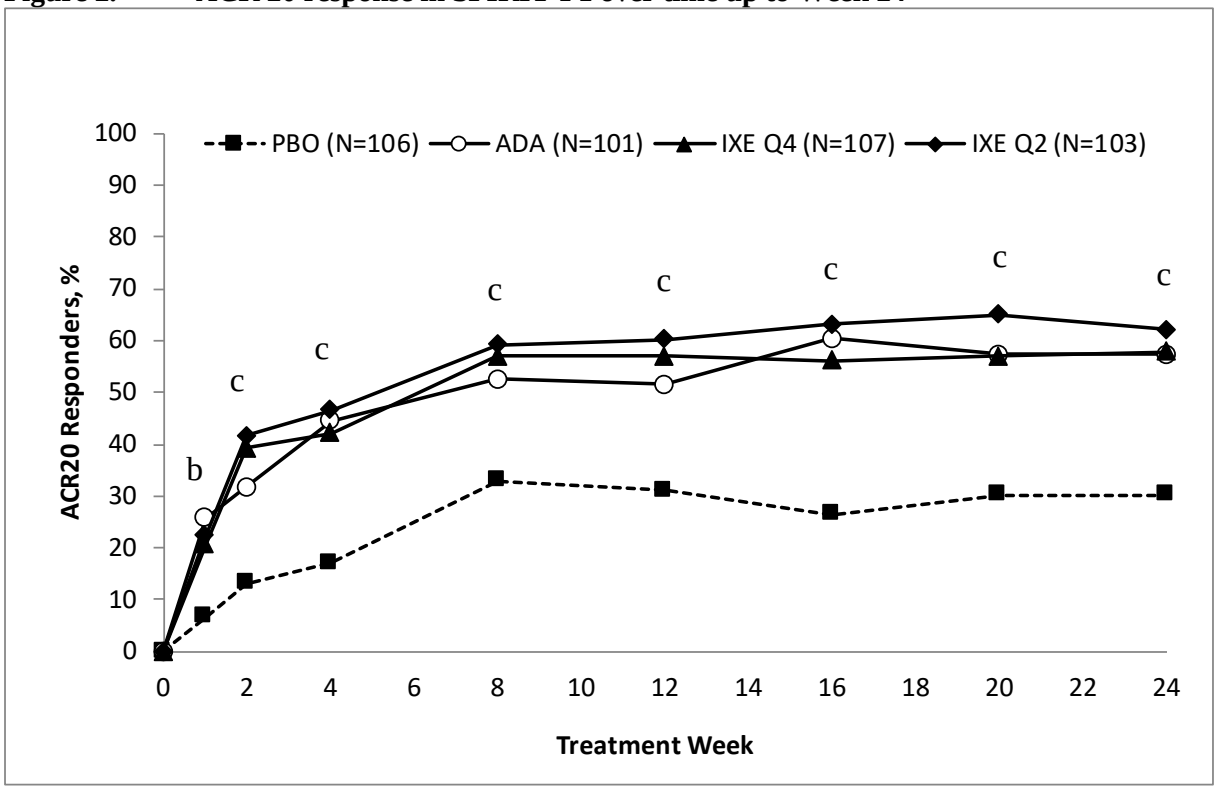
Abbreviations: ACR 20/50/70 = American College of Rheumatology 20%/50%/70% response rate; ADA = adalimumab; BSA = body surface area; CI = confidence interval; Q4W = Taltz 80 mg every 4 weeks; Q2W = Taltz 80 mg every 2 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; PASI 100 = psoriasis area and severity index 100% improvement; PBO = placebo.
Note: patients who were rescued at week 16 or discontinued or with missing data were imputed as non-responders for week 24 analyses.
Concomitant cDMARDs included MTX, leflunomide and sulfasalazine.
[a] p<0.05; [b] p<0.01; [c] p<0.001 compared with placebo.

In patients with pre-existing dactylitis or enthesitis, treatment with Taltz Q4W resulted in improvement in dactylitis and enthesitis at Week 24 compared to placebo (resolution: 78% vs. 24%; p<0.001, and 39% vs. 21%; p<0.01, respectively).

In patients with ≥3% BSA, the improvement in skin clearance at Week 12 as measured by 75% improvement in Psoriasis Area Severity Index (PASI 75), was 67% (94/141) for those treated with the Q4W dosing regimen, and 9% (12/134) for those treated with placebo (p<0.001). The proportion of patients achieving a PASI 75, PASI 90, and PASI 100 response at Week 24 was greater with Taltz Q4W compared to placebo (p<0.001). In patients with concomitant moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis, Taltz Q2W dose regimen showed significantly higher response rate for PASI75, PASI 90 and PASI 100 compared to placebo (p<0.001) and demonstrated clinically meaningful benefit over the Q4W dose regimen.

The treatment responses on Taltz were significantly greater than those on placebo as early as week 1 for ACR 20, week 4 for ACR 50 and week 8 for ACR 70 and persisted through week 24.

Figure 2. ACR 20 response in SPIRIT-P1 over time up to Week 24



For both Taltz Q2W and Q4W: b p<0.01 and c p<0.001 compared with placebo.

In SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2, similar responses for ACR 20/50/70 were seen in patients with psoriatic arthritis regardless of whether they were on concomitant cDMARDs, including MTX treatment, or not.

In SPIRIT-P1and SPIRIT-P2, improvements were shown in all components of the ACR scores including patient assessment of pain. At Week 24 the proportion of patients achieving a modified Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) response was greater in the Taltz-treated patients compared to placebo.

In SPIRIT-P1, efficacy was maintained up to Week 52 as assessed by ACR 20/50/70, MDA, enthesitis resolution, dactylitis resolution, and PASI 75/90/100 response rates.

The efficacy and safety of Taltz was demonstrated regardless of age, gender, race, disease duration, baseline body weight, baseline psoriasis involvement, baseline CRP, baseline DAS28-CRP, concomitant corticosteroid use, and previous treatment with a biologic. Taltz was efficacious in biologic-naive, biologic-exposed and biologic-failure patients.

Radiographic response
In SPIRIT-P1, inhibition of progression of structural damage was assessed radiographically and expressed as the change in modified total Sharp Score (mTSS) and its components, the Erosion Score (ES) and the Joint Space Narrowing score (JSN) at Weeks 24 and 52, compared to baseline. Week 24 data are presented in Table 9.

Table 9. Change in modified Total Sharp Score in SPIRIT-P1

					Difference from Placebo (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Baseline score, mean (SD)	17.6 (28.62)	19.2 (32.68)	15.2 (28.86)	15.9 (27.37)	NA	NA
Change from baseline at Week 24, LSM (SE)	0.51 (0.092)	0.18 (0.090)	0.09 (0.091)	0.13 (0.093)	-0.33 (-0.57,-0.09)[b]	-0.42 (-0.66,-0.19)[c]

Abbreviations: ADA = adalimumab; CI = confidence interval; Q4W = Taltz 80 mg every 4 weeks; Q2W = Taltz 80 mg every 2 weeks; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; PBO = placebo; SE = standard error; SD = standard deviation.
[b] p<0.01; [c] p<0.001 compared with placebo.

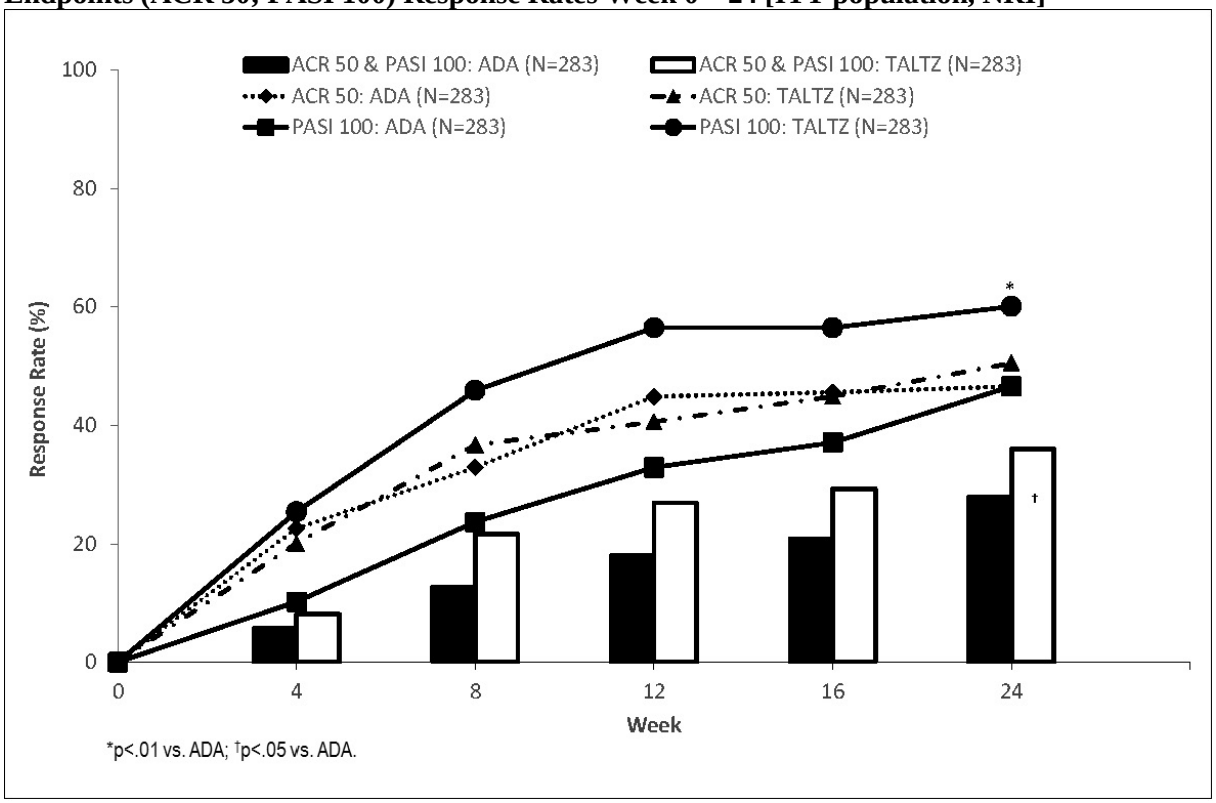
Radiographic joint damage progression was inhibited by Taltz (Table9) at Week 24, and the percentage of patients with no radiographic joint damage progression (defined as a change from baseline in mTSS of ≤0.5) from randomisation to Week 24 was 94.8% for Taltz Q2W(p<0.001), 89.0% for Taltz Q4W(p=0.026), 95.8% for adalimumab (p<0.001), all compared to 77.4% for placebo. At Week 52, the mean change from baseline in mTSS was 0.27 for placebo/Taltz Q4W, 0.54 for Taltz Q4W/Taltz Q4W, and 0.32 for adalimumab/Taltz Q4W. The percentage of patients with no radiographic joint damage progression from randomisation to Week 52 was 90.9% for placebo/Taltz Q4W, 85.6% for Taltz Q4W/Taltz Q4W, and 89.4% for adalimumab/Taltz Q4W.

Physical function and health-related quality of life
In both SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2, patients treated with Taltz Q2W (p<0.001) and Q4W (p<0.001) showed significant improvement in physical function compared to patients treated with placebo as assessed by Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) at Week 24, and maintained at Week 52 in SPIRIT-P1.

Taltz-treated patients reported improvements in health-related quality of life as measured by the Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) score (p<0.001). There were also improvements demonstrated in fatigue as assessed by Fatigue severity NRS scores (p<0.001).

Postmarketing Phase 4, direct comparative study
Efficacy and safety of Taltz was investigated in a multicenter, randomized, open-label, rater-blinded, parallel-group study (SPIRIT-H2H) compared to adalimumab (ADA) in 566 patients with PsA who were naïve to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARD). Patients were stratified at baseline based on concomitant cDMARD use and presence of moderate-to-severe psoriasis (PASI≥12, BSA≥10 and sPGA≥3).
Taltz was superior to ADA on the primary study objective: simultaneous achievement of ACR 50 and PASI 100 response at Week 24 (Taltz 36.0% vs ADA 27.9%; p=0.036; 95% confidence interval [0.5%, 15.8%]). Taltz also showed non-inferiority (pre-specified margin of -12%) to ADA on ACR 50 (ITT analysis: Taltz 50.5% vs ADA 46.6%; 3.9% difference vs. ADA; 95% confidence interval [-4.3%; 12.1%] ; PPS analysis Taltz: 52.3%, ADA: 53.1%, difference: -0.8% [CI: -10.3%; 8.7%]) and superiority on PASI 100 at Week 24 (60.1 % with Taltz vs 46.6% with ADA, p=0.001), which were the major secondary endpoints in the study.

Figure 3: Primary Endpoint (Simultaneous ACR 50 & PASI 100) and Major Secondary Endpoints (ACR 50; PASI 100) Response Rates Week 0 – 24 [ITT population, NRI]**



*** Taltz 160 mg Week 0, then 80 mg every 2 weeks to Week 12 and every 4 weeks thereafter for patients with moderate to severe plaque psoriasis or 160 mg Week 0, then 80 mg every 4 week for other patients, ADA 80 mg Week 0, then 40 mg every 2 weeks from Week 1 for patients with moderate to severe plaque psoriasis or 40 mg Week 0, then 40 mg every 2 weeks for other patients. Significance level only provided for endpoint that was pre-defined and multiplicity tested.*

Immunisations
In a study in healthy subjects, no safety concerns were identified of two inactivated vaccines (tetanus and pneumococcal), received after two doses of ixekizumab (160 mg followed by a second dose of 80 mg two weeks later). However, the data concerning immunisation were insufficient to conclude on an adequate immune response to these vaccines following administration of Taltz.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Taltz in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following a single subcutaneous dose of ixekizumab in patients with psoriasis, mean peak concentrations were achieved within 4 to 7 days, across a dose range of 5 to 160 mg. The mean (SD) maximum plasma concentration (C_{max}) of ixekizumab, after the 160 mg starting dose, was 19.9 (8.15) µg/ml.

After the 160 mg starting dose, steady state was achieved by Week 8 with the 80 mg Q2W dosing regimen. Mean (SD) $C_{max,ss,}$ and $C_{trough,ss}$ estimates are 21.5 (9.16) µg/ml, and 5.23 (3.19) µg/ml.

After switching from the 80 mg Q2W dosing regimen to the 80 mg Q4W dosing regimen at Week 12, steady state would be achieved after approximately 10 weeks. Mean (SD) $C_{max,ss,}$ and $C_{trough,ss}$ estimates are 14.6 (6.04) µg/ml, and 1.87 (1.30) µg/ml.

The average bioavailability of ixekizumab after subcutaneous administration was 54 % to 90 % across analyses.

Distribution

From population pharmacokinetic analyses, the mean total volume of distribution at steady state was 7.11 L.

Biotransformation

Ixekizumab is a monoclonal antibody and is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous immunoglobulins.

Elimination

In the population PK analysis, mean serum clearance was 0.0161 L/hr. Clearance is independent of dose. The mean elimination half-life, as estimated from population pharmacokinetic analysis, is 13 days in patients with plaque psoriasis.

Linearity/non-linearity

Exposure (AUC) increased proportionally over a dose range of 5 to 160 mg given as a subcutaneous injection.

Psoriatic arthritis

The pharmacokinetic properties of Taltz observed in psoriatic arthritis patients were similar to those displayed in plaque psoriasis patients. The bioavailability of Taltz in psoriatic arthritis patients was in the range of 61-84% on the basis of the population pharmacokinetic model.

Elderly

Of the 4,204 plaque psoriasis patients exposed to Taltz in clinical studies, a total of 301 were 65 years of age or older and 36 patients were 75 years of age or older. Of the 1,118 psoriatic arthritis patients exposed to Taltz in clinical studies, a total of 122 patients were 65 years of age or older and 6 patients were 75 years of age or older.
Based on population pharmacokinetic analysis with a limited number of elderly patients (n = 94 for age ≥ 65 years and n = 12 for age ≥ 75 years), clearance in elderly patients and patients less than 65 years of age was similar.

Renal or hepatic impairment

Specific clinical pharmacology studies to evaluate the effects of renal impairment and hepatic impairment on the PK of ixekizumab have not been conducted. Renal elimination of intact ixekizumab, an IgG MAb, is expected to be low and of minor importance; similarly, IgG MAbs are mainly eliminated via intracellular catabolism and hepatic impairment is not expected to influence clearance of ixekizumab.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data from cynomolgus monkeys revealed no special hazards for humans based on repeat-dose toxicity studies, safety pharmacology evaluations, and reproductive and developmental toxicity studies.

Ixekizumab administration to cynomolgus monkeys for 39 weeks at subcutaneous doses up to 50 mg/kg weekly produced no organ toxicity or undesirable effects on immune function (e.g. T-cell dependent antibody response and NK cell activity). A weekly subcutaneous dose of 50 mg/kg to monkeys is approximately 19 times the 160 mg starting dose of Taltz and in monkeys results in exposure (AUC) that is at least 61-fold higher than the predicted mean steady-state exposure in humans administered the recommended dose regimen.

Non-clinical studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic or mutagenic potential of ixekizumab.

No effects on reproductive organs, menstrual cycles or sperm were observed in sexually mature cynomolgus monkeys that received ixekizumab for 13 weeks at a weekly subcutaneous dose of 50 mg/kg.

In developmental toxicity studies, ixekizumab was shown to cross the placenta and was present in the blood of offspring for up to 6 months of age. A higher incidence of postnatal mortality occurred in the offspring of monkeys given ixekizumab compared to concurrent controls. This was related primarily to early delivery or maternal neglect of offspring, common findings in nonhuman primate studies, and considered clinically irrelevant.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate
Citric acid, anhydrous
Sodium chloride
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 ºC – 8 ºC).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

Taltz may be stored unrefrigerated for up to 5 days at a temperature not above 30 ºC.

6.5 Nature and contents of container

1 ml solution in a type I clear glass syringe. The syringe is encased in a disposable, single-dose pen. Packs of 1, 2 , or 3 pre-filled pens. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Instructions for use
The instructions for using the pen, included with the leaflet, must be followed carefully.

The pre-filled pen is for single use only.

Taltz should not be used if particles appear or if the solution is cloudy and/or distinctly brown.

Taltz that has been frozen must not be used.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, The Netherlands.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1085/001
EU/1/15/1085/002
EU/1/15/1085/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25 April 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Ireland

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci 731/733
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italy.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON - PRE-FILLED SYRINGE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Taltz 80 mg solution for injection in pre-filled syringe
ixekizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains 80 mg of ixekizumab in 1 ml solution.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sodium citrate; citric acid, anhydrous; sodium chloride; polysorbate 80; water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection.
1 pre-filled syringe of 1 ml solution
2 pre-filled syringes of 1 ml solution
3 pre-filled syringes of 1 ml solution

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For single use only.
Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

If seal is broken, do not use.
Do not shake.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1085/004 1 pre-filled syringe
EU/1/15/1085/005 2 pre-filled syringes
EU/1/15/1085/006 3 pre-filled syringes

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Taltz

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON - PRE-FILLED PEN

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Taltz 80 mg solution for injection in pre-filled pen
ixekizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBTANCE(S)

Each pre-filled pen contains 80 mg of ixekizumab in 1 ml solution.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sodium citrate; citric acid, anhydrous; sodium chloride; polysorbate 80; water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection.
1 pre-filled pen of 1 ml solution
2 pre-filled pens of 1 ml solution
3 pre-filled pens of 1 ml solution

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For single use only.
Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

If seal is broken, do not use.
Do not shake.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1085/001 1 pre-filled pen
EU/1/15/1085/002 2 pre-filled pens
EU/1/15/1085/003 3 pre-filled pens

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Taltz

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED SYRINGE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Taltz 80 mg injection
ixekizumab
Subcutaneous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 ml

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED PEN LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Taltz 80 mg solution for injection
ixekizumab
Subcutaneous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 ml

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Taltz 80 mg solution for injection in pre-filled syringe
ixekizumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Taltz is and what it is used for
2. What you need to know before you use Taltz
3. How to use Taltz
4. Possible side effects
5. How to store Taltz
6. Contents of the pack and other information

1. What Taltz is and what it is used for

Taltz contains the active substance ixekizumab.

Ixekizumab belongs to a group of medicines called interleukin (IL) inhibitors. This medicine works by neutralising the activity of a protein called IL-17A, which promotes psoriasis and psoriatic arthritis.

Plaque psoriasis
Taltz is used to treat a skin condition called “plaque psoriasis” in adults with moderate to severe disease. Taltz reduces the signs and symptoms of the disease.

Using Taltz will benefit you by improvements of skin clearance and reducing your symptoms such as scaling, itching and pain.

Psoriatic arthritis
Taltz is used to treat a condition called “psoriatic arthritis”, an inflammatory disease of the joints, often accompanied by psoriasis. If you have psoriatic arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you will be given Taltz to reduce the signs and symptoms of the disease. Taltz can be used alone or with another medicine named methotrexate.

Using Taltz will benefit you by reducing the signs and symptoms of the disease, improving physical function (ability to do normal daily activities), and slowing down the damage to the joints.

2. What you need to know before you use Taltz

Do not use Taltz
- if you are allergic to ixekizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you think you may be allergic, ask your doctor for advice before using Taltz.

- if you have an infection which your doctor thinks is important (for example, active tuberculosis).

Warnings and precautions
Talk to your doctor, nurse or pharmacist before using Taltz:

- if you currently have an infection or if you have long-term or repeated infections.
- if you have Crohn's disease.
- if you have ulcerative colitis.
- if you are receiving any other treatment for psoriasis (such as immunosuppressant or phototherapy with ultraviolet light) or for psoriatic arthritis.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or nurse before using Taltz.

Look out for infections and allergic reactions
Taltz can potentially cause serious side effects, including infections and allergic reactions. You must look out for signs of these conditions while you are using Taltz.

Stop using Taltz and tell your doctor or seek medical help immediately if you notice any signs of a serious infection or an allergic reaction. Such signs are listed under "Serious side effects" in section 4.

Children and adolescents
Taltz is not recommended for children and adolescents under 18 years of age because it has not been studied in this age group.

Other medicines and Taltz
Tell your doctor, pharmacist or nurse
- if you are using, have recently used or might use any other medicine.
- if you have recently had or are due to have a vaccination. You should not be given certain types of vaccines while using Taltz.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before using this medicine. It is preferable to avoid the use of Taltz in pregnancy. The effects of this medicine in pregnant women are not known. If you are a woman of childbearing potential, you are advised to avoid becoming pregnant and must use adequate contraception while using Taltz and for at least 10 weeks after the last Taltz dose.

If you are breast-feeding or are planning to breast-feed, talk to your doctor before using this medicine. You and your doctor should decide if you will breast-feed or use Taltz. You should not do both.

Driving and using machines
Taltz is unlikely to influence your ability to drive and use machines.

Taltz contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 80 mg dose, i.e., essentially "sodium-free".

3. How to use Taltz

Always use this medicine exactly as your doctor or nurse has told you. Check with your doctor, nurse or pharmacist if you are not sure how to use this medicine.

Taltz is given by injection under your skin (subcutaneous injection). You and your doctor or nurse should decide if you should inject Taltz yourself.

It is important not to try to inject yourself until you have been trained by your doctor or nurse. A caregiver may also give you your Taltz injection after proper training.

Each syringe contains one dose of Taltz (80 mg). Each syringe delivers only one dose.The syringe must not be shaken.

Read the "Instructions for Use" for the syringe carefully before using Taltz.

How much Taltz is given and for how long
Your doctor will decide how much Taltz you need and for how long.
Plaque psoriasis
- The first dose is 160 mg (two 80 mg injections) by subcutaneous injection. This may be given by your doctor or nurse.
- After the first dose, you will use an 80 mg dose (one injection) at Weeks 2, 4, 6, 8, 10, and 12. From Week 12, you will use an 80 mg dose (one injection**)** every 4 weeks.

Psoriatic arthritis
For psoriatic arthritis patients who also have moderate to severe plaque psoriasis:
- The first dose is 160 mg (two 80 mg injections) by subcutaneous injection. This may be given by your doctor or nurse.
- After the first dose, you will use an 80 mg dose (one injection) at Weeks 2, 4, 6, 8, 10, and 12. From Week 12, you will use an 80 mg dose (one injection) every 4 weeks.

For other psoriatic arthritis patients:
- The first dose is 160 mg (two 80 mg injections) by subcutaneous injection. This may be given by your doctor or nurse.
- After the first dose you will use an 80 mg dose (one injection) every 4 weeks.

Use a reminder method such as notes in a calendar or diary to help you remember your next dose so that you avoid missing or repeating doses.

Taltz is for long-term treatment. Your doctor or nurse will regularly monitor your condition to check that the treatment is having the desired effect.

If you use more Taltz than you should
If you have received more Taltz than you should or the dose has been given sooner than prescribed, inform your doctor.

If you forget to use Taltz
If you have forgotten to inject a dose of Taltz, talk to your doctor.

If you stop using Taltz
You should not stop using Taltz without speaking to your doctor first. If you stop treatment, symptoms of psoriasis or psoriatic arthritis may come back.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Stop using Taltz and tell your doctor or seek medical help immediately if you get any of the following side effects. Your doctor will decide if and when you may restart the treatment:

Possible serious infection (may affect up to 1 in 100 people) - the signs may include:
- fever, flu-like symptoms, night sweats
- feeling tired or short of breath, cough which will not go away
- warm, red and painful skin, or a painful skin rash with blisters

Serious allergic reaction (may affect up to 1 in 1,000 people)) - the signs may include:
- difficulty breathing or swallowing
- low blood pressure, which can cause dizziness or light-headedness
- swelling of the face, lips, tongue or throat
- severe itching of the skin, with a red rash or raised bumps

Other side effects that have been reported

Some side effects are very common (may affect more than 1 in 10 people):
- upper respiratory tract infections with symptoms such as sore throat and stuffy nose (nasopharyngitis).
- injection site reactions (e.g. red skin, pain).

Some side effects are common (may affect up to 1 in 10 people):
- nausea (feeling sick).
- tinea (fungal) infections such as athlete's foot.
- pain in the back of the throat.
- Cold sores of mouth, skin and mucous membranes (herpes simplex, mucocutaneous)

Some side effects are uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
- oral thrush (oral candidiasis).
- influenza.
- runny nose.
- bacterial skin infection.
- hives.
- discharge from the eye with itching, redness and swelling (conjunctivitis).
- signs of low levels of white blood cells, such as fever, sore throat or mouth ulcers due to infections (neutropenia).
- low blood platelet count (thrombocytopenia).
- Eczema
- Rash
- Rapid swelling of the tissues of the neck, face, mouth or throat (angioedema)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Taltz

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the syringe label and on the outer carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze.

Store in the original packaging in order to protect from light.

Taltz can be left out of the fridge for up to 5 days at a temperature not above 30 ºC.

Do not use this medicine if you notice that the syringe is damaged, or the medicine is cloudy, distinctly brown, or has particles in it.

This medicine is for single use only.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your doctor, nurse or pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Taltz contains
- The active substance is ixekizumab.
  Each pre-filled syringe contains 80 mg of ixekizumab in 1 ml solution.
- The other ingredients are sodium citrate; citric acid, anhydrous; sodium chloride; polysorbate 80; water for injections.

What Taltz looks like and contents of the pack
Taltz is a solution in a clear glass syringe. Its colour may vary from colourless to slightly yellow.

Pack sizes of 1, 2, 3 pre-filled syringes. Not all pack sizes may be available in your country.

Marketing Authorisation Holder
Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, The Netherlands.

Manufacturer
Eli Lilly Italia S.p.A.,Via Gramsci 731/733, 50019, Sesto Fiorentino (FI), Italy.

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Tel: +372 6 817 280

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Österreich
Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website: http://www.ema.europa.eu.

Package leaflet: Information for the patient

Taltz 80 mg solution for injection in pre-filled pen
ixekizumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Taltz is and what it is used for
2. What you need to know before you use Taltz
3. How to use Taltz
4. Possible side effects
5. How to store Taltz
6. Contents of the pack and other information

1. What Taltz is and what it is used for

Taltz contains the active substance ixekizumab.

Ixekizumab belongs to a group of medicines called interleukin (IL) inhibitors. This medicine works by neutralising the activity of a protein called IL-17A, which promotes psoriasis and psoriatic arthritis.

Plaque psoriasis
Taltz is used to treat a skin condition called “plaque psoriasis” in adults with moderate to severe disease. Taltz reduces the signs and symptoms of the disease.

Using Taltz will benefit you by improvements of skin clearance and reducing your symptoms such as scaling, itching and pain.

Psoriatic arthritis
Taltz is used to treat a condition called “psoriatic arthritis”, an inflammatory disease of the joints, often accompanied by psoriasis. If you have psoriatic arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you will be given Taltz to reduce the signs and symptoms of the disease. Taltz can be used alone or with another medicine named methotrexate.

Using Taltz will benefit you by reducing the signs and symptoms of the disease, improving physical function (ability to do normal daily activities), and slowing down the damage to the joints.

2. What you need to know before you use Taltz

Do not use Taltz
- if you are allergic to ixekizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you think you may be allergic, ask your doctor for advice before using Taltz.

- if you have an infection which your doctor thinks is important (for example, active tuberculosis).

Warnings and precautions
Talk to your doctor, nurse or pharmacist before using Taltz:

- if you currently have an infection or if you have long-term or repeated infections.
- if you have Crohn's disease.
- if you have ulcerative colitis.
- if you are receiving any other treatment for psoriasis (such as immunosuppressant or phototherapy with ultraviolet light) or for psoriatic arthritis.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or nurse before using Taltz.

Look out for infections and allergic reactions
Taltz can potentially cause serious side effects, including infections and allergic reactions. You must look out for signs of these conditions while you are using Taltz.

Stop using Taltz and tell your doctor or seek medical help immediately if you notice any signs of a serious infection or an allergic reaction. Such signs are listed under "Serious side effects" in section 4.

Children and adolescents
Taltz is not recommended for children and adolescents under 18 years of age because it has not been studied in this age group.

Other medicines and Taltz
Tell your doctor, pharmacist or nurse
- if you are using, have recently used or might use any other medicine.
- if you have recently had or are due to have a vaccination. You should not be given certain types of vaccines while using Taltz.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before using this medicine. It is preferable to avoid the use of Taltz in pregnancy. The effects of this medicine in pregnant women are not known. If you are a woman of childbearing potential, you are advised to avoid becoming pregnant and must use adequate contraception while using Taltz and for at least 10 weeks after the last Taltz dose.

If you are breast-feeding or are planning to breast-feed, talk to your doctor before using this medicine. You and your doctor should decide if you will breast-feed or use Taltz. You should not do both.

Driving and using machines
Taltz is unlikely to influence your ability to drive and use machines.

Taltz contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 80 mg dose, i.e., essentially "sodium-free".

3. How to use Taltz

Always use this medicine exactly as your doctor or nurse has told you. Check with your doctor, nurse or pharmacist if you are not sure how to use this medicine.

Taltz is given by injection under your skin (subcutaneous injection). You and your doctor or nurse should decide if you should inject Taltz yourself.

It is important not to try to inject yourself until you have been trained by your doctor or nurse. A caregiver may also give you your Taltz injection after proper training.

Each pen contains one dose of Taltz (80 mg). Each pen delivers only one dose. The pen must not be shaken.

Read the "Instructions for Use" for the pen carefully before using Taltz.

How much Taltz is given and for how long
Your doctor will decide how much Taltz you need and for how long.
Plaque psoriasis
- The first dose is 160 mg (two 80 mg injections) by subcutaneous injection. This may be given by your doctor or nurse.
- After the first dose, you will use an 80 mg dose (one injection) at Weeks 2, 4, 6, 8, 10, and 12. From Week 12, you will use an 80 mg dose (one injection**)** every 4 weeks.

Psoriatic arthritis
For psoriatic arthritis patients who also have moderate to severe plaque psoriasis:
- The first dose is 160 mg (two 80 mg injections) by subcutaneous injection. This may be given by your doctor or nurse.
- After the first dose, you will use an 80 mg dose (one injection) at Weeks 2, 4, 6, 8, 10, and 12. From Week 12, you will use an 80 mg dose (one injection) every 4 weeks.

For other psoriatic arthritis patients:
- The first dose is 160 mg (two 80 mg injections) by subcutaneous injection. This may be given by your doctor or nurse.
- After the first dose you will use an 80 mg dose (one injection) every 4 weeks.

Use a reminder method such as notes in a calendar or diary to help you remember your next dose so that you avoid missing or repeating doses.

Taltz is for long-term treatment. Your doctor or nurse will regularly monitor your condition to check that the treatment is having the desired effect.

If you use more Taltz than you should
If you have received more Taltz than you should or the dose has been given sooner than prescribed, inform your doctor.

If you forget to use Taltz
If you have forgotten to inject a dose of Taltz, talk to your doctor.

If you stop using Taltz
You should not stop using Taltz without speaking to your doctor first. If you stop treatment, symptoms of psoriasis or psoriatic arthritis may come back.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Stop using Taltz and tell your doctor or seek medical help immediately if you get any of the following side effects. Your doctor will decide if and when you may restart the treatment:

Possible serious infection (may affect up to 1 in 100 people) - the signs may include:
- fever, flu-like symptoms, night sweats
- feeling tired or short of breath, cough which will not go away
- warm, red and painful skin, or a painful skin rash with blisters

Serious allergic reaction (may affect up to 1 in 1,000 people) - the signs may include:
- difficulty breathing or swallowing
- low blood pressure, which can cause dizziness or light-headedness
- swelling of the face, lips, tongue or throat
- severe itching of the skin, with a red rash or raised bumps

Other side effects that have been reported

Some side effects are very common (may affect more than 1 in 10 people):
- upper respiratory tract infections with symptoms such as sore throat and stuffy nose (nasopharyngitis).
- injection site reactions (e.g. red skin, pain).

Some side effects are common (may affect up to 1 in 10 people):
- nausea (feeling sick).
- tinea (fungal) infections such as athlete's foot.
- pain in the back of the throat.
- Cold sores of mouth, skin and mucous membranes (herpes simplex, mucocutaneous)

Some side effects are uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
- oral thrush (oral candidiasis).
- influenza.
- runny nose.
- bacterial skin infection.
- hives.
- discharge from the eye with itching, redness and swelling (conjunctivitis).
- signs of low levels of white blood cells, such as fever, sore throat or mouth ulcers due to infections (neutropenia).
- low blood platelet count (thrombocytopenia).
- Eczema
- Rash
- Rapid swelling of the tissues of the neck, face, mouth or throat (angioedema)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Taltz

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the pen label and on the outer carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze.

Store in the original packaging in order to protect from light.

Taltz can be left out of the fridge for up to 5 days at a temperature not above 30 ºC.

Do not use this medicine if you notice that the pen is damaged, or the medicine is cloudy, distinctly brown, or has particles in it.

This medicine is for single use only.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your doctor, nurse or pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Taltz contains
- The active substance is ixekizumab.
  Each pre-filled pen contains 80 mg of ixekizumab in 1 ml solution.
- The other ingredients are sodium citrate; citric acid, anhydrous; sodium chloride; polysorbate 80; water for injections.

What Taltz looks like and contents of the pack
Taltz is a solution in a clear glass syringe. Its colour may vary from colourless to slightly yellow.

The syringe is encased in a disposable, single-dose pen.

Pack sizes of 1, 2, 3 pre-filled pens. Not all pack sizes may be available in your country.

Marketing Authorisation Holder
Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, The Netherlands.

Manufacturer
Eli Lilly Italia S.p.A.,Via Gramsci 731/733, 50019, Sesto Fiorentino (FI), Italy.

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

This leaflet was last revised in

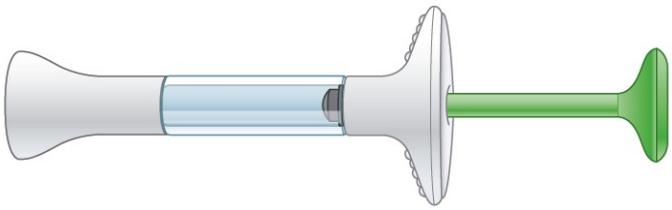
Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website: http://www.ema.europa.eu.

Instructions for use

Taltz 80 mg solution for injection in pre-filled syringe

Ixekizumab



Before using your pre-filled syringe:

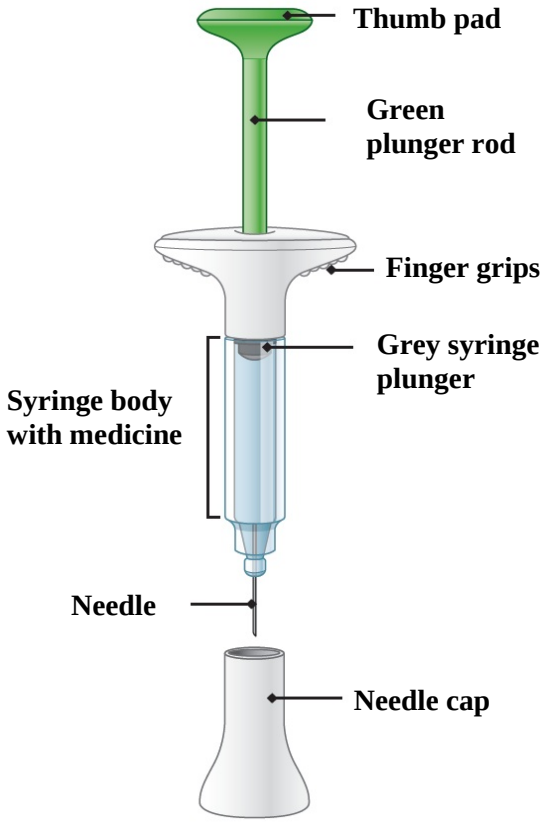
Important points to know

- Before you use the Taltz pre-filled syringe, read and carefully follow all the step-by-step instructions. Keep the Instructions for Use and refer to them as needed.
- The pre-filled syringe contains 1 dose of Taltz. The syringe is for ONE-TIME USE ONLY.
- The syringe must not be shaken.
- Your doctor, pharmacist or nurse may help you decide where on your body to inject your dose.
- Read the Taltz Package Leaflet inside this box to learn more about your medicine.

INSTRUCTIONS FOR USE

Before you use the TALTZ pre-filled syringe, read and carefully follow all the step-by-step instructions.

Guide to the parts



1 GET READY

1a **Take the syringe from the refrigerator**. Leave the needle cap on the syringe until you are ready to inject. **Wait 30 minutes** to let the syringe warm to room temperature before you use it.

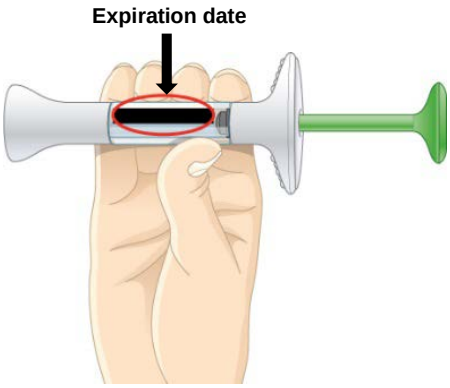


DO NOT use any heat sources to warm the medicine, for example: a microwave, hot water, or direct sunlight.

1b **Gather the supplies for your injection:**

- 1 alcohol wipe
- 1 cotton ball or piece of gauze
- 1 sharps container for disposal of syringes

1c



Inspect the pre-filled syringe for damage to the outside. Leave the needle cap on the syringe until you are ready to inject. Check the label. Make sure the name Taltz appears on the label.

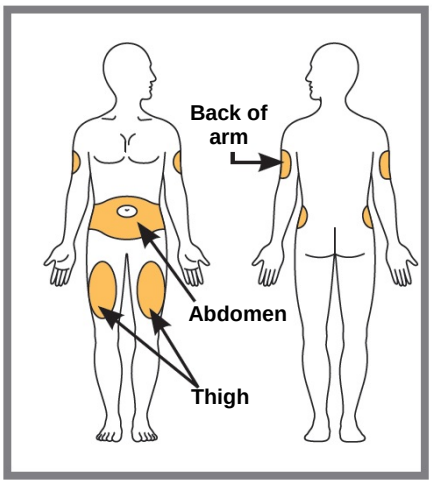
The medicine inside should be clear. Its colour may vary from colourless to slightly yellow.

If you see any of the following, **DO NOT USE** the syringe, and dispose of it as directed:

- It is past the expiry date.
- It looks damaged.
- The medicine is cloudy, is distinctly brown, or has small particles.

1d **Wash your hands before you inject your medicine.**

1e



Choose your injection site.

You may inject in your abdomen (stomach area), in your thigh, or in the back of your arm. To inject in your arm, you will need someone to help you.

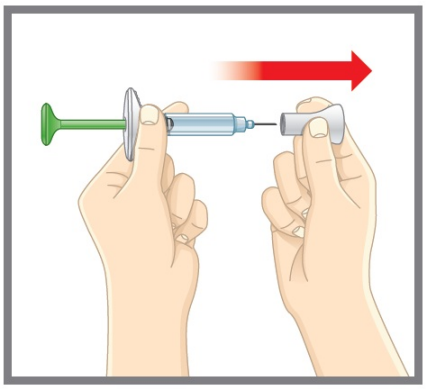
DO NOT inject into areas where the skin is tender, bruised, red, or hard or where you have scars or stretch marks. **DO NOT** inject within 2.5 centimetres of the navel (belly button).

Alternate your injection sites. DO NOT inject in the exact same spot every time. For example, if your last injection was in your left thigh, your next injection should be in your right thigh, your abdomen, or the back of either arm.

1f Prepare your skin. Clean your skin with an alcohol wipe. Let the injection site dry naturally before you inject your medicine.

2 INJECT

2a

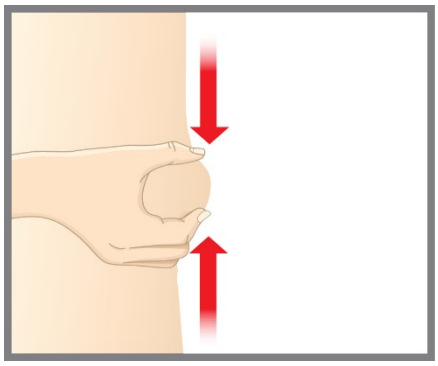


Pull the needle cap off and throw it away.

DO NOT put the needle cap back on—you could damage the needle or injure yourself by accident.

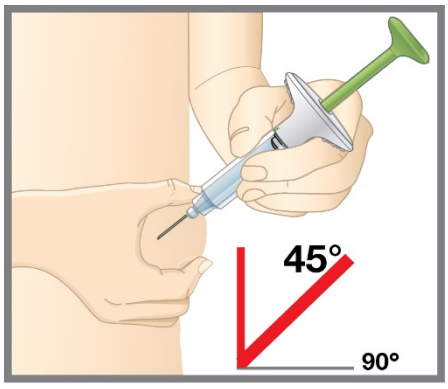
DO NOT touch the needle.

2b

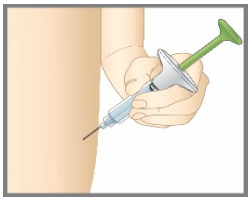


Gently pinch and hold a fold of skin where you will inject.

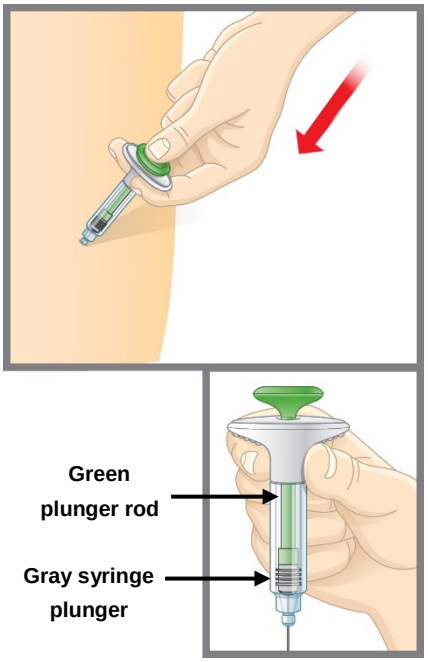
2c



Insert the needle at a 45-degree angle. Then gently let go of your skin. Make sure to keep the needle in place.



2d



Push in the plunger.

Slowly push the plunger all the way in until all the medicine is injected. The grey syringe plunger should be pushed all the way to the end of the syringe. Gently remove the needle from your skin.

Press a cotton ball or gauze over the injection site. **DO NOT** rub the injection site, as this may cause bruising. You may have slight bleeding. This is normal.

You should see the green plunger rod showing through the syringe body when the injection is complete.

3 FINISH

3a



Dispose of the pre-filled syringe.

DO NOT put the needle cap back on. Dispose of the syringe in a sharps container or as directed by your doctor, pharmacist or nurse.

When you dispose of syringes and the sharps container:

- Dispose of the syringe in a sharps container or as directed by your doctor, pharmacist or nurse.
- Do not recycle the filled sharps container.
- Ask your doctor, pharmacist or nurse about how to dispose of medicines you no longer use.

Safety tips

- If you have questions or need help with your pre-filled syringe, call your doctor, pharmacist or nurse.
- If you have vision problems, DO NOT use the pre-filled syringe without help from a person trained to use it.
- DO NOT share or reuse your Taltz pre-filled syringe. You may give or get an infection
- Keep the syringe out of the reach and sight of children.
- If you do not have a sharps container, ask your doctor, pharmacist or nurse about where you can get one.

Commonly asked questions

Q. What if I see air bubbles in my syringe?

A. It is normal to sometimes have air bubbles in the syringe. Taltz is injected under your skin (subcutaneous injection). Air bubbles are not a problem in this type of injection. They will not harm you or affect your dose.

Q. What if there is a drop of liquid on the tip of the needle when I remove the needle cap?

A. It is okay to see a drop of liquid on the tip of the needle. This will not harm you or affect your dose.

Q. What if I cannot push in the plunger?

A. If the plunger is stuck or damaged:

- **DO NOT** continue to use the syringe.
- Remove the needle from your skin.

Q. How can I tell if my injection is complete?

A. When your injection is complete:

- The green plunger rod should show through the body of the syringe.
- The grey syringe plunger should be pushed all the way to the end of the syringe.

Read the full Instructions for Use and the Patient Information Leaflet for Taltz inside this box to learn more about your medicine.

Instructions for use

Taltz 80 mg solution for injection in pre-filled pen

Ixekizumab



Before using your pre-filled pen:

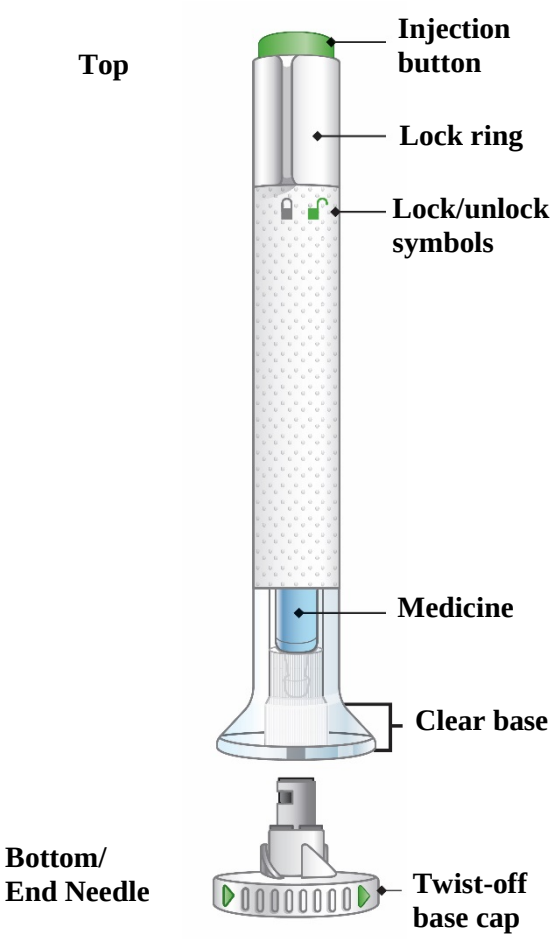
Important points to know

- Before you use the Taltz pre-filled pen, read and carefully follow all the step-by-step instructions. Keep the Instructions for Use and refer to them as needed.
- The pre-filled pen contains 1 dose of Taltz. The pre-filled pen is for ONE-TIME USE ONLY.
- The pre-filled pen must not be shaken.
- The pre-filled pen contains glass parts. Handle it carefully. If you drop it on a hard surface, do not use it. Use a new pre-filled pen for your injection.
- Your doctor, pharmacist or nurse may help you decide where on your body to inject your dose.
- Read the Taltz Package Leaflet inside this box to learn more about your medicine.

INSTRUCTIONS FOR USE

Before you use the Taltz pre-filled pen, read and carefully follow all the step-by-step instructions.

Guide to the parts



1 GET READY

1a **Take the pre-filled pen from the refrigerator.** Leave the base cap on until you are ready to inject. **Wait 30 minutes** to let the pre-filled pen warm to room temperature before you use it.

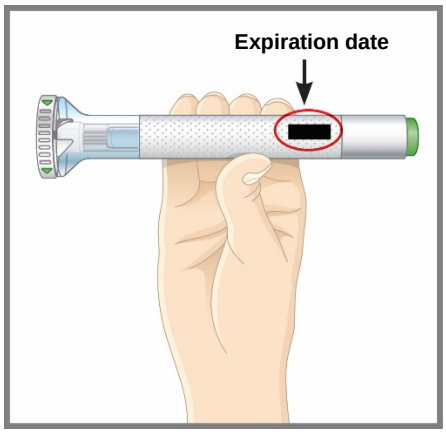
30 minutes

DO NOT use any heat sources to warm the medicine, for example: a microwave, hot water, or direct sunlight.

1b **Gather the supplies for your injection:**

- 1 alcohol wipe
- 1 cotton ball or piece of gauze
- 1 sharps container for disposal of pre-filled pen

1c



Inspect the pre-filled pen. Check the label. Make sure the name Taltz appears on the label.

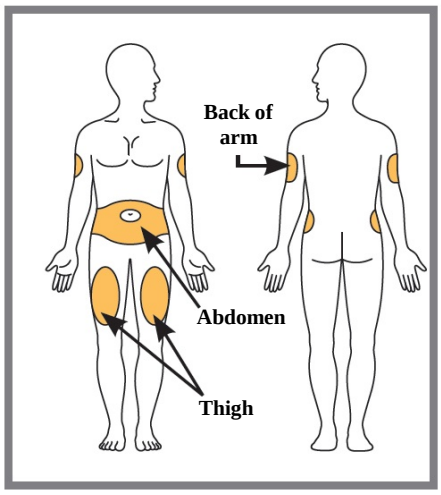
The medicine inside should be clear. Its colour may vary from colourless to slightly yellow.

If you see any of the following, **DO NOT USE** the pre-filled pen, and dispose of it as directed:

- It is past the expiry date.
- It looks damaged.
- The medicine is cloudy, is distinctly brown, or has small particles.

1d **Wash your hands before you inject your medicine.**

1e



Choose your injection site.

You may inject in your abdomen (stomach area), in your thigh, or in the back of your arm. To inject in your arm, you will need someone to help you.

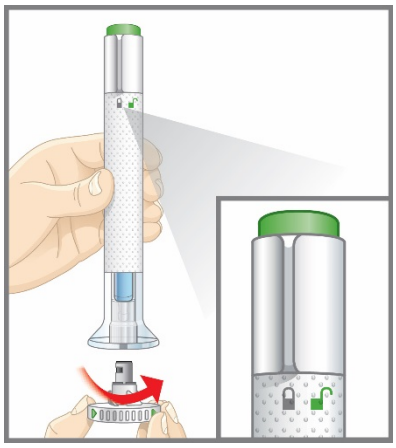
DO NOT inject into areas where the skin is tender, bruised, red, or hard or where you have scars or stretch marks. **DO NOT** inject within 2.5 centimetres of the navel (belly button).

Alternate your injection sites. DO NOT inject in the exact same spot every time. For example, if your last injection was in your left thigh, your next injection should be in your right thigh, your abdomen, or the back of either arm.

1f Prepare your skin. Clean your skin with an alcohol wipe. Let the injection site dry naturally before you inject your medicine.

2 INJECT

2a



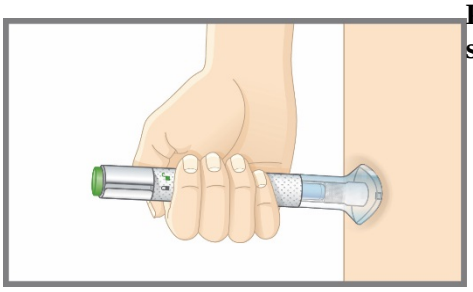
Make sure the lock ring is in the lock position.

Leave the base cap on until you are ready to inject. **DO NOT** touch the needle.

Twist off the base cap.

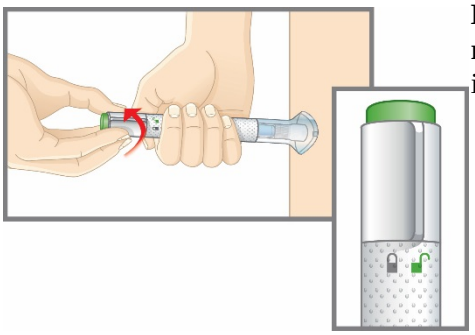
Throw the base cap in the bin. You will not need to put the base cap back on—doing so could damage the needle or cause you to injure yourself by accident.

2b



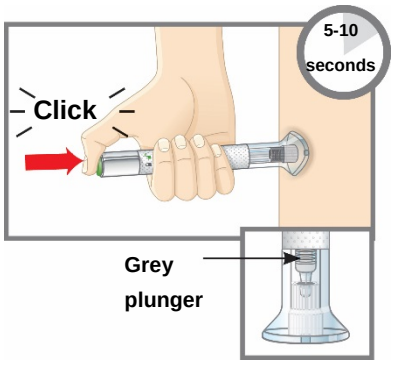
Place the clear base flat and firmly against your skin.

2c



Keep the base on your skin, and then turn the lock ring to the unlock position. You are now ready to inject.

2d



Press the green injection button. There will be a loud click.

Keep holding the clear base firmly against your skin. You will hear a second loud click in about 5 to 10 seconds after the first one. **The second loud click tells you that your injection is complete.**

You will also see the grey plunger at the top of the clear base.

Remove the pre-filled pen from your skin.

Press a cotton ball or gauze over the injection site. **DO NOT** rub the injection site, as this may cause bruising. You may have slight bleeding. This is normal.

3 FINISH

3a



Dispose of the pre-filled pen.

DO NOT put the base cap back on. Dispose of the pre-filled pen in a sharps container or as directed by your doctor, pharmacist or nurse.

When you dispose of the pre-filled pen and the sharps container:

- Dispose of the pen in a sharps container or as directed by your doctor, pharmacist or nurse.
- Do not recycle the filled sharps container.
- Ask your doctor, pharmacist or nurse about how to dispose of medicines you no longer use.

Safety tips

- If you have questions or need help with your pre-filled pen, call your doctor, pharmacist or nurse.
- If you have vision problems, DO NOT use the pre-filled pen without help from a person trained to use it.
- Keep the pre-filled pen out of the reach and sight of children.
- If you do not have a sharps container, ask your doctor, pharmacist or nurse where you can get one.

Commonly asked questions

Q. What if I see air bubbles in the pre-filled pen?
A. It is normal to have air bubbles in the pre-filled pen. Taltz is injected under the skin (subcutaneous injection). Air bubbles are not a problem in this type of injection. They will not harm you or affect your dose.

Q. What if there is a drop of liquid on the tip of the needle when I remove the base cap?
A. It is okay to see a drop of liquid on the tip of the needle. This will not harm you or affect your dose.

Q. What if I unlocked the pre-filled pen and pressed the green injection button before I twisted off the base cap?
A. Do not remove the base cap. Contact your doctor, pharmacist or nurse.

Q. Do I need to hold the injection button down until the injection is complete?
A. This is not necessary, but it may help you keep the pre-filled pen steady and firm against your skin.

Q. What if the needle did not retract after my injection?
A. Do not touch the needle or replace the base cap. Dispose of the pre-filled pen in a closable, puncture-resistant sharps container. Contact your doctor, pharmacist or nurse.

Q. What if I heard more than 2 clicks during my injection—2 loud clicks and a soft one. Did I get my complete injection?
A. Some patients may hear a soft click right before the second loud click. That is normal. Do not remove the pre-filled pen from your skin until you hear the second loud click.

Q. How can I tell if my injection is complete?
A. After you press the green injection button, you will hear 2 loud clicks. The second click tells you that your injection is complete. You will also see the grey plunger at the top of the clear base.

Read the full Patient Information Leaflet for Taltz inside this box to learn more about your medicine.

補遺 I

製品特性の要約

▼本剤は、追加モニタリングの対象である。追加モニタリングによって、新たな安全性情報を速やかに検出することができるようになる。医療提供者は副作用が疑われる事象を全て報告すること。副作用報告に関しては、4.8 項を参照のこと。

1. 販売名

トルツ注射用 80 mg シリンジ

2. 成分および含量

プレフィルドシリンジ製剤の 1 mL 中に 80 mg のイキセキズマブを含有する。

イキセキズマブは、CHO 細胞で産生される遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。

全添加物の一覧は、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

プレフィルドシリンジ入り注射溶液（注射用）

無色～微黄色の澄明な液。

4. 臨床に関する項目

4.1 適応症

尋常性乾癬

Taltz は、全身療法が適用となる中等症から重症の成人の尋常性乾癬に適応となる。

関節症性乾癬

Taltz は単剤またはメトトレキサートとの併用で、1 種類又はそれ以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）に効果不十分又は不耐性の成人の活動性関節症性乾癬に適応となる。

4.2 用法および用量

Taltz は、Taltz の適応症に関する診断および治療の経験を積んだ医師の指導および監督の下に使用すること。

<u>用量</u>

尋常性乾癬

推奨用量は、Week 0 に 160 mg（80 mg を 2 回）を皮下投与したあと、Week 2、4、6、8、10 および 12 に 80 mg/回を、その後 4 週毎に 80 mg/回）を投与する。

16～20 週で治療反応が得られない場合は、投与中止を検討する。初期に部分改善を認めた患者では、のちに 20 週を超える継続治療で改善を認めることがある。

関節症性乾癬

推奨用量は、Week 0 に 160 mg（80 mg を 2 回）を皮下投与し、その後 4 週毎に 80 mg/回を投与する。中等度から重症の尋常性乾癬を有する関節症性乾癬患者に対しては、尋常性乾癬と同じ用量とする。

高齢者（65 歳以上）
高齢者に対する用量調整の必要はない（5.2 項を参照のこと）。

75 歳以上の高齢者に関する情報はほとんどない。

腎障害または肝障害
Taltz は腎障害または肝障害患者集団を対象に検討されていない。推奨用量を設定できない。

小児患者
6～18 歳の小児および青年患者の中等度から重症の尋常性乾癬患者における Taltz の安全性および有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

中等症から重症の尋常性乾癬の治療に関して、6 歳未満の小児に対する Taltz 使用経験はない。

2～18 歳の小児および青年患者の関節症性乾癬患者（若年性特発性関節炎のカテゴリー）における Taltz の安全性および有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

関節症性乾癬の治療に関して、2 歳未満の小児に対する Taltz 使用経験はない。

投与法

皮下投与
Taltz は皮下注射用である。注射部位は変更すること。できれば、乾癬がある皮膚部分を避けて注射すること。溶液／シリンジを激しく振盪してはならない。

皮下注射法の適切な訓練のあと、医療従事者が妥当であると認めた場合には、患者が Taltz を自己投与してもよい。ただし、医師は患者の適切な観察を継続する必要がある。投与に関する包括的な指示は添付文書に記載されている。

4.3 禁忌

6.1 項に掲載した活性成分または添加物に対する重篤な過敏症。

臨床的に重要な活動性感染症（活動性結核など。4.4 項を参照のこと）。

4.4 特別な警告および使用上の注意

感染

Taltz 投与と、上気道感染、口腔カンジダ症、結膜炎および白癬感染などの感染症の発現率増加との関連性が認められている（4.8 項を参照のこと）。

臨床的に重大な慢性感染症の患者には、Taltz を慎重に投与すること。このような感染症を発症した場合、十分な観察を実施し、標準治療が無効の場合や重篤化した場合は、Taltz を中止すること。感染症が改善するまで、Taltz 投与を再開してはならない。

Taltz を、活動性結核（TB）患者に投与しないこと。潜在性結核患者に Taltz 投与を開始する前に、抗 TB 療法を検討する。

過敏症

アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹などの重篤な過敏症反応のほか、まれに、広範性蕁麻疹、呼吸困難および高抗体価を伴う遅発性の重篤な過敏症反応（投与開始後 10～14 日）が報告されている。重篤な過敏症反応を認めた場合は、直ちに Taltz の投与を中止し、適切な治療を開始する。

炎症性腸疾患

クローン病や潰瘍性大腸炎の新たな発現や増悪が報告されている。クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患合併患者に Taltz を処方する場合は、慎重を期し、患者を入念に観察すること。

予防接種

Taltz 投与中は生ワクチン接種を実施してはならない。生ワクチンに対する応答に関するデータはない。不活化ワクチンに対する応答に関するデータは十分ではない（5.1 項を参照のこと）。

添加物

本剤は、用量 80 mg 中に含まれるナトリウムが 1 mmol（23 mg）未満であることから、本質的に「ナトリウムフリー」である。

4.5　ほかの医薬品との相互作用およびその他の相互作用

尋常性乾癬患者を対象とした試験において、ほかの免疫調節薬や光線療法と併用した場合の Taltz の安全性は検討されていない。

Cytochrome P450 基質
中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象とした薬物相互作用試験の結果、Taltz を 12 週間投与し CYP 基質薬剤［ミダゾラム（CYP3A4）、ワルファリン（CYP2C9）、オメプラゾール（CYP2C19）、カフェイン（CYP1A2）、デキストロメトルファン（CYP2D6）］と併用した時、各 CYP 基質薬剤の薬物動態に臨床的に重要な影響は認められなかった。

関節症性乾癬患者において、Taltz とメトトレキサート（MTX）やコルチコステロイドとの併用で相互作用は認められていない。

4.6　受胎能、妊娠および授乳期の使用

妊娠の可能性のある女性

妊娠する可能性のある女性は、投与期間中と投与終了後少なくとも 10 週間は、有効な避妊法を用いなければならない。

妊娠

妊娠中の女性にイキセキズマブを投与したデータはあまりない。動物試験では、妊娠、胚／胎児発育、分娩や出生後発育に関して、直接的または間接的な有害作用は認められていない（5.3 項を参照のこと）。予防措置として、妊娠中は Taltz の使用を避けることが望ましい。

授乳

イキセキズマブを摂取した後に、ヒト乳汁中に分泌されるかどうか、または全身吸収されるかどうかは明らかではない。ただし、カニクイザル乳汁中に、低濃度のイキセキズマブが分泌されることが示されている。授乳を中止するか、Taltz を中止するかを、児に対する授乳のメリットと女性に対する投与のメリットとを考慮して決定する必要がある。

受胎能

ヒト受胎能に対するイキセキズマブの影響は検討されていない。動物試験では、受胎能に関して、直接的または間接的な有害作用は認められていない（5.3 項を参照のこと）。

4.7　自動車運転および機械操作に対する影響

Taltz は、自動車運転および機械操作の能力に対する影響はないか、あったとしても無視しうる程度である。

4.8　望ましくない作用

安全性プロファイルの概要

報告数の多い薬物有害反応（ADR）は、注射部位反応および上気道感染（最も多かったのは鼻咽頭炎）であった。

副作用の一覧表

臨床試験及び市販後の報告で認られた ADR を、MedDRA 器官別大分類に基づいて記載する（表 1）。各器官別大分類のなかでは、ADR を頻度の高いものから順に記載する。各頻度グループのなかでは、重症度降順に記載する。また、以下に挙げる慣例に基づいて、各 ADR に頻度カテゴリーを割り当てる：very common（1/10 以上）、common（1/100 以上 1/10 未満）、uncommon（1/1,000 以上 1/100 未満）、rare（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、very rare（1/10,000 未満）とする。

尋常性乾癬、関節症性乾癬そして他の自己免疫性疾患を対象とする盲検及び非盲検下臨床試験で、合計 7,339 例の患者に Taltz を投与した。このうち、4,500 例が 1 年以上にわたって Taltz に曝露し、人・年換算すると累積で 13,645.6 人・年であった。

尋常性乾癬を対象とするプラセボ対照第 III 相試験 3 試験を併合し、投与開始後最大 12 週間にわたる Taltz の安全性をプラセボと比較した。合計 3,119 例の患者を評価した（1,161 例が 80 mg を 4 週毎［Q4W］、1,167 例が 80 mg を 2 週毎［Q2W］、791 例がプラセボであった）。

関節症性乾癬を対象とするプラセボ対照第 III 相試験 2 試験を併合し、投与開始後最大 24 週にわたる Taltz の安全性をプラセボと比較した。合計 678 例の患者を評価した（229 例が 80 mg を 4 週間隔投与［Q4W］、225 例が 80 mg を 2 週間隔投与［Q2W］、224 例がプラセボ投与であった）。関節症性乾癬患者のインフルエンザ及び結膜炎の副作用発現率が高かった点以外は、尋常性乾癬患者を対象としたトルツの安全性プロファイルと関節症性乾癬患者を対象としたトルツの安全性プロファイルは一貫していた。

表 1　　臨床試験 [a] 及び市販後報告による副作用一覧

器官別大分類	頻度	副作用
感染症および寄生虫症	Very common	上気道感染 [b]
	Common	白癬感染、単純ヘルペス（皮膚粘膜）[c]
	Uncommon	インフルエンザ [i]、鼻炎、口腔カンジダ症 [d]、結膜炎 [i]、蜂巣炎 [e]
血液およびリンパ系障害	Uncommon	好中球減少症 [g]、血小板減少症 [g]
免疫系障害	Uncommon	血管浮腫
	Rare	アナフィラキシー [h]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Common	口腔咽頭痛
胃腸障害	Common	悪心
皮膚および皮下組織障害	Uncommon	蕁麻疹、発疹、湿疹
一般・全身障害および投与部位の状態	Very common	注射部位反応 [f]

[a] *中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象とするプラセボ対照臨床試験（第 III 相）で、最高 12 週間にわたってイキセキズマブ 80 mg Q2W、イキセキズマブ 80 mg Q4W またはプラセボを投与した*

[b] *上気道感染は、鼻咽頭炎および上気道感染を含む*

[c] *単純ヘルペス（皮膚粘膜）とは、基本語で口腔ヘルペス、単純ヘルペス、陰部ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、陰部単純ヘルペスと判断された事象と定義する*
[d] *口腔カンジダ症とは、基本語で口腔カンジダ症及び口腔真菌感染と判断された事象と定義する*
[e] *蜂巣炎にはブドウ球菌性蜂巣炎、外耳蜂巣炎、丹毒を含む*
[f] *局面型乾癬の試験において、体重 60 kg 未満の被験者群の注射部位反応は体重 60 kg 以上の被験者群より多くみられた（Q2W と Q4W 群を併合して25%対 14%）。関節症型乾癬の試験において、体重 100 kg 未満の被験者群の注射部位反応は体重 100 kg 以上の被験者群より多くみられた（Q2W と Q4W 群を併合して24%対 13%）。Q2W と Q4W の併合解析により注射部位反応の頻度の高さが認められたが、局面型乾癬及び関節症性乾癬のいずれの試験においても中止の増加には至らなかった*
[g] *報告された有害事象に基づく*
[h] *市販後報告に基づく*
[i] *関節症性乾癬の臨床試験におけるインフルエンザ（一般的）及び結膜炎（一般的）の頻度を除き、イキセキズマブ投与患者の副作用は局面型乾癬と関節症性乾癬の臨床試験で同様であった。*

特定の副作用に関する詳細

（イキセキズマブを少なくとも 1 回投与された中等度から重症の尋常性乾癬を有する 4,204 例 [4729.7 人・年] 及び活動性関節症性乾癬を有する 1,117 例 [1,050.6 人・年]の副作用に基づく）

注射部位反応
主な注射部位反応は、紅斑と疼痛であった。注射部位反応の多くが軽度から中等度の重症度で、Taltz の投与中止に至ったものはなかった。

感染症
尋常性乾癬を対象とする第 III 相臨床試験のプラセボ対照期間に、最大 12 週にわたって Taltz を投与した患者の 27.2%に感染が報告されたのに対して、プラセボ患者では 22.9%であった。

感染の大半が非重篤で、軽度から中等度の重症度であり、ほとんどが投与中止を必要としなかった。重篤な感染を、Taltz 投与被験者の 13 例（0.6%）に認めたのに対し、プラセボ群では 3 例（0.4%）であった（4.4 項を参照のこと）。全投与期間において、Taltz 投与患者の 52.8%に感染を認めた（100 人年あたり 46.9）。重篤な感染を、Taltz 投与患者の 1.6%に認めた（100 人年あたり 1.5）。

副作用の発現頻度が common とされたインフルエンザ及び結膜炎を除き、関節症乾癬患者を対象とした臨床試験における感染症の発現率は尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験の結果と同等であった。

好中球減少症および血小板減少症の臨床検査評価
尋常性乾癬患者を対象とした試験において、Taltz を投与した患者の 9%が好中球減少症を発症した。このほとんどが、血中好中球数 1,000 /mm^3 以上であった。上記レベルの好中球減少症が持続、変動するか、一過性に認められる可能性がある。Taltz を投与した患者の 0.1%が、好中球数 1000 /mm^3 未満を示した。概して、好中球減少症を発症しても、Taltz 投与中止に至らなかった。

Taltz に曝露した患者の 3%が、正常なベースライン血小板数から、75,000 /mm^3 以上 150,000 /mm^3 未満にシフトしていた。血小板減少症が、持続、変動するか、一過性に認められる可能性がある。

関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験で認められた好中球減少症及び血小板減少症の発現頻度は尋常性乾癬患者を対象とした試験の結果と同等であった。

免疫原性
推奨投与レジメンで Taltz を投与した尋常性乾癬患者の約 9～17%が抗イキセキズマブ抗体を発現したが、この大多数は抗体価が低く、投与 60 週にわたって臨床効果の低下を認めなかった。しかし、Taltz 投与患者の約 1%に中和抗体を確認され、血中濃度の低下と臨床効果の減弱との関連が認められた。

推奨投与レジメンで最大 52 週 Taltz を投与した関節症性乾癬患者において、約 11%が抗イキセキズマブ抗体を発現したが、この大多数は抗体価が低かった。また、約 8%に中和抗体を認めた。中和抗体の発現と血中濃度低下及び臨床効果の減弱に明白な関連性は認められていない。

免疫原性と治療下発現有害事象との関連性は明らかにされていない。

副作用が疑われる報告
医薬品の承認後に得られた副作用が疑われる報告は重要である。これによって、当該医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的に確認することが可能となる。医療従事者は、付録 5 に示す全国報告システムを通じて、副作用の疑いがある場合にはいかなる事象も報告することを求められる。

4.9 過量投与

臨床試験において、180 mg までの皮下投与で用量制限毒性は認められていない。臨床試験で単回皮下投与により 240 mg まで過量投与しても、重篤な有害事象の報告はなかった。過量投与の場合は、副作用のあらゆる徴候や症状を観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：免疫抑制剤、インターロイキン阻害剤、ATC コード：L04AC13

作用機序

イキセキズマブは、インターロイキン 17A（IL-17A および IL-17A/F の両方）に対して高い親和性（3 pM 未満）と特異性で結合する IgG4 モノクローナル抗体である。IL-17A の濃度の上昇は、角化細胞の増殖および活性化を促進するため、乾癬の病態と結びついており、それは関節症性乾癬においても同様である。イキセキズマブによって IL-17A の活性を中和すると、上記作用が抑制される。イキセキズマブは、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E および IL-17F には結合しない。

In vitro 結合試験により、ヒト Fcγ 受容体 I、IIa および IIIa 並びに補体成分 C1q に対し、イキセキズマブは結合しないことが示された。

薬力学的作用

イキセキズマブは、IL-17A が誘導または調整する生物反応を調節する。第 I 相臨床試験で実施した乾癬患者の皮膚生検において、ベースラインから 43 日目にかけて局所炎症マーカーが減少し、表皮厚、増殖性ケラチノサイト、T 細胞および樹状細胞数の用量依存的な減少傾向が認められた。イキセキズマブ投与の直接的結果として、尋常性乾癬病変の紅斑、硬結および落屑が減少する。

Taltz は炎症マーカーの一つである C-reactive protain のレベルを低下させることが示されている（投与 1 週間以内）。

臨床有効性および安全性

尋常性乾癬

Taltz の有効性および安全性を、光線療法または全身療法が適用となる中等症から重症の尋常性乾癬成人患者を対象とする無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験 3 件で評価した（UNCOVER-1、UNCOVER-2、UNCOVER-3）。このほか、Taltz の有効性および安全性を、Etanercept と比較して評価した（UNCOVER-2 および UNCOVER-3）。Taltz に割り付けられ、12 週時に sPGA（0、1）レスポンダーであった患者を、さらに 48 週間にわたってプラセボまたは Taltz に再度無作為割付けを実施した（UNCOVER-1 および UNCOVER-2）;プラセボ、Etanercept、あるいは Taltz に割り付け

られ、12 週時に sPGA（0、1）に対するノンレスポンダーであった患者には、最大 48 週間まで Taltz を投与した。

上記プラセボ対照試験に登録した患者 3,866 例のうち、乾癬の治療として、64%がこれまでに全身療法（生物学的製剤、従来の全身療法やソラレン紫外線 A［PUVA］療法）を、43.5%が光線療法を、49.3%が従来の全身療法を、26.4%が生物学的製剤を受けていた。全患者のうち、14.9%が 1 種類以上の TNFα 阻害剤を、8.7%が抗 IL-12/IL-23 抗体を投与されたことがあった。患者の 23.4%は、ベースライン時に乾癬性関節炎の既往歴があった。

試験 3 件ではいずれも 2 つの主要評価項目を、Week 12 に PASI 75 および sPGA「0」（無症状）または「1」（ごくわずか）を達成した患者割合とし、プラセボと比較した。どの投与群の患者も、ベースライン PASI スコア中央値が 17.4～18.3 にあり、ベースライン sPGA スコアが重症またはきわめて重症である患者は、48.3～51.2%で、itch Numeric Rating Scale（itch NRS）の平均ベースライン値は 6.3～7.1 であった。

12 週での臨床効果

UNCOVER-1 では、患者 1,296 例を登録した。12 週間にわたってプラセボ、Taltz（初回投与 160 mg ののち、2 週毎または 4 週毎［Q2W または Q4W］に 80 mg）のいずれかに、患者を無作為に割り付けた（1:1:1）。

表 2　　UNCOVER-1 の Week 12 における有効性の結果

評価項目	患者数（%）			プラセボとの改善率の差（95%CI）	
	プラセボ（N = 431）	Taltz 80 mg Q4W（N = 432）	Taltz 80 mg Q2W（N = 433）	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA「0」（無症状）または「1」（ごくわずか）	14 (3.2)	330 (76.4)[a]	354 (81.8)[a]	73.1 (68.8, 77.5)	78.5 (74.5, 82.5)
sPGA「0」（無症状）	0	149 (34.5)[a]	160 (37.0)[a]	34.5 (30.0, 39.0)	37.0 (32.4, 41.5)
PASI 75	17 (3.9)	357 (82.6)[a]	386 (89.1)[a]	78.7 (74.7, 82.7)	85.2 (81.7, 88.7)
PASI 90	2 (0.5)	279 (64.6)[a]	307 (70.9)[a]	64.1 (59.6, 68.7)	70.4 (66.1, 74.8)
PASI 100	0	145 (33.6)[a]	153 (35.3)[a]	33.6 (29.1, 38.0)	35.3 (30.8, 39.8)
4 以上の Itch NRS 低下[b]	58 (15.5)	305 (80.5)[a]	336 (85.9)[a]	65.0 (59.5, 70.4)	70.4 (65.4, 75.5)

略号：N = ITT 集団の患者数
注：データがない患者をノンレスポンダーとして補完した
[a] *プラセボと比較して $p < 0.001$*
[b] *ベースライン時に Itch NRS が 4 以上であった患者：プラセボ N = 374、Taltz80 mg Q4W N = 379、Taltz80 mg Q2W N = 391*

UNCOVER-2 では患者 1,224 例を登録した。12 週間にわたってプラセボ、Taltz（初回投与 160 mg ののち、2 週毎または 4 週毎［Q2W または Q4W］に 80 mg）または Etanercept を 50 mg 週 2 回のいずれかに、患者を無作為に割り付けた（1:2:2:2）。

表 3　　UNCOVER-2 の Week 12 における有効性の結果

評価項目	患者数（%）				プラセボとの改善率の差（95%CI）	
	プラセボ（N = 168）	Taltz 80 mg Q4W（N = 347）	Taltz 80 mg Q2W（N = 351）	エタネルセプト 50 mg 週 2 回（N = 358）	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA「0」（無症状）または「1」（ごくわずか）	4 (2.4)	253 (72.9)[a]	292 (83.2)[a]	129 (36.0)	70.5 (65.3, 75.7)	80.8 (76.3, 85.4)
sPGA「0」（無症状）	1 (0.6)	112 (32.3)[a,b]	147 (41.9)[a,b]	21 (5.9)[c]	31.7 (26.6, 36.7)	41.3 (36.0, 46.6)
PASI 75	4 (2.4)	269 (77.5)[a,b]	315 (89.7)[a,b]	149 (41.6)[a]	75.1 (70.2, 80.1)	87.4 (83.4, 91.3)
PASI 90	1 (0.6)	207 (59.7)[a,b]	248 (70.7)[a,b]	67 (18.7)[a]	59.1 (53.8, 64.4)	70.1 (65.2, 75.0)
PASI 100	1 (0.6)	107 (30.8)[a,b]	142 (40.5)[a,b]	19 (5.3)[c]	30.2 (25.2, 35.2)	39.9 (34.6, 45.1)
4 以上の Itch NRS 低下[b]	19 (14.1)	225 (76.8)[a,b]	258 (85.1)[a,b]	177 (57.8)[a]	62.7 (55.1, 70.3)	71.1 (64.0, 78.2)

略号：N = ITT 集団の患者数
注：データがない患者をノンレスポンダーとして補完した
[a] *プラセボと比較して p < 0.001*
[b] *Etanercept と比較して p < 0.001*
[c] *プラセボと比較して p < 0.01*
[d] *ベースライン時に Itch NRS が 4 以上であった患者：プラセボ N = 135、Taltz80 mg Q4W N = 293、Taltz80 mg Q2W N = 303、Etanercept N = 306*

UNCOVER-3 では患者 1,346 例を登録した。12 週間にわたってプラセボ、Taltz（初回投与 160 mg ののち、2 週毎または 4 週毎［Q2W または Q4W］に 80 mg）または Etanercept を 50 mg 週 2 回のいずれかに、患者を無作為に割り付けた（1:2:2:2）。

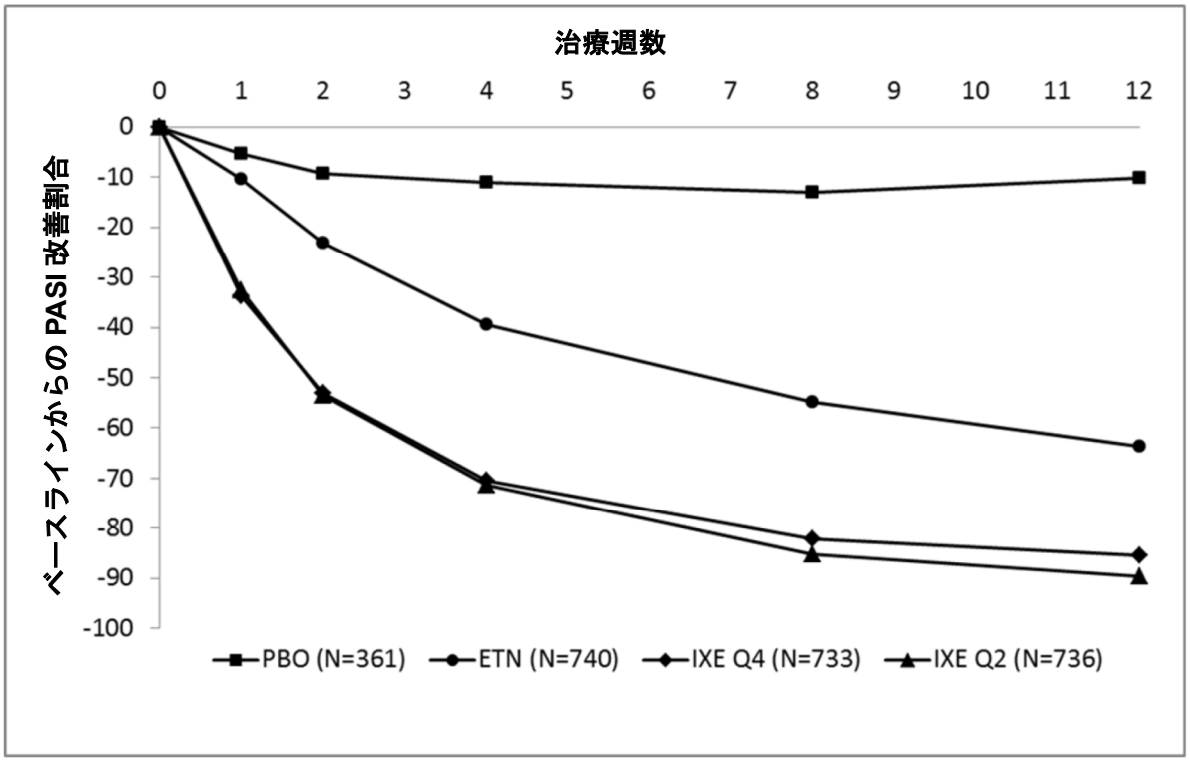
表 4　　UNCOVER-3 の Week 12 における有効性の結果

評価項目	患者数（%）				プラセボとの改善率の差（95%CI）	
	プラセボ（N = 193）	Taltz 80 mg Q4W（N = 386）	Taltz 80 mg Q2W（N = 385）	エタネルセプト 50 mg 週 2 回（N = 382）	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA「0」（無症状）または「1」（ごくわずか）	13 (6.7)	291 (75.4)[a,b]	310 (80.5)[a,b]	159 (41.6)[a]	68.7 (63.1, 74.2)	73.8 (68.5, 79.1)
sPGA「0」（無症状）	0	139 (36.0)[a,b]	155 (40.3)[a,b]	33 (8.6)[a]	36.0 (31.2, 40.8)	40.3 (35.4, 45.2)
PASI 75	14 (7.3)	325 (84.2)[a,b]	336 (87.3)[a,b]	204 (53.4)[a]	76.9 (71.8, 82.1)	80.0 (75.1, 85.0)
PASI 90	6 (3.1)	252 (65.3)[a,b]	262 (68.1)[a,b]	98 (25.7)[a]	62.2 (56.8, 67.5)	64.9 (59.7, 70.2)
PASI 100	0	135 (35.0)[a,b]	145 (37.7)[a,b]	28 (7.3)[a]	35 (30.2, 39.7)	37.7 (32.8, 42.5)
4 以上の Itch NRS 低下[c]	33 (20.9)	250 (79.9)[a,b]	264 (82.5)[a,b]	200 (64.1)[a]	59.0 (51.2, 66.7)	61.6 (54.0, 69.2)

略号：N =ITT 集団の患者数
注：データがない患者をノンレスポンダーとして補完した
[a] *プラセボと比較して p < 0.001*
[b] *Etanercept と比較して p < 0.001*
[c] *ベースライン時に Itch NRS が 4 以上であった患者：プラセボ N = 158、Taltz80 mg Q4W N = 313、Taltz80 mg Q2W N = 320、Etanercept N = 312*

Taltz は有効性の発現が速く、Week 2 までに平均 PASI が 50%を超えて低下した（図 1）。PASI 75 を達成した患者の割合は、早くも Week 1 に、Taltz がプラセボや Etanercept より有意に高かった。Taltz 投与患者の約 25%が Week 2 までに PASI スコア 5 未満を達成し、55%超が Week 4 までに PASI スコア 5 未満を達成し、Week 12 までに 85%へ増加した（Etanercept ではそれぞれ 3%、14%および 50%）。Week 1 に、Taltz 投与患者のそう痒重症度の有意な改善を認めた。

図 1　導入投与期間の ITT 集団における、ベースライン後の来院毎の PASI スコアの改善割合（mBOCF）- UNCOVER-2 および UNCOVER-3



年齢、性別、人種、体重、PASI ベースライン重症度、局面型皮疹部位、乾癬性関節炎併発、生物学的製剤による治療経験に関係なく、Taltz の有効性と安全性が示された。Taltz は、全身療法未治療患者、生物学的製剤未治療患者、生物学的製剤／TNF 阻害剤使用歴のある患者および生物学的製剤／TNF 阻害剤無効患者に有効であった。

Etanercept ノンレスポンダーでの有効性：UNCOVER-2 の Week 12 時点で Etanercept に対して sPGA（0、1）ノンレスポンダー（N = 200）であり、4 週間の休薬期間後に Taltz80 mg Q4W に切り替えた患者についてみると、Taltz 投与 12 週間後の sPGA（0、1）達成および PASI 75 達成を認めた患者は、それぞれ 73%および 83.5%であった。

実薬対照を含む臨床試験 2 件（UNCOVER-2 および UNCOVER-3）で、重篤な有害事象発現率は、Etanercept、Taltz とも 1.9%であり、有害事象による投与中止率は Etanercept1.2%、Taltz2.0%であった。感染症発現率は、Etanercept21.5%、Taltz26.0%であり、事象の重症度は大部分が軽度から中等度であった。重篤な感染症発現率は、Etanercept0.4%、Taltz0.5%であった。

Week 60 での効果維持
最初に Taltz に割り付けられ、UNCOVER-1 および UNCOVER-2 の Week 12 にレスポンダーであった（sPGA スコア 0 または 1）患者を、さらに 48 週にわたって下記投与レジメンのひとつに再度無作為割り付けを行った：これは、プラセボおよび Taltz（4 週毎または 12 週毎［Q4W または Q12W］に 80 mg）からなる。

表 5　Week 60 における効果の維持と有効性
（UNCOVER-1 試験および UNCOVER-2 試験）

評価項目	患者数（%）				プラセボとの改善率の差（95%CI）	
	80 mg Q4W（導入）/ プラセボ（維持）（N = 191）	80 mg Q2W（導入）/ プラセボ（維持）（N = 211）	80 mg Q4W（導入）/ 80 mg Q4W（維持）（N = 195）	80 mg Q2W（導入）/ 80 mg Q4W（維持）（N = 221）	80 mg Q4W（導入）/ 80 mg Q4W（維持）	80 mg Q2W（導入）/ 80 mg Q4W（維持）
sPGA「0」（無症状）または「1」（ごくわずか）を維持	12 (6.3)	16 (7.6)	134 (68.7)[a]	173 (78.3)[a]	62.4 (55.1, 69.8)	70.7 (64.2, 77.2)
sPGA「0」（無症状）を維持または達成	3 (1.6)	6 (2.8)	96 (49.2)[a]	130 (58.8)[a]	47.7 (40.4, 54.9)	56.0 (49.1, 62.8)
PASI 75 を維持または達成	15 (7.9)	19 (9.0)	145 (74.4)[a]	184 (83.3)[a]	66.5 (59.3, 73.7)	74.3 (68.0, 80.5)
PASI 90 を維持または達成	9 (4.7)	10 (4.7)	130 (66.7)[a]	169 (76.5)[a]	62.0 (54.7, 69.2)	71.7 (65.4, 78.0)
PASI 100 を維持または達成	3 (1.6)	6 (2.8)	97 (49.7)[a]	127 (57.5)[a]	48.2 (40.9, 55.4)	54.6 (47.7, 61.5)

略号：N = 解析集団の患者数
注：データがない患者をノンレスポンダーとして補完した
[a] *プラセボと比較して $p < 0.001$*

Taltz は、全身療法未治療患者、生物学的製剤未治療患者、生物学的製剤／TNF 阻害剤使用歴のある患者および生物学的製剤／TNF 阻害剤無効患者での効果維持に有効であった。

12 週時に sPGA（0、1）レスポンダーであった患者を、プラセボに再度無作為割り付けしたところ、UNCOVER-1 および UNCOVER-2 を併合した再燃（sPGA ≥ 3）までの期間中央値は 164 日であった。上記患者の 71.5%が、Taltz80 mg Q4W を再開後 12 週間以内に、少なくとも sPGA（0、1）を再度達成した。

爪乾癬（爪乾癬重症度指標［NAPSI］を用いて評価）、頭皮乾癬（頭皮乾癬重症度指標［PSSI］を用いて評価）および掌蹠乾癬（掌蹠乾癬重症度指標［PPASI］を用いて評価）では、プラセボおよび Etanercept と比較して、ベースラインから Week 12 にかけての改善が Taltz において有意に大きかった。Week 12 に sPGA（0、1）レスポンダーであり、Taltz 投与を受けていた患者は、Week 60 に爪乾癬、頭皮乾癬および掌蹠乾癬の改善を維持していた。

QOL／患者報告アウトカム
Week 12 時点及び試験期間を通じて、Taltz は、健康関連生活の質で統計的に有意な改善をもたらした。これは、皮膚科の状態に関するアンケート（Dermatology Life Quality Index、DLQI）におけるベースラインからの平均変化量で評価したものである（Taltz80 mg Q2W は -10.2 ～ -11.1、Taltz80 mg Q4W は -9.4 ～ -10.7、Etanercept -7.7 ～ -8.0、プラセボ -1.0 ～ -2.0）。Taltz 投与患者での DLQI 0 または 1 を達成した患者割合が有意に大きかった。上記試験にまたがって、Taltz は、Itch NRS スコアで評価したそう痒重症度に対し、統計的に有意な改善をもたらした。Week 12 時点に Itch NRS の 4 ポイント以上低下を達成した患者割合は、Taltz 投与患者が有意に高かった（TaltzQ2W 84.6%、TaltzQ4W 79.2%、プラセボ 16.5%）ほか、Week 12 の sPGA（0 または 1）レス

ポンダーで、Taltz を投与された患者は、Week 60 まで効果を維持した。自己報告式簡易抑うつ症状尺度（Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report）を用いて評価したところ、60 週までの Taltz 投与で抑うつが増悪したとの証拠はなかった。

市販後第 IIIb 相直接比較試験

イキセキズマブの有効性及び安全性は、ウステキヌマブに対するイキセキズマブの主要評価項目（Week12 の PASI90、表 6）における優越性を検討する二重盲検試験でも評価した。反応は、PASI 75 は Week 2（$p < 0.001$）で有意に早く認められ、PASI 90 及び PASI 100 は Week 4（$p < 0.001$）までには認められた。また、体重により層別化されたサブグループにおいて、イキセキズマブはウステキヌマブより優れていることが示された。

表 6.　イキセキズマブとウステキヌマブの PASI 反応率の比較試験

	Week 12		Week 24		Week 52	
	イキセキズマブ*	ウステキヌマブ**	イキセキズマブ*	ウステキヌマブ**	イキセキズマブ*	ウステキヌマブ**
患者数	136	166	136	166	136	166
PASI 75、患者数 (%)	120 (88.2 %)	114 (68.7 %)	124 (91.2 %)	136 (81.9%)	120 (88.2%)	126 (75.9 %)
PASI 90、患者数 (%)	99 (72.8%)§	70 (42.2 %)	113 (83.1 %)	98 (59.0 %)	104 (76.5%)	98 (59.0 %)
PASI 100、患者数 (%)	49 (36.0 %)	24 (14.5 %)	67 (49.3%)	39 (23.5 %)	71 (52.2%)	59 (35.5 %)

**イキセキズマブは初回投与 160 mg ののち、Week 2、4、6、8、10、12 に 80 mg を投与し、その後 4 週毎に 80 mg を投与*

***体重に基づいた投与：ウステキヌマブ 45 mg 又は 90 mg を Week 0 及び Week 4 に投与し、Week 52 まで 12 週毎に投与（体重に基づいた承認用量にしたがって投与）*

§ ウステキヌマブと比較して $p < 0.001$（p 値は主要評価のみ）

陰部乾癬における有効性

陰部乾癬成人患者 149 名（女性 24%）を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（IXORA-Q）を実施した。対象患者は、中等症から重症の陰部乾癬（陰部 sPGA が 3 以上）、皮疹が体表面積（BSA）の 1%以上（患者の 60.4%は BSA が 10%以上）、陰部乾癬に対する 1 つ以上の局所療法に反応しない又は不耐性が認められていた。患者には、6 ヵ月以上にわたって、中等症以上の尋常性乾癬（定義：sPGA が 3 以上で、光線療法又は全身療法が適用となる）が認められていた。

被験者を割り付け、12 週にわたって Taltz（初回投与 160 mg ののち、2 週間毎に 80 mg）を投与した。主要評価項目は、陰部 sPGA が「0」（無症状）又は「1」（ごくわずか）を達成した患者（陰部 sPGA が 0 又は 1）の割合であった。Week 12 で、Taltz 群ではプラセボ群と比較して、ベースラ

イン BSA とは関係なく、陰部 sPGA が 0 又は 1 及び sPGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者数が有意に多かった（陰部 sPGA「0」又は「1」達成率 : ベースライン BSA1%～10%未満群で、Taltz71%対プラセボ 0%；ベースライン BSA 10%以上群で、Taltz75%対プラセボ 13%）。陰部痛、陰部そう痒、性的活動に及ぼす陰部乾癬の影響及び皮膚科の状態に関するアンケート（DLQI）を含む患者報告アウトカム（PRO）における重症度の低下を達成した患者の割合は、Taltz 群で有意に多かった。

表 7 陰部乾癬成人患者を対象とした IXORA-Q 試験の Week 12 における有効性の結果；NRI [a]

評価項目	Taltz	プラセボ	プラセボとの差 (95% CI)
無作為に割り付けた患者数	**N=75**	**N=74**	
陰部 sPGA が「0」又は「1」	73%	8%	65% (53%, 77%)
sPGA が「0」又は「1」	73%	3%	71% (60%, 81%)
DLQI が 0、1[b]	45%	3%	43% (31%, 55%)
ベースラインの GPSS Itch NRS スコアが 3 以上の患者数	**N=62**	**N=60**	
GPSS 陰部そう痒（3 ポイント以上の改善）	60%	8%	51% (37%, 65%)
ベースライン SFQ アイテム 2 のスコアが 2 以上の患者数	**N=37**	**N=42**	
SFQ-アイテム 2 のスコアが「0」（全く制限されなかった）又は「1」（まれに制限された）	78%	21%	57% (39%, 75%)

[a] *略語:NRI＝ノンレスポンダー補完、sPGA＝静的総合評価、GPSS＝陰部乾癬症状スケール（Genital Psoriasis Symptom Scale）、SFQ＝性交頻度に関する質問票（Sexual Frequency Questionnaire）、DLQI＝皮膚科の状態に関するアンケート（Dermatology Quality of Life Index）、*[b] *DLQI の総スコアが 0 又は 1 は、皮膚の状態が患者の生活に全く影響を及ぼさないことを示す。sPGA が「0」は「症状なし」又は「1」は「ごくわずか」を示す。NRS＝数値的評価スケール（Numeric Rating Scale）*

関節症性乾癬

活動性（腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ 3 以上）の関節症性乾癬患者 780 例を対象とした 2 つの無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 III 相試験で Taltz の安全性及び有効性を検討した。各試験の患者が関節症性乾癬と診断［関節症性乾癬の分類（CASPAR）基準］されてからの期間の中央値は 5.33 年であった。また、無作為割り付けされた患者には局面型乾癬の皮膚病変が現在ある（94.0%）又は局面型乾癬の既往歴があり、12.1%はベースラインで中等度又は重度局面型乾癬が認められた。ベースラインで関節症性乾癬患者の 58.9%以上に腱付着部炎、22.3%以上に指炎があった。両試験とも主要評価項目は 24 週後の米国リウマチ学会（ACR）20 改善率とした。

関節症性乾癬試験 1（SPIRIT-P1）において生物学的製剤の使用経験がない活動性関節症性乾癬患者をプラセボ、アダリムマブ 40 mg 2 週間隔（実薬参照群）、Taltz80 mg 2 週間隔（Q2W）、Taltz80 mg 4 週間隔（Q4W）を皮下注射する群のいずれかに無作為に割り付けた。Taltz 投与の両群の初回用

量は 160 mg とした。本試験の患者 85.3%に 1 種類以上の cDMARD の治療歴があった。患者の 53%は、週 1 回平均 15.8 mg の MTX 併用投与を受けていた。MTX を併用していた患者の 67%の用量は 15 mg 以上であった。全治療群において 16 週後に反応が不十分であった患者はレスキュー治療を受けた（併用治療の変更）。TaltzQ2W 又は Q4W 投与群の患者は最初に割り付けられた Taltz の用量を維持した。アダリムマブ又はプラセボ投与群の患者は、反応状態に基づき 16 週後又は 24 週後に TaltzQ2W 又は Q4W 投与群に 1：1 で再無作為化した。

関節症性乾癬試験 2（SPIRIT-P2）では抗 TNF 製剤の投与歴があり、抗 TNF 製剤の効果不十分又は不耐のため投与中止歴のある患者を登録した（抗 TNF-IR 患者）。プラセボ、Taltz80 mg 2 週間隔（Q2W）、Taltz80 mg 4 週間隔（Q4W）を皮下注射する群のいずれかに無作為に割り付けた。Taltz 投与の両群の初回用量は 160 mg とした。患者の 56%は抗 TNF 製剤 1 剤に無効、35%は抗 TNF 製剤 2 剤に無効であった。SPIRIT-P2 試験の評価対象は 363 例で、このうち 41%は週 1 回平均 16.1 mg の MTX 併用投与を受けていた。MTX を併用していた患者の 73.2%の用量は 15 mg 以上であった。全投与群において 16 週後に反応が不十分であった患者はレスキュー治療を受けた（併用治療の変更）。TaltzQ2W 投与又は Q4W 投与群の患者は最初に割り付けられた Taltz の用量を維持した。プラセボ投与群の患者は反応状態に基づき 16 週後又は 24 週後に TaltzQ2W 又は Q4W 投与群に 1:1 で再無作為化した。

徴候と症状

Taltz を投与したところ、24 週後の疾患活動性の測定値がプラセボより有意に改善した（表 8 参照）。

表 8.　24 週後の SPIRIT-P1 試験及び SPIRIT-P2 試験有効性結果

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
評価項目					プラセボとの反応率の差（95% CI）					プラセボとの反応率の差（95% CI）	
	PBO (N = 106)	TaltzQ4W (N = 107)	TaltzQ2W (N = 103)	ADA (N = 101)	TaltzQ4W	TaltzQ2W	PBO (N = 118)	TaltzQ4W (N = 122)	TaltzQ2W (N = 123)	TaltzQ4W	TaltzQ2W
ACR 20改善率、n（%）											
24週後	32 (30.2)	62 (57.9)	64 (62.1)	58 (57.4)	27.8 (15.0, 40.6)[c]	31.9 (19.1, 44.8)[c]	23 (19.5)	65 (53.3)	59 (48.0)	33.8 (22.4, 45.2)[c]	28.5 (17.1, 39.8)[c]
ACR 50改善率、n（%）											
24週後	16 (15.1)	43 (40.2)	48 (46.6)	39 (38.6)	25.1 (13.6, 36.6)[c]	31.5 (19.7, 43.3)[c]	6 (5.1)	43 (35.2)	41 (33.3)	30.2 (20.8, 39.5)[c]	28.3 (19.0, 37.5)[c]
ACR 70改善率、n（%）											
24週後	6 (5.7)	25 (23.4)	35 (34.0)	26 (25.7)	17.7 (8.6, 26.8)[c]	28.3 (18.2, 38.5)[c]	0	27 (22.1)	15 (12.2)	22.1 (14.8, 29.5)[c]	12.2 (6.4, 18.0)[c]
低疾患活動性、n（%）											
24週後	16 (15.1)	32 (29.9)	42 (40.8)	32 (31.7)	14.8 (3.8, 25.8)[a]	25.7 (14.0, 37.4)[c]	4 (3.4)	34 (27.9)	29 (23.6)	24.5 (15.9, 33.1)[c]	20.2 (12.0, 28.4)[c]
ベースラインの皮膚病変BSA≥3%の被験者でのACR 50及びPASI 100、n（%）											
24週後	1 (1.5)	21 (28.8)	19 (32.2)	9 (13.2)	27.3 (16.5, 38.1)[c]	30.7 (18.4, 43.0)[b]	0 (0.0)	12 (17.6)	10 (14.7)	17.6 (8.6, 26.7)[c]	14.7 (6.3, 23.1)[c]

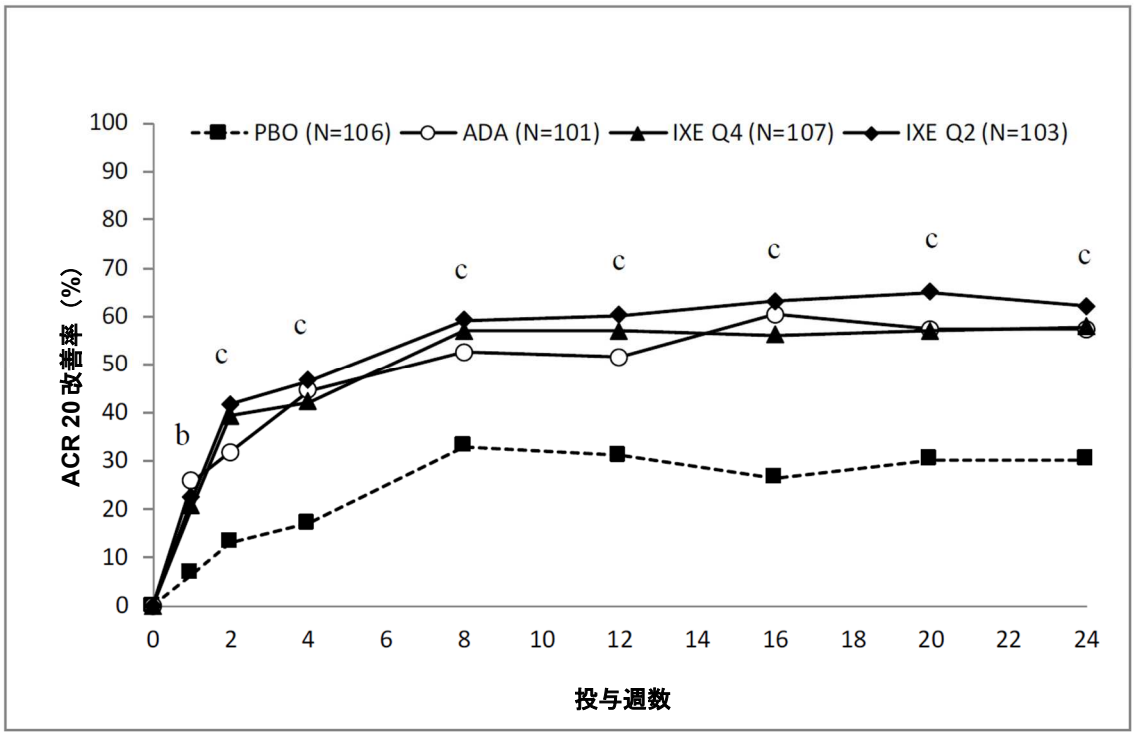
略語：ACR 20/50/70＝米国リウマチ学会 20%/50%/70%改善率、ADA＝アダリムマブ、BSA＝体表面積、CI＝信頼区間、Q4W＝Taltz80 mg 4 週間隔投与、Q2W＝Taltz80 mg 2 週間隔投与、N＝解析集団対象患者数、n＝項目該当患者数、NRI＝ノンレスポンダー補完、PASI 100＝乾癬の面積と重症度の指標 100%改善、PBO＝プラセボ。
注：レスキュー治療を 16 週後に受けた患者、中止した患者、データ欠測のある患者は 24 週後の解析でノンレスポンダーとして補完。
併用 cDMARD は MTX、レフルノミド、スルファサラジンなど。
プラセボと比較して[a] p<0.05、[b] p<0.01、[c] p<0.001。

指炎又は腱付着部炎を併発している患者に TaltzQ4W を投与したところ、プラセボよりも 24 週後の指炎及び腱付着部炎が改善した（消失率：指炎 78%対 24%、p<0.001。腱付着部炎 39%対 21%、p<0.01）。

BSA 3%以上の患者において、乾癬の面積と重症度の指標における 75%の改善（PASI 75）で評価した 12 週後の皮疹の改善率は Q4W 投与のとき 67%（94/141 例）、プラセボ投与のとき 9%（12/134 例）であった（p<0.001）。PASI 75、PASI 90、PASI 100 を 24 週後に達成した患者はプラセボより TaltzQ4W 群の患者の方が多かった（p<0.001）。中等度又は重度の乾癬と関節症性乾癬を合併している患者では、プラセボより TaltzQ2W 投与群の PASI 75、PASI 90、PASI 100 反応率が有意に高く（p<0.001）Q4W 投与よりも臨床的に意義のあるベネフィットを示した。

プラセボに対する Taltz の有意な改善は、ACR 20 で早くも 1 週後、ACR 50 は 4 週後、ACR 70 で 8 週後に認められ、それぞれ 24 週まで持続した。

図 2.　SPIRIT-P1 試験における 24 週後までの ACR 20 改善率



TaltzQ2W 及び Q4W とプラセボとの比較：[b] p<0.01、[c] p<0.001。

SPIRIT-P1 試験及び SPIRIT-P2 試験において、MTX など cDMARD の併用の有無にかかわらず、同様の ACR 20/50/70 改善値が認められた。

SPIRIT-P1 及び SPIRIT-P2 試験において、患者の疼痛評価を含む ACR スコアの全項目で改善が示された。24 週後に modified Psoriatic Arthritis Response Criteria （PsARC）を達成した患者の割合は、プラセボ群より Taltz 投与群の方が高かった。

SPIRIT-P1 試験において、ACR 20/50/70、MDA、腱付着部炎消失、指炎消失、PASI 75/90/100 改善率で評価した有効性は 52 週後まで持続した。

年齢、性別、人種、罹病期間、ベースライン体重、ベースライン乾癬重症度、ベースライン CRP、ベースライン DAS28-CRP、ステロイド剤の併用の有無、生物学的製剤使用経験の有無にかかわりなく Taltz の有効性及び安全性が認められた。Taltz は生物学的製剤の使用経験がない患者、使用経験のある患者、使用したが無効だった患者のいずれにも有効性を示した。

X 線画像所見上の改善

SPIRIT-P1 試験において、構造的破壊進展の抑制を X 線画像により評価し、Total modified Sharp スコア（mTSS）及びその下部項目である、骨びらんスコア（ES）、関節裂隙狭小化スコア（JSN）でのベースラインと比較した 24 週後及び 52 週後の変化として示した。表 9 に 24 週後のデータを示す。

表 9.　SPIRIT-P1 試験における Total modified Sharp スコア変化

					プラセボとの差 (95% CI)	
	PBO (N = 106)	TaltzQ4W (N = 107)	TaltzQ2W (N = 103)	ADA (N = 101)	TaltzQ4W	TaltzQ2W
投与前平均スコア (SD)	17.6 (28.62)	19.2 (32.68)	15.2 (28.86)	15.9 (27.37)	NA	NA
ベースラインから24週後のLSM変化 (SE)	0.51 (0.092)	0.18 (0.090)	0.09 (0.091)	0.13 (0.093)	-0.33 (-0.57,-0.09)[b]	-0.42 (-0.66,-0.19)[c]

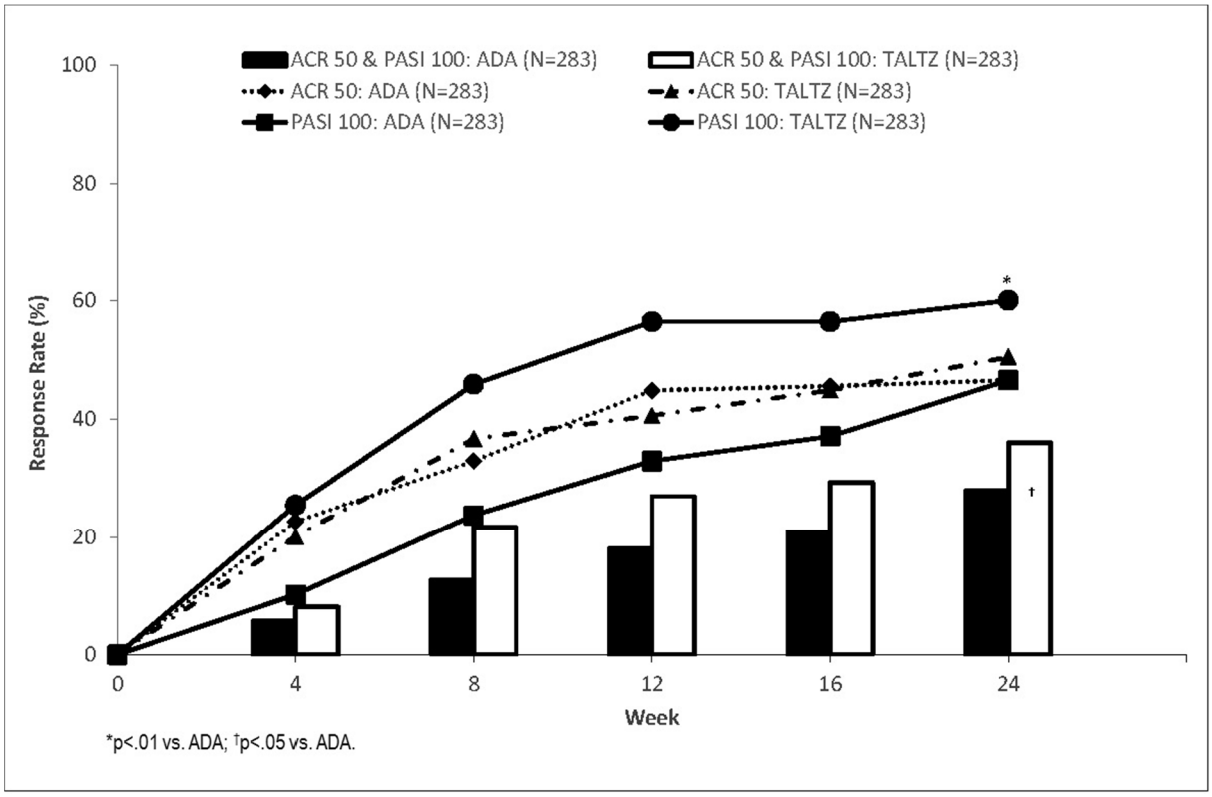
略語：ADA＝アダリムマブ、CI＝信頼区間、Q4W＝Taltz80 mg 4 週間隔投与、Q2W＝Taltz80 mg 2 週間隔投与、LSM＝最小二乗平均、N＝解析集団対象患者数、PBO＝プラセボ、SE＝標準誤差。
プラセボと比較して[b] p<0.01、[c] p<0.001。

Taltz の投与により 24 週後の関節破壊進展が X 線画像上で抑制され（表 9）、0 から 24 週までに構造的破壊進展がみられなかった患者（mTSS のベースラインからの変化が 0.5 以下と定義）の割合は、プラセボ群 77.4%と比較したところ TaltzQ2W 群 94.8%（p<0.001）、TaltzQ4W 群 89.0%（p=0.026）、アダリムマブ群 95.8%（p<0.001）であった。52 週後、ベースラインからの mTSS の平均変化量はプラセボ／TaltzQ4W が 0.27、TaltzQ4W／TaltzQ4W が 0.54、アダリムマブ／TaltzQ4W が 0.32 であった。0 週から 52 週後までに構造的破壊進展がみられなかった患者の割合は、プラセボ／TaltzQ4W が 90.9%、TaltzQ4W／TaltzQ4W が 85.6%、アダリムマブ／TaltzQ4W が 89.4%であった。

身体機能及び健康関連の生活の質
SPIRIT-P1・SPIRIT-P2 の両試験において健康評価質問表を用いた機能障害指数（HAQ-DI）で身体機能をプラセボと比較して評価したところ、TaltzQ2W（p<0.001）及び Q4W（p<0.001）の方が 24 週後に有意に改善を示し、SPIRIT-P1 試験では 52 週後まで改善が持続した。
Taltz 投与患者からは、Short Form-36 健康調査の身体的側面サマリースコア（SF-36 PCS）を用いて測定した健康関連の生活の質の改善が報告された（p<0.001）。また、疲労重症度 NRS スコアの改善も示された（p<0.001）。

市販後第 IV 相直接比較試験
Taltz の有効性及び安全性を、生物学的製剤の使用経験がない活動性関節症性乾癬患者 566 例を対象に、多施設共同、無作為化、評価者盲検下非盲検並行群間試験（SPIRIT-H2H）においてアダリムマブ（ADA）を対照薬として検討した。被験者はベースラインにおいて、cDMARD の併用の有無及び中等症から重症の尋常性乾癬の有無（PASI≥12、BSA≥10 かつ sPGA≥3）で層別された。
主要評価項目（投与 24 週時点で ACR 50 と PASI100 の両者を達成した患者の割合）において、Taltz は ADA に対して優越性を示した（Taltz 36.0% vs ADA 27.9%; p=0.036; 95%信頼区間 [0.5%, 15.8%]）。また、主要な副次評価項目である、24 週時の ACR 50 において ADA と比べて非劣性（ITT analysis: Taltz 50.5% vs ADA 46.6%; 3.9% difference vs. ADA; 95%信頼区間 [-4.3%; 12.1%] ; PPS analysis Taltz: 52.3%, ADA: 53.1%, difference: -0.8% [CI: -10.3%; 8.7%]。非劣性マージン：-12%）及び 24 週時の PASI 100 において優越性（Taltz：60.1 % vs ADA 46.6%, p=0.001）を示した。

図 3.　主要評価項目（ACR 50 と PASI 100 の両者を達成）及び主要な副次評価項目（ACR 50、PASI 100）の投与後 24 週までの経時的推移（ITT 集団、NRI）**



** Taltz は、中等症から重症の尋常性乾癬を有する患者では初回に 160 mg を投与し、その後 80 mg を 2 週から 12 週まで 2 週間ごとに、その後は 80 mg を 4 週間ごとに投与した。それ以外の患者では初回に 160 mg を投与し、その後は 80 mg を 4 週間ごとに投与した。アダリムマブは、中等症から重症の尋常性乾癬を有する患者では初回に 80 mg を投与し、その 1 週後から 40 mg を 2 週間ごとに投与した。それ以外の患者では、初回に 40 mg を投与し、その後 2 週間ごとに 40 mg を投与した。
有意差は、事前に定義され多重比較調整が行われた評価項目にのみ示した。

予防接種
健康被験者を対象とした試験で、イキセキズマブを 2 回投与（160 mg のあと 2 週間後に 2 回目の投与で 80 mg）したあとに 2 種類の不活化ワクチン（破傷風および肺炎球菌）を実施しても、安全性の問題は認められなかった。しかし、Taltz 投与後の予防接種に対して十分な免疫反応が得られると判断するには、予防接種に関するデータが不足している。

小児患者

欧州医薬品庁は、尋常性乾癬治療及び関節症性乾癬におけるひとつ以上の小児患者部分集団に対して Taltz を用いた試験結果の提出義務を猶予している（小児での使用に関する情報は 4.2 項を参照のこと）。

5.2　薬物動態学的特性

吸収

イキセキズマブ 5～160 mg の用量範囲で乾癬患者に単回皮下投与したとき、血清中イキセキズマブの平均濃度は投与後 4～7 日で最高濃度に達した。開始用量 160 mg を投与したのち、イキセキズマブの最高濃度（C_{max}）の平均値［標準偏差（SD)］は 19.9（8.15） μg/mL であった。

開始用量 160 mg を投与後、80 mg Q2W 投与したとき、Week 8 までに定常状態に達した。$C_{max,ss}$ および $C_{trough,ss}$ の平均値（SD）はそれぞれ、21.5（9.16） μg/mL および 5.23（3.19） μg/mL と推定された。

Week 12 に 80 mg Q2W 投与から 80 mg Q4W 投与に切り替えたところ、約 10 週後に定常状態に達した。$C_{max,ss}$ および $C_{trough,ss}$ の平均値（SD）はそれぞれ、14.6（6.04）μg/mL および 1.87（1.30）μg/mL と推定された。

皮下投与によるイキセキズマブの生物学的利用率は、54～90%であった。

分布

母集団薬物動態解析によれば、定常状態の総分布容積の平均値は 7.11 L であった。

代謝

イキセキズマブは、モノクローナル抗体であることから、内因性免疫グロブリンと同様に、異化経路によって低分子のペプチドおよびアミノ酸に分解されると考えられる。

排泄

母集団薬物動態解析によると、血清クリアランスの平均値は 0.0161 L/hr であった。クリアランスは用量によらず一定であった。母集団薬物動態解析によると尋常性乾癬被験者の消失半減期の平均値は 13 日と推定された。

線形性／非線形性

皮下注射した場合の曝露量（AUC）は、5～160 mg の範囲で用量に比例して増加した。

関節症性乾癬

関節症性乾癬患者において認められたイキセキズマブの薬物動態特性は尋常性乾癬患者と同様であった。母集団薬物動態モデルによると関節症性乾癬における Taltz の生物学的利用率は 61～84%であった。

高齢者

Taltz を投与した尋常性乾癬被験者 4,204 例中、合計 301 例が 65 歳以上で、36 例が 75 歳以上であった。臨床試験において Taltz の投与を受けた 1,118 例の関節症性乾癬患者のうち合計 122 例が 65 歳以上で 6 例が 75 歳以上であった。

母集団薬物動態解析に含められた高齢患者数は限られている（65 歳以上 n = 94、75 歳以上 n = 12）ものの、高齢患者と 65 歳未満の患者との間に、クリアランスの差は認められなかった。

腎障害または肝障害

腎障害や肝障害がイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響を評価するための臨床薬理試験は実施していない。IgG モノクローナル抗体であるイキセキズマブは、そのままではほとんど腎排泄されず、重要性は低いと考えられる；これと同じく、IgG モノクローナル抗体は主に細胞内異化作用を介して排泄されることから、肝障害はイキセキズマブのクリアランスに影響を及ぼさないと考えられる。

5.3 前臨床安全性データ

カニクイザルを用いた非臨床データでは、反復投与毒性試験、安全性薬理評価、生殖能および発育毒性試験から、ヒトに対する特別な危険は認められなかった。

カニクイザルに対し､イキセキズマブ毎週 50 mg/kg までを 39 週にわたって皮下投与したところ、器官毒性も免疫機能に対する望ましくない効果（T 細胞依存性抗体反応および NK 細胞活性）もなかった。サルに 50 mg/kg を毎週皮下投与することは、Taltz 開始用量である 160 mg の約 19 倍にあたり、サルでの曝露量（AUC）についてみると、推奨用量レジメンを投与したヒトにおける予想平均定常状態曝露量の 61 倍以上になる。

イキセキズマブの発癌性や変異原性を評価する非臨床試験は実施されていない。

性的に成熟したカニクイザルに、イキセキズマブ 50 mg/kg/week を 13 週間にわたって皮下投与したところ、生殖器官、排卵周期、精子に影響は認められなかった。

発育毒性試験で、イキセキズマブは胎盤を通過することが示され、生後 6 ヵ月まで出産児の血中に確認された。イキセキズマブを投与したサルの出産児における出生後死亡率が、同時対照より高かった。これは主に、早産や、非ヒト霊長類試験によくみられる母体による育児放棄によるものであり、臨床的に無関係であると考えられた。

6. 薬剤学的特性

6.1 添加物一覧

クエン酸ナトリウム水和物
無水クエン酸
塩化ナトリウム
ポリソルベート 80
注射用水

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

2 年

6.4 保管上の注意

冷蔵庫で保管する（2ºC～8ºC）。
凍結させないこと。
遮光のため、原包装のままで保管する。

Taltz は、室温（30°C を超えない温度）で 5 日まで保管することができる。

6.5 容器の材質および内容物

1 型透明ガラスシリンジに溶液 1 mL が入っている。包装サイズはプレフィルドシリンジ 1 本、2 本、または 3 本入りがある。すべての包装サイズが販売されていない場合がある。

6.6 廃棄およびその他の取扱いに関する重要な注意

使用上の注意
添付文書にあるシリンジの使用上の注意を慎重に守ること。

プレフィルドシリンジは使い捨てである。

溶液中に粒子を視認しうる場合や、混濁を認めるか明らかに褐色である場合は使用しないこと。

凍結された Taltz は使用してはならない。

未使用の医薬品や廃棄物はすべて、当該地域の規制に従って廃棄すること。

7. 医薬品製造販売承認取得者

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, The Netherlands.

8. 製造販売承認番号

EU/1/15/1085/004
EU/1/15/1085/005
EU/1/15/1085/006

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2016 年 4 月 25 日

10. 本文改訂日

この医薬品に関する詳細な情報は欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で入手できる。

▼本剤は、追加モニタリングの対象である。追加モニタリングによって、新たな安全性情報を速やかに検出することができるようになる。医療提供者は副作用が疑われる事象を全て報告すること。副作用報告に関しては、4.8 項を参照のこと。

1. 販売名

トルツ注射用 80 mg プレフィルドペン

2. 成分および含量

プレフィルドシリンジ製剤の 1 mL 中に 80 mg のイキセキズマブを含有する。

イキセキズマブは、CHO 細胞で産生される遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。

全添加物の一覧は、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

プレフィルドペン入り注射溶液

無色～微黄色の澄明な液。

4. 臨床に関する項目

4.1 適応症

尋常性乾癬

Taltz は、全身療法が適用となる中等症から重症の成人の尋常性乾癬に適応となる。

関節症性乾癬

Taltz は単剤またはメトトレキサートとの併用で、1 種類又はそれ以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）に効果不十分又は不耐性の成人の活動性関節症性乾癬に適応となる。

4.2 用法および用量

Taltz は、Taltz の適応症に関する診断および治療の経験を積んだ医師の指導および監督の下に使用すること。

用量

尋常性乾癬

推奨用量は、Week 0 に 160 mg（80 mg を 2 回）を皮下投与したあと、Week 2、4、6、8、10 および 12 に 80 mg/回を、その後 4 週毎に 80 mg/回）を投与する。

16～20 週で治療反応が得られない場合は、投与中止を検討する。初期に部分改善を認めた患者では、のちに 20 週を超える継続治療で改善を認めることがある。

関節症性乾癬

推奨用量は、Week 0 に 160 mg（80 mg を 2 回）を皮下投与し、その後 4 週毎に 80 mg/回を投与する。中等度から重症の尋常性乾癬を有する関節症性乾癬患者に対しては、尋常性乾癬と同じ用量とする。

高齢者（65 歳以上）
高齢者に対する用量調整の必要はない（5.2 項を参照のこと）。

75 歳以上の高齢者に関する情報はほとんどない。

腎障害または肝障害
Taltz は腎障害または肝障害患者集団を対象に検討されていない。推奨用量を設定できない。

小児患者
6～18 歳の小児および青年患者の中等度から重症の尋常性乾癬患者における Taltz の安全性および有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

中等症から重症の尋常性乾癬の治療に関して、6 歳未満の小児に対する Taltz 使用経験はない。

2～18 歳の小児および青年患者の関節症性乾癬患者（若年性特発性関節炎のカテゴリー）における Taltz の安全性および有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

関節症性乾癬の治療に関して、2 歳未満の小児に対する Taltz 使用経験はない。

投与法

皮下投与
Taltz は皮下注射用である。注射部位は変更すること。できれば、乾癬がある皮膚部分を避けて注射すること。溶液／シリンジを激しく振盪してはならない。

皮下注射法の適切な訓練のあと、医療従事者が妥当であると認めた場合には、患者が Taltz を自己投与してもよい。ただし、医師は患者の適切な観察を継続する必要がある。投与に関する包括的な指示は添付文書に記載されている。

4.3 禁忌

6.1 項に掲載した活性成分または添加物に対する重篤な過敏症。

臨床的に重要な活動性感染症（活動性結核など。4.4 項を参照のこと）。

4.4 特別な警告および使用上の注意

感染

Taltz 投与と、上気道感染、口腔カンジダ症、結膜炎および白癬感染などの感染症の発現率増加との関連性が認められている（4.8 項を参照のこと）。

臨床的に重大な慢性感染症の患者には、Taltz を慎重に投与すること。このような感染症を発症した場合、十分な観察を実施し、標準治療が無効の場合や重篤化した場合は、Taltz を中止すること。感染症が改善するまで、Taltz 投与を再開してはならない。

Taltz を、活動性結核（TB）患者に投与しないこと。潜在性結核患者に Taltz 投与を開始する前に、抗 TB 療法を検討する。

過敏症

アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹などの重篤な過敏症反応のほか、まれに、広範性蕁麻疹、呼吸困難および高抗体価を伴う遅発性の重篤な過敏症反応（投与開始後 10～14 日）が報告されている。重篤な過敏症反応を認めた場合は、直ちに Taltz の投与を中止し、適切な治療を開始する。

炎症性腸疾患

クローン病や潰瘍性大腸炎の新たな発現や増悪が報告されている。クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患合併患者に Taltz を処方する場合は、慎重を期し、患者を入念に観察すること。

予防接種

Taltz 投与中は生ワクチン接種を実施してはならない。生ワクチンに対する応答に関するデータはない。不活化ワクチンに対する応答に関するデータは十分ではない（5.1 項を参照のこと）。

添加物

本剤は、用量 80 mg 中に含まれるナトリウムが 1 mmol（23 mg）未満であることから、本質的に「ナトリウムフリー」である。

4.5　ほかの医薬品との相互作用およびその他の相互作用

尋常性乾癬患者を対象とした試験において、ほかの免疫調節薬や光線療法と併用した場合の Taltz の安全性は検討されていない。

Cytochrome P450 基質
中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象とした薬物相互作用試験の結果、Taltz を 12 週間投与し CYP 基質薬剤［ミダゾラム（CYP3A4）、ワルファリン（CYP2C9）、オメプラゾール（CYP2C19）、カフェイン（CYP1A2）、デキストロメトルファン（CYP2D6）］と併用した時、各 CYP 基質薬剤の薬物動態に臨床的に重要な影響は認められなかった。

関節症性乾癬患者において、Taltz とメトトレキサート（MTX）やコルチコステロイドとの併用で相互作用は認められていない。

4.6　受胎能、妊娠および授乳期の使用

妊娠の可能性のある女性

妊娠する可能性のある女性は、投与期間中と投与終了後少なくとも 10 週間は、有効な避妊法を用いなければならない。

妊娠

妊娠中の女性にイキセキズマブを投与したデータはあまりない。動物試験では、妊娠、胚／胎児発育、分娩や出生後発育に関して、直接的または間接的な有害作用は認められていない（5.3 項を参照のこと）。予防措置として、妊娠中は Taltz の使用を避けることが望ましい。

授乳

イキセキズマブを摂取した後に、ヒト乳汁中に分泌されるかどうか、または全身吸収されるかどうかは明らかではない。ただし、カニクイザル乳汁中に、低濃度のイキセキズマブが分泌されることが示されている。授乳を中止するか、Taltz を中止するかを、児に対する授乳のメリットと女性に対する投与のメリットとを考慮して決定する必要がある。

受胎能

ヒト受胎能に対するイキセキズマブの影響は検討されていない。動物試験では、受胎能に関して、直接的または間接的な有害作用は認められていない（5.3 項を参照のこと）。

4.7　自動車運転および機械操作に対する影響

Taltz は、自動車運転および機械操作の能力に対する影響はないか、あったとしても無視しうる程度である。

4.8　望ましくない作用

安全性プロファイルの概要

報告数の多い薬物有害反応（ADR）は、注射部位反応および上気道感染（最も多かったのは鼻咽頭炎）であった。

副作用の一覧表

臨床試験及び市販後の報告で認られた ADR を、MedDRA 器官別大分類に基づいて記載する（表 1）。各器官別大分類のなかでは、ADR を頻度の高いものから順に記載する。各頻度グループのなかでは、重症度降順に記載する。また、以下に挙げる慣例に基づいて、各 ADR に頻度カテゴリーを割り当てる：very common（1/10 以上）、common（1/100 以上 1/10 未満）、uncommon（1/1,000 以上 1/100 未満）、rare（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、very rare（1/10,000 未満）とする。

尋常性乾癬、関節症性乾癬そして他の自己免疫性疾患を対象とする盲検及び非盲検下臨床試験で、合計 7,339 例の患者に Taltz を投与した。このうち、4,500 例が 1 年以上にわたって Taltz に曝露し、人・年換算すると累積で 13,645.6 人・年であった。

尋常性乾癬を対象とするプラセボ対照第 III 相試験 3 試験を併合し、投与開始後最大 12 週間にわたる Taltz の安全性をプラセボと比較した。合計 3,119 例の患者を評価した（1,161 例が 80 mg を 4 週毎［Q4W］、1,167 例が 80 mg を 2 週毎［Q2W］、791 例がプラセボであった）。

関節症性乾癬を対象とするプラセボ対照第 III 相試験 2 試験を併合し、投与開始後最大 24 週にわたる Taltz の安全性をプラセボと比較した。合計 678 例の患者を評価した（229 例が 80 mg を 4 週間隔投与［Q4W］、225 例が 80 mg を 2 週間隔投与［Q2W］、224 例がプラセボ投与であった）。関節症性乾癬患者のインフルエンザ及び結膜炎の副作用発現率が高かった点以外は、尋常性乾癬患者を対象としたトルツの安全性プロファイルと関節症性乾癬患者を対象としたトルツの安全性プロファイルは一貫していた。

表 1　　臨床試験 [a] 及び市販後報告による副作用一覧

器官別大分類	頻度	副作用
感染症および寄生虫症	Very common	上気道感染 [b]
	Common	白癬感染、単純ヘルペス（皮膚粘膜）[c]
	Uncommon	インフルエンザ [i]、鼻炎、口腔カンジダ症 [d]、結膜炎 [i]、蜂巣炎 [e]
血液およびリンパ系障害	Uncommon	好中球減少症 [g]、血小板減少症 [g]
免疫系障害	Uncommon	血管浮腫
	Rare	アナフィラキシー [h]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Common	口腔咽頭痛
胃腸障害	Common	悪心
皮膚および皮下組織障害	Uncommon	蕁麻疹、発疹、湿疹
一般・全身障害および投与部位の状態	Very common	注射部位反応 [f]

[a] *中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象とするプラセボ対照臨床試験（第III 相）で、最高12 週間にわたってイキセキズマブ80 mg Q2W、イキセキズマブ80 mg Q4W またはプラセボを投与した*
[b] *上気道感染は、鼻咽頭炎および上気道感染を含む*
[c] *単純ヘルペス（皮膚粘膜）とは、基本語で口腔ヘルペス、単純ヘルペス、陰部ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、陰部単純ヘルペスと判断された事象と定義する*
[d] *口腔カンジダ症とは、基本語で口腔カンジダ症及び口腔真菌感染と判断された事象と定義する*
[e] *蜂巣炎にはブドウ球菌性蜂巣炎、外耳蜂巣炎、丹毒を含む*
[f] *局面型乾癬の試験において、体重60 kg 未満の被験者群の注射部位反応は体重60 kg 以上の被験者群より多くみられた（Q2W とQ4W 群を併合して25%対14%）。関節症型乾癬の試験において、体重100 kg 未満の被験者群の注射部位反応は体重100 kg 以上の被験者群より多くみられた（Q2W とQ4W 群を併合して24%対13%）。Q2W とQ4W の併合解析により注射部位反応の頻度の高さが認められたが、局面型乾癬及び関節症性乾癬のいずれの試験においても中止の増加には至らなかった*
[g] *報告された有害事象に基づく*
[h] *市販後報告に基づく*
[i] *関節症性乾癬の臨床試験におけるインフルエンザ（一般的）及び結膜炎（一般的）の頻度を除き、イキセキズマブ投与患者の副作用は局面型乾癬と関節症性乾癬の臨床試験で同様であった。*

特定の副作用に関する詳細

（イキセキズマブを少なくとも 1 回投与された中等度から重症の尋常性乾癬を有する 4,204 例 [4729.7 人・年] 及び活動性関節症性乾癬を有する 1,117 例 [1,050.6 人・年]の副作用に基づく）

注射部位反応
主な注射部位反応は、紅斑と疼痛であった。注射部位反応の多くが軽度から中等度の重症度で、Taltz の投与中止に至ったものはなかった。

感染症
尋常性乾癬を対象とする第 III 相臨床試験のプラセボ対照期間に、最大 12 週にわたって Taltz を投与した患者の 27.2%に感染が報告されたのに対して、プラセボ患者では 22.9%であった。

感染の大半が非重篤で、軽度から中等度の重症度であり、ほとんどが投与中止を必要としなかった。重篤な感染を、Taltz 投与被験者の 13 例（0.6%）に認めたのに対し、プラセボ群では 3 例（0.4%）であった（4.4 項を参照のこと）。全投与期間において、Taltz 投与患者の 52.8%に感染を認めた（100 人年あたり 46.9）。重篤な感染を、Taltz 投与患者の 1.6%に認めた（100 人年あたり 1.5）。

副作用の発現頻度が common とされたインフルエンザ及び結膜炎を除き、関節症乾癬患者を対象とした臨床試験における感染症の発現率は尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験の結果と同等であった。

好中球減少症および血小板減少症の臨床検査評価
尋常性乾癬患者を対象とした試験において、Taltz を投与した患者の 9%が好中球減少症を発症した。このほとんどが、血中好中球数 1,000 /mm^3 以上であった。上記レベルの好中球減少症が持続、変動するか、一過性に認められる可能性がある。Taltz を投与した患者の 0.1%が、好中球数 1000 /mm^3 未満を示した。概して、好中球減少症を発症しても、Taltz 投与中止に至らなかった。

Taltz に曝露した患者の 3%が、正常なベースライン血小板数から、75,000 /mm^3 以上 150,000 /mm^3 未満にシフトしていた。血小板減少症が、持続、変動するか、一過性に認められる可能性がある。

関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験で認められた好中球減少症及び血小板減少症の発現頻度は尋常性乾癬患者を対象とした試験の結果と同等であった。

免疫原性
推奨投与レジメンで Taltz を投与した尋常性乾癬患者の約 9～17%が抗イキセキズマブ抗体を発現したが、この大多数は抗体価が低く、投与 60 週にわたって臨床効果の低下を認めなかった。しかし、Taltz 投与患者の約 1%に中和抗体を確認され、血中濃度の低下と臨床効果の減弱との関連が認められた。

推奨投与レジメンで最大 52 週 Taltz を投与した関節症性乾癬患者において、約 11%が抗イキセキズマブ抗体を発現したが、この大多数は抗体価が低かった。また、約 8%に中和抗体を認めた。中和抗体の発現と血中濃度低下及び臨床効果の減弱に明白な関連性は認められていない。

免疫原性と治療下発現有害事象との関連性は明らかにされていない。

副作用が疑われる報告
医薬品の承認後に得られた副作用が疑われる報告は重要である。これによって、当該医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的に確認することが可能となる。医療従事者は、付録 5 に示す全国報告システムを通じて、副作用の疑いがある場合にはいかなる事象も報告することを求められる。

4.9 過量投与

臨床試験において、180 mg までの皮下投与で用量制限毒性は認められていない。臨床試験で単回皮下投与により 240 mg まで過量投与しても、重篤な有害事象の報告はなかった。過量投与の場合は、副作用のあらゆる徴候や症状を観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：免疫抑制剤、インターロイキン阻害剤、ATC コード：L04AC13

作用機序

イキセキズマブは、インターロイキン 17A（IL-17A および IL-17A/F の両方）に対して高い親和性（3 pM 未満）と特異性で結合する IgG4 モノクローナル抗体である。IL-17A の濃度の上昇は、角化細胞の増殖および活性化を促進するため、乾癬の病態と結びついており、それは関節症性乾癬においても同様である。イキセキズマブによって IL-17A の活性を中和すると、上記作用が抑制される。イキセキズマブは、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E および IL-17F には結合しない。

In vitro 結合試験により、ヒト Fcγ 受容体 I、IIa および IIIa 並びに補体成分 C1q に対し、イキセキズマブは結合しないことが示された。

薬力学的作用

イキセキズマブは、IL-17A が誘導または調整する生物反応を調節する。第 I 相臨床試験で実施した乾癬患者の皮膚生検において、ベースラインから 43 日目にかけて局所炎症マーカーが減少し、表皮厚、増殖性ケラチノサイト、T 細胞および樹状細胞数の用量依存的な減少傾向が認められた。イキセキズマブ投与の直接的結果として、尋常性乾癬病変の紅斑、硬結および落屑が減少する。

Taltz は炎症マーカーの一つである C-reactive protain のレベルを低下させることが示されている（投与 1 週間以内）。

臨床有効性および安全性

尋常性乾癬

Taltz の有効性および安全性を、光線療法または全身療法が適用となる中等症から重症の尋常性乾癬成人患者を対象とする無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験 3 件で評価した（UNCOVER-1、UNCOVER-2、UNCOVER-3）。このほか、Taltz の有効性および安全性を、Etanercept と比較して評価した（UNCOVER-2 および UNCOVER-3）。Taltz に割り付けられ、12 週時に sPGA（0、1）レスポンダーであった患者を、さらに 48 週間にわたってプラセボまたは Taltz に再度無作為割付けを実施した（UNCOVER-1 および UNCOVER-2）;プラセボ、Etanercept、あるいは Taltz に割り付け

られ、12 週時に sPGA（0、1）に対するノンレスポンダーであった患者には、最大 48 週間まで Taltz を投与した。

上記プラセボ対照試験に登録した患者 3,866 例のうち、乾癬の治療として、64%がこれまでに全身療法（生物学的製剤、従来の全身療法やソラレン紫外線 A［PUVA］療法）を、43.5%が光線療法を、49.3%が従来の全身療法を、26.4%が生物学的製剤を受けていた。全患者のうち、14.9%が 1 種類以上の TNFα 阻害剤を、8.7%が抗 IL-12/IL-23 抗体を投与されたことがあった。患者の 23.4%は、ベースライン時に乾癬性関節炎の既往歴があった。

試験 3 件ではいずれも 2 つの主要評価項目を、Week 12 に PASI 75 および sPGA「0」（無症状）または「1」（ごくわずか）を達成した患者割合とし、プラセボと比較した。どの投与群の患者も、ベースライン PASI スコア中央値が 17.4～18.3 にあり、ベースライン sPGA スコアが重症またはきわめて重症である患者は、48.3～51.2%で、itch Numeric Rating Scale（itch NRS）の平均ベースライン値は 6.3～7.1 であった。

12 週での臨床効果
UNCOVER-1 では、患者 1,296 例を登録した。12 週間にわたってプラセボ、Taltz（初回投与 160 mg ののち、2 週毎または 4 週毎［Q2W または Q4W］に 80 mg）のいずれかに、患者を無作為に割り付けた（1:1:1）。

表 2　　UNCOVER-1 の Week 12 における有効性の結果

評価項目	患者数（%）			プラセボとの改善率の差（95%CI）	
	プラセボ（N = 431）	Taltz 80 mg Q4W（N = 432）	Taltz 80 mg Q2W（N = 433）	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA「0」（無症状）または「1」（ごくわずか）	14 (3.2)	330 (76.4)[a]	354 (81.8)[a]	73.1 (68.8, 77.5)	78.5 (74.5, 82.5)
sPGA「0」（無症状）	0	149 (34.5)[a]	160 (37.0)[a]	34.5 (30.0, 39.0)	37.0 (32.4, 41.5)
PASI 75	17 (3.9)	357 (82.6)[a]	386 (89.1)[a]	78.7 (74.7, 82.7)	85.2 (81.7, 88.7)
PASI 90	2 (0.5)	279 (64.6)[a]	307 (70.9)[a]	64.1 (59.6, 68.7)	70.4 (66.1, 74.8)
PASI 100	0	145 (33.6)[a]	153 (35.3)[a]	33.6 (29.1, 38.0)	35.3 (30.8, 39.8)
4 以上の Itch NRS 低下[b]	58 (15.5)	305 (80.5)[a]	336 (85.9)[a]	65.0 (59.5, 70.4)	70.4 (65.4, 75.5)

略号：N = ITT 集団の患者数
注：データがない患者をノンレスポンダーとして補完した
[a] *プラセボと比較して $p < 0.001$*
[b] *ベースライン時に Itch NRS が 4 以上であった患者：プラセボ N = 374、Taltz80 mg Q4W N = 379、Taltz80 mg Q2W N = 391*

UNCOVER-2 では患者 1,224 例を登録した。12 週間にわたってプラセボ、Taltz（初回投与 160 mg ののち、2 週毎または 4 週毎［Q2W または Q4W］に 80 mg）または Etanercept を 50 mg 週 2 回のいずれかに、患者を無作為に割り付けた（1:2:2:2）。

表 3　　UNCOVER-2 の Week 12 における有効性の結果

評価項目	患者数（%）				プラセボとの改善率の差（95%CI）	
	プラセボ（N = 168）	Taltz 80 mg Q4W（N = 347）	Taltz 80 mg Q2W（N = 351）	エタネルセプト 50 mg 週 2 回（N = 358）	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA「0」（無症状）または「1」（ごくわずか）	4 (2.4)	253 (72.9)[a]	292 (83.2)[a]	129 (36.0)	70.5 (65.3, 75.7)	80.8 (76.3, 85.4)
sPGA「0」（無症状）	1 (0.6)	112 (32.3)[a,b]	147 (41.9)[a,b]	21 (5.9)[c]	31.7 (26.6, 36.7)	41.3 (36.0, 46.6)
PASI 75	4 (2.4)	269 (77.5)[a,b]	315 (89.7)[a,b]	149 (41.6)[a]	75.1 (70.2, 80.1)	87.4 (83.4, 91.3)
PASI 90	1 (0.6)	207 (59.7)[a,b]	248 (70.7)[a,b]	67 (18.7)[a]	59.1 (53.8, 64.4)	70.1 (65.2, 75.0)
PASI 100	1 (0.6)	107 (30.8)[a,b]	142 (40.5)[a,b]	19 (5.3)[c]	30.2 (25.2, 35.2)	39.9 (34.6, 45.1)
4 以上の Itch NRS 低下[b]	19 (14.1)	225 (76.8)[a,b]	258 (85.1)[a,b]	177 (57.8)[a]	62.7 (55.1, 70.3)	71.1 (64.0, 78.2)

略号：N = ITT 集団の患者数
注：データがない患者をノンレスポンダーとして補完した
[a] *プラセボと比較して p < 0.001*
[b] *Etanercept と比較して p < 0.001*
[c] *プラセボと比較して p < 0.01*
[d] *ベースライン時に Itch NRS が 4 以上であった患者：プラセボ N = 135、Taltz80 mg Q4W N = 293、Taltz80 mg Q2W N = 303、Etanercept N = 306*

UNCOVER-3 では患者 1,346 例を登録した。12 週間にわたってプラセボ、Taltz（初回投与 160 mg ののち、2 週毎または 4 週毎［Q2W または Q4W］に 80 mg）または Etanercept を 50 mg 週 2 回のいずれかに、患者を無作為に割り付けた（1:2:2:2）。

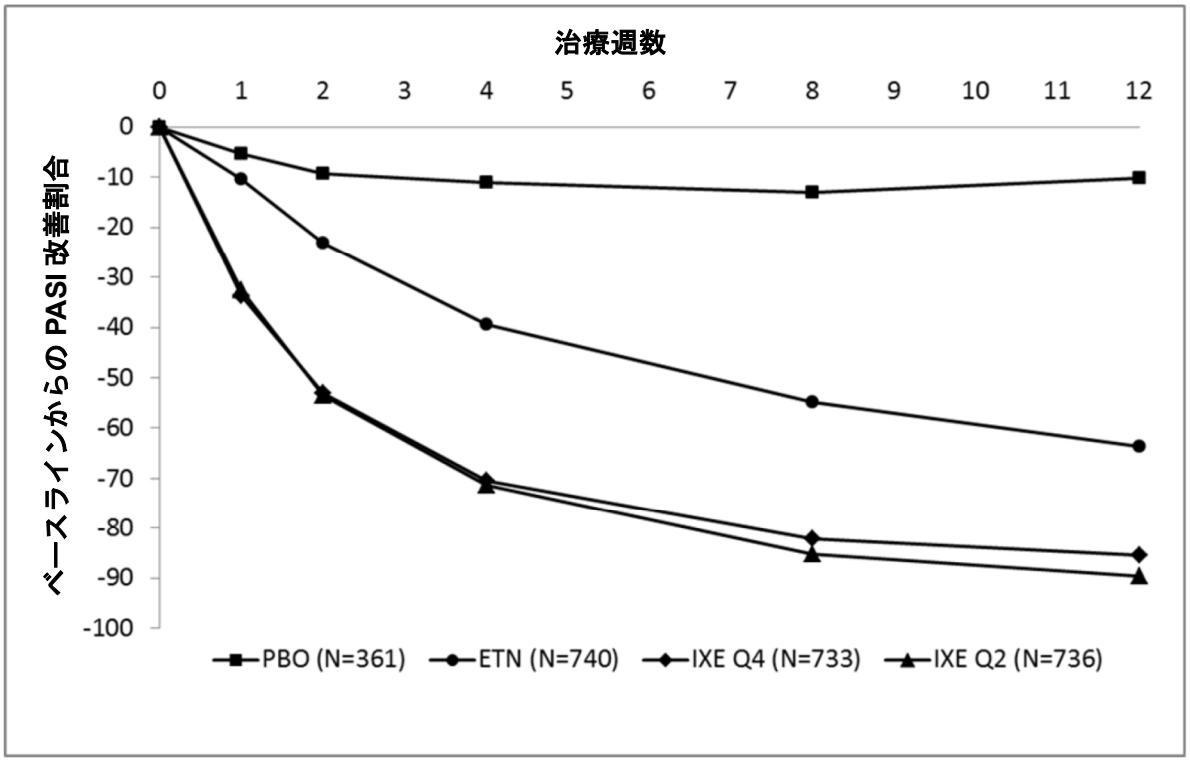
表 4　　UNCOVER-3 の Week 12 における有効性の結果

評価項目	患者数（%）				プラセボとの改善率の差（95%CI）	
	プラセボ（N = 193）	Taltz 80 mg Q4W（N = 386）	Taltz 80 mg Q2W（N = 385）	エタネルセプト 50 mg 週 2 回（N = 382）	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA「0」（無症状）または「1」（ごくわずか）	13 (6.7)	291 (75.4)[a,b]	310 (80.5)[a,b]	159 (41.6)[a]	68.7 (63.1, 74.2)	73.8 (68.5, 79.1)
sPGA「0」（無症状）	0	139 (36.0)[a,b]	155 (40.3)[a,b]	33 (8.6)[a]	36.0 (31.2, 40.8)	40.3 (35.4, 45.2)
PASI 75	14 (7.3)	325 (84.2)[a,b]	336 (87.3)[a,b]	204 (53.4)[a]	76.9 (71.8, 82.1)	80.0 (75.1, 85.0)
PASI 90	6 (3.1)	252 (65.3)[a,b]	262 (68.1)[a,b]	98 (25.7)[a]	62.2 (56.8, 67.5)	64.9 (59.7, 70.2)
PASI 100	0	135 (35.0)[a,b]	145 (37.7)[a,b]	28 (7.3)[a]	35 (30.2, 39.7)	37.7 (32.8, 42.5)
4 以上の Itch NRS 低下[c]	33 (20.9)	250 (79.9)[a,b]	264 (82.5)[a,b]	200 (64.1)[a]	59.0 (51.2, 66.7)	61.6 (54.0, 69.2)

略号：N =ITT 集団の患者数
注：データがない患者をノンレスポンダーとして補完した
[a] *プラセボと比較して p < 0.001*
[b] *Etanercept と比較して p < 0.001*
[c] *ベースライン時に Itch NRS が 4 以上であった患者：プラセボ N = 158、Taltz80 mg Q4W N = 313、Taltz80 mg Q2W N = 320、Etanercept N = 312*

Taltz は有効性の発現が速く、Week 2 までに平均 PASI が 50%を超えて低下した（図 1）。PASI 75 を達成した患者の割合は、早くも Week 1 に、Taltz がプラセボや Etanercept より有意に高かった。Taltz 投与患者の約 25%が Week 2 までに PASI スコア 5 未満を達成し、55%超が Week 4 までに PASI スコア 5 未満を達成し、Week 12 までに 85%へ増加した（Etanercept ではそれぞれ 3%、14%および 50%）。Week 1 に、Taltz 投与患者のそう痒重症度の有意な改善を認めた。

図 1　導入投与期間の ITT 集団における、ベースライン後の来院毎の PASI スコアの改善割合（mBOCF）- UNCOVER-2 および UNCOVER-3



年齢、性別、人種、体重、PASI ベースライン重症度、局面型皮疹部位、乾癬性関節炎併発、生物学的製剤による治療経験に関係なく、Taltz の有効性と安全性が示された。Taltz は、全身療法未治療患者、生物学的製剤未治療患者、生物学的製剤／TNF 阻害剤使用歴のある患者および生物学的製剤／TNF 阻害剤無効患者に有効であった。

Etanercept ノンレスポンダーでの有効性：UNCOVER-2 の Week 12 時点で Etanercept に対して sPGA（0、1）ノンレスポンダー（N = 200）であり、4 週間の休薬期間後に Taltz80 mg Q4W に切り替えた患者についてみると、Taltz 投与 12 週間後の sPGA（0、1）達成および PASI 75 達成を認めた患者は、それぞれ 73%および 83.5%であった。

実薬対照を含む臨床試験 2 件（UNCOVER-2 および UNCOVER-3）で、重篤な有害事象発現率は、Etanercept、Taltz とも 1.9%であり、有害事象による投与中止率は Etanercept1.2%、Taltz2.0%であった。感染症発現率は、Etanercept21.5%、Taltz26.0%であり、事象の重症度は大部分が軽度から中等度であった。重篤な感染症発現率は、Etanercept0.4%、Taltz0.5%であった。

Week 60 での効果維持
最初に Taltz に割り付けられ、UNCOVER-1 および UNCOVER-2 の Week 12 にレスポンダーであった（sPGA スコア 0 または 1）患者を、さらに 48 週にわたって下記投与レジメンのひとつに再度無作為割り付けを行った：これは、プラセボおよび Taltz（4 週毎または 12 週毎［Q4W または Q12W］に 80 mg）からなる。

表 5　Week 60 における効果の維持と有効性
（UNCOVER-1 試験および UNCOVER-2 試験）

評価項目	患者数（%）				プラセボとの改善率の差（95%CI）	
	80 mg Q4W（導入）/ プラセボ（維持）（N = 191）	80 mg Q2W（導入）/ プラセボ（維持）（N = 211）	80 mg Q4W（導入）/ 80 mg Q4W（維持）（N = 195）	80 mg Q2W（導入）/ 80 mg Q4W（維持）（N = 221）	80 mg Q4W（導入）/ 80 mg Q4W（維持）	80 mg Q2W（導入）/ 80 mg Q4W（維持）
sPGA「0」（無症状）または「1」（ごくわずか）を維持	12 (6.3)	16 (7.6)	134 (68.7)[a]	173 (78.3)[a]	62.4 (55.1, 69.8)	70.7 (64.2, 77.2)
sPGA「0」（無症状）を維持または達成	3 (1.6)	6 (2.8)	96 (49.2)[a]	130 (58.8)[a]	47.7 (40.4, 54.9)	56.0 (49.1, 62.8)
PASI 75 を維持または達成	15 (7.9)	19 (9.0)	145 (74.4)[a]	184 (83.3)[a]	66.5 (59.3, 73.7)	74.3 (68.0, 80.5)
PASI 90 を維持または達成	9 (4.7)	10 (4.7)	130 (66.7)[a]	169 (76.5)[a]	62.0 (54.7, 69.2)	71.7 (65.4, 78.0)
PASI 100 を維持または達成	3 (1.6)	6 (2.8)	97 (49.7)[a]	127 (57.5)[a]	48.2 (40.9, 55.4)	54.6 (47.7, 61.5)

略号：N = 解析集団の患者数
注：データがない患者をノンレスポンダーとして補完した
[a] *プラセボと比較して $p < 0.001$*

Taltz は、全身療法未治療患者、生物学的製剤未治療患者、生物学的製剤／TNF 阻害剤使用歴のある患者および生物学的製剤／TNF 阻害剤無効患者での効果維持に有効であった。

12 週時に sPGA（0、1）レスポンダーであった患者を、プラセボに再度無作為割り付けしたところ、UNCOVER-1 および UNCOVER-2 を併合した再燃（sPGA ≥ 3）までの期間中央値は 164 日であった。上記患者の 71.5%が、Taltz80 mg Q4W を再開後 12 週間以内に、少なくとも sPGA（0、1）を再度達成した。

爪乾癬（爪乾癬重症度指標［NAPSI］を用いて評価）、頭皮乾癬（頭皮乾癬重症度指標［PSSI］を用いて評価）および掌蹠乾癬（掌蹠乾癬重症度指標［PPASI］を用いて評価）では、プラセボおよび Etanercept と比較して、ベースラインから Week 12 にかけての改善が Taltz において有意に大きかった。Week 12 に sPGA（0、1）レスポンダーであり、Taltz 投与を受けていた患者は、Week 60 に爪乾癬、頭皮乾癬および掌蹠乾癬の改善を維持していた。

QOL／患者報告アウトカム
Week 12 時点及び試験期間を通じて、Taltz は、健康関連生活の質で統計的に有意な改善をもたらした。これは、皮膚科の状態に関するアンケート（Dermatology Life Quality Index、DLQI）におけるベースラインからの平均変化量で評価したものである（Taltz80 mg Q2W は -10.2 ～ -11.1、Taltz80 mg Q4W は -9.4 ～ -10.7、Etanercept -7.7 ～ -8.0、プラセボ -1.0 ～ -2.0）。Taltz 投与患者での DLQI 0 または 1 を達成した患者割合が有意に大きかった。上記試験にまたがって、Taltz は、Itch NRS スコアで評価したそう痒重症度に対し、統計的に有意な改善をもたらした。Week 12 時点に Itch NRS の 4 ポイント以上低下を達成した患者割合は、Taltz 投与患者が有意に高かった（TaltzQ2W 84.6%、TaltzQ4W 79.2%、プラセボ 16.5%）ほか、Week 12 の sPGA（0 または 1）レス

ポンダーで、Taltz を投与された患者は、Week 60 まで効果を維持した。自己報告式簡易抑うつ症状尺度（Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report）を用いて評価したところ、60 週までの Taltz 投与で抑うつが増悪したとの証拠はなかった。

市販後第 IIIb 相直接比較試験

イキセキズマブの有効性及び安全性は、ウステキヌマブに対するイキセキズマブの主要評価項目（Week12 の PASI90、表 6）における優越性を検討する二重盲検試験でも評価した。反応は、PASI 75 は Week 2（$p < 0.001$）で有意に早く認められ、PASI 90 及び PASI 100 は Week 4（$p < 0.001$）までには認められた。また、体重により層別化されたサブグループにおいて、イキセキズマブはウステキヌマブより優れていることが示された。

表 6.　イキセキズマブとウステキヌマブの PASI 反応率の比較試験

	Week 12		Week 24		Week 52	
	イキセキズマブ*	ウステキヌマブ**	イキセキズマブ*	ウステキヌマブ**	イキセキズマブ*	ウステキヌマブ**
患者数	136	166	136	166	136	166
PASI 75、患者数 (%)	120 (88.2 %)	114 (68.7 %)	124 (91.2 %)	136 (81.9%)	120 (88.2%)	126 (75.9 %)
PASI 90、患者数 (%)	99 (72.8%)[§]	70 (42.2 %)	113 (83.1 %)	98 (59.0 %)	104 (76.5%)	98 (59.0 %)
PASI 100、患者数 (%)	49 (36.0 %)	24 (14.5 %)	67 (49.3%)	39 (23.5 %)	71 (52.2%)	59 (35.5 %)

**イキセキズマブは初回投与 160 mg ののち、Week 2、4、6、8、10、12 に 80 mg を投与し、その後 4 週毎に 80 mg を投与*

***体重に基づいた投与：ウステキヌマブ 45 mg 又は 90 mg を Week 0 及び Week 4 に投与し、Week 52 まで 12 週毎に投与（体重に基づいた承認用量にしたがって投与）*

§ ウステキヌマブと比較して $p < 0.001$（p 値は主要評価のみ）

陰部乾癬における有効性

陰部乾癬成人患者 149 名（女性 24%）を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（IXORA-Q）を実施した。対象患者は、中等症から重症の陰部乾癬（陰部 sPGA が 3 以上）、皮疹が体表面積（BSA）の 1%以上（患者の 60.4%は BSA が 10%以上）、陰部乾癬に対する 1 つ以上の局所療法に反応しない又は不耐性が認められていた。患者には、6 ヵ月以上にわたって、中等症以上の尋常性乾癬（定義：sPGA が 3 以上で、光線療法又は全身療法が適用となる）が認められていた。

被験者を割り付け、12 週にわたって Taltz（初回投与 160 mg ののち、2 週間毎に 80 mg）を投与した。主要評価項目は、陰部 sPGA が「0」（無症状）又は「1」（ごくわずか）を達成した患者（陰部 sPGA が 0 又は 1）の割合であった。Week 12 で、Taltz 群ではプラセボ群と比較して、ベースラ

イン BSA とは関係なく、陰部 sPGA が 0 又は 1 及び sPGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者数が有意に多かった（陰部 sPGA「0」又は「1」達成率 : ベースライン BSA1%～10%未満群で、Taltz71%対プラセボ 0%；ベースライン BSA 10%以上群で、Taltz75%対プラセボ 13%）。陰部痛、陰部そう痒、性的活動に及ぼす陰部乾癬の影響及び皮膚科の状態に関するアンケート（DLQI）を含む患者報告アウトカム（PRO）における重症度の低下を達成した患者の割合は、Taltz 群で有意に多かった。

表 7 陰部乾癬成人患者を対象とした IXORA-Q 試験の Week 12 における有効性の結果；NRI [a]

評価項目	Taltz	プラセボ	プラセボとの差 (95% CI)
無作為に割り付けた患者数	**N=75**	**N=74**	
陰部 sPGA が「0」又は「1」	73%	8%	65% (53%, 77%)
sPGA が「0」又は「1」	73%	3%	71% (60%, 81%)
DLQI が 0、1[b]	45%	3%	43% (31%, 55%)
ベースラインの GPSS Itch NRS スコアが 3 以上の患者数	**N=62**	**N=60**	
GPSS 陰部そう痒 (3 ポイント以上の改善)	60%	8%	51% (37%, 65%)
ベースライン SFQ アイテム 2 のスコアが 2 以上の患者数	**N=37**	**N=42**	
SFQ-アイテム 2 のスコアが「0」（全く制限されなかった）又は「1」（まれに制限された）	78%	21%	57% (39%, 75%)

[a] *略語:NRI＝ノンレスポンダー補完､sPGA＝静的総合評価､GPSS＝陰部乾癬症状スケール（Genital Psoriasis Symptom Scale）、SFQ＝性交頻度に関する質問票（Sexual Frequency Questionnaire）、DLQI＝皮膚科の状態に関するアンケート（Dermatology Quality of Life Index）、*[b] *DLQI の総スコアが 0 又は 1 は、皮膚の状態が患者の生活に全く影響を及ぼさないことを示す。sPGA が「0」は「症状なし」又は「1」は「ごくわずか」を示す。NRS＝数値的評価スケール（Numeric Rating Scale）*

関節症性乾癬

活動性（腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ 3 以上）の関節症性乾癬患者 780 例を対象とした 2 つの無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 III 相試験で Taltz の安全性及び有効性を検討した。各試験の患者が関節症性乾癬と診断［関節症性乾癬の分類（CASPAR）基準］されてからの期間の中央値は 5.33 年であった。また、無作為割り付けされた患者には局面型乾癬の皮膚病変が現在ある（94.0%）又は局面型乾癬の既往歴があり、12.1%はベースラインで中等度又は重度局面型乾癬が認められた。ベースラインで関節症性乾癬患者の 58.9%以上に腱付着部炎、22.3%以上に指炎があった。両試験とも主要評価項目は 24 週後の米国リウマチ学会（ACR）20 改善率とした。

関節症性乾癬試験 1（SPIRIT-P1）において生物学的製剤の使用経験がない活動性関節症性乾癬患者をプラセボ、アダリムマブ 40 mg 2 週間隔（実薬参照群）、Taltz80 mg 2 週間隔（Q2W）、Taltz80 mg

4 週間隔（Q4W）を皮下注射する群のいずれかに無作為に割り付けた。Taltz 投与の両群の初回用量は 160 mg とした。本試験の患者 85.3%に 1 種類以上の cDMARD の治療歴があった。患者の 53%は、週 1 回平均 15.8 mg の MTX 併用投与を受けていた。MTX を併用していた患者の 67%の用量は 15 mg 以上であった。全治療群において 16 週後に反応が不十分であった患者はレスキュー治療を受けた（併用治療の変更）。TaltzQ2W 又は Q4W 投与群の患者は最初に割り付けられた Taltz の用量を維持した。アダリムマブ又はプラセボ投与群の患者は、反応状態に基づき 16 週後又は 24 週後に TaltzQ2W 又は Q4W 投与群に 1：1 で再無作為化した。

関節症性乾癬試験 2（SPIRIT-P2）では抗 TNF 製剤の投与歴があり、抗 TNF 製剤の効果不十分又は不耐のため投与中止歴のある患者を登録した（抗 TNF-IR 患者）。プラセボ、Taltz80 mg 2 週間隔（Q2W）、Taltz80 mg 4 週間隔（Q4W）を皮下注射する群のいずれかに無作為に割り付けた。Taltz 投与の両群の初回用量は 160 mg とした。患者の 56%は抗 TNF 製剤 1 剤に無効、35%は抗 TNF 製剤 2 剤に無効であった。SPIRIT-P2 試験の評価対象は 363 例で、このうち 41%は週 1 回平均 16.1 mg の MTX 併用投与を受けていた。MTX を併用していた患者の 73.2%の用量は 15 mg 以上であった。全投与群において 16 週後に反応が不十分であった患者はレスキュー治療を受けた（併用治療の変更）。TaltzQ2W 投与又は Q4W 投与群の患者は最初に割り付けられた Taltz の用量を維持した。プラセボ投与群の患者は反応状態に基づき 16 週後又は 24 週後に TaltzQ2W 又は Q4W 投与群に 1:1 で再無作為化した。

徴候と症状

Taltz を投与したところ、24 週後の疾患活動性の測定値がプラセボより有意に改善した（表 6 参照）。

表 8.　24 週後の SPIRIT-P1 試験及び SPIRIT-P2 試験有効性結果

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
評価項目					プラセボとの反応率の差（95% CI）					プラセボとの反応率の差（95% CI）	
	PBO (N = 106)	TaltzQ4W (N = 107)	TaltzQ2W (N = 103)	ADA (N = 101)	TaltzQ4W	TaltzQ2W	PBO (N = 118)	TaltzQ4W (N = 122)	TaltzQ2W (N = 123)	TaltzQ4W	TaltzQ2W
ACR 20改善率、n（%）											
24週後	32 (30.2)	62 (57.9)	64 (62.1)	58 (57.4)	27.8 (15.0, 40.6)[c]	31.9 (19.1, 44.8)[c]	23 (19.5)	65 (53.3)	59 (48.0)	33.8 (22.4, 45.2)[c]	28.5 (17.1, 39.8)[c]
ACR 50改善率、n（%）											
24週後	16 (15.1)	43 (40.2)	48 (46.6)	39 (38.6)	25.1 (13.6, 36.6)[c]	31.5 (19.7, 43.3)[c]	6 (5.1)	43 (35.2)	41 (33.3)	30.2 (20.8, 39.5)[c]	28.3 (19.0, 37.5)[c]
ACR 70改善率、n（%）											
24週後	6 (5.7)	25 (23.4)	35 (34.0)	26 (25.7)	17.7 (8.6, 26.8)[c]	28.3 (18.2, 38.5)[c]	0	27 (22.1)	15 (12.2)	22.1 (14.8, 29.5)[c]	12.2 (6.4, 18.0)[c]
低疾患活動性、n（%）											
24週後	16 (15.1)	32 (29.9)	42 (40.8)	32 (31.7)	14.8 (3.8, 25.8)[a]	25.7 (14.0, 37.4)[c]	4 (3.4)	34 (27.9)	29 (23.6)	24.5 (15.9, 33.1)[c]	20.2 (12.0, 28.4)[c]
ベースラインの皮膚病変BSA≥3%の被験者でのACR 50及びPASI 100、n（%）											
24週後	1 (1.5)	21 (28.8)	19 (32.2)	9 (13.2)	27.3 (16.5, 38.1)[c]	30.7 (18.4, 43.0)[b]	0 (0.0)	12 (17.6)	10 (14.7)	17.6 (8.6, 26.7)[c]	14.7 (6.3, 23.1)[c]

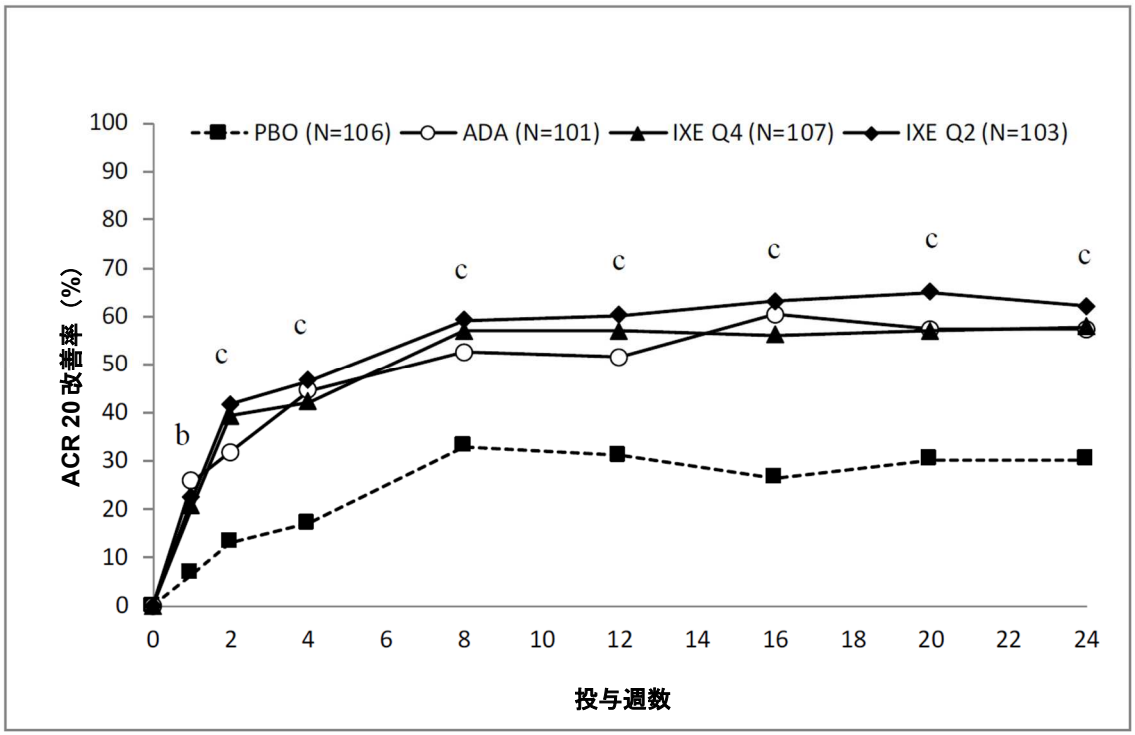
略語：ACR 20/50/70＝米国リウマチ学会 20%/50%/70%改善率、ADA＝アダリムマブ、BSA＝体表面積、CI＝信頼区間、Q4W＝Taltz80 mg 4 週間隔投与、Q2W＝Taltz80 mg 2 週間隔投与、N＝解析集団対象患者数、n＝項目該当患者数、NRI＝ノンレスポンダー補完、PASI 100＝乾癬の面積と重症度の指標 100%改善、PBO＝プラセボ。
注：レスキュー治療を 16 週後に受けた患者、中止した患者、データ欠測のある患者は 24 週後の解析でノンレスポンダーとして補完。
併用 cDMARD は MTX、レフルノミド、スルファサラジンなど。
プラセボと比較して[a] p<0.05、[b] p<0.01、[c] p<0.001。

指炎又は腱付着部炎を併発している患者に TaltzQ4W を投与したところ、プラセボよりも 24 週後の指炎及び腱付着部炎が改善した（消失率：指炎 78%対 24%、p<0.001。腱付着部炎 39%対 21%、p<0.01）。

BSA 3%以上の患者において、乾癬の面積と重症度の指標における 75%の改善（PASI 75）で評価した 12 週後の皮疹の改善率は Q4W 投与のとき 67%（94/141 例）、プラセボ投与のとき 9%（12/134 例）であった（p<0.001）。PASI 75、PASI 90、PASI 100 を 24 週後に達成した患者はプラセボより TaltzQ4W 群の患者の方が多かった（p<0.001）。中等度又は重度の乾癬と関節症性乾癬を合併している患者では、プラセボより TaltzQ2W 投与群の PASI 75、PASI 90、PASI 100 反応率が有意に高く（p<0.001）Q4W 投与よりも臨床的に意義のあるベネフィットを示した。

プラセボに対する Taltz の有意な改善は、ACR 20 で早くも 1 週後、ACR 50 は 4 週後、ACR 70 で 8 週後に認められ、それぞれ 24 週まで持続した。

図 2.　SPIRIT-P1 試験における 24 週後までの ACR 20 改善率



TaltzQ2W 及び Q4W とプラセボとの比較：[b] p<0.01、[c] p<0.001。

SPIRIT-P1 試験及び SPIRIT-P2 試験において、MTX など cDMARD の併用の有無にかかわらず、同様の ACR 20/50/70 改善値が認められた。

SPIRIT-P1 及び SPIRIT-P2 試験において、患者の疼痛評価を含む ACR スコアの全項目で改善が示された。24 週後に modified Psoriatic Arthritis Response Criteria （PsARC）を達成した患者の割合は、プラセボ群より Taltz 投与群の方が高かった。

SPIRIT-P1 試験において、ACR 20/50/70、MDA、腱付着部炎消失、指炎消失、PASI 75/90/100 改善率で評価した有効性は 52 週後まで持続した。

年齢、性別、人種、罹病期間、ベースライン体重、ベースライン乾癬重症度、ベースライン CRP、ベースライン DAS28-CRP、ステロイド剤の併用の有無、生物学的製剤使用経験の有無にかかわりなく Taltz の有効性及び安全性が認められた。Taltz は生物学的製剤の使用経験がない患者、使用経験のある患者、使用したが無効だった患者のいずれにも有効性を示した。

X 線画像所見上の改善

SPIRIT-P1 試験において、構造的破壊進展の抑制を X 線画像により評価し、Total modified Sharp スコア（mTSS）及びその下部項目である、骨びらんスコア（ES）、関節裂隙狭小化スコア（JSN）でのベースラインと比較した 24 週後及び 52 週後の変化として示した。表 7 に 24 週後のデータを示す。

表 9.　SPIRIT-P1 試験における Total modified Sharp スコア変化

					プラセボとの差 (95% CI)	
	PBO (N = 106)	TaltzQ4W (N = 107)	TaltzQ2W (N = 103)	ADA (N = 101)	TaltzQ4W	TaltzQ2W
投与前平均スコア (SD)	17.6 (28.62)	19.2 (32.68)	15.2 (28.86)	15.9 (27.37)	NA	NA
ベースラインから24週後のLSM変化 (SE)	0.51 (0.092)	0.18 (0.090)	0.09 (0.091)	0.13 (0.093)	-0.33 (-0.57,-0.09)[b]	-0.42 (-0.66,-0.19)[c]

略語：ADA＝アダリムマブ、CI＝信頼区間、Q4W＝Taltz80 mg 4 週間隔投与、Q2W＝Taltz80 mg 2 週間隔投与、LSM＝最小二乗平均、N＝解析集団対象患者数、PBO＝プラセボ、SE＝標準誤差。
プラセボと比較して[b] p<0.01、[c] p<0.001。

Taltz の投与により 24 週後の関節破壊進展が X 線画像上で抑制され（表 7）、0 から 24 週までに構造的破壊進展がみられなかった患者（mTSS のベースラインからの変化が 0.5 以下と定義）の割合は、プラセボ群 77.4%と比較したところ TaltzQ2W 群 94.8%（p<0.001）、TaltzQ4W 群 89.0%（p=0.026）、アダリムマブ群 95.8%（p<0.001）であった。52 週後、ベースラインからの mTSS の平均変化量はプラセボ／TaltzQ4W が 0.27、TaltzQ4W／TaltzQ4W が 0.54、アダリムマブ／TaltzQ4W が 0.32 であった。0 週から 52 週後までに構造的破壊進展がみられなかった患者の割合は、プラセボ／TaltzQ4W が 90.9%、TaltzQ4W／TaltzQ4W が 85.6%、アダリムマブ／TaltzQ4W が 89.4%であった。

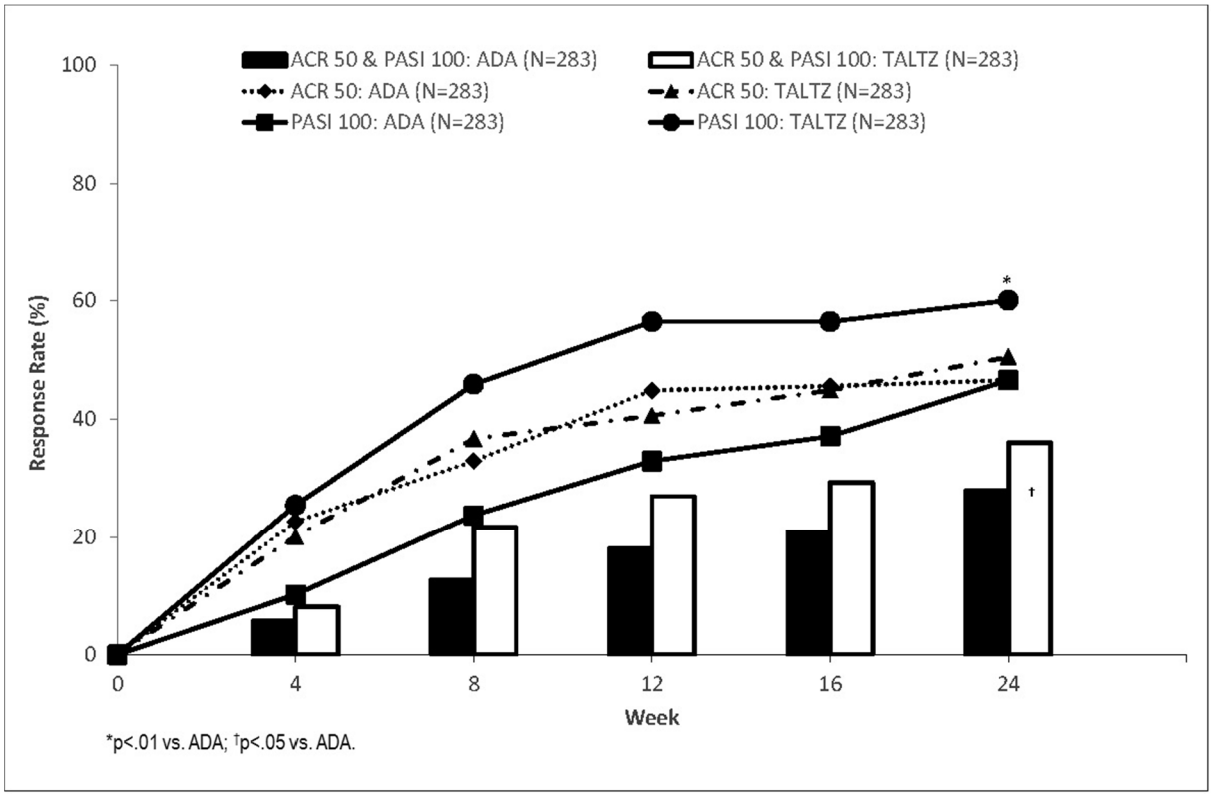
身体機能及び健康関連の生活の質

SPIRIT-P1・SPIRIT-P2 の両試験において健康評価質問表を用いた機能障害指数（HAQ-DI）で身体機能をプラセボと比較して評価したところ、TaltzQ2W（p<0.001）及び Q4W（p<0.001）の方が 24 週後に有意に改善を示し、SPIRIT-P1 試験では 52 週後まで改善が持続した。
Taltz 投与患者からは、Short Form-36 健康調査の身体的側面サマリースコア（SF-36 PCS）を用いて測定した健康関連の生活の質の改善が報告された（p<0.001）。また、疲労重症度 NRS スコアの改善も示された（p<0.001）。

市販後第 IV 相直接比較試験

Taltz の有効性及び安全性を、生物学的製剤の使用経験がない活動性関節症性乾癬患者 566 例を対象に、多施設共同、無作為化、評価者盲検下非盲検並行群間試験（SPIRIT-H2H）においてアダリムマブ（ADA）を対照薬として検討した。被験者はベースラインにおいて、cDMARD の併用の有無及び中等症から重症の尋常性乾癬の有無（PASI≥12、BSA≥10 かつ sPGA≥3）で層別された。
主要評価項目（投与 24 週時点で ACR 50 と PASI100 の両者を達成した患者の割合）において、Taltz は ADA に対して優越性を示した（Taltz 36.0% vs ADA 27.9%; p=0.036; 95%信頼区間 [0.5%, 15.8%]）。また、主要な副次評価項目である、24 週時 ACR 50 において ADA と比べて非劣性（ITT analysis: Taltz 50.5% vs ADA 46.6%; 3.9% difference vs. ADA; 95% 信頼区間 [-4.3%; 12.1%] ; PPS analysis Taltz: 52.3%, ADA: 53.1%, difference: -0.8% [CI: -10.3%; 8.7%]。非劣性マージン：-12%）及び 24 週時の PASI 100 において優越性（Taltz：60.1 % vs ADA 46.6%, p=0.001）を示した。

図 3.　主要評価項目（ACR 50 と PASI 100 の両者を達成）及び主要な副次評価項目（ACR 50、PASI 100）の投与後 24 週までの経時的推移（ITT 集団、NRI）**



** Taltz は、中等症から重症の尋常性乾癬を有する患者では初回に 160 mg を投与し、その後 80 mg を 2 週から 12 週まで 2 週間ごとに、その後は 80 mg を 4 週間ごとに投与した。それ以外の患者では初回に 160 mg を投与し、その後は 80 mg を 4 週間ごとに投与した。アダリムマブは、中等症から重症の尋常性乾癬を有する患者では初回に 80 mg を投与し、その 1 週後から 40 mg を 2 週間ごとに投与した。それ以外の患者では、初回に 40 mg を投与し、その後 2 週間ごとに 40 mg を投与した。
有意差は、事前に定義され多重比較調整が行われた評価項目にのみ示した。

予防接種
健康被験者を対象とした試験で、イキセキズマブを 2 回投与（160 mg のあと 2 週間後に 2 回目の投与で 80 mg）したあとに 2 種類の不活化ワクチン（破傷風および肺炎球菌）を実施しても、安全性の問題は認められなかった。しかし、Taltz 投与後の予防接種に対して十分な免疫反応が得られると判断するには、予防接種に関するデータが不足している。

小児患者

欧州医薬品庁は、尋常性乾癬治療及び関節症性乾癬におけるひとつ以上の小児患者部分集団に対して Taltz を用いた試験結果の提出義務を猶予している（小児での使用に関する情報は 4.2 項を参照のこと）。

5.2　薬物動態学的特性

吸収

イキセキズマブ 5～160 mg の用量範囲で乾癬患者に単回皮下投与したとき、血清中イキセキズマブの平均濃度は投与後 4～7 日で最高濃度に達した。開始用量 160 mg を投与したのち、イキセキズマブの最高濃度（C_{max}）の平均値［標準偏差（SD)］は 19.9（8.15） μg/mL であった。

開始用量 160 mg を投与後、80 mg Q2W 投与したとき、Week 8 までに定常状態に達した。$C_{max,ss}$ および $C_{trough,ss}$ の平均値（SD）はそれぞれ、21.5（9.16） μg/mL および 5.23（3.19） μg/mL と推定された。

Week 12 に 80 mg Q2W 投与から 80 mg Q4W 投与に切り替えたところ、約 10 週後に定常状態に達した。$C_{max,ss}$ および $C_{trough,ss}$ の平均値（SD）はそれぞれ、14.6（6.04）μg/mL および 1.87（1.30）μg/mL と推定された。

皮下投与によるイキセキズマブの生物学的利用率は、54～90%であった。

分布

母集団薬物動態解析によれば、定常状態の総分布容積の平均値は 7.11 L であった。

代謝

イキセキズマブは、モノクローナル抗体であることから、内因性免疫グロブリンと同様に、異化経路によって低分子のペプチドおよびアミノ酸に分解されると考えられる。

排泄

母集団薬物動態解析によると、血清クリアランスの平均値は 0.0161 L/hr であった。クリアランスは用量によらず一定であった。母集団薬物動態解析によると尋常性乾癬被験者の消失半減期の平均値は 13 日と推定された。

線形性／非線形性

皮下注射した場合の曝露量（AUC）は、5～160 mg の範囲で用量に比例して増加した。

関節症性乾癬

関節症性乾癬患者において認められたイキセキズマブの薬物動態特性は尋常性乾癬患者と同様であった。母集団薬物動態モデルによると関節症性乾癬における Taltz の生物学的利用率は 61～84%であった。

高齢者

Taltz を投与した尋常性乾癬被験者 4,204 例中、合計 301 例が 65 歳以上で、36 例が 75 歳以上であった。臨床試験において Taltz の投与を受けた 1,118 例の関節症性乾癬患者のうち合計 122 例が 65 歳以上で 6 例が 75 歳以上であった。

母集団薬物動態解析に含められた高齢患者数は限られている（65 歳以上 n = 94、75 歳以上 n = 12）ものの、高齢患者と 65 歳未満の患者との間に、クリアランスの差は認められなかった。

腎障害または肝障害

腎障害や肝障害がイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響を評価するための臨床薬理試験は実施していない。IgG モノクローナル抗体であるイキセキズマブは、そのままではほとんど腎排泄されず、重要性は低いと考えられる；これと同じく、IgG モノクローナル抗体は主に細胞内異化作用を介して排泄されることから、肝障害はイキセキズマブのクリアランスに影響を及ぼさないと考えられる。

5.3 前臨床安全性データ

カニクイザルを用いた非臨床データでは、反復投与毒性試験、安全性薬理評価、生殖能および発育毒性試験から、ヒトに対する特別な危険は認められなかった。

カニクイザルに対し､イキセキズマブ毎週 50 mg/kg までを 39 週にわたって皮下投与したところ、器官毒性も免疫機能に対する望ましくない効果（T 細胞依存性抗体反応および NK 細胞活性）もなかった。サルに 50 mg/kg を毎週皮下投与することは、Taltz 開始用量である 160 mg の約 19 倍にあたり、サルでの曝露量（AUC）についてみると、推奨用量レジメンを投与したヒトにおける予想平均定常状態曝露量の 61 倍以上になる。

イキセキズマブの発癌性や変異原性を評価する非臨床試験は実施されていない。

性的に成熟したカニクイザルに、イキセキズマブ 50 mg/kg/week を 13 週間にわたって皮下投与したところ、生殖器官、排卵周期、精子に影響は認められなかった。

発育毒性試験で、イキセキズマブは胎盤を通過することが示され、生後 6 ヵ月まで出産児の血中に確認された。イキセキズマブを投与したサルの出産児における出生後死亡率が、同時対照より高かった。これは主に、早産や、非ヒト霊長類試験によくみられる母体による育児放棄によるものであり、臨床的に無関係であると考えられた。

6. 薬剤学的特性

6.1 添加物一覧

クエン酸ナトリウム水和物
無水クエン酸
塩化ナトリウム
ポリソルベート 80
注射用水

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

2 年

6.4 保管上の注意

冷蔵庫で保管する（2ºC～8ºC）。
凍結させないこと。
遮光のため、原包装のままで保管する。

Taltz は、室温（30°C を超えない温度）で 5 日まで保管することができる。

6.5 容器の材質および内容物

1 型透明ガラスシリンジに溶液 1 mL が入っている。シリンジが一回使い切りのペンに入っている。包装サイズはプレフィルドシリンジ 1 本、2 本、または 3 本入りがある。すべての包装サイズが販売されていない場合がある。

6.6 廃棄およびその他の取扱いに関する重要な注意

使用上の注意
添付文書にあるペンの使用上の注意を慎重に守ること。

プレフィルドペンは使い捨てである。

溶液中に粒子を視認しうる場合や、混濁を認めるか明らかに褐色である場合は使用しないこと。

凍結された Taltz は使用してはならない。

未使用の医薬品や廃棄物はすべて、当該地域の規制に従って廃棄すること。

7. 医薬品製造販売承認取得者

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, The Netherlands.

8. 製造販売承認番号

EU/1/15/1085/001
EU/1/15/1085/002
EU/1/15/1085/003

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2016 年 4 月 25 日

10. 本文改訂日

この医薬品に関する詳細な情報は欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で入手できる。

Ixekizumab: Core Data Sheet

2ページ目から最終頁まで削除

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

1.7　同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表 1

1.7 同種同効品一覧表

強直性脊椎炎の効能又は効果を有する生物学的製剤として、「セクキヌマブ（遺伝子組換え）」、「アダリムマブ（遺伝子組換え）」及び「インフリキシマブ（遺伝子組換え）」が日本において承認されている。したがって、本項ではこれらの薬剤を同種同効薬に選択した。

「セクキヌマブ（遺伝子組換え）」、「アダリムマブ（遺伝子組換え）」及び「インフリキシマブ（遺伝子組換え）」に関する情報を、イキセキズマブ（遺伝子組換え）の案と共に表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	トルツ皮下注 80mg オートインジェクター トルツ皮下注 80mg シリンジ	コセンティクス皮下注 150mg ペン コセンティクス皮下注 150mg シリンジ	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL	レミケード点滴静注用 100
一般名	イキセキズマブ（遺伝子組換え）	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
会社名	日本イーライリリー株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	アッヴィ合同会社	田辺三菱製薬株式会社
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 〇尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 〇強直性脊椎炎	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、強直性脊椎炎	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL 既存治療で効果不十分な下記疾患 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 化膿性汗腺炎 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 強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療	既存治療で効果不十分な下記疾患 〇関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 〇ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 〇尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 〇強直性脊椎炎 〇腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病 〇川崎病の急性期 〇次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者 〇中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

			（既存治療で効果不十分な場合に限る）	
添付文書改訂日	承認申請中	2018 年 12 月改訂	2019 年 4 月改訂	2019 年 5 月改訂

（＊＊2018年12月改訂（第８版）
＊2018年10月改訂）

日本標準商品分類番号	873999

貯法：
遮光し、凍結を避け、
２～８℃に保存

使用期限：
包装に表示の使用期
限内に使用すること

ヒト型抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

コセンティクス®皮下注150mgペン
コセンティクス®皮下注150mgシリンジ**

	ペン	シリンジ
承認番号	22800AMX 00672000	22600AMX 01396000
薬価収載	2016年11月	2015年２月
販売開始	2016年11月	2015年２月
国際誕生	2014年12月	
効能追加	2018年12月	

Cosentyx® for s.c. injection 150mg pen
Cosentyx® for s.c. injection 150mg syringe

セクキヌマブ（遺伝子組換え）注射剤

NOVARTIS

【警告】

＊＊１．本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は感染のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。

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

＊＊３．乾癬では、本剤の治療を開始する前に、紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。

＊＊４．強直性脊椎炎では、本剤の治療を開始する前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の適用を十分に勘案すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

１．重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
２．活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
３．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	コセンティクス皮下注150mgペン	コセンティクス皮下注150mgシリンジ
有効成分・含量（１シリンジ中）	セクキヌマブ（遺伝子組換え）150.0mg	
添加物（１シリンジ中）	トレハロース水和物 75.67mg L-ヒスチジン・L-ヒスチジン塩酸塩水和物 3.103mg(注1) L-メチオニン 0.746mg ポリソルベート80 0.200mg	
性状	無色～微黄色の澄明又は混濁した液	
pH	5.5～6.1	
浸透圧	300～400mOsm/kg	

本剤の有効成分であるセクキヌマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるヒト型モノクローナル抗体である。
注1）L-ヒスチジンとL-ヒスチジン塩酸塩水和物の合計量を、L-ヒスチジンの量として示す。

＊＊【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、強直性脊椎炎

＊＊〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬
以下のいずれかを満たす患者に投与すること。
（1）紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10％以上に及ぶ患者。
（2）難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

強直性脊椎炎
過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

＊＊【用法及び用量】

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬
通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、１回300mgを、初回、１週後、２週後、３週後、４週後に皮下投与し、以降、４週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、１回150mgを投与することができる。

強直性脊椎炎
通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、１回150mgを、初回、１週後、２週後、３週後、４週後に皮下投与し、以降、４週間の間隔で皮下投与する。

＊＊〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

（1）本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「２．重要な基本的注意」の項参照）
（2）投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位、乾癬の部位には注射しないこと。（「８．適用上の注意」の項参照）
（3）本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16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。

尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者に投与する場合
（1）体重60kg以下の患者では１回150mgの投与を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）

【使用上の注意】

１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「２．重要な基本的注意」の項参照）
（2）結核の既往歴を有する患者〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線（レントゲン）検査等を定期的に行う

®登録商標

など、結核症の発現に十分に注意すること。〕（「２．重要な基本的注意」の項参照）

*(3) 炎症性腸疾患の患者〔症状を悪化させるおそれがある。また活動期にあるクローン病の患者を対象とした海外臨床試験において、プラセボ群に比べて本剤群においてクローン病の症状が悪化する傾向がみられている。炎症性腸疾患の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。〕（「３．副作用(1) 重大な副作用」の項参照）

(4) 高齢者（「４．高齢者への投与」の項参照）

２．重要な基本的注意

(1) 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行うこと。（「３．副作用(1) 重大な副作用」の項参照）

(2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
3) インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。（【禁忌】、「１．慎重投与」の項参照）

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

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

(5) 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

(6) 注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合は、アレルギー反応を起こすおそれがあるので注意すること。

**(7) 自己投与に際しては、以下の点に注意すること。

1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
2) 自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。
3) 使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

３．副作用

**尋常性乾癬、関節症性乾癬

国際共同及び海外第Ⅲ相プラセボ対照比較試験（A2302、A2303、A2308、A2309）を併合した12週の集計において、本剤が投与された総症例1,382例中（日本人58例含む）260例（18.81%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎28例（2.03%）、頭痛28例（2.03%）、下痢11例（0.80%）、上気道感染10例（0.72%）等であった。日本人では58例中６例（10.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎１例（1.7%）等であった。

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（A2302、A2303、A2304、A2307、A2308、A2309）を併合した52週の集計において、本剤が投与された総症例2,805例中（日本人140例含む）750例（26.74%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎125例（4.46%）、頭痛50例（1.78%）、上気道感染45例（1.60%）、下痢27例（0.96%）等であった。このうち、日本人では、140例中44例（31.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎９例（6.4%）、蕁麻疹２例（1.4%）等であった。　（承認時までの集計）

膿疱性乾癬

日本人膿疱性乾癬患者を対象とした非盲検試験の52週の集計において、本剤が投与された12例中４例（33.3%）に副作用が認められた。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

**強直性脊椎炎

海外第Ⅲ相プラセボ対照比較試験の156週の集計において、本剤が投与された211例中94例（45%）に副作用が認められ、主な副作用は、上気道感染15例（7.1%）、鼻咽頭炎12例（5.7%）、インフルエンザ９例（4.3%）、下痢、頭痛各６例（2.8%）等であった。

日本で実施した強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験の52週の集計において、本剤が投与された30例中14例（46.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、上咽頭炎７例（23.3%）、口内炎４例（13.3%）等であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、日本人の乾癬患者を対象とした試験を併合した52週の集計結果及び日本で実施した強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験の52週の集計結果より算出した。また、これらの臨床試験であらわれていない副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

1) **重篤な感染症（1.1%）：ウイルス、細菌あるいは真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

2) **過敏症反応：アナフィラキシー（頻度不明）、蕁麻疹（1.1%）等の過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **好中球数減少**（頻度不明）：好中球数減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

***4) **炎症性腸疾患**（0.5%）：炎症性腸疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、炎症性腸疾患が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

**(2) その他の副作用

	頻度不明	１%以上	１%未満
感染症	口腔ヘルペス	上気道感染（鼻咽頭炎、上気道感染、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎）、カンジダ症	足部白癬
眼障害	結膜炎	—	—
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	—	鼻漏
胃腸障害	—	—	下痢

	頻度不明	1％以上	1％未満
皮膚及び皮下組織障害	―	蕁麻疹	―
肝胆道系障害	―	―	肝機能検査値異常
神経系障害	頭痛	―	―
全身障害及び投与部位様態	―	―	注射部位反応

4．高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、本薬を投与した動物実験（マウス）で乳汁中に移行することが報告されている。[注2)]〕

注2）代替抗体を投与した動物実験（マウス）で出生児の血清中への移行を確認した。

6．小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7．過量投与
臨床試験において、本剤の最大30mg/kgまでの静脈内投与で重篤な副作用は認められていない。過量投与の場合は、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

8．適用上の注意
(1) **投与方法**
300mgを投与する場合は150mgペン又はシリンジを２本皮下投与すること。

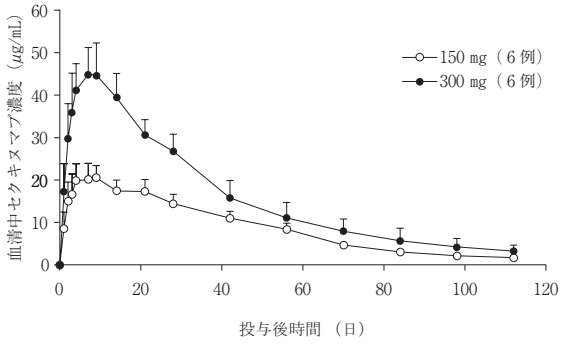
(2) **投与経路**
本剤の投与は皮下投与のみとすること。

(3) **投与時**
1)投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。
2)投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。
3)皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、鱗屑、硬結、瘢痕、皮膚線条等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。
4)投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
5)本剤は、１回使用の製剤であり、再使用しないこと。

9．その他の注意
**(1) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした国際共同及び海外第Ⅲ相臨床試験において、52週までに19/3,364例（0.6%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められ、うち３/3,364例（0.1%）の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった（日本人では、１/148例（0.7%）に抗セクキヌマブ抗体が認められ、その１例の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった）。日本人膿疱性乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験においては、12例中抗セクキヌマブ抗体が認められた患者はいなかった。強直性脊椎炎患者を対象として日本で実施した非盲検試験及び海外第Ⅲ相試験において、最長156週までに12/1,192例（1.0%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められたが、中和抗体ではなかった。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。

**(2) 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

**【薬物動態】
血清中濃度
日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したとき、血清中セクキヌマブ濃度は投与後８日目にCmaxを示し、消失半減期は26～30日であった。また、絶対バイオアベイラビリティは77%であった。



（平均値+標準偏差）
日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（６例）

	150mg	300mg
Cmax（μg/mL）	21.1±2.90	46.3±7.63
$AUC_{0\text{-}inf}$（μg・day/mL）	1,070±153	1,930±408
Tmax（日）	8（4～21）	8（7～14）
T1/2（日）	30.0±6.93	25.9±5.09

平均値±標準偏差、Tmaxについては中央値（最小～最大）

日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）１～10mg/kgを単回静脈内投与したときのクリアランスは0.114～0.121L/日、分布容積は4.23～5.34Lであった。（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

日本人乾癬患者にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを週１回の頻度で４週間５回投与後、４週間隔で投与後48週目まで皮下投与した。投与後24週目及び52週目のセクキヌマブ（遺伝子組換え）投与前の血清中濃度（平均値±標準偏差）は、150mg群では16.7±6.18μg/mL（26例）及び17.3±7.65μg/mL（24例）、300mg群では30.9±12.4μg/mL（28例）及び31.9±9.53μg/mL（27例）であった。

母集団薬物動態解析より推定した日本人尋常性乾癬患者（平均体重：73.3kg）のクリアランスは0.181L/日、中央コンパートメントの分布容積は3.25L、末梢コンパートメントの分布容積は2.53Lであった。[1)]

日本人強直性脊椎炎患者にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを週１回の頻度で４週間５回投与後、４週間隔で投与後48週目まで皮下投与した。投与後24週目及び52週目のセクキヌマブ（遺伝子組換え）投与前の血清中濃度（平均値±標準偏差）は、20.9±7.07μg/mL（25例）及び19.9±5.25μg/mL（21例）であった。

【臨床成績】
1．国際共同試験
中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者737例（日本人87例含む）（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI[注3)]スコアが12以上）を対象とした52週間プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを０、１、２、３及び４週、その後４週間隔で皮下投与した。12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上又は90%以上改善した患者の割合（以下、それぞれPASI75反応率又はPASI90反応率）を次表に示す。本剤投与群における12週後のPASI75反応率は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、52週までほぼ一定の値で推移した（A2302試験）。[2)]

注3）Psoriasis Area and Severity Index

		300mg	150mg	プラセボ	群間差［95%信頼区間］、p値*	
					300mg	150mg
全体集団	PASI 75	81.6%（200/245例）	71.6%（174/243例）	4.5%（11/246例）	77.2［70.9,82.4］p<0.0001	67.1［60.1,73.3］p<0.0001
	PASI 90	59.2%（145/245例）	39.1%（95/243例）	1.2%（3/246例）	58.0［50.3,64.7］p<0.0001	37.9［29.4,46.0］p<0.0001
日本人集団	PASI 75	82.8%（24/29例）	86.2%（25/29例）	6.9%（2/29例）	75.9［53.4,90.0］	79.3［57.7,92.2］
	PASI 90	62.1%（18/29例）	55.2%（16/29例）	0%（0/29例）	62.1［37.2,80.3］	55.2［29.5,75.0］

評価対象例数は脱落例及び中止例を含み、非反応として集計。
※地域及び体重（90kg未満又は90kg以上）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験の体重別の12週後のPASI75反応率又はPASI90反応率を次表に示す（A2302、A2303、A2308及びA2309試験の併合）。

	体重	全体集団			
		300mg		150mg	
PASI 75	80kg超	75.7%	（289/382例）	66.3%	（258/389例）
	70～80kg	84.9%	（107/126例）	73.3%	（96/131例）
	60～70kg	87.9%	（102/116例）	69.2%	（63/91例）
	60kg以下	75.8%	（47/62例）	76.9%	（60/78例）
PASI 90	80kg超	45.8%	（175/382例）	35.7%	（139/389例）
	70～80kg	69.0%	（87/126例）	42.0%	（55/131例）
	60～70kg	75.9%	（88/116例）	48.4%	（44/91例）
	60kg以下	61.3%	（38/62例）	57.7%	（45/78例）

評価対象例数は脱落例及び中止例を含み、非反応として集計。

2．国内試験（A1302試験）

日本人汎発型膿疱性乾癬患者12例（膿疱を伴う紅斑面積が総体表面積の10%以上を占める患者）を対象とした非盲検試験を実施した。

セクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。8週目以降はあらかじめ規定された基準に応じて300mgへの増量を可とした。16週後において、12例中10例（83.3%）で奏功[注4)]が認められた（著明改善9例、中等度改善1例）。[3)]（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

注4）著明改善、中等度改善、又は軽度改善と判断された被験者と定義

3．海外臨床試験（F2312試験）

非ステロイド性抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）又は抗TNFα製剤による治療で効果不十分もしくは忍容性不良の活動性関節症性乾癬患者397例（腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）75mg、150mg又は300mgを0、1、2、3、4週に皮下投与し、その後4週間隔でプラセボ又は75mg、150mg又は300mgを皮下投与した。患者の約35%（139/397例）は抗TNFα製剤治療による効果不十分例であり、約45%（185/397例）はメトトレキサートを併用していた。本剤（75mg群、150mg群、300mg群）の24週後のACR20反応率はプラセボ群に比較して有意に高かった。（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

300mg	150mg	75mg	プラセボ	群間差［95%信頼区間］、p値*		
				300mg	150mg	75mg
54.0%（54/100例）	51.0%（51/100例）	29.3%（29/99例）	15.3%（15/98例）	38.7%［26.6,50.8］p<0.0001	35.7%［23.6,47.8］p<0.0001	14.0%［2.5,25.4］p=0.0200

※投与群、抗TNFα製剤による治療経験の有無及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

4．海外臨床試験（F2306試験）

非ステロイド性抗炎症薬、DMARD又は抗TNFα製剤による治療で効果不十分もしくは忍容性不良の活動性関節症性乾癬患者606例（腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）10mg/kgを0、2、4週に静脈内投与し、その後4週間隔で75mg（IV-75mg群）、150mg（IV-150mg群）又はプラセボを皮下投与した。患者の約30%（178/606例）は抗TNFα製剤治療による効果不十分例であり、約60%（368/606例）はメトトレキサートを併用していた。本剤（IV-75mg群及びIV-150mg群）の24週後のACR20反応率はプラセボ群に比較して有意に高かった。

150mg	75mg	プラセボ	群間差［95%信頼区間］、p値*	
			150mg	75mg
50.0%（101/202例）	50.5%（102/202例）	17.3%（35/202例）	32.7［24.0,41.3］p<0.0001	33.2［24.5,41.8］p<0.0001

※投与群、抗TNFα製剤による治療経験の有無及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

また、24週後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果、セクキヌマブ（遺伝子組換え）投与群（IV-75mg群及びIV-150mg群）のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に小さかった。（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

	150mg	75mg	プラセボ
ベースライン	22.3±48.0（185）	20.4±39.4（181）	28.5±63.5（179）
投与24週後	22.40±48.01（185）	20.42±39.63（181）	29.03±63.90（179）
変化量	0.13±1.18（185）	0.02±1.60（181）	0.57±2.48（179）
プラセボ群との差［95%信頼区間］、p値*	-0.47［-0.87,-0.07］p=0.0212	-0.54［-0.96,-0.11］p=0.0132	
併合群のプラセボ群との差［95%信頼区間］、p値*	-0.50［-0.89,-0.11］p=0.0113		

※投与群及び抗TNFα製剤による治療経験の有無、体重、ベースライン値を説明変数としたノンパラメトリック共分散分析モデル

**** 5．海外臨床試験（F2310試験）**

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は忍容不良な強直性脊椎炎患者219例（BASDAI[注5)]総スコアが4以上かつBASDAIの脊椎痛VAS[注6)]が4cm以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）75mg又は150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。150mg群の16週後のASAS[注7)] 20反応率はプラセボ群に比べて有意に高かった。

注5）Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
注6）Visual Analogue Scale
注7）Assessment of SpondyloArthritis international Society

	150mg	プラセボ	オッズ比［95%信頼区間］p値*
ASAS 20	61.1%（44/72例）	28.4%（21/74例）	4.38［2.14,8.96］p<0.0001
ASAS 40	36.1%（26/72例）	10.8%（8/74例）	5.07［2.06,12.44］

※投与群、抗TNFα製剤による治療経験の有無（全体集団のみ）及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

**** 6．国内臨床試験（H1301試験）**

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は忍容不良な強直性脊椎炎患者30例（BASDAI総スコアが4以上かつBASDAIの脊椎痛VASが4cm以上）を対象とした非盲検試験を実施した。セクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。16週後のASAS20反応率は70.0%（21/30例）、ASAS40反応率は46.7%（14/30例）であり、52週目までほぼ一定の値で推移した。[4)]

7．悪性腫瘍発現頻度（国際共同試験）

尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした国際共同試験で、本剤300mgが投与された患者1,410例（52週時）について、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現頻度は、0.34/100人年（4/1,410例）であり、その内容は表皮内悪性黒色腫、悪性黒色腫、腎癌、新生物であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.64［95%信頼区間：0.17,1.63］）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.43/100人年（5/1,410例）であった。

【薬 効 薬 理】

セクキヌマブは、ヒト抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体であり、炎症性サイトカインであるIL-17Aと結合し、IL-17AのIL-17受容体への結合を阻害することにより、その活性を中和する。

1．*In vitro*における薬理活性

セクキヌマブは、選択的にヒトIL-17Aに結合し（解離定数：約200pM）、ヒト線維芽細胞様滑膜細胞[5]及びヒト皮膚線維芽細胞[6]において、ヒトIL-17Aにより誘導したIL-6産生作用を中和した。

2．*In vivo*における薬理活性

セクキヌマブは、ヒト遺伝子組換えIL-17Aにより誘発した関節炎モデルマウスにおいて、関節炎を誘発する24時間前及び2時間前にセクキヌマブを腹腔内投与することにより、関節の腫脹及び軟骨に対する作用を完全に抑制した。[7] また、ヒト遺伝子組換えIL-17Aで誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤を、好中球浸潤誘発前にセクキヌマブを単回腹腔内投与することにより、用量依存的に抑制した。[8]

**【取扱い上の注意】

室温で保存する場合は、30℃を超えない場所で保存し、4日以内に使用すること。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セクキヌマブ（遺伝子組換え）
Secukinumab（Genetical Recombination）
分子量：約151,000
本　質：ヒトインターロイキン-17Aに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される457個のアミノ酸残基からなる重鎖（$C_{2268}H_{3477}N_{597}O_{686}S_{16}$：分子量：50,595.50）2分子及び215個のアミノ酸残基からなる軽鎖（$C_{1024}H_{1594}N_{280}O_{335}S_6$：23,379.68）2分子で構成される糖タンパク質

【承 認 条 件】

1．医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2．感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分な検討が必要であることから、適切な製造販売後調査を実施すること。

【包　　装】

コセンティクス皮下注150mgペン　：1本
コセンティクス皮下注150mgシリンジ：1シリンジ

【主 要 文 献】

1）社内資料：乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析〔CTXU00001〕
2）Ohtsuki, M. et al.：J. Dermatol. 41(12), 1039, 2014〔CTXJ00001〕
3）Imafuku, S. et al.：J. Dermatol. 43(9), 1011, 2016〔20160759〕
** 4）社内資料：活動性強直性脊椎炎患者を対象としたセクキヌマブ国内第Ⅲ相試験（H1301試験）〔20180629〕
5）社内資料：ヒト線維芽細胞様滑膜細胞におけるIL-6産生に対するセクキヌマブの中和作用〔CTXU00002〕
6）社内資料：ヒト皮膚線維芽細胞におけるIL-6産生に対するセクキヌマブの中和作用〔CTXU00003〕
7）社内資料：ヒトIL-17A産生細胞の注入によるマウス膝関節腫脹に対するセクキヌマブの抑制作用〔CTXU00004〕
8）社内資料：ヒトIL-17A産生細胞誘発によるマウス空気嚢への好中球遊走に対するセクキヌマブの抑制作用〔CTXU00005〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

マルホ株式会社　製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
0120-12-2834
受付時間：月～金 9：30～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.maruho.co.jp

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1
NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

販　　売
maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

製造販売（輸入）
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1－23－1

7418077 D00000
0000241006

712000/R38

＊＊2019年４月改訂（第36版）
＊2019年３月改訂

貯法：遮光，凍結を避け２～８℃で保存
使用期限：製造後２年（最終使用年月をラベル，外箱に表示）

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ®皮下注20mgシリンジ0.2mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ®皮下注40mgシリンジ0.4mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ®皮下注80mgシリンジ0.8mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ®皮下注40mgペン0.4mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ®皮下注80mgペン0.8mL

＜皮下注射用アダリムマブ（遺伝子組換え）製剤＞

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

＊＊承認番号
20mg/0.2mL：23000AMX00187000
40mg/0.4mL：22800AMX00410000
80mg/0.8mL：22800AMX00411000
40mg/0.4mLペン：22900AMX00636000
80mg/0.8mLペン：22900AMX00995000
＊＊薬価収載
20mg/0.2mL：2018年６月
40mg/0.4mL：2016年11月
80mg/0.8mL：2016年11月
40mg/0.4mLペン：2018年５月
80mg/0.8mLペン：2018年５月
＊＊販売開始
20mg/0.2mL：2018年６月
40mg/0.4mL：2016年11月
80mg/0.8mL：2016年11月
40mg/0.4mLペン：2018年６月
80mg/0.8mLペン：2018年６月
効能追加
2019年２月
国際誕生
2002年12月

®登録商標

HUMIRA®

■警告

1.本剤投与により，結核，肺炎，敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており，本剤との関連性は明らかではないが，悪性腫瘍の発現も報告されている．本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め，これらの情報を患者に十分説明し，患者が理解したことを確認した上で，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．また，本剤の投与において，重篤な副作用により，致命的な経過をたどることがあるので，緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し，本剤投与後に副作用が発現した場合には，主治医に連絡するよう患者に注意を与えること．

2.感染症

⑴重篤な感染症

敗血症，肺炎，真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため，十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること．

⑵結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜，リンパ節等）を含む結核が発症し，死亡例も認められている．結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え，インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること．また，結核の既感染者には，抗結核薬の投与をした上で，本剤を投与すること．ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核が認められた例も報告されている．

3.脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が，本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある．脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし，脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には，適宜画像診断等の検査を実施するなど，十分な観察を行うこと．

4.関節リウマチ患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも１剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること．

5.化膿性汗腺炎の患者では，本剤の治療を行う前に，切開・排膿等の局所療法等の適用を十分に勘案すること．また，本剤についての十分な知識と化膿性汗腺炎の治療の知識・経験を持つ医師が使用すること．

6.尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬の患者では，本剤の治療を行う前に，既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること．乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること．

7.強直性脊椎炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること．

8.多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも１剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること（「小児等への投与」の項参照）．

9.腸管型ベーチェット病では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用すること．

10.クローン病では，本剤の治療を行う前に，栄養療法，ステロイド，免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること．

11.潰瘍性大腸炎では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること．

12.非感染性ぶどう膜炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と本剤について十分な知識をもつ内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること．

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある．］
2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある．］
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある．］
5. うっ血性心不全の患者［症状を悪化させるおそれがある．］

■組成・性状**

販売名	ヒュミラ皮下注				
	20mgシリンジ0.2mL	40mg		80mg	
		シリンジ0.4mL	ペン0.4mL	シリンジ0.8mL	ペン0.8mL
有効成分・含量※	アダリムマブ（遺伝子組換え）				
	20mg	40mg		80mg	
添加物※					
D-マンニトール	8.4mg	16.8mg		33.6mg	
ポリソルベート80	0.2mg	0.4mg		0.8mg	
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）				
性状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液				
pH	4.9～5.5				
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）				

※1シリンジ又はペン中

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される．マスター・セル・バンクの保存培養液中に，ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している．

■効能・効果**

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
既存治療で効果不十分な下記疾患
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
化膿性汗腺炎
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
強直性脊椎炎
腸管型ベーチェット病
非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎
中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（参考）

	ヒュミラ皮下注		
	20mgシリンジ0.2mL	40mgシリンジ0.4mL	80mgシリンジ0.8mL
		40mgペン0.4mL	80mgペン0.8mL
関節リウマチ	－	○	○
化膿性汗腺炎	－	○	○
尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬	－	○	○
強直性脊椎炎	－	○	○
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	○	○	－
腸管型ベーチェット病	－	○	○
クローン病	－	○	○
潰瘍性大腸炎	－	○	○
非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎	－	○	○

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

関節リウマチ

(1)**本剤の適用は，原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること．ただし，関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては，抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが，最新のガイドライン等を参照した上で，患者の状態を評価し，本剤の使用の必要性を慎重に判断すること．**

(2)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）．

化膿性汗腺炎

(1)切開・排膿等の局所療法や，病変部に合併する感染症に対する抗菌薬投与が適用となる患者には，これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に投与すること．

(2)本剤の軽度の化膿性汗腺炎患者における有効性及び安全性は確立していない．「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと．

尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬

(1)少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず，皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること．

(2)難治性の皮疹，関節症状又は膿疱を有する場合に投与すること．

強直性脊椎炎

過去の治療において，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

(1)過去の治療において，少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．全身型若年性特発性関節炎については，全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため，全身症状が安定し，多関節炎が主症状の場合に投与すること．

(2)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）．

腸管型ベーチェット病

過去の治療において，既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．

クローン病

過去の治療において，栄養療法，他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤，ステロイド，アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．なお，寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと．

潰瘍性大腸炎

(1)過去の治療において，他の薬物療法（ステロイド，アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．ただし，本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること［国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照）］．

(2)寛解維持効果は確認されていないため，漫然と投与しないこと．

非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎
過去の治療において，既存治療薬(ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等)による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．

■用法・用量**

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常，アダリムマブ(遺伝子組換え)として，体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを，体重30kg以上の場合は40mgを２週に１回，皮下注射する．

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL

関節リウマチ
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として40mgを２週に１回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，１回80mgまで増量できる．

化膿性汗腺炎
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを，初回投与２週間後に80mgを皮下注射する．初回投与４週間後以降は，40mgを毎週１回，皮下注射する．

尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に80mgを皮下注射し，以後２週に１回，40mgを皮下注射する．なお，効果不十分な場合には１回80mgまで増量できる．

強直性脊椎炎
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として40mgを２週に１回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，１回80mgまで増量できる．

腸管型ベーチェット病
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを，初回投与２週間後に80mgを皮下注射する．初回投与４週間後以降は，40mgを２週に１回，皮下注射する．

クローン病
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを，初回投与２週間後に80mgを皮下注射する．初回投与４週間後以降は，40mgを２週に１回，皮下注射する．なお，効果が減弱した場合には１回80mgに増量できる．

潰瘍性大腸炎
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを，初回投与２週間後に80mgを皮下注射する．初回投与４週間後以降は，40mgを２週に１回，皮下注射する．

非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎
通常，成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に80mgを，初回投与１週間後に40mgを皮下注射する．初回投与３週間後以降は，40mgを２週に１回，皮下注射する．

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
⑴本剤の投与開始にあたっては，医療施設において，必ず医師によるか，医師の直接の監督のもとで投与を行うこと．本剤による治療開始後，医師により適用が妥当と判断された患者については，自己投与も可能である(「重要な基本的注意」の項参照)．
⑵投与毎に注射部位を変えること．また，皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位(傷，発疹，発赤，硬結等の部位)，乾癬の部位には注射しないこと(「適用上の注意」の項参照)．
⑶関節リウマチ及び強直性脊椎炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から12週以内に得られる．12週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．
⑷尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬において，本剤による治療反応は，通常投与開始から16週以内に得られる．16週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．
⑸多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から12週以内に得られる．12週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．
⑹腸管型ベーチェット病において，12週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は，本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること．
⑺クローン病において，本剤による治療反応は，通常投与開始から４週以内に得られる．４週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は，本剤の継続投与の必要性を検討し，他の治療法への切替えを考慮すること．また，80mgへの増量は，40mgによる治療で効果は認められたものの，維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと．80mgに増量しても効果が得られない場合，本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること．
⑻潰瘍性大腸炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から８週以内に得られる．８週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は，本剤の投与を中止すること．
⑼本剤は１回に全量を使用すること．

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
⑴感染症の患者又は感染症が疑われる患者[本剤は免疫反応を減弱する作用を有し，正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので，適切な処置と十分な観察が必要である(「重要な基本的注意」の項参照)．]
⑵結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者)[結核を活動化させるおそれがあるので，胸部X線検査等を定期的に行うなど，結核症状の発現に十分注意すること(「重要な基本的注意」の項参照)．]
⑶脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者[脱髄疾患発現のおそれがあるため，適宜画像診断等の検査を実施し，十分注意すること(「重要な基本的注意」の項参照)．]
⑷重篤な血液疾患(汎血球減少，再生不良性貧血等)の患者又はその既往歴のある患者[血液疾患が悪化するおそれがある(「副作用」の項参照)．]
⑸間質性肺炎の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪又は再発することがある(「副作用」の項参照)．]
⑹高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
⑺小児等(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意
⑴本剤は，細胞性免疫反応を調節するTNFα(腫瘍壊死因子α)の生理活性を抑制するので，感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある．そのため本剤の投与に際しては，十分な観察を行い，感染症の発現や増悪に注意すること．また，投与中に重篤な感染症を発現した場合は，速やかに適切な処置を行い，感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること．他の生物製剤との切替えの際も注意すること．また，患者に対しても，発熱，倦怠感等があらわれた場合には，速やかに主治医に相談するよう指導すること．
⑵本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し，高かったとの報告がある．また，関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合，感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている．また，抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている．本剤との因果関係は明確ではないが，悪性腫瘍等の発現には注意すること(「臨床成績」の項参照)．本剤投与に先立って全ての患者(特に，免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は

PUVA療法を行った経験のある乾癬患者)において，非黒色腫皮膚癌の有無を検査し，投与中も監視を継続すること．

⑶結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え，インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること．結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には，結核の診療経験がある医師に相談すること．以下のいずれかの患者には，原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること．

1)胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
2)結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
3)インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により，既感染が強く疑われる患者
4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者

特に，重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては，ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること．また，本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること．本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても，投与後活動性結核があらわれることがあるため，本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること．患者に対し，結核の症状が疑われる場合(持続する咳，体重減少，発熱等)は速やかに主治医に連絡するよう説明すること．なお，活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと．

⑷本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性，かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において，B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ，致命的な例も報告されている．本剤投与に先立って，B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること．B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は，肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること．なお，これらの報告の多くは，他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている(「副作用」の項参照)．

⑸本剤投与において，生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが，感染症発現のリスクを否定できないので，生ワクチン接種は行わないこと．小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい．

⑹本剤を含む抗TNF療法において，中枢神経系(多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎等)及び末梢神経系(ギラン・バレー症候群等)の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている．そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと．脱髄疾患が疑われる患者については，神経学的評価や画像診断等の検査を行い，慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し，投与後は十分に観察を行うこと．

⑺本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている．アレルギー反応が発現した場合は，速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと．また，注射部位において紅斑，発赤，疼痛，腫脹，そう痒，出血等が多数認められているので，本剤を慎重に投与するとともに，発現に注意し，必要に応じて適切な処置を行うこと(「副作用」の項参照)．

⑻本剤を含む抗TNF療法において，新たな自己抗体(抗核抗体)の発現が報告されている．本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は，投与を中止すること(本剤投与により，まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある．)(「その他の注意」の項参照)．

⑼本剤を含む抗TNF療法において，既存の乾癬の悪化もしくは新規発現(膿疱性乾癬を含む)が報告されている．これらの多くは，他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている．多くの症例は抗TNF製剤の投与中止によって回復したが，他の抗TNF製剤の再投与によって再度発現した例もある．症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること．

⑽本剤において，サルコイドーシスの悪化(皮膚，肺又は眼症状)が報告されている．サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には，十分な観察を行い，サルコイドーシスの悪化に注意すること．サルコイドーシス症状が悪化した場合には，適切な処置を行うこと．

⑾メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は，80mg隔週投与への増量は行わないこと．

⑿本剤の投与により，本剤に対する抗体が産生されることがある．臨床試験における日本人での産生率は，関節リウマチ44.0%(メトトレキサート併用下では19.3%)，化膿性汗腺炎13.3%，尋常性乾癬11.6%，膿疱性乾癬30.0%，強直性脊椎炎16.0%，若年性特発性関節炎20.0%(メトトレキサート併用下では15.0%)，腸管型ベーチェット病5.0%，クローン病6.1%，潰瘍性大腸炎7.8%及び非感染性ぶどう膜炎12.5%であった．臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては，本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた．血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある．

⒀1)自己投与の適用については，医師がその妥当性を慎重に検討し，十分な教育訓練を実施したのち，本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し，患者自ら確実に投与できることを確認した上で，医師の管理指導のもとで実施すること．また，適用後，感染症等本剤による副作用が疑われる場合や，自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には，直ちに自己投与を中止させ，医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと．

2)シリンジ又はペンの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に，使用済みのシリンジ又はペンを廃棄する容器を提供すること．

⒁本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと．海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において，本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず，感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった．また，本剤と他の生物製剤の併用について，有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること．

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある．	機序不明

4. 副作用

本剤の臨床試験における副作用の発現状況は，以下のとおりである．

＜国内臨床試験＞

関節リウマチ，化膿性汗腺炎，尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，腸管型ベーチェット病，クローン病，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，日本人安全性評価対象1,323例中1,086例(82.1%)に副作用が認められ，その主なものは，鼻咽頭炎391例(29.6%)，注射部位紅斑126例(9.5%)，注射部位反応111例(8.4%)，発疹98例(7.4%)，上気道感染83例(6.3%)等であった．

＜海外臨床試験＞

海外における関節リウマチ(本剤単独投与)，化膿性汗腺炎，尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，本剤総症例数7,069例中3,710例(52.5%)に認められた主な副作用は，鼻咽頭炎412例(5.8%)，頭痛392例(5.5%)，注射部位反応327例(4.6%)，上気道感染274例(3.9%)，注射部位疼痛252例(3.6%)等であった．

⑴**重大な副作用**

1)**敗血症**(0.3%)，**肺炎**(2.7%)**等の重篤な感染症**：敗血症，肺炎等の重篤な感染症(細菌，真菌(ニューモシスティス等)，ウイルス等の日和見感染によるもの)があらわれることがあるので，治療中は十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，感染症により死亡に至った症例が報告されている．

2)**結核**(0.3%)：結核(肺外結核(胸膜，リンパ節等)，播種性結核を含む)があらわれることがある．ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核があらわれることもある．結核の既感染者では，症状が顕在化するおそれがあるため，投与開始前に，結核菌感染の診断を行い，抗結核薬を投与すること．結核の既感染者には，問診及び胸部X線検査等を定期的に行うことにより，結核症状の発現に十分に注意すること．また，肺外結核(胸膜，リンパ節等)もあらわれることがあることから，その可能性も十分考慮した観察を行うこと．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

3)**ループス様症候群**(0.1%)：ループス様症候群があらわれることがある．このような場合には，投与を中止すること．

4)**脱髄疾患**(頻度不明[注])：脱髄疾患(多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎，ギラン・バレー症候群等)の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある．異常が認められた場合には，投与を中止する等の適切な処置を行うこと．

5)**重篤なアレルギー反応**(頻度不明[注])：アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある．十分に観察を行い，このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し，適切な処置を行うこと．

6)**重篤な血液障害(汎血球減少症，血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症)**(頻度不明[注])：再生不良性貧血を含む汎血球減少症，血球減少症(血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症等)があらわれることがある．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

7)**間質性肺炎**(0.7%)：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部X線検査，胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し，本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断(β-D-グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと．なお，間質性肺炎の既往歴のある患者には，定期的に問診を行うなど，注意すること．

8)**劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全**(頻度不明[注])：劇症肝炎，著しいAST(GOT)，ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた．

[注]海外又は自発報告で認められた副作用のため，頻度は不明．

⑵**その他の副作用**

次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
精神神経系	頭痛	不眠症，回転性めまい，浮動性めまい，感覚減退	脳出血，脳梗塞，味覚異常，ラクナ梗塞，神経痛，健忘，筋萎縮性側索硬化症，脳虚血，頚髄症，頭蓋内動脈瘤，頭蓋内圧上昇，片頭痛，腓骨神経麻痺，神経根障害，傾眠，くも膜下出血，振戦，三叉神経痛，迷走神経障害，不安障害，譫妄，摂食障害，神経症，良性神経鞘腫，意識消失，脳炎，錯覚，末梢性ニューロパチー，気分変化，体位性めまい，うつ病，感情障害，構音障害	気分障害，神経過敏，激越，落ち着きのなさ，神経感覚障害(錯感覚を含む)，睡眠障害
血液・リンパ	自己抗体陽性(抗DNA抗体陽性，抗核抗体陽性)(16.2%)	貧血，リンパ球数減少，好酸球数増加，白血球百分率数異常(白血球数増加を含む)	リンパ球形態異常，血小板数増加，リンパ節症，リンパ節炎，脾臓出血，脾臓梗塞，リンパ管炎，リウマトイド因子(RF)増加，血中β-D-グルカン増加，リンパ球百分率異常(百分率増加を含む)，単球数異常(百分率増加及び減少を含む)，大小不同赤血球陽性，赤血球連銭形成，赤血球数増加，好中球数増加，血中免疫グロブリンE増加，リンパ球数増加，トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加，血中アミラーゼ増加，血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)，APTT延長
代謝・栄養		血中トリグリセリド上昇，血中尿酸増加，血中コレステロール上昇，乳酸脱水素酵素(LDH)上昇，体重増加，高血糖，CK(CPK)上昇，CRP上昇，体重減少，高脂血症，糖尿病	血中リン減少，食欲不振，血中アルブミン減少，総蛋白増加，血中カリウム減少，血中カルシウム減少，血中カルシウム増加，血中クロール減少，血中コレステロール減少，血中ナトリウム減少，血中トリグリセリド減少，CK(CPK)減少，総蛋白減少，脱水，高カリウム血症，痛風，食欲亢進，肥満，低血糖，血中マグネシウム増加，血中リン増加，グリコヘモグロビン増加	

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注1)]
感覚器		結膜炎，眼の異常感，麦粒腫	難聴，中耳炎，耳鳴，眼瞼浮腫，外耳炎，白内障，耳不快感，耳出血，結膜出血，眼脂，乾性角結膜炎，乱視，眼瞼炎，霰粒腫，複視，角膜炎，角膜症，高眼圧症，光視症，網膜変性，網膜静脈閉塞，高血圧性網膜症，強膜出血，強膜炎，真珠腫，緑内障，耳痛，角膜損傷，耳垢栓塞，角膜びらん，眼出血，硝子体浮遊物，耳感染，聴覚刺激検査異常，流涙増加，霧視，一過性視力低下，網膜出血，眼圧上昇	眼の刺激又は炎症，視覚障害，眼球感覚障害，全眼球炎，虹彩炎，耳介腫脹，耳そう痒症
循環器		高血圧	動悸，期外収縮，低血圧，心房細動，狭心症，心弁膜疾患，不整脈，心房頻脈，心不全，心タンポナーデ，心血管障害，冠動脈疾患，心室拡張，左房拡張，フィブリンDダイマー増加，頻脈，血栓性静脈炎，動脈硬化症，出血，ほてり，不安定血圧，末梢動脈瘤，静脈炎，壊死性血管炎，血管拡張，急性心筋梗塞，心電図異常，レイノー現象	心停止，冠動脈不全，心嚢液貯留，血腫，血管閉塞，大動脈狭窄，大動脈瘤
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）(54.6%)，咳嗽	インフルエンザ，鼻炎，鼻漏，鼻閉	慢性気管支炎，喘息，気管支肺炎，喉頭気管気管支炎，インフルエンザ性肺炎，鼻出血，特発性器質化肺炎，発声障害，呼吸困難，中葉症候群，咽頭紅斑，くしゃみ，気管支狭窄，過換気，胸水，胸膜線維症，胸膜炎，気胸，喘鳴，声帯ポリープ，百日咳，喀血，下気道の炎症，肺塞栓症，扁桃肥大	肺水腫，咽頭浮腫

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注1)]
消化器	下痢	腹痛，歯周病，便秘，悪心，口内炎，腸炎，齲歯，嘔吐，胃炎，口唇炎，腹部膨満，口腔ヘルペス，イレウス	胃不快感，ウイルス性胃腸炎，痔核，食道炎，歯痛(歯知覚過敏を含む)，胃潰瘍，口腔カンジダ症，口内乾燥，消化不良，歯肉腫脹，腹部不快感，腹部腫瘤，痔瘻，結腸ポリープ，腸憩室，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，心窩部不快感，胃ポリープ，消化管アミロイドーシス，胃腸出血，歯肉形成不全，歯肉痛，舌痛，口の感覚鈍麻，過敏性腸症候群，食道潰瘍，腹膜炎，肛門周囲痛，顎下腺腫大，舌苔，歯の脱落，食道静脈瘤，腹部膿瘍，胃腸感染，ヘリコバクター感染，耳下腺炎，歯膿瘍，歯感染，血便，便通不規則，歯不快感，口唇乾燥，耳下腺腫大，舌腫脹，歯の障害，カンピロバクター腸感染，肛門周囲膿瘍，歯髄炎，膵臓の良性新生物，腸管穿孔，肛門性器疣贅，肛門狭窄，横隔膜下膿瘍，瘢痕ヘルニア，単径ヘルニア，胃酸過多，膵腫大，急性膵炎，直腸腺腫，胃腸異形成，口唇痛，唾液腺炎	憩室炎，口腔内潰瘍形成，直腸出血，大腸炎，小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝，血中ビリルビン増加	胆石症，アルコール性肝疾患，原発性胆汁性肝硬変，胆嚢ポリープ，肝臓うっ血，肝機能検査値異常，ALP減少，胆嚢炎，胆管炎	肝壊死，肝炎，B型肝炎の再燃

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注1)]
皮膚	発疹，そう痒症，湿疹，白癬感染	紅斑，蕁麻疹，毛包炎，皮膚炎（接触性皮膚炎，アレルギー性皮膚炎を含む），皮膚真菌感染，皮膚乳頭腫，帯状疱疹，ざ瘡，爪囲炎	皮下出血，脱毛症，皮膚潰瘍，皮膚乾燥，過角化，皮下組織膿瘍，紫斑，感染性表皮嚢胞，伝染性軟属腫，皮膚細菌感染，手足口病，膿痂疹，膿皮症，挫傷，結核菌皮膚テスト陽性，メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，脂肪腫，黄色腫，紅色汗疹，ヘノッホ・シェンライン紫斑病，膿疱性乾癬，多汗症，嵌入爪，乾癬，水疱，褥瘡性潰瘍，皮膚嚢腫，発汗障害，皮膚疼痛，光線過敏性反応，脂漏，皮膚びらん，皮膚剥脱，皮膚硬結，顔面腫脹，乾皮症，黄色爪症候群，せつ，冷汗，面皰，皮膚エリテマトーデス，痂皮，皮膚小結節，肉芽腫，肥厚性瘢痕，多形紅斑，爪の障害，口唇色素沈着，禿瘡	血管浮腫，斑状出血，脂肪織炎，血管神経性浮腫，皮膚血管炎，苔癬様皮膚反応
筋骨格系		背部痛，関節痛	骨折，四肢痛，筋痛，骨粗鬆症，滑液嚢腫，腱断裂，骨密度減少，筋骨格硬直，変形性脊椎炎，関節破壊，筋骨格系胸痛，筋骨格痛，環軸椎不安定，肛径部腫瘤，椎間板突出，関節腫脹，四肢不快感，腰部脊柱管狭窄，筋痙縮，筋力低下，頚部痛，骨関節炎，肩回旋筋腱板症候群，筋肉減少症，関節炎，関節障害，四肢の結節，脊椎すべり症，臀部痛，椎間板変性症，関節周囲炎，肩痛，椎間板炎，関節捻挫，頚部腫瘤，筋炎，手根管症候群，滑液包炎，ミオパチー，骨壊死	横紋筋融解症
内分泌系			甲状腺腫，甲状腺機能亢進症，血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加，甲状腺機能低下症，副腎腺腫，クッシング様症状	甲状腺障害

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注1)]
泌尿器・生殖器		血尿，膀胱炎，女性生殖器系感染，蛋白尿，尿沈渣陽性	血中尿素増加，尿中白血球エステラーゼ陽性，尿中ブドウ糖陽性，尿中ケトン体陽性，尿中細菌検出，夜間頻尿，不正子宮出血，腎・尿路結石，腎膿瘍，血中クレアチニン増加，子宮平滑筋腫，腎機能障害，頻尿，慢性腎不全，水腎症，腎梗塞，腺筋症，性器出血，月経過多，前立腺炎，陰部そう痒症，腟分泌物，尿pH上昇，陰嚢水瘤，尖圭コンジローマ，淋疾，尿道炎，尿中結晶陽性，排尿困難，尿意切迫，腎血管障害，良性前立腺肥大症，精巣上体炎，腟腫脹，前立腺特異性抗原増加，緊張性膀胱，無月経，不規則月経，閉経期症状	膀胱及び尿道症状，腎臓痛，月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感，浮腫，胸痛，季節性アレルギー，単純ヘルペス感染	異常感，胸部不快感，ウイルス感染，悪寒，冷感，化膿，口渇，疲労，腫瘤，顔面浮腫，熱感，低体温，治癒不良，異物感，潰瘍，食物アレルギー，抗酸性桿菌感染，クリプトコッカス症，感染，転倒，背部損傷，創腐敗，CT異常，胸部X線異常，免疫学的検査異常，全身性エリテマトーデス，線維腺腫，乳房の良性新生物，乳房痛，乳頭痛，側腹部痛，真菌感染，腋窩痛，細菌感染，疼痛，圧迫感，腫脹，金属アレルギー，大腸菌感染，無力症，成長遅延	インフルエンザ様疾患，サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応[注2)]（紅斑，そう痒感，発疹，出血，腫脹，硬結等）（25.2％）			

（頻度は国内の臨床試験の集計結果による）

注1）海外臨床試験もしくは自発報告で認められている．

注2）注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し，その後減少している．

5. 高齢者への投与

高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている．また，一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているので，十分な観察を行い，感染症等の副作用の発現に留意すること．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]．

⑵本剤は胎盤通過性があるとの報告がある．従って，本剤の投与を受けた患者からの出生児においては，感染のリスクが高まる可能性があるため，生ワクチンを投与する際には注意が必要である．

⑶授乳中の投与に関する安全性は確立していない．授乳中の婦人には授乳を中止させること[ヒト母乳中へ移行することが報告されている(「薬物動態」の項参照)]．

7. 小児等への投与

⑴若年性特発性関節炎

4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない.(使用経験がない.)

⑵若年性特発性関節炎以外

小児等に対する安全性は確立していない.(使用経験がない.)

8. 過量投与

ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない．臨床試験において，関節リウマチ患者に本剤を最大10mg/kgまで反復投与した検討では，用量制限毒性は認められていない．過量投与の場合は，有害事象の徴候や症状を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと．

9. 適用上の注意

⑴投与経路：皮下にのみ投与すること．

⑵投与時：

1)注射部位は大腿部，腹部又は上腕部を選び，順番に場所を変更し，短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと．新たな注射部位は，前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと．

2)乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位(傷，発疹，発赤，硬結等の部位)には注射しないこと．

3)他の薬剤と混合しないこと．

4)本剤は1回使用の製剤であり，再使用しないこと．

10. その他の注意

⑴本剤の臨床試験は，国内で299週間まで，海外では13年間までの期間で実施されており，これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない．

⑵尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者において，本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について，有効性及び安全性は確立されていない．

⑶海外の臨床試験において，抗核抗体(ANA)陽性化が認められた本剤投与患者の割合は，プラセボ群と比較して増加した．これらの患者においてまれに，新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが，投与中止後に改善した．

⑷本剤は，マウス及びラット等げっ歯類に投与すると，中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ，十分な曝露量が得られない．このため，がん原性試験は実施されていない．

⑸本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが，本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている．また，他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では，心不全症状の悪化，死亡率の上昇が報告されている．

■薬物動態

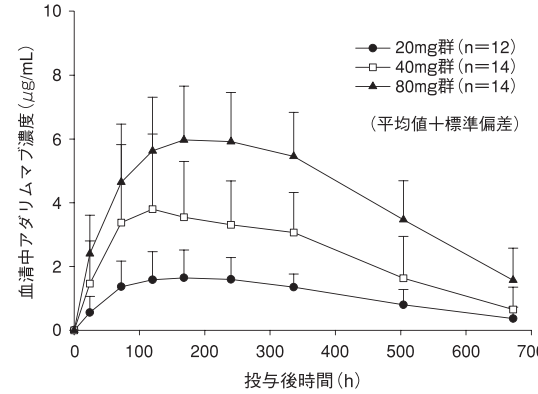
1. 血中濃度

⑴**関節リウマチ**

1)**単回投与**

(日本人における成績)

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ20mg，40mg及び80mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す．血清中濃度は用量に比例して増加し，アダリムマブの薬物動態は20mg～80mgの用量範囲で線形性を示した．また，日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた．



	20mg群	40mg群	80mg群
Cmax (μg/mL)	1.805±0.833 (n=12)	4.265±2.411 (n=14)	6.390±1.504 (n=14)
Tmax (h)	206±92 (n=12)	204±82 (n=14)	210±85 (n=14)
$AUC_{0\text{-}336h}$ (μg·h/mL)	465.8±217.8 (n=12)	1039.1±530.7 (n=14)	1697.2±455.8 (n=14)
$AUC_{0\text{-}672h}$ (μg·h/mL)	740.0±324.7 (n=12)	1620.8±814.9 (n=14)	2864.1±735.4 (n=14)
$t_{1/2}$ (h)	339.3±186.6 (n=7)	298.0±88.9 (n=9)	265.6±64.0 (n=9)
CL/F (mL/h)	18.0±6.2 (n=7)	22.1±13.9 (n=9)	24.1±8.7 (n=9)

(平均値±標準偏差)

(外国人における成績)

欧米人の健康成人被験者にアダリムマブ40mgを単回皮下投与したときのCmax及びTmaxは，それぞれ4.7±1.6μg/mL及び131±56時間であった．アダリムマブ40mgを単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率(平均値)は64%であった．

2)**反復投与**(日本人における成績)

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約3μg/mLであった(メトトレキサート非併用時)．20mg，40mg及び80mgの用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した．

⑵**化膿性汗腺炎**

日本人化膿性汗腺炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し，2週目に80mg，4週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約16～18μg/mLであった．

⑶**尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬**

反復投与(日本人における成績)

日本人乾癬患者にアダリムマブ80mgを初回投与し，2週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約4μg/mLであった．

⑷**強直性脊椎炎**

反復投与(日本人における成績)

日本人強直性脊椎炎患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は，メトトレキサート併用時で約12μg/mL，メトトレキサート非併用時で約8μg/mLであった．

⑸**若年性特発性関節炎**

反復投与(日本人における成績)

日本人若年性関節リウマチ患者にメトトレキサート併用でアダリムマブ20mg及び40mgを隔週皮下投与したときのトラフ濃度は投与16週時で約7～10μg/mLであった．

⑹**腸管型ベーチェット病**

反復投与(日本人における成績)

日本人腸管型ベーチェット病患者にアダリムマブ160mgを初回投

与し，2週目に80mg，4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約9 μg/mLであった．

(7)**クローン病**

反復投与(日本人における成績)

日本人クローン病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し，2週目に80mgを皮下投与したときのトラフ濃度は，4週目において約12μg/mL，4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約5～7 μg/mLであった．

維持療法中に効果が減弱した日本人クローン病患者(ベースライントラフ濃度：約3 μg/mL)にアダリムマブ80mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約7～9 μg/mLであった．

(8)**潰瘍性大腸炎**

反復投与(日本人における成績)

日本人潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し，2週目に80mg，4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約6～9 μg/mLであった．

(9)**非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎**

反復投与(日本人における成績)

日本人非感染性ぶどう膜炎患者にアダリムマブ80mgを初回投与し，1週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約8 μg/mLであった．

2. 分布(外国人における成績)

欧米人関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき，滑液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の31～96%の範囲であった．

3. 代謝・排泄(参考：サル)

アダリムマブは，ヒトIgG$_1$骨格を持つ抗体であることから，他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される．サルにアダリムマブ214.8mg/kgを反復静脈内投与したとき，尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった．

4. 乳汁中移行(外国人)

授乳婦にアダリムマブ40mgを単回皮下投与した時の乳汁中濃度は，投与6日後に最高値(31ng/mL)を示した[1]．

■臨床成績

1. 関節リウマチ

(1)**国内臨床試験**[2]

1剤以上のDMARDに効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における24週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す．24週後のACR20は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた(p<0.05)．

	プラセボ	40mg隔週	80mg隔週
ACR20	14%(12/87例)	44%§(40/91例)	51%§(44/87例)

§p<0.05　対プラセボ群

(2)**国内臨床試験**

関節破壊の進展防止

過去にメトトレキサート又はレフルノミドの使用経験がなく，罹病期間が2年以内の関節リウマチ患者を対象とし，基礎治療薬としてメトトレキサートを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のX線スコア(mTSS (modified Total Sharp Score))で評価した結果，ベースラインからの変化量は本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく(p<0.001)，関節破壊の進展防止効果が確認された．

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ベースライン(平均値)	13.76	14.22
26週時での変化量(平均値)	2.38±3.195	1.48±6.065§

§p<0.001　対プラセボ群

また，26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す．ACR20は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた(p<0.001)．

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ACR20	56.4%(92/163例)	75.4%§(129/171例)

§p<0.001　対プラセボ群

(3)**海外臨床試験**

第Ⅲ相試験二重盲検比較試験[3]

1剤以上のDMARDに効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す．26週後のACR20は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた(p<0.05)．

	プラセボ	40mg隔週	40mg毎週
ACR20	19%(21/110例)	46%§(52/113例)	53%§(55/103例)

§p<0.05　対プラセボ群

(4)**海外臨床試験**

関節破壊の進展防止[4),5)]

過去にメトトレキサートの使用経験がなく，罹病期間が3年未満の関節リウマチ患者を対象とした，二重盲検比較試験における52週後のX線スコア(mTSS(modified Total Sharp Score))で評価した結果を下表に示す(試験Ⅰ)．また，メトトレキサート効果不十分の関節リウマチ患者を対象とした，メトトレキサート併用下のプラセボ対照二重盲検試験における52週後のX線スコア(mTSS)で評価した結果を下表に示す(試験Ⅱ)．いずれの試験においても，ベースラインからの変化量はメトトレキサートと本剤の併用群が，メトトレキサート単独投与群に比べて有意に少なく(p<0.001)，関節破壊の進展防止効果が確認された．

試験Ⅰ：メトトレキサートの使用経験のない患者

	メトトレキサート併用		メトトレキサート非併用
	プラセボ	40mg隔週	40mg隔週
ベースライン(平均値)	21.8	18.1	18.8
52週時での変化量(平均値)	5.7±12.7	1.3±6.5§	3.0±11.2

§p<0.001　対メトトレキサート併用　プラセボ群

試験Ⅱ：メトトレキサートで効果不十分な患者

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ベースライン(平均値)	66.4	72.1
52週時での変化量(平均値)	2.7±6.8	0.1±4.8§

§p<0.001　対プラセボ群

2. 化膿性汗腺炎

(1)**国内臨床試験**

中等症から重症の日本人化膿性汗腺炎患者を対象[注)]とした非盲検試験における投与12週後にHiSCR(Hidradenitis Suppurativa Clinical Response，ベースライン時と比較して膿瘍及び炎症性結節の総数が少なくとも50%減少し，かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していないと定義される．)を達成した被験者の割合は86.7%(13/15例)であった．

(2)**海外臨床試験**[6)]

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象[注)]としたプラセボ対照二重盲検比較試験(試験Ⅰ，試験Ⅱ)における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す．いずれの試験においても，12週後のHiSCR達成率は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた．

	試験Ⅰ		試験Ⅱ	
	プラセボ	40mg毎週	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率(12週)	26%(40/154例)	42%*(64/153例)	28%(45/163例)	59%§(96/163例)

*p<0.05　対プラセボ群，§p<0.001　対プラセボ群

注) 6ヵ月以上前に何らかの化膿性汗腺炎症状を有し(海外試験では1年以上前に化膿性汗腺炎と診断され)，膿瘍及び炎症性結節の総数が3以上，解剖学的に異なる2ヵ所以上に化膿性汗腺炎病変が存在し，そのうち1ヵ所がHurley重症度分類ステージⅡ(1個以上の広く分布した再発性の膿瘍で，瘻管や瘢痕形成を伴う．)又はⅢ(多発性の相互に連絡した瘻管や膿瘍で，全域に散在する．)であり，化膿性汗腺炎の経口抗生物質に対して十分な効果が認められない(海外試験では3ヵ月以上経口抗生物質に対して効果不十分又は忍容性がない)，等の条件を満たす患者．

3. 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬

(1)**国内臨床試験(尋常性乾癬)**[7)]

中等症又は重症の尋常性乾癬患者(慢性局面型皮疹が体表面積(BSA)の10%以上，かつPASI(Psoriasis Area and Severity Index)スコアが12以上)を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率(16週)結果を下表に示す．本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ群に比べて有意に優れていた(p<0.001)．

	プラセボ	40mg	40mg+L[a]	80mg
PASI75	4.3%(2/46例)	57.9%§(22/38例)	62.8%§(27/43例)	81.0%§(34/42例)

§p<0.001　対プラセボ群

a：80mg初回負荷投与あり

(2)**国内臨床試験(膿疱性乾癬)**[8)]

既存治療(エトレチナート，シクロスポリン等)で効果不十分な膿疱性乾癬(汎発型)患者を対象とした非盲検試験における投与16週後に臨床的改善(ベースラインからの皮膚症状スコアが改善又は寛解)を達成した被験者の割合は70.0%(7/10例)であった．

(3)**海外臨床試験(関節症性乾癬)(参考)**

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者(腫脹関節数が3関節以上，疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合)を対象とした24週間投与二重盲検試験における

「ACR改善基準における有効率」(12週)を下表に示す.(患者の約50%はメトトレキサートを併用.)本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた(p<0.001).

	プラセボ	40mg隔週
ACR20	14% (23/162例)	58%[§] (87/151例)

[§]p<0.001　対プラセボ群

また,24週の関節破壊進展を手及び足のX線スコア(Modified Sharp Score)で評価した結果,本剤投与群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に少なかった(p<0.001).

	プラセボ	40mg隔週
ベースライン(平均値)	19.0	22.6
24週時での変化量(平均値)	1.6±7.50	1.0±8.62[§]

[§]p<0.001　対プラセボ群

4. 強直性脊椎炎

(1)**国内臨床試験**

1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験における投与12週後の改善率(ASAS(Assessment of Spondylo Arthritis international Society)20)は,40mg隔週投与で73.2%(30/41例)を示した.

(2)**海外臨床試験**[9]

活動性強直性脊椎炎患者(NSAIDsで効果不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後の改善率(ASAS 20)を下表に示す.本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS 20に達した割合が有意に優れていた.

	プラセボ	40mg隔週
ASAS 20	21%(22/107例)	58%[§](121/208例)

[§]p<0.001　対プラセボ群

5. 若年性特発性関節炎

(1)**国内臨床試験**

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検試験における投与16週後改善率(ACR Pedi 30反応率)はメトトレキサート併用例90.0%(18/20例),非併用例100%(5/5例),全体では92.0%(23/25例)を示した.

(2)**海外臨床試験**[10]

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検導入期における投与16週後改善率(ACR Pedi 30反応率)はメトトレキサート併用例94.1%(80/85例),非併用例74.4%(64/86例),全体では84.2%(144/171例)を示した.

また,非盲検導入期(16週)でACR Pedi 30反応に達した患者を対象とした二重盲検期において,投与48週時までの疾患再燃率を下表に示す.

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった.

	メトトレキサート非併用		メトトレキサート併用	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
疾患再燃率	71.4% (20/28例)	43.3%[§] (13/30例)	64.9% (24/37例)	36.8%[§] (14/38例)

[§]p<0.05　対プラセボ群

6. 腸管型ベーチェット病

国内臨床試験[注)]

既存治療(ステロイド又は免疫調節剤)で効果不十分な腸管型ベーチェット病患者を対象とした非盲検非対照試験における24週後の著明改善率(消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも1以下(著明改善,完全寛解)となった被験者の割合)は,45.0%(9/20例)を示した.

[注)]厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班の診断基準による完全型,不全型又は疑いと診断され,回盲部に直径1cm以上の典型的潰瘍が認められた患者が対象とされた.

7. クローン病

(1)**国内臨床試験**[11]

1)**導入療法**

他の治療法(ステロイド,アザチオプリン,経腸栄養療法等)で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値:220～450)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率(CDAI値が150未満)を下表に示す.4週後の寛解率は,本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった.

	プラセボ	160mg(初回)/80mg(2週)
寛解率	13%(3/23例)	33%(11/33例)

2)**維持療法**

国内導入療法の試験で,4週後にCR-70(CDAI値が70以上減少)を示したクローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における,投与52週後の寛解率を下表に示す.52週後の寛解率は,本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった.

	プラセボ	40mg隔週
寛解率	9%(2/22例)	38%(8/21例)

3)**増量投与**

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者を対象とした非盲検試験において,本剤増量投与によるCR-50(CDAI値が50以上減少)は8週後で75%(21/28例)であった.

(2)**海外臨床試験**

1)**導入療法**[12]

他の治療法(ステロイド,アザチオプリン等)で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値:220～450,抗TNF製剤未治療)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率(CDAI値が150未満)を下表に示す(試験Ⅰ).また,インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値:220～450,インフリキシマブ不応例を除く)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す(試験Ⅱ).

いずれの試験においても,4週後の寛解率は,本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた.(p<0.001)

	試験Ⅰ		試験Ⅱ	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率	12% (9/74例)	36%[§] (27/76例)	7% (12/166例)	21%[§] (34/159例)

[§]p<0.001　対プラセボ群

2)**維持療法**[13]

他の治療法(ステロイド,アザチオプリン等)で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値:220～450)に導入療法(初回80mg,2週後40mg)を行い,4週後にCR-70を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における,26週,56週後の寛解率を下表に示す.26週及び56週後の寛解率は,本剤40mg隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた.(p<0.001)

		プラセボ	40mg隔週
寛解率	26週	17%(29/170例)	40%[§](68/172例)
	56週	12%(20/170例)	36%[§](62/172例)

[§]p<0.001　対プラセボ群

8. 潰瘍性大腸炎

(1)**国内臨床試験**

他の治療法(ステロイド,アザチオプリン等)で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者(Mayoスコア6～12,内視鏡検査サブスコア2～3,抗TNF製剤未治療)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における8週及び52週後の寛解率を下表に示す.

寛解率(主要評価項目)で,8週後では本剤投与群とプラセボ投与群との差は認められなかったが,52週後では,本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった.また,8週後における改善率[注)](副次評価項目)は,プラセボ群35%(34/96例),160mg(初回)/80mg(2週)群で50%(45/90例)であり,本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった.

[注)]Mayoスコアがベースラインから3かつ30%以上の減少,かつ,直腸出血サブスコアが1以下又はベースラインから1以上減少.

		プラセボ	160mg(初回)/80mg(2週)
寛解率[a] (主要評価項目)	8週	11%(11/96例)	10%(9/90例)
	52週[b]	7%(7/96例)	20%(18/90例)

a:Mayoスコアが2以下,かつ,いずれのサブスコアも1以下

b:8週時以降,効果不十分な場合は救済治療期へ移行可能とされ,移行例は非寛解とされた

(2)**海外臨床試験**

他の治療法(ステロイド,アザチオプリン等)で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者(Mayoスコア6～12,内視鏡検査サブスコア2～3)を対象[注)]としたプラセボ対照二重盲検比較試験(試験Ⅰ,試験Ⅱ)における8週及び52週後の寛解率を下表に示す.

いずれの試験においても,8週及び52週後の寛解率は,本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた.

[注)]試験Ⅰは抗TNF製剤未治療の患者のみが対象とされ,試験Ⅱでは抗TNF製剤で効果が消失した(二次無効)又は不耐な患者も含まれた.ただし,過去に抗TNF製剤に反応しなかった(一次無効)患者は除外された.

	試験Ⅰ		試験Ⅱ	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率[a]（8週）	9％（12/130例）	18％[§]（24/130例）	9％（23/246例）	17％[§]（41/248例）
寛解率[a]（52週）	－	－	9％（21/246例）	17％[§]（43/248例）

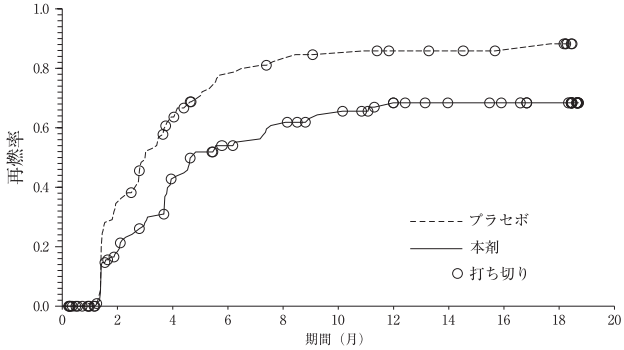
[§] $p<0.05$　対プラセボ群
a：Mayoスコアが2以下，かつ，いずれのサブスコアも1以下

9. 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎

第Ⅲ相試験（日本人を含む）

⑴活動性ぶどう膜炎

経口ステロイド治療中（プレドニゾロン換算10～60mg/day）に再燃した活動性ぶどう膜炎患者を対象として，経口ステロイドの負荷投与により疾患活動性を抑えた後に，経口ステロイド用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す．



期間(月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/115	38/72	69/37	82/20	86/15	88/12	89/9	89/8	89/6	90/5	90/0
本剤	0/118	19/87	45/57	56/42	62/35	65/29	68/20	68/17	68/15	68/12	68/0

（再燃例数/治療例数）

投与6週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団，ITT集団）

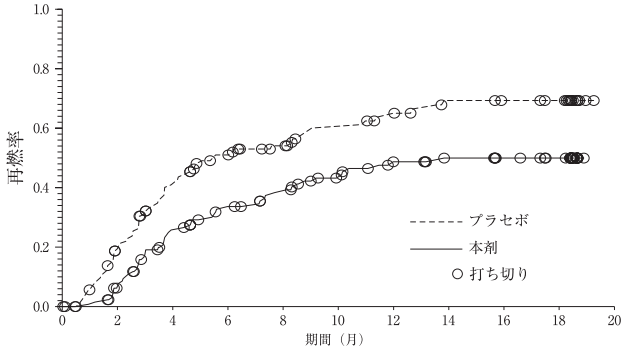
投与6週以降の再燃[a]までの期間（ITT集団）

		本剤	プラセボ
全体集団（233例）	再燃までの期間の中央値（月）	4.8	3.0
	ハザード比［95％信頼区間］[b]	0.56［0.40, 0.76］	
	p値[b]	＜0.001	
日本人部分集団（16例）	再燃までの期間の中央値（月）	2.4	2.8
	ハザード比［95％信頼区間］[c]	1.20［0.41, 3.54］	

a）：①新規の活動性の炎症性病変，②前房内細胞のグレードの悪化，③硝子体混濁のグレードの悪化，④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義
b）：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル
c）：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

⑵非活動性ぶどう膜炎

過去に経口ステロイド減量により再燃した経験のある，一定用量の経口ステロイド治療（プレドニゾロン換算10～35mg/day）により症状が安定している非活動性ぶどう膜炎患者を対象として，試験開始時の経口ステロイドの用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す．



期間(月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/127	23/97	49/67	60/51	63/42	68/33	72/26	75/21	75/19	75/17	75/0
本剤	0/131	8/118	32/89	41/74	46/65	51/54	56/44	57/39	57/35	57/31	57/0

（再燃例数/治療例数）

投与2週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団，ITT集団）

投与2週以降の再燃[a]までの期間（ITT集団）

		本剤	プラセボ
全体集団（258例）	再燃までの期間の中央値（月）	推定不能	5.6
	ハザード比［95％信頼区間］[b]	0.52［0.37, 0.74］	
	p値[b]	＜0.001	
日本人部分集団（32例）	再燃までの期間の中央値（月）	2.9	2.1
	ハザード比［95％信頼区間］[c]	0.45［0.20, 1.03］	

a）：①新規の活動性の炎症性病変，②前房内細胞のグレードの悪化，③硝子体混濁のグレードの悪化，④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義
b）：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル
c）：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

10. 悪性腫瘍発現頻度（海外臨床試験）[4),5),9),13)～19)]

海外における関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験（曝露期間中央値約0.6年，被験者数23,036例，延べ投与34,000人年以上）において，リンパ腫の発現は，約0.11/100人年であった．この発現率は，一般集団から推測される例数の3倍であった．関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者（特に活動性の高い患者，免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者）では，リンパ腫のリスクが高かった．非黒色腫皮膚癌については，約0.7/100人年であった．リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては，乳癌，大腸癌，前立腺癌，肺癌，黒色腫皮膚癌が多く報告されている．これらの発現率と癌種は，一般人口から予想されるものと類似していた．

■薬効薬理

1. アダリムマブは*in vitro*試験において，TNFαに選択的に結合し以下の作用を示した．
   ・ヒトTNFαに対して高い親和性を示した．
   ・TNFα受容体（TNF RⅠ及びTNF RⅡ）に対するTNFαの結合を阻害した（IC_{50}値：$1.26～1.47\times10^{-9}$mol/L）．
   ・L929細胞に対するヒトTNFα誘発細胞傷害において細胞死を中和した（IC_{50}値：$1.4～3.5\times10^{-11}$mol/L）．
2. アダリムマブは*in vivo*試験において，ヒトTNFαトランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した[20)]．

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
　　Adalimumab（Genetical Recombination）
本　質：ヒト抗ヒトTNFαモノクローナル抗体であるIgG_1の重鎖（γ1鎖）及び軽鎖（κ鎖）をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95，C末端のリジン残基が欠落しているもの$C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78を含む）からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82）からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質
分子量：約148,000

■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること．

関節リウマチ

大規模な製造販売後調査を実施し，本剤の安全性について十分に検討するとともに，長期投与時の安全性，感染症等の発現について検討すること．

腸管型ベーチェット病

国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること．

■包装**

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL：20mg×1シリンジ
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL：40mg×1シリンジ
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL：80mg×1シリンジ
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL：40mg×1ペン
ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL：80mg×1ペン

■主要文献

文献請求番号

1）Ben-Horin S, et al.：Clin. Gastroenterol. Hepatol., **8**：475（2010） HUR-1559
2）Miyasaka N. The CHANGE Study Investigators：Mod. Rheumatol., **18**：252（2008） HUR-0013
3）van de Putte LBA, et al.：Ann. Rheum. Dis., **63**：508（2004） HUR-0001
4）Breedveld FC, et al.：Arthritis Rheum., **54**：26（2006） HUR-0005
5）Keystone EC, et al.：Arthritis Rheum., **50**：1400（2004） HUR-0004
6）Kimball AB, et al.：N. Engl. J. Med., **375**：422（2016） HUR-1284
7）Asahina A, et al.：J. Dermatol., **37**：299（2010） HUR-0259
8）Morita A, et al.：J. Dermatol., **45**：1371（2018） HUR-1623
9）van der Heijde D, et al.：Arthritis Rheum., **54**：2136（2006） HUR-0008
10）Lovell DJ, et al.：N. Engl. J. Med., **359**：810（2008） HUR-0050
11）Watanabe M, et al.：J. Crohns Colitis, **6**：160（2012） HUR-0443
12）Sandborn WJ, et al.：Ann. Intern. Med., **146**：829（2007） HUR-0055
13）Colombel JF, et al.：Gastroenterology, **132**：52（2007） HUR-0011
14）Weinblatt ME, et al.：Arthritis Rheum., **48**：35（2003） HUR-0002
15）Furst DE, et al.：J. Rheumatol., **30**：2563（2003） HUR-0003
16）Gladman DD, et al.：Ann. Rheum. Dis., **66**：163（2007） HUR-0006
17）Gladman DD, et al.：Arthritis Rheum., **56**：476（2007） HUR-0007
18）Hanauer SB, et al.：Gastroenterology, **130**：323（2006） HUR-0009
19）Sandborn WJ, et al.：Gut, **56**：1232（2007） HUR-0010
20）Salfeld J, et al.：Arthritis Rheum., **41**：S57（1998） HUR-0016

■文献請求先・製品情報お問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
フリーダイヤル　0120-419-497

＊製造販売(輸入)元　abbvie　アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦 3-1-21

販　売　元　エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

プロモーション提携　EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

2019年 5 月改訂（第 1 版）D27

日本標準商品分類番号
87239

貯法：2～8℃に保存
有効期間：3年
規制区分
生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤
インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤

レミケード®点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion

承認番号	21400AMY00013
販売開始	2002年 5 月

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2.1、1.2.2、1.4、2.1、2.2、2.4、8.2、8.7、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.4 参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［1.1、2.1、9.1.1、11.1.1 参照］

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照］

1.3 本剤投与に関連する反応

1.3.1 Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現するinfusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、14.2.2 参照］

1.3.2 遅発性過敏症（再投与の場合）

本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。［2.3、8.6、9.1.7、11.1.7 参照］

1.4 脱髄疾患の臨床症状及び/又は画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。［1.1、2.4、9.1.4、11.1.4 参照］

〈関節リウマチ〉

1.5 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

1.6 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスポリン等）の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。

〈乾癬〉

1.7 本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。

〈強直性脊椎炎〉

1.8 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病〉

1.9 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病又は血管型ベーチェット病治療の十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。

〈川崎病の急性期〉

1.10 本剤の治療を行う前に、免疫グロブリン療法等の実施を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と川崎病治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈クローン病〉

1.11 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

1.12 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.1、9.1.1、11.1.1 参照］

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照］

2.3 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往歴のある患者［1.3.1、1.3.2、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照］

2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある。］［1.1、1.4、9.1.4、11.1.4 参照］

2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.2 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

成分・含量（1バイアル中）	有効成分	インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg
	添加剤	精製白糖：500mg ポリソルベート80：0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物：2.2mg リン酸水素二ナトリウム二水和物：6.1mg その他の添加物としてpH調整剤を含有する

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。また、製造工程において、培地成分としてウシの脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）並びにウシの血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）を使用している。

3.2 製剤の性状

性状	白色の塊（凍結乾燥ケーキ）

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

○ 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
○ ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

○ 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
○ 強直性脊椎炎
○ 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病
○ 川崎病の急性期
○ 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等度から重度の活動期にある患者
外瘻を有する患者
○ 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

5.2 過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈乾癬〉

5.3 過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。

〈強直性脊椎炎〉

5.4 過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

5.5 過去の治療において、他の薬物療法等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈川崎病の急性期〉

5.6 過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈クローン病〉

5.7 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.8 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

〈乾癬〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

〈強直性脊椎炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。

〈川崎病の急性期〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを単回点滴静注する。

〈クローン病〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

〈効能共通〉

なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈関節リウマチ〉

7.2 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、メトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。[8.8、16.1.5-16.1.7 参照]

7.3 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある[1)]。

7.4 本剤による効果は、通常投与開始から14週以内に得られることが確認されている。14週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.5 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。

〈乾癬〉

7.6 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。本剤による効果が全く認められない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても症状の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

7.7 初回、2週、6週投与までは10mg/kgへの増量投与は行わないこと。増量を行っても、症状や検査所見の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈クローン病〉

7.8 本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kgへの増量や投与間隔の短縮は、5mg/kg 8週間隔投与による治療により効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量又は投与間隔の短縮を行っても効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.9 本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、8週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5mg/kg投与時は少なくとも8～12週間）、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。
また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2 参照]

8.3 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3 参照]

8.4 本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺炎の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明すること。[9.1.5、11.1.5 参照]

8.5 本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること。生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。

8.6 本剤投与中はinfusion reactionに対する適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）があらわれることがあるので、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

8.7 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1、15.1.4 参照]

8.8 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reactionの発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。[1.3.1、2.3、7.2、8.6、9.1.7、11.1.3、14.2.2、16.1.4-16.1.9、16.1.11-16.1.16、16.6.1 参照]

8.9 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者
適切な処置と十分な観察が必要である。本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。[1.1、1.2.1、2.1、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者は、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性）
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤が投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。[8.3 参照]

9.1.4 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照]

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分に注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者
定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[8.4、11.1.5 参照]

9.1.6 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者
血液疾患が悪化するおそれがある。[11.1.9 参照]

9.1.7 本剤投与経験のある患者
Infusion Reaction、遅発性過敏症が発現する可能性がある。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.6、8.8、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒトTNF α 特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウスTNF α を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。

9.5.2 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

〈クローン病及び潰瘍性大腸炎〉

9.7.1 6歳未満の幼児等を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

〈川崎病の急性期〉

9.7.2 1歳未満の乳児を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

〈上記以外の効能〉

9.7.3 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（3.5%）
敗血症、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、真菌感染症、脳炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがある。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1 参照]

11.1.2 結核（0.3%）
結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性がある。また、肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることからその可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、9.1.2 参照]

11.1.3 重篤なinfusion reaction（0.6%）
ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、14.2.2 参照]

11.1.4 脱髄疾患（0.1%）
多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等があらわれることがある。[1.1、1.4、2.4、9.1.4 参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.5%）
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。[8.4、9.1.5 参照]

11.1.6 肝機能障害（0.1%）
AST、ALT、γ-GTP、LDH等の著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。

11.1.7 遅発性過敏症（0.6%）
筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等を伴う遅発性過敏症（3日以上経過後）があらわれることがある。[1.3.2、2.3、8.6、9.1.7 参照]

11.1.8 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群（0.4%）
抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

11.1.9 重篤な血液障害（0.1%）
汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病があらわれることがある。[9.1.6 参照]

11.1.10 横紋筋融解症（頻度不明）
脱力感、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠（眠気）	多発性神経障害、ニューロパシー、てんかん発作
血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病
循環器		ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下、血圧上昇	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加	血管炎（IgA血管炎）
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎	呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎	発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部X線（CT）異常、PaO_2低下、KL-6増加、扁桃炎	間質性肺線維症
肝臓		ALP増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿（尿潜血）	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN増加、尿沈渣	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリノーゲン増加、膀胱炎	
消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便、放屁	
		口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齲歯、唾液腺炎、口渇、舌炎	
皮膚	発疹（膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部粃糠疹、丘疹、血管炎性皮疹）	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚腫瘤、多毛症、アトピー性皮膚炎	
投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）	
眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頚部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CK増加、筋骨格痛	皮膚筋炎、多発性筋炎
抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）、ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）	膿瘍	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、蜂巣炎	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス、非結核性抗酸菌症（非結核性抗酸菌症）、クリプトコッカス症
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫、咽頭浮腫、喉頭浮腫）	腟感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、腟出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、末梢腫脹	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解方法

本剤は用時溶解とすること。（溶解後3時間以内に投与開始をすること。）

(1) ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。

(2) バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。

(3) 蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。

(4) 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

14.1.2 希釈方法

患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈すること。体重が100kgを超える患者に投与する場合には、希釈後のインフリキシマブ濃度が4mg/mLを超えないよう、日局生理食塩液の量を調整すること。ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mLとすること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与器具

本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用いて投与すること。

14.2.2 投与経路及び投与速度

本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。

なお、6週の投与以後、それまでの投与でinfusion reactionが認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は1時間当たり5mg/kgを投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。

また、点滴時間を短縮した際にinfusion reactionが認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3 参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では62週間（1年）まで、海外では102週間（2年）までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は2年間までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 150例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者（左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度）に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で8例であったのに対し、5mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。[2.5 参照]

15.1.3 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。

15.1.4 本剤の臨床試験及び臨床試験終了後3年間又は5年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が169例に報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表1～3に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等よりNIH SEERデータベース（National Institute of Health（NIH）Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）database）から推定した値を用いた。表1のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数14.49例に対し観察例数は21例であった。一方、プラセボ群においては予測例数0.20例に対し観察例数は1例であった。[1.1、8.7 参照]

表1.クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クローン病全試験※a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	97	0	0.01
b.非黒色腫性皮膚癌	96	1	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	96	1	0.19
悪性腫瘍計（a＋c）※b	96	1	0.20
クローン病全試験※a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	4094	2	0.65
b.非黒色腫性皮膚癌	4085	8	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	4055	19	13.85
悪性腫瘍計（a＋c）※b	4055	21	14.49

※a：既に終了したクローン病試験の試験期間中及び3年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、関節リウマチ患者での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表2に示した。本剤投与群では予測例数52.37例に対し観察例数は50例、プラセボ群では、予測例数13.61例に対し観察例数は10例であった。

表2.関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験※a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	1626	0	0.46
b.非黒色腫性皮膚癌	1611	6	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	1604	10	13.16
悪性腫瘍計（a＋c）※b	1604	10	13.61
関節リウマチ全試験※a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	6391	9	1.79
b.非黒色腫性皮膚癌	6357	24	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	6343	41	50.80
悪性腫瘍計（a＋c）※b	6331	50	52.37

※a：既に終了した関節リウマチ試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、全臨床試験における悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表3に示した。本剤投与群の予測例数105.18例に対し観察例数は106例、プラセボ群では予測例数19.46例に対して観察例数が15例であった。

表3.全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験※a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	2906	1	0.72
b.非黒色腫性皮膚癌	2887	12	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	2877	14	18.75
悪性腫瘍計（a＋c）※b	2877	15	19.46
全試験※a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	17852	14	4.13
b.非黒色腫性皮膚癌	17721	67	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	17720	92	101.30
悪性腫瘍計（a＋c）※b	17707	106	105.18

※a：既に終了した試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計
※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はヒト及びチンパンジーのTNFαのみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種のTNFαと結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。

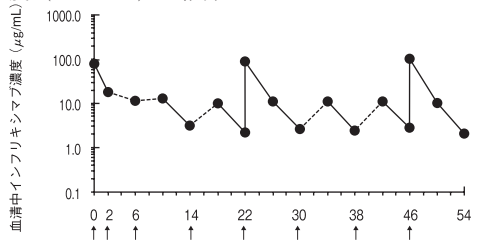
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈クローン病〉

16.1.1 反復投与における薬物動態

国内クローン病患者に本剤を5mg/kgの用量で3回（0、2、6週）持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。



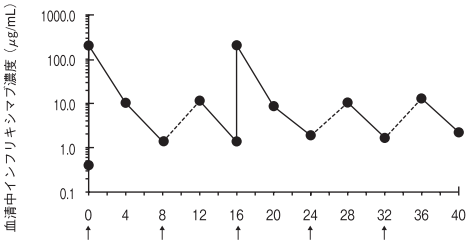
クローン病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の8週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=31～38，0，22，46週は投与前および投与終了1時間後も表示）　↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg（n＝31～38）	平均値±標準偏差 メジアン	80.4±16.9 78.9	3.1±2.4 3.1	2.6±2.1 2.6	2.0±1.6 2.0

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.2 増量投与における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者の5mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は0.30μg/mLであったが、これらの患者に10mg/kgを投与した場合、10mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は1.29μg/mLまで上昇した。



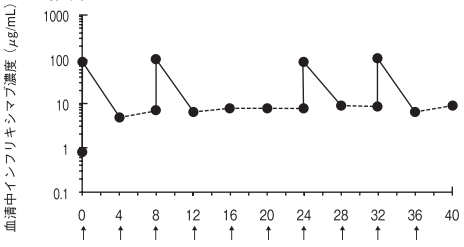
5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できないクローン病患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=26～39，0，16週は投与前および投与終了1時間後も表示）
↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			増量0週Cpre	増量0週C_{1H}	増量8週Cpre	増量16週Cpre	増量40週
投与量	10mg/kg（n＝26～39）	平均値±標準偏差 メジアン	1.45±2.67 0.30	199.23±41.71 191.24	3.24±5.10 1.29	3.73±5.85 1.31	4.10±5.58 2.18

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.3 投与間隔短縮時における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者19例に5mg/kg 4週間隔投与を行ったときの4週後の血清中濃度は、投与間隔短縮前と比較して増加した。また、血清中濃度は40週まで維持された。



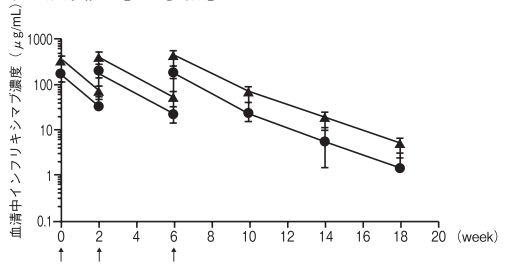
クローン病患者にレミケード5mg/kgを4週間隔で持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=4～19，4週間隔投与移行時点を基点とした）↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ※			短縮0週Cpre	短縮0週C_{1H}	短縮4週Cpre	短縮8週Cpre	短縮40週
投与量	5mg/kg（n＝4～19）	平均値±標準偏差 メジアン	1.83±2.74 0.80	85.50±8.65 86.75	6.49±6.15 4.90	8.96±7.25 6.90	14.73±9.20 8.70

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）
※：投与間隔短縮移行時を0週として集計した。

16.1.4 単回及び反復投与における薬物動態

5mg/kgの単回投与では最高血中濃度（Cmax）の中央値は118μg/mL、分布容積（Vd値）の中央値は3.0L、消失半減期は9.5日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対してVd値の有意な増加（17%）が認められたが、副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するために、体液貯留へ作用した結果と考えられた。5mg/kgの単回投与を受けた20例では2例に本剤に対する抗体が検出された。瘻孔を形成している疾患の患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。本剤のクリアランスは、患者のクレアチニン値あるいはAST、ALTと相関は認められず、腎機能・肝機能障害者における動態の差は認められなかった。5mg/kgの反復投与を受けた31例では1例に本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。[8.8 参照]



↑：レミケード投与
—●—：5mg/kg（n＝28～30）
—▲—：10mg/kg（n＝29～32）

外瘻を有するクローン病患者にレミケードを3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン±四分位間領域）

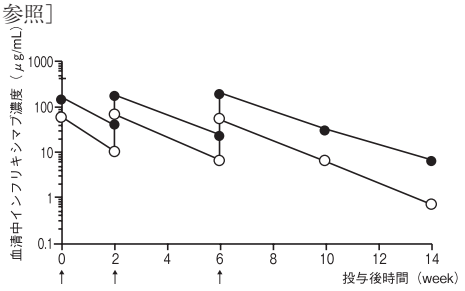
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	14週
投与量	5mg/kg (n＝28～30)	メジアン 四分位間領域	168 113-206	33.7 26.7-46.4	21.8 13.8-33.3	5.4 1.4-10.6
	10mg/kg (n＝29～32)	メジアン 四分位間領域	359.5 274-419	75.1 54.1-93.7	50.6 31.7-69.1	17.6 9.3-23.6

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

〈関節リウマチ〉

16.1.5 反復投与における薬物動態

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した（二重盲検比較試験）。また、性、年齢、副腎皮質ホルモン剤あるいは非ステロイド性抗炎症剤併用による背景別の薬物動態の差はみられなかったが、肥満度（BMI）の増加に伴って血清中濃度が増加する傾向がみられた。肝又は腎機能障害を有する患者に薬物動態の差が存在するか否かは不明である。3mg/kgの反復投与を受けた49例では2例、10mg/kgの反復投与を受けた50例では4例に、本剤に対する抗体が検出された。[7.2、8.8参照]



↑：レミケード投与
－○－：3mg/kg(n＝49)
－●－：10mg/kg(n＝48～51)

関節リウマチ患者にレミケードをメトトレキサート併用下(6mg/週以上)3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン)

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	14週
投与量	3mg/kg (n＝49)	平均値±標準偏差 メジアン	47.9±11.3 47.5	11.5±4.1 10.8	5.6±4.1 4.8	0.8±1.1 0.5
	10mg/kg (n＝48～51)	平均値±標準偏差 メジアン	168.4±48.6 168.3	35.6±15.2 33.7	22.3±13.7 20.6	5.4±5.8 3.6

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.6 増量投与における薬物動態

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き3mg/kg、6mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した（増量試験）。3mg/kg投与を受けた99例では27例、6mg/kg投与を受けた104例では24例、10mg/kg投与を受けた104例では13例に、本剤に対する抗体が検出された。[7.2、8.8参照]

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週C_{1H}	22週Cpre	54週
投与量	3mg/kg (n＝86～99)	平均値±標準偏差 メジアン	57.77±14.23 58.14	60.82±13.60 60.35	0.85±0.98 0.50	0.90±1.13 0.44
	6mg/kg (n＝91～104)	平均値±標準偏差 メジアン	58.86±11.74 58.52	110.94±23.83 113.41	2.18±2.30 1.81	2.88±2.80 2.28
	10mg/kg (n＝95～104)	平均値±標準偏差 メジアン	58.23±11.34 57.16	188.70±39.61 186.12	4.73±4.78 3.13	6.50±6.26 5.47

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

本剤3mg/kgあるいは6mg/kgを8週間隔で反復投与したとき、投与22週時点でACR基準20%改善に達しなかった症例に対して、投与間隔を4週に短縮した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）注1）は、3mg/kgで3.35［0.83～10.46］、6mg/kgで7.19［1.27～21.62］μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

注1）増量試験の患者（327例、5104点）を対象とした母集団薬物動態解析（NONMEM version VI）に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

16.1.7 反復投与における薬物動態

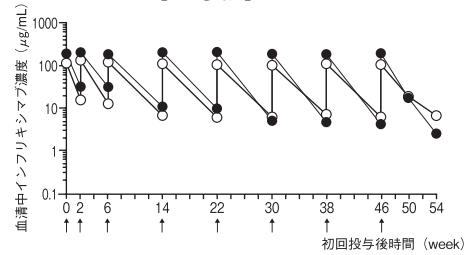
欧米第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）において、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き4週間隔あるいは8週間隔で102週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。3mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた73例では10例、3mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた71例では8例、10mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた74例では1例、10mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた77例では6例に、本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。[7.2、8.8参照]

注2）本剤の承認最大用量は1回10mg/kgである。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

16.1.8 反復投与における薬物動態

本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで反復投与したときの血清中濃度は投与量の増加に伴って高くなり、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。本試験では5、10mg/kgの反復投与を受けた8例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8参照]



↑：レミケード投与
－○－：5mg/kg(n＝3～4)
－●－：10mg/kg(n＝3～4)

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者にレミケードを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン)

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n＝3～4)	平均値±標準偏差 メジアン	114.9±20.3 119.0	15.9±9.9 15.7	14.3±7.7 13.3	6.7±4.5 6.3	6.8±4.7 7.0
	10mg/kg (n＝3～4)	平均値±標準偏差 メジアン	193.1±17.2 185.9	32.5±22.7 32.9	26.0±17.6 32.1	5.9±6.3 5.2	4.8±6.1 2.6

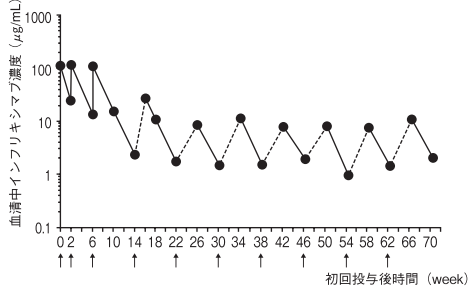
C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

注3）本剤の承認最大用量は1回5mg/kgである。

〈乾癬〉

16.1.9 反復投与における薬物動態

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で62週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された（検証的試験及び継続投与試験）。5mg/kgの反復投与を受けた35例中8例に、本剤に対する抗体が検出された。尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与したとき、14週後から54週後までの投与8週後の血清中濃度（中央値）は0.39μg/mLから2.27μg/mLの範囲で推移した（長期投与試験）。5mg/kgの反復投与を受けた64例中19例に、本剤に対する抗体が検出された。[8.8参照]



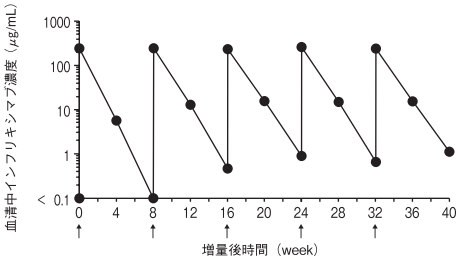
尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン，n=27～35)
↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	70週
投与量	5mg/kg (n＝27～35)	平均値±標準偏差 メジアン	97.18±19.40 98.33	3.34±2.95 2.45	2.16±2.18 1.48	2.22±2.26 2.09

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.10 増量投与における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者の5mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は定量限界（0.1μg/mL）未満であったが、これら患者に10mg/kgを投与した場合、10mg/kg投与40週後（8週間隔投与）の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は1.10μg/mLまで上昇した。



5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=44～51） ↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			増量 0週Cpre	増量 0週C_{1H}	増量 8週Cpre	増量 16週Cpre	増量 40週
投与量	10mg/kg (n=51～44)	平均値±標準偏差	1.45±2.23	230.99±51.77	2.70±4.05	3.18±4.30	3.60±4.56
		メジアン	0.00	237.99	0.00	0.47	1.10

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

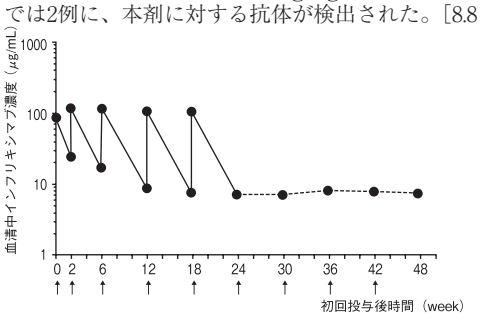
本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者に対して、本剤6mg/kgを4週間隔で反復投与した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）[注4)]は、4.63［0.00～37.69］μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

注4）増量試験の患者（58例、790点）を対象とした母集団薬物動態解析（NONMEM ver. 7.2.0）に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

〈強直性脊椎炎〉

16.1.11 反復投与における薬物動態

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で42週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた33例では2例に、本剤に対する抗体が検出された。［8.8 参照］



強直性脊椎炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=32～33） ↑：レミケード投与

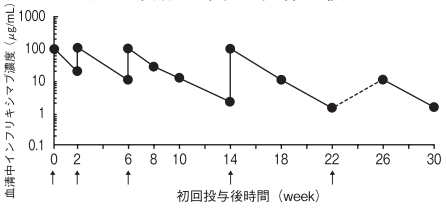
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	24週Cpre	48週
投与量	5mg/kg (n=32～33)	平均値±標準偏差	91.76±21.10	7.40±4.33	6.96±4.48
		メジアン	86.28	7.01	7.37

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

〈潰瘍性大腸炎〉

16.1.12 反復投与における薬物動態

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた104例では10例に本剤に対する抗体が検出された。［8.8 参照］



潰瘍性大腸炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=62～104） ↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	6週Cpre	14週Cpre	22週Cpre	30週
投与量	5mg/kg (n=62～104)	平均値±標準偏差	95.88±21.50	11.09±7.19	3.45±3.98	2.52±2.73	2.46±2.73
		メジアン	93.72	10.88	2.31	1.46	1.46

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

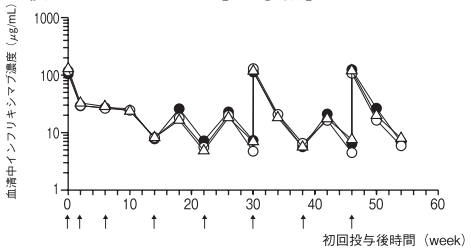
16.1.13 反復投与における薬物動態

ACT1試験において、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に点滴静脈内投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた116例では9例に本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。［8.8 参照］

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

16.1.14 反復投与における薬物動態

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで反復投与したとき、病型別に差は認められず、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた18例において本剤に対する抗体は検出されなかった。［8.8 参照］



腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）
↑：レミケード投与
－●－：腸管型ベーチェット病（n=7～11）
－△－：神経型ベーチェット病（n=2又は3）
－○－：血管型ベーチェット病（n=3又は4）

・腸管型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=8～11)	平均値±標準偏差	114.36±27.22	8.59±4.53	6.72±3.98	6.51±3.96
		メジアン	104.55	7.78	7.30	6.77

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

・神経型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre (n=2)	54週 (n=2)
投与量	5mg/kg (n=2～3)	平均値±標準偏差	116.05±29.09	9.45±4.09	6.99	7.95
		メジアン	130.00	8.40	6.99	7.95

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

・血管型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=4)	平均値±標準偏差	127.09±38.00	8.86±3.27	4.95±1.43	5.62±1.38
		メジアン	117.69	8.18	4.73	5.90

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

16.1.15 増量投与における薬物動態

本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない腸管型ベーチェット病患者3例に本剤10mg/kgを投与したときの8週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。

10mg/kgの投与を受けた3例において本剤に対する抗体は検出されなかった。［8.8 参照］

薬物動態パラメータ※			0週Cpre	0週C_{1H}	8週Cpre	8週C_{1H} (n=1)	16週 (n=1)
投与量	10mg/kg (n=1～3)	平均値±標準偏差	4.38±3.41	209.69±51.45	11.51±6.54	170.77	5.06
		メジアン	4.39	190.57	9.77	-	-

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

※：10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

〈川崎病の急性期〉

16.1.16 単回投与における薬物動態

本剤5mg/kgを単回静脈内投与したときの最高血中濃度（Cmax）は69.80±9.26μg/mL（平均値±標準偏差）、69.73μg/mL（中央値）、消失半減期は179.3±71.2時間（平均値±標準偏差）、183.8時間（中央値）であった。本剤投与56日後には16例中11例の血清中インフリキシマブ濃度が定量下限値（0.1μg/mL）未満であった。5mg/kgの単回投与を受けた16例では7例に本剤に対する抗体が検出された。［8.8 参照］

16.3 分布

ヒトTNFαトランスジェニックマウス及び同系統野生型マウスに、^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度はいずれも心臓、肺、脾臓に高く、腎臓、肝臓、前肢及び後肢に中程度、消化管では比較的低かった。

16.4 代謝

ヒトTNFαトランスジェニックマウスに^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、血清中には主として未変化体が検出され、代謝物は検出されなかった。また、ヒトIgG$_1$と同様に細網内皮系細胞等により体内で分解再吸収されるものと推測される。

16.5 排泄

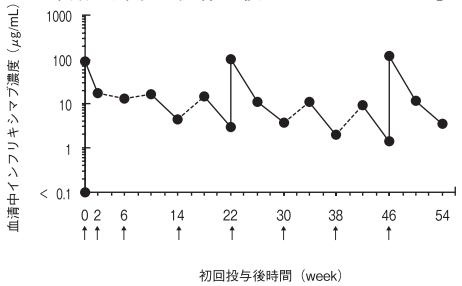
ヒトTNFαトランスジェニックマウスに、^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、投与14日目までの尿及び糞中へは投与放射能量のそれぞれ11.5%及び12.2%が排泄され、総排泄率は23.7%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

〈クローン病〉

(1) 本剤を5mg/kgの用量で3回（0、2、6週）持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。5mg/kgの反復投与を受けた14例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



小児クローン病患者にレミケード5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=8～14，0，22，46週は投与前および投与終了1時間後も表示↑：レミケード投与）

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg（n＝8～14）	平均値±標準偏差 メジアン	91.19±10.60 91.48	4.71±3.36 4.54	4.28±3.32 3.75	4.19±3.69 3.62

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

(2) **増量投与における薬物動態**

本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者5例に本剤10mg/kgを投与したときの8週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。10mg/kgの投与を受けた5例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]

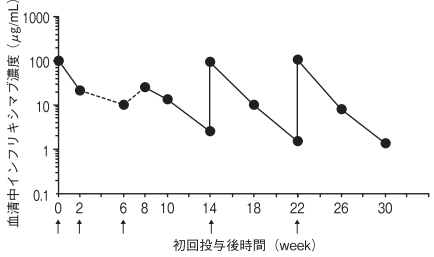
薬物動態パラメータ※			増量 0週Cpre	増量 0週C_{1H}	増量 8週Cpre	増量 16週
投与量	10mg/kg（n＝3～5）	平均値±標準偏差 メジアン	2.85±3.74 0.38	173.87±8.44 173.20	4.57±5.11 1.16	7.82±6.93 9.61

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

※：10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

〈潰瘍性大腸炎〉

(3) 本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた21例では本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



小児の潰瘍性大腸炎の被験者にレミケード5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=14～21）↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	6週Cpre	14週Cpre	22週Cpre	30週
投与量	5mg/kg（n=14～21）	平均値±標準偏差 メジアン	96.18±15.65 97.17	12.34±7.51 10.35	3.30±3.03 2.58	2.68±3.02 1.54	2.74±3.52 1.34

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈クローン病〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（単回投与）

活動期クローン病患者25例を対象とし、本剤1、3、5、10mg/kgを単回投与した。本剤5mg/kgを投与した群のうち、IOIBD指標（投与4週後の値が投与前より2点以上減少もしくは1点以下）では5例中4例、CDAI指標（投与4週後の値が投与前より70ポイント以上減少）では4例中3例が有効であった[2)]。

副作用発現頻度（臨床検査値異常変動は除く）は、本剤5mg/kg投与群で71.4%（5/7例）であった。主な副作用は、眠気42.9%（3/7例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（維持投与）

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し10週までに改善（CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上の減少）を認めた中等から重度のクローン病患者57例に6週以降は8週間隔で46週まで投与し、効果が消失した場合はそれ以降4週間隔で50週まで投与した。54週後の改善率は82.5%（47/57例）、寛解率（CDAI値が150未満）は61.4%であった（4週間隔投与を行った症例も含む）。なお、4週移行例の最終評価時の改善率は83.3%（15/18例）、寛解率は55.6%（10/18例）であった。

副作用発現頻度は、89.1%（57/64例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性53.1%（34/64例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤5mg/kg 8週間隔投与では効果が維持できないクローン病患者39例を対象とし、本剤10mg/kg 8週間隔で32週まで投与した。増量8週時点における10mg/kg投与前からのCDAI値の減少量（中央値及び平均値±標準偏差）は95.0及び103.5±87.2（33例）であり、増量40週時点では95.0及び109.7±98.8（26例）であった。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg 8週間隔投与群で91.5%（65/71例）及び本剤10mg/kg 8週間隔投与群で53.8%（21/39例）であった。主な副作用は、5mg/kg群でDNA抗体陽性25.4%（18/71例）、鼻咽頭炎22.5%（16/71例）、10mg/kg群で鼻咽頭炎10.3%（4/39例）、DNA抗体陽性10.3%（4/39例）であった。

17.1.4 国内試験（増量投与含む）（小児）

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し10週までに改善（PCDAIが15ポイント以上減少、かつ30以下）を認めた中等症から重症の小児のクローン病患者14例に6週以降は8週間隔で46週まで投与し、効果が減弱した場合はそれ以降10mg/kgを8週間隔で46週まで投与した。54週後の改善率は91.7%（11/12例）、寛解率（PCDAI値が10以下）は75.0%（9/12例）であった（10mg/kg 8週間隔投与の増量投与を行った症例も含む）。本剤5mg/kg 8週間隔で効果が減弱した5例において、本剤10mg/kg 8週間隔で投与したとき、増量8週後の寛解率は60.0%（3/5例）であった。

副作用発現頻度は、64.3%（9/14例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性50.0%（7/14例）であった。

〈中等度から重度の活動期にあるクローン病患者〉

17.1.5 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（単回投与）

既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期にあるクローン病患者に、プラセボ及び本剤5mg/kgを単回投与した。その結果、有効率（投与4週後におけるCDAI値が投与前より70ポイント以上減少）はプラセボ群17%（4/24例）に対して、5mg/kg群では81%（22/27例）であり、有意差が認められた[3)]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で44.4%（12/27例）及びプラセボ群で24.0%（6/25例）であった。主な副作用は、本剤投与群でめまい7.4%（2/27例）、疲労感7.4%（2/27例）であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENT Ⅰ試験）

本剤5mg/kgを単回投与し、2週に改善（CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上減少）が認められた活動期クローン病患者に、その後2、6週、以降は8週間隔で46週までプラセボ又は本剤5mg/kg又は10mg/kgを投与した。その結果、初回投与後に認められた効果が消失するまでの期間は本剤維持群で有意に長く（p＝0.002）、その期間はプラセボ維持群19週に対して、5mg/kg、10mg/kg維持群ではそれぞれ38週（p＝0.002）、54週以上（p<0.001）であった[4)]。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg維持群で65.3%（126/193例）、本剤10mg/kg維持群で58.9%（113/192例）、プラセボ維持群で53.2%（100/188例）であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛14.0%（27/193例）、不眠症10.9%（21/193例）、10mg/kg群で頭痛16.1%（31/192例）、咳嗽10.4%（20/192例）であった。

〈外瘻を有するクローン病患者〉

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（3回投与）

既存治療で効果不十分な外瘻を有するクローン病患者に、プラセボ及び本剤5mg/kgを3回（初回、2週後、6週後）投与した。その結果、有効率（連続した2回の観察時に半数以上の瘻孔が閉鎖）はプラセボ群26%（8/31例）に対して、5mg/kg群では68%（21/31例）であり、有意差が認められた[5)]。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg投与群で48.4%（15/31例）、本剤10mg/kg投与群で53.1%（17/32例）、プラセボ群で45.2%（14/31例）であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛16.1%（5/31例）、10mg/kg群で疲労感12.5%（4/32例）であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENTⅡ試験）

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、10週、14週で改善（半数以上の瘻孔が閉鎖）が認められた外瘻を有するクローン病患者に、その後8週間隔で46週までプラセボ又は本剤5mg/kgを投与した。その結果、14週以降の効果消失までの期間（中央値）はプラセボ維持群14週間に対して、5mg/kg維持群は40週間を超え、5mg/kg維持群ではプラセボ維持群と比較して有意に長く効果を維持できることが示された（p＜0.001）[6]。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg維持群で47.1%（65/138例）及びプラセボ維持群で60.4%（87/144例）であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛8.0%（11/138例）、疲労7.2%（10/138例）、悪心6.5%（9/138例）であった。

〈関節リウマチ〉

17.1.9 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、プラセボ及び本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した（二重盲検比較試験）。その結果、14週後のACR基準20%以上改善率は、プラセボ群23.4%（11/47例）に対して、本剤投与群61.2%（30/49例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。

また、この二重盲検比較試験に参加した患者に対して、二重盲検比較試験の用量に関わらず引き続き3mg/kgを8週間隔で4回投与し、初回投与後54週まで評価した（長期投与試験）。その結果、最終投与8週後のACR基準20%以上改善率は53.3%（24/45例）であり、有効性の維持が認められた。

副作用発現頻度（随伴症状）は、本剤3mg/kg投与群で49.0%（24/49例）及びプラセボ群で51.1%（24/47例）であった。主な副作用（随伴症状）は、3mg/kg群で発熱12.2%（6/49例）であった。

17.1.10 国内第Ⅲ相試験（増量試験）

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き3mg/kg、6mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与した。成績は以下のとおりであった。

(1) 増量による効果：54週後のACR-N改善（平均値±SD）は3mg/kg群（99例）51.3±32.1、6mg/kg群（104例）53.8±34.4、10mg/kg群（104例）58.3±31.3であり、10mg/kg群では3mg/kg群に対して有意差が認められた（p＝0.024）。10週後にACR基準20%以上改善を満たさなかった患者の54週後のACR基準20%以上改善率は3mg/kg投与37.5%（9/24例）、6mg/kg投与61.5%（16/26例）、10mg/kg投与61.5%（16/26例）であった。

(2) 関節破壊の進展防止：関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Sharp Score）で評価した結果、本剤投与後の1年間のスコア変化は3mg/kg群0.00、6mg/kg群0.48、10mg/kg群0.00（いずれも中央値）であった。

副作用発現頻度は、86.1%（179/208例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性53.8%（112/208例）であった。

17.1.11 海外第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）

メトトレキサート製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、プラセボ及び本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で54週間反復投与した。成績は下記のとおりであった[7]。

(1) 症状の軽減：54週後のACR基準20%以上改善率は、プラセボ投与群（MTX単独群）17.0%（15/88例）に対し、本剤投与群では41.9%（36/86例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。

(2) 関節破壊の進展防止：投与前から54週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Sharp Score）で評価した結果、プラセボ群が4.00（中央値）悪化したのに対して、本剤投与群は0.50（中央値）であり、有意に関節破壊の進行が抑制された（p＜0.001）。

(3) 身体機能障害の改善：投与前から54週までの日常生活動作（ADL）の改善をHAQスコア（活動制限と介護の必要性等を評価する指標）で評価した結果、プラセボ群0.1（中央値）に対して本剤投与群0.3（中央値）で有意差が認められた（p＜0.001）。また、健康関連QOL（SF-36）の身体的健康サマリースコアの変化は、プラセボ群0.6（中央値）に対して本剤投与群1.2（中央値）であり、有意差が認められた（p＝0.002）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で62.5%（55/88例）及びプラセボ群で44.2%（38/86例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛14.8%（13/88例）であった。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相試験

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した。その結果、14週間あたりの眼発作回数（平均値±SD）は、投与前10.17±10.60回から投与後0.66±0.98回となり、有意に減少した（p＜0.001）。また、14週間あたりの眼発作回数は、投与前後において12例中11例で減少し、そのうち7例で消失した。

副作用発現頻度は、100%（12/12例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性58.3%（7/12例）、皮膚炎41.7%（5/12例）であった。

〈乾癬〉

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12以上）を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与した（検証的試験）。その結果、10週後のPASIスコア75%改善率は、プラセボ群0.0%（0/19例）に対して、本剤投与群68.6%（24/35例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。

尋常性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASIスコアが12以上）、関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上）、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与した（長期投与試験）。その結果、最終評価において、尋常性乾癬患者のPASIスコア75%改善率は54.1%（20/37例）、関節症性乾癬患者のACR基準20%改善率は83.3%（10/12例）、膿疱性乾癬患者と乾癬性紅皮症患者の全般改善度が「消失又は改善」の割合はそれぞれ57.1%（4/7例）、87.5%（7/8例）であった。

副作用発現頻度は、本剤投与群で85.7%（30/35例）及びプラセボ群で36.8%（7/19例）であった。主な副作用は、本剤投与群でDNA抗体陽性68.6%（24/35例）であった。

17.1.14 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤5mg/kg 8週間隔投与では効果が維持できない乾癬患者51例（尋常性乾癬患者31例、関節症性乾癬患者8例、膿疱性乾癬患者7例、乾癬性紅皮症患者5例）を対象とし、本剤10mg/kg 8週間隔で32週まで投与した。PASIスコアは本剤5mg/kg投与前のスコアを基準値とした。増量24週時点におけるPASIスコア75%改善率は尋常性乾癬患者では40.7%（11/27例）、関節症性乾癬患者では42.9%（3/7例）、膿疱性乾癬患者では33.3%（2/6例）、乾癬性紅皮症患者では40.0%（2/5例）であった。

副作用発現頻度は、74.5%（38/51例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性49.0%（25/51例）であった。

17.1.15 海外第Ⅲ相試験（IMPACT2試験）

関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上）を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与した。その結果、14週後のACR基準20%改善率はプラセボ群11.0%（11/100例）に対して、本剤投与群58.0%（58/100例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果、24週後のスコア変化（平均値±標準偏差）はプラセボ群0.82±2.62に対して、本剤投与群－0.70±2.53であり、有意差が認められた（p＜0.001）[8)、9)]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で48.2%（92/191例）及びプラセボ群で26.5%（26/98例）であった（22週まではプラセボ、24週以降は本剤を投与した症例を含む）。主な副作用は、本剤投与群で上気道感染11.0%（21/191例）であった。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.16 国内第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で投与した（非盲検下）。その結果、24週後、48週後のASAS（Assessment in Ankylosing Spondylitis）基準20%以上改善率はそれぞれ97.0%（32/33例）、96.9%（31/32例）であった。

副作用発現頻度は、87.9%（29/33例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性48.5%（16/33例）であった。

17.1.17 海外第Ⅲ相試験（ASSERT試験）

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で投与した。その結果、24週後のASAS基準20%以上改善率はプラセボ群19.2%（15/78例）に対し、本剤投与群では61.2%（123/201例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）[10)]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で64.9%（131/202例）及びプラセボ群で48.0%（36/75例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛7.9%（16/202例）であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.18 国内第Ⅲ相試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者208例を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与し、30週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である8週後のMayoスコア改善率は、プラセボ群35.6%（37/104例）に対し、本剤投与群54.8%（57/104例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（p＝0.005）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で73.1%（76/104例）及びプラセボ群で59.6%（62/104例）であった。主な副作用は、本剤投与群でDNA抗体陽性51.9%（54/104例）であった。

17.1.19 国内小児試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な小児の潰瘍性大腸炎患者21例を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与し、30週後まで有効性を評価した。その結果、CAIスコア寛解率は、投与2週で60.0%（12/20名）となり、投与6、8週共に80.0%（16/20名）と増加し、投与10～30週までの間では64.3～87.5%で推移した。PUCAIスコア寛解率は、投与2週で35.0%（7/20名）となり、投与6、8週共に40.0%（8/20名）と増加し、その後、投与10～30週までの間では28.6～42.9%で推移した。また、Mayoスコアの改善率及び寛解率は、投与30週でそれぞれ42.9%（3/7例）、14.3%（1/7例）であった。

副作用発現頻度は、71.4%（15/21例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性57.1%（12/21例）であった。

17.1.20 海外第Ⅲ相試験（ACT1試験）

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者242例に対し、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週まで投与し、54週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である8週後のMayoスコア改善率は、プラセボ群37.2%（45/121例）に対し、本剤投与群69.4%（84/121例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（p＜0.001）[11]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で48.8%（59/121例）及びプラセボ群で42.1%（51/121例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛9.9%（12/121例）であった。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

17.1.21 国内第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週まで投与した。その結果、腸管型ベーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（内視鏡検査で潰瘍の治癒又は瘢痕化を確認でき、臨床症状が消失し、完全寛解となった患者の割合）は54.5%（6/11例）であった。神経型ベーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（急性型：頭部MRI画像検査で高信号域の消失及び髄液中の細胞数及びIL-6濃度が投与前よりも低下し、神経症状が消失した患者の割合、慢性進行型：頭部MRI画像検査で脳幹部の更なる萎縮がなく、髄液中のIL-6濃度が投与前よりも低下し、神経症状の悪化がない患者の割合）は33.3%（1/3例）であった。血管型ベーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（PET/CTなどの画像検査結果及び臨床症状が投与前と悪化せず、CRP及びESRが投与前と比較して低下した患者の割合）は100.0%（4/4例）であった。

副作用発現頻度は、66.7%（12/18例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性44.4%（8/18例）であった。

17.1.22 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤5mg/kg 8週間隔で効果が維持できない腸管型ベーチェット病患者3例において、本剤10mg/kg 8週間隔で投与したとき、臨床症状や炎症マーカー等の改善傾向が認められた。

なお、3例に副作用は認められなかった。

〈川崎病の急性期〉

17.1.23 国内第Ⅲ相試験

初回の免疫グロブリン療法で効果不十分な川崎病患者31例に対し、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（VGIH）2g/kg及び本剤5mg/kgを単回投与し、有効性を評価した。主要有効性評価項目である治験薬投与開始48時間以内の解熱率の点推定値（95%信頼区間）は、本剤投与群76.7%（56.6～96.7%）、VGIH群37.0%（11.9～62.1%）であった。また、冠動脈病変発現率はVGIH群20.0%（3/15例）に対し、本剤投与群6.3%（1/16例）であった。

副作用発現頻度は、本剤投与群で68.8%（11/16例）及びVGIH投与群で66.7%（10/15例）であった。主な副作用は、本剤投与群で二本鎖DNA抗体陽性68.8%（11/16例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インフリキシマブはクローン病や関節リウマチの病態形成に密接に関与しているTNF α の作用を阻害する。その機序は可溶性TNF α の生物活性を中和するとともに、膜結合型TNF α 発現細胞をCDC（補体依存性細胞傷害）あるいはADCC（抗体依存性細胞媒介型細胞傷害）により傷害すること、ならびに受容体に結合したTNF α を解離させることによりTNF α の作用を阻害すると考えられている。

18.2 可溶性TNF α 結合作用

可溶性TNF α への結合定数は1.04×10^{10} M^{-1}であった[12]（in vitro）。

18.3 IL-6産生抑制作用

TNF α 刺激による線維芽細胞からのIL-6産生を抑制した[13]（in vitro）。

18.4 膜結合型TNF α 発現細胞に対する傷害作用

ヒトIgG_1のFc領域を有することから、CDC及びADCCにより膜結合型TNF α を発現するTNF α 産生細胞を傷害した[12]（in vitro）。

18.5 受容体結合TNF α 解離作用

TNF α 受容体に結合したTNF α とも結合し、TNF α を受容体から解離させ、接着分子（ICAM-1、VCAM-1）の発現を抑制した（in vitro）。

18.6 TNF α 生物活性に対する中和作用

ヒトTNF α トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用が認められた[13]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）［infliximab (genetical recombination)］

分子量：約149,000

本　質：ヒトIgG_1定常領域及びTNF α 特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

100mg［1バイアル（20mL容器）］

23. 主要文献

1）Westhovens R, et al.:Arthritis Rheum. 2006;54（4）:1075-1086
2）Asakura H, et al.:J Gastroenterol Hepatol. 2001;16（7）:763-769
3）Targan SR, et al.:N Engl J Med. 1997;337（15）:1029-1035
4）Hanauer SB, et al.:Lancet. 2002;359:1541-1549
5）Present DH, et al.:N Engl J Med. 1999;340（18）:1398-1405
6）Sands BE, et al.:N Engl J Med. 2004;350（9）:876-885
7）Lipsky PE, et al.:N Engl J Med. 2000;343（22）:1594-1602
8）Antoni C, et al.:Ann Rheum Dis. 2005;64（8）:1150-1157
9）van der Heijde D, et al.:Arthritis Rheum. 2007;56（8）:2698-2707
10）van der Heijde D, et al.:Arthritis Rheum. 2005;52（2）:582-591
11）Rutgeerts P, et al.:N Engl J Med. 2005;353（23）:2462-2476
12）Scallon BJ, et al.:Cytokine. 1995;7（3）:251-259
13）Siegel SA, et al.:Cytokine. 1995;7（1）:15-25

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

26.2 製造元

Janssen Biotech, Inc.
ペンシルバニア州（アメリカ）

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

1.8　添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8　添付文書（案）.....1
1.8.1　添付文書（案）.....1
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠.....8
1.8.2.1　効能又は効果（案）.....8
1.8.2.2　設定根拠.....8
1.8.3　用法及び用量（案）並びにその設定根拠.....9
1.8.3.1　用法及び用量（案）.....9
1.8.3.2　設定根拠.....9
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....12

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター、トルツ皮下注 80 mg シリンジの添付文書（案）を以下に示す。

最新の添付文書を参照すること

＊ 20XX 年 XX 月改訂（第 1 版、効能変更）

貯　　法：2～8℃ で保存
有効期間：24 ヵ月

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注)

ヒト化抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体製剤

イキセキズマブ（遺伝子組換え）注射液

日本標準商品分類番号
87 3999

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

Taltz® Subcutaneous Injection Autoinjectors
Taltz® Subcutaneous Injection Syringes

	オートインジェクター	シリンジ
承認番号	22800AMX00440	22800AMX00439
販売開始	2016 年 11 月	2016 年 11 月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

〈効能共通〉

＊1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。
本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。［2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.2、15.1.2 参照］

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

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

1.3 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身治療（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。

〈強直性脊椎炎〉

＊1.4 本剤の治療を開始する前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の適用を十分に勘案すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

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

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トルツ皮下注 80mg オートインジェクター	トルツ皮下注 80mg シリンジ
有効成分	1 シリンジ中　イキセキズマブ（遺伝子組換え）	80mg
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	5.11mg
	無水クエン酸	0.51mg
	塩化ナトリウム	11.69mg
	ポリソルベート 80	0.30mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	トルツ皮下注 80mg オートインジェクター	トルツ皮下注 80mg シリンジ
性状・剤形	無色～微黄色の澄明な液（注射剤）	
pH	5.3～6.1	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1.3～1.6	

＊4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
〇尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
〇強直性脊椎炎

＊5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。
・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者

〈強直性脊椎炎〉

5.2 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

＊6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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

〈強直性脊椎炎〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注

意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［1.1、9.1.1参照］
8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。［1.1、2.2、9.1.2参照］
8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。
8.4 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。［1.1、15.1.2参照］
8.6 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。更に、オートインジェクター又はシリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行い、使用済みのオートインジェクター又はシリンジを廃棄する容器等を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者
症状を悪化させるおそれがある。［1.2、2.1、8.1、11.1.1参照］
9.1.2 結核の既往歴を有する又は結核感染が疑われる患者
(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。［8.2参照］
(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。［1.1、2.2、8.2参照］
・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者
9.1.3 炎症性腸疾患の患者
炎症性腸疾患（クローン病や潰瘍性大腸炎）の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。症状を悪化させるおそれがある。［11.1.4参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトの乳汁への移行や授乳された乳児の血液中への移行の有無は不明であるが、カニクイザルでは乳汁への移行が認められた。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
＊ **11.1.1 重篤な感染症**（0.4%）
ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。［1.2、2.1、9.1.1参照］
11.1.2 重篤な過敏症反応（0.1%）
アナフィラキシー（血管浮腫、蕁麻疹等）等の重篤な過敏症反応があらわれることがある。
11.1.3 好中球数減少（0.5%）
＊ **11.1.4 炎症性腸疾患**（0.4%）
［9.1.3参照］
11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与前の注意
投与30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい。
14.2 薬剤投与時の注意
投与時は以下の点を注意すること。
・注射部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同じ部位の中で繰り返し注射する場合、毎回注射する箇所を変更すること。また、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。
・本剤は1回使用の製剤であり、再利用しないこと。
・160mgを投与する場合は80mgオートインジェクター又はシリンジを2本皮下投与すること。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 免疫原性
(1) 乾癬患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した12週までに患者の9.0%（103/1150例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。また、12週までイキセキズマブを投与され、レスポンダー（12週時にsPGAスコアが0又は1の患者）と判断された患者のうち、再割り付け後、12週以降に80mgを4週間隔で投与した患者の17.3%（57/330例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約1%（25/2293例）に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下及び効果の減弱との関連が認められた。
(2) 日本人の乾癬患者を対象とした長期投与試験において、抗イキセキズマブ抗体は12週までには認められず、12週以降に患者の11.0%（10/91例）に認められたが、中和抗体は確認されなかった。
(3) 乾癬患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した52週までに患者の13.9%（84/606例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約1%（6/606例）に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。
＊ (4) 強直性脊椎炎患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを4週間隔で投与した16週までに患者の5.2%（10/194例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。1.5%（3/194例）に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。
15.1.2 悪性腫瘍発現頻度
(1) 乾癬患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果（延べ投与例数:4204例、総曝露期間:4729.7人年）、本剤投与群において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現率は、0.5/100人年（発現割合:0.5%、23/4204例）であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.14/100人年［95%信頼区間:1.07, 1.20］）と同程度であった[1)]。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.5/100人年（発現割合:0.5%、23/4204例）であった。
＊ (2) 強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果（延べ投与例数:641例、総曝露期間:749.6人年）、本剤投与群に

おいて、悪性腫瘍の発現率は、0.4/100 人年（発現割合:0.5%、3/641 例）であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率（1.05/100 人年［95%信頼区間:0.94, 1.17］）と同程度であった[2]。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。

［1.1、8.5 参照］

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

外国人乾癬患者に本剤 160mg をオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを図 1 及び表 1 に示す。外国人乾癬患者に本剤 160mg を皮下投与したとき、血清中イキセキズマブ濃度は約 4 日で最高値に達した[3]。

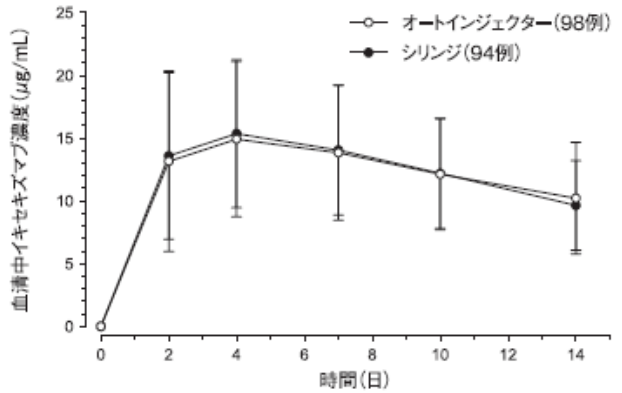


図 1）外国人乾癬患者に本剤 160mg をオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血清中濃度推移(平均値±標準偏差)

表 1）外国人乾癬患者にイキセキズマブ 160mg をオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	オートインジェクター	シリンジ
例数	98	94
C_{max}（μg/mL）	14.8（46）	15.0（45）
C_{14days}（μg/mL）	9.22（51）	8.98（40）
t_{max}[注1)]（day）	4.00（1.88-14.01）	3.97（1.88-13.96）
$AUC_{(0-14days)}$（μg·day/mL）	154（44）	157（41）

幾何平均値（変動係数%）
注 1）中央値（最小値-最大値）

＊ 16.1.2 反復投与

日本人乾癬患者に本剤の 160mg を開始用量とし、2 週目より 80mg を 2 週間隔、12 週以降、80mg を 4 週間隔で皮下投与したときのトラフ濃度は表 2 のとおりであった[4]。

表 2）日本人乾癬患者におけるイキセキズマブ濃度

		2 週 C_{pre}	12 週 C_{pre}	52 週 C_{pre}
乾癬の病型	全体集団	8.69（46.7）[24]	9.35（44.6）[26]	2.57（66.2）[12]
	尋常性乾癬（関節症性乾癬を含む）	8.18（47.7）[19]	9.43（41.0）[20]	2.57（70.2）[11]
	関節症性乾癬	4.94（41.0）[5]	8.04（40.6）[6]	2.23（－）[2]
	膿疱性乾癬	13.3（－）[2]	13.4（－）[2]	－
	乾癬性紅皮症	9.67（32.7）[3]	7.49（66.9）[4]	2.60（－）[1]

C_{pre}：投与前値（μg/mL）
幾何平均値（変動係数%）[例数]

日本人乾癬患者（9 例）に本剤の 160mg を開始用量とし、2 週目より 80mg を 2 週間隔で皮下投与したときの定常状態（投与 24 週時）のトラフ濃度の幾何平均値（変動係数%）は 11.4μg/mL（61%）であった[5]。
強直性脊椎炎患者（42 例）に本剤 80mg を 4 週間隔で皮下投与したときの定常状態のトラフ濃度は約 3～4μg/mL で安定し、16 週時まで維持された[6]。

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析より局面型皮疹を有する乾癬患者のクリアランスは 0.0161L/hr、分布容積は 7.11L、半減期は約 13 日と推定された[7]。局面型皮疹を有する乾癬患者に本剤の 160mg を開始用量とし、2 週目より 80mg を 2 週間隔で皮下投与したときの、母集団薬物動態解析に基づく投与 10～12 週時の薬物動態パラメータの推定値は、表 3 のとおりであった[8]。

表 3）母集団薬物動態解析から得られた推定値

	国際共同試験		国内臨床試験
	日本人	外国人	日本人
例数	9	424	91
C_{max}（μg/mL）	14.9（25.4）	14.4（34.0）	17.1（27.8）
$AUC_{(0-14days)}$（μg・day/mL）	164（27.7）	164（41.5）	195（31.5）
C_{trough}（μg/mL）	8.04（34.8）	8.49（59.3）	10.1（39.1）
$t_{1/2}$[注2)]（days）	11.4（6.40-13.4）	13.2（0.410-44.0）	12.2（5.58-28.5）

幾何平均値（変動係数%）
注 2）中央値（最小値-最大値）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

17.1.1 国際共同第 III 相二重盲検比較試験（UNCOVER-1）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 1296 例（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の 10%以上、かつ PASI スコアが 12 以上。日本人 33 例、うち尋常性乾癬 30 例、関節症性乾癬患者 3 例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）160mg を初回に投与し、その後は 80mg を 2 週間隔又は 4 週間隔[注4)]で皮下投与した（導入投与期間:0～12 週時）。導入投与期間（0～12 週時）でイキセキズマブを投与され、レスポンダー（12 週時に sPGA スコアが 0 又は 1 の被験者）と判断された患者を、12 週時にイキセキズマブ 80mg 4 週間隔投与群、80mg 12 週間隔投与群[注4)]、プラセボ投与群のいずれかに 1:1:1 の比率で再無作為化し投与した（維持投与期間:12～60 週時）。12 週後の PASI スコアがベースラインから 75%以上、90%以上又は 100%改善した患者の割合（以下、それぞれ PASI 75、PASI 90、PASI 100）を表 1 に示す。本剤投与群における 12 週後の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 は、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。再割り付け群の 60 週後の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 についても、同様の結果が認められた（表 2 参照）[9),10)]。

表 1）12 週後の PASI 75、90、100 達成率[注1)]

		本剤 2 週間隔投与	本剤 4 週間隔投与[注4)]	プラセボ	プラセボとの差［95%信頼区間］p 値[注2)]	
					2 週間隔投与	4 週間隔投与
全体集団	PASI 75	89.1%（386/433 例）	82.6%（357/432 例）	3.9%（17/431 例）	85.2%［81.7%, 88.7%］<0.001	78.7%［74.7%, 82.7%］<0.001
	PASI 90	70.9%（307/433 例）	64.6%（279/432 例）	0.5%（2/431 例）	70.4%［66.1%, 74.8%］<0.001	64.1%［59.6%, 68.7%］<0.001
	PASI 100	35.3%（153/433 例）	33.6%（145/432 例）	0%（0/431 例）	35.3%［30.8%, 39.8%］<0.001[注3)]	33.6%［29.1%, 38.0%］<0.001[注3)]
日本人集団	PASI 75	100%（8/8 例）	75.0%（9/12 例）	0%（0/13 例）	100%［100%, 100%］—	75.0%［50.5%, 99.5%］—
	PASI 90	75.0%（6/8 例）	58.3%（7/12 例）	0%（0/13 例）	75.0%［45.0%, 100%］—	58.3%［30.4%, 86.2%］—
	PASI 100	37.5%（3/8 例）	33.3%（4/12 例）	0%（0/13 例）	37.5%［4.0%, 71.0%］—	33.3%［6.7%, 60.0%］—

注1）PASI 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)。
注2）投与群、地域、生物製剤以外の全身療法による治療歴(効果不十分、不耐又は禁忌となった治療が 3 種類以上・3 種類未満)及び体重(100kg 以上・100kg 未満)を説明変数としたロジスティック回帰モデル(全体集団のみ)
注3）ロジスティック回帰モデルで p 値が計算不能であったため、Fisher の直接確率計算を用いた。

注4）本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80mg 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 80mg を 2 週間隔で皮下投与できる。」である。

表 2）60 週後の PASI 75、90、100 達成率[注5)]

		本剤 4 週間隔投与	プラセボ	プラセボとの差［95%信頼区間］
				4 週間隔投与
全体集団	PASI 75	77.7%（178/229 例）	8.8%（20/226 例）	68.9%［62.3%, 75.4%］
	PASI 90	70.7%（162/229 例）	4.4%（10/226 例）	66.3%［59.8%, 72.8%］
	PASI 100	52.0%（119/229 例）	2.7%（6/226 例）	49.3%［42.5%, 56.1%］
日本人集団	PASI 75	100%（5/5 例）	16.7%（1/6 例）	83.3%［53.5%, 100%］
	PASI 90	100%（5/5 例）	16.7%（1/6 例）	83.3%［53.5%, 100%］
	PASI 100	60.0%（3/5 例）	0%（0/6 例）	60.0%［17.1%, 100%］

注5）PASI 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)。

導入投与期間における有害事象の発現頻度は、本剤 2 週間隔投与及びプラセボでそれぞれ 59.4%及び 48.7%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ 1.4%及び 1.2%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ 2.3%及び 1.4%であった。本

剤 2 週間隔投与における主な副作用は、注射部位反応 40 例（9.2%）、注射部位紅斑 27 例（6.2%）であった。

表 3）導入投与期間における有害事象の発現頻度

	本剤 2 週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	59.4% (257/433 例)	48.7% (210/431 例)
重篤な有害事象の発現頻度	1.4% (6/433 例)	1.2% (5/431 例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	2.3% (10/433 例)	1.4% (6/431 例)

維持投与期間における本剤 2 週間隔投与/本剤 4 週間隔投与の有害事象の発現頻度は 79.8%、重篤な有害事象の発現頻度は 5.9%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は 3.4%であった。主な副作用は、鼻咽頭炎 7 例（5.9%）、注射部位反応 4 例（3.4%）であった。

表 4）維持投与期間における有害事象の発現頻度

	本剤 2 週間隔投与/本剤 4 週間隔投与
有害事象の発現頻度	79.8% (95/119 例)
重篤な有害事象の発現頻度	5.9% (7/119 例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.4% (4/119 例)

17.1.2 国際共同第 III 相二重盲検比較試験（IXORA-P）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 1227 例（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の 10%以上、かつ PASI スコアが 12 以上。うち、関節症性乾癬患者 210 例、日本人乾癬患者 16 例を含む）を対象とした二重盲検比較試験を実施した。イキセキズマブ（遺伝子組換え）160mg を初回に投与し、その後は 80mg を 2 週間隔、4 週間隔、又は 2 週間隔への投与間隔短縮が可能な 4 週間隔で皮下投与した（治験薬投与期間:0～52 週時）。

本剤 2 週間隔投与群における 52 週後の sPGA スコアが 0 又は 1 である患者の割合（以下、sPGA（0 又は 1））、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 を表 5 に示す[11]。

表 5）52 週後の各評価指標の達成率[注 6)]

	sPGA(0 又は 1)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
本剤 2 週間隔投与	78.6% (480/611 例)	85.9% (525/611 例)	79.5% (486/611 例)	59.7% (365/611 例)

注6） sPGA(0 又は 1)、PASI 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)。

12 週時でノンレスポンダー（sPGA スコアが 2 以上の被験者）と判断された患者の本剤 2 週間隔投与群における sPGA（0 又は 1）、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率を表 6 に示す[12]。

表 6）12 週時でノンレスポンダーと判断された患者の各評価指標の達成率(本剤 2 週間隔投与)[注 7)]

	sPGA(0 又は 1)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
12 週	0% (0/96 例)	61.5% (59/96 例)	15.6% (15/96 例)	0% (0/96 例)
16 週	43.8% (42/96 例)	75.0% (72/96 例)	41.7% (40/96 例)	4.2% (4/96 例)
52 週	63.5% (61/96 例)	81.3% (78/96 例)	63.5% (61/96 例)	31.3% (30/96 例)

注7） sPGA(0 又は 1)、PASI 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)。

本剤 2 週間隔投与群における 52 週までの有害事象の発現頻度は 74.2%、重篤な有害事象の発現頻度は 5.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は 3.1%であった。主な副作用は、注射部位反応 46 例（7.6%）、注射部位紅斑 18 例（3.0%）であった。

表 7）52 週までの有害事象の発現頻度

	本剤 2 週間隔投与	本剤 4 週間隔投与
有害事象の発現頻度	74.2% (452/609 例)	79.7% (247/310 例)
重篤な有害事象の発現頻度	5.3% (32/609 例)	5.2% (16/310 例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.1% (19/609 例)	1.9% (6/310 例)

17.1.3 国内第 III 相非盲検長期投与試験（UNCOVER-J）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬を含む）、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬（汎発性）患者計 91 例を対象とした 52 週間非盲検長期投与試験を実施した。イキセキズマブ（遺伝子組換え）160mg 初回投与後、80mg を 12 週まで 2 週間隔で投与し、12 週以降 52 週まで 4 週間隔で投与した。乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者における 12 週後の全般改善度が「消失」又は「改善」の割合はそれぞれ 100%（8/8 例）、100%（5/5 例）であった。その効果は 52 週後まで持続し、それぞれ 100%（8/8 例）、100%（5/5 例）であった。関節症性乾癬患者における 12 週後及び 52 週後の ACR20 改善率[注 8)]は、それぞれ 80.0%（4/5 例）、100.0%（5/5 例）であった[13),14)]。

注8） ACR20 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）。

52 週までの有害事象の発現頻度は 86.8%、重篤な有害事象の発現頻度は 3.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は 3.3%であった。主な副作用は、鼻咽頭炎 8 例（8.8%）、注射部位反応 7 例（7.7%）であった。

表 8）52 週までの有害事象の発現頻度

	本剤 2 週間隔投与/本剤 4 週間隔投与
有害事象の発現頻度	86.8% (79/91 例)
重篤な有害事象の発現頻度	3.3% (3/91 例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.3% (3/91 例)

17.1.4 国際共同第 III 相二重盲検比較試験（SPIRIT-P1）

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 417 例（腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ 3 関節以上。日本人 12 例を含む）を対象とした実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）160mg を初回に投与し、その後は 80mg を 2 週間隔又は 4 週間隔[注 12)]で 24 週まで皮下投与した。本剤投与群における 12 週後及び 24 週後の ACR20 改善率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった[15)]。

表 9）12 週後及び 24 週後の ACR20 改善率[注 9)]

	本剤 2 週間隔投与[注 12)]	本剤 4 週間隔投与[注 12)]	プラセボ	プラセボとの差 [95%信頼区間] p 値[注 10)]	
				2 週間隔投与	4 週間隔投与
12 週	60.2% (62/103 例)	57.0% (61/107 例)	31.1% (33/106 例)	29.1% [16.1%, 42.0%] <0.001	25.9% [13.0%, 38.7%] <0.001
24 週	62.1% (64/103 例)	57.9% (62/107 例)	30.2% (32/106 例)	31.9% [19.1%, 44.8%] <0.001	27.8% [15.0%, 40.6%] <0.001

注9） ACR20 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)。

注10） 投与群、地域及び従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴(治療歴なし・過去に使用・現在使用中)を説明変数としたロジスティック回帰モデル

また、24 週後の関節破壊進展を手及び足の X 線スコア（modified Total Sharp Score、mTSS）で評価した結果、イキセキズマブ投与群（2 週間隔投与群及び 4 週間隔投与群）のベースラインからの変化量はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に小さかった。

表 10）24 週後の mTSS におけるベースラインからの変化量

	2 週間隔投与[注 12)]	4 週間隔投与[注 12)]	プラセボ
ベースライン(平均値±標準偏差) (例数)	15.2±28.85 (98)	19.2±32.68 (100)	17.6±28.62 (94)
24 週(平均値±標準偏差) (例数)	14.4±30.71 (80)	16.7±28.65 (76)	17.2±24.53 (59)
変化量(平均値±標準偏差) (例数)	0.1±0.57 (85)	0.1±0.85 (82)	0.5±1.10 (61)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]、p 値[注 11)]	−0.41 [−0.63, −0.19] <0.001	−0.33 [−0.55, −0.10] 0.004	—

注11） 投与群、地域、従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴(治療歴なし・過去に使用・現在使用中)、来院及び来院と投与群の交互作用及びベースラインスコアを説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

24 週までの有害事象の発現頻度は、本剤 2 週間隔投与、本剤 4 週間隔投与及びプラセボでそれぞれ 65.7%、66.4%及び 47.2%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ 2.9%、5.6%及び 1.9%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ 3.9%、1.9%及び 1.9%であった。主な副作用は、本剤 2 週間隔投与では注射部位反応 15 例（14.7%）、注射部位紅斑 13 例（12.7%）、本剤 4 週間隔投与では注射部位反応 12 例（11.2%）、注射部位紅斑 7 例（6.5%）であった。

表 11）24 週までの有害事象の発現頻度

	本剤 2 週間隔投与[注 12)]	本剤 4 週間隔投与[注 12)]	プラセボ
有害事象の発現頻度	65.7% (67/102 例)	66.4% (71/107 例)	47.2% (50/106 例)
重篤な有害事象の発現頻度	2.9% (3/102 例)	5.6% (6/107 例)	1.9% (2/106 例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.9% (4/102 例)	1.9% (2/107 例)	1.9% (2/106 例)

注12) 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80mg 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 80mg を 2 週間隔で皮下投与できる。」である。

〈強直性脊椎炎〉

＊ 17.1.5 国際共同第 III 相二重盲検比較試験（COAST-V）

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs:NSAIDs）治療で効果不十分又は不忍容であった生物学的製剤による治療歴のない強直性脊椎炎患者 341 例（日本人 7 例を含む）を対象とした実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）80mg 又は 160mg[注13)] を初回に投与し、その後は 80mg を 2 週間隔[注13)] 又は 4 週間隔で 16 週まで皮下投与した。本剤 4 週間隔投与群（初回投与 80mg と 160mg の併合）における 16 週後の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった[16)]。

注 13) 本剤の強直性脊椎炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 80mg を 4 週間隔で皮下投与する。」である。

表 12) 16 週後の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率(ITT 集団、NRI)

	本剤 4 週間隔投与	プラセボ	プラセボに対するオッズ比[注14)] [95%信頼区間] 調整 p 値[注14),注15)]
ASAS40	48.1% (39/81 例)	18.4% (16/87 例)	4.45 [2.20, 9.03] p<0.001
ASAS20	64.2% (52/81 例)	40.2% (35/87 例)	2.78 [1.48, 5.24]

注14) 投与群、地域、ベースライン時の CRP を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注15) 試験全体の有意水準は両側 5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された(Biom. J. 2011; 53: 894-913、Stat. Med. 2014; 33: 693-713)。

本剤 4 週間隔投与を 16 週以降継続したときの 52 週時 ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率は、それぞれ 55.1%（43/78 例）及び 67.9%（53/78 例）であり、長期投与による有効性の維持が示された。

16 週までの有害事象の発現頻度は、本剤 4 週間隔投与及びプラセボでそれぞれ 42.0%及び 39.5%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ 1.2%及び 0%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はともに 0%であった。主な副作用は、注射部位紅斑 2 例（2.5%）、上気道感染 1 例（1.2%）であった。

表 13) 16 週までの有害事象の発現頻度

	本剤 4 週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	42.0% (34/81 例)	39.5% (34/86 例)
重篤な有害事象の発現頻度	1.2% (1/81 例)	0% (0/86 例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	0% (0/81 例)	0% (0/86 例)

52 週までの本剤 4 週間隔投与による有害事象の発現頻度は 71.6%、重篤な有害事象の発現頻度は 6.2%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は 1.2% であった。主な副作用は、注射部位紅斑 3 例（3.7%）、注射部位反応 3 例（3.7%）、上咽頭炎 3 例（3.7%）であった。

＊ 17.1.6 外国第 III 相二重盲検比較試験（COAST-W）

NSAIDs 及び TNF 阻害薬治療で効果不十分又は不忍容であった外国人強直性脊椎炎患者 316 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）80mg 又は 160mg[注16)] を初回に投与し、その後は 80mg を 2 週間隔[注16)] 又は 4 週間隔で 16 週まで皮下投与した。本剤 4 週間隔投与群における 16 週後の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった[17)]。

注 16) 本剤の強直性脊椎炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 80mg を 4 週間隔で皮下投与する。」である。

表 14) 16 週後の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率(ITT 集団、NRI)

	本剤 4 週間隔投与	プラセボ	プラセボに対するオッズ比[注17)] [95%信頼区間] 調整 p 値[注17),注18)]
ASAS40	25.4% (29/114 例)	12.5% (13/104 例)	2.41 [1.17, 4.95] p=0.017
ASAS20	48.2% (55/114 例)	29.8% (31/104 例)	2.20 [1.26, 3.84]

注17) 投与群、地域、ベースライン時の CRP、過去に使用した TNF 阻害薬の数を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注18) 試験全体の有意水準は両側 5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された(Biom. J. 2011; 53: 894-913、Stat. Med. 2014; 33: 693-713)。

本剤 4 週間隔投与を 16 週以降継続したときの 52 週時 ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率は、それぞれ 39.8%（39/98 例）及び 61.2%（60/98 例）であり、長期投与による有効性の維持が示された。

16 週までの有害事象の発現頻度は、本剤 4 週間隔投与及びプラセボでそれぞれ 64.0%及び 49.0%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ 3.5%及び 4.8%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ 8.8%及び 1.9%であった。主な副作用は、上気道感染 6 例（5.3%）、注射部位疼痛 4 例（3.5%）であった。

表 15) 16 週までの有害事象の発現頻度

	本剤 4 週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	64.0% (73/114 例)	49.0% (51/104 例)
重篤な有害事象の発現頻度	3.5% (4/114 例)	4.8% (5/104 例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	8.8% (10/114 例)	1.9% (2/104 例)

52 週までの本剤 4 週間隔投与による有害事象の発現頻度は 86.0%、重篤な有害事象の発現頻度は 5.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は 12.3% であった。主な副作用は、上気道感染 10 例（8.8%）、注射部位疼痛 4 例（3.5%）、上咽頭炎 4 例（3.5%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、炎症性サイトカインであるインターロイキン（IL）-17A に対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、自己免疫疾患の発症に関与していると考えられる IL-17A に結合して IL-17A の作用を中和すると考えられる。

18.2 IL-17A に対する結合親和性及び特異性

本剤はヒト IL-17A に高い親和性で結合したが（解離定数:3pM 未満）、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 及び IL-17F には結合しなかった（*in vitro*）[18)]。

18.3 IL-17A 誘導ケモカイン産生に対する阻害作用

In vitro 試験及び IL-17A を投与したマウスにおいて、本剤は IL-17A により誘導されるケモカイン産生を阻害した[18)]。

18.4 薬力学

第 I 相臨床試験で実施した乾癬患者の皮膚生検において、1 日目から 43 日目にかけて表皮厚並びに増殖性ケラチノサイト、T 細胞及び樹状細胞数の用量依存的な減少傾向が認められた[19)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:イキセキズマブ（遺伝子組換え）[Ixekizumab (Genetical Recombination)]〔JAN〕

本　　質:イキセキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-17 抗体の相補鎖決定部、並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり、H 鎖の 227 番目の Ser 残基が Pro に置換され、C 末端の Lys は除去されている。イキセキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イキセキズマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量:約 149,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。
20.2 光の影響を防ぐために、本剤は外箱に入れた状態で遮光保存すること。
20.3 激しく振とうしないこと。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈トルツ皮下注 80mg オートインジェクター〉
1 mL［1 オートインジェクター］
〈トルツ皮下注 80mg シリンジ〉
1 mL［1 シリンジ］

＊ 23. 主要文献

1) Kimball AB, et al.: Br. J. Dermatol. 2014; 170(2): 366-373
2) Moltó A, et al.: Front. Med. 2018; 62(5): 1-10
3) Duffin KC, et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017; 31(1): 107-113
4) 社内資料:乾癬患者を対象とした国内第 III 相試験(2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.9)
5) 社内資料:乾癬患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第 III 相試験(RHBP 試験、IXORA-P)に基づく検討)
6) 社内資料:強直性脊椎炎患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第 III 相試験(RHBV 試験、COAST-V)に基づく検討)
7) 社内資料:乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(外国第 I 相、第 II 相試験及び国際共同第 III 相試験に基づく検討)(2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2.3)
8) 社内資料:乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(国内第 III 相試験に基づく検討)(2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2.3)
9) Imafuku S, et al.: J. Dermatol. 2017; 44(11): 1285-1290

10) Gordon KB, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 375(4): 345-356
11) Langley, R. G. et al.: Br. J. Dermatol. 2018,178(6), 1315-1323
12) 社内資料:中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした二重盲検比較試験(RHBP 試験、IXORA-P)
13) Saeki H, et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015; 29(6): 1148-1155
14) Saeki H, et al.: J. Dermatol. 2017; 44(4): 355-362
15) Mease PJ, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 79-87
16) Van der Heijge D, et al.: Lancet. 2018; published online Oct 22.
17) Deodhar A, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2018; published online Oct 20.
18) Liu L, et al.: J. Inflamm. Res. 2016; 9: 39-50
19) Krueger JG, et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130(1): 145-154

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
0120-360-605
神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

鳥居薬品株式会社　お客様相談室
0120-316-834
東京都中央区日本橋本町 3-4-1

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

26.2 販売提携

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町 3-4-1

® : 登録商標

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 強直性脊椎炎

下線部：追加

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。
・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者
〈強直性脊椎炎〉
5.2 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

下線部：追加

1.8.2.2 設定根拠

本申請効能又は効果は、2 種類以上の非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）による治療効果が不十分又は NSAID 不忍容の既往歴を有する患者を対象とした以下の 2 つの第 III 相試験より得られたイキセキズマブの有効性及び安全性成績に基づき設定した。

- 生物学的製剤による治療経験がない強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同第 III 相、無作為化、実薬及びプラセボ対照、二重盲検試験（I1F-MC-RHBV、以下 RHBV 試験）
- 腫瘍壊死因子阻害剤（抗 TNF 製剤）による治療経験を有する強直性脊椎炎患者を対象とした海外第 III 相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験（I1F-MC-RHBW、以下 RHBW 試験）

両試験では、16 週間のプラセボ対照二重盲検投与期間（盲検投与期間）の後、36 週間の盲検の継続投与期間を設け、イキセキズマブの有効性維持及び長期の安全性を評価した。RHBV 試験及び RHBW 試験のいずれも、イキセキズマブの投与量及び投与方法として、IXE80 mg Q4W 群（初回投与量としてイキセキズマブ 160 mg 又は 80 mg を投与後、80 mg を 4 週間隔で投与）及び IXE80 mg Q2W 群（初回投与量としてイキセキズマブ 160 mg 又は 80 mg を投与後、80 mg を 2 週間隔で投与）を設定した。なお、RHBV 試験では、分析感度を検討する目的で、参照薬としてアダリムマブ 40 mg の 2 週間隔投与を設定した。

イキセキズマブの有効性は、主に RHBV 試験及び RHBW 試験のベースライン（0 週時）から 16 週時までの盲検投与期間及び 16 週時から 52 週時までの継続投与期間の結果をもとに評価した。症状及び徴候、疾患活動性、身体機能、可動性、炎症、及び健康関連 QOL といった疾患の特性を評価する評価項目で、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、プラセボ群と比較して、臨床的に意義のある改善が認められた。また、16 週時に認められた効果は、52 週時まで維持された。

安全性の面では、RHBV 試験及び RHBW 試験、並びに Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set（Primary AS PC）を用いた併合解析において、注射部位反応の発

現割合は IXE80 mg Q2W 群で高かったものの、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群の安全性プロファイルは全般的に同様であった。また、これまでに局面型皮疹を有する乾癬患者及び活動性関節症性乾癬患者で得られている安全性プロファイルと比較しても、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれでも、強直性脊椎炎患者に対する新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、強直性脊椎炎に対するイキセキズマブ投与による治療は有用であると考えられたため、第 1.8.2.1 項の効能又は効果（案）を設定した。

なお、強直性脊椎炎患者を対象とした臨床試験において設定した選択基準等を考慮して、効能又は効果に関連する使用上の注意に、「過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」を設定した。

1.8.3 用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。
なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。
〈強直性脊椎炎〉
通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

下線部：追加

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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

下線部：変更

1.8.3.2 設定根拠

本申請用法及び用量（案）は、強直性脊椎炎患者を対象とした第 III 相試験である RHBV 試験及び RHBW 試験より得られたイキセキズマブの有効性及び安全性成績に基づき設定した。両試

験では、16 週間のプラセボ対照二重盲検投与期間（盲検投与期間）の後、36 週間の盲検の継続投与期間を設け、イキセキズマブの有効性維持及び長期の安全性を評価した。

活動性の強直性脊椎炎患者を対象としたRHBV試験及びRHBW試験では、IXE80 mg Q4W群、IXE80 mg Q2W群のいずれも、プラセボ群と比較して、16週時に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある有効性評価項目の改善が認められたが、16週時又はそれ以前の評価時点で、複数の有効性評価項目で一貫して、IXE80 mg Q4W群とIXE80 mg Q2W群の間に臨床的に意義のある違いは認められなかった。

安全性の面では、RHBV試験及びRHBW試験、並びにPrimary AS PCで注射部位反応の発現割合はIXE80 mg Q2W群で高かったものの、IXE80 mg Q4W群及びIXE80 mg Q2W群の安全性プロファイルは全般的に同様であった。また、これまでに局面型皮疹を有する乾癬患者及び活動性関節症性乾癬患者で得られている安全性プロファイルと比較しても、IXE80 mg Q4W 群及びIXE80 mg Q2W群のいずれでも、強直性脊椎炎患者に対する新たな安全性上の懸念は認められなかった。

RHBV 試験及び RHBW 試験の薬物動態データ及び曝露量―反応データを用いた解析を実施した結果、血清中イキセキズマブ濃度と有効性（ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率）との間に関連性が認められた。16週時のASAS40反応率及びASAS20反応率の静的モデル及びASAS40反応率及びASAS20反応率の経時モデルでの解析結果から、IXE80 mg Q4W投与及びIXE80 mg Q2W投与したときの血清中イキセキズマブ濃度の範囲で平坦な曝露量―反応関係が認められた。したがって、IXE80 mg Q4W投与はIXE80 mg Q2W投与と同様の有効性を有することが示唆された。

以上より、投与頻度の多い80 mgの2週間隔によって追加で得られるベネフィットがないことから、80 mgの4週間隔投与が最適なベネフィット／リスクバランスを達成できると考える。

初回投与量の影響を検討したところ、RHBV試験及びRHBW試験のいずれも、IXE80 mg Q4W群及び IXE80 mg Q2W 群ともに、初回投与量にかかわらず、複数の有効性の評価項目で一貫して、16週時の臨床効果に明らかな差は認められなかった。薬物動態シミュレーションの結果から、初回投与量 160 mg を投与したとき、初回投与量 80 mg と比較して最初の数週間に高いイキセキズマブ濃度を示すと推測された。一方、ASAS40/20 経時モデルを用いた評価からは、ASAS40 及び ASAS20 反応率の経時推移は、初回投与量によらず同様であり、初回投与量 160 mg の投与は有効性の迅速な発現には結びつかないことが示唆された。

イキセキズマブ80 mgの4週間隔投与が最適な投与頻度と考えられたことから、IXE80 mg Q4W群での初回投与量が早期の有効性に及ぼす影響を更に検討した。その結果、抗TNF製剤に対して効果不十分又は不忍容である強直性脊椎炎患者を対象とした RHBW 試験では、初回投与量160 mg の IXE80 mg Q4W 群は、初回投与量 80 mg の IXE80 mg Q4W 群と比較して、hs-CRP を除く評価したすべての有効性の指標（徴候及び症状の評価、疾患活動性、身体機能、並びに健康関連 QOL など）を通じて、一貫して早期の評価時点で数値的に高い有効性が認められた。一方、生物学的製剤による治療経験がない強直性脊椎炎患者を対象としたRHBV試験では、これらの所見は認められなかった。

安全性の面では、RHBV試験及びRHBW試験のいずれも、初回投与量ごとにtreatment-emergent adverse events、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象を評価した結果、初回投与量の違いによる、イキセキズマブの安全性プロファイルへの影響は認められな

かった。また、Primary AS PC でも同様に、初回投与量の違いによる、イキセキズマブの安全性プロファイルへの影響は認められなかった。

このように、抗 TNF 製剤による治療歴を有する強直性脊椎炎患者を対象とした RHBW 試験で、複数の有効性評価項目を用いて疾患に関する様々な効果指標を評価した結果、IXE80 mg Q4W 群の初回投与量 160 mg 投与は、80 mg 投与と比較して早期の時点で数値的に高い改善を示した。しかし、このような初回投与量 160 mg 投与の 80 mg 投与と比較した場合のより高い早期の改善は、RHBW 試験の IXE80 mg Q2W 群並びに RHBV 試験の IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群では認められなかった。したがって、抗 TNF 製剤による治療経験を問わず、強直性脊椎炎患者に対する初回投与量を 80 mg とすることとした。

以上より、既存治療（NSAID 等）で効果不十分な強直性脊椎炎に対するイキセキズマブの有効性及び安全性の観点から、1 回 80 mg の 4 週間隔投与とする第 1.8.3.1 項の用法及び用量（案）を設定した。

なお、RHBV 試験及び RHBW 試験では、IXE80 mg Q4W 継続群の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率は、20 週時頃にプラトーに達した。このことから、16 週時に十分な有効性が認められなかった患者で、その後に 4 週間隔投与を継続したとしても、20 週時以降に効果が発現することは多くないと考えられる。

このため、乾癬患者と同様に、強直性脊椎炎患者でも、本剤による治療開始後 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が望ましいと考え、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に「7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から 20 週以内に得られる。20 週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。」を効能共通として設定した。

また、本剤の強直性脊椎炎患者対象臨床試験において生物学的製剤併用時の有効性及び安全性のデータは得られておらず、生物学的製剤との併用は推奨されないことから、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に「7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。」を効能共通として設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 **〈効能共通〉** **1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。** **本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。［2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.2、15.1.2 参照］** **1.2 重篤な感染症** **ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［2.1、9.1.1、11.1.1 参照］** **〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉** **1.3 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身治療（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。** **〈強直性脊椎炎〉** **1.4 本剤の治療を開始する前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の適用を十分に勘案すること。**	1.1. 感染症の発症等の緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに本剤が使用されるよう注意喚起を設定した。また、本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があるため、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療が開始されるよう注意喚起を設定した。なお、結核の既往歴を有する患者での結核の活動化の可能性や、悪性腫瘍の報告に関して記載した。 1.2. 臨床試験において重篤な感染症の報告例が少数ながらも認められていることから注意喚起を設定した。 1.3. 本剤による乾癬治療開始前の既存の全身療法の適用について注意喚起を設定した。 1.4. 本剤による強直性脊椎炎治療開始前の既存治療薬の適用について注意喚起を設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） **2.1** 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.2、9.1.1、11.1.1 参照］ **2.2** 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、8.2、9.1.2 参照］ **2.3** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する患者	**2.1** 本剤投与により重篤な感染症が悪化する可能性を考慮し禁忌とした。 **2.2** 本剤投与により結核の症状が悪化する可能性を考慮し禁忌とした。 **2.3** 一般に過去に本剤の成分に対し過敏症を発現した場合、本剤の再投与によりさらに重篤な過敏症状を発現する可能性があることから設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 **〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉** **5.1** 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。 ・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者 ・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者 **〈強直性脊椎炎〉** **5.2** 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、	5. 本剤の適用対象患者及び本剤の臨床試験において設定した選択基準等を考慮して設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。	
7. 用法及び用量に関連する注意 **〈効能共通〉** 7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から 20 週以内に得られる。20 週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。 7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。 **〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉** 7.3 投与開始から 12 週以降に 2 週間隔投与で治療反応が得られた場合は、4 週間隔投与への変更を検討すること。なお、4 週間隔投与へ変更後に効果不十分となった患者に対する投与間隔短縮の有効性は確立していない。	7.1 本剤による治療反応が得られる期間の目安について注意喚起を設定した。 7.2 他の生物製剤との併用の経験がなく、また他の生物製剤から期間を置かない切り替えを行った際の安全性及び有効性は確立していないことから設定した。 7.3 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症の治療において、本剤は投与開始から 12 週時点で効果不十分な場合は、2 週間隔投与が可能である。ただし、治療反応が認められた場合は、4 週間隔投与への移行を検討するよう、注意喚起を設定した。また、治療反応が得られ、4 週間隔投与に変更した後に効果不十分となった患者に対しては、2 週間隔投与への投与間隔短縮の有効性を検討した成績は得られていないため、このような患者に対する有効性が確立していない旨、注意喚起を行った。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［1.1、9.1.1 参照］ 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。［1.1、2.2、9.1.2 参照］ 8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。 8.4 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。 8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。［1.1、15.1.2 参照］ 8.6 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副	8.1 本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があることから設定した。 8.2 結核の既往歴を有する患者では、本剤投与により結核を活動化させる可能性を考慮し慎重に投与を行う必要があるため設定した。 8.3 本剤投与中の生ワクチン投与の経験がなく、接種に対する応答が不明なため設定した。 8.4 他の生物製剤との併用の経験がなく、また他の生物製剤から期間を置かない切り替えを行った際の安全性及び有効性は確立していないことから設定した。 8.5 臨床試験において少数ながらも報告例が認められていることから設定した。 8.6 本剤は皮下投与の注射剤であり、医師又は医師の直接の監督のもとで投与することが適切として、注意喚起を設定した。 自己投与の適用については、医師によるその妥当性の検討及び確認が必要であり、医師の管理指導の下で実施することが重要であることから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。更に、オートインジェクター又はシリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行い、使用済みのオートインジェクター又はシリンジを廃棄する容器等を提供すること。	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者** 症状を悪化させるおそれがある。［1.2、2.1、8.1、11.1.1参照］	9.1.1 本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があることから設定した。
9.1.2 結核の既往歴を有する又は結核感染が疑われる患者 (1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。［8.2参照］ (2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。［1.1、2.2、8.2参照］ ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 ・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者	9.1.2 結核の既往歴を有する患者では本剤投与により結核を活動化させる可能性を考慮し、本剤投与前に抗結核薬を原則投与する必要があることから設定した。
9.1.3 炎症性腸疾患の患者 炎症性腸疾患（クローン病や潰瘍性大腸炎）の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。症状を悪化させるおそれがある。［11.1.4 参照］	9.1.3 本剤投与により炎症性腸疾患を悪化させる可能性を考慮し設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった。	9.5 カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験成績から胎児及び出生児へのリスクは低いと考えられるが、妊婦は臨床試験から除外されており、ヒトでの影響を評価するための十分な情報が得られていないため設定した。
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトの乳汁への移行や授乳された乳児の血液中への移行の有無は不明であるが、カニクイザルでは乳汁への移行が認められた。	9.6 臨床データがなく、本剤の乳汁及び胎児への移行は不明であるが、カニクイザルでは乳汁への移行が認められているため設定した。
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9.7 小児等における臨床試験は実施されていないため設定した。
9.8 高齢者 感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。	9.8 高齢者における一般的な注意事項として設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（0.4%）

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

11.1.2 重篤な過敏症反応（0.1%）

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

11.1.3 好中球数減少（0.5%）

11.1.4 炎症性腸疾患（0.4%）

［9.1.3 参照］

11.2 その他の副作用

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

</td><td>

11. 本剤の乾癬患者及び強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照第 III 相臨床試験を併合した集計及び本剤の CCDS の記述等に基づき、重大な副作用として、重篤な感染症、重篤な過敏症反応、好中球数減少及び炎症性腸疾患を記載した。

</td></tr>
<tr><td>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

14.2 薬剤投与時の注意

投与時は以下の点を注意すること。

・注射部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同じ部位の中で繰り返し注射する場合、毎回注射する箇所を変更すること。また、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。

・本剤は 1 回使用の製剤であり、再利用しないこと。

・160 mg を投与する場合は 80 mg オートインジェクター又はシリンジを 2 本皮下投与すること。

</td><td>

14.1 投与前の準備に関する注意点ついて記載した。

14.2

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

</td></tr>
<tr><td>

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

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

</td><td>

15.1.1 臨床試験において本剤を投与した時の抗イキセキズマブ抗体の発現状況と薬物動態や有効性への影響について明記した。

</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
(2) 日本人の乾癬患者を対象とした長期投与試験において、抗イキセキズマブ抗体は 12 週までには認められず、12 週以降に患者の 11.0%（10/91 例）に認められたが、中和抗体は確認されなかった。 (3) 乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験において、80 mg を 2 週間隔で投与した 52 週までに患者の 13.9%（84/606 例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約 1%（6/606 例）に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。 (4) 強直性脊椎炎患者を対象とした第 III 相臨床試験において、80 mg を 4 週間隔で投与した 16 週までに患者の 5.2%（10/194 例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。1.5%（3/194 例）に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。	
15.1.2 悪性腫瘍発現頻度 (1) 乾癬患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果（延べ投与例数:4204 例、総曝露期間:4729.7 人年）、本剤投与群において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現率は、0.5/100 人年（発現割合:0.5%、23/4204 例）であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.14/100 人年［95%信頼区間:1.07, 1.20］）と同程度であった。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.5/100 人年（発現割合:0.5%、23/4204 例）であった。 (2) 強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果（延べ投与例数:641 例、総曝露期間:749.6 人年）、本剤投与群において、悪性腫瘍の発現率は、0.4/100 人年（発現割合:0.5%、3/641 例）であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率（1.05/100 人年［95%信頼区間:0.94, 1.17］）と同程度であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。 ［1.1、8.5 参照］	15.1.2 臨床試験において本剤を投与した時の悪性腫瘍の発現状況について明記した。
15.1.3 尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。	15.1.3 本剤の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における臨床試験において既存の全身療法や光線療法との併用に関するデータは限られており、安全性や有効性は確立していないことから設定した。

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

1.9　一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書 1
1.9.1　JAN 1
1.9.2　INN 2

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成 27 年 2 月 24 日付薬食審査発 0224 第 1 号により通知された。

JAN：

（日本名）イキセキズマブ（遺伝子組換え）

（英名） Ixekizumab （Genetical Recombination）

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

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

H 鎖

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

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

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

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6492}H_{10012}N_{1728}O_{2028}S_{46}$（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖 $C_{2182}H_{3349}N_{573}O_{678}S_{17}$

L 鎖 $C_{1064}H_{1661}N_{291}O_{336}S_{6}$

化学名又は本質記載：

（日本名）イキセキズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトインターロイキン-17 抗体の相補鎖決定部，並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり，H 鎖の 227 番目の Ser 残基が Pro に置換され，C 末端の Lys は除去されている．イキセキズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．イキセキズマブは，445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

（英名） Ixekizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity determining regions derived from mouse anti-human interleukin-17 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG4, and Ser residue at position 227 is substituted by Pro residue and C-terminus Lys residue is deleted in the H-chains. Ixekizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ixekizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.149,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

1.9.2 INN

INN：ixekizumab

（r-INN List 67，WHO Drug Information, Vol. 26, No. 1, 2012）

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

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 1

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

化学名・別名	イキセキズマブ（遺伝子組換え）及びその製剤
構造式	L 鎖 DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCRSSRSLV HSRGNTYLHW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF IGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCSQSTHLP FTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC H 鎖 QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYSFT DYHIHWVRQA PGQGLEWMGV INPMYGTTDY NQRFKGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARYD YFTGTGVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTKTY TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸； H 鎖 N296：糖鎖結合； H 鎖 G445：部分的プロセシング L 鎖 C219－H 鎖 C133，H 鎖 C225－H 鎖 C225，H 鎖 C228－H 鎖 C228：ジスルフィド結合
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
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、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。
劇薬等の指定	生物由来製品*、劇薬、処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体： イキセキズマブ（遺伝子組換え） 製剤： トルツ皮下注 80mg シリンジ（1 シリンジ中 80 mg 含有） トルツ皮下注 80mg オートインジェクター（1 シリンジ中 80 mg 含有）

毒性

単回投与毒性

動物種	概略の致死量	
	静脈内	皮下
カニクイザル	>50 mg/kg	>50 mg/kg

単回投与毒性試験は実施していないため、8 週間静脈内投与毒性試験及び 39 週間皮下投与毒性試験の初回投与時の結果に基づき記載した。

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
カニクイザル	8 週間	静脈内	0、5、15、50	50	毒性所見なし
カニクイザル	39 週間	皮下	0、0.5、5、50	5	50 mg/kg/週群の 1 例で顕著な投与部位反応。

副作用

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者対象第 III 相無作為化比較試験（国際共同試験）

本剤80 mgを2週間隔により12週間投与した安全性評価対象433例（日本人症例8例を含む）中127例（29.3%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。

副作用発現率　127 例/433 例＝29.3%

副作用の種類	例数（発現率）
注射部位反応	40（9.2%）
注射部位紅斑	27（6.2%）
鼻咽頭炎	7（1.6%）
注射部位疼痛	6（1.4%）
頭痛	5（1.2%）

等

中等症から重症の日本人乾癬患者を対象とした第 III 相多施設共同非盲検長期投与試験（国内試験）

本剤80 mgを2週間隔及び4週間隔で52週間投与した安全性評価対象91例中42例（46.2%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。

副作用発現率　42 例/91 例＝46.2%

副作用の種類	例数（発現率）	副作用の種類	例数（発現率）
鼻咽頭炎	8（8.8%）	好中球減少症	2（2.2%）
注射部位反応	7（7.7%）	下痢	2（2.2%）
注射部位疼痛	4（4.4%）	注射部位腫脹	2（2.2%）
白癬感染	4（4.4%）	胃腸炎	2（2.2%）
ALT 増加	4（4.4%）	爪囲炎	2（2.2%）
関節痛	3（3.3%）	蜂巣炎	2（2.2%）
口腔咽頭痛	3（3.3%）	麦粒腫	2（2.2%）
頭痛	3（3.3%）	鼻炎	2（2.2%）
湿疹	3（3.3%）	高トリグリセリド血症	2（2.2%）
脂漏性皮膚炎	3（3.3%）	蕁麻疹	2（2.2%）
そう痒症	3（3.3%）		

等

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、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験（国際共同試験）

本剤80 mgの3種類の投与法（Q2W、Q4W又はQ4W/Q2W増量）に割付比2：1：1で無作為割付し、52週間投与した安全性評価対象1225例（日本人症例16例を含む）中290例（23.7%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。

	副作用発現率　290 例/1225 例＝23.7% 副作用の種類　　例数（発現率） 注射部位反応　69（5.6%） 上気道感染　　31（2.5%） 注射部位紅斑　23（1.9%） 注射部位疼痛　16（1.3%） 鼻咽頭炎　　15（1.2%） 下痢　　12（1.0%） 等
会社	日本イーライリリー株式会社 製剤：輸入

* 平成 28 年 7 月 4 日付厚生労働省告示第 287 号により指定された。

表 1.10-2　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

化学名・別名	
構造式	
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 強直性脊椎炎 下線部：追加
用法・用量	〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉 通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。 〈強直性脊椎炎〉 通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。 下線部：追加
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	生物学的製剤による治療経験がない活動性の強直性脊椎炎患者対象第 III 相多施設無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（国際共同試験） 本剤80 mgを4週間隔により16週間投与した安全性評価対象81例（日本部分集団症例1例を含む）中10例（12.3%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。 副作用発現率　10 例/81 例＝12.3% 副作用の種類　例数（発現率） 注射部位紅斑　2（2.5%） そう痒症　2（2.5%） 注射部位発疹　1（1.2%） 上咽頭炎　1（1.2%） 上気道感染　1（1.2%） 全身性皮疹　1（1.2%） 脂質異常症　1（1.2%） 好中球減少症　1（1.2%） 狭心症　1（1.2%）
会社	

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

1.12　添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
4.3.1	Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis.	D. Baeten, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2015;373:2534-2548.	参考文献	－
4.3.2	Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study.	D. Baeten, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2018;77:1295-1302.	参考文献	－
4.3.3	Interleukin-23 Mediates the Intestinal Response to Microbial ß-1, 3-Glucan and the Development of Spondyloarthritis Pathology in SKG Mice.	H. Benham, et al.	-	-	-	Arthritis Rheum. 2014;66:1755-1767.	参考文献	－
4.3.4	Role of Interleukin- (IL-) 17 in the Pathogenesis and Targeted Therapies in Spondyloarthropathies.	I. T. Chyuan, et al.	-	-	-	Mediators Inflamm. 2018;2403935.	参考文献	－
4.3.5	Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system.	D. J. Cua, et al.	-	-	-	Nat Rev Immunol. 2010;10:479-489.	参考文献	－
4.3.6	Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans.	S. Cypowyj, et al.	-	-	-	Eur J Immunol. 2012;42:2246-2254.	参考文献	－
4.3.7	The IL-23－IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing.	S. L. Gaffen, et al.	-	-	-	Nat Rev Immunol. 2014;14:585-600.	参考文献	－
4.3.8	Structure and signalling in the IL-17 receptor family.	S. L. Gaffen	-	-	-	Nat Rev Immunol. 2009;9:556-567.	参考文献	－
4.3.9	Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats.	S. Glatigny, et al.	-	-	-	Arthritis Rheum. 2012;64:110-120.	参考文献	－
4.3.10	Th17 cells in immunity to *Candida albicans* .	N. Hernández-Santos, et al.	-	-	-	Cell Host Microbe. 2012;11:425-435.	参考文献	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
4.3.11	Interleukin 17 induces cartilage collagen breakdown: novel synergistic effects in combination with proinflammatory cytokines.	P. J. Koshy, et al.	-	-	-	Ann Rheum Dis. 2002;61: 704-713.	参考文献	－
4.3.12	IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis.	S. Kotake, et al.	-	-	-	J Clin Invest. 1999;103 :1345-1352.	参考文献	－
4.3.13	Interleukin-17 and type 17 helper T cells.	P. Miossec, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2009;361 :888-898.	参考文献	－
4.3.14	Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis.	S. P. Raychaudhuri , et al.	-	-	-	Arthritis Res Ther. 2017;19: 51.	参考文献	－
4.3.15	ß-Glucan triggers spondylarthritis and crohn's disease-like ileitis in SKG mice.	M. Ruutu, et al.	-	-	-	Arthritis Rheum. 2012;64: 2211-2222.	参考文献	－
4.3.16	Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice.	N. Sakaguchi, et al.	-	-	-	Nature. 2003;426 :454-460.	参考文献	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－	無

5.3 臨床試験報告書
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.4.1	バリデーション報告書 AR1827：Method Validation Report Addendum E, Addendum F, and Addendum G. Long Term Stability for the Quantitative Determination of LY2439821 in Human Serum Using an ELISA	[redacted] (Addendum E, Addendum F) and [redacted] (Addendum G)	（20[redacted]年[redacted]月 [Addndeum E]、20[redacted]年[redacted]月 [Addendum F]、20[redacted]年[redacted]月 [Addendum G]）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.4.2	バリデーション報告書184959：Method Validation Report Determination of LY2439821 in Human Serum by ELISA and Addendum I Report Additional Matrix Effects for the Determination of LY2439821 in Human Serum by ELISA	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月[Method Validation Report]、20[redacted]年[redacted][Addendum I Report]）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.3	バリデーション報告書12-196A：Validataion Report Addendum 4. An Affinity Capture Elution Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ACE ELISA) to Detect Human Antibodies against LY2439821 in Human Serum	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
5.3.1.4.4	バリデーション報告書16/189-108：Validation Report Addendum #3. Validation of an Anti-LY2439821 Neutralizing Antibody Assay	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.5.1	ポピュレーションPK試験報告書：Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analysis in Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis (Studies I1F-MC-RHBV and I1F-MC-RHBW)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.1.1	治験総括報告書I1F-MC-RHBV試験（16週時）：A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis	[redacted]	2016年[redacted]月～2017年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内外	社内報	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.1.2	治験総括報告書補遺I1F-MC-RHBV試験（24週時）：A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis	[redacted]	2016年[redacted]月～2018年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.5.1.1.3	治験総括報告書I1F-MC-RHBV試験（52週時）：A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis	[redacted]	2016年[redacted]月～2018年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.5.1.1.4	治験総括報告書補遺I1F-MC-RHBV試験（52週時）：A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis	[redacted]	2016年[redacted]月～2018年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.5.1.2.1	治験総括報告書I1F-MC-RHBW試験（16週時）：A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in TNFi-Experienced Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis	[redacted]	2016年[redacted]月～2018年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.2.2	治験総括報告書I1F-MC-RHBW試験（52週時）：A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in TNFi-Experienced Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis	[redacted]	2016年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.3.1	解析結果報告書：Integrated Summary of Efficacy	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
5.3.5.3.2	解析結果報告書：Integrated Summary of Safety	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
5.3.5.3.3	解析結果報告書：Four-Month Update of Safety Information	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
5.3.5.3.4	解析結果報告書：Additional analysis	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.6.1	IXEKIZUMAB (LY2439821) PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) in the Format of ICH E2C (R2); Reporting Period: [redacted] through [redacted]	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
5.3.6.2	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書；調査単位期間 [redacted] 年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly Japan K.K.	国内	社内報	参考資料	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録
5.3.7.1 症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.1.1.1	症例一覧表 I1F-MC-RHBV試験（16週時）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.1.1.2	症例一覧表 I1F-MC-RHBV試験（52週時）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.1.2.1	症例一覧表 I1F-MC-RHBW試験（16週時）	－	－	－	国外	社内報	評価資料	無
5.3.7.1.2.2	症例一覧表 I1F-MC-RHBW試験（52週時）	－	－	－	国外	社内報	評価資料	無

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.2.1.1	有害事象発現症例一覧表 I1F-MC-RHBV試験（16週時）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.2.1.2	有害事象発現症例一覧表 I1F-MC-RHBV試験（24週時）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.2.1.3	有害事象発現症例一覧表 I1F-MC-RHBV試験（52週時）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.2.2.1	有害事象発現症例一覧表 I1F-MC-RHBW試験（16週時）	－	－	－	国外	社内報	評価資料	無
5.3.7.2.2.2	有害事象発現症例一覧表 I1F-MC-RHBW試験（52週時）	－	－	－	国外	社内報	評価資料	無

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.3.1.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 I1F-MC-RHBV試験（16週時）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.3.1.2	重篤な有害事象発現症例一覧表 I1F-MC-RHBV試験（24週時）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.3.1.3	重篤な有害事象発現症例一覧表 I1F-MC-RHBV試験（52週時）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.3.2.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 I1F-MC-RHBW試験（16週時）	－	－	－	国外	社内報	評価資料	無
5.3.7.3.2.2	重篤な有害事象発現症例一覧表 I1F-MC-RHBW試験（52週時）	－	－	－	国外	社内報	評価資料	無

5.3.7.4 臨床検査値異常症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.4.1.1	臨床検査値異常症例一覧表 I1F-MC-RHBV試験（16週時）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.4.1.2	臨床検査値異常症例一覧表 I1F-MC-RHBV試験（24週時）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.4.1.3	臨床検査値異常症例一覧表 I1F-MC-RHBV試験（52週時）	－	－	－	国内外	社内報	評価資料	無
5.3.7.4.2.1	臨床検査値異常症例一覧表 I1F-MC-RHBW試験（16週時）	－	－	－	国外	社内報	評価資料	無
5.3.7.4.2.2	臨床検査値異常症例一覧表 I1F-MC-RHBW試験（52週時）	－	－	－	国外	社内報	評価資料	無

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
5.4.1	Ankylosing enthesitis associated with up-regulated IFN-gamma and IL-17 production in (BXSB x NZB) F(1) male mice: a new mouse model	Y. Abe, et al.	－	－	－	Mod Rheumatol. 2009;19(3):316-322	参考文献	－
5.4.2	Association of inflammatory bowel disease with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: A nationwide population-based study	J.M. Bae, et al.	－	－	－	Mod Rheumatol. 2017;27(3):435-440	参考文献	－
5.4.3	Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial	D. Baeten, et al.	－	－	－	Lancet. 2013;382(9906):1705-1713	参考文献	－
5.4.4	Secukinumab, and interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis	D. Baeten, et al.	－	－	－	N Engl J Med. 2015;373(26):2534-2548	参考文献	－
5.4.5	The burden of ankylosing spondylitis	A. Boonen and S.M. van der Linden	－	－	－	J Rheumatol Suppl. 2006;78:4-11	参考文献	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
5.4.6	Ankylosing spondylitis	J. Braun and J. Sieper	－	－	－	Lancet. 2007;369(9570):1379-1390	参考文献	－
5.4.7	Treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis	J. Braun and J. Sieper	－	－	－	Clin Exp Rheumatol. 2009;27(4 suppl 55):S146-S147	参考文献	－
5.4.8	Risk of malignancy in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis	C. Deng, et al.	－	－	－	Sci Rep. 2016;6:32063	参考文献	－
5.4.9	Global prevalence of ankylosing spondylitis	L.E. Dean, et al.	－	－	－	Rheumatology (Oxford). 2014;53(4):650-657	参考文献	－
5.4.10	The concept of axial spondyloarthritis: joint statement of the spondyloarthritis research and treatment network and the Assessment of SpondyloArthritis International Society in response to the US Food and Drug Administration's comments and concerns	A. Deodhar, et al.	－	－	－	Arthritis Rheumatol. 2014;66(10):2649-2656	参考文献	－
5.4.11	Safety and efficacy of golimumab administered intravenously in adults with ankylsoing spondylitis: results through week 28 of the GO-ALIVE study	A. Deodhar, et al.	－	－	－	J Rheumatol. 2018;45(3):341-348	参考文献	－
5.4.12	Spondyloarthritis	M. Dougados and D. Baeten	－	－	－	Lancet. 2011;377(9783):2127-2137	参考文献	－
5.4.13	Geoepidemiology: the environment and spondyloarthropathies	M. Ehrenfeld	－	－	－	Autoimmun Rev. 2010;9(5):A325-329	参考文献	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
5.4.14	Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis?	J.K. Eriksson, et al.	－	－	－	Ann Rheum Dis. 2017;76(2):364-370	参考文献	－
5.4.15	Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study	I. Essers, et al.	－	－	－	Ann Rheum Dis. 2016;75(1):203-209	参考文献	－
5.4.16	Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats	S. Glatigny, et al.	－	－	－	Arthritis Rheum. 2012;64(1):110-120	参考文献	－
5.4.17	Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry	B. Glintborg, et al.	－	－	－	Ann Rheum Dis. 2010;69(11):2002-2008	参考文献	－
5.4.18	Disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis	H. Haibel and C. Specker	－	－	－	Clin Exp Rheumatol. 2009:27(4 suppl 55):S159-S163	参考文献	－
5.4.19	Cardiovascular disease and risk factors in patient with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis	C. Han, et al.	－	－	－	J Rheumatol. 2006;33(11):2167-2172	参考文献	－
5.4.20	Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study	N.N. Haroon, et al.	－	－	－	Ann Intern Med. 2015;163(6):409-416	参考文献	－
5.4.21	The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study	M.S. Heiberg, et al.	－	－	－	Arthritis Rheum. 2008;59(2):234-240	参考文献	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
5.4.22	Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society	S. Hukuda, et al.	－	－	－	J Rheumatol. 2001;28(3):554-559	参考文献	－
5.4.23	Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial	R.D. Inman, et al.	－	－	－	Arthritis Rheum. 2008;58(11):3402-3412	参考文献	－
5.4.24	Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures, and clinical parameters in axial spondyloarthritis	G. Kilic, et al.	－	－	－	Medicine (Baltimore). 2014;93(29):e337	参考文献	－
5.4.25	The ASAS Health Index (ASAS HI) – a new tool to assess the health status of patients with spondyloarthritis	U. Kiltz, et al.	－	－	－	Clin Exp Rheumatol. 2014;32(suppl 85):S105-S108	参考文献	－
5.4.26	Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including anklyosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study	R. Landewé, et al.	－	－	－	Ann Rheum Dis. 2014;73(1):39-47	参考文献	－
5.4.27	Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register	E. Lie, et al.	－	－	－	Ann Rheum Dis. 2011;70(1):157-163	参考文献	－
5.4.28	Elevated serum levels of IL-6 and IL-17 may associate with the development of ankylosing spondylitis	W. Liu, et al.	－	－	－	Int J Clin Exp Med. 2015;8(10):17362-17376	参考文献	－
5.4.29	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores	P. Machado, et al.	－	－	－	Ann Rheum Dis. 2011a;70(1):47-53	参考文献	－
5.4.30	Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10	P.M. Machado, et al.	－	－	－	J Rheumatol. 2011b;38(7):1502-1506	参考文献	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
5.4.31	High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis	D. Malesci, et al.	－	－	－	Clin Rheumatol. 2007;26(5):710-714	参考文献	－
5.4.32	The indirect costs of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis	K.P. Malinowski and P. Kawalec	－	－	－	Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015;15(2):285-300	参考文献	－
5.4.33	Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis	Y. Mei, et al.	－	－	－	Clin Rheumatol. 2011;30(2):269-273	参考文献	－
5.4.34	Cardiac involvement in ankylosing spondylitis	Y. Ozkan	－	－	－	J Clin Med Res. 2016;8(6):427-430	参考文献	－
5.4.35	Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis	A. Paine and C.T. Ritchlin	－	－	－	Curr Opin Rheumatol. 2016;28(4):359-367	参考文献	－
5.4.36	The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis	S.P. Raychaudhuri and A. Deodhar	－	－	－	J Autoimmun. 2014;48-49:128-133	参考文献	－
5.4.37	Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey	J. D. Reveille, et al.	－	－	－	Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(6):905-910	参考文献	－
5.4.38	Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis	A. Sepriano, et al.	－	－	－	RMD Open. 2017;3(1):e000396	参考文献	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
5.4.39	Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis	H. Shen, et al.	－	－	－	Arthritis Rheum. 2009;60(6):1647-1656	参考文献	－
5.4.40	Axial spondyloarthritis	J. Sieper and D. Poddubnyy	－	－	－	Lancet. 2017;390(10089):73-84	参考文献	－
5.4.41	The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study	C. Stolwijk, et al.	－	－	－	Ann Rheum Dis. 2015;74(7):1373-1378	参考文献	－
5.4.42	Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	D. van der Heijde, et al.	－	－	－	Arthritis Rheum. 2006;54(7):2136-2146	参考文献	－
5.4.43	2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis	D. van der Heijde, et al.	－	－	－	Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978-991	参考文献	－
5.4.44	Cardiovascular disorders and rheumatic disease	A. Villa-Forte and B.F. Mandell	－	－	－	Rev Esp Cardiol (English Edition). 2011;64(9):809-817	参考文献	－
5.4.45	American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis	M.M. Ward, et al.	－	－	－	Arthritis Rheumatol. 2016;68(2):282-298	参考文献	－
5.4.46	Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis	D. Wendling, et al.	－	－	－	Joint Bone Spine. 2007;74(3):304-305	参考文献	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
5.4.47	Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis	L. Zhang, et al.	－	－	－	PloS One. 2012;7(4):e31000.	参考文献	－

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
4.2 試験報告書

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.2 非対照試験報告書
5.3.5.4 その他の試験報告書
5.3.7.5 臨床検査値変動図